



Aus der Klinik für Innere Medizin (Gastroenterologie)

Direktor: Prof. Dr. med. S. Liebe

Universitätsklinikum Rostock

**Untersuchungen zum Krankheitsverlauf von Patienten
mit Morbus Crohn unter der Therapie mit Adalimumab**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Reichel, Christiane

aus Rostock

Rostock, 2011

urn:nbn:de:gbv:28-diss2014-0070-5



Gutachter:

1. Gutachter: Prof. Dr. med. S. Liebe,
Zentrum für Innere Medizin, Abteilung für Gastroenterologie, Universität Rostock
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. F. Walther,
Kinder- und Jugendklinik, Universität Rostock
3. Gutachter: Prof. Dr. med. M. Lerch,
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A, Universität Greifswald

Datum der Einreichung: 08. November 2011**Datum der Verteidigung:** 05. Februar 2013

In Gedenken Prof. Dr. med. J. Emmrich gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einleitung	1
2 Stand der Forschung zum Morbus Crohn	2
2.1 Historie	2
2.2 Epidemiologie.....	2
2.3 Ätiologie und Pathogenese	4
2.3.1 Genetische Faktoren.....	4
2.3.2 Das gastrointestinale Immunsystem.....	5
2.4 Krankheitsverlauf des Morbus Crohn.....	8
2.4.1 Klinische Symptomatik	8
2.4.2 Verlauf und Klassifikation	10
2.4.3 Intestinale Komplikationen	10
2.4.4 Extraintestinale Manifestationen.....	11
2.5 Diagnostik.....	12
2.5.1 Anamnese und körperliche Untersuchung	12
2.5.2 Labordiagnostik.....	13
2.5.3 Bildgebende Diagnostik	13
2.5.4 Beurteilung der Krankheitsaktivität	14
2.6 Medikamentöse Therapie	16
2.6.1 Glukokortikoide	17
2.6.2 Sulfasalazin/ Aminosalizylsäure (5-ASA)	18
2.6.3 Azathioprin/ 6-Mercaptopurin.....	18
2.6.4 Methotrexat	19
2.6.5 TNF- α -Antikörper	19
2.6.6 Weitere Immunsuppressiva	21
2.7 Chirurgische Therapie	21
2.8 Andere Therapiestrategien.....	22
2.9 Prognose	23
3 Ziel der Arbeit	24
4 Methodik und Statistik	25

4.1	Patientengruppe	25
4.2	Datenerhebung.....	25
4.3	Statistik	28
5	Charakterisierung der Patienten und Ergebnisse.....	30
5.1	Charakterisierung der Patienten.....	30
5.2	Ergebnisse der Adalimumabtherapie.....	34
5.2.1	Therapiestrategien	34
5.2.2	Therapieansprechen.....	36
5.2.3	Therapieansprechen bei Fistelleiden	41
5.2.4	Therapieansprechen in Abhängigkeit verschiedener Parameter	44
5.2.5	Nebenwirkungen der Therapie	46
5.2.6	Glukokortikoidmedikation	50
5.2.7	Krankenhausaufenthaltsdauer	52
6	Diskussion	54
6.1	TNF-alpha in der Pathogenese des Morbus Crohn	54
6.2	Adalimumab	55
6.3	Adalimumab zur Remissionsinduktion und zum Remissionserhalt bei Morbus Crohn	57
6.4	Adalimumab bei fistulierendem Morbus Crohn	65
6.5	Adalimumab bei extraintestinalen Manifestationen	66
6.6	Adalimumab bei Infliximab-vorbehandelten Patienten bei Morbus Crohn	66
6.7	Nebenwirkungen von Adalimumab.....	68
7	Zusammenfassung.....	72
8	Literatur.....	75
9	Thesen	88

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1:	Multifaktorielles Zusammenspiel bei der Pathogenese des MC.....	4
Abbildung 2.2:	Ungleichgewicht von Zytokinen beim MC.....	6
Abbildung 4.1:	Selbst entwickelter Fragebogen zur Datenerhebung bei den 52 untersuchten MC-Patienten	26
Abbildung 5.1:	Verteilung der 52 Patienten in verschiedene Altersgruppen bei der Diagnosestellung.....	30
Abbildung 5.2:	Verteilung der 52 Patienten in verschiedene Altersgruppen bei der ersten Adalimumab-Gabe.....	30
Abbildung 5.3:	Verteilung der 52 Patienten in verschiedene BMI-Gruppen (BMI in kg/m ²)	31
Abbildung 5.4:	Befallsmusterverteilung bei den untersuchten Patienten	32
Abbildung 5.5:	Indikationen zur Adalimumab-Therapie der 52 Patienten.....	33
Abbildung 5.6:	Kumulative Injektionen der 52 Patienten	35
Abbildung 5.7:	Beobachtungsdauer der untersuchten 52 Patienten.....	36
Abbildung 5.8:	Therapieergebnisse der 52 Patienten mit Adalimumab zu verschiedenen Zeitpunkten	38
Abbildung 5.9:	CRP-Wert-Verlauf unter Adalimumab-Therapie bei den 52 Patienten.....	40
Abbildung 5.10:	Ansprechen auf Adalimumab in Anbetracht der Fistelsymptomatik; n=11	42
Abbildung 5.11:	Therapieansprechen nach vier Wochen mit (n=27) und ohne (n=24) vorhergehende Infliximab-Therapie. Unterschiede im Therapieansprechen mit und ohne vorhergehende Infliximab-Therapie waren nicht signifikant (p> 0,05).....	45
Abbildung 5.12:	Häufigkeiten der unter Adalimumab aufgetretenen Infektionen bei 28 Patienten.....	47
Abbildung 5.13:	Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen unter Adalimumab-Therapie bei 52 MC-Patienten	50
Abbildung 5.14:	Veränderung der Glukokortikoid-Medikation von 39 Patienten unter Adalimumab. Patienten benötigten unter Adalimumab signifikant weniger Steroide als ohne dieser Therapie (p= 0,001; Wilcoxon-Test)	51
Abbildung 5.15:	Veränderung der Krankenhausaufenthaltsdauer bei 38 Patienten unter Adalimumab-Therapie. Mittels Adalimumab konnte die Krankenaufenthaltsdauer im ersten Jahr der Therapie reduziert werden (p= 0,003; Wilcoxon-Test).....	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1:	Haupt-Suszeptibilitäts-Loci des MC. Modifiziert nach Bonen und Cho, 2003	5
Tabelle 2.2:	Befallsmuster des MC. Modifiziert nach Rösch, 2009	8
Tabelle 2.3:	Symptome bei Erstmanifestation des MC. Modifiziert nach Koop, 2002.....	9
Tabelle 2.4:	Intestinale Komplikationen beim MC. Modifiziert nach Röher und Horeyseck, 1983; Koop, 2002	11
Tabelle 2.5:	Häufigkeiten von EIMen beim MC. Modifiziert nach Rogler und Schölmerich, 2004	12
Tabelle 2.6:	Autoantikörper bei CEDen. Modifiziert nach Emmrich, 2008.....	13
Tabelle 2.7:	Schema zur Berechnung des CDAI	16
Tabelle 5.1:	Verteilung der 1655 Adalimumab-Injektionen auf die 52 Patienten.....	35
Tabelle 5.2:	Beobachtungsdauer der 52 untersuchten MC-Patienten.....	36
Tabelle 5.3:	Ansprechraten nach verschiedenen Behandlungsdauern (bei Therapiebeginn, nach vier Wochen, drei Monaten, und sechs Monaten n=51; nach zwölf, 18 und 24 Monaten n=52), sowie CDAI-Mittelwerte (gerundet auf ganze Punktewerte) der betrachteten CDAI	37
Tabelle 5.4:	Ansprechraten nach verschiedenen Behandlungsdauern (bei Therapiebeginn, nach vier Wochen, drei Monaten, und sechs Monaten n=51; nach zwölf, 18 und 24 Monaten n=52) unter Berücksichtigung der beobachteten Patienten im Studienzeitraum	39
Tabelle 5.5:	CRP-Verlauf nach verschiedenen Behandlungsdauern (bei Therapiebeginn, nach vier Wochen, drei Monaten, und sechs Monaten n=51; nach zwölf, 18 und 24 Monaten n=52), sowie mittlere beobachtete CRP-Werte. CRP-Werte unter Adalimumab-Therapie waren signifikant kleiner als vor Therapiebeginn ($p< 0,05$).	40
Tabelle 5.6:	CRP-Verlauf nach verschiedenen Behandlungsdauern (bei Therapiebeginn, nach vier Wochen, drei Monaten, und sechs Monaten n=51; nach zwölf, 18 und 24 Monaten n=52) und Therapieabbrecher.....	41
Tabelle 5.7:	Zusammenfassung der elf MC-Patienten mit Fistelindikation (W: weiblich, M: männlich)	43
Tabelle 5.8:	Therapieansprechen zu verschiedenen Zeitpunkten mit und ohne vorhergehende Infliximab-Therapie	45
Tabelle 5.9:	CRP-Mittelwerte zu verschiedenen Zeitpunkten mit und ohne vorhergehende Infliximab-Therapie von n Patienten	46
Tabelle 5.10:	Zusammenfassung der vier Patienten mit Therapieabbruch wegen Adalimumab-Nebenwirkungen; Alter in Jahren bei Therapiebeginn (NW: Nebenwirkung, W: weiblich, M: männlich)	49
Tabelle 6.1:	Zusammenfassung großer randomisierter kontrollierter Studien zum Therapieansprechen von Adalimumab bei MC. Modifiziert nach Van Assche et al., 2007.....	58
Tabelle 6.2:	Ansprechen auf Adalimumab nach vier Wochen in der CLASSIC I-Studie und beim in der vorliegenden Studie analysierten Patientengut.....	60
Tabelle 6.3:	Ansprechen auf Adalimumab in der CLASSIC II-Studie und beim in der vorliegenden Studie analysierten Patientengut	62

Tabelle 6.4:	Ansprechen auf Adalimumab in der CHARM-Studie und beim in der vorliegenden Studie analysierten Patientengut.....	64
--------------	--	----

Abkürzungsverzeichnis

ADHERE	Additional Long-Term Dosing With HUMIRA to Evaluate Sustained Remission and Efficacy in CD
ATI	Antichimärische Antikörper
BMI	Body-Mass-Index
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CARD	Caspase Activation and Recruitment Domain
CASP	Caspase
CDAI	Crohn Disease Activity Index
CED	chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CHARM	Crohn's trial of the fully Human antibody Adalimumab for Remission Maintenance
CLASSIC	CLinical assessment of Adalimumab Safety and efficacy Studied as an Induction therapy in Crohn's disease
CSF	cerebrospinal fluid
CRH	Corticotropin-releasing Hormone
CRP	C-reaktives Protein
CU	Colitis Ulcerosa
EIM	extraintestinale Manifestation
EGFR	epidermal growth factor
GAIN	Gauging Adalimumab Efficacy in Infliximab Nonresponders
GNAI	inhibitory guanine nucleotide binding protein
HGFR	hepatocyte growth factor
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
ICAM	intercellular adhesion molecule
IFN	Interferon
IgG ₁	Immunglobulin G1
IL	Interleukin
LTBH4H	Leukotriene-B4-Hydroxylase
MC	Morbus Crohn
MCP	monocyte chemoattractant protein
MTX	Methotrexat
MUC	Mucin
NOD	Nucleotide-binding Oligomerization Domain
NYHA III/ IV	New York Heart Association-Classification Stadium III/ IV
RCT	Randomized controlled trial
Sc	Subcutan
TBXA2R	Thromboxan-A2-Rezeptor
TCR	T-Zell-Rezeptor
TGF	transforming growth factor
T _H 1	T-Helfer-Zelle Typ 1
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TNF-R	Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor

1 Einleitung

Der Morbus Crohn (MC) ist eine Krankheit, deren Inzidenz in den letzten Jahrzehnten vor allem in den Industrienationen gestiegen ist (Lapidus, 2001).

Der MC, benannt nach dem amerikanischen Arzt Burrill B. Crohn (1884-1984) zählt neben der Colitis Ulcerosa (CU) zu den wichtigsten chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CEDen).

Die Entzündung ist transmural, tritt segmental auf und kann den gesamten Gastrointestinaltrakt von Mund bis Anus betreffen. Komplikationen können beispielsweise in Form von Fistel- und Abszessbildungen auftreten.

Die Behandlung der CED stellt auch in der Gegenwart noch eine große Herausforderung an die Medizin dar und bedarf noch umfassender Forschung.

Der MC ist bisher nicht heilbar und obwohl seine Entdeckung mehr als 70 Jahre zurückliegt (Crohn et al., 1932), ist die Ätiologie unklar. Es stehen heute aber eine Reihe von Medikamenten zur Verfügung, mit denen versucht wird, den Verlauf der Erkrankung günstig zu beeinflussen.

So hat die Behandlung mit Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) - α -Antikörpern bei einigen immunpathogenen Erkrankungen Erfolge gezeigt. TNF- α -Blocker wie Adalimumab und Infliximab zeigten Wirkung bei der Remissionsinduktion und im Langzeit-Remissionserhalt bei Rheumatoider Arthritis (Ancuta et al., 2009), ankylosierender Spondylitis (van der Heijde et al., 2009), Psoriasis-Arthritis und schwerer chronischer Psoriasis (Gordon et al., 2011).

Auch beim Einsatz zur Behandlung des MC zeigten sich Erfolge (Hanauer et al., 2006; Sandborn et al., 2007a), sodass im Juli 2007 die Zulassung von Adalimumab für MC erfolgte. Große Studien wie die CHARM- (Colombel et al., 2007), ADHERE- (Colombel et al., 2009), GAIN- (Sandborn et al., 2007b), CLASSIC I- (Hanauer et al., 2006) und CLASSIC II- (Sandborn et al., 2007a) Studien zeugen von der guten Wirkung und der guten Verträglichkeit dieses Medikaments.

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Studie wurden am ausgewählten Patientengut das Ansprechen auf Adalimumab und der Krankheitsverlauf unter dieser Therapie analysiert.

2 Stand der Forschung zum Morbus Crohn

2.1 Historie

Die ersten schriftlichen Hinweise auf Fälle, die einen MC beschreiben, gehen bis Aretaeus' „Cappadocian“ in die Zeit Hippokrates (ca. 460-370 v. Chr.) zurück (Kirsner, 1988). Jahrhunderte später wurde immer wieder von verdickten, entzündlich veränderten Ilei oder Ulzerationen im Dünndarm und vergrößerten mesenterialen Lymphknoten berichtet. In Schriften von Morgagni 1761, Saunders 1806, Abercrombie 1828, Wilx und Moxon 1875, Dalziel 1913 und Tietze 1920 (Kirsner, 1988) ist beispielsweise davon zu lesen.

Jedoch stellten erst 1932 Burrill B. Crohn und seine Mitarbeiter die „regionale Enteritis“ als eigenständiges Krankheitsbild dar. In ihrem Artikel über 14 beobachtete Fälle konnten sie schon damals einige klassische Merkmale darstellen. Sie beschrieben eine chronische granulomatöse Entzündung bei vor allem jungen Patienten mit Ulzerationen sowie reaktiver Bindegewebsvermehrung, die zu Stenosen und multiplen Fisteln führte. Allerdings sei diese strikt auf den Dünndarm bis zur Bauhin'schen Klappe beschränkt. Damals wie heute galten Diarrhoe, Gewichtsverlust, Unterbauchbeschwerden, Fieber und Anämie zu den Leitsymptomen. Bei der aus einer engen Kooperation zwischen B. Crohn, Ginzburg und Oppenheimer (Gastroenterologen), A. Berg (Chirurg) und P. Klemperer (Pathologe) entstandenen Arbeit (Crohn et al., 1932) verzichtete Berg allerdings auf die Mitautorenschaft, sodass B. Crohn Erstautor des Artikels und damit auch Namensgeber für die Krankheit wurde. Erst später wurde der MC als CED, die auch den Dickdarm (Morson und Lockhart-Mummery, 2003) sowie alle anderen Abschnitte des Verdauungstrakts befallen kann, akzeptiert.

2.2 Epidemiologie

Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass die Inzidenz und Prävalenz der CED MC in den letzten Jahrzehnten zugenommen hat (Ehlin et al., 2003; Lapidus, 2006). Dabei muss allerdings auch bedacht werden, dass sich in den vergangenen Jahren der Kenntnisstand und die diagnostischen Möglichkeiten dieser Krankheit verbessert haben (Ehlin et al., 2003).

Allgemein haben CEDen zugenommen mit einer durchschnittlichen Prävalenz von 0,5% in den nördlichen Teilen der Erde (Lapidus, 2001).

Die geografische Verteilung ist laut Studien unterschiedlich. So existiert bei der Inzidenz ein Nord-Süd-Gefälle nicht nur in Europa (Shivanda et al., 1996), sondern auch in Nordamerika (Loftus et al., 1998; Sonnenberg et al., 1991).

Innerhalb Europas ist für den MC nach bisherigen Forschungen in Amiens im Nordwesten Frankreichs und in Maastrich in den Niederlanden die höchste Inzidenz von 9,2 auf 100.000 Einwohner zu verzeichnen, in Ioannina in Nordwest-Griechenland mit 0,9 auf 100.000 Einwohner dagegen die niedrigste (Shivanda et al., 1996). Deutschland liegt mit 5,2 Erkrankungen je 100.000 Einwohner (Timmer et al., 1999) im Mittelfeld.

Da es sich beim MC um eine chronische Erkrankung handelt, liegt die Prävalenz deutlich höher bei 0,2% der Bevölkerung (Lapidus, 2006).

Quellen belegen eine höhere Inzidenz in westlichen und industrialisierten Nationen. Dies kann zum einen durch Umweltfaktoren, zum anderen aber auch durch das dortige höhere Level des Gesundheitssystems und damit auch der besseren Diagnostik bedingt sein (Karlinger et al., 2000).

Im Allgemeinen besteht im asiatischen Raum eine niedrige Inzidenz an CEDen, jedoch ist diese dort in den letzten Jahren rapide am Ansteigen (Ahuja und Tandon, 2010; Zheng et al., 2010).

Zudem wurde ein Stadt-Land-Gefälle beschrieben. In einer pädiatrischen Studie wurde gezeigt, dass das Aufwachsen in ländlicher Umgebung das Risiko, an einer juvenilen Form des MC zu erkranken, senken könnte (Radon et al., 2007).

Auch in unterschiedlichen ethnischen Gruppen finden sich erhebliche Unterschiede in der Krankheitshäufigkeit. Daten aus den USA deuten darauf hin, dass die Prävalenz des MC bei Kaukasiern und Afroamerikanern signifikant höher ist und bei Amerikanern mit asiatischer und lateinamerikanischer Abstammung deutlich niedriger liegt (Kurata et al., 1992).

Die höchste Inzidenz liegt in Deutschland in der Gruppe der 16- bis 24-Jährigen (Ott et al., 2008), wobei es zur Geschlechterverteilung unterschiedliche Ergebnisse gibt. Während nach Lapidus (Lapidus, 2006) Männer und Frauen etwa gleichhäufig betroffen sein sollen, weisen andere Studien ein 20 bis 30% erhöhtes Risiko für Frauen auf (Langholz, 2010).

Obwohl prinzipiell jeder Teil des Gastrointestinaltraktes befallen sein kann, ist der kolorektale Befall mit 52,3% am häufigsten festgestellt worden, gefolgt vom ileocoecalen Befall mit 28,3%. In den letzten Jahren ist es zu einer Zunahme des kolorektalen Befalls und einer Stabilisierung der Inzidenz der ileocoecalen Krankheit gekommen (Lapidus, 2006).

2.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Ursache, Entstehung und Entwicklung des MC ist derzeitig noch weitgehend unklar. Es ist aber eine Reihe von Umständen bekannt, die bei der Entstehung der Erkrankung von Bedeutung ist.

Bei der Pathogenese werden sowohl genetische Ursachen als auch immunregulatorische Faktoren und Umwelteinflüsse diskutiert (siehe Abbildung 2.1).

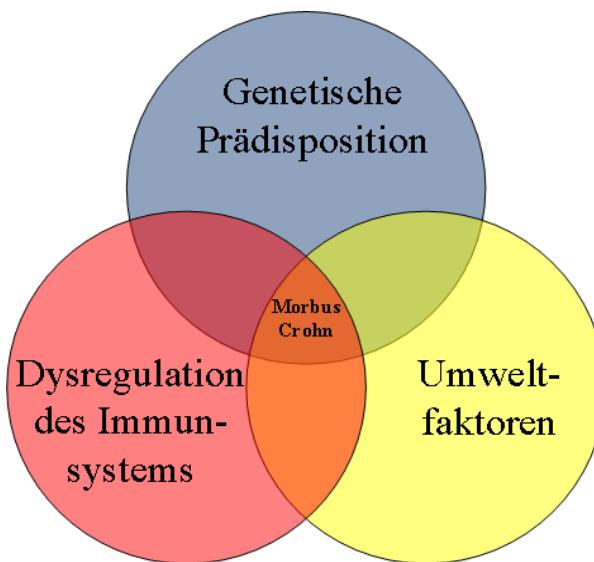


Abbildung 2.1: Multifaktorielles Zusammenspiel bei der Pathogenese des MC

2.3.1 Genetische Faktoren

Der stärkste Risikofaktor scheint eine positive Familienanamnese zu sein (Gearry et al., 2010). Die Krankheit tritt vermehrt familiär gehäuft auf, wobei das Erkrankungsrisiko steigt, je mehr Verwandte ersten Grades ebenfalls an einer CED leiden. Bei ca. 10% der Erkrankten ist eine familiäre Häufung bekannt (Orholm et al., 1991).

Zwillingsstudien zeigen eine höhere Konkordanz bei monozygoten Zwillingen im Vergleich zu dizygoten Zwillingen (Thompson et al., 1996), die jedoch deutlich unter 100% liegt, was belegt, dass genetische Faktoren nicht allein die Ätiologie klären können.

Es konnten bisher mehrere Orte im menschlichen Genom, welche für die Erkrankung relevant zu sein scheinen, durch Genom-Scans identifiziert werden. Folgende Tabelle zeigt Haupt-Suszeptibilitäts-Loci für den MC:

Locus-Bezeichnung	Chromosomenort	Assoziiertes Gen	Quelle
IBD 1	16q12	NOD2/ CARD15	Hugot et al., 1996
IBD 3	6p13	MHC I und II, TNF- α	Duerr et al., 1998
IBD 4	14q11	TCR- α/δ -Komplex	Duerr et al., 2000
IBD 5	5q31-33	IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, CSF-2	Rioux et al., 2000
IBD6	19p13	ICAM-1, C3, TBXA2R, LTB4H	Rioux et al., 2000
Anderer Locus	1p36	TNF-R-Familie, CASP9	Cho et al., 1998
Anderer Locus	7q	MUC-3	Satsangi et al., 1996
Anderer Locus	3p	HGFR, EGFR, GNAI2	Satsangi et al., 1996

Tabelle 2.1: Haupt-Suszeptibilitäts-Loci des MC. Modifiziert nach Bonen und Cho, 2003

Durch genomweite Assoziationsstudien konnten noch einige zusätzliche Suszeptibilitätsloci wie zum Beispiel die Genloci IL-23R, ATG16L1 und IRGM (Wellcome Trust Case Control Consortium, 2007; Duerr et al., 2006), identifiziert werden.

Der IBD1-Locus auf Chromosom 16 ist die bestreplizierte und nur mit MC, nicht jedoch mit CU verbundene Region (Bonen und Cho, 2003). Oben genannte Loci auf den Chromosomen 1, 3, 6, 7 und 19 dagegen spielen auch bei der CU eine Rolle, was sich auch in Familienstudien wiederspiegelt, in denen bei 20% der Fälle MC und CU nebeneinander vorkommen (Binder, 1998).

Eine NOD2-Mutation hat unter anderem zur Folge, dass weniger Defensine als bei Personen ohne Mutation produziert werden (Rogler, 2007). Dadurch kommt es zur Störung des intestinalen Immunsystems, welches allerdings nach dem derzeitigen Stand der Forschung auch ohne diese Mutation beim MC dysreguliert ist (siehe 2.3.2.).

2.3.2 Das gastrointestinale Immunsystem

Die Annahme, dass eine Dysregulation des Immunsystems bei der Pathogenese des MC eine Rolle spielt, ist nahe liegend in Anbetracht der klinischen und histopathologischen Befunde und des Erfolgs einer immunmodulatorischen Therapie.

Die Mukosa des Gastrointestinaltrakts ist ständig einer großen Anzahl von Mikroorganismen ausgesetzt. Eine adäquate Reaktion darauf wird durch das angeborene und erworbene Immunsystem, aber auch durch die intestinale Epithelschicht reguliert. Die Toleranzinduktion verhindert beim gesunden Menschen, dass jedes apathogene Antigen zu einer Aktivierung des Immunsystems mit konsekutiver Entzündung führt. Diese “Hyporeaktivität” wird durch ein verstärkt antiinflammatorisches Zytokinprofil, verminderte Ansprechbarkeit bzw. Anergie und durch eine erhöhte Apoptoserate immunkompetenter Zellen sichergestellt. Bei CEDen ist diese Reaktion allerdings gestört, sodass eine perpetuierte Aktivierung und damit chronische Entzündung entsteht.

Beim MC kommt es durch vermehrte IL-12-Produktion zur Verschiebung zu einer $T_{H}1$ -Zell-dominierten Zellantwort (Monteleone et al., 1997). Dies führt zu einer vermehrten Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine, wie TNF- α und IFN- γ (siehe Abbildung 2.2), gegenüber antiinflammatorischen Zytokinen, wie IL-10, beim gesunden Menschen (Fuss et al., 1996; Plevy et al., 1997).

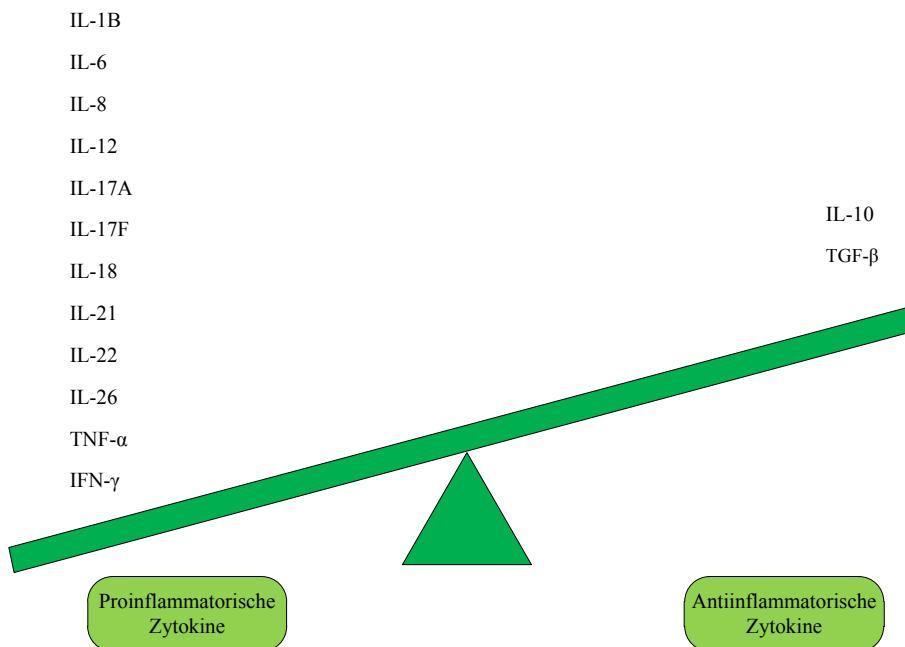


Abbildung 2.2: Ungleichgewicht von Zytokinen beim MC

Des Weiteren wurden bei CEDen veränderte PRR-Profile, welche zur Erkennung bestimmter bakterieller Oberflächenproteine und Aktivierung von Effektormechanismen in der Zelle dienen, nachgewiesen (Cario und Podolsky, 2000). Es wird angenommen, dass bei

Fehlregulation eine überschießende oder inadäquate Immunreaktion ausgelöst wird (Wald et al., 2003).

Wie zuvor schon erwähnt sind auch die Epithelzellen Teil des Abwehrsystems des Gastrointestinaltrakts. Zum einen tragen sie durch mechanische Abdichtung als Barriere ihren Teil bei, zum anderen produzieren sie auch antimikrobielle Substanzen wie Defensine. Beim MC wurden verminderte Spiegel festgestellt, was auf die NOD2-abhängige Produktion zurückgeführt werden kann (Wehkamp et al., 2004). Die Funktion der Tight Junctions wird durch TNF- α geschwächt, die Epithelzellapoptose deutlich verstärkt (Gitter et al., 2000).

Die Tatsache, dass sich die Inzidenzraten bei prädispositionierten Migranten an die des Immigrationslandes angleichen (Loftus, 2004), lässt auf einen starken Einfluss von Umweltfaktoren auf das Erkrankungsrisiko schließen. Sie scheinen die Darmmukosa bzw. Darmflora anzugreifen.

In weiteren Studien wurden verschiedene Faktoren untersucht und identifiziert.

So unterstreicht eine Studie, die zeigt, dass CED gehäuft bei Personen mit übertriebener Mundhygiene auftritt (Singhal et al., 2010), die Hygiene-Hypothese. Diese besagt, dass gesteigerte Hygiene und damit verlangsamter Kontakt mit pathogenen Antigenen aber auch scheinbar CED-protektiven parasitären Organismen zum vermehrten Auftreten von autoimmunen und inflammatorischen Erkrankungen führt. Dies würde auch die höhere Prävalenz in Industrienationen erklären (Karlinger et al., 2000). Jedoch führte der Einsatz von Probiotika, also mit apathogenen Organismen wie Lactobacillus GG und Saccharomyces boulardii angereicherten Nahrungsmitteln, bei Erkrankten zu keinem signifikanten Erfolg (Rolfe et al., 2006).

Dennoch wird die Ernährung als Einflussfaktor diskutiert.

Nahrungsmittelantigene sollen direkt auf das mukosale Immunsystem wirken oder die Darmflora modulieren (Seibold, 2005). Eine fett- und kohlenhydratreiche, ballaststoffarme Ernährung wird für die große Manifestationsrate in industrialisierten Ländern mitverantwortlich gemacht. Einzelne Nahrungsbestandteile konnten bisher jedoch noch nicht eindeutig als Risikofaktoren für CEDen identifiziert werden (Neurath und Schürmann, 2000).

Allerdings wurde in einer 2005 veröffentlichten Studie gezeigt, dass die orale Gabe großer Mengen Omega-3-Fettsäuren im Gegensatz zu Omega-6-Fettsäuren eine Sekretion proinflammatorischer Zytokine inhibiert und damit einen entzündlichen Prozess herab reguliert (Nielsen et al., 2005).

Stillen ab einer Dauer von drei Monaten in der Säuglingszeit wirkt protektiv (Gearry et al., 2010).

Immer wieder wurde auch die Beteiligung von Bakterien bei der Pathogenese des MC diskutiert. Als einzelne mögliche Spezies wurde lange Zeit besonders *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* betrachtet (Autschbach et al., 2005). Ein möglicher kausaler Zusammenhang mit MC scheint mittlerweile aber unwahrscheinlich (Selby et al., 2007).

Rauchen ist bei MC als Risikofaktor für einen schweren Krankheitsverlauf beschrieben (Russel et al., 1998; Kurata et al., 1992), wogegen es bei der CU einen günstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat (Russel et al., 1998). Beim MC erhöht Rauchen das Risiko, operiert zu werden, ein postoperatives Rezidiv oder einen erneuten Krankheitsschub zu erleiden (Thomas et al., 1998). Neben dem Rauchen kann auch die Einnahme oraler Kontrazeptiva das Risiko für einen erneuten Krankheitsschub bzw. die Rezidivrate erhöhen (Timmer et al., 1998; Russel et al., 1996).

Bei manchen Patienten wurde psychosozialer Stress mit der Auslösung eines akuten Schubs von MC in Verbindung gebracht. Ein pathogenetischer Zusammenhang konnte jedoch noch nicht belegt werden (Jantschek et al., 1998).

2.4 Krankheitsverlauf des Morbus Crohn

2.4.1 Klinische Symptomatik

Die Symptome des MC sind sehr heterogen. Typischerweise beinhalten sie aber chronischen Durchfall mit oder ohne Blut- oder Schleimaufslagerungen, abdominelle teils kolikartige Schmerzen bevorzugt im rechten Unterbauch und Gewichtsverlust. Sie sind sehr von der Aktivität des Entzündungsprozesses und dessen Lokalisation (siehe Tabelle 2.2) abhängig.

Befallsmuster	Häufigkeit
Oberer Gastrointestinaltrakt	3-5%
Nur Dünndarm	25-30%
Nur Dickdarm	20-25%
Dünn- und Dickdarmbeteiligung	40-55%
Rektumbeteiligung	10-25%
Anorektale Erkrankung (z. B. Analfisteln, Analfissuren)	30-40%

Tabelle 2.2: Befallsmuster des MC. Modifiziert nach Rösch, 2009

Der MC kann sich im gesamten Gastrointestinaltrakt von der Mundhöhle bis zum Anus manifestieren. Am häufigsten sind das terminale Ileum und das Kolon betroffen. Ein alleiniger Befall des Dünndarms wurde bei 25 bis 30% der Patienten gefunden, während ein isolierter Dickdarmbefall bei etwa 20 bis 25% auftrat. In 40 bis 55% der Fälle waren sowohl Dünnd- als auch Dickdarm beteiligt.

Zur Differenzierung gegenüber selbstlimitierenden infektiösen Durchfallerkrankungen ist chronischer Durchfall als eine verminderte Stuhlkonsistenz in einem Zeitraum von über sechs Wochen definiert (Hoffmann et al., 2008). Auch unspezifische Symptome wie Fieber, Appetitlosigkeit, Übelkeit und allgemeines Krankheitsgefühl treten gehäuft auf.

Eine Leukozytose und Anämie können den Krankheitsschub begleiten.

Durch den Dünndarmbefall kann ein Malassimilationssyndrom entstehen, das in der Kindheit und Adoleszenz mit Wachstumsretardierungen verknüpft sein kann. Vitamin-B₁₂-Mangel mit megaloblastärer Anämie und ein Gallensäureverlustsyndrom mit chologener Diarrhoe, was ein erhöhtes Risiko für Cholesterin-Gallensteine und Oxalat-Nierensteine zur Folge hat, können auftreten.

Im Krankheitsverlauf kommt es häufig zu gastrointestinalen Komplikationen wie Darmstenosen, Fisteln oder Abszessen, seltener auch zu Perforation, lebensbedrohlichen Blutungen, Malignomen oder toxischem Megakolon.

Neben intestinalen Manifestationen kann die Erkrankung auch extraintestinal Symptome zeigen (siehe Tabelle 2.3).

Als seltene Spätkomplikation kann sich eine Amyloidose entwickeln.

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

Tabelle 2.3: Symptome bei Erstmanifestation des MC. Modifiziert nach Koop, 2002

2.4.2 Verlauf und Klassifikation

Meist verläuft die Erkrankung in Schüben und ist durch Perioden des Aufflackerns und relativer Inaktivität mit Beschwerdefreiheit gekennzeichnet. Der spontane klinische Verlauf lässt sich nicht im Voraus bestimmen. Es wird aber versucht, die Aktivität mittels Aktivitätsindizes wie dem Crohn Disease Activity Index (CDAI; siehe 2.5.4) zu objektivieren. Eine systematische Einteilung bezüglich des Alters bei Diagnosestellung, der Lokalisation, des Verlaufs sowie weiterer Eigenschaften wie Geschlecht, ethnische Herkunft und Familienanamnese wurde durch die Vienna-Klassifikation von 1998 vorgenommen (Gasche et al., 2000).

2.4.3 Intestinale Komplikationen

2.4.3.1 Fisteln und Abszesse

Da pathomorphologisch die gesamte Darmwand beim MC erfasst wird, ist die häufigste Komplikation die Fistelbildung. Einer Studie in Olmsted County zu Folge liegt die kumulative Wahrscheinlichkeit innerhalb von zehn Jahren eine Fistel zu entwickeln bei 33%, nach 20 Jahren bei 50%. Am häufigsten sind dabei perianale Fisteln mit einer Wahrscheinlichkeit von 21% nach zehn Jahren und 26% nach 20 Jahren.

Fisteln in die Haut, ein anderes Darmsegment, die Blase, die Scheide etc. können auftreten. Sie sind häufig Ausgangspunkt von Abszedierungen. Ihre Behandlung ist oft schwierig und nach der Studie in Olmsted County bedarf sie in 83% mindestens einer kleinen Operation (Schwartz et al., 2002).

2.4.3.2 Stenosen und Strikturen

Durch entzündliche Schwellungen und bindegewebige Einengungen des Darms können sich Stenosen, die bis zur Ileus-Symptomatik führen, entwickeln. Aus den zunächst entzündlichen reversiblen Stenosen, die oft noch konservativ behandelt werden können, können im Verlauf narbige Strikturen entstehen, die meist endoskopisch dilatiert oder operiert werden müssen.

2.4.3.3 Perforation

Durch Perforation des Darms kann es zu einer als Konglomerattumor imponierenden lokalen Peritonitis kommen. Sie kann spontan oder im Rahmen eines toxischen Megakolons auftreten.

Beim toxischen Megakolon kommt es im Rahmen des Entzündungsprozesses zu einer Darmparalyse und Dilatation des Kolons, welches dann perforieren kann.

2.4.3.4 Malignome

Das Malignomrisiko ist für Dünndarmkarzinome eindeutig erhöht.

Die Inzidenz beträgt 0,08%, während in der Normalbevölkerung die Inzidenz 0,3 auf 100.000 beträgt (Röher und Horeyseck, 1983).

Aus Kohortenstudien wurde auch ein 2,5-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Kolonkarzinoms berechnet. Dabei ist besonders für Patienten mit Kolonbefall das Risiko erhöht, während Patienten mit Ileumbefall kein erhöhtes Kolonkarzinomrisiko tragen (Jess et al., 2005).

Intestinale Komplikation	Häufigkeit
Fisteln	50-70%
Innere Fisteln	25-35%
Enterale Fisteln	ca. 20%
In Nachbarorgane	5-15%
Äußere Fisteln (meist postoperativ)	10-30%
Rektale und anale Fisteln	30%
Stenosen und Strikturen	30-50%
Abszesse	15%
Subileus oder Ileus	35%
Darmblutung	2%
Toxisches Megakolon	0,6%

Tabelle 2.4: Intestinale Komplikationen beim MC. Modifiziert nach Röher und Horeyseck, 1983; Koop, 2002

2.4.4 Extraintestinale Manifestationen

Bei bis zu 80% der an MC erkrankten Patienten manifestiert sich die Krankheit auch extraintestinal (Rösch, 2009). Bisweilen überwiegen extraintestinale Manifestationen (EIMen) (siehe Tabelle 2.5) oder stellen die Primärmanifestation des MC dar und verkomplizieren die Krankheitsdiagnose. Betroffen sind vorwiegend Haut, Augen und Gelenke. Extraintestinale Symptome können sich aber auch an nahezu jedem anderen Organ manifestieren. Sie müssen von Sekundärerkrankungen oder Folgen von CEDen unterschieden werden, da sie einer anderen Therapie bedürfen.

Während Krankheitsfolgen wie Mangelerscheinungen durch Substitutionsmaßnahmen spezifisch therapierbar sind, ist die Therapie von EIMen häufig deutlich schwieriger und komplexer.

Extraintestinale Manifestation	Häufigkeit
Gelenkmanifestation	39,8%
Arthralgie	38,0%
Arthritis	9,0%
Hautläsionen	12,5%
Erythema nodosum	8,6%
Pyoderma gangraenosum	0,4%
Aphthen	4,3%
Augenläsionen	9,3%
Konjunktivitis	7,3%
Iritis	3,0%
Uveitis	0,4%
Leber- und Pankreasbeteiligung	9,3%
Fettleber	2,2%
Hepatitis	3,3%
Pericholangitis	0,8%
Pankreasfunktionsstörung	1,8%

Tabelle 2.5: Häufigkeiten von EIMen beim MC. Modifiziert nach Rogler und Schölmerich, 2004

2.5 Diagnostik

Die Diagnosestellung gestaltet sich häufig als schwieriger, oft langwieriger Prozess, der interdisziplinäre Zusammenarbeit erfordert. Auf Grundlage anamnestischer, labor-diagnostischer, radiologischer, endoskopischer und histologischer Untersuchungen wird die Diagnose des MC gestellt.

2.5.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Eine komplexe Anamnese bietet erste Verdachtsmomente für die Krankheit und sollte eine detaillierte Befragung zu Symptombeginn, Reiseanamnese, Medikamentenanamnese, Nikotinkonsum, Familienanamnese und Exploration von EIMen einschließen.

Bei der körperlichen Untersuchung ist neben der Erfassung des Allgemeinzustands besonders die Palpation des Abdomens und die digital-rektale Untersuchung sowie die perineale und orale Inspektion von Bedeutung.

2.5.2 Labordiagnostik

Spezifische Laborparameter für den MC existieren nicht. Patienten sollten jedoch auf Zeichen der Entzündung, Anämie, Flüssigkeitsdefizit oder Mangelernährung bzw. Malabsorption untersucht werden. Die Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP), des Blutbilds sowie Tests auf mikrobiologische Durchfallerreger sind empfehlenswert.

Der Serum-CRP-Wert korreliert zumindest annäherungsweise mit der durch Aktivitätsindizes wie den CDAI nach Best (siehe 2.5.4) gemessenen Krankheitsaktivität (Zubcevic et al., 2010). Die quantitative Bestimmung von Calprotectin im Stuhl kann bei der Abgrenzung nicht entzündlicher Ursachen der gastrointestinalen Beschwerden hilfreich sein.

Diese Laborparameter differenzieren jedoch nicht zwischen den verschiedenen CEDen.

Bei klinisch, endoskopisch und histologisch schwieriger Differenzierung zwischen MC und CU kann zusätzlich der Nachweis von Antikörpern herangezogen werden (siehe Tabelle 2.6; Emmrich, 2008). Wegen ihrer geringen Sensitivität sind diese allerdings für den Routinegebrauch nicht geeignet.

Autoantikörper	Morbus Crohn	Colitis Ulcerosa	Kontrollen
Antikörper gegen neutrophile Granulozyten (pANCA)	10-20%	50-75%	0-53%
Antikörper gegen Zellmembranen von Hefen (ASCA)	40-75%	10-15%	0-6%
Antikörper gegen Escherichia coli (OmpC)	40-50%	0-5%	0-5%
Antikörper gegen Pseudomonas fluorescens (Anti-I2)	50-60%	0-5%	0-5%
Antiflagellin (Anti-Cbir1)	50%	5-10%	5-15%

Tabelle 2.6: Autoantikörper bei CEDen. Modifiziert nach Emmrich, 2008

2.5.3 Bildgebende Diagnostik

Beim Verdacht auf MC sollten transabdomineller Ultraschall, Ileoskopie mit Biopsien aus dem terminalen Ileum und jedem Kolonsegment sowie eine erweiterte Dünndarmdiagnostik,

beispielsweise durch fraktionierte Magen-Darm-Passage, Enteroklysma nach Sellink, Computertomografie oder Magnetresonanztomografie zu den Basisuntersuchungen gehören, um die Diagnose zu etablieren (Hoffmann et al., 2008). Auch eine Ösophagogastroduodenoskopie kann sich bei Verdacht auf Befall des oberen Gastrointestinaltrakts als sinnvoll erweisen.

Mithilfe der Sonografie können die Ausdehnung von Entzündungsprozessen, aber auch Komplikationen beurteilt werden. Bevorzugt wird sie auch zur Verlaufsbeobachtung eingesetzt, um unnötige Strahlenbelastung zu vermeiden.

Charakteristische Befunde in Biopsien oder Resektaten, die dabei zur Diagnose eines MC herangezogen werden können, sind:

Makroskopisch:

- segmentale, diskontinuierliche Entzündung mit Strukturen, Stenosen, Darmwandverbreiterung
- sklerolipomatöser Überwuchs, Serositis, Darmwandadhäsionen
- Aphthen, lineare und fissurale Ulzerationen, Pflastersteinrelief
- Fisteln
- Ileumbeteiligung, keine regelhafte Rektumbeteiligung
- perianale Läsionen

Mikroskopisch:

- Transmurale, chronische Entzündung mit lymphoiden Aggregaten und Plasmazellen
- Submukosaverbreiterung mit Ödem, Lymphangiektasien, submuköser Fibrose
- neuromatöse Hyperplasie, ggf. Ganglionitis
- transmurale Fissuren und Fisteln
- punktuelle Hämorrhagien
- intramurale Epitheloidzellgranulome (bei etwa 66% der Patienten - Rubio et al., 2007), granulomatöse Lymphadenitis
- fokale Störung der Krypten/ Villusarchitektur

2.5.4 Beurteilung der Krankheitsaktivität

MC zeichnet sich durch eine sehr variable Krankheitsaktivität mit spontanen Exazerbationen und Remissionen aus, die es schwierig machen, die Therapie zu evaluieren. Daher wurden verschiedene Indizes wie der CDAI, der Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) oder der Van-Hees-Index entwickelt. Sie sollen als Instrument zur Einschätzung der

Krankheitsaktivität des MC dienen, und damit auch zur Verlaufs- und Therapiebeobachtung. Krankheitsverläufe sollen durch einheitliche Reihen klinischer Parameter so besser vergleichbar gemacht werden.

Das Ergebnis von Untersuchungen einer Gruppe von Ärzten im Jahre 1970 war der heute noch gebräuchlichste Aktivitätsindex CDAI (Vucelic, 2009; Best et al., 1976). Er eignet sich für den Befall jeglicher Gastrointestinaltraktabschnitte.

Als acht dafür am besten geeignete Variablen wurden identifiziert:

- Anzahl weicher oder flüssiger Stühle in den letzten sieben Tagen
- Abdominelle Schmerzen der letzten sieben Tage
- Subjektives Allgemeinbefinden der letzten sieben Tage
- EIMen (z. B. Fisteln, Arthralgie, Arthritis, Uveitis, Hauterscheinungen, Fieber)
- Einnahme von Antidiarrhoika
- Abdominaler Tastbefund
- Hämatokrit
- Körpergewicht.

Diese werden wie in Tabelle 2.7 gezeigt jeweils mit einem entsprechenden Faktor multipliziert und somit gewichtet, sowohl die subjektiven (Anzahl weicher oder flüssiger Stühle, abdominelle Schmerzen, subjektives Allgemeinbefinden), als auch die objektiven Parameter (EIMen, Einnahme von Antidiarrhoika, abdominaler Tastbefund, Hämatokrit, Körpergewicht).

Trotz der zum Teil sehr subjektiven Erfassung einiger Variablen und der Nichteinbeziehung einiger anderer eventuell bedeutender objektiver Variablen wie die des CRPs (Zubcevic et al., 2010), kann dadurch die Krankheitsbeurteilung etwas standardisiert werden. Somit hat sich dieser Index bewährt.

Index-Werte von 150 und darunter werden mit einem MC in Remission assoziiert. Ein CDAI-Wert darüber zeigt eine aktive Krankheit an und ab Werten größer 450 ist ein schwerer Krankheitsschub definiert (Best et al., 1976).

Es ist relativ leicht den CDAI wie folgt zu berechnen:

	Klinische oder laborchemische Parameter	Wichtungsfaktor	Wertung
1	Anzahl der ungeformten Stuhlgänge in den letzten sieben Tagen	x 2	
2	Bauchschmerzen (0=keine, 1=leicht, 2=mittel, 3=stark) als Summe der letzten sieben Tage	x 5	
3	Allgemeinbefinden (0=gut, 1=beeinträchtigt, 2=schlecht, 3=sehr schlecht, 4=unerträglich) als Summe der letzten sieben Tage	x 7	
4	Anwesenheit von Komplikationen*	x 20	
5	Symptomatische Durchfallbehandlung (mit Loperamid o.ä.)	x 30	
6	Abdominelle Resistenz (0=nein, 2=fraglich, 5=sicher)	x 10	
7	Abweichung des Hämatokrit von 47% bei Männern und 42% bei Frauen	x 6	
8	Prozentuale Abweichung vom Standardgewicht	x 1	
Summe			

*Je ein Punkt wird addiert für jede der folgenden Komplikationen:

- Gelenkschmerzen oder Arthritis
- Hautbeteiligung (Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, oder orale Aphthen)
- Iritis oder Uveitis
- perianaler Befall (Analfissur, perianale Fistel oder perianale Abszesse)
- andere Fisteln
- erhöhte Körpertemperatur ($>37,7^{\circ}\text{C}$) während der letzten sieben Tage.

Tabelle 2.7: Schema zur Berechnung des CDAI

2.6 Medikamentöse Therapie

Bisher kann MC weder medikamentös noch operativ kausal behandelt werden. Daher wird über verschiedene Therapieansätze versucht die klinische Symptomatik möglichst langfristig zu verbessern und so die Lebensqualität zu steigern.

Chirurgische Maßnahmen sollten nur im Falle von Komplikationen nach dem Prinzip einer darmerhaltenden minimal surgery durchgeführt werden. Zudem haben sie eine Bedeutung in der Therapie von anorektalen Abszessen und Fisteln.

In Abstimmung mit dem Patienten richtet sich die medikamentöse Therapie nach der Aktivität des Krankheitsprozesses, dem Befallsmuster, dem Vorhandensein von EIMen, potenziellen Nebenwirkungen und dem Ansprechen auf Behandlungen zuvor. So ist beispielsweise den aktuellsten S3-Leitlinien (Hoffmann et al., 2008) zufolge bei einem MC mit Ileozökalbefall im akuten Schub bei leichter Entzündungsaktivität die Gabe von Budesonid die Therapie der Wahl. Bei leichten Beschwerden kann eine symptomatische Therapie genügen. Bei mäßiger

Entzündungsaktivität sollte vorzugsweise mit Budesonid oder systemisch wirkenden Glukokortikoiden behandelt werden. Antibiotika sollten bei Verdacht auf infektiöse Komplikationen zusätzlich verabreicht werden.

Bei hoher Entzündungsaktivität ist initial mit systemisch wirkenden Glukokortikoiden zu behandeln. Im Falle von inkomplettem Ansprechen sollten zusätzlich Immunsuppressiva wie Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin oder Methotrexat (MTX) eingesetzt werden. Zeigt diese Therapie nicht den gewünschten Erfolg bzw. treten Nebenwirkungen auf und konnten chirurgische Therapieoptionen ausgeschlossen werden, kann eine Behandlung mit TNF- α -Blockern versucht werden. Ein Einsatz dieser vor Immunsuppressiva ist in Einzelfällen auch möglich.

Während das Ziel einer Schubtherapie vor allem in der Symptomlinderung und einer Verhinderung einer weiteren Verschlechterung des Zustands des Patienten besteht, dient eine remissionserhaltende Therapie dazu, die Anzahl der Schübe zu reduzieren. Dabei werden bei chronisch aktivem Verlauf in erster Linie Purinanaloge wie Azathioprin und 6-Mercaptopurin oder MTX eingesetzt.

2.6.1 Glukokortikoide

Obwohl nicht alle Patienten von einer Behandlung mit topischen oder systemischen Steroiden profitieren, bleibt diese doch im akuten Schub der Standard (Hoffmann et al., 2008).

Die Effektivität bei einer großen Zahl von Patienten ist belegt (Malchow et al., 1984), aber etwa 20% sind steroidresistent. Von den übrigen zunächst gut ansprechenden Patienten wurden etwa die Hälfte nach spätestens einem Jahr nach Beendigung der Therapie rückfällig. Im Verlauf zeigten etwa 44% eine verlängerte Steroidantwort, 36% zeigten einen steroidabhängigen Verlauf (Munkholm et al., 1994).

Kortikosteroide binden an einen zytoplasmatischen Glukokortikoidrezeptor, der in allen Zellen einheitlich ist. Diese Tatsache ist für die Vielzahl von Nebenwirkungen an den verschiedenen Organsystemen wie Osteoporose, Hautatrophie und Akne, die nicht selten therapielimitierend sind, verantwortlich. Der Wirkungseintritt von Glukokortikoiden erfolgt schnell innerhalb von Tagen und führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität (Irvine et al., 2000). Kortikosteroide wirken unter anderem über die Hemmung der Prostaglandin- und Leukotriensynthese, Supprimierung der Lymphozytenzahl und -aktivität, Verminderung der Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und Inhibition der Makrophagen- und Mastzellaktivität.

2.6.2 Sulfasalazin/ Aminosalizylsäure (5-ASA)

Wie auch die Kortikosteroide haben Mesalazin und sein Prodrug Sulfasalazin mehrere Angriffspunkte in ihrer Wirkungsweise. 5-Aminosalizylsäure hemmt unter anderem die Produktion proinflammatorischer Zytokine wie IL-1, IL-2 und TNF- α , wirkt als Radikalfänger und hemmt Adhäsion, Chemotaxis und Phagozytose von Lymphozyten und Makrophagen.

Die klinische Bedeutung ist trotz eines statistisch belegten Effekts unklar, da dieser gering ausgeprägt ist (Hanauer und Strömberg, 2004). Ihre antientzündliche Wirkung ist auch in höheren Dosen der Wirkung der Glukokortikoide unterlegen (Lim Hanauer, 2010).

So besteht keine generelle Indikation für Mesalazin-Präparate, eine begleitende Therapie kann sich aber vor allem bei einer Crohn-Colitis mit leichter bis mäßiger Aktivität als sinnvoll erweisen (Hoffmann et al., 2008).

2.6.3 Azathioprin/ 6-Mercaptopurin

Azathioprin und sein Metabolit 6-Mercaptopurin wirken als Purinanaloge zytostatisch. Sie blockieren die Synthese von DNA und RNA und hemmen somit die Vermehrung von B- und T-Zellen und damit das Immunsystem.

Azathioprin braucht zwar mehrere Monate bis es seine volle Wirkung entfaltet, dann aber ist ein statistisch signifikanter Nutzen nachgewiesen. So zeigten beispielsweise in einer Studie von Present et al. 1980 schon 67% der untersuchten Crohn-Patienten eine Verbesserung mit diesem Medikament. Auch seine Effektivität im Fistelverschluss und der Steroiddosisreduktion konnte belegt werden (Present et al., 1980).

Es ist sowohl bei der Remissionsinduktion als auch der Remissionserhaltung erfolgreich (Pearson et al., 2000; Sandborn et al., 2000).

Allerdings muss bei der Anwendung über eine längere Zeit wie auch bei anderen Zytostatika die leicht erhöhte Gefahr von Malignomen bedacht werden (Korelitz et al., 1999) sowie Blutbildveränderungen, allergische Reaktionen und Pankreatitis als unerwünschte Arzneimittelreaktionen (Sandborn et al., 2000).

2.6.4 Methotrexat

MTX ist ein Analogon der Folsäure. Es inhibiert als Folsäure-Antagonist kompetitiv und reversibel das Enzym Dihydrofolat-Reduktase und wirkt dadurch zytostatisch und somit immunsuppressiv.

Es wird bei Patienten angewandt, die auf Azathioprin refraktär oder intolerant reagieren.

Sowohl zur Remissionsinduktion als auch zum Remissionserhalt konnte seine Effektivität nachgewiesen werden (Parker et al., 2010).

In Fallstudien konnte auch ein positiver Effekt in der Fisteltherapie beobachtet werden (Mahadevan et al., 2003).

2.6.5 TNF- α -Antikörper

TNF- α -Antikörper sind biologische Medikamente, die das in der Pathogenese des MC wichtige proinflammatorische Zytokin TNF- α hemmen (siehe 6.1.). Sie binden spezifisch an diesen körpereigenen Entzündungsbotenstoff und verhindern damit dessen Bindung an seine Rezeptoren auf den Körperzellen. In den vergangen Jahren haben sie sich als Standardtherapie bei schweren Verlaufsformen mit auf konventionelle Therapie refraktär reagierenden CEDen etabliert. Aktuell befinden sich drei Substanzen in der klinischen Anwendung (Infliximab, Adalimumab und Certolizumab pegol), weitere, wie Golimumab, finden sich noch in klinischer Erprobung.

2.6.5.1 Infliximab (Remicade®)

Bei diesem TNF- α -Antikörper handelt es sich um einen monoklonalen, chimären Immunglobulin G1 (IgG₁) -Antikörper, der 1999 zur Therapie des schwergradigen, aktiven und fistulierenden MC und 2003 auch für die Erhaltungstherapie des schwergradigen aktiven MC bei Erwachsenen und Kindern über sechs Jahren zugelassen wurde. Er wird in der Regel alle acht Wochen intravenös injiziert, zeigt bei etwa 60% ein initiales Ansprechen (Akobeng und Zachos, 2004) und kann bei 25 bis 30% eine steroidfreie Remission erzielen (Rutgeerts, 1999).

2.6.5.2 Adalimumab (Humira®)

Adalimumab ist der erste auf einer komplett humanen Proteinsequenz beruhende monoklonale TNF- α -Antikörper, der bei der Therapie verschiedener immunpathogener Krankheiten eingesetzt wird.

Auf Basis des klinischen Studienprogramms mit ersten klinischen Studien 1997 wurde er zunächst 2003 zur Behandlung der Rheumatoïden Arthritis zugelassen. Im Jahre 2005 erfolgte die Zulassung zur Therapie der aktiven, progressiven Psoriasis-Arthritis, 2006 für die schwere ankylosierende Spondylitis und 2007 schließlich auch für erwachsene Patienten mit schwergradigem aktiven MC. Die Zulassung wurde 2007 auch noch zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis und 2008 zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis erweitert.

Adalimumab wird in der Regel zu je 40mg alle zwei Wochen subkutan verabreicht. Dies kann selbstständig durch den Patienten erfolgen. Aufgrund der rein humanen Proteinsequenz von Adalimumab wird diesem Antikörper eine bessere Verträglichkeit attestiert als anderen chimären TNF- α -Antikörpern. Im Bereich der Injektionsstelle können jedoch auch hier Injektionsreaktionen auftreten, die mitunter zum Abbruch der Therapie führen. Außerdem ist das Infektionsrisiko unter TNF- α -Antikörper-Therapie erhöht (Marie und Guglielmino, 2010). Reaktivierung einer latenten Tuberkulose zählt zu den Komplikationen einer Adalimumab-Therapie (Hamdi et al., 2006), weshalb eine latente und aktive Tuberkulose genauso wie schwere bzw. opportunistische Infektionen und eine Herzinsuffizienz NYHA III und IV vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden müssen (Ruß und Endres, 2008).

In der Therapie des MC zeigt dieser TNF- α -Antikörper ähnlichen klinischen Erfolg wie Infliximab, jedoch konnte auch nach Therapieversagen von Infliximab eine Wirksamkeit gezeigt werden (Cordero et al., 2011).

Außerdem kann mithilfe von Adalimumab eine Fistelheilung erreicht werden (Colombel et al., 2009) und auch von Erfolgen bei der Behandlung von EIMen wie dem Pyoderma gangraenosum wird berichtet (Zold et al., 2009).

2.6.5.3 Certolizumab pegol (Cimzia®)

Bei Certolizumab handelt es sich um das Fab-Fragment eines rekombinanten, humanisierten monoklonalen Antikörpers, der zur Verlängerung der Halbwertszeit an Polyethylenglykol konjugiert wurde (Chapman et al., 1999).

Trotz nachgewiesener Wirksamkeit (Feagon et al., 2010; Sandborn et al., 2007c) ist er bisher nur in den USA und der Schweiz zugelassen.

Dennoch wird er auch in Deutschland bei Patienten mit aktivem MC, bei denen die sonst übliche Behandlung nicht erfolgreich war, vermehrt eingesetzt.

2.6.6 Weitere Immunsuppressiva

Des Weiteren zählen bei der MC-Behandlung Tacrolimus, Cyclophosphamid, Ciclosporin oder Natalizumab zu den Reservemitteln. Durch ihr hohes Nebenwirkungspotenzial und unzureichende bzw. widersprüchliche Daten aus klinischen Studien kann ihre Anwendung nicht generell empfohlen werden.

So ist auch die Wirkung von Tacrolimus bei MC durch große Studien noch nicht gut erforscht. Single-Center-Studien wie die von Benson et al. aus Nordamerika konnten allerdings den Nutzen bei einigen Patienten bezeugen. Dieser scheint jedoch nicht so groß wie der anderer bei MC üblicherer Medikamente wie Azathioprin oder MTX zu sein (Benson et al., 2008).

In Fällen von Refraktärität bei konventioneller Therapie kann jedoch Tacrolimus als mögliche Alternative betrachtet werden. Der kurz- und mittelfristige Nutzen ist belegt, bedarf aber noch Studien über einen längeren Zeitraum (Ng et al., 2007).

Auch mit Ciclosporin konnten vereinzelt Erfolge erzielt werden (Carranza und Young, 2008) und Studien mit Cyclophosphamid zeigen vielversprechende Ergebnisse (Schmidt et al., 2009).

Für den Adhäsionshemmer Natalizumab konnte ebenfalls ein Nutzen gezeigt werden (Ford et al., 2011), jedoch traten unter Therapie mit diesem Antikörper Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie auf (Berger, 2010).

2.7 Chirurgische Therapie

Im Gegensatz zur CU ist der MC operativ nicht heilbar. Es benötigen aber dennoch 70 bis 90% aller MC-Patienten in ihrem Leben mindestens einen operativen Eingriff. Auch wenn ein Großteil der Patienten von Teilresektionen und Strikturoplastiken profitiert, erleiden 33 bis 82% ein Rezidiv, das eine weitere Operation erforderlich macht und 22 bis 33% werden sogar mehr als zwei Resektionen brauchen (Krupnick und Morris, 2000).

Bei Komplikationen wie Ileus, Perforation oder intraabdominellem Abszess ist die operative Therapie dringlich indiziert. Elektiv können symptomatische Stenosen, Fisteln und

therapieresistente Verläufe zu einer Operation führen. Bei Resektionsoperationen sollte jedoch möglichst sparsam reseziert werden (Casparay und Wehrmann, 2010). Sehr umfangreiche oder radikale Maßnahmen sind nicht wirksam in der Verhinderung einer Krankheitswiederkehr. Im Gegensatz dazu sind weniger umfangreiche, nicht radikale Operationen mit weniger und späteren Rückfällen assoziiert (Ewe et al., 1989).

In der Periode von 1990 bis 1997 hat sich verglichen zu der Zeit von 1970 bis 1990 durch Fortschritte in Diagnostik und konservativer Therapie die Dauer zwischen Diagnose und Zeitpunkt der ersten Operation von 3,5 auf 11,5 Jahre verlängert (Andersson et al., 2002).

2.8 Andere Therapiestrategien

Eine spezifische Crohn-Diät gibt es nicht. Bei schweren Schüben kann jedoch eine ballaststofffreie Flüssignahrung oder parenterale Ernährung notwendig werden (Rösch, 2009). Unverträgliche Speisen sollten vermieden werden und auf Ausgleich von Mangelzuständen, die besonders im Rahmen eines Malabsorptionssyndroms auftreten können, muss geachtet werden. Eine bei MC-Patienten gehäuft auftretende Laktoseintoleranz sollte berücksichtigt werden (von Tirpitz, 2002).

Der Nutzen weiterer alternativer Methoden wird derzeit noch erforscht. Da die schulmedizinische Therapie für viele Patienten unbefriedigend ist, wird gehäuft zusätzlich auf alternative Therapiemethoden zurückgegriffen. Einer Studie aus dem Jahre 2005 zufolge nimmt fast die Hälfte aller MC-Patienten komplementäre oder alternative Medizin in Anspruch, wobei Homöopathie, traditionelle chinesische Medizin und Akupunktur die üblichsten Methoden waren. 67% der dazu Untersuchten gaben an, davon zu profitieren (Ausfeld-Hafter et al., 2005).

In einzelnen Fällen kann auch eine unterstützende psychotherapeutische Behandlung den Verlauf positiv beeinflussen (Casparay und Wehrmann, 2010).

Ein weiterer Ansatz zur Therapie des MC besteht in der Transplantation von hämatopoetischen bzw. mesenchymalen Stammzellen. Die Evaluation der möglichen Effizienz dieser Behandlung befindet sich jedoch noch in einem sehr frühen Stadium (Panés et al., 2010).

2.9 Prognose

Hinsichtlich der Krankheitsaktivität haben 10 bis 30% der Patienten ein Jahr nach Diagnosestellung ein Rezidiv oder eine Exazerbation der Krankheit. 15 bis 25% zeigen eine geringe Krankheitsaktivität und 50 bis 65% bleiben in Remission. Nach zehn Jahren bleiben nur etwa 10% in Remission, etwa 70% der Patienten zeigen einen chronisch-intermittierenden Kurs und etwa 20% einen chronischen Verlauf mit kontinuierlicher Krankheitsaktivität (Loftus et al., 2002).

Zudem haben Erkrankte ein signifikant leicht erhöhtes Risiko zu sterben (Canavan et al., 2007).

Die Krankheit kann zu sozialen Einschränkungen führen. So kann sie zur Verzögerung oder zum Abbruch der Ausbildung oder des Berufs, zur Berentung und eventuell zu einem sozialen Abstieg führen. Auch sind viele Patienten in der Freizeitgestaltung und bei familiären Aktivitäten eingeschränkt (Munkholm et al., 1995).

3 Ziel der Arbeit

Adalimumab ist ein gut untersuchter TNF- α -Antikörper, der in der Therapie verschiedenster chronisch-entzündlicher Erkrankungen eingesetzt wird.

Mehrere große Studien belegen die Wirksamkeit von Adalimumab sowohl für die Remissionsinduktion (Hanauer et al., 2006; Colombel et al., 2007; Sandborn et al., 2007b) als auch für den Remissionserhalt (Sandborn et al., 2007b; Colombel et al., 2009) eines MC. Alle bestätigen den Erfolg des Pharmakons, jedoch variieren die Zahlen des Erfolgs und die Zahlen zum Vorkommen von Nebenwirkungen.

In der hier nun vorliegenden Studie wurden 52 Patienten mit MC näher betrachtet, die bis zum 31.12.2009 im Raum Rostock, Neubrandenburg und Stralsund mit dem Medikament behandelt wurden.

Ziele waren:

- Charakterisierung des MC-Patientenguts
- Beurteilung des Ansprechens auf eine Adalimumab-Therapie
- Beurteilung des Krankheitsverlaufs unter Adalimumab-Therapie
- Registrierung von Nebenwirkungen auf die Behandlung.

Retrospektiv wurde versucht, bei dieser übersichtlichen Anzahl von Patienten die Indikation, den Verlauf und den Erfolg der Behandlung mit Adalimumab unter Beachtung aller möglicherweise relevanten Parameter zu betrachten und zu analysieren.

Zwar wurden größere Studien dazu schon geführt, doch sollen im Folgenden nun unsere Ergebnisse analysiert werden und versucht werden daraus Rückschlüsse für eine Optimierung der Therapie am ausgewählten Patientengut zu ziehen.

4 Methodik und Statistik

4.1 Patientengruppe

Über den Zeitraum vom 14.11.2005 bis 31.12.2009 wurden insgesamt 52 Patienten in Mecklenburg-Vorpommern untersucht, die in dieser Zeit in der Therapie ihres MC auf Adalimumab umgestellt wurden. 37 davon waren Patienten in der gastroenterologischen Ambulanz der Universitätsklinik Rostock. Weitere Patienten in Mecklenburg-Vorpommern wurden selbst gesucht: Zehn waren Patienten der gastroenterologischen Gemeinschaftspraxis von Frau Dr. med. Klein und Frau Dr. med. Pilke in Neubrandenburg, vier Patienten wurden von Frau Dr. med. Plath in ihrer gastroenterologischen Praxis in Stralsund betreut und ein Patient wurde in einer internistischen Praxis in Rostock-Lütten-Klein von Frau Kleinfeldt behandelt. Retrospektiv wurden mittels eines selbst erstellten Fragebogens Daten von diesen Patienten erhoben.

Alle Patienten waren zu Beginn therapierefraktär, abhängig von Steroiden oder anderen Immunsuppressiva, zeigten ein nichtbeherrschbares Fistel- oder Stenoseleiden oder eine andere nichtbeherrschbare EIM.

Von den Patienten waren 21 (40,4%) männlich und 31 (59,6%) weiblich.

4.2 Datenerhebung

Wichtige Daten konnten nach einem zuvor selbst entwickelten Fragebogen (siehe Abbildung 4.1) aus den Patientenakten und bei teilweise unvollständiger Datenlage durch Gespräche mit dem betreffenden Patienten selbst bzw. seinem behandelnden Arzt ermittelt werden. Dabei wurden die betreuenden Ärzte an ihrem Arbeitsplatz aufgesucht. Meist war der Krankheitsverlauf gut dokumentiert und mittels Anamnese, Ergebnissen der klinischen Untersuchungen und Laborkontrollen konnte auch die Krankheitsaktivität mittels CDAI zu verschiedenen Zeitpunkten (bei Therapiebeginn, nach vier Wochen sowie nach drei, sechs, zwölf, 18 und 24 Monaten) gut bestimmt werden. Zudem wurden unerwünschte Wirkungen und die Begleitmedikation registriert.

Name:	
Vorname:	
Geschlecht:	
Geburtsdatum:	
Hausarzt:	
Erstdiagnose:	
Nikotinkonsum:	
Größe:	
Gewicht (bei Therapiebeginn mit Adalimumab):	
Familiendisposition:	
Begleiterkrankungen:	
Allergien:	
Befallsmuster (Dünndarm; Dünndarm + Dickdarm; Dickdarm oder oberer Gastrointestinaltrakt):	
Komplikationen (Fisteln, Stenosen, Abszesse):	
EIM:	
Operationen im Zusammenhang mit MC:	
Immunsuppressiva vor Adalimumab:	
1-Jahres-Steroidverbrauch vor Adalimumab:	
Weitere medikamentöse Behandlung vor Adalimumab:	
Adalimumab-Therapiebeginn:	
Indikation (Crohnaktivität luminal; Crohnaktivität luminal in Kombination mit Fistelleiden; Andere):	
Dosis:	
Gesamtdosisanzahl (max. innerhalb 2 Jahre) je 40mg:	
Begleitmedikation:	
1-Jahres-Steroidverbrauch unter Adalimumab:	
Aktivität (CDAI):	Bei Therapiebeginn
	Nach 4 Wochen
	Nach 3 Monaten
	Nach 6 Monaten
	Nach 12 Monaten
	Nach 18 Monaten
	Nach 24 Monaten
CRP:	Bei Therapiebeginn
	Nach 4 Wochen
	Nach 3 Monaten
	Nach 6 Monaten
	Nach 12 Monaten
	Nach 18 Monaten
	Nach 24 Monaten
Nebenwirkungen:	
Abbruch (ja/ nein):	
Abbruchsgrund:	
Weiterbehandlung:	
Gesamtzeit Adalimumab-Gabe:	
Krankenhausaufenthaltsdauer 1 Jahr vor Adalimumab-Therapie:	
Krankenhausaufenthaltsdauer 1 Jahr unter Adalimumab-Therapie:	

Abbildung 4.1: Selbst entwickelter Fragebogen zur Datenerhebung bei den 52 untersuchten MC-Patienten

Die ermittelten Daten wurden in Excel-Tabellen zusammengefasst, welche im Anschluss in SPSS-Dateien übertragen und mit Hilfe von SPSS 19 ausgewertet wurden.

Aufgrund der retrospektiven Analyse der Daten variiert der genaue Zeitraum der Beobachtung bei den einzelnen Patienten. Die Therapie mit Adalimumab wurde zu unterschiedlichen Zeitpunkten begonnen und beendet. Als für alle Patienten geltende Beobachtungsdauer wurde eine Zeitspanne von zwei Jahren festgelegt. Dieser Zeitraum konnte jedoch verkürzt werden durch:

- vorzeitigen Abbruch wegen langanhaltender Remission
- Wirkungsverlust
- unerwünschte Nebenwirkungen
- Operationen, die zum Abbruch der Therapie führten
- zwei Jahre waren bis zum Endpunkt der Studie am 31.12.2009 noch nicht beendet.

Um diese Patienten in die Beobachtung jedoch mit einbeziehen zu können, wurden weitere Beobachtungszeitpunkte gewählt:

nach:

- vier Wochen
- drei Monaten
- sechs Monaten
- zwölf Monaten und
- 18 Monaten.

Zu diesen Zeitpunkten, wie auch nach zwei Jahren, wurde der Therapieerfolg mittels des berechneten CDAI und der Beobachtung des Verlaufs betrachtet sowie die Höhe des CRP-Werts bewertet.

Es wurde differenziert zwischen:

- Remission
- klinische Besserung und
- mangelndes Ansprechen.

Remission wurde definiert als CDAI mit weniger als 150 Punkten und fehlender Krankheitssymptomatik. Als klinische Besserung wurde gewertet, wenn eine deutlich verminderte, aber immer noch bestehende Symptomatik (CDAI-Reduktion um mehr als 70 Punkte) oder ein verglichen mit dem Ausgangswert reduzierter CDAI, jedoch weiter über 150 Punkten, vorlag.

Eine Besserung von zuvor therapierefraktären Stenosen, reinem Fistelleiden oder EIMen wurden als Therapieerfolg gewertet und damit der Remission gleichgesetzt.

Beim CRP wurde differenziert zwischen:

- im Normbereich ($<5\text{mg/l}$)
- über dem Normbereich ($\geq 5\text{mg/l}$), aber kleiner als bei Therapiebeginn
- über dem Normbereich ($\geq 5\text{mg/l}$) und größer als bei Therapiebeginn mit Adalimumab.

Auch wenn die CRP-Werte aus verschiedenen Laboratorien stammten, in denen auch unterschiedliche Analysemethoden zur Bestimmung verwendet worden, so waren die Normbereiche überall gleich. Am häufigsten erfolgte die CRP-Bestimmung mittels turbidimetrischen Immunoassays.

Nicht zahlenmäßig angegebene, aber als im Normbereich liegende bestimmte Werte des CRPs wurden durch einen Wert von 3mg/l 14-mal ersetzt.

Als Indikation für den Therapiebeginn wurden drei verschiedene Gruppen gebildet:

- Gruppe 1: Crohnaktivität luminal, Abhängigkeit von einer hohen Dosis Glukokortikoide oder anderer Immunsuppressiva, oder Medikamentenunverträglichkeit, die eine Therapieumstellung erforderlich machte
- Gruppe 2: Crohnaktivität luminal in Kombination mit Fistelleiden
- Gruppe 3: Andere (reines Fistelleiden, eine therapierefraktäre EIM am Auge, Versuch eine wegen einer Stenose anstehende Operation noch abzuwenden).

4.3 Statistik

Als induktive statistische Methoden wurden mittels SPSS 19 Kreuztabellen erstellt, welche verschiedene Faktoren wie unter anderem Geschlecht, Alter bei Adalimumab-Therapiebeginn, Erkrankungsdauer, Familiendisposition, Nikotinkonsum, vorherige Operationen und Begleitmedikation in Zusammenhang mit Erfolg bzw. Versagen der Therapie stellten.

Anhand des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson und des exakten Tests nach Fischer konnten Tendenzen aufgezeigt und auch statistisch signifikante ($p < 0,05$) und sehr signifikante ($p < 0,01$) Unterschiede dargestellt werden. Wurde ein anderer Test verwendet, ist dieser in der weiteren Ausführung dieser Arbeit angegeben.

Für den vorher-nachher-Vergleich mit der Frage nach signifikanten Differenzen zwischen dem Glukokortikoid-Verbrauch der Patienten ein Jahr vor und ein Jahr mit Adalimumab-Therapie sowie der Krankenhausaufenthaltsdauer im Jahr vor und im Jahr mit dem untersuchten Medikament, wurde zunächst mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Die Differenzen zeigten jedoch keine Normalverteilung auf. Daher wurde mithilfe des Wilcoxon-Tests für abhängige Stichproben auf signifikante Unterschiede zwischen vorher und nachher geprüft.

5 Charakterisierung der Patienten und Ergebnisse

5.1 Charakterisierung der Patienten

Altersstruktur der untersuchten Patienten

Das mittlere Alter der Patienten bei der Diagnosestellung der Krankheit als MC bzw. als CED, die jedoch noch nicht als MC erkannt wurde, war 26,6 Jahre (Range: 10-46; Median: 26). In Abbildung 5.1 ist die Verteilung in verschiedene Altersgruppen dargestellt.

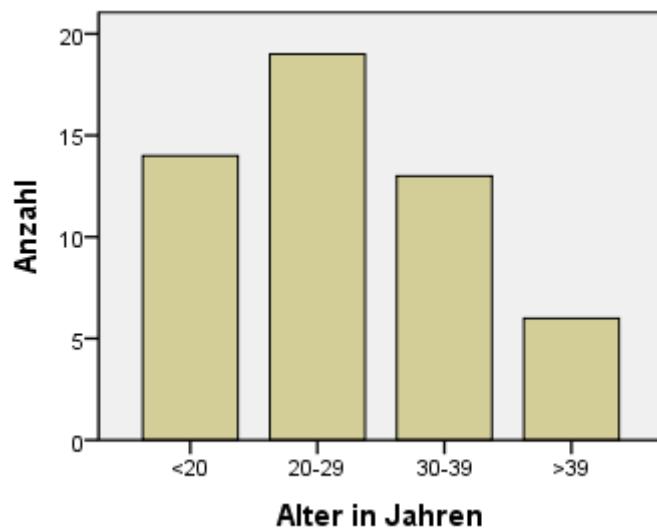


Abbildung 5.1: Verteilung der 52 Patienten in verschiedene Altersgruppen bei der Diagnosestellung

Bei Therapiebeginn lag das Durchschnittsalter bei 35,5 Jahren (Range: 17-52; Median: 37). In Abbildung 5.2 ist die Verteilung in verschiedene Altersgruppen bei der ersten Adalimumab-Gabe dargestellt.

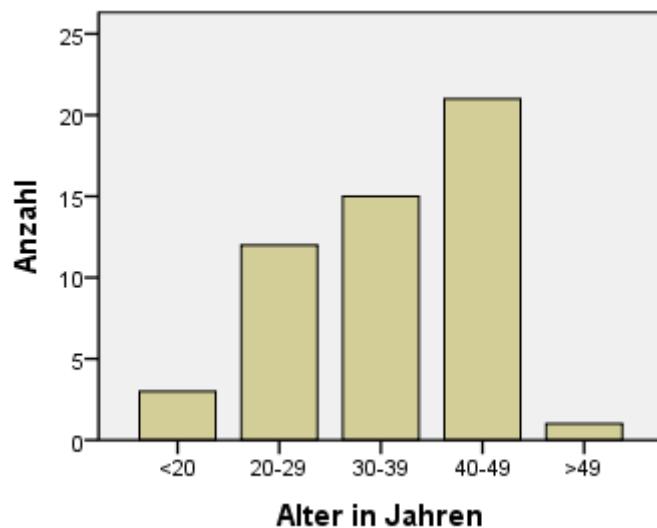


Abbildung 5.2: Verteilung der 52 Patienten in verschiedene Altersgruppen bei der ersten Adalimumab-Gabe

Bei zehn Patienten (19,2%) lag zu Beginn der Therapie ein Off-Label-Use vor, da das Medikament erst am 8.6.2007 für Patienten ab 18 Jahren seine Kassenzulassung erhielt. Von diesen zehn Patienten waren zwei (3,8%) noch unter dem Zulassungsalter und bei acht Patienten (15,4%) wurde die Behandlung vor dem Zulassungsdatum begonnen.

Body-Mass-Index (BMI), Nikotinkonsum und Familienanamnese

Der durchschnittliche BMI bei Therapiebeginn mit Adalimumab lag bei $23,82\text{kg}/\text{m}^2$ (Range: 14,33-35,44; Median: 23,04). Die Verteilung in unterschiedliche BMI-Gruppen in Abbildung 5.3 dargestellt.

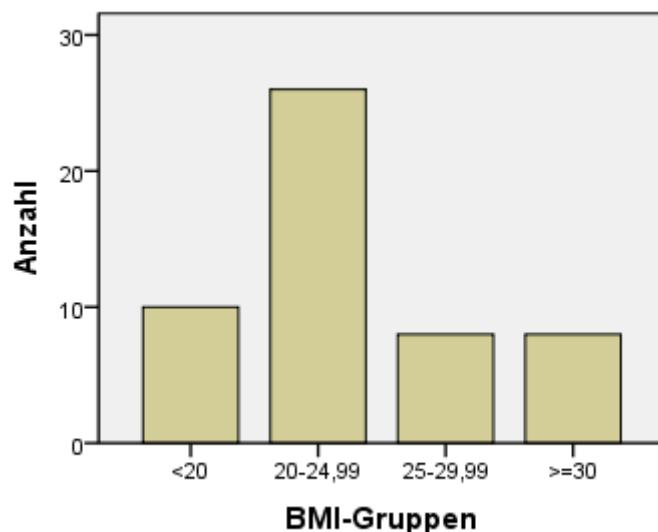


Abbildung 5.3: Verteilung der 52 Patienten in verschiedene BMI-Gruppen (BMI in kg/m^2)

Von den untersuchten Patienten waren 23 Raucher (44,2%) und 29 Nichtraucher (55,8%). Sechs Crohn-Patienten (11,5%) hatten eine positive Familienanamnese für eine CED.

Befallsmuster

Als Befallsmuster ergab sich für zehn Patienten (19,2%) ein isolierter Dünndarm- und für 17 (32,7%) ein isolierter Dickdarmbefall. 25 Patienten (48,1%) zeigten eine Kombination aus Dünnd- und Dickdarmbefall (siehe Abbildung 5.4). Insgesamt lag in drei Fällen (5,8%) zusätzlich auch eine Beteiligung des oberen Gastrointestinaltrakts vor: einmal davon in Kombination mit einem gleichzeitigen Dünnd- und Dickdarmbefall und zweimal mit Dünndarm-, aber ohne Dickdarmbefall.

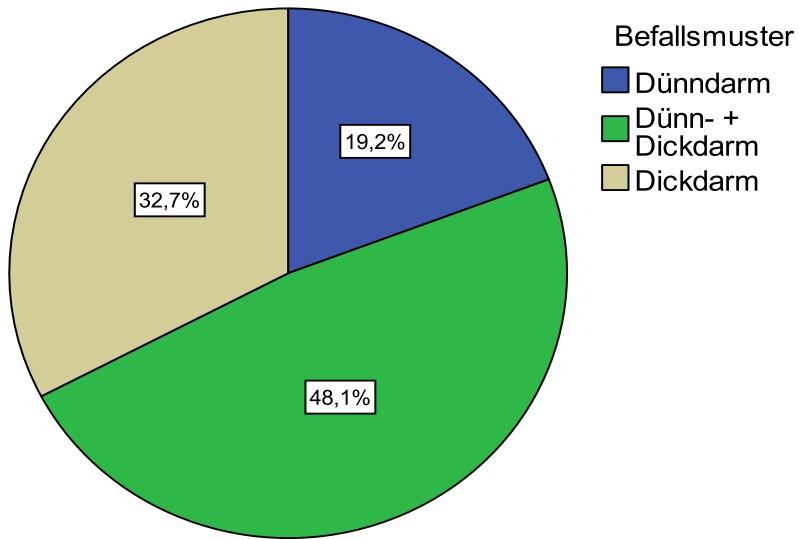


Abbildung 5.4: Befallsmusterverteilung bei den untersuchten Patienten

EIMen und Komplikationen

31 Patienten (59,6%) wiesen im Verlauf ihrer Erkrankung eine oder mehrere EIM auf.

Dabei handelte es sich um:

- Gelenkbeschwerden: 26 Patienten (50%)
- Hautprobleme: 14 Patienten (26,9%)
 - darunter:
 - Erythema nodosum (neun Patienten; 17,3%)
 - Aphthen im Mund (zwei Patienten; 3,8%)
 - Pyoderma gangraenosum (zwei Patienten; 3,8%)
 - andere Hautmanifestationen wie Akne oder exanthematische Hauterscheinungen auf (vier Patienten; 7,7%)
 - Beschwerden an den Augen: fünf Patienten (9,6%).

Bei 35 Patienten (67,3%) wurden komplizierte Verläufe des MC beobachtet, d. h. vor oder während der Behandlung mit Adalimumab litten diese Patienten unter Fisteln, Stenosen oder Abszessen. 28 Patienten (53,8%) mussten sich vor dem Einsatz des TNF- α -Antikörpers einer Operation aufgrund ihrer CED unterziehen, 15 Patienten (28,8%) sogar einer Resektions-Operation am Magen-Darm-Trakt.

Indikation für die Adalimumab-Therapie

Bei Behandlungsbeginn litten 39 Patienten (75%) an einer chronisch-aktiven Verlaufsform des MC. Zu dieser Gruppe gehörten steroidrefraktäre Patienten ebenso wie Patienten, die auf eine immunsuppressive Therapie ansprachen und deren Krankheitsaktivität bis zum Beginn der Adalimumabtherapie durch hochdosierte Glukokortikoidgabe oder Gabe anderer

Immunsuppressiva unterdrückt werden konnte und Patienten mit Medikamentenunverträglichkeiten, die eine Therapieumstellung erforderlich machten.

Zehn Patienten (19,2%) wiesen eine kombinierte Verlaufsform bestehend aus chronisch-aktivem Verlauf und Fistelleiden auf und weitere drei Patienten (5,8%) wurden wegen einer anderen Indikation behandelt.

Dabei handelte es sich um reine Fistelleiden, therapierefraktäre EIM am Auge bzw. den Versuch eine wegen einer Stenose anstehende Operation noch abzuwenden (siehe Abbildung 5.5).

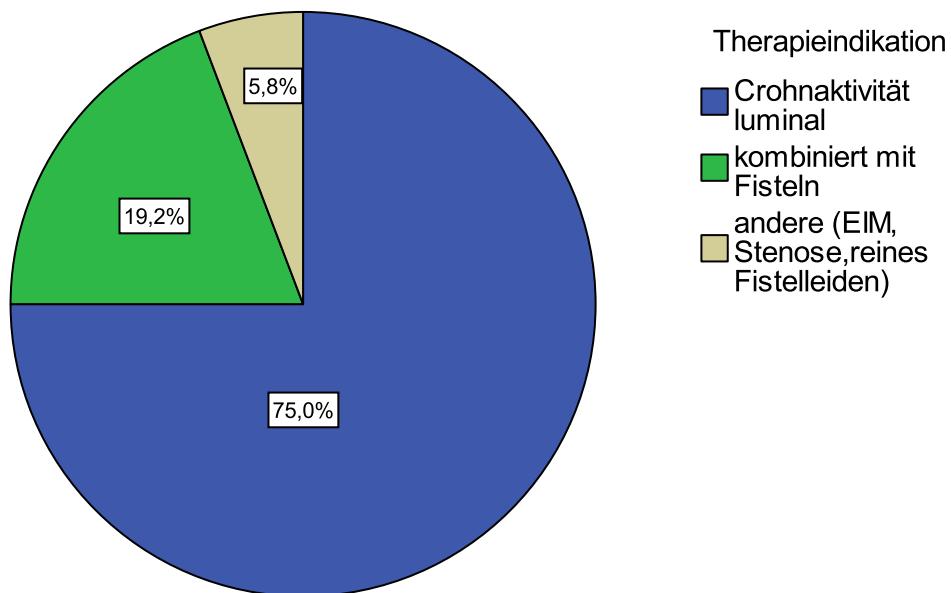


Abbildung 5.5: Indikationen zur Adalimumab-Therapie der 52 Patienten

CDAI bei Therapiebeginn

Da eine Patientin im ersten Jahr der Anwendung von Adalimumab in keiner der untersuchten Praxen behandelt wurde und keine Angaben zu dieser Zeit mehr herausgefunden werden konnten, konnte bei Therapiebeginn nur eine Patientenzahl von 51 analysiert werden.

Der CDAI lag bei acht von 51 Patienten (15,7%) zu Beginn der Adalimumab-Behandlung bei unter 150 Punkten (Range: 33-108). Die niedrigen Werte waren jedoch nur durch Gabe einer sehr hohen Menge Steroide oder Immunsuppressiva vor Beginn der Adalimumab-Gabe möglich. Mithilfe von Adalimumab sollte bei diesen Patienten versucht werden, die übrige Medikation zu reduzieren und weiter niedrige CDAI-Werte zu halten.

Alle anderen Patienten (43; 84,3%) wiesen einen CDAI von über 150 Punkten (Range: 152-455) auf.

Der mittlere Punktwert des CDAI nach Best lag bei Therapiebeginn bei 227 Punkten (Range: 33-455; Median: 219).

Immunsuppressiva vor Adalimumab zur MC-Therapie

Vor Beginn mit Adalimumab hatten 49 Patienten (94,2%) neben Steroiden Immunsuppressiva wie Azathioprin, MTX oder Tacrolimus bzw. Infliximab in der Behandlung ihres MC verwendet. Im Mittel waren es 2 (Range: 0-4; Median: 2) verschiedene Medikamente neben Glukokortikoiden.

Vor der Anwendung des rein humanen TNF- α -Antikörpers waren bereits 27 Patienten (51,9%) mit einem anderen Biological, in allen Fällen Infliximab, behandelt worden.

48 Patienten (92,3%) nahmen zu Beginn der Behandlung mit Adalimumab ein Prednisolonäquivalent ein, 24 (46,2%) wurden zumindest bei Therapiebeginn neben Adalimumab noch mit weiteren immunsuppressiven Medikamenten therapiert.

Durch die Glukokortikoidbehandlung wiesen von den 52 Probanden schon 16 (30,8%) eine steroidinduzierte Osteoporose auf.

Bei allen Patienten wurde vor Therapiebeginn eine Tuberkuloseinfektion per Hauttest ausgeschlossen.

5.2 Ergebnisse der Adalimumabtherapie

5.2.1 Therapiestrategien

In dieser Studie wurde die Behandlung von 52 Patienten über den Zeitraum von 2005 bis Ende 2009 für maximal 24 Monate dokumentiert.

Die Patienten erhielten insgesamt 1655 Gaben Adalimumab zu je 40mg. Jeder Patient erhielt somit als Mittelwert 32 (Range: 3-92; Median: 30,5) subkutane Injektionen, was eine Masse von 1,3g Adalimumab ergibt. Die Verteilung der Injektionen ist in Tabelle 5.1 und Abbildung 5.6 dargestellt.

Üblich war es, mit 80mg bei der ersten Gabe zu beginnen. Danach wurde mit je 40mg aller zwei Wochen die Therapie fortgesetzt. Bei besonders schwerem Verlauf konnte auch die Dosis erhöht bzw. der Injektionsabstand verkürzt werden und bei Remission der Abstand vergrößert werden.

Im Durchschnitt wurde den Patienten alle 13,86 Tage eine 40mg-Injektion Adalimumab gespritzt.

Anzahl der Injektionen	3	4	5	6	8	12	14	16	17	18	19	20	21	22	23	25	26	29	32
Patientenanzahl	2	2	1	1	1	2	2	3	2	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2

Anzahl der Injektionen	33	34	37	38	39	45	49	50	52	53	54	56	60	61	62	69	92
Patientenanzahl	1	2	2	2	2	1	2	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1

Tabelle 5.1: Verteilung der 1655 Adalimumab-Injektionen auf die 52 Patienten

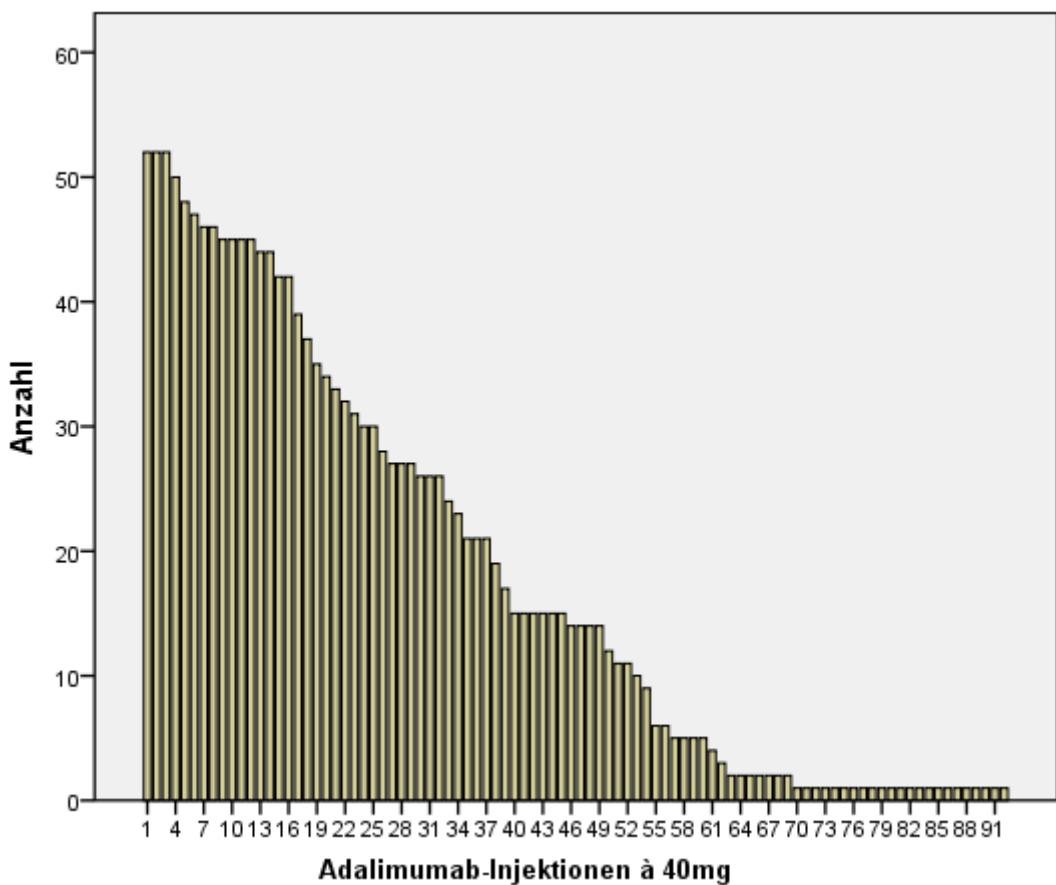


Abbildung 5.6: Kumulative Injektionen der 52 Patienten

Als Grund für eine Beendigung der Therapie galten Unverträglichkeit, Wirkungsverlust bzw. Wirkungslosigkeit, Operation oder längere Remission.

5.2.2 Therapieansprechen

Im Durchschnitt wurden die Patienten 14,7 Monate beobachtet (Range: 1-24; Median: 15). Die einzelnen Beobachtungsdauern der Patienten zeigen Tabelle 5.2 und Abbildung 5.7. Während eines Zeitraums von 24 Monaten ab Beginn der Adalimumab-Therapie brachen 17 der Behandelten (32,7%) die Therapie ab, 35 (67,3%) wurden 24 Monate mit dem Medikament behandelt ohne die Therapie abzubrechen oder waren, wenn die 24 Monate bis zum Ende des Betrachtungszeitraums der Studie noch nicht vorbei waren, am 31.12.2009 immer noch in Behandlung mit Adalimumab. Letzteres war bei 13 Patienten der Fall. Bei 17 Patienten (32,7%) überschritt die Adalimumab-Gabedauer am Ende des Studienzeitraums schon 24 Monate.

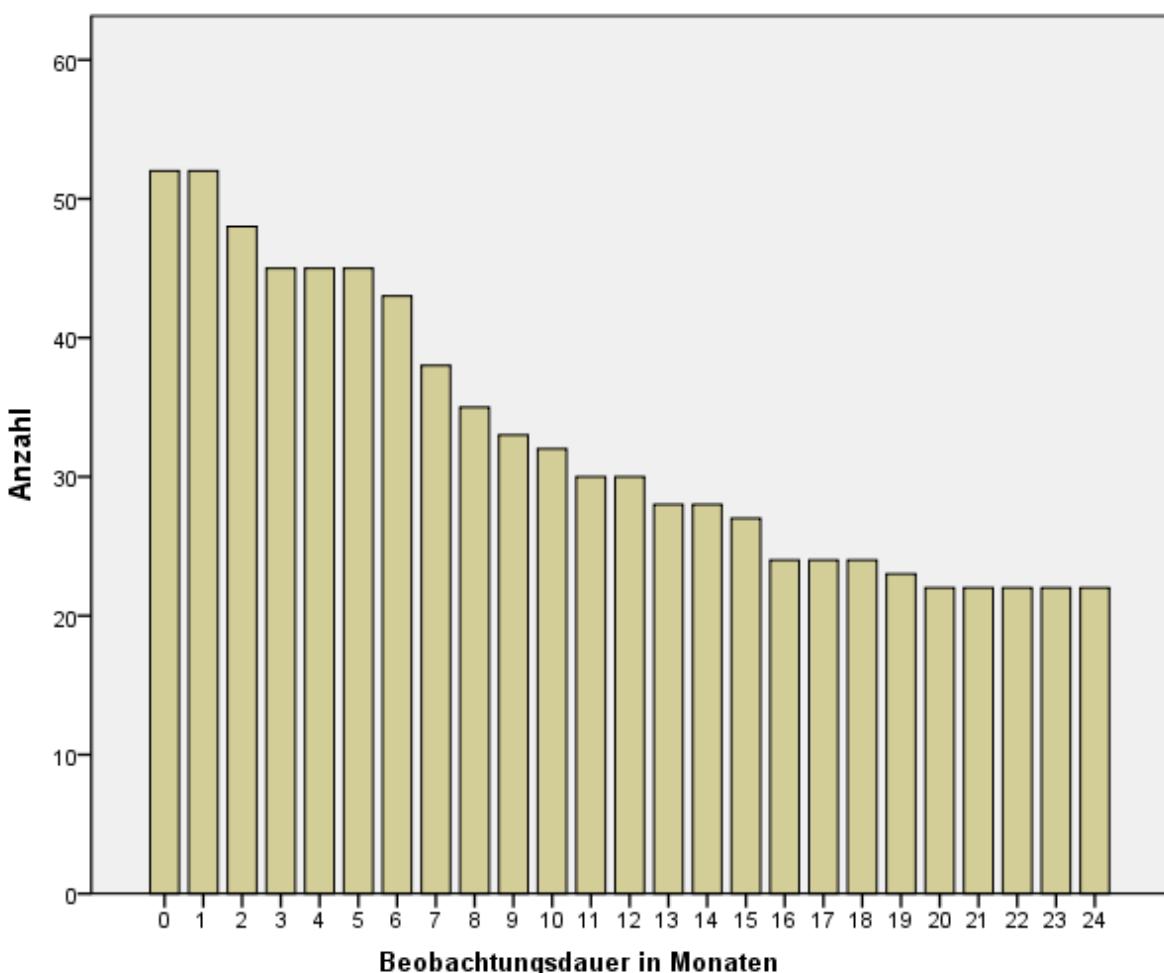


Abbildung 5.7: Beobachtungsdauer der untersuchten 52 Patienten

Beobachtungsdauer in Monaten	1	2	5	6	7	8	9	10	12	14	15	18	19	24
Patientenanzahl	52	48	45	43	38	35	33	32	30	28	27	24	23	22

Tabelle 5.2: Beobachtungsdauer der 52 untersuchten MC-Patienten

Eine Therapiebeendigung wegen Remission gelang innerhalb der 24 Monate bei keinem Patienten. Beim Versuch die Therapie auszuschleichen, kam es bei allen zu einem Rezidiv. Somit konnte bei keinem Patienten eine stabile Remission erreicht werden, die keiner weiteren Therapie bedurft hätte.

Für die ersten sechs Monate Beobachtungsdauer konnten nur 51 Patienten betrachtet werden, da von einer Patientin die Werte für diesen Zeitraum fehlen (siehe Seite 33).

Bei Therapiebeginn hatten 43 Patienten (84,3%) einen CDAI-Wert über 150 Punkten, acht Patienten (15,7%) darunter. Nach vier Wochen befanden sich 30 der 51 untersuchten Patienten (58,8%) in Remission, und sieben (13,7%) zeigten eine klinische Besserung. Somit sprachen insgesamt 37 Patienten (72,5%) auf die Therapie an. Nach drei Monaten hatten sechs der 52 Patienten (11,5%) schon die Therapie abgebrochen. Dennoch zeigten insgesamt nun 38 der Adalimumab-Behandelten (74,5%) ein Ansprechen. Nach sechs Monaten umfasste die Studie noch 44 Patienten (84,6%). 36 der Patienten (70,6%) von Therapiebeginn zeigten eine Remission oder klinische Besserung. Von den 31 der 52 Patienten (59,6%), die nach zwölf Monaten die Therapie noch nicht beendet hatten, wies kein einziger einen im Vergleich zu Therapiebeginn nicht stark verbesserten Aktivitätsindex auf.

Die weiteren Ansprechraten zu den verschiedenen Zeitpunkten sind in Tabelle 5.3 und Abbildung 5.8 dargestellt.

Zeit nach Therapiebeginn	Floride, n	Remission, n	Klinische Besserung, n	An-sprechen (Remission + klinische Besserung), n	CDAI-Mittelwert der Patienten unter Adalimumab, Punkte	Pati-enten, n
4 Wochen	14 (27,5%)	30 (58,8%)	7 (13,7%)	37 (72,5%)	142	51
3 Monate	6 (11,8%)	31 (60,8%)	7 (13,7%)	38 (74,5%)	118	44
6 Monate	6 (11,8%)	31 (60,8%)	5 (9,8%)	36 (70,6%)	130	42
12 Monate	0 (0%)	25 (48,1%)	6 (11,5%)	31 (59,6%)	115	31
18 Monate	1 (1,9%)	18 (34,6%)	5 (9,6%)	23 (44,2%)	134	24
24 Monate	2 (3,8%)	16 (30,8%)	4 (7,8%)	20 (38,5%)	125	22

Tabelle 5.3: Ansprechraten nach verschiedenen Behandlungsdauern (bei Therapiebeginn, nach vier Wochen, drei Monaten, und sechs Monaten n=51; nach zwölf, 18 und 24 Monaten n=52), sowie CDAI-Mittelwerte (gerundet auf ganze Punktewerte) der betrachteten CDAI

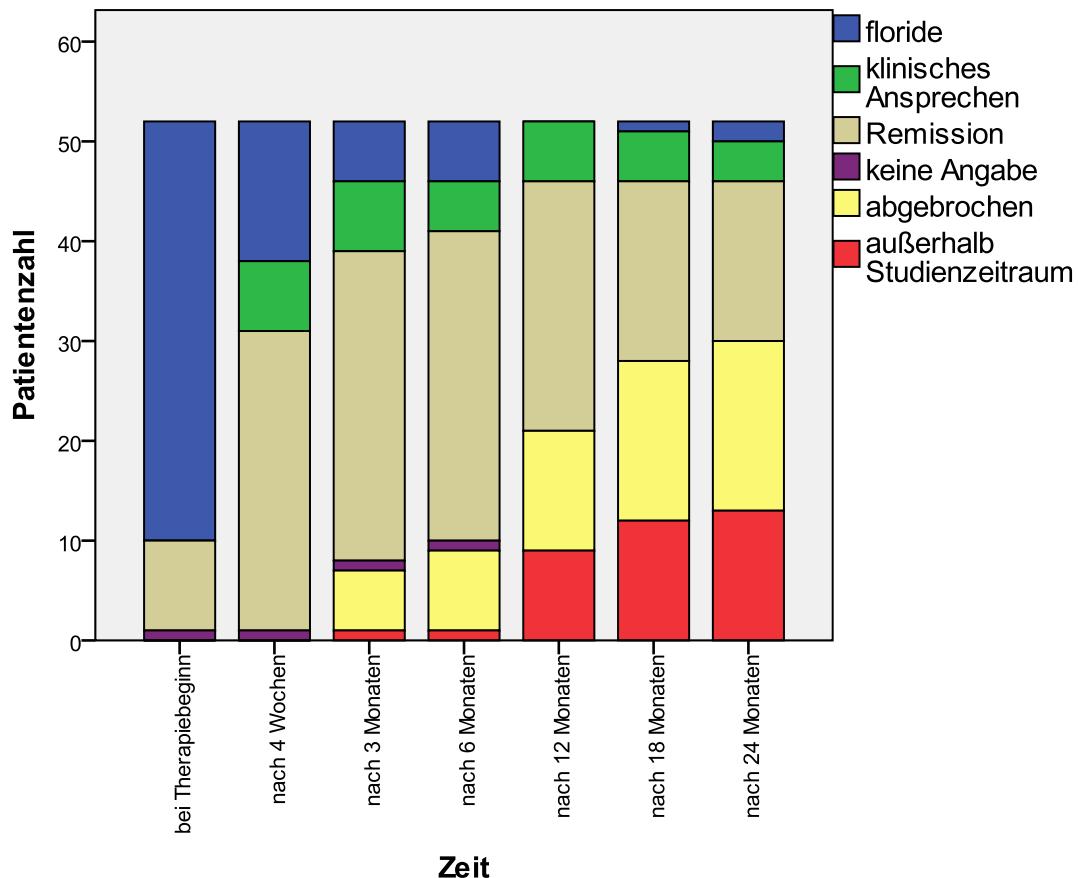


Abbildung 5.8: Therapieergebnisse der 52 Patienten mit Adalimumab zu verschiedenen Zeitpunkten

Auch im mittleren CDAI-Wert konnte ein verminderter Wert deutlich werden. Lag der Mittelwert des CDAI nach Best bei Therapiebeginn noch bei 227 Punkten (Range: 33-455; Median: 219), so lag er nach vier Wochen bei 142 Punkten (Range: 12-457; Median: 123) für die solange noch beobachteten Patienten.

Unter alleiniger Betrachtung der Patienten im Studienzeitraum ergaben sich sogar noch um einige Prozentpunkte höhere Ansprechraten. Diese Werte sind für das Ansprechen auf das Medikament repräsentativer und in folgender Tabelle dargestellt:

Zeit nach Therapiebeginn	Floride, n	Remission, n	Klinische Besserung, n	An-sprechen (Remission + klinische Besserung), n	Therapieabbruch, n	Patienten im Studienzeitraum, n
4 Wochen	14 (27,5%)	30 (58,8%)	7 (13,7%)	37 (72,5%)	0 (0%)	51
3 Monate	6 (12,0%)	31 (62,0%)	7 (14,0%)	38 (76,0%)	6 (11,8%)	50
6 Monate	6 (12,0%)	31 (62,0%)	5 (10,0%)	36 (72,0%)	8 (16,0%)	50
12 Monate	0 (0%)	25 (58,1%)	6 (14,0%)	31 (72,1%)	12 (27,9%)	43
18 Monate	1 (2,5%)	18 (45,0%)	5 (12,5%)	23 (57,5%)	16 (40,0%)	40
24 Monate	2 (5,1%)	16 (41,0%)	4 (10,3%)	20 (51,3%)	17 (43,6%)	39

Tabelle 5.4: Ansprechraten nach verschiedenen Behandlungs dauern (bei Therapiebeginn, nach vier Wochen, drei Monaten, und sechs Monaten n=51; nach zwölf, 18 und 24 Monaten n=52) unter Berücksichtigung der beobachteten Patienten im Studienzeitraum

Neben dem CDAI wurde auch der Verlauf des CRPs im Serum beobachtet.

Die Zahl der hier beobachteten Patienten ist allerdings geringer als die tatsächlich mit Adalimumab therapierten, da in einigen Fällen nicht die Werte der Höhe des CRPs bei den Blutabnahmen mitbestimmt wurden. Die zur Verfügung stehenden Werte wurden im Verlaufe des Beobachtungszeitraums verglichen. Während der durchschnittliche Wert der beobachteten Patienten bei Beginn der TNF- α -Antikörper-Gabe bei 17,43mg/l (Range: 0,5-136; Median: 5,58) lag, war er nach vier Wochen bei 14,35mg/l (Range: 0,2-130; Median: 4,5), und nach 24 Monaten bei 7,30mg/l (Range: 0,2-64,2; Median: 3). Auch zu allen übrigen Zeitpunkten war er im Vergleich mit dem Therapiebeginn reduziert.

Während sich zu Beginn 22 von 51 Patienten (43,1%) im Normbereich befanden, waren es nach vier Wochen schon 26 (51%), nach drei Monaten sogar 28 (54,9%), nach sechs Monaten noch 24 von 51 (47,6%), nach zwölf Monaten 23 (44,2%), und sowohl nach 18 und 24 Monaten noch 15 von 52 Patienten (28,8%) (siehe Tabelle 5.5 und Abbildung 5.9).

Es konnte gezeigt werden, dass zu allen Zeitpunkten nach Therapiebeginn mit Adalimumab die CRP-Werte im Vergleich zum Ausgangswert positiv beeinflusst werden konnten ($p < 0,05$). Der CRP-Wert konnte somit durch die Adalimumab-Therapie gesenkt werden.

Zeit nach Therapiebeginn	Im Normbereich, n	Besserung, n	$\geq 5 \text{ mg/l}$, kein Absinken, n	Mittelwert der noch unter Therapie stehenden Patienten, in mg/l	Patienten, n
4 Wochen	26 (51,0%)	8 (15,7%)	11 (21,6%)	14,35	45
3 Monate	28 (54,9%)	6 (11,8%)	6 (11,8%)	5,94	40
6 Monate	24 (47,6%)	7 (13,7%)	8 (15,7%)	9,85	39
12 Monate	23 (44,2%)	2 (3,8%)	5 (9,6%)	6,16	30
18 Monate	15 (28,8%)	3 (5,8%)	4 (7,7%)	8,76	22
24 Monate	15 (28,8%)	3 (5,8%)	4 (7,7%)	7,30	22

Tabelle 5.5: CRP-Verlauf nach verschiedenen Behandlungsdauern (bei Therapiebeginn, nach vier Wochen, drei Monaten, und sechs Monaten n=51; nach zwölf, 18 und 24 Monaten n=52), sowie mittlere beobachtete CRP-Werte. CRP-Werte unter Adalimumab-Therapie waren signifikant kleiner als vor Therapiebeginn ($p < 0,05$).

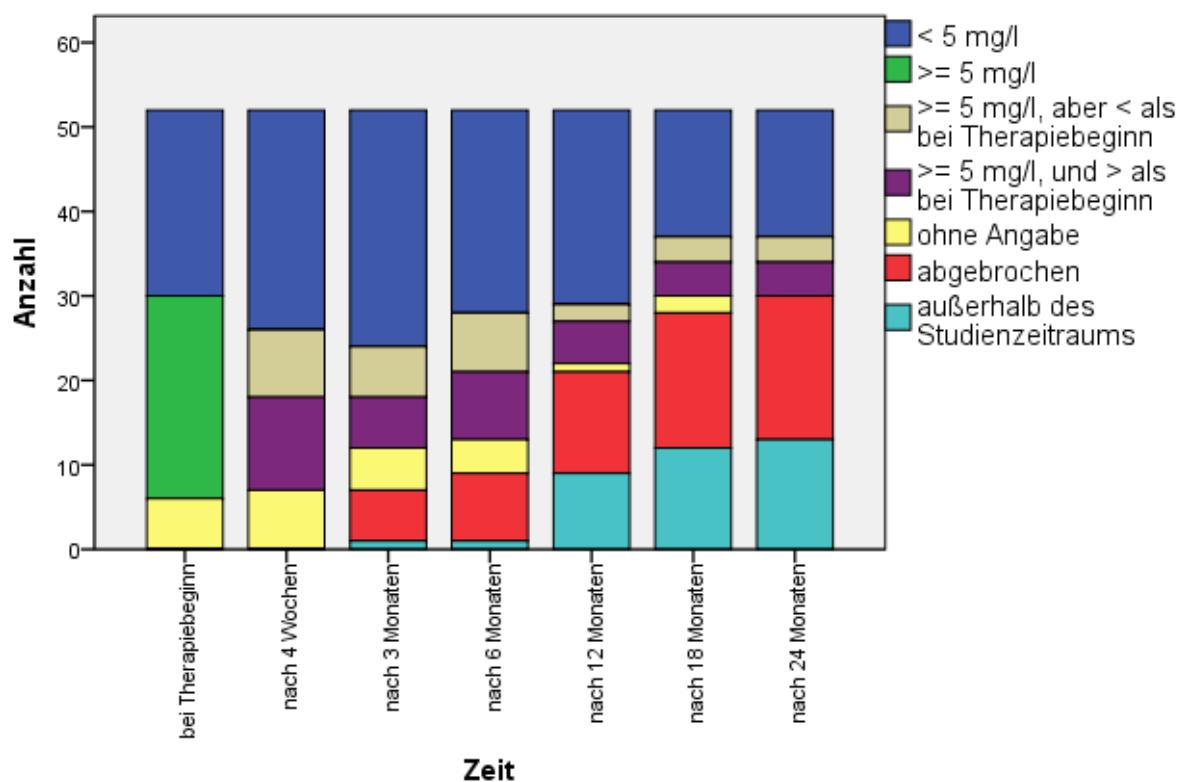


Abbildung 5.9: CRP-Wert-Verlauf unter Adalimumab-Therapie bei den 52 Patienten

Bezieht man nur die Patienten mit CRP-Wert-Angaben und die Anzahl der Therapieabbrecher in die Beurteilung des Ansprechens des CRP-Werts auf die Therapie in die Betrachtung ein, so ergeben sich auch hier höhere Ansprechraten, die in folgender Tabelle dargestellt sind:

Zeit nach Therapiebeginn	Im Normbereich, n	Besserung, n	$\geq 5 \text{ mg/l}$, kein Absinken, n	Therapieabbruch, n	Patienten, n
4 Wochen	26 (57,8%)	8 (17,8%)	11 (24,4%)	0 (0%)	45
3 Monate	28 (60,9%)	6 (13,0%)	6 (13,0%)	6 (13,0%)	46
6 Monate	24 (51,1%)	7 (14,9%)	8 (17,0%)	8 (17,0%)	47
12 Monate	23 (54,8%)	2 (4,8%)	5 (11,9%)	12 (28,6%)	42
18 Monate	15 (39,5%)	3 (7,9%)	4 (10,5%)	16 (42,1%)	38
24 Monate	15 (38,5%)	3 (7,7%)	4 (10,3%)	17 (43,6%)	39

Tabelle 5.6: CRP-Verlauf nach verschiedenen Behandlungsdauern (bei Therapiebeginn, nach vier Wochen, drei Monaten, und sechs Monaten n=51; nach zwölf, 18 und 24 Monaten n=52) und Therapieabbrüche

5.2.3 Therapieansprechen bei Fistelleiden

Bei insgesamt elf Patienten (21,1%) war die Indikation zur Fisteltherapie mit Adalimumab gegeben. Eine Patientin wurde allein wegen des Fistelleidens behandelt, die übrigen zehn Patienten wegen gleichzeitig luminal aktivem MC.

Das Ansprechen auf die Therapie wurde unterteilt in Heilung des Fistelleidens, Besserung der Fistelsituation und keine Besserung der Fistelsituation bzw. Neuauftreten von Fisteln.

Innerhalb der ersten sechs Monate kam es bei sechs Patienten (54,5%) zum Fistelverschluss. Bei einer Patientin (9,1%) konnte eine deutliche Besserung der Symptomatik erreicht werden. Die Fistelöffnung bestand zwar fort, jedoch sezernierte die Fistel nicht mehr.

Bei drei Patienten (27,3%) war auch nach sechs Monaten die Fistelsymptomatik nicht merklich besser als zu Beginn der Adalimumab-Therapie. Bei einer weiteren Patientin, die wegen allgemein rezidivierend auftretenden Fisteln mit dem TNF- α -Blocker behandelt worden war, zu Beginn der Therapie aber keine derartige Symptomatik zeigte, trat nach drei Monaten eine neue Fistel auf. Dies wurde als Therapieversagen gewertet (siehe Abbildung 5.10).

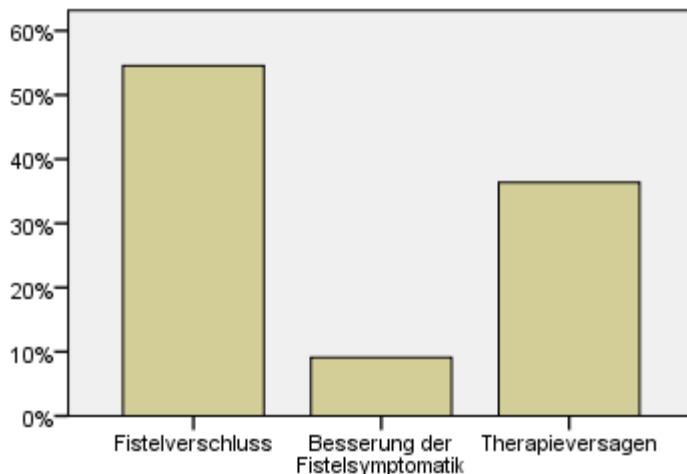


Abbildung 5.10: Ansprechen auf Adalimumab in Anbetracht der Fistelsymptomatik; n=11

Die Patienten mit Fistelindikation sind in Tabelle 5.7 zusammengefasst.

Bei einem wegen luminaler Crohnaktivität behandelten 21-jährigen Patienten trat nach drei Monaten Adalimumab-Therapie, unter der er in Remission gekommen war, eine perianale Fistelöffnung auf, die jedoch keine Beschwerden bereitete und bis zur nächsten Untersuchung wieder verschwunden war.

Geschlecht/ Alter	Therapie- indikation	Befalls- muster	Therapie- ansprechen	Luminale Sympto- matik	Bemerkung
W/ 43	Reines Fistel- leiden	Dünndarm + oberer Gastro- intestinal- trakt	Fistelverschluss nach 4 Wochen	In Remission	
M/ 46	Kombiniert	Dünndarm + Dickdarm	Fistelverschluss nach 3 Monaten	Nach 4 Wochen Remission	
W/ 46	Kombiniert	Dickdarm	Fistelsymptomatik unverändert (auch nach 6 Monaten)	Keine Besserung	Abbruch nach 6 Monaten
W/ 37	Kombiniert	Dünndarm	Bei Therapiebeginn ohne Fistelsymptomatik → nach 3 Monaten Fistel aufgetreten	Keine Remission innerhalb 24 Monate	
M/ 37	Kombiniert	Dickdarm	Fistelsymptomatik unverändert (auch nach 18 Monaten)	Keine weiteren Schübe	Abbruch nach 18 Monaten
W/ 43	Kombiniert	Dünndarm + Dickdarm	Fistelsymptomatik- Besserung	Nach 4 Wochen Remission	Nach 6 Monaten keine/ kaum Sekretion mehr
W/ 40	Kombiniert	Dickdarm	Fistelverschluss nach 6 Monaten	Nach 3 Monaten Remission	Bei Auslass- versuch erneute Schub und Fistel- bildung
M/ 31	Kombiniert	Dünndarm + Dickdarm	Fisteln unverändert (auch nach 18 Monaten)	Nach 4 Wochen Remission	
W/ 43	Kombiniert	Dickdarm	Fistelverschluss nach 4 Wochen	Remission auch ohne Steroide	
M/ 34	Kombiniert	Dickdarm	Fistelverschluss nach 4 Wochen	Nach 4 Wochen Remission	
W/ 17	Kombiniert	Dünndarm + Dickdarm + oberer Gastro- intestinal- trakt	Fistelverschluss nach 6 Monaten	Nach 4 Wochen Remission	

Tabelle 5.7: Zusammenfassung der elf MC-Patienten mit Fistelindikation (W: weiblich,
M: männlich)

5.2.4 Therapieansprechen in Abhängigkeit verschiedener Parameter

Zu den verschiedenen Zeitpunkten wurden Patienten mit Besserung unter Adalimumab (Remission oder zumindest klinisches Ansprechen der Therapie) mit den Patienten verglichen, bei denen die Therapie versagt hatte (Therapieabbruch oder florider Verlauf).

Es wurden folgende Parameter verglichen:

- Geschlecht
- Nikotinkonsum
- Befallsmuster
- Familiendisposition
- Indikation
- BMI
- zusätzliche Therapie mit weiteren Immunsuppressiva
- Alter bei Diagnosestellung
- Alter bei der ersten Adalimumab-Gabe
- Auftreten von EIMen
- Vorliegen einer komplizierten Verlaufsform
- vorhergehende Therapie mit Infliximab.

Die Auswertung brachte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des unterschiedlichen Ansprechens zu allen Zeitpunkten.

Auch Patienten mit einem Versagen einer vorhergehenden Infliximab-Therapie zeigten kein signifikant schlechteres Ansprechen auf die Therapie mit dem untersuchten TNF- α -Blocker als noch nie mit einem TNF- α -Blocker behandelte Patienten. Von den 27 Infliximab-Versagern (52,9%) zeigten nach vier Wochen zehn Patienten (37%) ein Therapieansprechen und 17 (63%) ein Therapieversagen (siehe Abbildung 5.11). Von den 24 TNF-Blocker-Unerprobten (47,1%) dagegen zeigten 20 Patienten (83,3%) ein Therapieansprechen, vier (16,7%) keines. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Auch zu allen anderen untersuchten Zeitpunkten (nach drei, sechs, zwölf, 18 und 24 Monaten) ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$). Jedoch war der Anteil der Therapieansprecher unter den TNF-Antagonist-Naiven zu allen Zeitpunkten etwas höher als unter den bereits TNF-Antagonist-Erprobten (siehe Tabelle 5.8).

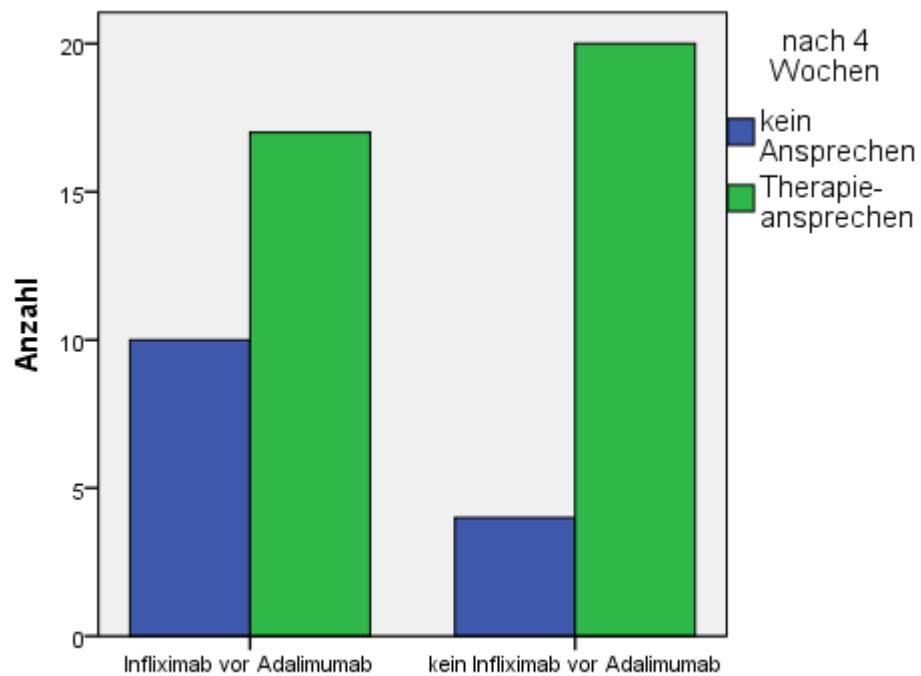


Abbildung 5.11: Therapieansprechen nach vier Wochen mit (n=27) und ohne (n=24) vorhergehende Infliximab-Therapie. Unterschiede im Therapieansprechen mit und ohne vorhergehende Infliximab-Therapie waren nicht signifikant ($p > 0,05$).

Zeit nach Therapiebeginn	Infliximab-Vorbehandelte, n		Infliximab-Naive, n	
	Therapieansprechen	Kein Ansprechen	Therapie-Ansprechen	Kein Ansprechen
4 Wochen	17 (63%)	10 (37,0%)	20 (83,3%)	4 (16,7%)
3 Monate	18 (66,7%)	9 (33,3%)	20 (87,0%)	3 (13,0%)
6 Monate	17 (63,0%)	10 (37,0%)	19 (82,6%)	4 (17,4%)
12 Monate	16 (64,0%)	9 (36,0%)	15 (83,3%)	3 (16,7%)
18 Monate	12 (52,2%)	11 (47,8%)	10 (58,8%)	7 (41,2%)
24 Monate	10 (45,5%)	12 (54,5%)	10 (58,8%)	7 (41,2%)

Tabelle 5.8: Therapieansprechen zu verschiedenen Zeitpunkten mit und ohne vorhergehende Infliximab-Therapie

Sowohl unter den Infliximab-Naiven als auch -Vorbehandelten kam es zu einem Absinken des mittleren CRP-Werts unter Adalimumab-Gabe (siehe Tabelle 5.9).

Zeit nach Therapiebeginn	CRP-Mittelwert der Infliximab-Vorbehandelten, in mg/l	CRP-Mittelwert der Infliximab-Naiven, in mg/l
0	19,3 (n=24)	15,4 (n=22)
4 Wochen	17,6 (n=24)	10,7 (n=21)
3 Monate	6,1 (n=19)	5,6 (n=17)
6 Monate	6,9 (n=18)	9,7 (n=16)
12 Monate	4,3 (n=14)	8,2 (n=12)
18 Monate	11,2 (n=10)	8,4 (n= 9)
24 Monate	10,5 (n=10)	5,9 (n= 9)

Tabelle 5.9: CRP-Mittelwerte zu verschiedenen Zeitpunkten mit und ohne vorhergehende Infliximab-Therapie von n Patienten

Auch Patienten mit einem MC mit EIMen oder einem komplizierten Verlauf mit Stenosen, Fisteln oder Abszessen hatten kein signifikant anderes Ansprechen als Patienten ohne diesen. Die Patienten wurden bei Therapiebeginn in zwei Gruppen nach der Dauer der Bekanntheit der Diagnose geteilt. Bei 28 Patienten (53,8%) war der MC seit weniger als acht Jahren bekannt, bei 24 Patienten (46,2%) seit mindestens acht Jahren. Es zeigte sich jedoch, dass diese Zeitspanne keinen Einfluss auf das Ansprechen auf die jeweilige Therapie hatte.

Auch der Einfluss des Alters der Patienten wurde bewertet. Die Probanden wurden unterteilt, ob sie bei Therapiebeginn über 30 Jahre alt waren oder nicht. Auch bei dieser Einteilung konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Therapieansprechens sichtbar werden ($p > 0,05$).

5.2.5 Nebenwirkungen der Therapie

Neben dem Ansprechen auf Adalimumab wurden auch die Nebenwirkungen der Therapie evaluiert.

Folgende Nebenwirkungen traten auf:

- diverse Infektionen
- Gelenkbeschwerden
- Hautveränderungen
- andere.

39 Patienten (75%) wiesen Nebenwirkungen auf, 13 (25%) der mit Adalimumab behandelten gaben keine mit der Therapie in Zusammenhang stehenden Beschwerden an.

Unter den unerwünschten Nebenwirkungen bildeten Infektionen den größten Anteil. Bei 28 Patienten (53,8%) traten unter der Therapie Infektionen verschiedener Art auf (siehe Abbildung 5.12). Mindestens eine Atemwegsinfektion entwickelte sich bei 23 Patienten (44,2%), eine Infektion des Magen-Darm-Trakts entwickelten acht Patienten (15,4%), eine Pilzinfektion trat bei sechs Patienten (11,5%) auf und musste medikamentös behandelt werden, ein Harnwegsinfekt bei fünf (9,6%). Drei Patienten (5,8%) litten unter starken Herpes-Simplex-Ausbrüchen, eine Patientin an einer starken Bindegautentzündung. Des Weiteren traten bei je einem Patienten eine Kiefervereiterung, ein Panaritium des Daumens und eine Otitis externa acuta auf (je 1,9%). Bei keinem Patienten trat eine Tuberkulose auf.

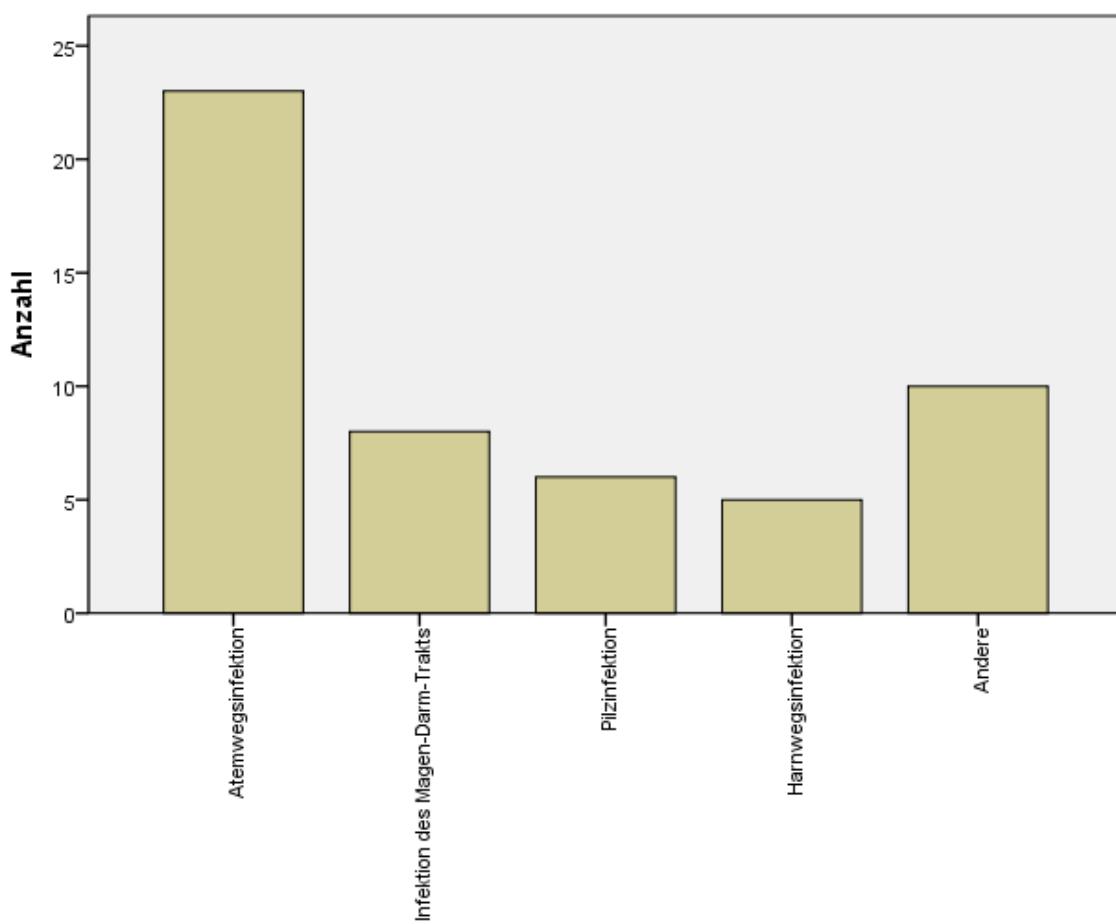


Abbildung 5.12: Häufigkeiten der unter Adalimumab aufgetretenen Infektionen bei 28 Patienten

Neben Infektionen traten unter der TNF- α -Antikörper-Therapie auffällig häufig Gelenkbeschwerden auf. Bei 14 Patienten (26,9%) war dies der Fall, jedoch hatten neun Patienten (17,3%) zuvor im Verlauf ihres MC Gelenkbeschwerden als EIM aufgewiesen. Einen Juckreiz an verschiedenen Körperstellen gaben zwölf Patienten (23,1%) an.

Während der Behandlung entwickelten insgesamt 17 Patienten (32,7%) Symptome an der äußeren Haut und ihren Hautanhängsgebilden. Davon wiesen elf (21,2%) akne- oder exanthemartige Hauteffloreszenzen auf, über trockene Haut klagten drei (5,8%). Ein eventuell mit der Therapie in Verbindung stehender Haarausfall konnte in zwei Fällen (3,8%) beobachtet werden.

Des Weiteren entwickelten vier Patienten (7,7%) einen nicht-interenterischen Abszess. Bei einem 19-jährigen Patienten, bei dem sich dieser innerhalb der ersten vier Wochen der Therapie anal entwickelte, wurde nach einem Monat eine Operation nötig und führte zum Abbruch der Adalimumab-Gabe.

Eine zu Beginn der Therapie 22-jährige Patientin erlitt unter Adalimumab einen Psoriasisausbruch. Bei Therapiebeginn war eine Psoriasis vulgaris bei ihr noch unbekannt. Nach sieben Monaten unter der TNF- α -Antikörper-Behandlung entwickelte sie jedoch am ganzen Körper ein für die Psoriasis typisches Hautbild und auch der histologische Nachweis war positiv. Eine Behandlung der dermatologischen Erkrankung unter Adalimumab blieb erfolglos, sodass die Biologika-Therapie nach insgesamt zwölf Monaten trotz intestineller Beschwerdefreiheit abgebrochen werden musste.

Bei sieben Patienten (13,5%) traten verschiedenste Nebenwirkungen am Auge, wie Akkomodationsstörungen, Ulkusbildung, Schwellung oder trockene Augen auf.

16 Patienten insgesamt gaben andere unspezifische Symptome an, die sie auf die Adalimumab-Therapie zurückführten: Übelkeit, Krämpfe, Sodbrennen, Nachschweiß, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Nasenbluten, Gewichtszunahme, Herzklopfen, orthostatische Dysregulation, Ödeme an den Extremitäten, Morgensteifigkeit oder Muskelschmerzen.

Wegen Müdigkeit und Haarausfall, aber auch wegen Wirkungsverlust, der auch durch einen deutlichen CDAI-Anstieg nach langer Beschwerdefreiheit dokumentiert wurde, brach eine Patientin nach 15 Monaten ab.

Zu einem weiteren Abbruch führten neben fehlender Wirkung, wodurch eine Resektionsoperation erforderlich wurde, bei einer Patientin eine Reihe von Nebenwirkungen. Sie gab zwei schmerzlose Hämatome am linken Mittelfuß, Knöchelödeme links, Ekzem am Mund, Gesichtsexanthem, geschwollene Nasenschleimhäute morgens und nachts sowie Gelenk- und Brustschmerzen, Gewichtszunahme, Nebenwirkungen am Auge und Beschwerden mit ihrem Stoma an. Diese verschiedensten Beschwerden führte sie auf die Adalimumab-Therapie zurück und nach sechs Monaten wurde die Therapie bei ihr abgebrochen.

Ge- schlecht/ Alter	Befalls- muster	Beginn mit Adali- mumab	Beobach- tungs- dauer bis Abbruch	Grund des Abbruchs
W/ 28	Dickdarm	2005	15 Monate	Müdigkeit und Haarausfall, Wirkungsverlust
W/ 22	Dünndarm	2007	12 Monate	Nach 7 Monaten Psoriasisausbruch, therapieresistent → nach 12 Monaten Therapieabbruch
W/ 47	Dünn- und Dickdarm	2008	6 Monate	Zwei schmerzlose Hämatome li. Mittelfuß, Knöchelödeme li., Ekzem am Mund, Gesichtsexanthem, geschwollene Nasenschleimhaut morgens und nachts, Gelenkschmerzen, Gewichtszunahme, Brustschmerz, NW am Auge, Beschwerden mit Stoma; keine intestinale Wirkung; Resektionsoperation nötig
M/ 19	Dünn- und Dickdarm	2007	4 Wochen	Analer Hautabszess, Operation nötig

Tabelle 5.10: Zusammenfassung der vier Patienten mit Therapieabbruch wegen Adalimumab-Nebenwirkungen; Alter in Jahren bei Therapiebeginn (NW: Nebenwirkung, W: weiblich, M: männlich)

Insgesamt brachen von den 52 untersuchten Patienten 17 Patienten (32,7%) die Therapie ab. Bei vier Patienten davon (23,5%) waren Nebenwirkungen ein entscheidender Faktor für den Abbruch (siehe Tabelle 5.10). Bei acht Patienten (15,4%) war eine Operation kurz nach Abbruch notwendig. Bei weiteren acht Probanden (15,4%) zeigte das Medikament kein Ansprechen bzw. verlor mit der Zeit an Wirkung, sodass eine Therapieumstellung notwendig wurde, die zum Abbruch der untersuchten Therapie führte.

Um Faktoren zu ermitteln, die das Auftreten von Nebenwirkungen begünstigen, wurden ausgewählte Parameter (ähnlich der in 5.2.4 genannten) von Patienten mit und ohne Nebenwirkungen, verglichen.

Insgesamt waren von den 52 beobachteten Patienten 21 (40,4%) männlich und 31 (59,6%) weiblich. Unter den 39 Patienten mit Nebenwirkungen (75%) waren 28 (53,8%) weiblichen und elf (21,1%) männlichen Geschlechts (siehe Abbildung 5.13). Zehn Männer (19,2%) und drei Frauen (5,8%) gaben keine Nebenwirkungen an. Dieser Unterschied, dass Frauen häufiger als Männer von Nebenwirkungen betroffen sind, erwies sich als sehr signifikant ($p=0,003$).

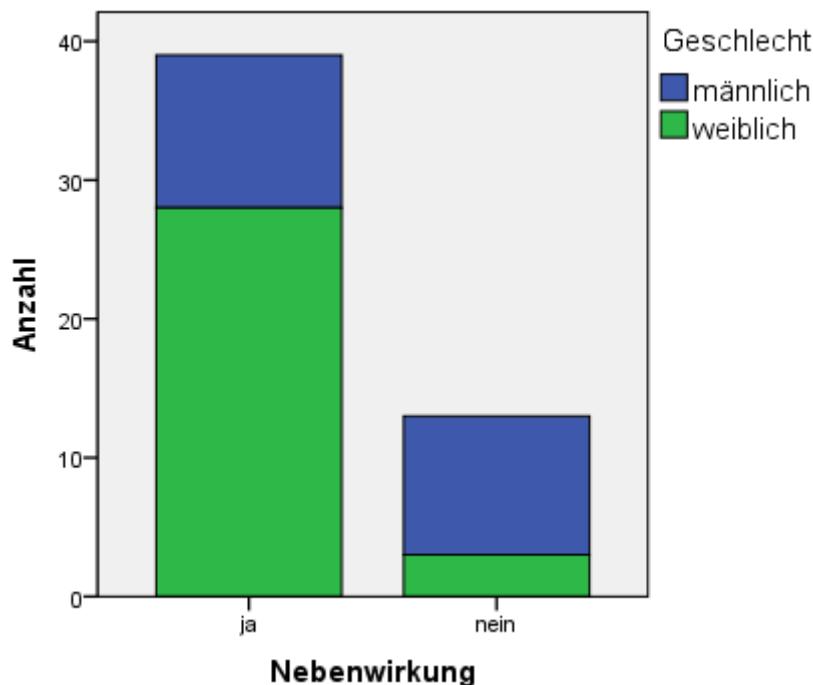


Abbildung 5.13: Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen unter Adalimumab-Therapie bei 52 MC-Patienten

Das durchschnittliche Alter der 39 Patienten mit Nebenwirkungen betrug 37,3 Jahre (Range: 19-52; Median: 39), das der Patienten ohne Nebenwirkungen nur 30,4 Jahre (Range: 17-44; Median: 31) im Vergleich zum mittleren Alter von 35,5 Jahren (Range: 17-52; Median: 37) des Gesamtpatientenguts. Die Altersverteilung erwies sich jedoch als nicht signifikant ($p > 0,05$).

Von den 52 untersuchten Patienten erhielten 24 (46,2%) neben Steroiden noch eine weitere immunsuppressive Medikation. Von diesen 24 Patienten hatten 20 (83,3%) Nebenwirkungen, während es von den 28 Patienten ohne Gabe weiterer Immunsuppressiva 19 (67,9%) waren. Dieser Unterschied war ebenfalls nicht signifikant ($p > 0,05$).

Auch der Nikotinkonsum, eine komplizierte Verlaufsform der Erkrankung, der Einsatz von weiteren Biologika vor Adalimumab und das Befallsmuster zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Nebenwirkungen ($p > 0,05$).

5.2.6 Glukokortikoidmedikation

Des Weiteren wurde überprüft, ob eine Senkung der Glukokortikoidmenge möglich war.

Es war bekannt, dass in dem Jahr vor Beginn mit dem humanen TNF- α -Blocker 46 Patienten (88,5%) Steroide anwendeten. Von den ein Jahr lang beobachteten 39 Patienten gelang es insgesamt 26 Patienten (66,7%), die Glukokortikoid-Therapie ganz abzusetzen. Sieben

weitere Patienten (17,9%) konnten die Dosis zumindest reduzieren, vier (10,3%) davon auf kleiner als 10mg je Tag. Bei zwei Patienten (5,1%) kam es allerdings zu einer notwendigen Steigerung der Glukokortikoid-Gabe. Vier Patienten (10,3%) nahmen aufgrund von Unverträglichkeiten bzw. wegen des Auftretens von Nebenwirkungen (z. B. bei einer 40-jährigen ein steroidbedingter Katarrakt) sowohl im Jahr vor als auch während der Adalimumab-Therapie keine Steroide (siehe Abbildung 5.14).

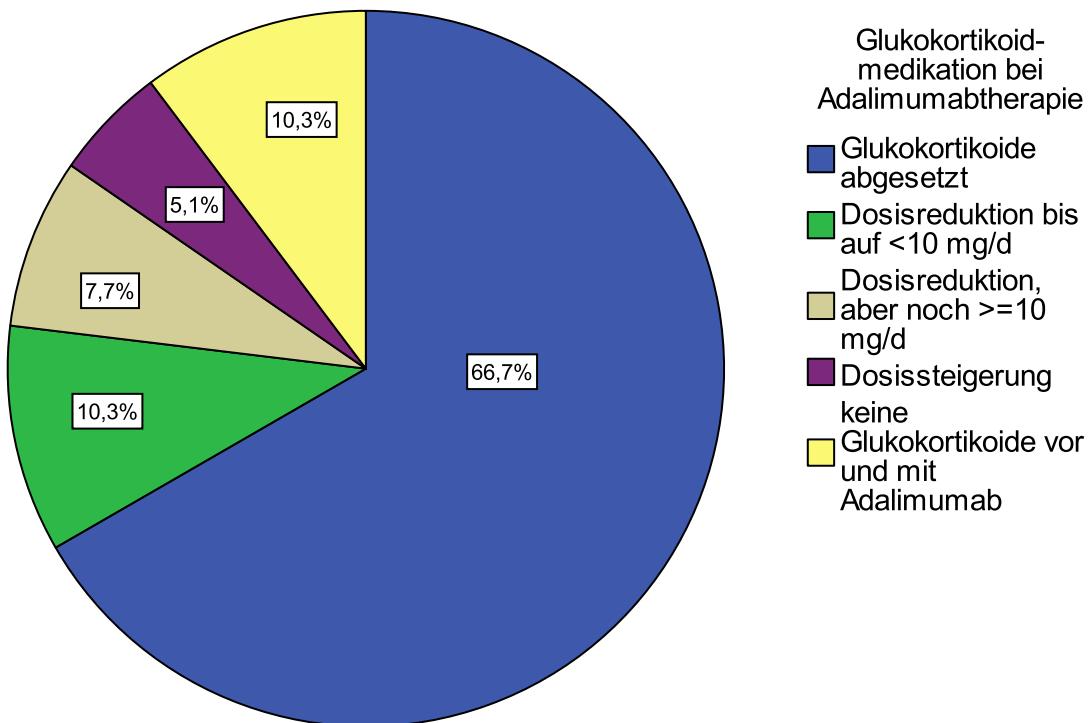


Abbildung 5.14: Veränderung der Glukokortikoid-Medikation von 39 Patienten unter Adalimumab. Patienten benötigten unter Adalimumab signifikant weniger Steroide als ohne dieser Therapie ($p = 0,001$; Wilcoxon-Test)

Genaue Angaben zur Steroidmenge konnten für das Jahr vor der Adalimumab-Therapie von 48 Patienten gesammelt werden. Diese erhielten insgesamt 187,16g. Durchschnittlich waren das je Patient etwa 3,9g (Range: 0-11,0225; Median: 3,8825).

Mit dem untersuchten Medikament wurden die Steroidgaben für ein Jahr von 39 Patienten genau betrachtet. Diese Patienten erhielten insgesamt 55,47g Steroide. Je Patient ergab das einen Mittelwert von 1,42g (Range: 0-5,83; Median: 0,7025).

Von 37 Patienten lagen genaue Werte über die Glukokortikoid-Gaben im Jahr vor und während der Adalimumab-Therapie vor. Bei 31 Patienten (83,8%) konnte die Glukokortikoid-dosis reduziert werden, bei vier Patienten (10,8%) blieb sie gleich hoch wie vor der Therapie und bei zwei (5,4%) kam es zu einer Dosissteigerung. Diese 37 Patienten erhielten im Mittel etwa 2,35g (Range: -0,778-9,54; Median: 1,8) weniger Glukokortikoide während der

Adalimumab-Gabe als im Jahr zuvor ohne dieser. Diese Differenz war sehr signifikant ($p=0,001$; Wilcoxon-Test).

5.2.7 Krankenhausaufenthaltsdauer

Neben der Glukokortikoidreduktion wurde geprüft, ob auch eine Reduktion der mit der Krankheit MC assoziierten Krankenhausaufenthalte bei Adalimumab-Gabe erfolgte.

Von 51 Patienten konnten dazu Daten erhoben werden. Die stationären Krankenhausaufenthaltstage im Jahr vor Beginn sowie im ersten Jahr nach Beginn der Adalimumab-Therapie wurden dafür addiert und verglichen.

Im Jahr vor Beginn der Therapie waren 28 Patienten (54,9%) mindestens einmal stationär untergebracht. Insgesamt verbrachten diese Patienten 676 Tage in Krankenhäusern. Das entsprach einer mittleren Verweildauer je Patient von 13 Tagen (Range: 0-178; Median: 4).

Im Jahr des Beginns der neuen Therapie waren nur noch 25 Patienten (49%) mindestens einmal stationär untergebracht. Diese Patienten verbrachten insgesamt nur noch 595 Tage in Krankenhäusern. Das entsprach einer mittleren Verweildauer von weniger als 12 Tagen je Patient (Range: 0-187; Median: 0). Von den 51 Patienten verbrachten 18 (35,3%) mit Adalimumab weniger Tage in Krankenhäusern als ohne das Medikament. Bei 14 Patienten (27,5%) stieg die Dauer, während sie bei 19 (37,2%) konstant blieb. Dieser Unterschied, wobei tendenziell eine Abnahme der Krankhausaufenthaltsdauer sichtbar wurde, erwies sich jedoch als nicht signifikant ($p>0,05$; Wilcoxon-Test).

Betrachtet man nur die Patienten, die wirklich mindestens die in diesem Punkt betrachtete Dauer von zwölf Monaten das Medikament erhielten, so ergab sich eine signifikante Differenz im Wilcoxon-Test. Dabei handelt es sich um 38 Patienten, von denen 19 (50%) vor Therapiebeginn stationär untergebracht waren. Insgesamt verbrachten sie 516 Tage vor der Adalimumab-Therapie in Krankenhäusern. Dies ergibt eine mittlere Verweildauer von 13,6 Tagen (Range 0-178; Median: 1). Im Jahr des Beginns der Adalimumab-Therapie waren nur noch 14 Patienten (36,8%) mindestens einmal stationär untergebracht. Diese Patienten verbrachten insgesamt nur noch 262 Tage in Krankenhäusern. Das entsprach einer mittleren Verweildauer von weniger als sieben Tagen je Patient (Range: 0-187; Median: 0). Von den 38 Patienten verbrachten 15 (39,5%) mit Adalimumab weniger Tage in Krankenhäusern als ohne das Medikament. Bei vier Patienten (10,5%) stieg die Dauer. Bei den übrigen 19 blieb sie konstant (50%) wie in Abbildung 5.15 dargestellt ist. Der Unterschied in der Krankenhaus-

aufenthaltsdauer erwies sich als sehr signifikant ($p= 0,003$; Wilcoxon-Test). Es konnte somit gezeigt werden, dass Adalimumab die notwendigen Krankenhaustage reduzieren kann.

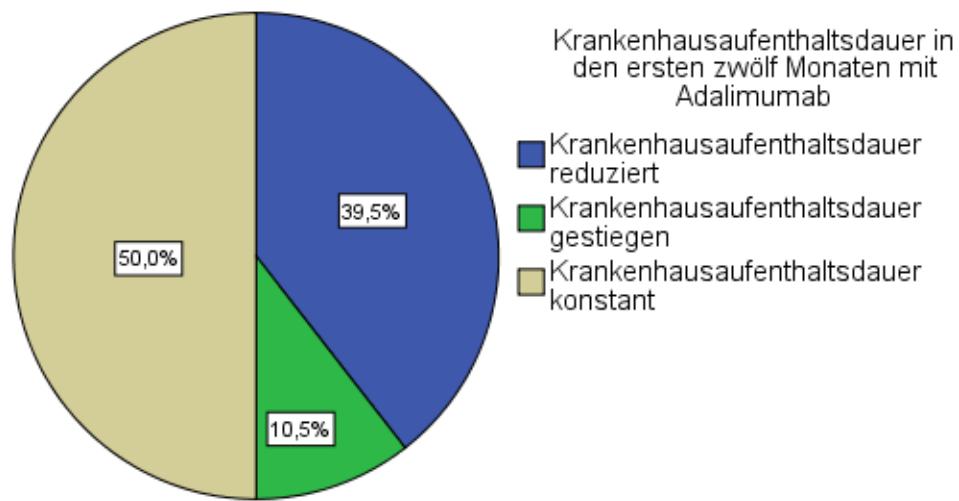


Abbildung 5.15: Veränderung der Krankenhausaufenthaltsdauer bei 38 Patienten unter Adalimumab-Therapie. Mittels Adalimumab konnte die Krankenhausaufenthaltsdauer im ersten Jahr der Therapie reduziert werden ($p= 0,003$; Wilcoxon-Test).

6 Diskussion

6.1 TNF- α in der Pathogenese des Morbus Crohn

Die Pathogenese des MC ist noch unklar. Dennoch ist bekannt, dass es bei dieser Krankheit zu einer veränderten Immunreaktion kommt: Es erfolgt dabei auch eine vermehrte Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α (Fuss et al., 1996; Plevy et al., 1997).

TNF- α ist eines der am besten untersuchten Zytokine bei MC. Seine große Rolle bei der Pathogenese ist belegt (Holtmann et al., 2002).

Es ist ein sehr vielseitiges Zytokin mit sehr vielen Funktionen in verschiedenen Kontexten.

Einige Beispiele seien im Folgenden nur kurz genannt:

- Entstehung einer Fettleberhepatitis und Senkung der Insulinempfindlichkeit beim Diabetes mellitus
- Stimulation der Bildung von Akute-Phase-Proteinen in der Leber
- Anregung von Makrophagen zur Phagozytose
- Vermehrte Ausschüttung von Corticotropin-releasing Hormone (CRH) und darüber Stimulierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
- Unterdrückung des Appetits
- Hervorrufen von Fieber
- Förderung einer lokalen Entzündungsreaktion beispielsweise auf Fremdantikörper oder bakterielle Infektionen
- Beteiligung an der Schockreaktion im Rahmen einer Sepsis.

Durch Versuche mit Knock-out-Mäusen konnte die Rolle von TNF- α im Gastrointestinaltrakt belegt werden (Elson et al., 1995; Sartor, 1994).

Das für dieses Protein codierende Gen befindet sich auf dem sechsten Chromosom. Durch eine Vielzahl von Stimuli wie Endotoxine, Superantigene, Strahlen oder osmotischen Stress kommt es zu seiner Freisetzung. Durch Substanzen wie Kortikosteroide, die die Konzentration an intrazellulärem cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) erhöhen, kann seine Transkription in Monozyten herabgesetzt werden (Han et al., 1990). Nach der Translation liegt es als 26kD schweres, membrangebundenes Protein vor, was zur Freisetzung in seine lösliche Form durch die spezifische Metalloproteinase TACE (TNF- α converting Enzyme) zum 17kD-Monomer gespalten und sezerniert wird. Schließlich verbindet es sich als

51kD-Homotrimer, als welches es zirkuliert (Van Deventer, 1997). Es kann somit in einer löslichen (sTNF- α) und in einer membrangebundenen Form (mTNF- α) vorliegen.

Es wird von verschiedenen immunkompetenten Zellen, vor allem den Makrophagen, aber auch Lymphozyten, Mastzellen und Endothelzellen, gebildet und freigesetzt.

Durch Bindung an zwei verschiedene Rezeptoren entfaltet TNF- α seine biologische Aktivität. Der 55kD Typ I-TNF-Rezeptor und der 75kD Typ II-Rezeptor aktivieren multiple Signaltransduktionswege. Der Typ II-Rezeptor ist gleichzeitig auch Rezeptor für TNF- β . Die Rolle von TNF- α als proinflammatorischer Mediator ist für MC, aber auch andere chronisch entzündlichen Erkrankungen wie Rheumatoide Arthritis, Spondyloarthropathie und Psoriasis (Rutgeerts et al., 2006) von Bedeutung. Aber auch die Involvierung in verschiedene zelluläre Prozesse wie Apoptose, Thrombose, Fibrinolyse und den Metabolismus sind nicht zu vernachlässigen (Van Deventer, 1997). Für die Bildung der histopathologisch Crohn-typischen Granulome ist TNF- α durch Regulation der Produktion von MCP-1 mitverantwortlich (Flory et al., 1995). Granulome der CED bestehen aus T-Zellen, Monozyten und Makrophagen, die durch Zytokine wie TNF- α rekrutiert und reguliert werden. Bei MC-Patienten ist die TNF- α -Konzentration erhöht, jedoch nur auf die Mukosa und das intestinale Lumen beschränkt (Braegger et al., 1992). Im Serum konnten keine erhöhten Spiegel des Zytokines selbst, jedoch aber seiner Rezeptoren nachgewiesen werden (Nielson et al., 1993; Stronkhorst et al., 1994).

Die Transkription in Monozyten wird durch Kortikosteroide herabgesetzt (Van Deventer, 1997). Die pathogenetische Funktion von TNF- α wird bei steroidrefraktären Patienten therapeutisch durch Einsatz von TNF- α -Antikörpern genutzt. Um einen davon, Adalimumab, geht es in dieser Dissertation.

6.2 Adalimumab

Durch die Erkenntnis der wichtigen Rolle von TNF- α als ein Schlüsselzytokin in der Pathogenese des MC (Holtmann et al., 2002), wurde an der Entwicklung von Medikamenten, die an diesem Target ansetzen, geforscht. In den vergangen Jahren haben sich TNF- α -Blocker als Standardtherapie bei schweren Verlaufsformen mit auf konventionelle Therapie refraktär reagierenden CEDen etabliert.

Derzeitig sind drei Substanzen in der klinischen Anwendung (Infliximab, Adalimumab und Certolizumab pegol). Weitere, wie Golimumab, finden sich noch in klinischer Erprobung.

Der Wirkmechanismus dieser Stoffe ist durch den gleichen Angriffspunkt sehr ähnlich.

Die entwickelten TNF- α -Antikörper binden TNF- α mit hoher Spezifität und neutralisieren es. Ihr Wirkmechanismus ist dabei noch nicht völlig verstanden, jedoch scheint neben Neutralisierung des Schlüsselzytokins auch die caspase-abhängige Apoptoseinduktion von Entzündungszellen eine entscheidende Rolle zu spielen (Rutgeerts et al., 2004a).

Daneben führt die Lyse von Zellen des Immunsystems über das Komplementsystem zu einer verminderten Entzündungsreaktion durch Verminderung der Effektorzellen und der durch sie produzierten proinflammatorischen Zytokine (Reenaers et al., 2010). Die Produktion von IL-10 und IL-12 wird zudem durch direkten Effekt von Infliximab und Adalimumab herabgesetzt (Shen et al., 2005).

Zunächst wurde der chimäre Anti-TNF- α -Antikörper Infliximab entwickelt. Tatsächlich konnten große Erfolge in der Remissionsinduktion und dem Remissionserhalt sowie der Steroiddosisreduktion erzielt werden (Hanauer et al., 2002; Targan et al., 1997). Durch die chimäre Sequenz mit 25% murinen Anteilen ist die Immunogenität jedoch mit einem sekundären Antwortverlust und Intoleranz assoziiert (Baert et al., 2003). Mit weiteren Biologika, wie Adalimumab, konnte in Tests der Nutzen auch bei Patienten, die unter Infliximab wieder refraktär wurden, bestätigt werden. Certolizumab kann im Gegensatz zu den übrigen TNF- α -Antikörpern keine Apoptose bei Zellen, die TNF- α an der Oberfläche tragen, auslösen (Tracey et al., 2008).

Adalimumab ist der erste auf einer komplett humanen Proteinsequenz beruhende rekombinant hergestellte monoklonale TNF- α -Antikörper. Durch Fortschritte in der Proteinentwicklung konnten mit Hilfe der neuen Technik der Humanisierung jegliche nicht-humane Anteile aus den Antikörpern eliminiert werden. Es wurde dieser völlig humane TNF- α -Antikörper entwickelt, um die Immunogenität so weit wie möglich zu reduzieren und damit Antikörperbildung und Wirkungsverlust vorzubeugen (Hwang und Foote, 2005). Seine Immunogenität ist tatsächlich sehr niedrig. Nur 3% Anti-Adalimumab-Antikörper wurden nach zwei Wochen Adalimumab-Therapie beobachtet im Vergleich zu 14% nach 56-wöchiger Infliximab-Therapie (Reenaers et al., 2010).

Das 148kD IgG₁ bindet mit hoher Affinität und Spezifität an humanes lösliches und membrangebundenes TNF- α , aber nicht an Lymphotoxin (TNF- β). Das Biological verhindert damit die Bindung des Zytokins an dessen Rezeptor auf den Körperzellen und kann auch Apoptose in T-Zellen und Monozyten induzieren.

Im Jahre 2007 wurde Adalimumab als Humira® in Deutschland zur Therapie des schwergradigen aktiven MC zugelassen. Zu diesem Zeitpunkt verfügte es aus dem Bereich

der rheumatoïden Arthritis, der Psoriasis-Arthritis und der spondylitisierenden Arthritis über eine zehnjährige klinische Erfahrung.

Vor dem Einsatz von Adalimumab sollten eine latente oder aktive Tuberkulose, schwere Infektionen und eine schwere Herzinsuffizienz (NYHA III, NYHA IV) ausgeschlossen werden. Dies sind absolute Kontraindikationen für eine Adalimumab-Therapie (Ruß et al., 2008). Eine Applikation von Lebendimpfstoffen unter der Therapie mit TNF- α -Blockern sollte vermieden werden. Da noch keine ausreichenden klinischen Daten bei schwangeren Frauen vorliegen, ist bei Frauen im gebärfähigen Alter eine geeignete Kontrazeption nachdrücklich zu empfehlen und diese mindestens fünf Monate nach der letzten Gabe von Adalimumab fortzusetzen. Auf mögliche Nebenwirkungen (siehe 6.7) ist hinzuweisen und engmaschige Kontrolluntersuchungen und eine genaue Dokumentation des Verlaufs werden empfohlen.

Die Injektion erfolgt subkutan mit einem Pen in den Oberschenkel oder den Bauch. Als Therapieschema wird eine initiale Dosis von 80mg und dann aller 14 Tage, wie auch zur Erhaltungstherapie eine weitere Dosis von 40mg empfohlen.

Eine 40mg-Spritze des Medikaments kostet in etwa 950 € (Gelbe Liste Pharmaindex, 2009).

6.3 Adalimumab zur Remissionsinduktion und zum Remissionserhalt bei Morbus Crohn

Mehrere, auch größere klinische Studien haben in den vergangenen Jahren bereits die Effektivität von Adalimumab für die Induktion und den Erhalt einer Remission bei MC belegt (siehe Tabelle 6.1). Die Zulassung des Medikaments bei MC nach bereits langjähriger Erfahrung in der rheumatoïden Arthritis, Psoriasis-Arthritis und ankylosierenden Spondylitis erfolgte in Anbetracht von Daten aus der CLASSIC I-Studie sowie der GAIN- und der CHARM-Studie.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass das Patientengut in den großen randomisierten kontrollierten Studien (RCT) im Vergleich zur vorliegenden retrospektiven Studie homogen war. Während in den RCTs Ausschlusskriterien bestanden, die Indikationsstellung zur Adalimumab-Therapie und die Anwendung von Adalimumab recht einheitlich erfolgte, wurden für die 52 Patienten in Mecklenburg-Vorpommern keine einheitlichen Bedingungen für die Zeit sowohl vor als auch während der Gabe des Studienmedikaments festgelegt.

	Dosierung	Ergebnis des ersten Endpunkts
Remissionsinduktion		
CLASSIC I (Hanauer et al., 2006)	Woche 0: sc 40, 80, 160mg oder Placebo; Woche 2: sc 20, 40, 80mg oder Placebo	Woche 4: höhere Remissionsrate in 160/80mg Gruppe, 36% vs. 12% ($p < 0,001$)
GAIN (Sandborn et al., 2007b)	Woche 0: sc 160mg oder Placebo; Woche 2: sc 80mg oder Placebo	Woche 4: höhere Remissionsrate in 160/80mg Gruppe, 21% vs. 14% ($p < 0,001$)
Remissionserhalt		
CLASSIC II (Sandborn et al., 2007a)	Woche 4- Erfolge (55/259) randomisiert, randomisiert sc 40mg jede oder jede 2. Woche; bis 56 Wochen	Woche 56: Remission höher in beiden Adalimumab-Gruppen, 83% vs. 79% vs. 44% (Placebo) ($p < 0,05$)
CHARM (Colombel et al., 2007)	Woche 4: Randomisierung von Respondern und Nicht-Respondern zu Adalimumab 40mg jede oder jede 2. Woche; bis 56 Wochen	Remission höher bei Respondern (499/854), 47% vs. 40% vs. 12% ($p < 0,01$); Woche 56: 41% vs. 36% vs. 12% ($p < 0,01$)
ADHERE (Panaccione et al., 2010)	Fortsetzung der CHARM-Studie bis 2 Jahre	Remission 49,8% (Adalimumab jede 2. Woche) vs. 41,9% (Adalimumab jede Woche) vs. 37,6% (Placebo)

Tabelle 6.1: Zusammenfassung großer randomisierter kontrollierter Studien zum Therapieansprechen von Adalimumab bei MC. Modifiziert nach Van Assche et al., 2007

Im Jahre 2003 wurde schon die Therapiemöglichkeit des MC mit TNF- α als Ziel diskutiert und zum Teil auch (wie mit Infliximab) getestet und Erfolge erzielt. Damals existierten aber noch keine veröffentlichten Daten über den Erfolg von Adalimumab bei der Behandlung der CED (Sandborn, 2003).

In der placebo-kontrollierten randomisierten doppelblind durchgeföhrten CLASSIC I (Clinical assessment of Adalimumab Safety and efficacy Studied as an Induction therapy in Crohn's disease) -Studie (Hanauer et al., 2006) wurden von Juli 2002 bis Dezember 2003 299 Patienten mit moderatem bis schwerem MC untersucht.

Die Induktionsstudie evaluierte Adalimumab hinsichtlich der Induktion einer klinischen Remission in Abhängigkeit von unterschiedlichen Dosierungen. Die Patienten ohne vorangegangene Therapie mit Anti-TNF-Antikörpern wurden in vier Gruppen randomisiert:

- Gruppe 1: Adalimumab 40mg und 20mg subkutan in Woche 0 und 2
- Gruppe 2: Adalimumab 80mg und 40mg subkutan in Woche 0 und 2
- Gruppe 3: Adalimumab 160mg und 80mg subkutan in Woche 0 und 2
- Gruppe 4: Placebo subkutan in Woche 0 und 2.

Endpunkt waren die Remissionsraten ($\text{CDAI} < 150$) nach vier Wochen. In Gruppe 1 waren 18% in Remission, in Gruppe 2 24%, bei der 160/80mg-Dosierung 36% und mit Placebo 12%. Damit ergaben sich in den Remissionsraten der Gruppen 2, 3 und 4 signifikante Unterschiede. Es ergab sich eine lineare Dosisantwort der drei Adalimumab-Gruppen für die Endpunkte der Remission und 100-Punkte-Antwort (Patienten, deren CDAI im vierwöchigen Zeitraum um mindestens 100 Punkte reduzierte), wobei sich in der höchsten Dosisgruppe statistische Signifikanz im paarweisen Vergleich mit Placebo zeigte. In Gruppe 1 erreichten 34% diesen Endpunkt, in Gruppe 2 40% und Gruppe 3 50%. Unter Placebo waren es nur 25%.

Alle drei Adalimumab-Gruppen erzielten signifikante Ergebnisse für den Endpunkt der 70-Punkte-Antwort (Patienten, deren CDAI im vierwöchigen Zeitraum um mindestens 70 Punkte reduzierte) nach vier Wochen. In Gruppe 1 erreichten 54% diesen Endpunkt, in Gruppe 2 und 3 je 59% und unter Placebo 37%.

Patienten der zwei höchsten Dosisgruppen hatten ab der ersten Woche signifikant niedrigere mittlere CDAI-Werte und höhere IBDQ-Werte verglichen mit der Placebo-Gruppe. Patienten aller Adalimumab-Gruppen hatten niedrigere mittlere CRP-Konzentrationen ab Beginn der ersten Woche im Gegensatz zu Placebo-Gruppen-Patienten. Des Weiteren war der Unterschied der Remissionsraten zwischen Adalimumab-Behandelten und denen, die Placebo erhielten in der Subgruppe mit CRP-Konzentrationen in Woche 0 von $\geq 1\text{mg/dl}$ größer als bei Patienten mit $< 1\text{mg/dl}$ in Woche 0. Jedoch konnte keine Beziehung zwischen CRP-Konzentration in Woche 0 und Remission in vier Wochen gefunden werden. Auch in Hinblick auf begleitende immunsuppressive Therapie konnten keine signifikanten Unterschiede aufgedeckt werden.

Verglichen mit dieser Studie, können wir, wenn in unserer retrospektiven Analyse die Daten in ähnlicher Weise betrachtet werden, also wenn Infliximab-Vorbehandelte aus der Betrachtung herausgenommen werden, höhere Ansprechraten und Remissionsraten nach vier Wochen vorweisen (siehe Tabelle 6.2). Nach vier Wochen befanden sich von den untersuchten Patienten 62,5% in Remission und 20,8% zeigten eine klinische Besserung. Somit sprachen insgesamt 83,3%, was in der CLASSIC I-Studie einer 70-Punkte-Antwort entspricht, auf die Therapie an.

	CLASSIC I-Gruppe				Unsere Patienten
	1	2	3	4	
Remission	18%	24%	36%	12%	62,5%
70-Punkte-Antwort	54%	59%	59%	37%	83,3%

Tabelle 6.2: Ansprechen auf Adalimumab nach vier Wochen in der CLASSIC I-Studie und beim in der vorliegenden Studie analysierten Patientengut

Auch wir können von keinem signifikanten Einfluss der begleitenden Gabe von Immunsuppressiva oder des CRP-Ausgangswerts auf die Induktion einer Remission berichten. Ein CRP-Abfall von 15,43mg/l (Range: 1-87,8; Median: 6,3) im Mittel bei Therapiebeginn auf 10,65mg/l (Range: 0,4-57; Median: 4,5) im Mittel nach vier Wochen und ein CDAI-Wert-Abfall von 233 Punkten (Range: 33-432) im Mittel bei Therapiebeginn auf 131 Punkte (Range: 16-369) konnten ebenfalls beobachtet werden.

In der CLASSIC II-Studie (Sandborn et al., 2007a), einer Fortsetzung der CLASSIC I-Studie, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab als Erhaltungstherapie untersucht. 276 der Patienten aus CLASSIC I traten in CLASSIC II über, wo zunächst alle Patienten in der Woche 0 und 2 Adalimumab 40mg erhielten. Jene 55 Patienten, die in der Woche 0 und 4 in klinischer Remission waren, wurden dann in eine der folgenden drei Erhaltungstherapie-Gruppen randomisiert:

- Gruppe 1: Adalimumab 40mg alle zwei Wochen
- Gruppe 2: Adalimumab 40mg jede Woche
- Gruppe 3: Placebo.

Jene Patienten, die in Woche 0 und 4 nicht in Remission waren, erhielten zunächst Adalimumab 40mg alle zwei Wochen. Bei Nichtansprechen oder aktivem Schub wurde auf eine wöchentliche Gabe gesteigert. Patienten aus den Gruppen 1 bis 3 konnten bei Nichtansprechen oder Zeichen eines Schubs in den Open-Label-Arm wechseln. Primärer Endpunkt war eine Remission (CDAI <150) nach 56 Wochen.

Von den 55 in Woche 4 randomisierten Patienten waren 79%, die Adalimumab 40mg jede zweite Woche erhielten, und 83%, die 40mg wöchentlich erhielten, in Remission in Woche 56. Im Gegensatz dazu waren es mit Placebo nur 44% ($p < 0,05$). Schon nach zwölf Wochen ergaben sich signifikante Unterschiede in der 100-Punkte-Antwort und der klinischen Remission der Adalimumab-Gruppen im Gegensatz zur Placebo-Gruppe. Auch die 70-Punkte-Antwort war zahlenmäßig höher unter den Adalimumab-Behandelten als unter den

Patienten, die Placebo erhielten. Nach 24 Wochen waren 94% Patienten, die eine wöchentliche Gabe erhielten in Remission, 84%, die Adalimumab zweiwöchentlich erhielten und 50%, die Placebo erhielten. Ein 100-Punkte-Ansprechen zeigten nach 24 Wochen jeweils 84%, 94% bzw. 61% (nach 56 Wochen 79%, 89% bzw. 56%). Ein 70-Punkte-Ansprechen zeigten nach 24 Wochen jeweils 94%, 95% bzw. 83% (nach 56 Wochen 79%, 89% bzw. 72%). Nach 56 Wochen zeigten Patienten in den Adalimumab-Gruppen eine stärkere Verbesserung des CDAI-Wertes als in der Placebo-Gruppe. Patienten mit Adalimumab jede zweite Woche hatten im Mittel einen Punkteabfall von 150,8 Punkten (95%-Vertrauensintervall: -202 bis -99,8) vom Basiswert; Patienten mit Adalimumab wöchentlich von 197,7 Punkten (-248 bis -147), Patienten mit Placebo von 119,6 Punkten (-174 bis -65,1). Von den 49% der Patienten, die zum Basispunkt der CLASSIC II-Studie Glukokortikoide erhielten, hatten nach 56 Wochen 88% in der Adalimumab-Gruppe-wöchentlich, in der Adalimumab-Gruppe-zweiwöchentlich 67% und in der Placebo-Gruppe 57% diese Medikation absetzen können.

Im Open-Label-Arm (204 Patienten) waren zum Ende 46% in klinischer Remission. Eine 100-Punkte-Antwort erzielten im Open-Label-Arm 65%, eine 70-Punkte-Antwort 72%. Die mittlere CDAI-Verbesserung lag bei 158,4 Punkten. 58% der Open-Label-Patienten, die zu Studienbeginn Steroide erhielten, beendeten diese Medikation innerhalb des Studienzeitraums.

Mit Placebo brachen aus verschiedenen Gründen 28% die Studie vorzeitig ab, mit Adalimumab zweiwöchentlich 16% und mit Adalimumab wöchentlich nur 11%. Im Open-Label-Arm vollendeten 64% die 56-wöchige Behandlung.

Auch in dieser Studie ergab sich kein signifikanter Unterschied, wenn die Patienten begleitend immunsuppressiv behandelt wurden.

Im Vergleich mit dieser Studie konnte in der vorliegenden Untersuchung ein ähnliches Ansprechen bestätigt werden. Werden Daten in ähnlicher Weise betrachtet (Patienten, die kein Ansprechen nach vier Wochen zeigten, wurden nicht berücksichtigt und Infliximab-Vorbehandelte aus der Betrachtung herausgenommen) können 70-Punkte-Ansprechraten von 90% nach sechs Monaten und 86,7% nach einem Jahr vorgewiesen werden. Nach sechs Monaten waren 70% in Remission, nach einem Jahr 66,7%. Damit liegen diese Ergebnisse leicht unter denen der randomisierten Adalimumab-Gruppe von Sandborn et al. (siehe Tabelle 6.3).

		CLASSIC II-Gruppen			Unsere Patienten
		1	2	3	
Remission	Nach 24 Wochen bzw. 6 Monaten	79%	83%	44%	70,0%
	Nach 56 Wochen bzw. 12 Monaten	84%	94%	50%	66,7%
70-Punkte-Antwort	Nach 24 Wochen bzw. 6 Monaten	94%	95%	83%	90,0%
	Nach 56 Wochen bzw. 12 Monaten	79%	89%	72%	86,7%

Tabelle 6.3: Ansprechen auf Adalimumab in der CLASSIC II-Studie und beim in der vorliegenden Studie analysierten Patientengut

Auch bei uns konnte eine Senkung des CDAI-Wertes nach einem Jahr gegenüber dem Ausgangswert ermittelt werden. Von im Mittel 234 Punkten (Range: 33-432; Median: 231,5) in Woche 0 sank der mittlere CDAI um 97 Punkte auf 137 (Range: 51-270; Median: 106). Von den Patienten, die in Woche 4 ein Ansprechen auf die Adalimumab-Therapie gezeigt hatten, konnten insgesamt 73,3% die supportive Glukokortikoid-Therapie innerhalb eines Jahres absetzen. 16% brachen innerhalb des Jahres die Behandlung mit Adalimumab ab.

Von allen an unserer Untersuchung teilnehmenden Patienten, die ein Jahr lang beobachtet wurden, waren es insgesamt 72,2%, die ihre Glukokortikoid-Therapie absetzen konnten. Von allen an der Untersuchung teilnehmenden Patienten, die nach vier Wochen noch dabei waren, brachen insgesamt 20,8% die Behandlung ihres MC mit Adalimumab innerhalb eines Jahres ab. Unter ihnen waren nach sechs und zwölf Monaten 66,7% in klinischer Remission. 83,3% erzielten sowohl nach sechs Monaten als auch nach einem Jahr eine 70-Punkte-Antwort. Auch in dieser Gruppe konnte eine Senkung des CDAI-Wertes nach einem Jahr gegenüber dem Ausgangswert ermittelt werden. Von im Mittel 233 Punkten (Range: 33-432; Median: 219,5) in Woche 0 sank der mittlere CDAI um 95 Punkte auf 138 (Range: 51-270; Median: 114). Wie Sandborn et al. konnten auch wir keinen signifikanten Unterschied feststellen, wenn die Patienten begleitend immunsuppressiv behandelt wurden.

Ähnliche Ergebnisse lieferte die CHARM (Crohn's trial of the fully Human antibody Adalimumab for Remission Maintenance) -Studie (Colombel et al., 2007). In diese Studie wurden 854 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem MC aufgenommen. Es wurde ebenfalls die Wirksamkeit von Adalimumab im Hinblick auf den Erhalt einer klinischen Remission über 56 Wochen untersucht. Patienten, die zuvor schon einen anderen TNF-Antagonisten erhalten hatten, waren in dieser Studie zugelassen. Initial erhielten alle Patienten

80mg und nach zwei Wochen 40mg Adalimumab. Nach vier Wochen wurden die bis dahin noch 778 übrig gebliebenen Patienten, die nicht vorzeitig aus der Studie ausgestiegen waren, in drei Behandlungsgruppen randomisiert und erhielten entweder Adalimumab ein- oder zweiwöchentlich oder Placebo. Davon blieben insgesamt 59% die volle Studienzeit von 56 Wochen in Therapie. Von diesen blieben 50% in dem ihnen zugeordneten Arm, 24% wechselten in einen Open-Label-Arm mit zweiwöchentlichen Gaben und 28% in einen Open-Label-Arm mit wöchentlichen Adalimumab-Gaben. Von den randomisierten Patienten brachen insgesamt 35% die Studie vorzeitig ab, 44% aus der Placebo-Gruppe, 36% aus der Adalimumab-Gruppe mit zweiwöchentlicher Gabe und 25% aus der Adalimumab-Gruppe mit wöchentlicher Gabe.

Nach vier Wochen zeigten insgesamt 58% eine Antwort (CDAI-Reduktion um mindestens 70 Punkte) auf die initialen Adalimumab-Gaben und wurden randomisiert. Von diesen brachen innerhalb des Studienzeitraums 29% die Therapie ab, hauptsächlich wegen unerwünschter Nebenwirkungen. Der Anteil der randomisierten Antworther, die nach 26 bzw. 56 Wochen in Remission waren, war unter Adalimumab-Gabe signifikant höher als unter Placebo (Adalimumab 40mg zweiwöchentlich 40%, 40mg wöchentlich 47% und Placebo 17% in Woche 26; Adalimumab 40mg zweiwöchentlich 36%, 40mg wöchentlich 41% und Placebo 12% in Woche 56). Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Dosierungen waren allerdings nicht signifikant. Die Unterschiede zwischen Adalimumab-Gabe und Placebo-Gabe im Erreichen einer Remission konnten schon nach sechs Wochen gesehen werden. Auch der mittlere CDAI reduzierte sich unter Adalimumab-Therapie mehr als unter Placebo. Weiter konnte gezeigt werden, dass sich innerhalb eines Jahres die Hospitalisationsrate in allen Adalimumab-Gruppen reduzierte (alle $p < 0,01$ vs. Placebo) (Feagan et al., 2008).

Auch in dieser Studie ergab sich kein signifikanter Unterschied, wenn die Patienten begleitend immunsuppressiv behandelt wurden.

Im Vergleich zu den Daten von Colombel et al. können wir bei unserer Betrachtung noch höhere Ansprechraten und Remissionsraten nach vier Wochen vorzeigen. Nach vier Wochen befanden sich von den untersuchten Patienten 58,8% in Remission und 13,7% zeigten eine klinische Besserung. Somit sprachen insgesamt 72,5% auf die Therapie an.

Werden die Patienten, die innerhalb des ersten Monats die Therapie mit Adalimumab abbrachen, außer Betracht gelassen, können wir auch von einer geringeren Abbruchsrage berichten. Vom vorliegenden Patientengut brachen 20,8% der Patienten die Behandlung innerhalb des ersten Jahres ab.

Der Anteil der Antworter (nach vier Wochen Ansprechen auf die Therapie), der nach 26 bzw. 56 Wochen in Remission war, war unter Adalimumab-Gabe in unserer Studie größer als in der CHARM-Studie (sechs Monate bei uns entsprechen 26 Wochen nach Colombel et al., zwölf Monate bei uns entsprechen 56 Wochen bei Colombel et al. - siehe dazu Tabelle 6.4).

Zeitpunkt nach Therapiebeginn	Randomisierte CHARM-Patienten			Unsere Patienten
	Gabe zweiwöchentlich	Gabe wöchentlich	Placebo	
26 Wochen bzw. 6 Monate	40%	47%	17%	89,2%
56 Wochen bzw. 12 Monate	36%	41%	12%	87,1%

Tabelle 6.4: Ansprechen auf Adalimumab in der CHARM-Studie und beim in der vorliegenden Studie analysierten Patientengut

Nach sechs Monaten waren 75,7% in klinischer Remission, zusätzliche 13,5% der Patienten wiesen eine 70-Punkte-Antwort auf. Somit zeigten nach sechs Monaten insgesamt 89,2% ein Ansprechen auf die Behandlung. Nach zwölf Monaten waren 67,7% in klinischer Remission, zusätzliche 19,4% unserer Patienten wiesen eine 70-Punkte-Antwort auf. Somit zeigten nach zwölf Monaten insgesamt 87,1% ein Ansprechen auf die Behandlung.

Ebenfalls kann bestätigt werden, dass sich innerhalb eines Jahres die Krankenhausaufenthaltsdauer reduzierte ($p= 0,003$). Ein signifikanter Unterschied, wenn die Patienten begleitend immunsuppressiv behandelt wurden, war bei uns wie auch in der CHARM-Studie nicht ersichtlich.

Um den Effekt einer Adalimumab-Therapie über eine noch größere Zeit zu evaluieren, wurde die CHARM-Studie noch als ADHERE (Additional Long-Term Dosing With HUMIRA to Evaluate Sustained Remission and Efficacy in CD) -Studie (Panaccione et al., 2010) um ein Jahr fortgesetzt. Nach zwei Jahren waren von den randomisierten Patienten noch 49,8%, die Adalimumab wöchentlich bekamen, in klinischer Remission bzw. 41,9% von denen, die Adalimumab zweiwöchentlich bekamen. Von allen Patienten, die am Ende der CHARM-Studie in Remission waren, befanden sich zum Endpunkt der ADHERE-Studie noch 84,1% in klinischer Remission.

Im Vergleich dazu waren bei uns noch 77,8% weiter in klinischer Remission. Bei 11,1% versagte die Therapie im zweiten Behandlungsjahr. Weitere 11,1% wiesen im Vergleich zu einer Remission nach dem ersten Jahr, nach dem zweiten Jahr nur noch eine 70-Punkte-

Antwort auf. Von den Patienten, die bei uns nach vier Wochen Adalimumab die Therapie nicht beendet hatten und deren Studienzeitraum bei uns zwei Jahre andauerte, waren nach zwei Jahren noch 42,4% unter Adalimumab in Remission, 54,4% zeigten insgesamt noch ein Ansprechen auf die Therapie. Damit können wir auch ähnliche Ergebnisse wie die ADHERE-Studie vorweisen.

6.4 Adalimumab bei fistulierendem Morbus Crohn

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchungen unterstützen die bisherige Datenlage, dass Adalimumab auch ein wirksames Medikament zur Therapie des fistulierenden MC ist (Colombel et al., 2009; Lichtiger et al., 2010).

In der großen Phase-III-Studie CHARM (siehe 6.3) war das primäre Ziel den Erfolg zweier Adalimumab-Dosis-Regimes im Erhalt einer klinischen Remission nach 26 bzw. 56 Wochen zu beurteilen. Daneben wurde auch die Wirksamkeit des Medikaments beim Fistelverschluss beurteilt und ein positiver Effekt auf die Fistelsituation nach 26 bzw. 56 Wochen konnte beschrieben werden. Von den 778 untersuchten Patienten hatten 15% drainierende Fisteln bei Studienbeginn. Nach 16 Wochen konnten erstmals signifikante Unterschiede im Erzielen eines Fistelverschlusses zwischen Adalimumab und Placebo vorgewiesen werden.

Nach sechs Monaten wiesen von den noch an der Studie teilnehmenden Patienten (Therapie-Abbrecher ausgenommen) 55,2% einen Fistelverschluss auf, nach einem Jahr 58% und nach zwei Jahren (in der Fortsetzungsstudie ADHERE) 59,5%. Von den CHARM-Patienten, die nach einem Jahr einen Fistelverschluss erreicht hatten, behielten 90% diesen auch nach einem Jahr weiterer Therapie in der ADHERE-Studie. Somit konnte auch ein Erfolg im Erhalt des Fistelverschlusses aufgezeigt werden. Begleitende immunsuppressive Therapie, MC-assoziierte Antibiotikagabe und vorherige Infliximab-Therapie hatten dabei keinen Einfluss auf den Fistelverschluss.

Auch wenn nicht außer Acht gelassen werden sollte, dass die Patientenzahl mit Fisteln in dieser Studie nicht sehr groß war, so ist doch ein Erfolg ersichtlich.

In unserem Patientengut wiesen insgesamt elf Patienten (21,1%) ein Fistelleiden auf. Diese Anzahl ist zwar gering, dennoch soll an dieser Stelle auf unsere Ergebnisse in der Fisteltherapie eingegangen werden:

Innerhalb der ersten sechs Monate kam es bei sechs Patienten (54,5%) zum Fistelverschluss. Bei einer Patientin (9,1%) konnte eine deutliche Besserung der Symptomatik erreicht werden. Die Fistelöffnung bestand zwar fort, jedoch sezernierte die Fistel nicht mehr. Daher ist unser

Ergebnis mit einem Ansprechen bei 63,6% der Patienten (entsprechend den Bedingungen der CHARM-Studie) sogar noch besser als das der CHARM-Studie und somit kann der positive Effekt des Studienmedikaments bei fistulierendem MC bestätigt werden. Auch bei uns hatte eine begleitende immunosuppressive Therapie und vorherige Infliximab-Therapie keinen Einfluss auf den Fistelverschluss.

6.5 Adalimumab bei extraintestinalen Manifestationen

Die Behandlung von EIMen beim MC stellt eine große Herausforderung dar. Bisher wurde die Meinung vertreten, bei Scheitern einer konventionellen Therapie einen Therapieversuch mit Infliximab zu unternehmen. Weitere TNF- α -Blocker wie Adalimumab haben nun jedoch eine ähnliche Wirksamkeit in randomisierten kontrollierten Studien (Juillerat et al., 2007). Jedoch enthalten diese Studien nur eine sehr kleine Untergruppe mit Patienten mit CEDen. So konnte die Wirksamkeit beispielsweise bei Spondyloarthropathien in der ATLAS-Studie (Van der Heijde et al., 2006) gezeigt werden. Diese Studie beinhaltete allerdings nur sieben Patienten mit MC.

Außerdem liegen Berichte zur Therapie des Pyoderma gangraenosum mittels Adalimumab vor (Suárez-Pérez et al., 2011; Zold et al., 2009; Margaret et al., 2006).

Bei unseren Patienten konnten wir bei EIMen an Gelenken, wie Arthralgien oder Arthritis, bei nur einem geringen Teil der Patienten eine Verbesserung feststellen. Bei Beginn der Therapie mit Adalimumab hatten 15 unserer Probanden Gelenkbeschwerden. Nach spätestens einem Jahr hatten sich diese bei 40% gebessert. Zwei Patienten wiesen zu Beginn eine Stomatitis aphthosa auf. Bei einer Patientin kam es zum Abklingen der Beschwerden. Zwei weitere Patienten hatten bei Therapiebeginn ein Erythema nodosum, das unter Adalimumab-Gabe verschwand. Weitere fünf Patienten hatten zum Startpunkt der Betrachtung eine EIM am Auge. Nach spätestens sechs Monaten Therapie war diese verschwunden.

Somit kann die Therapie mit Adalimumab bei EIMen bei einigen Patienten zu guten Erfolgen führen.

6.6 Adalimumab bei Infliximab-vorbehandelten Patienten bei Morbus Crohn

Bei etwa 7% der mit Infliximab behandelten Patienten traten im Verlauf der Behandlung allergische Reaktionen auf (Hyams et al., 2002). Diese und der häufig diagnostizierte

Wirkungsverlust von Infliximab sind der Bildung von menschlichen antichimären Anikörpern (ATIs) zuzuschreiben, die bei 30% nach 72-wöchiger Therapie nachweisbar sind (Rutgeerts et al., 2004b). 2004 wurde ein erster Fallbericht über eine 22-jährige junge Patientin veröffentlicht (Stallmach et al., 2004), bei der nach 20 Wochen erfolgreicher Behandlung mit Infliximab bei der dritten Infusion eine lebensbedrohliche, schwere anaphylaktische Reaktion aufgetreten war. Zwei Wochen danach wurde die Adalimumab-Therapie mit zwei Gaben je Woche begonnen. Neben einer klinischen Abnahme der Krankheitsaktivität, Gewichtszunahme und Steroiddosisreduktion, waren nach acht Wochen verminderte Konzentrationen initial erhöhter proinflammatorischer Zytokine nachweisbar und auch endoskopisch war eine nahezu komplett Heilung der Schleimhaut belegbar.

Weitere Studien, die den Erfolg von Adalimumab nach abgebrochener Infliximab-Therapie belegen, folgten (Sandborn et al., 2007b; Youdim et al., 2004). Darunter auch die große randomisiert kontrollierte GAIN (Gauging Adalimumab Efficacy in Infliximab Nonresponders) -Studie. In diese vierwöchige Induktionsstudie wurden 325 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem akuten MC (CDAI 220-450) eingeschlossen, die auf eine Infliximab-Therapie nicht mehr ansprachen oder diese nicht vertrugen. Sie wurden nach dem Dosierschema mit 160mg initial gefolgt von 80mg in Woche zwei behandelt. Nach vier Wochen zeigten unter Adalimumab dreimal mehr Patienten ein klinisches Ansprechen als unter Placebo (21% vs. 7%, p< 0,001). Patienten in der Adalimumab-Gruppe hatten nach einer, zwei und vier Wochen signifikant niedrigere CDAI-Werte als Patienten in der Placebo-Gruppe. Trotz höherer CRP-Werte in der Basisuntersuchung vor Studienbeginn (9 vs. 7mg/l) hatten Patienten der Adalimumab-Gruppe nach vier Wochen statistisch signifikant geringere Werte als Placebo-Gruppen-Patienten (5 vs. 7mg/l). Patienten unter Placebo-Behandlung berichteten häufiger von unerwünschten Ereignissen oder Exazerbationen ihrer Crohn-Erkrankung als Patienten mit Adalimumab-Gaben. Die Gruppen unterschieden sich nicht wesentlich in der Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse (1% Adalimumab-Gruppe vs. 2% Placebo-Gruppe). Nach vier Wochen waren bei keinem der teilnehmenden Probanden Antikörper gegen Adalimumab nachweisbar.

Die Ergebnisse dieser kurzen Studie mit nur Infliximab-Vorbehandelten waren sehr ähnlich wie die der CHARM-Studie (Colombel et al., 2007), bei der sowohl Infliximab-Naive und Infliximab-Vorbehandelte mit Adalimumab behandelt wurden. Die klinischen 70-Punkte-Ansprechraten (52% GAIN-Studie vs. 60% CHARM-Studie) und auch die Remissionsrate nach vier Wochen waren vergleichbar (21% vs. 25%). Remission war dabei jeweils als ein CDAI-Punktwert von weniger als 150 Punkten definiert.

In der CHARM-Studie konnten sowohl unter den TNF-Antagonist-Naiven als auch unter den TNF-Antagonist-Erprobten signifikant höhere Remissionsraten mit Adalimumab als mit Placebo erzielt werden. Jedoch war der prozentuale Anteil der Patienten in Remission in der Untergruppe der TNF-Antagonisten-Naiven zahlenmäßig höher.

Auch die Art und Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Nebenwirkungen waren in der GAIN-Studie ähnlich wie bei Anti-TNF-naiven Patienten (Sandborn et al., 2007b).

In unserer Studie waren 27 (51,9%) der 52 Patienten mit Infliximab vorbehandelt. 25 Patienten (48,1%) waren TNF-Blocker-naiv.

Von diesen Vorbehandelten zeigten nach vier Wochen Adalimumab-Therapie 17 Patienten (63%) ein Therapieansprechen, zehn (37%) zeigten keines, bei 24 beobachteten Infliximab-Naiven gab es 20 Therapieansprecher (83,3%) und vier Patienten (16,7%), die nicht auf eine Behandlung mit Adalimumab ansprachen. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p > 0,05$). Auch zu den anderen betrachteten Zeitpunkten konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Ansprechen der Therapie aufgezeigt werden, jedoch zeigte, wie in der CHARM-Studie, insgesamt ein höherer Anteil an TNF-Antagonisten-naiven Patienten ein Ansprechen auf die Adalimumab-Therapie (siehe Tabelle 5.8).

Bei unserem Patientengut lag das Therapieansprechen nach vier Wochen damit leicht über dem der GAIN-Studie (63% vs. 52%).

Da sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen TNF- α -Blocker-Unbehandelten und -Vorbehandelten aufzeigten, kann eine vergleichbare Wirksamkeit in beiden Gruppen bestätigt werden. Wie bei Sandborn et al. in den Studien 2007 kann auch ein positiver Effekt der Therapie hinsichtlich der CRP-Werte bestätigt werden (siehe Tabelle 5.9).

6.7 Nebenwirkungen von Adalimumab

Obwohl Studien einen großen Nutzen der Therapie mit Adalimumab belegen, zeigen sie auch Risiken der Behandlung auf. Im Allgemeinen wurde die Therapie aber gut vertragen (Hanauer et al., 2006; Sandborn et al., 2007a; Colombel et al., 2007).

In den CLASSIC I- und -II-Studien traten Nebenwirkungen unter Adalimumab ungefähr gleich häufig auf wie unter Placebo. Etwa 1% der teilnehmenden Patienten beendete die Therapie aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen nach vier Wochen, sechs bis 18% (je nach Dosisregime) nach 56 Wochen. Die häufigsten behandlungsbedürftigen Nebenwirkungen unter Adalimumab waren Verschlimmerung der Crohn-Erkrankung und Infektionen (Nasopharyngitis, Sinusitis und weiter nicht näher bezeichnete Infektionen des

oberen Respirationstrakts und Influenza). Kein Patient entwickelte schwere oder opportunistische Infektionen, Tuberkulose, Lupus erythematoses, demyelinisierende neurologische Erkrankungen oder Lymphome; und kein Patient starb. Auftretende Injektionsreaktionen führten bei keinem Patienten zum Therapieabbruch.

In der nur vierwöchigen GAIN-Studie brachen ebenfalls wie in der CLASSIC I-Studie nur 1% der Patienten die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse ab. Von behandlungsbedürftigen Ereignissen berichteten 27% der Adalimumab-behandelten Patienten. Ernsthaftige Nebenwirkungen traten bei 1% der Adalimumab-Therapierten in Form von Dehydratation auf. Bei 16% traten Infektionen, die in Zusammenhang mit dem Studienmedikament gebracht wurden auf. Injektionsassoziierte Reaktionen traten bei etwa 11% auf. Im Vergleich dazu war die Anzahl unerwünschter Nebenwirkungen unter Adalimumab nicht größer als unter Placebo. Absolut war ihr Anteil meist sogar geringer, jedoch nicht signifikant.

Auch in der CHARM-Studie wurde der untersuchte TNF- α -Blocker gut vertragen.

Insgesamt berichteten 85,6 bis 88,8% der Studienteilnehmer (je nach Dosisregime) über unerwünschte Nebenwirkungen, die sie mit der Adalimumab-Gabe in Verbindung brachten. Die Abbruchraten wegen Nebenwirkungen waren niedrig (4,7 bis 6,9%) und unter den Placebo-behandelten Probanden sogar höher (13,4%) im Vergleich zu den Adalimumab-Behandelten. Insgesamt wurden auch in dieser Studie Nebenwirkungen in der Placebo- und der Adalimumab-Gruppe in ähnlicher Häufigkeit berichtet. Schwere Nebenwirkungen waren selten, in der Placebo-Gruppe jedoch häufiger (15,3% unter Placebo vs. 9,2 bzw. 8,2% unter Adalimumab).

Zwei Tuberkulosefälle, die möglicherweise und wahrscheinlich mit der Medikamentengabe in Verbindung gebracht werden, traten auf. Von Tuberkulose wird im Zusammenhang mit allen TNF-Antagonisten berichtet (García-Lechuz Moya, 2005). Die Anti-TNF- α -Therapie hat schon zu einigen Reaktivierungen latenter Erkrankungen geführt. Daher hat vor Therapiebeginn mit Adalimumab der Ausschluss einer Tuberkulose zu erfolgen (Hoffmann et al., 2008). Die zwei Fälle in der Studie dagegen traten trotz Screening auf. Außerdem trat in einem Fall in der Phase der Open-Label-Induktion Multiple Sklerose auf. Berichte von Multipler Sklerose sind ebenfalls bei allen TNF-Antagonisten vorhanden (Weisman, 2002; Sukal, 2006), auch von weiteren neurologischen Defiziten wie einer axonalen sensorischen Polyneuropathie und einem Antiphospholipid-Syndrom bei der Behandlung wird berichtet (Nozaki et al., 2011). Obwohl Injektionsreaktionen häufiger bei Adalimumab-Applikation auftraten entwickelten nur 4 bis 6% diese, und wenn, dann auch nur in mildem bis moderatem Ausmaß, sodass sie nie zum Abbruch der Therapie führten.

Von unseren untersuchten Patienten berichteten insgesamt 75% im Studienzeitraum von unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen, die sie auf die Adalimumab-Therapie zurückführen. Damit können wir im Vergleich zu Colombel et al. 2007 und auch zur ADHERE-Studie, in der bei 94,1% der Patienten Nebenwirkungen auftraten, von einer niedrigeren Nebenwirkungsrate berichten. Jedoch gab in unserer Studie auch kein einziger Patient Injektionsreaktionen an, was eventuell daran gelegen haben kann, dass diese, da sie zu keinen größeren Einschränkungen führten, als nicht relevant bzw. notwendiges Übel hingenommen und nicht dokumentiert wurden.

Unter den unerwünschten Nebenwirkungen bildeten bei uns Infektionen den größten Anteil. Bei 53,8% traten unter der Therapie Infektionen verschiedener Art auf. Bei Colombel et al. waren es unter Adalimumab etwas weniger (44,4-46,2%).

Bei keinem unserer Patienten wurde eine Tuberkulose aktiviert. Bei allen Patienten war aber auch vor Therapiebeginn eine Tuberkuloseinfektion per Hauttest ausgeschlossen worden.

Neben Infektionen traten unter der TNF- α -Antikörpertherapie auffällig häufig Gelenkbeschwerden auf. Bei 26,9% war dies der Fall. In der CHARM-Studie waren es nur 10,4 bis 13,2%. Jedoch hatten 17,3% unserer Patienten zuvor im Verlauf ihres MC Gelenkbeschwerden als EIM aufgewiesen. Einen Juckreiz an verschiedenen Körperstellen gaben 23,1% an. Bei Colombel et al. dagegen waren es nur 0,8 bis 1,2%.

Bei 7,7% unserer Patienten trugen Nebenwirkungen als ein entscheidender Faktor zur Entscheidung zum Abbruch bei. Damit liegen wir etwa im Bereich anderer großer Studien (siehe oben).

Andere Nebenwirkungen, von denen Patienten berichteten, waren verschiedenste Nebenwirkungen am Auge (13,5%), wie Akkomodationsstörungen, Ulkusbildung, Schwellung oder trockene Augen sowie Symptome an der äußeren Haut und ihren Hautanhängsgebilden (32,7%), wie akne- oder exanthemartige Hauteffloreszenzen, trockene Haut oder Haarausfall. Andere unspezifische Symptome, die auf die Adalimumab-Therapie zurückgeführt wurden, waren Übelkeit, Krämpfe, Sodbrennen, Nachtschweiß, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Nasenbluten, Gewichtszunahme, Herzklopfen, orthostatische Dysregulation, Ödeme an den Extremitäten, Morgensteifigkeit oder Muskelschmerzen.

Des Weiteren entwickelten 7,7% der Probanden einen nicht-interenterischen Abszess. Bei einem 19-jährigen Patienten, bei dem sich dieser innerhalb der ersten vier Wochen der Therapie anal entwickelte, wurde sogar nach einem Monat eine Operation nötig, die zum Abbruch der Adalimumab-Therapie führte.

Bei einer zu Beginn der Therapie 22-jährigen Patientin kam es unter Adalimumab zu einem Psoriasisausbruch, der den Abbruch der Therapie trotz intestineller Beschwerdefreiheit zur Folge hatte.

Zu einem weiteren Abbruch nach sechs Monaten führten neben fehlender Wirkung der Therapie auch eine Reihe an Nebenwirkungen: schmerzlose Hämatome am linken Mittelfuß, Knöchelödeme links, Ekzem am Mund, Gesichtsexanthem, geschwollene Nasenschleimhäute morgens und nachts sowie Gelenk- und Brustschmerzen, Gewichtszunahme, Nebenwirkungen am Auge und Beschwerden mit dem Stoma.

Fälle von Multipler Sklerose, Lymphomen oder anderen malignen Neubildungen traten bei uns nicht auf. Alle Patienten überlebten die Behandlung.

Als signifikanten Einflussfaktor zum Auftreten von Nebenwirkungen konnte aus den erhobenen Daten das Geschlecht identifiziert werden.

Unter den 39 Patienten mit Nebenwirkungen (75%) waren 28 (71,8%) weiblichen und elf (28,2%) männlichen Geschlechts. Zehn Männer (19,2%) und drei Frauen (5,8%) gaben keine Nebenwirkungen an. Dieser Unterschied, dass mehr Frauen betroffen waren, erwies sich als sehr signifikant ($p= 0,003$).

Schon 1995 berichteten Kando et al. von dem Phänomen, dass unerwünschte Nebenwirkungen unter Frauen häufiger sind als unter Männern (Kando et al., 1995). Zahlreiche Theorien wurden aufgestellt, um diesen Unterschied zu erklären. Hypothesen behaupten beispielsweise, dass Frauen überdosiert therapiert werden, der Geschlechtsunterschied ein Artefakt ist, der nur dadurch entsteht, dass Frauen häufiger als Männer von Nebenwirkungen berichten, und dass pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede zu häufigeren Nebenwirkungen beim weiblichen Geschlecht führen (Miller, 2001).

Untersuchungen und Daten zu diesem Thema bei Adalimumab existieren bisher noch nicht und so ist dies ein weiterer Ansatzpunkt, den es bei der Anwendung von Adalimumab zu erforschen gilt.

Insgesamt kann auch beim vorliegenden Patientengut von einer im Allgemeinen guten Verträglichkeit des Studienmedikaments gesprochen werden. Jedoch sollten dennoch die nicht unerheblichen Risiken möglicher unerwünschter Ereignisse vor Behandlungsbeginn mit dem möglichen Therapieerfolg abgewogen werden.

7 Zusammenfassung

Die Behandlung des Morbus Crohn (MC) stellt auch in der Gegenwart noch eine große Herausforderung an die Medizin dar und bedarf noch umfassender Forschung. Die Ätiologie ist noch immer nicht vollständig aufgeklärt und eine kausale Therapie daher noch nicht möglich.

Einen entscheidenden Beitrag zur Krankheitsentstehung hat nach derzeitigem Forschungsstand das proinflammatorische Zytokin TNF- α . Bei Adalimumab handelt es sich um den ersten auf einer komplett humanen Proteinsequenz beruhenden rekombinant hergestellten monoklonalen TNF- α -IgG₁-Antikörper, der als Humira® in Deutschland seit Juli 2007 zur Therapie des schwergradigen aktiven MC zugelassen ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde Adalimumab zur Behandlung des MC an der Universitätsklinik Rostock unter der Leitung von Prof. Dr. med. Emmrich sowie bei vier weiteren niedergelassenen Ärzten in Mecklenburg-Vorpommern untersucht.

Aufgrund der übersichtlichen Anzahl an Patienten, sollte eine genaue Begutachtung aller möglicherweise relevanten Parameter stattfinden, um eine eventuelle Vorhersage über Erfolg oder Versagen einer Adalimumab-Therapie treffen zu können. Es sollten eigene Beobachtungen und Erfahrungen mit Adalimumab über einen langen Zeitraum wiedergeben und diese mit anderen Studien verglichen werden.

In der Zeit vom 14.11.2005 bis 31.12.2009 wurden insgesamt 52 Patienten untersucht, die in dieser Zeit in der Therapie ihres MC auf Adalimumab umgestellt wurden. Alle waren zu Beginn therapierefraktär, abhängig von Steroiden oder anderen Immunsuppressiva, zeigten ein nichtbeherrschbares Fistel- oder Stenoseleiden oder eine andere nichtbeherrschbare extraintestinale Manifestation.

Die 52 Patienten wurden innerhalb des genannten Zeitrahmens unterschiedlich lange behandelt, jedoch maximal zwei Jahre lang beobachtet.

Sie erhielten insgesamt 1655 Injektionen zu je 40mg. Es wurde ein Fragebogen erstellt und das Ansprechen nach vier Wochen, drei, sechs, zwölf, 18 sowie 24 Monaten mithilfe des Crohn Disease Activity Index (CDAI) ausgewertet. Patienten mit Fistelindikation und Patienten mit vorheriger Infliximab-Therapie wurden separat bewertet.

Nach vier Wochen befanden sich 58,8% der Patienten in Remission und 13,7% zeigten eine klinische Besserung. Somit zeigten insgesamt 72,5% ein Therapieansprechen. Nach drei Monaten hatten 11,5% schon die Therapie abgebrochen, dennoch zeigten insgesamt nun 76% ein Ansprechen. Nach sechs Monaten umfasste die Studie noch 84% der Patienten von

Studienbeginn. 72% zeigten eine Remission oder klinische Besserung. Von 72,1% der Patienten, die nach zwölf Monaten die Therapie noch nicht beendet hatten, wies kein einziger einen im Vergleich zu Therapiebeginn nicht stark verbesserten Aktivitätsindex auf. Bei 14% war eine klinische Besserung eruierbar, bei 58,1% sogar eine Remission. Nach 18 Monaten war bei insgesamt 57,5% ein Ansprechen nachweisbar. Nach 24 Monaten zeigten 39,2% einen Therapieerfolg.

Neben dem CDAI wurde auch der Verlauf des C-reaktiven Proteins (CRP) im Serum beobachtet.

Es konnte gezeigt werden, dass zu allen Zeitpunkten nach Therapiebeginn mit Adalimumab die CRP-Werte im Vergleich zum Ausgangswert positiv beeinflusst werden konnten.

Die Indikation zur Fisteltherapie mit Adalimumab war bei elf Patienten gegeben. Auch in dieser Patientengruppe konnten mithilfe des Medikamentes Erfolge erzielt werden. Innerhalb der ersten sechs Monate kam es bei 63,7% zur Verbesserung der Fistelsymptomatik.

Bei 27,3% war auch nach sechs Monaten die Fistelsymptomatik nicht merklich besser geworden. Bei einer Patientin trat nach drei Monaten eine neue Fistel auf.

Zu den verschiedenen Zeitpunkten wurden Patienten mit Besserung unter Adalimumab mit den Patienten verglichen, bei denen die Therapie versagt hatte. Dabei wurde der Einfluss verschiedene Parameter wie unter anderem Geschlecht, Nikotinkonsum, Befallsmuster, Familiendisposition, Indikation, Body-Mass-Index und zusätzliche Therapie mit weiteren Immunsuppressiva untersucht. Es konnten jedoch keine Parameter identifiziert werden, die eine Vorhersage über Erfolg oder Versagen einer Adalimumab-Therapie ermöglichen.

Auch Patienten mit einem Versagen einer vorhergehenden Infliximab-Therapie zeigten kein signifikant schlechteres Ansprechen auf die Therapie mit dem untersuchten TNF- α -Blocker, als noch nie mit einem TNF- α -Blocker behandelte Patienten. Daher sollte auch bei solchen Patienten Adalimumab als Therapieoption in Erwägung gezogen werden.

Neben der Ansprechraten wurden die Nebenwirkungen von Adalimumab evaluiert.

75% wiesen Nebenwirkungen auf, 25% der mit Adalimumab Behandelten gaben keine mit der Therapie in Zusammenhang stehenden Beschwerden an.

Unter den unerwünschten Nebenwirkungen bildeten Infektionen den größten Anteil. Bei 53,8% traten unter der Therapie Infektionen verschiedener Art auf. Auch von Gelenkbeschwerden und Symptomen an Haut und Hautanhängsgebilden wurde gehäuft berichtet. Des Weiteren entwickelten 7,7% der Patienten einen nicht-interenterischen Abszess.

Eine weitere Patientin erlitt unter Adalimumab einen Psoriasisausbruch, der zum Therapieabbruch führte. Weitere Nebenwirkungen wie Akkomodationsstörungen, Ulkusbildung am Auge, Schwellung oder trockene Augen, Übelkeit, Krämpfe, Sodbrennen, Nachtschweiß, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Nasenbluten, Gewichtszunahme, Herzklopfen, orthostatische Dysregulation, Ödeme an den Extremitäten, Morgensteifigkeit oder Muskelschmerzen wurden angegeben.

Nebenwirkungen traten in unserem Patientengut signifikant häufiger beim weiblichen als beim männlichen Geschlecht auf.

Insgesamt brachen 32,7% der Patienten die Therapie ab. Bei 23,5% davon spielten Nebenwirkungen dabei einen entscheidenden Faktor. Bei 15,4% aller untersuchten Patienten war eine Operation kurz nach Abbruch notwendig. Weitere 15,4% zeigten kein Ansprechen des Medikaments bzw. dieses verlor mit der Zeit an Wirkung, sodass eine Therapieumstellung notwendig wurde, die zum Abbruch der hier untersuchten Therapie führte.

Eine mögliche Reduktion der Glukokortikoiddosis wurde anhand des Verbrauchs der Glukokortikoide im Jahr vor und nach Adalimumab-Therapie berechnet. Bei 83,8% der betrachteten Patienten konnte die Glukokortikoiddosis reduziert werden. Die Patienten erhielten im Mittel etwa 2,354g weniger Glukokortikoide unter Adalimumab-Therapie als im Jahr zuvor ohne dieser. Diese Differenz war signifikant.

Des Weiteren konnte eine Reduktion der Krankenhausaufenthaltsdauer unter Adalimumab im Vergleich zum Jahr vor Beginn der Therapie mit diesem Medikament erreicht werden.

Somit erwies sich die Therapie mit Adalimumab als effektiv zur Behandlung des chronisch-aktiven und fistulierenden MC sowohl bei Infliximab-vorbehandelten als auch Infliximab-naiven Patienten.

Die retrospektive Analyse zeigt zum Teil höhere Remissionsraten mit Adalimumab, als dies von den großen klinischen Studien her bekannt ist. Die Werte sind jedoch kritisch zu betrachten, da das untersuchte Patientengut im Vergleich zu den großen Studien sehr heterogen ist. Auch wir können von einer im Allgemeinen guten Verträglichkeit des Studienmedikaments sprechen. Jedoch sollten die nicht unerheblichen Risiken möglicher unerwünschter Ereignisse vor Behandlungsbeginn mit dem möglichen Therapieerfolg abgewogen werden. Die hohe Rate an Nebenwirkungen muss bei der Patientenaufklärung bedacht werden.

Maligne Lymphome und andere maligne Neubildungen traten in unserem Betrachtungszeitraum nicht auf. Jedoch betrug dieser auch maximal zwei Jahre. Langzeitnebenwirkungen sollten daher in weiteren Studien über einem noch größeren Zeitraum bewertet werden.

8 Literatur

- [1] Ahuja V, Tandon RK. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. *J Dig Dis.* 2010;11(3):134-47
- [2] Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD003574
- [3] Ancuța C, Ancuța E, Miu S, Iordache C, Belibou C, Chirieac R. Adalimumab therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2009;113(3):710-5
- [4] Andersson P, Olaison G, Bodemar G, Nyström PO, Sjödahl R. Surgery for Crohn colitis over a twenty-eight-year period: fewer stomas and the replacement of total colectomy by segmental resection. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(1):68-73
- [5] Ausfeld-Hafter B, Hoffmann S, Seibold F, Quattropani C, Heer P, Straumann A. Status of alternative medicine in Crohn disease and ulcerative colitis patients: a questionnaire survey. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* 2005;12(3):134-8
- [6] Autschbach F, Eisold S, Hinz U, Zinser S, Linnebacher M, Giese T, Loffler T, Buchler MW, Schmidt J. High prevalence of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis IS900 DNA in gut tissues from individuals with Crohn's disease. *Gut.* 2005;54, 944-949
- [7] Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, Rutgeerts P. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2003;348:601-8
- [8] Benson A, Barrett T, Sparberg M, Buchman AL. Efficacy and safety of tacrolimus in refractory ulcerative colitis and Crohn's disease: a single-center experience. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(1):7-12
- [9] Berger JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy and newer biological agents. *Drug Saf.* 2010;33(11):969-83
- [10] Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology.* 1976;70(3):439-44
- [11] Binder V. Genetic epidemiology in inflammatory bowel disease. *Dig Dis.* 1998;16(6):351-5
- [12] Bonen DK, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2003;124(2):521-36

- [13] Braegger CP, Nicholls S, Murch SH, Stephens S, MacDonald TT. Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. *Lancet.* 1992;339(8785):89-91
- [14] Canavan C, Abrams KR, Mayberry JF. Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(8):861-7
- [15] Cario E, Podolsky DK. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infect Immun.* 2000;68(12):7010-7
- [16] Carranza DC, Young L. Successful treatment of metastatic Crohn's disease with cyclosporine. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(8):789-91
- [17] Caspary W, Wehrmann T: Morbus Crohn. In: Innere Medizin (13.Auflage). Hrsg. v. Greten H, Rinnerer F, Greten T. Thieme, Stuttgart 2010;757-766
- [18] Chapman AP, Antoniw P, Spitali M, West S, Stephens S, King DJ. Therapeutic antibody fragments with prolonged in vivo half-lives. *Nat Biotechnol.* 1999;17(8):780-3
- [19] Cho JH, Nicolae DL, Gold LH, Fields CT, LaBuda MC, Rohal PM, Pickles MR, Qin L, Fu Y, Mann JS, Kirschner BS, Jabs EW, Weber J, Hanauer SB, Bayless TM, Brant SR. Identification of novel susceptibility loci for inflammatory bowel disease on chromosomes 1p, 3q, and 4q: evidence for epistasis between 1p and IBD1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(13):7502-7
- [20] Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology.* 2007;132(1):52-65
- [21] Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts P, Enns R, Panaccione R, Schreiber S, Li J, Kent JD, Lomax KG, Pollack PF. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut.* 2009;58(7):940-8
- [22] Cordero Ruiz P, Castro Márquez C, Méndez Rufián V, Castro Laria L, Caunedo Álvarez A, Romero Vázquez J, Herrerías Gutiérrez JM. Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease and failure to infliximab therapy: a clinical series. *Rev Esp Enferm Dig.* 2011;103(6):294-8
- [23] Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: pathological and clinical entity. Landmark article oct 15, 1932. *JAMA* 1984;251(1):73-9
- [24] Duerr RH, Barmada MM, Zhang L, Davis S, Preston RA, Chensny LJ, Brown JL, Ehrlich GD, Weeks DE, Aston CE. Linkage and association between inflammatory bowel disease and a locus on chromosome 12. *Am J Hum Genet.* 1998;63(1):95-100

- [25] Duerr RH, Barmada MM, Zhang L, Pfützer R, Weeks DE. High-density genome scan in Crohn disease shows confirmed linkage to chromosome 14q11-12. *Am J Hum Genet.* 2000;66(6):1857-62
- [26] Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, Abraham C, Regueiro M, Griffiths A, Dassopoulos T, Bitton A, Yang H, Targan S, Datta LW, Kistner EO, Schumm LP, Lee AT, Gregersen PK, Barmada MM, Rotter JI, Nicolae DL, Cho JH. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science.* 2006;314(5804):1461-3
- [27] Ehlin AG, Montgomery SM, Ekbom A, Pounder RE, Wakefield AJ. Prevalence of gastrointestinal diseases in two British national birth cohorts. *Gut.* 2003;52(8):1117-21
- [28] Elson CO, Sartor RB, Tennyson GS, Riddell RH. Experimental models of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1995;109(4):1344-67
- [29] Emmrich J: Labordiagnostik. In: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Hrsg. v. Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B. Thieme, Stuttgart 2008;130-134
- [30] Ewe K, Herfarth C, Malchow H, Jesdinsky HJ. Postoperative recurrence of Crohn's disease in relation to radicality of operation and sulfasalazine prophylaxis: a multicenter trial. *Digestion.* 1989;42(4):224-32
- [31] Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens GR, Schreiber S, Rutgeerts PJ, Loftus EV Jr, Lomax KG, Yu AP, Wu EQ, Chao J, Mulani P. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology.* 2008;135(5):1493-9
- [32] Feagan BG, Reilly MC, Gerlier L, Brabant Y, Brown M, Schreiber S. Clinical trial: the effects of certolizumab pegol therapy on work productivity in patients with moderate-to-severe Crohn's disease in the PRECiSE 2 study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(12):1276-85
- [33] Flory CM, Jones ML, Miller BF, Warren JS. Regulatory roles of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta in monocyte chemoattractant protein-1-mediated pulmonary granuloma formation in the rat. *Am J Pathol.* 1995;146(2):450-62
- [34] Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of Biological Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):644-59
- [35] Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, Klein JS, de la Motte C, Strong SA, Fiocchi C, Strober W. Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol.* 1996;157(3):1261-70

- [36] García-Lechuz Moya JM. Infectious complications associated with the use of tumor necrosis factor antagonist drugs: a review. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2005;23(9):551-9
- [37] Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, Jewell DP, Rachmilewitz D, Sachar DB, Sandborn WJ, Sutherland LR. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis.* 2000;6(1):8-15
- [38] Gearry RB, Richardson AK, Frampton CM, Dodgshun AJ, Barclay ML. Population-based cases control study of inflammatory bowel disease risk factors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(2):325-33
- [39] Gelbe Liste Pharmaindex. Mmi. 2009;983
- [40] Gitter AH, Bendfeldt K, Schulzke JD, Fromm M. Leaks in the epithelial barrier caused by spontaneous and TNF-alpha-induced single-cell apoptosis. *FASEB J.* 2000;14(12):1749-53
- [41] Gordon K, Papp K, Poulin Y, Gu Y, Rozzo S, Sasso EH. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: Results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jul 11. Epub ahead of print. PubMed PMID: 21752491
- [42] Hamdi H, Mariette X, Godot V, Weldingh K, Hamid AM, Prejean MV, Baron G, Lemann M, Puechal X, Breban M, Berenbaum F, Delchier JC, Flipo RM, Dautzenberg B, Salmon D, Humbert M, Emilie D; RATIO (Recherche sur Anti-TNF et Infections Opportunistes) Study Group. Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosis factor antagonists. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):R114
- [43] Han J, Thompson P, Beutler B. Dexamethasone and pentoxifylline inhibit endotoxin-induced cachectin/tumor necrosis factor synthesis at separate points in the signaling pathway. *J Exp Med.* 1990;172(1):391-4
- [44] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9317):1541-9
- [45] Hanauer SB, Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(5):379-88
- [46] Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology.* 2006;130(2):323-33

- [47] Hoffmann JC, Preiß JC, Autschbach F, Buhr HJ, Häuser W, Herrlinger K, Höhne W, Koletzko S, Kriegstein CF, Kruis W, Matthes H, Moser G, Reinshagen M, Rogler G, Schreiber S, Schreyer AG, Sido B, Siegmund B, Stallmach A, Bokemeyer B, Stange EF, Zeitz M. S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn". *Z Gastroenterol.* 2008;46:1094-1146
- [48] Holtmann MH, Douni E, Schütz M, Zeller G, Mudter J, Lehr HA, Gerspach J, Scheurich P, Galle PR, Kollias G, Neurath MF. Tumor necrosis factor-receptor 2 is up-regulated on lamina propria T cells in Crohn's disease and promotes experimental colitis in vivo. *Eur J Immunol.* 2002;32(11):3142-51
- [49] Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugerie L, Naom I, Dupas JL, Van Gossum A, Orholm M, Bonaiti-Pellie C, Weissenbach J, Mathew CG, Lennard-Jones JE, Cortot A, Colombel JF, Thomas G. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature.* 1996;379(6568):821-3
- [50] Hwang WY, Foote J. Immunogenicity of engineered antibodies. *Methods.* 2005;36(1):3-10
- [51] Hyams JS, Markowitz J, Wyllie R. Severe anaphylactic reaction to infliximab in pediatric patients with Crohn's disease – reply. *J Pediatr.* 2002; 140:637
- [52] Irvine EJ, Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Nilsson LG, Persson T. Quality of life rapidly improves with budesonide therapy for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Inflamm Bowel Dis.* 2000;6(3):181-7
- [53] Jantschek G, Zeitz M, Pritsch M, Wirsching M, Klör HU, Studt HH, Rasenack J, Deter HC, Riecken EO, Feiereis H, Keller W. Effect of psychotherapy on the course of Crohn's disease. Results of the German prospective multicenter psychotherapy treatment study on Crohn's disease. German Study Group on Psychosocial Intervention in Crohn's Disease. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33(12):1289-96
- [54] Jess T, Gamborg M, Matzen P, Munkholm P, Sørensen TI. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(12):2724-9
- [55] Juillerat P, Mottet C, Pittet V, Froehlich F, Felley C, Gonvers JJ, Vader JP, Michetti P. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Digestion.* 2007;76(2):141-8
- [56] Kando JC, Yonkers KA, Cole JO. Gender as a risk factor for adverse events to medications. *Drugs.* 1995;50(1):1-6
- [57] Karlinger K, Györke T, Makö E, Mester A, Tarján Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol.* 2000;35(3):154-67
- [58] Kirsner JB. Historical aspects of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 1988;10(3):286-97

- [59] Koop I. Gastroenterologie compact: Alles für Station und Weiterbildung. Thieme. Stuttgart 2002;132-139
- [60] Korelitz BI, Mirsky FJ, Fleisher MR, Warman JI, Wisch N, Gleim GW. Malignant neoplasms subsequent to treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine. Am J Gastroenterol. 1999;94(11):3248-53
- [61] Krupnick AS, Morris JB. The long-term results of resection and multiple resections in Crohn's disease. Semin Gastrointest Dis. 2000;11(1):41-51
- [62] Kurata JH, Kantor-Fish S, Frankl H, Godby P, Vadheim CM. Crohn's disease among ethnic groups in a large health maintenance organization. Gastroenterology. 1992;102(6):1940-8
- [63] Langholz E. Current trends in inflammatory bowel disease: the natural history. Therap Adv Gastroenterol. 2010;3(2):77-86
- [64] Lapidus A. The changing epidemiology of inflammatory bowel diseases. Acta Gastroenterol Belg. 2001;64(2):155-9
- [65] Lapidus A. Crohn's disease in Stockholm County during 1990-2001: an epidemiological update. World J Gastroenterol. 2006;12(1):75-81
- [66] Lichtiger S, Binion DG, Wolf DC, Present DH, Bensimon AG, Wu E, Yu AP, Cardoso AT, Chao J, Mulani PM, Lomax KG, Kent JD. The CHOICE trial: adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improved quality of life and increased work productivity in patients with Crohn's disease who failed prior infliximab therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32(10):1228-39
- [67] Lim WC, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2010;12:CD008870
- [68] Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. Gastroenterology. 1998;114(6):1161-8
- [69] Loftus EV Jr, Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16(1):51-60
- [70] Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology. 2004;126(6):1504-17

- [71] Mahadevan U, Marion JF, Present DH. Fistula response to methotrexate in Crohn's disease: a case series. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(10):1003-8
- [72] Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, Jesdinsky H. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology.* 1984;86(2):249-66
- [73] Margaret A. Fonder, BS, Deborah L. Cummins, MD, Benjamin D. Ehst, MD, PhD, Grant J. Anhalt, MD, and Jon H. Meyerle, MD. Adalimumab Therapy for Recalcitrant Pyoderma Gangrenosum. *J Burns Wounds.* 2006;5:e8
- [74] Marie I, Guglielmino E. Non tuberculous anti-TNF associated opportunistic infections. *Rev Med Interne.* 2010;31(5):353-60
- [75] Miller MA. Gender-based differences in the toxicity of pharmaceuticals--the Food and Drug Administration's perspective. *Int J Toxicol.* 2001;20(3):149-52
- [76] Monteleone G, Biancone L, Marasco R, Morrone G, Marasco O, Lizza F, Pallone F. Interleukin 12 is expressed and actively released by Crohn's disease intestinal lamina propria mononuclear cells. *Gastroenterology.* 1997;112(4):1169-78
- [77] Morson BC, Lockhart-Mummery HE. Crohn's disease of the colon. *Gastroenterologia.* 1959;92:168-73
- [78] Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut.* 1994;35(3):360-2
- [79] Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol.* 1995;30(7):699-706
- [80] Neurath MF, Schürmann G. Immunopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Chirurg.* 2000;71(1):30-40
- [81] Ng SC, Arebi N, Kamm MA. Medium-term results of oral tacrolimus treatment in refractory inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(2):129-34
- [82] Nielsen AA, Jørgensen LG, Nielsen JN, Eivindson M, Grønbaek H, Vind I, Hougaard DM, Skogstrand K, Jensen S, Munkholm P, Brændslund I, Hey H. Omega-3 fatty acids inhibit an increase of proinflammatory cytokines in patients with active Crohn's disease compared with omega-6 fatty acids. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(11-12):1121-8
- [83] Nielsen OH, Brynskov J, Bendtzen K. Circulating and mucosal concentrations of tumour necrosis factor and inhibitor(s) in chronic inflammatory bowel disease. *Dan Med Bull.* 1993;40:247-9

- [84] Nozaki K, Silver RM, Stickler DE, Abou-Fayssal NG, Giglio P, Kamen DL, Daniel R, Judson MA. Neurological Deficits During Treatment With Tumor Necrosis Factor-Alpha Antagonists. *Am J Med Sci.* 2011 Aug 26. Epub ahead of print. PubMed PMID: 21876428
- [85] Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 1991;324(2):84-8
- [86] Ott C, Obermeier F, Thieler S, Kemptner D, Bauer A, Schölmerich J, Rogler G, Timmer A. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20(9):917-23
- [87] Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, D'Haens GR, Robinson AM, Chao J, Mulani PM, Pollack PF. Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(12):1296-309
- [88] Panés J, Ordás I, Ricart E. Stem cell treatment for Crohn's disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010;6(4):597-605
- [89] Parker R, Dixit A, Fraser A, Creed TJ, Probert CS. Clinical experience of methotrexate in Crohn's disease: response, safety and monitoring of treatment. *Postgrad Med J.* 2010;86(1014):208-11
- [90] Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000067
- [91] Plevy SE, Landers CJ, Prehn J, Carramanzana NM, Deem RL, Shealy D, Targan SR. A role for TNF-alpha and mucosal T helper-1 cytokines in the pathogenesis of Crohn's disease. *J Immunol.* 1997;159(12):6276-82
- [92] Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med.* 1980;302(18):981-7
- [93] Radon K, Windstetter D, Poluda AL, Mueller B, von Mutius E, Koletzko S; Chronische Autoimmunerkrankungen und Kontakt zu Tieren (Chronic Autoimmune Disease and Animal Contact) Study Group. Contact with farm animals in early life and juvenile inflammatory bowel disease: a case-control study. *Pediatrics.* 2007;120(2):354-61
- [94] Reenaers C, Louis E, Belaiche J. Current directions of biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2010;3(2):99-106

- [95] Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, McLeod RS, Griffiths AM, Green T, Brettin TS, Stone V, Bull SB, Bitton A, Williams CN, Greenberg GR, Cohen Z, Lander ES, Hudson TJ, Siminovitch KA. Genomewide search in Canadian families with inflammatory bowel disease reveals two novel susceptibility loci. *Am J Hum Genet.* 2000;66(6):1863-70
- [96] Rogler G, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Med Klin (Munich).* 2004;99(3):123-30
- [97] Rogler G. The effects of NOD2/CARD15 mutations on the function of the intestinal barrier. *J Crohns Colitis.* 2007;1(2):53-60
- [98] Röher HD, Horeyseck G. Entzündliche Dünnd- und Dickdarmerkrankungen. Bibliomed Medizinische Verlagsgesellschaft mbH, Melsungen. 1983;13-19
- [99] Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD004826
- [100] Rösch W. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. In: Innere Medizin (2.Auflage). Hrsg. v. Keikawus A, Baenkler HW. Thieme, Stuttgart 2009;539-548
- [101] Rubio CA, Orrego A, Nesi G, Finkel Y. Frequency of epithelioid granulomas in colonoscopic biopsy specimens from paediatric and adult patients with Crohn's colitis. *J Clin Pathol.* 2007;60(11):1268-72
- [102] Ruß A, Endres S. Arzneimittel pocket plus (4.Auflage). Börm Brockmeier Verlag GmbH; Grünwald 2007;174
- [103] Russel MG, Nieman FH, Bergers JM, Stockbrügger RW. Cigarette smoking and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. South Limburg IBD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8(11):1075-81
- [104] Russel MG, Volovics A, Schoon EJ, van Wijlick EH, Logan RF, Shivananda S, Stockbrügger RW. Inflammatory bowel disease: is there any relation between smoking status and disease presentation? European Collaborative IBD Study Group. *Inflamm Bowel Dis.* 1998;4(3):182-6
- [105] Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2004a;126(6):1593-610
- [106] Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Hanauer SB. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 126. 2004b;402-413

- [107] Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: infliximab therapy for inflammatory bowel disease - seven years on. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:451-463
- [108] Rutgeerts PJ. Review article: efficacy of infliximab in Crohn's disease-induction and maintenance of remission. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13 Suppl 4:9-15; discussion 38
- [109] Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000545
- [110] Sandborn WJ. Strategies for targeting tumour necrosis factor in IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003;17(1):105-17
- [111] Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, Panaccione R, Wolf D, Kent JD, Bittle B, Li J, Pollack PF. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut.* 2007a;56(9):1232-9
- [112] Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, D'Haens G, Li J, Rosenfeld MR, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007b;146(12):829-38
- [113] Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, Bloomfield R, Schreiber S; PRECISE 1 Study Investigators. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007c;357(3):228-38
- [114] Sartor RB. Cytokines in intestinal inflammation: pathophysiological and clinical considerations. *Gastroenterology.* 1994;106(2):533-9
- [115] Satsangi J, Parkes M, Louis E, Hashimoto L, Kato N, Welsh K, Terwilliger JD, Lathrop GM, Bell JI, Jewell DP. Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12. *Nat Genet.* 1996;14(2):199-202
- [116] Schmidt KJ, Fellermann K, Wellhöner P, Weitz G, Homann N, Herrlinger K, Lehnert H, Ludwig D, Büning J. Clinical trial: cyclophosphamide pulse therapy - a promising therapeutic alternative in refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(12):1230-9
- [117] Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* 2002;122:875-880
- [118] Seibold F. Food-induced immune responses as origin of bowel disease? *Digestion.* 2005;71(4):251-60

- [119] Selby W, Pavli P, Crotty B, Florin T, Radford-Smith G, Gibson P, Mitchell B, Connell W, Read R, Merrett M, Ee H, Hetzel D; Antibiotics in Crohn's Disease Study Group. Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2313-9
- [120] Shen C, Assche GV, Colpaert S, Maerten P, Geboes K, Rutgeerts P, Ceuppens JL. Adalimumab induces apoptosis of human monocytes: a comparative study with infliximab and etanercept. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(3):251-8
- [121] Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996;39(5):690-7
- [122] Singhal S, Dian D, Keshavarzian A, Fogg L, Fields JZ, Farhadi A. The role of oral hygiene in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2011;56(1):170-5
- [123] Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology*. 1991;100(1):143-9
- [124] Stallmach A, Giese T, Schmidt C, Meuer SC, Zeuzem SS. Severe anaphylactic reaction to infliximab: successful treatment with adalimumab - report of a case. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(6):627-30
- [125] Stronkhorst A, Jansen J, Tytgat GNJ, van Deventer SJH. Soluble IL2 and TNF receptor p55 and p75 in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1994;104: 779A
- [126] Suárez-Pérez JA, Herrera-Acosta E, López-Navarro N, Vilchez-Márquez F, Prieto JD, Bosch RJ, Herrera E. Pyoderma Gangrenosum: A Report of 15 Cases and Review of the Literature. *Actas Dermosifiliogr*. 2011 Jul 20. Epub ahead of print. PubMed PMID: 21782147
- [127] Sukal SA, Nadiminti L, Granstein RD. Etanercept and demyelinating disease in a patient with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(1):160-4
- [128] Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337(15):1029-35
- [129] Thomas GA, Rhodes J, Green JT. Inflammatory bowel disease and smoking-a review. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(2):144-9
- [130] Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ*. 1996;312(7023):95-6

- [131] Timmer A, Sutherland LR, Martin F. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology*. 1998;114(6):1143-50
- [132] Timmer A, Breuer-Katschinski B, Goebell H. Time trends in the incidence and disease location of Crohn's disease 1980-1995: a prospective analysis in an urban population in Germany. *Inflamm Bowel Dis.* 1999;5(2):79-84
- [133] Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008;117(2):244-79
- [134] Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Adalimumab in Crohn's disease. *Biologics*. 2007;1(4):355-65
- [135] Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, Dougados M, Reveille JD, Wong RL, Kupper H, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(7):2136-46
- [136] Van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, Dijkmans BA, Mease PJ, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):922-9
- [137] Van Deventer SJ. Tumour necrosis factor and Crohn's disease. *Gut*. 1997;40(4):443-8
- [138] Von Tirpitz C, Kohn C, Steinkamp M, Geerling I, Maier V, Möller P, Adler G, Reinshagen M. Lactose intolerance in active Crohn's disease: clinical value of duodenal lactase analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2002;34(1):49-53
- [139] Vucelic B. Inflammatory bowel diseases: controversies in the use of diagnostic procedures. *Dig Dis.* 2009;27(3):269-77
- [140] Wald D, Qin J, Zhao Z, Qian Y, Naramura M, Tian L, Towne J, Sims JE, Stark GR, Li X. SIGIRR, a negative regulator of Toll-like receptor-interleukin 1 receptor signaling. *Nat Immunol.* 2003;4(9):920-7
- [141] Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, Schwab M, Schäffeler E, Schlee M, Herrlinger KR, Stallmach A, Noack F, Fritz P, Schröder JM, Bevins CL, Fellermann K, Stange EF. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression. *Gut*. 2004;53(11):1658-64
- [142] Weisman MH. What are the risks of biologic therapy in rheumatoid arthritis? An update on safety. *J Rheumatol Suppl.* 2002;65:33-8

- [143] Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007;447(7145):661-78
- [144] Youdim A, Vasiliouskas EA, Targan SR, Papadakis KA, Ippoliti A, Dubinsky MC, Lechago J, Paavola J, Loane J, Lee SK, Gaiennie J, Smith K, Do J, Abreu MT. A pilot study of adalimumab in infliximab-allergic patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(4):333-8
- [145] Zheng JJ, Zhu XS, Huangfu Z, Shi XH, Guo ZR. Prevalence and incidence rates of Crohn's disease in mainland China: a meta-analysis of 55 years of research. *J Dig Dis*. 2010;11(3):161-6
- [146] Zold E, Nagy A, Devenyi K, Zeher M, Barta Z. Successful use of adalimumab for treating fistulizing Crohn's disease with pyoderma gangrenosum: Two birds with one stone. *World J Gastroenterol*. 2009;15(18):2293-5
- [147] Zubcevic N, Mesihovic R, Zubcevic S. Usefulness of laboratory data in estimation of Crohn's disease activity. *Med Arh*. 2010;64(1):33-6

9 Thesen

1. Morbus Crohn ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, die sich durch eine transmurale Entzündung mit potenziellem Befall des gesamten Gastrointestinaltraktes auszeichnet.
2. Die Ätiologie der Erkrankung ist weiter unklar und eine kausale Therapie daher bisher nicht möglich. Bei der Pathogenese werden sowohl genetische Ursachen als auch immunregulatorische Faktoren und Umwelteinflüsse diskutiert. Nach dem heutigen Stand der Forschung spielt das proinflammatorische Zytokin Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) - α eine zentrale Rolle.
3. Adalimumab, der erste auf einer komplett humanen Proteinsequenz beruhende monoklonale TNF- α -Antikörper, wirkt über die Bindung und Neutralisierung von sezerniertem und membranständigen TNF- α sowie die Induktion der Apoptose von Monozyten und T-Zellen.
4. Adalimumab zeichnet sich durch eine rein-humane Proteinsequenz aus. Dadurch ist seine Immunogenität sehr niedrig und Wirkverlust durch Antikörperbildung kann vorgebeugt werden.
5. Seit Juli 2007 ist Adalimumab in Deutschland zur Behandlung eines schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei Patienten zugelassen, wenn diese auf Standardtherapien mit Steroiden, anderen Immunsuppressiva oder anderen TNF- α -Hemmern nicht ansprechen, sie nicht vertragen oder Kontraindikationen aufweisen.
6. Adalimumab darf bei einer latenten oder aktiven Tuberkulose, schweren Infektionen und einer schweren Herzinsuffizienz (NYHA III, NYHA IV) nicht eingesetzt werden.
7. Die in dieser Arbeit anhand einer retrospektiven Analyse (2005-2009) von Morbus-Crohn-Patienten erhobenen Daten zur Adalimumab-Behandlung wurden gesammelt, um Schlussfolgerungen zur Effektivität, Verträglichkeit und prognoserelevanten Faktoren der Therapie zu ermöglichen.

8. Zur Beurteilung des Therapieerfolgs eignet sich ein Schema, bei dem zu verschiedenen Zeitpunkten der Therapieerfolg mittels des berechneten Crohn Disease Activity Index (CDAI), des C-reaktiven Proteins und der Beobachtung des Verlaufs dokumentiert und bewertet werden. Remission ist dabei definiert als ein CDAI mit weniger als 150 Punkten und fehlender Krankheitssymptomatik. Als klinische Besserung wird gewertet, wenn eine deutlich verminderte, aber immer noch bestehende Symptomatik (CDAI-Reduktion um mehr als 70 Punkte) vorliegt oder ein verglichen mit dem Ausgangswert reduzierter CDAI, der jedoch weiter über 150 Punkten liegt.
9. Von den untersuchten 52 Patienten sind 40,4% männlich und 59,6% weiblich, 11,5% mit positiver Familienanamnese für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. Das mittlere Alter bei Therapiebeginn betrug 35,5 Jahre, das mittlere Alter bei Krankheitsdiagnose 26,6 Jahre. 53,8% waren bereits voroperiert wegen ihrer Erkrankung und 59,6% der Patienten zeigten extraintestinale Manifestationen ihrer Krankheit.
10. Die ermittelten Remissions- und Ansprechraten mit Adalimumab sind höher als bei großen randomisierten kontrollierten klinischen Studien. Dabei ist jedoch die Heterogenität des vorliegenden Patientenguts zu berücksichtigen.
11. Bei etwa 75% der Patienten treten Nebenwirkungen unter der Adalimumab-Therapie auf, die bei etwa einem Zehntel zum Abbruch der Therapie führen. Am häufigsten sind Infektionen. Frauen haben dabei ein höheres Risiko für unerwünschte Ereignisse durch das Medikament als Männer.
12. Die Abbruchsraten sind etwas geringer als die in großen randomisierten kontrollierten klinischen Studien. Von den untersuchten 52 Patienten brachen etwa ein Drittel die Therapie mit Adalimumab vorzeitig ab. Gründe für den Abbruch sind Nebenwirkungen, die Notwendigkeit einer Operation und Wirkungsverlust des Medikaments.
13. Unter Adalimumab kann der Glukokortikoidverbrauch signifikant reduziert werden. Bei einem Teil der Patienten kann die Steroid-Therapie auch innerhalb eines Jahres ganz beendet werden, bei uns in zwei Dritteln der Fälle.

14. Durch die Adalimumab-Therapie kann eine signifikante Verkürzung der Krankenhausaufenthaltsdauer im Vergleich zum Jahr vor Beginn der Therapieeinleitung erreicht werden.
15. Prognoserelevante Faktoren für ein besonders gutes oder schlechtes Ansprechen auf die Therapie konnten nicht identifiziert werden. Das Befallsmuster, extraintestinale Manifestationen, eine komplizierte Verlaufsform, eine positive Familienanamnese, das Geschlecht, der Body-Mass-Index, Nikotinkonsum, das Alter bei Diagnosestellung und auch bei Therapiebeginn sowie eine vorhergehende operative Behandlung der Erkrankung oder eine begleitende immunsuppressive Therapie haben keinen signifikanten Einfluss.
16. Insgesamt zeigt Adalimumab eine gute Effektivität sowohl bei chronisch-aktivem luminalen als auch bei fistulierendem Morbus Crohn.
17. Das Ansprechen bei Patienten mit vorhergehendem Versagen einer Therapie mit dem chimären TNF- α -Blocker Infliximab unterscheidet sich nicht signifikant von dem bei Infliximab-naiven Patienten.
18. Die hohe Rate an Nebenwirkungen und die fehlenden Daten zu Langzeitfolgen sollten bei der Indikationsstellung zur Adalimumab-Therapie bedacht und gegen den möglichen Erfolg abgewogen werden.