

Aus der Abteilung  
Allgemeine, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie der  
Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Rostock  
Direktor: Prof. Dr. med. Ernst Klar

**Langzeitanalyse der  
Infliximab-Therapie bei Patienten  
mit Morbus Crohn an der  
Universitätsmedizin Rostock**

**Inauguraldissertation**  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von  
**Niklas Timmermann**  
geb. am 29.11.1986 in Husum  
aus Rostock

Rostock, September 2014  
Dekan: Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger

**Dekan:** Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger

**1. Gutachter:** Prof. Dr. med. Ernst Klar  
Klinik und Poliklinik für Chirurgie  
Abteilung für Allgemeine, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie  
Universität Rostock

**2. Gutachter:** Prof. Dr. med. Hans Georg Lamprecht  
Zentrum für Innere Medizin  
Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie  
Universität Rostock

**3. Gutachter:** Prof. Dr. med. Britta Siegmund  
CC 13: Innere Medizin mit Gastroenterologie und Nephrologie  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

**Datum der Einreichung:** 17.09.2014

**Datum der Verteidigung:** 26.05.2015

*Soli Deo Gloria*

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	1
1. Einleitung.....	2
1.1 Überblick.....	2
1.2 Epidemiologie .....	2
1.3 Ätiopathogenese .....	3
1.4 Klinik .....	5
1.4.1 Symptomatik.....	5
1.4.2 Aktivitätseinschätzung.....	6
1.4.3 Verlaufsformen und Prognose.....	7
1.5 Komplikationen.....	7
1.5.1 Intestinale Komplikationen .....	7
1.5.2 Extraintestinale Manifestationen .....	8
1.5.3 Assoziierte Erkrankungen .....	9
1.6 Diagnostik .....	9
1.6.1 Endoskopie und bildgebende Verfahren .....	9
1.6.2 Histopathologie.....	10
1.6.3 Labordiagnostik.....	11
1.7 Therapie.....	11
1.7.1 Medikamentöse Therapie.....	11
1.7.2 Chirurgische Therapie .....	16
1.7.3 Therapieschema.....	18
1.8 Zielstellung.....	19
2. Methodik und Statistik .....	21
2.1 Patienten .....	21
2.2 Methodik .....	21
2.3 Definitionen und Grenzwerte.....	23
3. Charakterisierung der Patienten und Therapieergebnisse .....	25
3.1 Erfassungsrahmen und Beobachtungsdauer.....	25
3.2 Patientenkollektiv.....	26

3.2.1 Anzahl, Geschlecht und Alter .....	26
3.2.2 Body Mass Index (BMI) .....	27
3.2.3 Diagnose und Verlauf.....	27
3.2.4 Lokalisation des MC-Befalls .....	28
3.2.5 Intestinale Komplikationen .....	28
3.2.6 Extraintestinale Manifestationen .....	30
3.2.7 Begleiterkrankungen.....	31
3.2.8 Medikamentöse Therapie vor Beginn mit Infliximab .....	31
3.3 Infliximab-Therapie.....	33
3.3.1 Indikation .....	33
3.3.2 Anzahl und Dosis der Infliximab-Infusionen .....	33
3.3.3 Therapiedauer und Behandlungspausen .....	34
3.3.4 Therapieschema.....	35
3.3.5 Medikamentöse Begleittherapie .....	36
3.3.6 Entwicklung ausgewählter Laborparameter unter Infliximab .....	37
3.3.7 Nebenwirkungen und besondere Ereignisse unter Infliximab .....	39
3.3.8 Beendigung der Therapie.....	45
3.3.9 Therapiefortgang nach Beendigung der IFX-Behandlung.....	45
3.4 Ergebnisse der Infliximab-Therapie .....	46
3.4.1 Ansprechen bei luminaler Indikation und CDAI-Verlauf.....	46
3.4.2 Ansprechen bei Fistel-Indikation .....	48
3.4.3 Einflussfaktoren auf die Remissionserhaltung.....	49
3.4.4 Einfluss der IFX-Therapie auf die Medikation .....	52
3.4.5 Einfluss der IFX-Therapie auf das Auftreten MC-assoziiierter Operationen .....	54
3.4.6 Einfluss der IFX-Therapie auf die Krankenhausaufenthalte .....	55
3.5 Veränderung der Infliximab-Therapie .....	57
4. Diskussion.....	59
4.1 Einleitung.....	59
4.2 Remission und Einflussfaktoren .....	60
4.2.1 Ansprechen und Remissionserhalt .....	60
4.2.2 Einflussfaktoren auf den Remissionserhalt .....	62
4.3 Beendigung und Zukunft der Infliximab-Therapie .....	65

4.4 Einfluss der Infliximab-Therapie auf verschiedene Parameter .....	67
4.4.1 Operative Therapie und Einflussfaktoren.....	67
4.4.2 Hospitalisierungsraten und Einflussfaktoren.....	68
4.4.3 Steroidsparender Effekt.....	69
4.5 Nebenwirkungen .....	70
4.5.1 Infusionsreaktionen und Einflussfaktoren.....	70
4.5.2 Weitere Nebenwirkungen.....	71
5. Zusammenfassung.....	73
6. Literatur.....	75
7. Anhang.....	84
7.1 Publizierter Abstract .....	84
7.2 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	85
7.3 Fragebogen .....	86
7.4 Selbstständigkeitserklärung .....	87
7.5 Lebenslauf.....	88
7.6 Danksagung .....	89
7.7 Thesen.....	90

## Abkürzungsverzeichnis

5-ASA	5-Aminosalizylsäure
6-MP	6-Mercaptopurin
a	Jahr(e)
Abb.	Abbildung
ACCENT	A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab
Ak	Antikörper
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
APC	Antigen-präsentierende Zellen
ASCA	Antikörper gegen <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
ATI	Antibodies to Infliximab
AZA	Azathioprin
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CRP	C-reaktives Protein
CU	Colitis Ulcerosa
CARD	Caspase Recruitment Domain
DC	Dendritische Zellen
EIM	Extraintestinale Manifestation
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IL	Interleukin
i. m.	Intramuskulär
i. v.	Intravenös
IFN	Interferon
Inf	Infusion
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
MC	Morbus Crohn
MTX	Methotrexat
NF-κB	Nuclear Factor κB
NLR	Nod like receptor
NOD	Nucleotide-binding Oligomerisation Domain
NYHA	New York Heart Association
o.g.	oben genannt(e)
Tab.	Tabelle
TGF	Transforming Growth Factor
Th1	T-Helferzellen vom Typ 1
TNF	Tumornekrosefaktor
u. a.	unter anderem
z. B.	zum Beispiel

# **1. Einleitung**

## **1.1 Überblick**

Morbus Crohn (MC), auch Enteritis regionalis [Crohn], wurde erstmalig von Burrill Bernard Crohn und seinen Mitarbeitern im Jahre 1932 in charakteristischer Weise sowohl hinsichtlich des pathologischen als auch des klinischen Aspekts beschrieben (Crohn et al., 1932).

Es handelt sich um eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, die häufig das terminale Ileum und das Kolon betrifft, generell jedoch im ganzen Magen-Darm-Trakt lokalisiert sein kann. Ihr zugrunde liegt ein diskontinuierlicher, transmuraler Entzündungsprozess mit ulzerösen Läsionen. Weiterhin kommt es im Rahmen der Erkrankung nicht selten zum Auftreten von Stenosen, Fisteln, Abszessen und extraintestinalen entzündlichen Manifestationen.

MC verläuft in der Regel in Schüben. Die Schwere der dabei auftretenden Symptome und die Dauer der Remissionsphasen variieren interindividuell deutlich. Leitsymptome sind Diarrhoe, Abdominalschmerz, Fieber und Gewichtsverlust.

Zur Therapie werden vorrangig entzündungshemmend bzw. immunsuppressiv wirkende Medikamente eingesetzt. Bei entsprechender Indikation kommt auch ein chirurgisches Vorgehen in Betracht.

Häufig tritt die Erkrankung erstmalig im Alter zwischen 15 und 35 Jahren auf. Mit zunehmendem Lebensalter nimmt die Krankheitsintensität zumeist ab.

## **1.2 Epidemiologie**

Aktuelle Zahlen zur Inzidenz als bedeutendste Maßzahl für die Häufigkeit von Neuerkrankungen liegen für den MC in Deutschland aus der Oberpfalz und aus Essen vor (Ott et al., 2008; Timmer et al., 1999; Timmer und Goebell, 1999). Mit einer Inzidenz von 4,9 bis 6,6 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner und Jahr liegt Deutschland im europäischen Vergleich im oberen Mittelfeld. Die Prävalenz wird in der Studie aus dem Ruhrgebiet mit 36 pro 100 000 Einwohner angegeben (Goebell et al., 1994).

Das Auftreten der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) scheint darüber hinaus eng mit dem westlichen Lebensstil zu korrelieren. In einigen ökonomisch schwächeren Ländern Europas (z. B. Ungarn) steigt ihre Häufigkeit erst seit Ende des 20. Jahrhunderts und in Nordamerika liegen die Zahlen auf ähnlichem Niveau wie in Westeuropa (Lakatos et al.,



2003; Loftus und Sandborn, 2002). In den anderen Teilen der Welt besitzen CED bis auf wenige Ausnahmen keine wesentliche Bedeutung, wenngleich eine generelle Tendenz zur Zunahme der Inzidenzen festgestellt werden kann (Loftus und Sandborn, 2002).

Frauen sind mit einem relativen Risiko von 1,2 etwas häufiger vom MC betroffen (Shivananda et al., 1996). Die höchste altersspezifische Inzidenz liegt im Bereich der 15- bis 24-Jährigen. Mit zunehmendem Alter nimmt die Erkrankungswahrscheinlichkeit immer weiter ab, sodass das mediane Erkrankungsalter mit etwa 35 Jahren angegeben wird (Loftus et al., 2007).

In einer 2007 veröffentlichten großen pädiatrischen Studie wurde festgestellt, dass ein Stadt-Land-Gefälle existiert (Radon et al., 2007). Neben ländlichem Wohnen ist auch eine gesundheitsbewusste Ernährungsweise als protektiv beschrieben worden (D'Souza et al., 2008).

Risikofaktoren für die Entwicklung eines MC sind darüber hinaus eine überdurchschnittlich gute sanitäre Versorgung im Kindesalter sowie weitere die Hygiene betreffende Umstände, die Einnahme von oralen Kontrazeptiva und das Rauchen (Calkins, 1989; Godet et al., 1995; Koloski et al., 2008). Passivrauchen steht im Verdacht, sich negativ auf den Krankheitsverlauf auszuwirken (van der Heide et al., 2009).

### 1.3 Ätiopathogenese

MC gilt als eine komplexe Erkrankung, in deren Entstehung sowohl genetische Faktoren als auch Umwelteinflüsse nachgewiesenermaßen eine Rolle spielen. Die Ätiologie ist dabei weiterhin ungeklärt.

In verschiedenen groß angelegten Studien wurden bislang mehr als 30 sogenannte Suszeptibilitätsgene gefunden, die – zum Teil in Kombinationen – eine Assoziation mit dem Auftreten eines MC aufweisen (Umeno et al., 2011). Diese Gene lassen sich mehreren funktionellen Kategorien zuordnen.

Auch wenn eine genetische Disposition eine wichtige Rolle in der Ätiopathogenese der CED einnimmt, wird nicht zuletzt durch Zwillingsstudien belegt, dass weitere Einflussfaktoren notwendig sind, um einen MC zu entwickeln (Jess et al., 2005).

Da die komplexen und hochgradig vernetzten Einzelheiten in der Pathogenese des MC aus Platzgründen hier nicht vollständig dargestellt werden können, soll an dieser Stelle lediglich der Zusammenhang zwischen einigen zentralen Forschungsergebnissen skizziert werden.

Viele mit MC assoziierte Gene sind für wichtige Funktionen in den Zellen des Darmepithels zuständig, welches eine herausragende Rolle in der Pathogenese des MC spielt. So sind beispielsweise Kolonepithelzellen in der Lage, bereits auf Ebene des angeborenen Immunsystems eindringende Bakterien zu erkennen und eine Abwehr zu veranlassen (Inohara und Nuñez, 2003). Das mit MC assoziierte Gen ATG16L (Autophagy-related 16-like 1 Protein Complex) kodiert für ein bei der Beseitigung von Bakterien(-bestandteilen) notwendiges, an Mechanismen der Autophagie beteiligtes Protein (Emmrich und Jaster, 2012).

Das am besten untersuchte MC-Gen ist jedoch NOD2, das für einen intrazellulären Sensor (NLR) kodiert (NLR = NOD-like receptor; NOD = Nucleotide Oligomerization Domain), mit dessen Hilfe die unspezifische Immunabwehr in Gang gesetzt werden kann. Hier lokalisierte Polymorphismen führen über den Proteindeфекt des Sensors und den konsekutiv beeinträchtigten NF- $\kappa$ B-Signalweg (Nuclear Factor  $\kappa$ B) zu einer gestörten Ausschüttung von antimikrobiellen Defensinen und proinflammatorischen Zytokinen wie TNF (Tumornekrosefaktor) und IL-8 (Interleukin-8). Dadurch kommt es zu einer mangelhaften Immunantwort der Panethzellen des Dünndarms und der Kolonepithelzellen bei Zytoinvasion von Bakterien (Abraham und Cho J.H., 2009; Wehkamp et al., 2004). Dies stellt eine gravierende Veränderung des angeborenen Immunsystems dar, die schließlich zu einer verstärkten Aktivierung spezifischer Immunreaktionen führt. Damit ist die physiologische Hyporeaktivität, der in Anbetracht des immensen Antigenreservoirs im Stuhl eine große Bedeutung zukommt, entscheidend gestört (Holtmann und Neurath, 2009). Bezüglich der MC-assoziierten Varianten des NOD2-Gens homozygote Europäer besitzen ein bis zu 40-fach erhöhtes Risiko, einen MC zu entwickeln (Lee und Parkes, 2011).

Aufgrund der beeinträchtigten primären Abwehr in den Epithelzellen können die eindringenden Antigene nicht mehr suffizient beseitigt werden. Das Epithel reagiert darauf mit einer vermehrten Antigenpräsentation und T-Zell-Aktivierung (Cruickshank et al., 2004; Jackman et al., 1999). Durch die Ausschüttung von Chemokinen werden darüber hinaus dendritische Zellen (DC) angelockt (Kucharzik, 2009). Sie nehmen eine Schlüsselrolle bei der Antigenpräsentation und Polarisation von T-Helfer-Zellen ein (Holtmann und Neurath, 2009). DC sind bei MC in ihrer reifen Form vermehrt in der Lamina propria zu finden, während im peripheren Blut unreife DC vermindert vorkommen (Baumgart et al., 2005).

MC gilt als Th-1-vermittelte Erkrankung, d.h. es kommt im Rahmen der T-Zell-Polarisation zu einer Verschiebung des Gleichgewichts vom Th-2-lastigen und damit hyporeaktiven physio-

logischen Milieu zum aktivierten Th-1-Milieu. Die Freisetzung der Th-2-Zytokine IL-4 und IL-5 ist folglich verringert, während die Ausschüttung der proinflammatorischen Th-1-Zytokine IFN- $\gamma$  und TNF- $\alpha$  gefördert wird (Autschbach et al., 1998; Holtmann und Neurath, 2009).

TNF- $\alpha$  hat einen großen Stellenwert in der gemeinsamen Endstrecke der verschiedenen primären und sekundären Mechanismen, die mit MC in Verbindung gebracht werden (Holtmann et al., 2002). TNF- $\alpha$  liegt in einer membranständigen und einer löslichen Form vor. Er stimuliert die T-Zellen der Lamina propria, sodass diese IL-2, IFN- $\gamma$  und – im Sinne eines Verstärkungsvorgangs – wiederum selbst TNF- $\alpha$  freisetzen. Dieser Prozess steht in Verdacht, bei der Chronifizierung der Erkrankung mitzuwirken. Des Weiteren verringert TNF- $\alpha$  die Apoptosebereitschaft von T-Zellen und fördert die Aggregation von Granulozyten (Boirivant et al., 1999; Holtmann und Neurath, 2009). Beides begünstigt eine fortgesetzte Entzündungsaktivität. Schließlich wurde nachgewiesen, dass TNF- $\alpha$  auch eine aktivierende Wirkung auf endogene Matrixmetalloproteinasen besitzt (Franzè et al., 2013). Folge davon ist eine Darmepithelschädigung mit erhöhter Permeabilität. Dies führt einerseits dazu, dass Antigene aus dem Darmlumen leichter in die Lamina propria gelangen und dort die Entzündung unterhalten können (Holtmann und Neurath, 2009). Andererseits wird die Regulation des epithelialen Stofftransports gestört, woraus eine Verschiebung des Elektrolyt- und Wassergleichgewichts mit konsekutiver Diarrhoe resultiert (Kucharzik, 2009).

Zusammenfassend scheint also eine Beeinträchtigung der epithelialen Barriere auf der Grundlage genetischer Disposition zu fortgesetzter mikrobieller Zytoinvasion zu führen, welche die Entwicklung der chronischen Entzündung bei MC bedingt. Dabei bleibt allerdings offen, welche äußeren Faktoren für die Auslösung der Erkrankung im Einzelnen vorliegen müssen.

## **1.4 Klinik**

### 1.4.1 Symptomatik

Der MC ist eine in Schüben verlaufende chronisch entzündliche Darmerkrankung, die jeden Abschnitt des Magen-Darm-Traktes betreffen kann und in etwa 85 % der Fälle diskontinuierlich vorliegt (Malchow et al., 1987).

Am häufigsten sind mit 40–55 % Ileum und Kolon gemeinsam befallen. Ein isolierter Befall des Kolons ist mit bis zu 35 % tendenziell etwas seltener als der des terminalen Ileums (bis

40 %). Alle anderen Lokalisationen spielen nur eine untergeordnete Rolle (Farmer et al., 1975).

Die häufigsten Symptome des MC sind Diarrhoe (in ca. 80 % der Fälle) und Bauchschmerzen (ca. 70 %). Letztere sind im Gegensatz zur Colitis ulcerosa (CU) eher im rechten Unterbauch lokalisiert. Weitere Symptome, deren Häufigkeit eine stärkere Abhängigkeit vom Befallsmuster aufweist, sind Gewichtsverlust (26–35 %), Fieber (10–20 %) und perianale Blutungen (8–18 %) (Reinshagen, 2009).

Lokalisation und Symptome des MC-Befalls variieren interindividuell deutlich.

#### 1.4.2 Aktivitätseinschätzung

Für die Einschätzung der Erkrankungsaktivität wurden in der Vergangenheit verschiedene Indizes entwickelt, die jedoch aufgrund der Komplexität des Krankheitsbildes und der eingehenden subjektiven Parameter nur eine sehr begrenzte Aussagekraft besitzen. Trotz ihrer mangelnden Eignung für den klinischen Alltag sind sie jedoch unentbehrlich, um im Rahmen von Studien vergleichbare Aussagen treffen zu können. Dabei besitzt der 1976 von Best und Mitarbeitern entwickelte Crohn's Disease Activity Index (CDAI) die mit Abstand größte Bedeutung. In diesen Index gehen acht verschiedene Faktoren ein (vgl. Tab. 1). Die Summe der jeweils spezifisch gewichteten Punktwerte ergibt den CDAI. Punktwerte <150 gelten als ruhende Aktivität, 150-220 Punkte als leichte, 220-450 Punkte als mäßige und >450 Punkte als schwere Krankheitsaktivität (Best et al., 1976; Rogler, 2009).

Parameter	Berechnungsanleitung und Gewichtungsfaktor	
Diarrhoe	Summe aller Durchfälle der letzten sieben Tage	*2
Bauchschmerzen	Keine=0; leichte=1; mäßige=2; starke=3 Summe der Tageswerte der letzten sieben Tage	*5
Allgemein-befinden	Meistens gut oder besser=0; beeinträchtigt=1; schlecht=2; sehr schlecht=3; unerträglich=4 Summe der Tageswerte der letzten sieben Tage	*2
Andere Symptome	Je ein Punkt für das Vorliegen von Gelenkschmerzen/Arthritis, Augensymptome, Hautläsionen, perianale Fisteln/Fissuren/ Abszesse, andere Fisteln, Fieber	*20
Antidiarrhoika	Einnahme Medikament gegen Durchfall (z. B. Loperamid) =1	*30
Abd. Resistenz	Nein=0; Fraglich=2; Sicher=5	*10
Hämatokrit	Frauen: 42 – Hkt; Männer: 47 – Hkt	*6
Körpergewicht	$100 - ((\text{Gewicht} * 100) / \text{Standardgewicht})$	*1

**Tab. 1: CDAI Berechnungsschlüssel**

### 1.4.3 Verlaufsformen und Prognose

Es werden verschiedene Verlaufsformen des MC unterschieden. In Bezug auf das Ansprechen auf die konservative Therapie wird zwischen einem akut rezidivierenden und einem chronisch-aktiven Verlauf differenziert. Im Rahmen des akut rezidivierenden Verlaufs (40-50% der Fälle) kommt es definitionsgemäß nur maximal zweimal jährlich zur Symptomatik eines akuten Schubs, der medikamentös gut beherrschbar ist. Dagegen ist die chronisch-aktive Verlaufsform (45-55%) entweder durch ein mangelndes Ansprechen auf Steroide (=steroidrefraktär) oder durch die rasche Entwicklung eines Rezidivs bei Verringerung der Steroiddosis (=steroidabhängig) gekennzeichnet. Dabei müssen diese Merkmale definitionsgemäß über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten vorliegen (Reinshagen, 2009).

Ein Verlauf mit über Jahre bestehender Remission wird als inaktiver Verlauf bezeichnet.

Schließlich unterteilt die Wien-Klassifikation die verschiedenen Verlaufsformen unter anderem nach dem Vorliegen von Komplikationen (fistulierend/stenosierend/nicht fistulierend und nicht stenosierend) (Gasche et al., 2000).

Die Prognose für Menschen mit MC ist trotz des erhöhten Risikos, eine (schwerwiegende) Komplikation zu entwickeln, insgesamt gut. Eine neuere Metaanalyse konnte jedoch bestätigen, dass die Mortalität geringgradig erhöht ist (Duricova et al., 2010).

## **1.5 Komplikationen**

MC kann als eine genetisch mitbedingte Barrierestörung des Darms eine Vielzahl von Komplikationen verursachen. Man unterscheidet intestinale Komplikationen von extraintestinalen Manifestationen. Eine Reihe von Erkrankungen tritt zudem gehäuft bei Menschen mit der Diagnose MC auf.

### 1.5.1 Intestinale Komplikationen

Im Gegensatz zur CU reicht die Entzündung bei MC wesentlich tiefer (transmurale Ausbreitung) und kann die Organgrenzen überschreiten. Daher kommt es im Laufe der Erkrankung nicht selten zur Ausbildung von Abszessen und Fisteln (bei ca. der Hälfte der Patienten innerhalb von 20 Jahren). Letztere finden sich häufig perianal lokalisiert und sind insbesondere dann schwierig zu therapieren, wenn sie als verzweigtes System oder in supralevatorischer Ausprägung vorliegen. Weitere wichtige Lokalisationen sind interenterisch, enterokutan, enterovaginal und enterovesikal (Reinshagen, 2009; Schwartz et al., 2002). Die retroperito-

neale und auch die enterovesikale Fistel stellen eine absolute OP-Indikation dar. Die Behandlung erfolgt heutzutage interdisziplinär, wobei eine chirurgische Vorstellung zur Prüfung einer OP-Indikation frühzeitig erfolgen sollte. Die Erstbehandlung kann (je nach Lokalisation) antibiotisch mit Metronidazol oder Ciprofloxacin erfolgen. Bei ausbleibender Heilung kommen der Einsatz von Immunsuppressiva oder eine chirurgische Sanierung in Betracht (Hoffmann, 2009).

Strikturen bzw. Stenosen stellen die zweite wichtige Entität der intestinalen Komplikationen bei MC dar und treten bei ca. 30-50% der Erkrankten auf. Während symptomatische Stenosen im Rahmen des akuten Schubes häufig unter der medikamentösen Therapie zurückgehen, erfordern narbige oder als Notfall auftretende Darmeinengungen bzw. -verschlüsse eine weiterführende Behandlung. Hierfür stehen Techniken wie die endoskopische Ballondilatation und die (chirurgische) Strikturoplastik bzw. Resektion zur Verfügung (Stange et al., 2009).

Während Abszesse, Fisteln und Stenosen bei MC häufig auftreten, kommt es nur selten zur Ausbildung eines toxischen Megakolons und einer freien Darmperforation (Reinshagen, 2009). Weil das Risiko für das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms bei Dickdarmbeteiligung jedoch erhöht ist, wird in diesem Fall eine Überwachung analog der CU empfohlen (Ekbohm et al., 1990; Klump, 2009). Dünndarmkarzinome stellen keine bedeutende Komplikation dar (Ekbohm et al., 1991).

### 1.5.2 Extraintestinale Manifestationen

Extraintestinale Manifestationen treten bei über der Hälfte der Patienten mit MC auf. Dabei zeigt sich eine pathogenetische Verbindung zum intestinalen Krankheitsgeschehen beispielsweise in der Verbreitung von T-Zellen mit gleicher Antigenspezifität in der Membrana synovialis von betroffenen Gelenken (May et al., 2000).

Artikuläre Manifestationen werden bei etwa 11% aller MC-Patienten beobachtet und treten als Arthralgien, Enthesitiden und Arthritiden in Erscheinung. Letztere kommen als meist asymmetrische, periphere Arthritiden oder in Form der ankylosierenden Spondylarthritis (M.Bechterew) vor (Duchmann, 2009; Protzer et al., 1996).

Die Angaben zur Häufigkeit von Hautmanifestationen schwanken stark und liegen bei Diagnosestellung etwa bei 10%. Die wichtigsten Manifestationsformen sind das Erythema nodosum und das Pyoderma gangraenosum. Beide betreffen vorrangig die Unterschenkel

und treten gehäuft bei Frauen auf. Andere kutane Erscheinungsformen, die mit MC assoziiert sein können, sind u.a. Psoriasis, Rosacea und Zinkmangeldermatosen (Burgdorf, 1981; Duchmann, 2009; Tavela Veloso, 2004; Tromm et al., 2001).

Weitere extraintestinale Manifestationen, deren Prävalenz jedoch niedriger ist, betreffen die Augen (Konjunktivitis, Iridozyklitis, Episkleritis u.a.), die Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) und die Leber bzw. die Gallenwege (primär sklerosierende Cholangitis) (Duchmann, 2009; Gasche, 1998).

### 1.5.3 Assoziierte Erkrankungen

Die mit MC assoziierten Erkrankungen weisen im Gegensatz zu den extraintestinalen Manifestationen keine pathogenetische Verwandtschaft auf.

Sowohl das Risiko der Entwicklung von Gallensteinen als auch der von Nierensteinen sind bei MC erhöht. Ursächlich wird für beide Krankheitsbilder ein Gallensäureverlustsyndrom diskutiert (Duchmann, 2009). Osteoporose und Osteopenie kommen bei MC häufig vor und werden in den meisten Fällen als Nebenwirkung der Steroidtherapie interpretiert (von Tirpitz et al., 1999). Das Auftreten von Anämien heterogener Genese korreliert mit der Entzündungsaktivität und betrifft einen großen Teil der MC-Patienten (Kulnigg und Gasche, 2006). Einen häufigen Nebenbefund ohne therapeutische Implikation stellt die Fettleber (Steatosis hepatis) dar (Bargiggia et al., 2003).

## **1.6 Diagnostik**

Auf der Grundlage einer entsprechenden Anamnese und körperlichen Untersuchung mit typischerweise seit längerer Zeit bestehenden schleimig-wässrigen Durchfällen und im rechten Unterbauch lokalisierten Bauchschmerzen kommen bei Verdacht auf eine CED regelmäßig die nachfolgend beschriebenen diagnostischen Verfahren zur Anwendung.

### 1.6.1 Endoskopie und bildgebende Verfahren

In der Erstdiagnostik des MC spielen Kolo- bzw. Gastroskopie neben der Klinik und dem histologischen Befund eine entscheidende Rolle. Die differentialdiagnostische Abgrenzung zur CU ist mithilfe der Darmspiegelung (mit Biopsie) in den meisten Fällen aufgrund des charakteristischen Befundes möglich. Zu den typischen MC-Merkmalen gehören der segmentale Befall, Aphten, Ulzera verschiedener Ausprägung und eine ileozökale Entzündungslokalisati-

on. Bei einem Teil der Patienten können Fisteln und Stenosen nachgewiesen werden. Letztere sind einer endoskopischen Behandlung (Dilatation) zugänglich und stellen daher eine Indikation zur Koloskopie dar. Weitere Indikationen sind Fragestellungen bezüglich der Kolonbeteiligung und der präoperativen Entzündungsausbreitung. Ein Monitoring ist aufgrund der eingeschränkten Korrelation zwischen Befund und Beschwerden nicht indiziert. Eine Ausnahme stellen Untersuchungen zur Darmkrebsvorsorge bei längerem Krankheitsverlauf dar (Raible und Graepler, 2009; Stange et al., 2006).

Ein sehr verbreitetes Verfahren in der Primärdiagnostik ist die Sonografie. Der erfahrene Untersucher vermag sowohl unklare abdominelle Beschwerden einzuordnen als auch eine Einschätzung der Entzündungsaktivität bei bereits bekanntem MC vorzunehmen. Leitsymptom bei CED ist die Darmwandverdickung, ggf. mit Einengung des Lumens. Darüber hinaus lassen sich mittels Ultraschall häufig Abszesse, Fisteln und Stenosen erkennen (Trimborn, 2009).

Als weitere (Dünndarm-)Bildgebung kommen nach Kontrastmittelgabe MRT, CT und die Röntgenaufnahme nach Sellink in Betracht. Diese Verfahren dienen neben der Diagnostik bei unklarem Befallsmuster insbesondere dem Nachweis intestinaler Komplikationen (Herfarth, 2009; Schreyer et al., 2004).

### 1.6.2 Histopathologie

Die histopathologische Begutachtung von endoskopisch gewonnenen Biopaten hat einen großen Stellenwert bei der Erstdiagnose einer CED. Dabei können sich die mikroskopischen Erscheinungsbilder bei MC und CU überschneiden und müssen immer in der Gesamtschau der Befunde interpretiert werden. Als typische Kriterien für die Diagnose eines MC gelten ein fokales bzw. diskontinuierliches chronisches Entzündungsinfiltrat in Kombination mit einer nicht global vorliegenden Störung der Krypten- bzw. Villusarchitektur. Zusätzlich oder alternativ ist auch der Nachweis von epitheloidzelligen Granulomen wegweisend, welche aber nur in etwa 50% der Fälle beobachtet werden können. Weitere häufige histomorphologische Aspekte sind das (sub-)muköse Stromaödem, tiefe fissurale Defekte und eine verminderte Dichte an Becherzellen. Darüber hinaus besitzt die histopathologische Diagnostik große Bedeutung im Rahmen der Tumorstherapie (Autschbach, 2009; Stange et al., 2006).



### 1.6.3 Labordiagnostik

Laborwerte spielen insbesondere für die Einschätzung der Entzündungsaktivität des MC eine wichtige Rolle. Hier sind die Parameter C-reaktives Protein, Leukozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit und die Thrombozytenzahl zu nennen. Die Gesamtschau dieser Werte vermittelt in den meisten Fällen ein zuverlässiges Bild der Schwere der aktuell ablaufenden Entzündung. Um einen potenziellen akuten Schub von einer akuten Gastroenteritis abzugrenzen, wird in unklaren Situationen eine Stuhldiagnostik auf pathogene Keime eingesetzt (Emmrich, 2009; Wilkins et al., 2011).

Für die Differentialdiagnose CU – MC können in schwierigen Fällen verschiedene Autoantikörper herangezogen werden. Ein Nachweis von Antikörpern gegen Zellmembranen von Hefen (ASCA) in Kombination mit einem nicht nachweisbaren Titer von Antikörpern gegen neutrophile Granulozyten (pANCA) spräche dabei beispielsweise für das Vorliegen eines MC (Riis et al., 2007).

## **1.7 Therapie**

### 1.7.1 Medikamentöse Therapie

Für die remissionsinduzierende und -erhaltende Therapie bei MC kommen verschiedene Wirkstoffe zur Anwendung, deren Charakteristika im Folgenden skizziert werden sollen.

#### 1.7.1.1 Glukokortikoide (Steroide)

Systemische Glukokortikoide wie Prednisolon und Methylprednisolon haben zentrale Bedeutung bei der Remissionsinduktion. Ihre Wirkung entfalten sie über spezifische Glukokortikoid-Rezeptoren, die physiologischerweise vorrangig dem körpereigenen Cortisol zur Verfügung stehen. Glukokortikoide hemmen über ihre Wirkung im Zellkern die Expression proinflammatorischer Moleküle (z. B. TNF- $\alpha$ , IL-1) und fördern die Produktion entzündungshemmender Proteine. Aufgrund der langen Wirkdauer von bis zu 36 Stunden und der zirkadianen Rhythmik der Cortisolausschüttung empfiehlt sich eine einmal täglich erfolgende morgendliche Einnahme. Die Dosierung wird an die Entzündungsaktivität angepasst und liegt etwa zwischen 1 und 80 mg/d, in Einzelfällen auch höher. Da die Gabe von (hochdosierten) Glukokortikoiden die körpereigene Produktion in den Nebennieren unterdrückt, muss die Beendigung einer solchen Therapie stets ausschleichend erfolgen, um eine Nebenniereninsuffizienz

zu vermeiden. Wichtige Nebenwirkungen sind u.a. ein gesteigertes Infektionsrisiko, Gewichtszunahme, Steroidmyopathie, Hyperglykämie, Steroidpsychose und Osteoporose. Letzterer kommt bei der in vielen Fällen über Jahre erfolgenden Steroidmedikation eine große Bedeutung zu. Hier bedarf es einer regelmäßigen Überwachung der Knochendichte (Barnes und Adcock, 1993; Benchimol et al., 2008; Frey und Frey, 1990; Stichtenoth, 2009).

Topische Glukokortikoide, wie z. B. das häufig eingesetzte Budesonid, kommen ebenfalls im akuten Schub zum Einsatz und haben gegenüber systemischen Steroiden den Vorteil einer kleineren Nebenwirkungsrate. Dies ist auf die geringere Bioverfügbarkeit zurückzuführen (ca. 20%). Bei einer Langzeitdosierung ab 9 mg/d ist das Osteoporoserisiko jedoch erhöht. Die Anwendung (meist 3\*3 mg/d) kann auf oralem Wege oder als Klysma erfolgen (Benchimol et al., 2009; Stichtenoth, 2009).

#### 1.7.1.2 Aminosalizylate

Für die Therapie des MC (Remissionsinduktion bei leichter bis mittlerer Krankheitsaktivität) haben nur zwei Wirkstoffe aus dieser Substanzgruppe eine Bedeutung. Sulfasalazin ist eine Verbindung aus Sulfapyridin und 5-Aminosalizylsäure (5-ASA). Da 5-ASA der Hauptträger der Wirkung ist und der Sulfapyridinanteil für eine Vielzahl von Nebenwirkungen verantwortlich zeichnet, wurde Sulfasalazin durch das reine 5-ASA-Präparat Mesalazin weitestgehend verdrängt. Mesalazin (Tagesdosis 1,5–4 g) wirkt lokal entzündungshemmend, wobei der genaue Wirkmechanismus weiter ungeklärt bleibt. Aufgrund seiner vergleichsweise geringen Potenz wird es nicht zu den Immunsuppressiva gezählt. Obwohl die Bioverfügbarkeit bei peroraler Gabe nur 30% beträgt, treten regelmäßig Nebenwirkungen auf. Am häufigsten werden Übelkeit, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Tinnitus und Schwindel beobachtet (Klotz, 1985; Stichtenoth, 2009; Travis et al., 2006).

#### 1.7.1.3 Immunsuppressiva

Azathioprin (AZA) ist ein bewährtes Immunsuppressivum sowohl in der Remissionsinduktion als auch in der Remissionserhaltung. AZA wird bei komplizierteren Krankheitsverläufen wie einem inkompletten Ansprechen auf Steroide, dem Auftreten eines Frührezidivs sowie einem steroidabhängigen bzw. –refraktären Verlauf angewendet. Bei andauernder Remission unter AZA sollte die Therapie über mindestens vier Jahre fortgeführt werden, ein steroidsparender Effekt konnte nachgewiesen werden.

Zunächst wird AZA zu 6-Mercaptopurin (6-MP) abgebaut. 6-MP wirkt als Purinanalogen hemmend auf die Synthese funktionsfähiger DNA, was die Proliferation von Lymphozyten beeinträchtigt. 6-MP wird auch als eigenständiger Wirkstoff eingesetzt, insbesondere bei Auftreten von Nebenwirkungen unter AZA. Bei den Nebenwirkungen wird abgesehen vom gesteigerten Infektionsrisiko zwischen dosisabhängig (Magen-Darm-Beschwerden, Haarausfall, Hepatitis, Knochenmarksdepression) und dosisunabhängig (Exantheme, Myalgien, Arthralgien, Pankreatitis u. a.) unterschieden. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils hat sich eine einschleichende Dosierung bewährt, die tägliche Zieldosis liegt bei 2,5 mg/kg Körpergewicht (ca. 125-200 mg/d) (Hoffmann et al., 2008; Nielsen et al., 2001; Stichtenoth, 2009).

Auch für Methotrexat (MTX) wurde eine Wirksamkeit sowohl zur Behandlung des akuten Schubs wie auch zur Remissionserhaltung nachgewiesen. Es wird bei komplizierten Verläufen des MC eingesetzt, wenn eine Unverträglichkeit bzw. Nebenwirkungen zum Abbruch einer Therapie mit Azathioprin führen. Als initiale Dosis werden 25 mg/Woche s. c. oder i. m. empfohlen. Die Wirkung tritt nach ca. acht Wochen ein, dann sollte auf 15 mg/Woche reduziert werden. Um gastrointestinale Nebenwirkungen zu vermeiden, kann am Tag nach der Applikation ein Folsäurepräparat verabreicht werden.

MTX wirkt als Antimetabolit hemmend auf die Synthese von Thymidin und Purinen, was einen antiproliferativen Effekt zur Folge hat. Im Rahmen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen kommen neben Infektionen und gastrointestinalen Beschwerden u. a. auch Exantheme und Kopfschmerzen zur Beobachtung (Hoffmann et al., 2008; Lémann et al., 2000; Stichtenoth, 2009).

Weitere Immunsuppressiva, die bei MC Anwendung finden, sind Tacrolimus und Ciclosporin. Als Reservetherapieoption bei perianalem Fistelbefall bzw. dem Vorliegen eines Pyoderma gangraenosum bleibt ihr Einsatz jedoch Einzelfällen vorbehalten. Eine Wirksamkeit konnte nur bedingt nachgewiesen werden (Hoffmann et al., 2008).

#### 1.7.1.4 Biologika

Biologika sind Pharmaka, deren Herstellung in lebenden Organismen oder aus deren Produkten erfolgt. Im Bereich der klinischen Anwendung bei CED betrifft diese Substanzgruppe vorrangig Antikörper gegen TNF- $\alpha$ , wobei derzeit lediglich drei Wirkstoffe Relevanz besitzen.

Während für Infliximab und Adalimumab eine EU-Zulassung für die Anwendung bei MC existiert, kann Certolizumab zum selben Zweck derzeit nur im Sinne eines Off-Label-Use verschrieben werden. Der Einsatz dieser TNF- $\alpha$ -Blocker kommt laut der aktuellen S3-Leitlinie (2008) bei Versagen, Unverträglichkeit oder Kontraindikation im Rahmen der Therapie mit Steroiden und/oder Immunsuppressiva in Betracht.

### Infliximab (IFX)

Infliximab (Remicade®) ist ein rekombinanter chimärer IgG1-Antikörper, d.h. neben humanen Proteinsequenzen besteht er zu etwa 25% aus murinen Anteilen. IFX wird zur Therapie verschiedener chronisch entzündlicher Krankheiten eingesetzt: Neben (pädiatrischen) CED auch bei rheumatoider Arthritis, M. Bechterew und Psoriasis. Im September 2013 wurde es als erstes „Biosimilar“ (Generikum) in Europa zugelassen (Inflectra®) (Rinaudo-Gaujous et al., 2013).

Durch die Bindung an membrangebundenen TNF- $\alpha$  führt IFX im Sinne des „reverse signaling“ zur Apoptose von Monozyten und Lymphozyten. Auch die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wird gehemmt. Darüber hinaus ist IFX in der Lage, den löslichen TNF- $\alpha$  zu neutralisieren und so dessen entzündungsaktivierende Funktion zu unterbinden (Preiß und Siegmund, 2009; Tracey et al., 2008). Klinisch zeigt sich die Wirkung von IFX in einer begünstigten Mukosaabheilung, wobei jedoch nur ein eingeschränkter Zusammenhang zwischen subjektivem Befinden und endoskopischem Befund festgestellt werden konnte (Rutgeerts et al., 2006a).

Die klinische Wirksamkeit einer einzelnen Infliximabinfusion – damals noch unter dem Namen cA2 – bei lumbalem MC konnte bereits 1995 an zehn Patienten gezeigt werden (van Dullemen et al., 1995). 1997 wurde dieses Ergebnis an 108 Patienten bestätigt und eine Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht als am wirksamsten identifiziert (Targan et al., 1997). In der 573 Patienten umfassenden ACCENT-I-Studie unter Leitung von Hanauer und Mitarbeitern konnte fünf Jahre später schließlich gezeigt werden, dass IFX auch zur Remissionserhaltung bei lumbalem MC-Befall geeignet ist (Hanauer et al., 2002).

Infliximab hat zusätzlich zu den eingangs erwähnten gemeinsamen Indikationen der bei MC angewandten Biologika eine Zulassung zur Therapie der fistulierenden Verlaufsform (Hoffmann et al., 2008). Die Wirksamkeit bei Vorliegen von Fisteln konnte zuerst 1999 in einer Studie von Present und Mitarbeitern nachgewiesen werden und im Jahr 2004 mit der AC-

CENT-II-Studie um die Eignung zur Remissionserhaltung bei Fistelbefall ergänzt werden (Present et al., 1999; Sands et al., 2004).

Nebenwirkungen treten bei der Therapie mit IFX häufig auf. Bei ca. 5-20% aller Patienten kommt es zu einer Infusionsreaktion. Diese werden unterteilt in akute und verzögerte Reaktionen, wobei letztere nach einem symptomfreien Intervall von einigen Tagen auftreten. Die akute Infusionsreaktion ähnelt einer anaphylaktischen Reaktion und führt bei deutlicher Ausprägung immer zum Therapieabbruch, während die IFX-Therapie nach der verzögerten Form meist fortgeführt werden kann. Klinisch ähnelt diese einer Serumkrankheit (Cheifetz et al., 2003; Colombel et al., 2010; Preiß und Siegmund, 2009; Schnitzler et al., 2009).

Eine weitere häufige Nebenwirkung von Infliximab besteht in einem gesteigerten Infektionsrisiko. Neben opportunistischen Infektionen, Hautinfekten und Pneumonien kann es auch zur Reaktivierung einer latenten Tuberkulose kommen. Nachdem 2001 in einer Studie 70 solcher Fälle zusammengetragen worden waren, erfolgte eine Anpassung der Zulassung, sodass nun eine latente Tuberkulose vor Beginn einer IFX-Therapie ausgeschlossen werden muss (Keane et al., 2001). Weitere Kontraindikationen sind (schwere) Infektionen und eine Herzinsuffizienz NYHA III/IV. Als weitere Nebenwirkungen treten u. a. Autoimmunphänomene (Lupus, Vaskulitiden u. a.) und eine gesteigerte Inzidenz hepato-splenischer T-Zelllymphome bei paralleler Azathiopringabe auf (Preiß und Siegmund, 2009; Rosh et al., 2007).

Infliximab wird nach einer prophylaktischen Prednisolongabe (meist 100 mg i.v.) in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht (ca. 200–600 mg) über einen Zeitraum von 1–2 Stunden infundiert. Eine Überwachung des Patienten ist dabei wegen des Risikos einer Infusionsreaktion unerlässlich. Aufgrund der langen Halbwertszeit im Plasma (7–10 Tage) kann die Applikation von Infliximab in vergleichsweise großen Abständen erfolgen. Zur Remissionsinduktion bei luminaler und fistulierender Aktivität ist insbesondere die Verabreichung im Induktionsschema (nach 0, nach 2 und nach 6 Wochen) geeignet. Die Erhaltungstherapie sieht Infusionen alle acht Wochen vor, kann aber individuell angepasst werden (Preiß und Siegmund, 2009).

#### Adalimumab

Adalimumab (Humira®) ist im Gegensatz zu Infliximab ein humaner Antikörper gegen TNF- $\alpha$ . Diese Tatsache bedingt eine wesentlich niedrigere Rate an Infusionsreaktionen. Von der besseren Verträglichkeit abgesehen hat Adalimumab aufgrund des gleichen Wirkmechanismus

ein ähnliches Nebenwirkungsspektrum wie Infliximab. Auch die Wirksamkeit liegt in einem vergleichbaren Bereich, jedoch kommt es bei ca. 20% der IFX-Therapieversager zu einem Ansprechen, wenn Adalimumab als Folgemedikation verabreicht wird. Die Applikation erfolgt subkutan. Einer initialen Dosis von 80mg folgen 40mg im Abstand von zwei Wochen. Im Rahmen der Erhaltungstherapie kann die Gabe von 40mg in Zwei-Wochen-Abständen wiederholt werden. Bei Bedarf kann das Intervall verkürzt werden (Fiorino et al., 2011; Huang et al., 2011; Preiß und Siegmund, 2009).

### Certolizumab

Certolizumab (Cimzia®) ist kein vollständiger Antikörper, sondern lediglich ein Fab-Fragment, das für eine Verlängerung der Wirkdauer mit Polyethylenglykol verbunden ist. Aufgrund der Struktur kann Certolizumab keine Apoptose bei Zellen auslösen, die membranständigen TNF- $\alpha$  aufweisen (Tracey et al., 2008). Das Nebenwirkungsprofil ähnelt dem von Adalimumab und es wird ebenfalls subkutan appliziert (Preiß und Siegmund, 2009). Die Studienlage zur Wirksamkeit von Certolizumab bei MC ist nicht eindeutig. Zwar konnte eine Verbesserung der Ansprechrate erreicht werden, eine Remission wurde aber nicht immer signifikant häufiger als bei Placebo beobachtet (Sandborn et al., 2007a; Sandborn et al., 2011). Eine EU-Zulassung zur Anwendung bei MC besteht nicht, daher findet Certolizumab bislang nur in Einzelfällen Anwendung (Hoffmann et al., 2008).

### 1.7.2 Chirurgische Therapie

MC kann jeden Abschnitt des Magen-Darm-Traktes befallen. Welche Entwicklung das Befallsmuster nimmt, kann nicht vorausgesehen und das Krankheitssubstrat damit (im Gegensatz zur CU) auch nicht vollständig entfernt werden. Die Indikation zum operativen Vorgehen bei MC beschränkt sich daher auf dessen Komplikationen. Stenosen/Strikturen, Fisteln, Abszesse und die therapierefraktäre Krankheitsaktivität stellen die häufigsten Indikationen dar. Zusätzlich wird eine Operation auch bei suspektem Befund in Bezug auf die Malignität angestrebt (Jehle, 2009). Insgesamt müssen sich etwa 70% der Patienten im Verlauf der Erkrankung chirurgisch behandeln lassen (Bernell et al., 2000). Zwar hält die chirurgisch errungene Remission länger an als die medikamentös induzierte (Silverstein et al., 1999). Die hohe Rezidivrate der chronisch entzündlichen Erkrankung verlangt jedoch das chirurgische Therapieprinzip: „So wenig wie möglich, so viel wie nötig!“. Etwa die Hälfte aller Patienten, die

operiert werden müssen, bedarf auch eines Zweiteingriffs (Bernell et al., 2000; Buisson et al., 2012; O'Riordan et al., 2011).

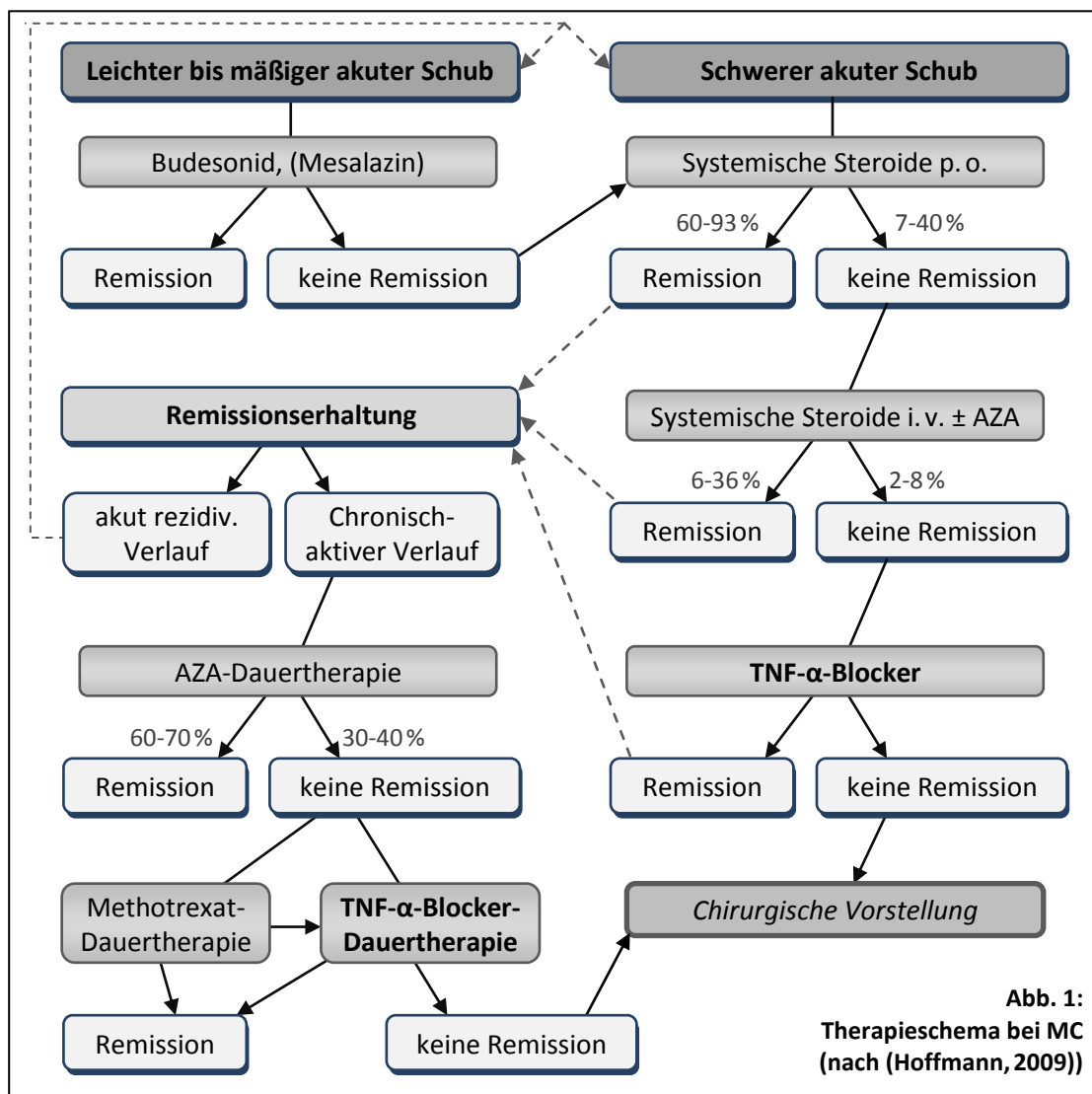
Aufgrund der verbesserten pharmakotherapeutischen Optionen und des nach wie vor hohen Rezidivrisikos hat sich in der Vergangenheit die Phase von der Erstdiagnose bis zum Ersteinriff deutlich verlängert (Andersson et al., 2002; Rungoe et al., 2013).

Kann die Entzündung des Darms durch die Mittel der konservativen Therapie nicht mehr beherrscht werden, kommen je nach Lokalisation und Ausdehnung des Befundes verschiedene operative Verfahren in Betracht. Ist der Dünndarm bzw. der ileozökale Übergang betroffen, wird eine Dünndarmsegmentresektion bzw. eine Ileozökalresektion vorgenommen. Letztere stellt den häufigsten Eingriff im Rahmen des luminalen MC dar. Bei Vorliegen einer therapierefraktären Pankolitis kann eine subtotale bzw. totale Kolektomie Anwendung finden. Ein massiver Fistelbefall des Rektums mit konsekutiver Dysfunktion des Musculus sphincter ani kann eine Indikation zur Proktokolektomie mit permanenter Stomaanlage darstellen. Bei hochgradiger luminaler oder fistulierender Aktivität des Enddarms kann aber auch die temporäre Stomaanlage zu einer Beruhigung bzw. Abheilung des Befundes führen (Bader et al., 2009).

Für alle genannten Eingriffe kommen grundsätzlich ein minimal-invasives oder ein offenes Vorgehen in Betracht. Neben einem besseren kosmetischen Ergebnis bestehen die Vorteile der laparoskopischen Methode am Beispiel der Ileozökalresektion insbesondere in einer schnelleren Wiederherstellung der Darmpassage und einer kürzeren Krankenhausverweildauer. Die Komplikationsrate zeigte keine signifikanten Unterschiede (Rosman et al., 2005; Tilney et al., 2006; Zoccali und Fichera, 2011). Im Langzeitverlauf konnte eine Untersuchung an 60 Patienten eine niedrigere Inzidenz von Narbenhernien und Obstruktionen bei laparoskopischem Vorgehen zeigen (Eshuis et al., 2010). Obgleich einige Studien den Vorteil der minimal-invasiven Technik belegen, bleiben einige Eingriffe dem offenen Vorgehen (Laparatomie) vorbehalten. Hierzu gehören Notfälle wie die schwere akute Blutung, die freie Perforation, eine intraabdominelle Abszedierung mit Sepsis oder fortgeschrittene Ileuszustände (Shaffer und Wexner, 2013). Des Weiteren wird der herkömmlichen Methode auch in komplexen und laparoskopisch nur sehr schwer zu überblickenden Situationen der Vorzug gegeben. Hierzu zählen massive Konglomerattumoren und Verwachsungen sowie ein komplizierter Fistelbefall. Im Zweifelsfall kann eine explorative Laparoskopie Aufschluss über das zu wählende Verfahren geben (Bader et al., 2009).

### 1.7.3 Therapieschema

Zusammenfassend ist in Abbildung 1 ein Überblick über die Therapieoptionen für die verschiedenen Verlaufsformen des luminalen MC dargestellt (Sandborn et al., 2000; Hoffmann, 2009; Hoffmann et al., 2008). Bei Komplikationen, Unverträglichkeiten, Nebenwirkungen und sonstigen Besonderheiten bedarf dieses Schema gegebenenfalls einer individuellen Anpassung.





## 1.8 Zielstellung

Der monoklonale Antikörper Infliximab wurde 1999 in Deutschland zugelassen und wird in der Behandlung des MC nach wie vor häufig bei therapieresistenten Fällen eingesetzt. Zahlreiche Studien belegen seine Wirksamkeit und betrachten die aufgetretenen Nebenwirkungen.

In der gastroenterologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Rostock nimmt Infliximab einen wichtigen Platz in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ein. Sein dortiger Einsatz zur Remissionsinduktion und -erhaltung bei MC wurde für den Zeitraum von September 1999 bis Januar 2007 von Kühn untersucht (Kühn et al., 2009). Zur besseren Vergleichbarkeit dieses Datenanteils wurden die bereits analysierten Fälle komplett reevaluiert.

Mit der vorliegenden Arbeit sollte diese Untersuchung bis einschließlich Juni 2011 fortgeführt und um folgende zusätzliche Schwerpunkte ergänzt werden:

1. Die Analyse der Wirksamkeit von IFX innerhalb des Behandlungszeitraums wurde von vormals maximal 7,3 Jahre auf bis zu 11,8 Jahre verlängert.
2. Es erfolgte eine Untersuchung bisher nicht betrachteter Verlaufparameter, wie insbesondere der Entwicklung der Begleitmedikation mit 5-ASA, Azathioprin und MTX. Darüber hinaus wurde auch der Verlauf von CDAI-Werten, Hospitalisierungsraten und Laborwerten im Detail untersucht.
3. Die Prädiktorenanalyse wurde methodisch optimiert und ausgeweitet. Fistelremission, Reduktion von Krankenhausaufenthalten und Steroiddosen sowie nach der Infliximab-Therapie erfolgte resezierende Eingriffe wurden auf potentielle Einflussfaktoren geprüft. Durch eine entsprechende Methodik konnte überdies die Vergleichbarkeit mit ähnlichen Studien verbessert werden.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

1. Welche krankheitsspezifischen Eigenschaften weist das Patientenkollektiv auf? Zeigen sich Auffälligkeiten im Vergleich zu ähnlichen Studien?

2. Wie entwickeln sich ausgewählte Laborparameter und die Begleitmedikation unter der Infliximab-Therapie?
3. Welche Nebenwirkungen treten auf und können korrelierende Faktoren nachgewiesen werden? Werden Langzeitfolgen beobachtet?
4. Aus welchem Grund wird die Therapie mit Infliximab beendet? Wie wird die Therapie des MC nach Abbruch der IFX-Therapie fortgeführt?
5. Welche Wirksamkeit zeigt Infliximab in Bezug auf die unterschiedlichen Indikationen und Behandlungszeiträume? Können signifikante Zusammenhänge mit Patientenmerkmalen ermittelt werden?
6. Welchen Einfluss nimmt die Infliximab-Therapie auf die verabreichte Begleitmedikation, die Hospitalisierungsraten und das Auftreten von MC-assoziierten Operationen? Welche möglichen Einflussfaktoren zeigen sich?
7. Wie veränderten sich Patientengut und Infliximabtherapie im Laufe des betrachteten Zeitraums?

## **2. Methodik und Statistik**

### **2.1 Patienten**

Die gastroenterologische Ambulanz des Universitätsklinikums Rostock ist weit über die Stadtgrenzen hinaus ein wichtiger Anlaufpunkt für Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in Mecklenburg-Vorpommern. Von September 1999 bis Juni 2011 wurden dort 80 Patienten, bei denen ein MC diagnostiziert worden war, mit dem TNF- $\alpha$ -Antikörper Infliximab behandelt; diese wurden sämtlich im Rahmen der vorliegenden Arbeit berücksichtigt. Erfassungsgrundlage für diese retrospektive Analyse stellten die Akteneintragungen dar, die ärztlicherseits bei jedem Ambulanztermin vorgenommen wurden und regelmäßig Auskunft über nahezu alle relevanten Ereignisse und Befunde gaben. Des Weiteren wurde eine kooperierende Gastroenterologin (Fr. Dr. Plath, Stralsund) aufgesucht, die freundlicherweise Einsicht in die Akten einiger weiterer Infliximab-Patienten gewährte.

### **2.2 Methodik**

Auf der Grundlage einer ausführlichen Literaturrecherche wurde ein Fragebogen für die detaillierte Auswertung aller Akten entworfen (siehe Anhang, Kapitel 7.3). Die Aktenauswertung erfolgte rechnergestützt mit dem Programm Microsoft Excel 2007, die statistische Auswertung unter Zuhilfenahme des Computerprogramms IBM SPSS Statistics 20.

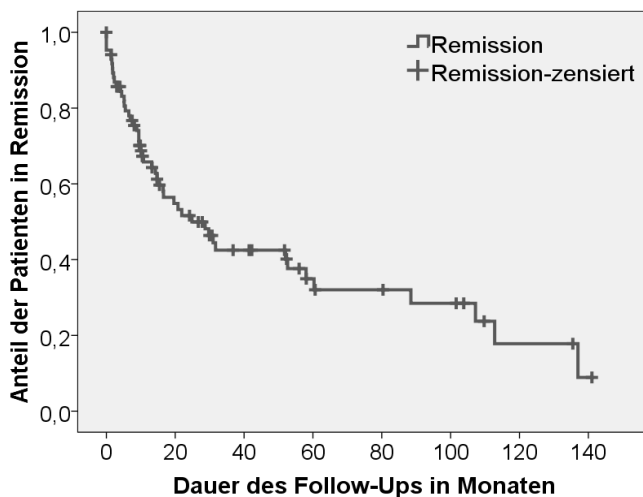
Ein Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit bestand in der Analyse von möglichen Einflussfaktoren auf Ansprechen, Nebenwirkungen, Steroidreduktion und die Reduktion von Krankenhausaufenthalten. Für die Ermittlung geeigneter Parameter für diese Analyse wurden ähnliche Studien ausgewertet und sämtliche erhobenen Informationen auf ihre Eignung hin überprüft.

Die weitere Vorgehensweise unterschied sich dabei bei der Untersuchung potentieller Einflussgrößen auf die (Fistel-)Remissionserhaltung bzw. auf die Reduktion der Steroiddosis und der Krankenhausaufenthalte sowie auf das Auftreten von Infusionsreaktionen.

Bei letzteren Fällen wurden jeweils die verschiedenen Fälle mittels Kontingenztafeln gegenübergestellt. Der Chi-Quadrat-Test ermöglichte dann die Angabe einer Wahrscheinlichkeit für die vorliegende Verteilung. Als Signifikanzniveau galt eine Wahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$ , ein Unterschreiten des p-Wertes von 0,01 wurde ebenfalls kenntlich gemacht. Bei

Vorliegen von mehr als einem Einflussfaktor  $p < 0,05$  wurde für die beeinflusste Größe und ihre Einflussfaktoren eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt. Mit den dabei errechneten Modellen konnte die Aussagestärke der Zusammenhänge zwischen den Parametern eingeschätzt werden.

Eine andere Vorgehensweise wurde bei der Bewertung des Einflusses verschiedener Faktoren auf das allgemeine und fistelbezogene Ansprechen gewählt. Analog zu vergleichbaren internationalen Studien wurde der Effekt auf den *Verlust des nachhaltigen Ansprechens auf Infliximab (=Remissionsverlust/Wirkungsverlust)* untersucht – im Falle eines erfolgreichen Absetzens von IFX auch über die letzte Infusion hinaus. Eine Fortführung der IFX-Therapie an sich wurde dabei als ausreichender Hinweis auf das Vorliegen einer Remission gewertet. Die Kaplan-Meier-Methode ermöglichte die Ermittlung der entsprechenden Einflusswahrscheinlichkeiten unter Berücksichtigung aller Patienten und des gesamten Follow-Ups bis zum (Fistel-) Remissionsverlust. Patienten, deren Follow-Up unter bestehender Remission endete, werden dabei zensiert und gehen ab dem jeweiligen Zeitpunkt nicht mehr in die Berechnungen mit ein. Die sich aus diesem Verfahren ableitende Kaplan-Meier-Kurve wird auch Überlebenskurve genannt, da sie vor allem bei diesbezüglichen Fragestellungen große Bedeutung erlangt hat (vgl. Abb. 2).



**Abb. 2:**  
Überlebenskurve nach Kaplan und Meier (Beispiel anhand der Remission). Auf der x-Achse ist dabei im vorliegenden Fall das Follow-Up und auf der y-Achse die Wahrscheinlichkeit für das Bestehen einer Remission aufgetragen. Typischerweise nimmt die Kurve einen von initial 1,0 fallenden Verlauf, wobei die Zensierung eines Patienten zum entsprechenden Zeitpunkt mit einer Markierung auf der Kurve kenntlich gemacht wird.

Die Wahrscheinlichkeit für die differierenden Kurvenverläufe mit bzw. ohne den jeweiligen Einflussfaktor wurden mittels Logrank-Test ermittelt ( $p < 0,05$  = Signifikanzniveau). Weiterhin wurden die entsprechenden Verteilungen Wahrscheinlichkeitsberechnungen mithilfe der Cox-Regression unterzogen. Das univariate Vorgehen erbrachte dabei erwartungsgemäß mit der Logrank-Testung vergleichbare Werte. In der multivariaten Analyse konnte daraufhin die Unabhängigkeit der Einflussgrößen eingeschätzt werden.

Von Interesse waren auch die Entwicklungen der Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten und der Dosierung der parallel zu Infliximab verordneten Medikamente. Unter Verwendung statistischer Tests sollte der Frage nach Signifikanz der Veränderungen nachgegangen werden. Mithilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests (optimiert nach Lilliefors) wurde zunächst auf Normalverteilung der Differenzen geprüft. Wenn diese nicht nachgewiesen werden konnte, wurde der Wilcoxon-Test für die weiteren Berechnungen gewählt, da es sich um verbundene Werte handelte. Im anderen Fall konnte mithilfe des t-Tests für verbundene Stichproben gearbeitet werden. Dabei konnte für die jeweilige Zu- bzw. Abnahme des entsprechenden Parameters eine Wahrscheinlichkeit ermittelt werden (Signifikanzniveau  $p < 0,05$ ).

Für das Verfassen der vorliegenden Arbeit wurde PC-gestützt mit Microsoft Word 2007 und LaTeX 2<sub>ε</sub> gearbeitet.

### 2.3 Definitionen und Grenzwerte

Für die Einschätzung des Normalgewichts bei Therapiebeginn mit Infliximab wurde der Body Mass Index (BMI; in  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) als Maßeinheit gewählt. Die Einteilung erfolgte nach der WHO-Klassifikation:

- **Untergewicht:**  $\text{BMI} < 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$
- **Normalgewicht:**  $\text{BMI} 18,5\text{-}24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$
- **Übergewicht:**  $\text{BMI} \geq 25,0 \text{ kg}/\text{m}^2$ .

Im Zusammenhang mit der Einschätzung der vor bzw. unter der Infliximab-Therapie erfolgenden immunsuppressiven Medikation wurden einige Begriffe verwendet, die im Folgenden definiert werden sollen:

**Steroidabhängigkeit:** Krankheitsverlauf mit zur Remissionserhaltung notwendiger Dauergabe von Steroiden mit zwei erfolglosen Absetzversuchen innerhalb eines halben Jahres (dosisunabhängig).

**Steroidrefraktärität:** Krankheitsverlauf ohne ausreichendes Ansprechen auf eine mindestens sechswöchige hochdosierte Steroidtherapie.

**Begleitmedikation:** Kontinuierliche parallele Verabreichung eines immunsuppressiven Medikaments über mindestens die Hälfte der Zeit der Infliximab-Therapie.

Für die Verlaufsentwicklung ausgewählter Laborparameter unter der Infliximab-Therapie galten folgende Referenzbereiche:

- **C-reaktives Protein (CRP):** <5,0 mg/l
- **Leukozytenzahl:** 4,0–9,0/nl
- **Hämatokrit:** *Frauen:* 0,35–0,47l/l; *Männer:* 0,40–0,51l/l
- **Thrombozytenzahl:** 150–450/nl
- **Eisen im Serum:** *Frauen:* 11–29 µmol/l; *Männer:* 14–32 µmol/l

Zur Auswertung des Erfolgs der Infliximab-Therapie wurde das Befinden des Patienten mithilfe des CDAls als medizinischer Score objektiviert (Kriterien siehe Abschnitt 1.4.2).

Eine **Remission** wurde definiert als eine Krankheitsaktivität mit Vorliegen eines CDAls unter 150 Punkten.

Als **Ansprechen** galt das Vorliegen einer Remission oder die Verringerung des CDAls um mindestens 70 Punkte ohne Erreichen einer Punktzahl <150.

Die Einschätzung der Krankheitsaktivität bei fistulierendem MC-Befall erfolgte in drei Kategorien:

- **Fistelverschluss** bzw. -heilung: Fistel verschlossen und ohne Sekretion
- **Deutliche Besserung:** Fistelsituation subjektiv und klinisch deutlich besser, aber noch vorhanden
- **Mäßige/keine Besserung:** Fistelsituation (nahezu) unverändert.

Als **Ansprechen** galt in diesem Zusammenhang das Vorliegen von mindestens einer deutlichen Besserung.

### 3. Charakterisierung der Patienten und Therapieergebnisse

#### 3.1 Erfassungsrahmen und Beobachtungsdauer

Erfasst wurden nahezu alle Patienten mit der Diagnose MC, die im Zeitraum von September 1999 bis Juni 2011 in der gastroenterologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Rostock eine oder mehrere Infusionen mit dem Wirkstoff Infliximab erhielten.

Innerhalb des Erfassungszeitraums von knapp 12 Jahren (142 Monate) betrug die durchschnittliche Beobachtungsdauer pro Patient 6,2 Jahre (Median 6,1 Jahre, Range 0,2–11,8 Jahre). Davon entfielen im Mittel 2 Jahre auf die Zeit vor Beginn der Infliximab-Therapie, 2,1 Jahre auf die Therapie selbst und weitere 2,1 Jahre auf die Nachbeobachtungsperiode. Das Follow-Up (Beobachtungsdauer von Therapiebeginn bis Beobachtungsende) betrug somit 51 Monate (Median 42 Monate). Es wurden insgesamt 530 Patientenjahre erfasst (s. Abb. 3).

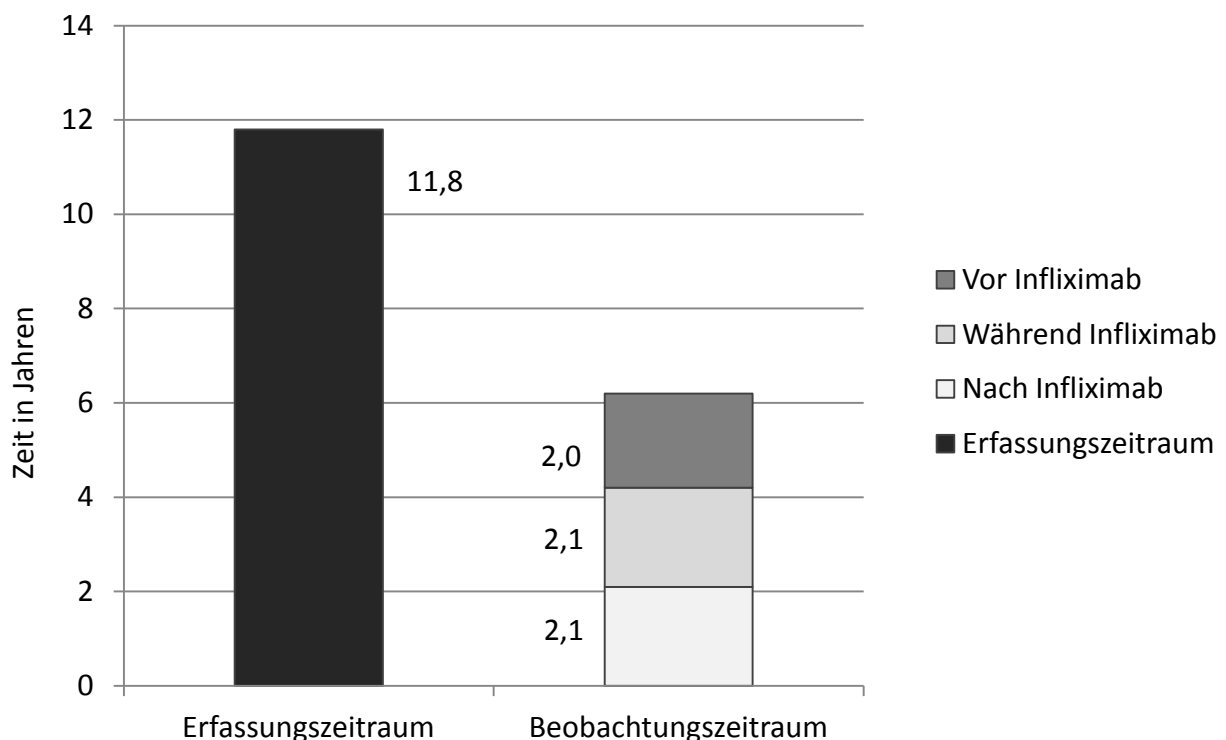


Abb. 3: Dauer von Erfassungs- und durchschnittlichem Beobachtungszeitraum (mit Unterteilung)

## 3.2 Patientenkollektiv

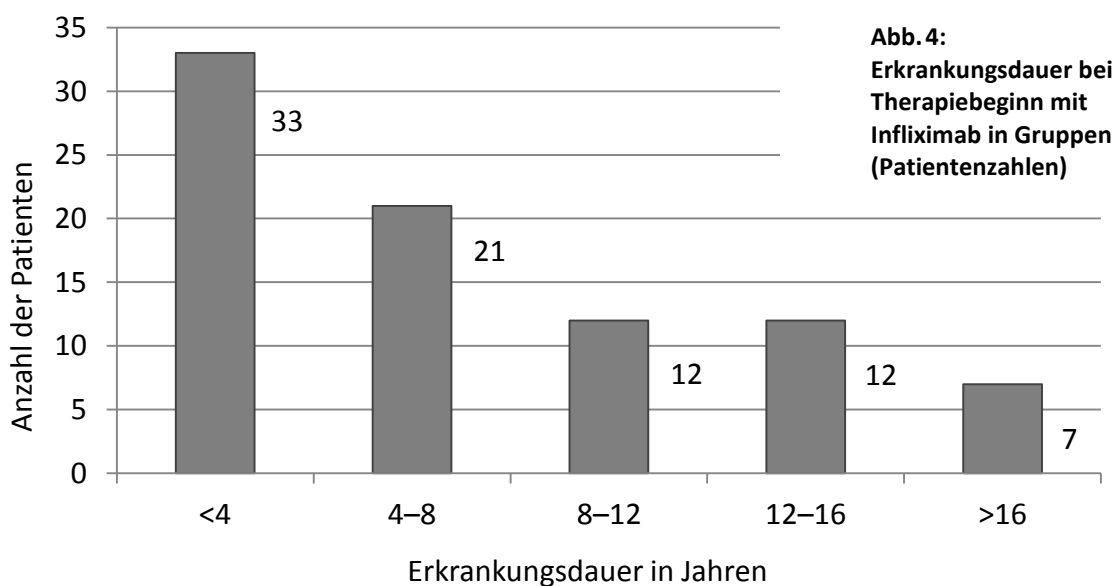
### 3.2.1 Anzahl, Geschlecht und Alter

Die Analyse umfasste insgesamt 85 Patienten, von denen 48 Frauen (56%) und 37 Männer (44%) waren.

Das durchschnittliche Alter bei der Diagnosestellung des MC betrug 27,1 Jahre (Median 25 Jahre, Range 10–75 Jahre). Die Gruppe der 21- bis 30-Jährigen nahm dabei mit 36 Patienten (42%) den ersten Rang ein, gefolgt von den unter 21-Jährigen (23 Patienten, 27%) und den 31- bis 40-Jährigen (19 Patienten, 22%). Nur wenige Patienten waren bei Diagnosestellung zwischen 41 und 50 Jahre (4 Patienten, 5%) oder über 50 Jahre alt (3 Patienten, 4%).

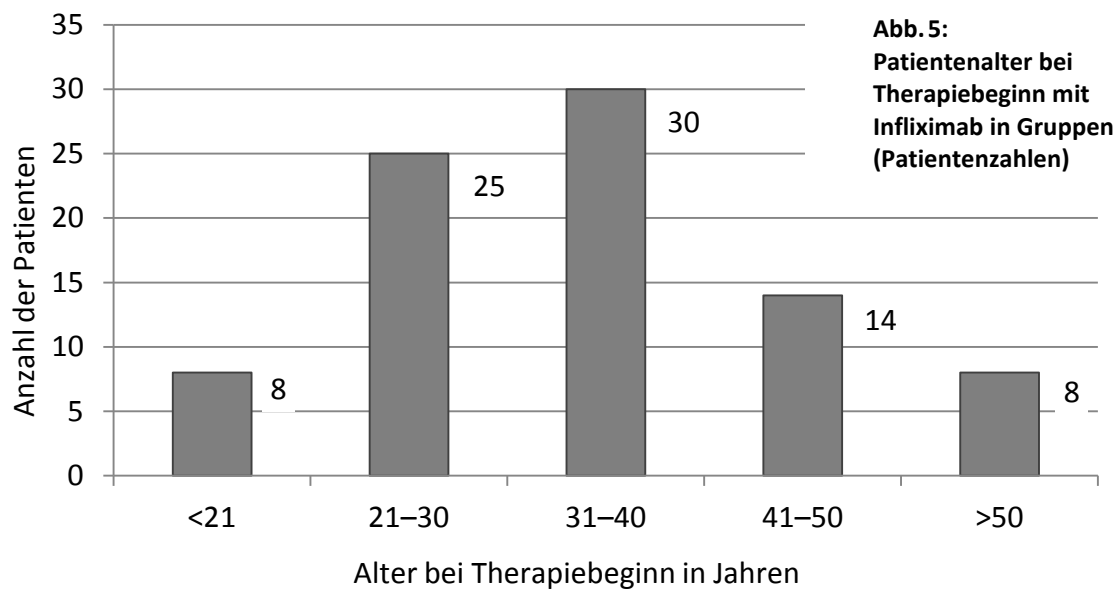
Bei Therapiebeginn mit Infliximab litten die Patienten bereits durchschnittlich 7,4 Jahre an MC (Median 5,5 Jahre). Bei einem jungen Patienten war die Entzündungsaktivität durch eine rapide Progressivität kombiniert mit einer Azathioprinunverträglichkeit derart schwierig zu kontrollieren, dass bereits wenige Wochen nach Erstdiagnose mit Infliximab begonnen wurde. Die längste Krankheitsgeschichte hatte mit 29,5 Jahren ein zum Zeitpunkt des Therapiebeginns 63 Jahre alter Patient mit fistulierendem MC.

Die größte Untergruppe stellten die Patienten mit einer Erkrankungsdauer von weniger als vier Jahren (33 Patienten, 39%). 21 Patienten (25%) waren zum Zeitpunkt der ersten Infliximab-Gabe bereits 4–8 Jahre erkrankt (siehe auch Abb. 4).





Entsprechend verschob sich das Altersprofil von der Erstdiagnose zum Therapiebeginn mit Infliximab, sodass hier die 31- bis 40-Jährigen vor den 21- bis 30-Jährigen die größte Gruppe darstellten (siehe auch Abb. 5).

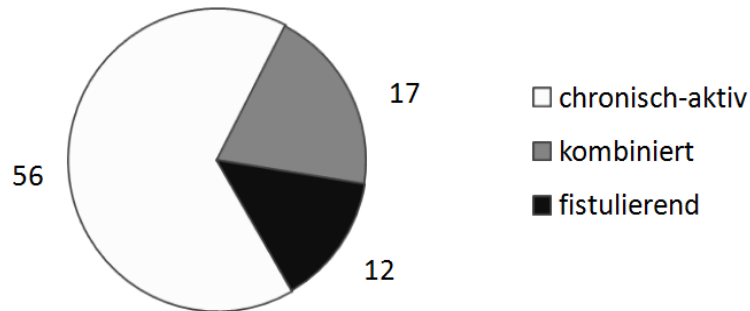


### 3.2.2 Body Mass Index (BMI)

Der durchschnittliche Body Mass Index zu Beginn der Infliximab-Therapie betrug  $23,4 \text{ kg/m}^2$  (Median  $22,1 \text{ kg/m}^2$ , Range  $16,7\text{--}36,3 \text{ kg/m}^2$ ). 55 % (47 Patienten) waren normalgewichtig. Patienten mit Übergewicht machten 21 %, jene mit Untergewicht 13 % aus (18 bzw. 11 Patienten). Der BMI der restlichen neun Patienten (11 %) fiel in den Bereich der Adipositas I. bzw. II. Grades. Im Vergleich der Geschlechter fiel eine höhere Rate (65 %) an Normalgewichtigen unter den männlichen Patienten auf (Frauen 48 %).

### 3.2.3 Diagnose und Verlauf

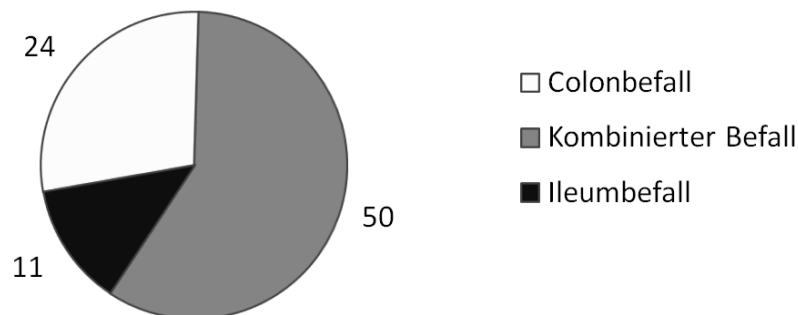
Bei allen 85 Patienten wurde ein MC diagnostiziert. 56 Patienten (66 %) wiesen zu Beginn der Infliximab-Therapie eine isolierte luminale Aktivität auf (chronisch-aktiver Verlauf). 17 Patienten (20 %) litten zusätzlich unter einer oder mehreren sezernierenden Fisteln (kombinierter Verlauf). Bei zwölf Patienten (14 %) beschränkte sich die Entzündungsaktivität lediglich auf Fisteln ohne Vorliegen einer aktiven luminalen Entzündung (s. Abb.6).



**Abb. 6: Verteilung der Verlaufstypen zu Beginn der Infliximab-Therapie (Patientenzahlen)**

#### 3.2.4 Lokalisation des MC-Befalls

Bei der Erhebung der Lokalisation der Krankheitsaktivität wurde ein Kolon-, Ileum- und kombinierter Befall unterschieden. Der Dickdarm war zu Beginn der Infliximab-Therapie isoliert in 24 Fällen (28 %) betroffen. Ein alleiniger Dünndarmbefall lag in 11 Fällen (13 %) vor. Bei der Mehrzahl der Patienten (50/85, 59 %) konnte ein Befall sowohl des Kolons als auch des Ileums nachgewiesen werden (s. Abb.7).



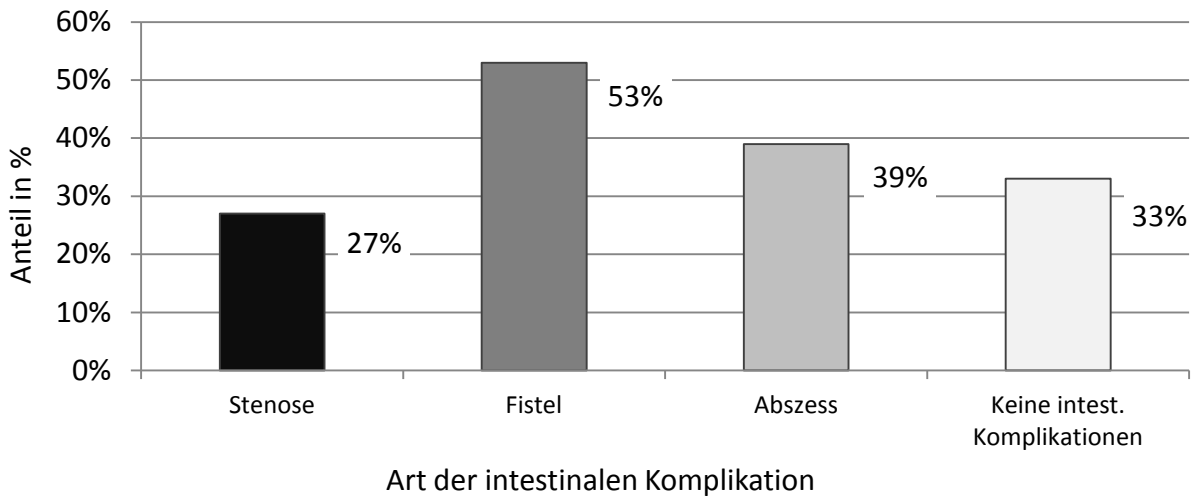
**Abb. 7: Verteilung der Befallsmuster zu Beginn der Infliximab-Therapie (Patientenzahlen)**

Eine Magenbeteiligung wurde bei sechs Patienten (7 %) diagnostiziert. In zwei Fällen handelte es sich dabei um einen histologischen Nachweis bei asymptomatischer Klinik.

#### 3.2.5 Intestinale Komplikationen

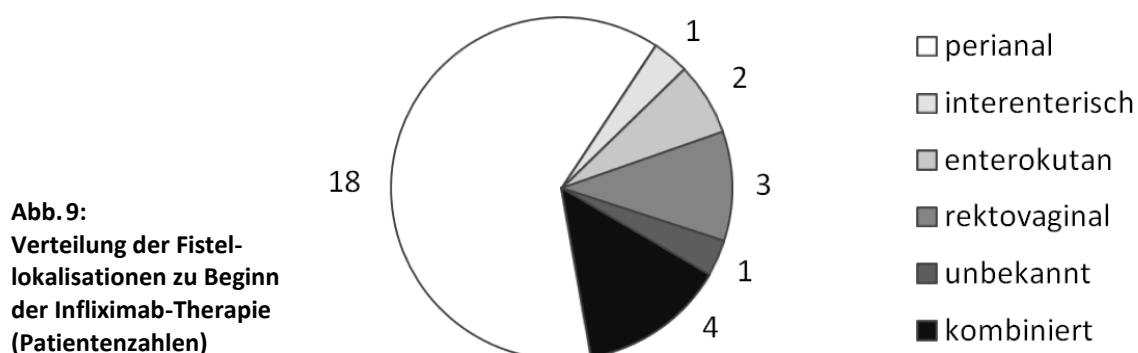
Die intestinalen Komplikationen wurden eingeteilt in Stenosen/Strikturen, Fisteln und Abszesse. Bei 23 der 85 Patienten (27 %) wurde *vor Beginn der Infliximab-Therapie* eine funktionell wirksame Stenose nachgewiesen. Eine oder mehrere Fisteln traten bei 45 Patienten

(53%) auf, ein Abszess bei 33 Patienten (39%). Keinerlei intestinale Komplikationen wurden bei 28 Patienten (33%) diagnostiziert (vgl. Abb. 8).



**Abb.8:** Anteil der Patienten mit den verschiedenen intestinalen Komplikationen am Gesamtpatientengut (vor Beginn der Infliximab-Therapie)

Da die Komplikationen des Magen-Darm-Traktes in jeder Kombination vorkommen können, wurden diese ebenfalls erfasst. 34 von 85 Patienten (40%) hatten mehr als einen Typ einer intestinalen Komplikation *vor Beginn der Infliximab-Therapie*. Bei 23 Patienten (27%) wurde eine isolierte fistulierende, stenosierende oder abszedierende Aktivität nachgewiesen.



**Abb.9:** Verteilung der Fistellokalisationen zu Beginn der Infliximab-Therapie (Patientenzahlen)

Es erfolgte ferner eine genaue Analyse der Häufigkeit der einzelnen Fisteltypen *zu Beginn der Infliximab-Therapie* (vgl. Abb.9). Bei 18 der 29 Patienten mit Fisteln (62%) lag ein alleiniger perianaler Fistelbefall vor. Vier Patienten (14%) wiesen eine Kombination von mehreren Fisteln auf (darunter 2x perianal + interenterisch, 1x perianal + enterokutan und 1x perianal

+ skrotal + penil). Ausschließlich rektovaginale Fisteln kamen bei drei Patienten (10%) vor. Zwei Patienten (7%) hatten Fisteln des enterokutanen Typs. Ein isolierter interenterischer Fistelbefall kam in einem Fall vor (3%).

### 3.2.6 Extraintestinale Manifestationen

Extraintestinale Manifestationen traten in der Anamnese oder im Laufe des Beobachtungszeitraums bei 41 von 85 Patienten (48%) auf. In den Verlaufsaufzeichnungen von 44 Patienten (52%) fanden sich keine Hinweise auf das Auftreten dieser Art von Komplikationen.

Von den 41 betroffenen Patienten klagten 31 über Gelenkbeschwerden und 17 über Hautsymptome. Eine Augenbeteiligung in Form einer Skleritis bzw. Konjunktivitis trat bei drei Patienten auf (siehe auch Abb. 10).

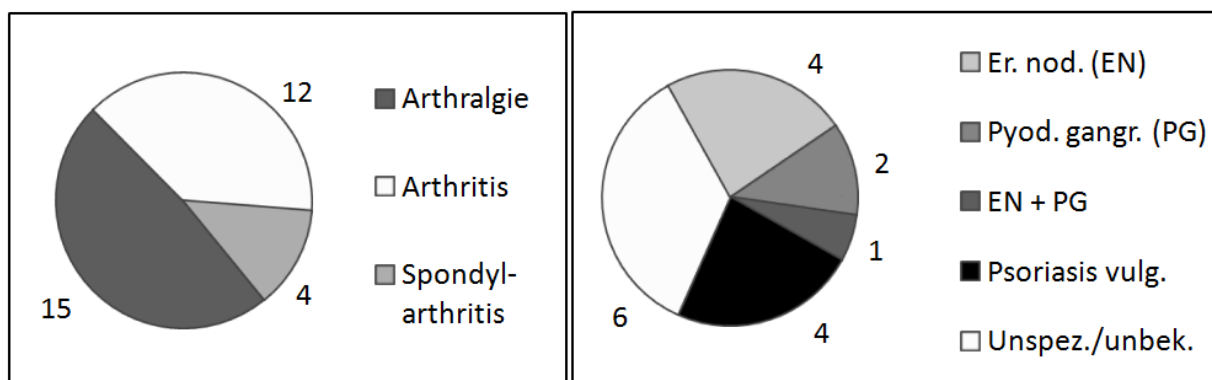
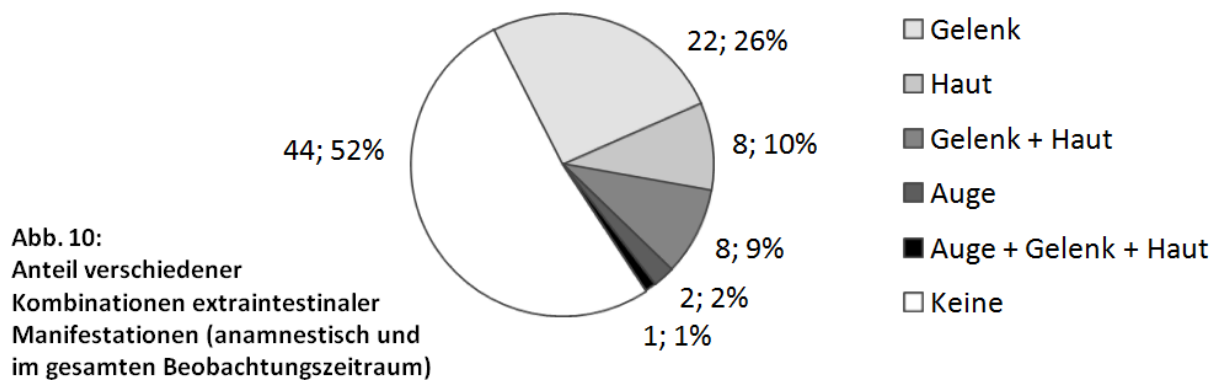


Abb. 11: Unterteilung von Gelenk- bzw. Hautmanifestationen (Patientenzahlen; anamnestisch und im gesamten Beobachtungszeitraum)

Bei den Gelenkbeschwerden wurde darüber hinaus in Arthralgien (15 Patienten), Spondylarthritis (M. Bechterew, 4 Patienten) und andere Arthritiden (12 Patienten) unterschieden.

Die Hautmanifestationen wurden unterteilt in Erythema nodosum (5 Patienten), Pyoderma gangraenosum (3 Patienten), Psoriasis vulgaris (4 Patienten) und unspezifische bzw. nicht näher bezeichnete Hauterscheinungen (6 Patienten, siehe auch Abb. 11).

### 3.2.7 Begleiterkrankungen

Des Weiteren wurden die Begleiterkrankungen der Patienten registriert. Dabei fiel eine Häufung verschiedener Krankheitsgruppen auf, die der Tabelle 2 zu entnehmen sind.

Erkrankung	Anzahl Patienten	Verhältnis m:w
Leberveränderungen („Steatosis hepatis“)	18 (21%)	4 (11%) : 14 (29%)
Anämie (heterogener Genese)	16 (19%)	7 (19%) : 9 (19%)
Gallensteinleiden	15 (18%)	4 (11%) : 11 (23%)
Osteoporose (steroidinduziert)	14 (16%)	5 (14%) : 9 (19%)
Gastroösophageale Reflux-Krankheit	6 (7%)	3 (8%) : 3 (6%)

**Tab. 2: Begleiterkrankungen**

### 3.2.8 Medikamentöse Therapie vor Beginn mit Infliximab

Die Entwicklung der Häufigkeit der einzelnen Medikationen *unter der Infliximab-Therapie* ist in den Abschnitten 3.3.5 und 3.4.4 dargestellt.

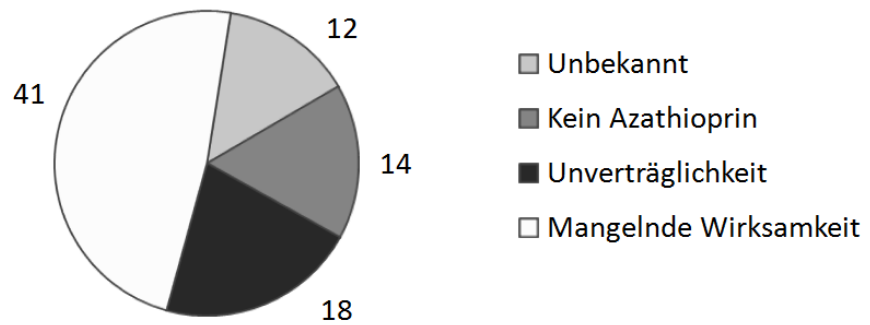
#### 3.2.8.1 Steroidmedikation

Bei 77 Patienten konnte anhand der Aufzeichnungen eine Aussage über eine mögliche Steroidmedikation vor Infliximab getroffen werden. 75 (97%) von ihnen wurden zu einem beliebigen Zeitpunkt ein oder mehrere Steroidpräparate verabreicht. Bei den verbleibenden zwei Patienten konnte dies nicht nachgewiesen werden, darf aber als wahrscheinlich gelten.

#### 3.2.8.2 5-ASA-Medikation

Bei 58 von 73 Patienten (79%), bei denen anhand der Aktenlage eine zumindest dreimonatige Vorgeschichte nachgezeichnet oder ein direkter Vermerk verwertet werden konnte, wurde vor Infliximab ein Therapieversuch mit Mesalazin (5-ASA) bzw. dessen Prodrug Sulfasalazin (9 Patienten) unternommen. Für 54 von 73 Patienten (74%) ergab sich eine mangelnde Wirksamkeit und für vier (5%) eine Unverträglichkeit als Anlass, die Medikation zu verändern (siehe auch Abb. 12).

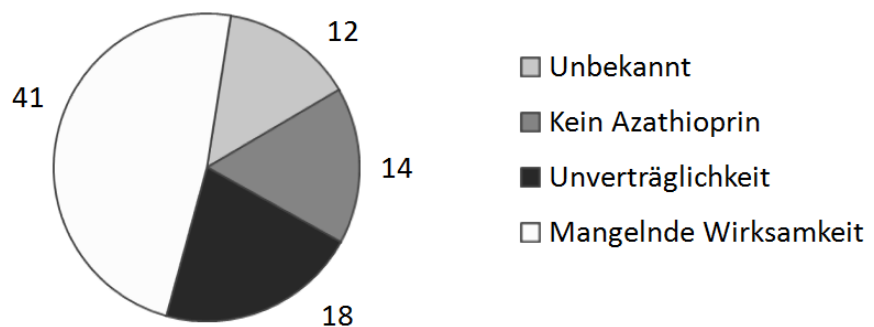
**Abb. 12:**  
Ansprechen auf 5-ASA  
vor Infliximab-Therapie  
(Patientenzahlen)



### 3.2.8.3 Azathioprin-Medikation

59 der 73 Patienten (81%) erhielten vor Infliximab Azathioprin bzw. dessen aktiven Metaboliten 6-Mercaptopurin (3 Patienten). Bei 41 von 73 Patienten (55%) konnte mit dieser Medikation keine dauerhafte Remission induziert werden und 18 Patienten (25%) zeigten eine Unverträglichkeit (siehe auch Abb. 13).

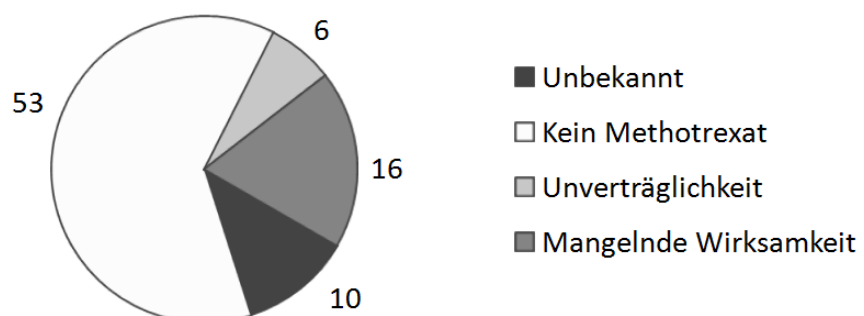
**Abb. 13:**  
Ansprechen auf Aza-  
thioprin vor Infliximab-  
Therapie (Pat.zahlen)



### 3.2.8.4 Methotrexat-Medikation

Wesentlich seltener als Azathioprin und 5-ASA wurde bereits vor Infliximab Methotrexat eingesetzt. Von 75 Patienten, deren Verlaufsaufzeichnungen eine Aussage über die Vormedikation mit Methotrexat zuließen, bekamen 22 (29%) dieses Medikament verabreicht. Sechs Patienten (8%) zeigten eine Unverträglichkeit und 16 (21%) sprachen nicht ausreichend darauf an (siehe auch Abb. 14).

**Abb. 14:**  
Ansprechen auf Methot-  
rexat vor Infliximab-  
Therapie (Patientenzah-



### 3.2.8.5 Sonstige Medikation

Um die Krankheitsaktivität zu kontrollieren, wurden in Einzelfällen noch weitere immunmodulierende Medikamente vor Infliximab eingesetzt, die jedoch keine entscheidende Besserung brachten. Tabelle 3 führt Art und Häufigkeit dieser Vormedikation auf.

Wirkstoff/Therapie	Anzahl Patienten
Tacrolimus	6 (7%)
Adalimumab (Humira®)	4 (5%)
Ciclosporin	2 (2%)
Interleukin-11*	2 (2%)
Anti-Thymozyten-Globulin (ATG)*	2 (2%)
*im Rahmen von klinischen Studien am Universitätsklinikum Rostock	

**Tab. 3:**  
**Weitere immunsupprimierende Medikation vor Infliximab**

## 3.3 Infliximab-Therapie

### 3.3.1 Indikation

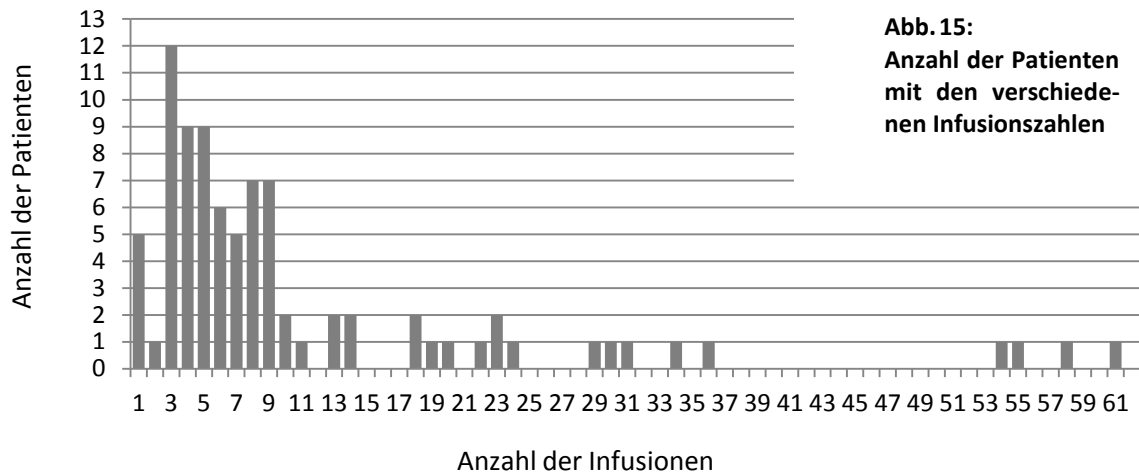
Für 56 der 85 Patienten (66%) war die Indikation zur Infliximab-Therapie ein chronisch-aktiver Verlauf der Grunderkrankung (Steroidrefraktärität, Steroidabhängigkeit und/oder Versagen bzw. Unverträglichkeit anderer Medikamente bei Anwendung des Step-Up-Approach). Zwölf Patienten (14%) bekamen Infliximab aufgrund einer oder mehrerer therapieresistenter Fisteln und bei 17 Patienten (20%) war eine Kombination aus chronisch-aktivem Verlauf und gleichzeitigem Fistelleiden Anlass, die Therapie mit Infliximab zu beginnen. Für die Lokalisation des luminalen bzw. fistulierenden Befalls siehe unter Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5.

Bei einem Patienten stellte ein Pyoderma gangraenosum die Indikation zur Wiederaufnahme der Therapie mit Infliximab dar, nachdem einige Jahre zuvor bereits aufgrund einer kombiniert luminalen und fistulierenden Aktivität Infliximab eingesetzt wurde. Darunter heilte die Hautmanifestation schnell ab.

### 3.3.2 Anzahl und Dosis der Infliximab-Infusionen

Die 85 Patienten erhielten insgesamt 954 Infliximab-Infusionen, sodass jeder Patient im Durchschnitt 11,2 Infusionen erhielt (Median 7,0 Infusionen). Abbildung 15 zeigt die Häufig-

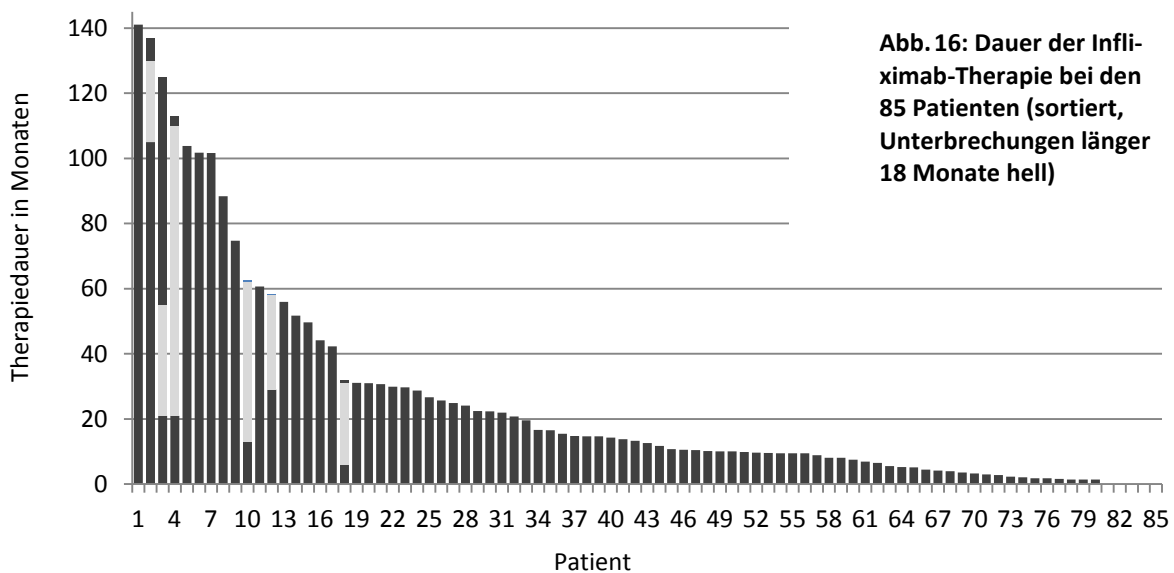
keit der verschiedenen Infusionszahlen. Zwölf Patienten erhielten genau 3 Infusionen (Maximalwert). Zehn oder mehr Infusionen wurden in 24 Fällen verabreicht.



Infliximab wurde in nahezu allen Fällen nach der Standarddosis 5 mg/kg Körpergewicht angesetzt. Damit war die kleinste verabreichte Dosis 200 mg und die größte 600 mg (Mittelwert 361,3 mg/Infusion). Die kumulative Gesamtdosis aller Patienten belief sich auf 344,7 g. Der Mittelwert betrug 4,06 g/Patient (Median 2,4 g/Patient).

### 3.3.3. Therapiedauer und Behandlungspausen

Die durchschnittliche Behandlungsdauer mit Infliximab betrug 26,0 Monate (Median 12,6 Monate). Die längste Therapiedauer wies mit 141 Monaten eine Patientin auf, die von Be-





ginn bis Ende des Erfassungszeitraums in regelmäßigen Abständen insgesamt 55 Infusionen mit Infliximab erhielt. Die oben aufgeführte Therapiedauer beinhaltet auch längere Therapiepausen. Bei sechs Patienten (7%) wurde die Therapie für mindestens 18 Monate pausiert. Kürzere Unterbrechungen wurden nicht erfasst, da im Rahmen der episodischen Behandlung in den ersten Jahren nach Zulassung von Infliximab eine Vielzahl derartiger Unterbrechungen auftrat (s. Abb.16). Die sechs Therapiepausen dauerten im Mittel 41,8 Monate (Minimum 25 Monate, Maximum 89 Monate).

Für die Ermittlung des Einflusses von Infliximab auf die Rate der Krankenhausaufenthalte, Operationen und Medikamentendosen wurde für die sechs Patienten mit Therapieunterbrechungen nur der erste Zyklus der Infliximab-Therapie herangezogen.

### 3.3.4 Therapieschema

In den ersten Jahren nach Einführung von Infliximab wurde Infliximab am Universitätsklinikum Rostock in 28 Fällen (33%) episodisch, d.h. bei Bedarf („on demand“) verabreicht. Bei vier Patienten wurde im Laufe der Therapie auf eine regelmäßige Gabe umgestellt. 52 Patienten (61%) bekamen die Infusionen in regelmäßigen Abständen („schematisch“) und fünf Patienten (6%) erhielten nur eine einzige Infusion.

Tabelle 4 stellt die Intervalle im Rahmen der unterschiedlichen Therapieschemata gegenüber. Weil die ersten drei Infliximab-Infusionen üblicherweise in kürzeren Abständen erfolgen, sind sie in der entsprechenden Spalte („Intervall exkl. Start“) nicht mit eingerechnet.

Der Versuch einer Dosisintensivierung (d.h. Frequenz- oder Dosissteigerung) als Reaktion auf einen Wirkverlust wurde bei 9 Patienten unternommen (davon drei sekundäre Therapieversager).

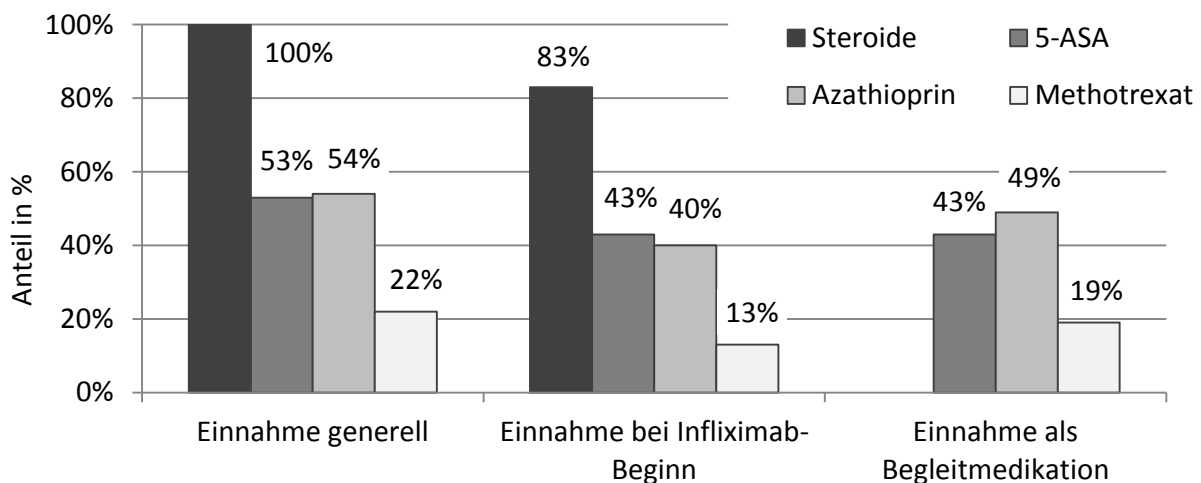
Therapieschema	Intervall inkl. Start	Intervall exkl. Start
Episodisch (n=24)	16,0 (16,6)	19,9 (19,8)
Schematisch (n=52)	7,3 (7,3)	9,1 (8,0)
Wechsel von Episodisch zu Schematisch (n=4)	11,0 (10,5)	11,0 (10,5)
Gesamt (n=80)	10,1 (8,2)	12,6 (9,3)

**Tab. 4: Durchschnittliche Intervalldauer (Median in Klammern)**

### 3.3.5 Medikamentöse Begleittherapie

Zur Prophylaxe anaphylaktischer Reaktionen erfolgte vor nahezu jeder Infliximab-Infusion eine intravenöse Prednisolongabe (meist 100 mg), sodass alle 80 Patienten (100%), die mehr als eine Infusion bekamen, während der Infliximab-Therapie Steroide erhielten. Von den 79 Patienten, deren Aktenlage eine Aussage darüber zuließ, nahmen 42 (53%) Mesalazin/Sulfasalazin bzw. 43 (54%) Azathioprin/6-Mercaptopurin ein. 17 von 76 Patienten (22%) wurde Methotrexat zwischen erster und letzter Infliximab-Gabe verabreicht.

Bei Beginn der Infliximab-Therapie nahmen 65 von 78 Patienten (83%) Steroide ein, 35 von 78 (43%) Mesalazin (5-ASA), 31 von 78 (40%) Azathioprin und 10 von 75 (13%) Methotrexat. Als Begleitmedikation wurde eine parallele Behandlung mit einem dieser Medikamente dann gewertet, wenn es an mindestens der Hälfte der Tage des Therapiezeitraums mit Infliximab appliziert wurde (s. Abb.17).

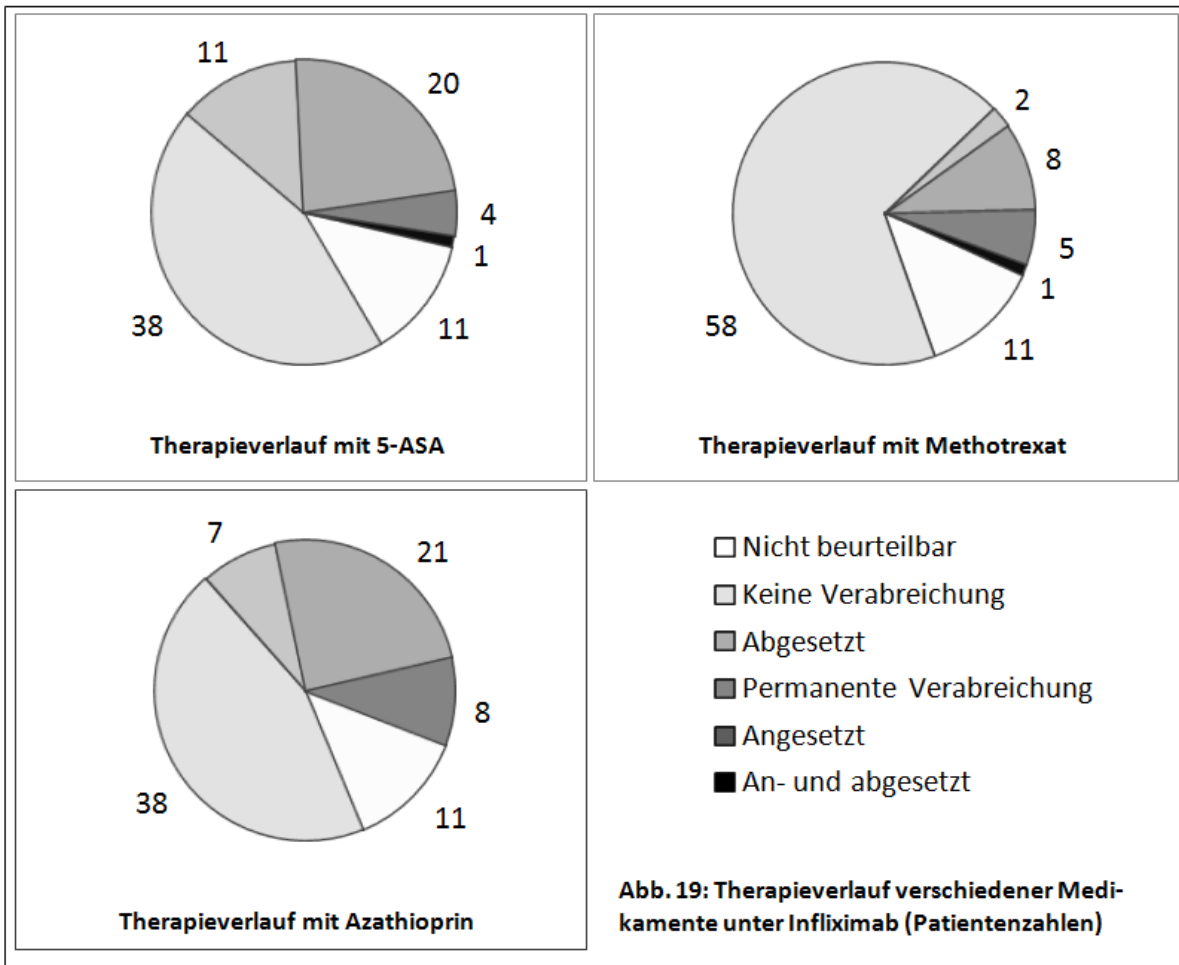
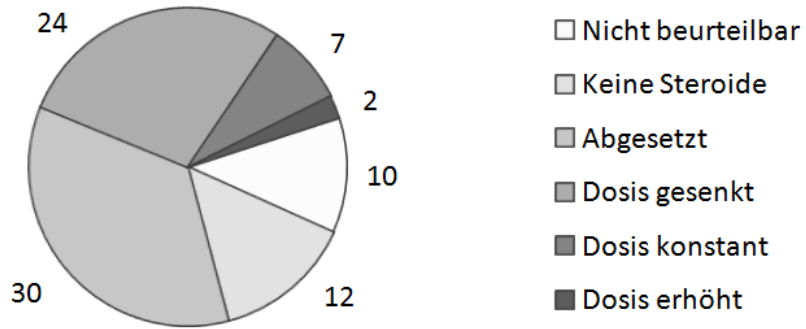


**Abb. 17: Medikation unter der Infliximab-Therapie**

Die häufigste Begleitmedikation erfolgte mit Azathioprin/6-Mercaptopurin, das in 39 von 80 Fällen (49%) verabreicht wurde, gefolgt von 5-ASA mit 34 (43%) und Methotrexat mit 15 (19%) Verschreibungen. Steroide wurden aufgrund der regelmäßigen prophylaktischen Gabe vor den Infliximab-Infusionen nicht als Begleitmedikation erfasst.

Die Abbildungen 18 und 19 zeigen den prinzipiellen Therapieverlauf der einzelnen Medikamente unter der Infliximab-Therapie. Die genaue Entwicklung ihrer Verschreibungshäufigkeit ist im Abschnitt 3.4.4 dargestellt (Einfluss der Infliximab-Therapie auf die Medikation).

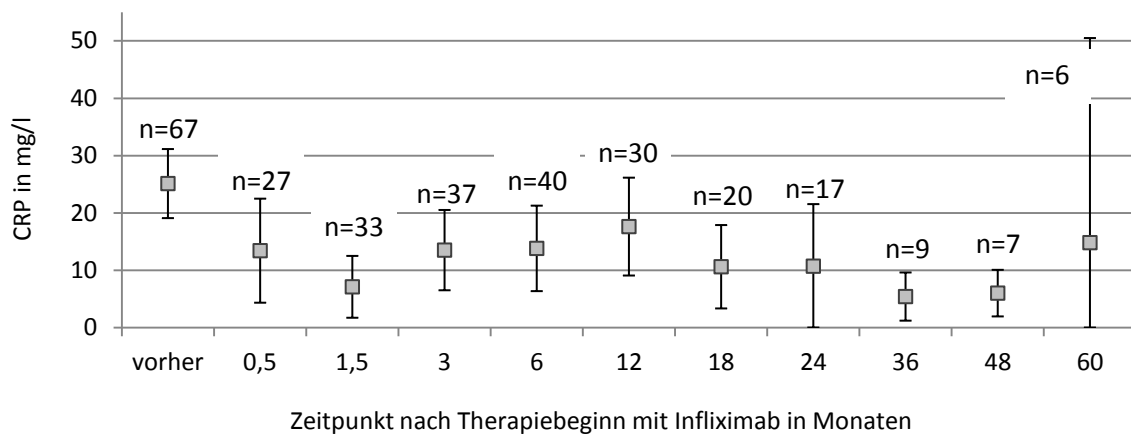
**Abb. 18: Therapieverlauf mit Steroiden unter Infliximab (Patientenzahlen)**



3.3.6 Entwicklung ausgewählter Laborparameter unter Infliximab

Die Werte fünf verschiedener Laborparameter (CRP, Leukozyten, Hämatokrit, Thrombozyten und Eisen im Serum) wurden – soweit anhand der Aktenlage möglich – an elf Zeitpunkten der Infliximab-Therapie ermittelt (kurz vor Beginn der Therapie sowie 1-3, 4-8, 10-15, 22-30, 52+/-6, 78+/-6, 104+/-6, 156+/-6, 208+/-6 und 260+/-6 Wochen nach Beginn der Therapie).

Die Messung der CRP- und Leukozyten-Werte erfolgte in den meisten Fällen standardmäßig vor Beginn der Infliximab-Therapie und zu einem Zeitpunkt innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate. Die folgenden Diagramme zeigen die Mittelwerte und die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle. Zu jedem Zeitpunkt wurde die Anzahl der zugrundeliegenden Fälle ergänzt, wobei ab dem zweiten Wert nur diejenigen Patienten berücksichtigt wurden, zu denen auch der „Vorher“-Wert bekannt war. Weil insbesondere die CRP-Werte im weiteren Verlauf nicht standardmäßig, sondern meist lediglich bei entsprechender Veranlassung erhoben wurden, weist deren Entwicklung hier nur eine sehr begrenzte Aussagekraft auf.

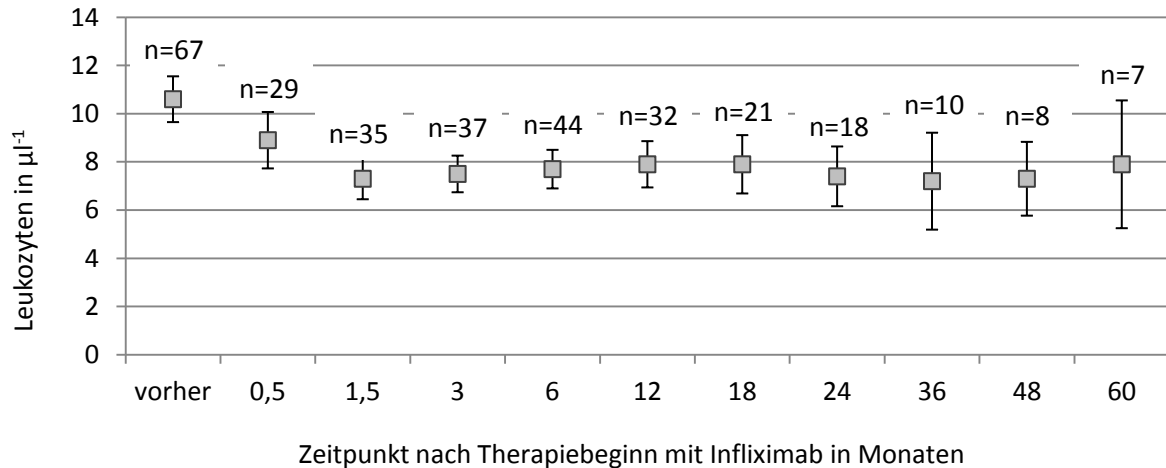


**Abb. 20:**  
Verlauf des CRPs unter Infliximab (mit Fehlerbalken auf der Basis der 95 %-Konfidenzintervalle)

Während das CRP vor Beginn der Therapie mit durchschnittlich 25,1 mg/l noch außerhalb des Normbereichs lag, war es bereits wenige Wochen später auf etwa die Hälfte (13,4 mg/l) abgesunken ( $p < 0,01$ ).

Die durchschnittliche Leukozytenzahl war vor der ersten Infliximab-Infusion nur geringgradig erhöht (10,6/ $\mu$ l), sank dann umgehend in den Normbereich ab ( $p = 0,01$ ) und zeigte auch zu keinem späteren Zeitpunkt mehr erhöhte Werte.

Bei der Untersuchung der Thrombozyten zeigte sich eine signifikante Abnahme von durchschnittlich 406/nl auf 333/nl innerhalb des ersten Therapiemonats ( $p < 0,01$ ). Der Verlauf von Hämatokrit und Eisen im Serum erwies sich als unauffällig.

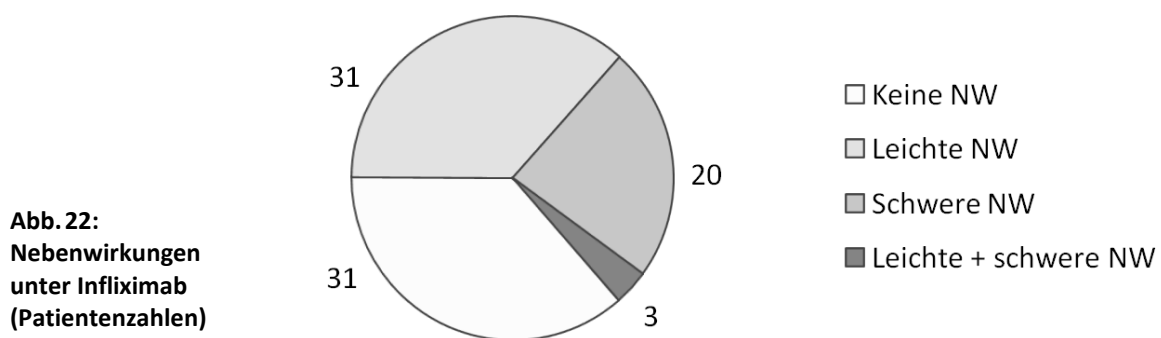


**Abb. 21:**  
Verlauf der Leukozytenzahl unter Infliximab (mit Fehlerbalken auf der Basis der 95 %-Konfidenzintervalle)

### 3.3.7 Nebenwirkungen und besondere Ereignisse unter Infliximab

#### 3.3.7.1 Auftreten von leichten und schweren Nebenwirkungen

Nebenwirkungen verschiedenster Art traten bei 54 der 85 Patienten (64%) auf. Akute und verzögerte Infusionsreaktionen wurden als schwere Nebenwirkungen gewertet und von denen anderer Art unterschieden („leichte Nebenwirkungen“). Mit 31 Fällen (36%) traten diese



**Abb. 22:**  
Nebenwirkungen unter Infliximab (Patientenzahlen)

häufiger als die schweren Nebenwirkungen auf (20 Fälle, entspricht 24%). Drei Patienten (4%) hatten bereits über leichte Nebenwirkungen geklagt, bevor sie eine Infusionsreaktion erlitten (s. Abb.22).

Die folgende Tabelle gibt ausführlich Auskunft über die Art und Häufigkeit der verschiedenen leichten Nebenwirkungen, die von den Patienten mit Infliximab assoziiert wurden.

Organsystem/ Lokalisation	Symptomatik	Häufigkeit	
Immunsystem	Reaktivierung viraler Infektionen - davon: Herpes zoster Herpes labialis	4 (5%) 2 2	
	Rezidivierende oder schwere virale/bakterielle Infekte - davon: rezidivierende Infekte der oberen Atemwege Pneumonie*	7 (8%) 6 1	
	Kombination aus beidem - davon: Herpes zoster + rez. Infekte d. ob. Atemwege Herpes zoster + Mumps	2 (2%) 1 1	
	Müdigkeit/Schwäche Sehstörung/Schwindel Kombination aus beidem Schlaflosigkeit Kopfschmerzen	5 (6%) 1 (1%) 1 (1%) 1 (1%) 1 (1%)	
	Unspezifisches Exanthem/Erythem Erythema nodosum Haarausfall Wundheilungsstörung	6 (7%) 1 (1%) 1 (1%) 1 (1%)	
Gelenke	Arthralgie	4 (5%)	
Gastrointestinaltrakt	Diarrhoe/Übelkeit/Erbrechen Obstipation/Meteorismus Mundschleimhautentzündung	3 (4%) 1 (1%) 1 (1%)	
	Blutkreislauf	Aufsteigende Hitze Kreislauf labilität Flush	2 (2%) 2 (2%) 1 (1%)
		Sonstiges	Toxische Knochenmarksschädigung* Phlebitis Fieber Wadenkrämpfe Dyspnoe Starke Gewichtszunahme
Anzahl der Patienten mit einer Kombination von mind. zwei der o.g. leichten NW			
14 (16%)			
*Fall wird in Abschnitt 3.3.7.3 beschrieben			

**Tab. 5: Art und Häufigkeit leichter Nebenwirkungen**

Die schweren Nebenwirkungen wurden ihrerseits in akute und verzögerte Infusionsreaktionen unterteilt. 14 Patienten (16%) erlitten eine akute Infusionsreaktion mit Symptomen aus dem Spektrum Dyspnoe, Bronchospasmus, retrosternales Druckgefühl, Kreislauf labilität, Schwindel, Tachykardie, Hitzegefühl, Zyanose, Gesichtsoedem, Flush und anderweitige Hautrötungen bzw. Ausschläge, Juckreiz sowie Übelkeit und Erbrechen.

Geschl./ Alter	Indikation	ED	Therapie- beginn	Infusions- Nr.	Letztes Intervall	Komedikation
m/18	Chronisch-aktiv	1998	2006	5	4 Wo.	Prednisolon, 5-ASA
m/22	Fistulierend	2000	2005	8	2 Wo.	Prednisolon, 5-ASA
m/25	Chronisch-aktiv	2010	2010	4	2 Wo.	–
m/26	Chronisch-aktiv	2000	2005	9	6 Wo.	Prednisolon
m/39	Pyoderma gang- raenosum	1991	2005	10	2 Wo.	–
w/16	Kombiniert	2002	2005	5	8 Wo.	Prednisolon, MTX
w/25	Chronisch-aktiv	2006	2008	3	4 Wo.	Prednisolon, AZA
w/27	Kombiniert	1997	2004	7	13 Wo.	–
w/32	Chronisch-aktiv	1993	2003	3	9 Wo.	AZA
w/33	Chronisch-aktiv	1983	2001	3	10 Wo.	Prednisolon, 5-ASA
w/33	Kombiniert	2002	2003	3	6 Wo.	Prednisolon, 5-ASA
w/38	Kombiniert	1996	2007	18	11 Wo.	Prednisolon
w/40	Kombiniert	1995	2005	5	2 Wo.	AZA, 5-ASA
w/50	Chronisch-aktiv	2000	2004	2	8 Wo.	Prednisolon

Tab. 6: Akute Infusionsreaktionen (Charakteristika)

Geschl./ Alter	Indika- tion	ED	Ther. beginn	Inf.-Nr.	Letztes Intervall	Komedi- kation	Symptomatik	Ther. abbr.
m/24	Chron. -aktiv	1992	2005	3	4 Wo.	Prednisolon, AZA, 5-ASA	Periorbitale Schwellung, Rötung	nein
m/30	Chron. -aktiv	1995	2004	10	12 Wo.	5-ASA	Gesichtsschwellung, Durchfall, Erbrechen	ja
m/35	Kombi	1992	1999	1,4,5	-	Prednisolon, AZA, 5-ASA	Sugillationsblutungen	ja
w/34	Fistel	1997	2001	4	12 Wo.	Prednisolon, AZA	Gelenksteife	ja
w/34	Kombi	1989	2000	6	12 Wo.	Prednisolon, AZA, 5-ASA	Thorakale Schmerzen, Nierenlagerschmerzen	ja
w/35	Chron. -aktiv	1998	2001	9	2a	5-ASA, MTX	Allerg. Reaktion	ja
w/37	Kombi	1995	2003	4	6 Wo.	Prednisolon, AZA	Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Schwindel	nein
w/45	Chron. -aktiv	1985	2000	1	-	Prednisolon, AZA	Schluckbeschw., Ge- schmacksstör., Übelk.	nein
w/57	Chron. -aktiv	1977	2004	1-3,14	-	Prednisolon, 5-ASA	Myalgien, Luftnot, Parästhesien	nein

Tab. 7: Verzögerte Infusionsreaktionen (Charakteristika)

Diese Beschwerden wurden mit sofortiger intravenöser Prednisolon- und Antihistaminikagabe in allen Fällen gut beherrscht, führten aber stets zum Therapieabbruch. In Tabelle 6 sind einige Charakteristika der betroffenen Patienten aufgeführt.

Eine verzögerte Infusionsreaktion (Serumkrankheit) trat bei neun Patienten (11%) auf. Definitionsgemäß zeigt sie sich innerhalb von 3 bis 14 Tagen als Reaktion auf Kontakt mit einem tierischen Antiserum, das eine Antikörperbildung provoziert (Immunreaktion vom Typ III). Die Symptomatik kann sehr vielfältig sein und reicht von Ödemen, Hautausschlägen, Juckreiz und Urtikaria über Gelenk- und Muskelschmerzen bis hin zu Schluckbeschwerden, Halsschmerzen, Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie hypotensiven Krisen. Solche Erscheinungen bedürfen nicht zwangsläufig einer Behandlung und führen auch nicht immer zu einem Therapieabbruch. Die entsprechenden Fälle werden in Tabelle 7 skizziert. Nach Januar 2007 trat keines dieser Ereignisse mehr auf.

#### 3.3.7.2 Charakterisierung der Patienten mit Infusionsreaktionen

Die aufgetretenen Fälle von Infusionsreaktionen wurden auf mögliche Einflussfaktoren hin geprüft. Dabei zeigten sich einige Auffälligkeiten, die im Folgenden beschrieben werden sollen und auch der Tabelle 8 zu entnehmen sind.

Für das Auftreten einer akuten Infusionsreaktion wies lediglich die Indikation für Infliximab eine signifikante Ungleichverteilung auf. Patienten, die das Medikament aufgrund einer kombinierten luminalen und fistulierenden Aktivität verabreicht bekamen, waren deutlich häufiger (35%) betroffen als jene, die wegen einer isolierten luminalen Aktivität in Behandlung waren (13%;  $p < 0,05$ ).

Bei den verzögerten Infusionsreaktionen konnte eine Reihe von signifikanten Verteilungen nachgewiesen werden. Sowohl ein Alter von über 34 Jahren ( $p < 0,05$ ) als auch eine Erkrankungsdauer von mehr als sieben Jahren ( $p < 0,01$ ) bei Therapiebeginn mit Infliximab waren mit einem gehäuften Auftreten in Verbindung zu bringen. Weitere Faktoren waren eine unregelmäßige Infliximab-Applikation („on demand“) und eine Begleitmedikation mit 5-ASA (jeweils  $p < 0,05$ ). In der Regressionsanalyse zeigten sich die Erkrankungsdauer und die Verabreichungsweise als vornehmliche Einflussfaktoren.

Aufgrund des breiten Spektrums von Symptomen, die der verzögerten Infusionsreaktion zugeordnet wurden, sowie der relativ geringen Anzahl der betroffenen Patienten sind die genannten Auffälligkeiten von fraglicher Aussagekraft.



Einflussgröße*	Akute Infusionsreaktion (n=13)	Verzögerte Infusionsreaktion (n=8)	Gesamt (n=21)
Alter bei Therapiebeginn mit Infliximab > 34 Jahre (n=31)	4(13%) 9(21%)	6(19%) 2(5%)	10(32%) 11(26%)
Erkrankungsdauer bei Infliximab-Beginn > 7 Jahre (n=27)	6(22%) 7(15%)	7(26%) 1(2%)	13(48%) 8(17%)
Leukozyten vor/bei Infliximab-Beginn > 9,8/ $\mu$ l (Median, n=27)	6(22%) 3(10%)	4(15%) 1(3%)	10(37%) 4(13%)
Indikation: chronisch-aktiv (n=56) Kombiniert (+fistulierend; n=17)	7(13%) 6(35%)	5(9%) 3(18%)	12(21%) 9(53%)
Verabreichungsweise: schematisch (ca. alle 8 Wochen; n=44)	8(18%) 5(17%)	2(5%) 6(21%)	10(23%) 11(38%)
Begleitmedikation: 5-ASA (n=29)	5(17%) 8(21%)	6(21%) 1(3%)	11(38%) 9(23%)

*\*in der ersten Spalte findet sich das geprüfte Merkmal mit in Klammern angegebener dazugehöriger Patientenzahl (nur beurteilbare Patienten mit Indikation chronisch-aktiv oder kombiniert). Die weiteren Spalten enthalten die Angabe, bei wie vielen der Patienten mit diesem Merkmal eine akute oder verzögerte Infusionsreaktion (bzw. summiert) auftrat (in Klammern oben die Gesamtanzahl der Patienten mit chronisch-aktiver und kombinierter Indikation mit der entsprechenden Infusionsreaktion). Die erste Zahl gibt die Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Merkmal an, die eine entsprechende Infusionsreaktion erlitten, die zweite Zahl die Anzahl derer, die das Merkmal nicht besaßen und bei denen ebenfalls eine Infusionsreaktion diagnostiziert wurde. Die Prozentangabe in Klammern gibt den Anteil an allen beurteilbaren Patienten mit bzw. ohne das Merkmal wieder.*

Die verwendeten Farben kodieren das p-Niveau:  $p < 0,05$  –  $p < 0,01$

**Tab. 8: Analyse von Einflussfaktoren auf das Auftreten von Infusionsreaktionen**

### 3.3.7.3 Besondere Ereignisse

Die Nebenwirkungen bei zwei Patienten sollen an dieser Stelle kurz dargestellt werden.

Ein 30-jähriger Patient wurde während der Infliximab-Therapie mit Verdacht auf toxische Knochenmarksschädigung stationär aufgenommen. Er entwickelte drei Wochen nach der fünften Infliximab-Gabe (erstmalig 500 mg statt 300 mg) eine transfusionsbedürftige Anämie. Nach einer weiteren Infusion wurde die Therapie wegen Wirkungsverlust abgebrochen.

Eine 32-jährige Patientin wurde einen Monat nach der dritten Infliximab-Infusion mit zunehmender Belastungsdyspnoe hospitalisiert. Nach einer kurzen Phase der Besserung wurde sie erneut stationär aufgenommen und eine interstitielle Pneumonie diagnostiziert, die als Nebenwirkung von Infliximab interpretiert wurde. Aufgrund der Schwere des Verlaufs wurde von einer Weiterführung der Infliximab-Therapie abgesehen.

Eine reaktivierte Tuberkulose wurde bei keinem der Patienten beobachtet.

Nebenbefundlich wurde eine Pyodermia fistulans sinifica (Acne inversa) bei einem 29-jährigen Patienten diagnostiziert. Diese trat als eine phlegmonöse und fistulierende Weichteilinfektion der Perianal- und Genitalregion in Erscheinung. Eine chirurgische Intervention derselben war notwendig. Zusätzlich bestanden MC-bedingte Fisteln in selber Körperregion, die erfolgreich mit Infliximab behandelt werden konnten.

Bei zwei Patienten kam es kurz nach einer Infliximab-Infusion zu einer Kolonperforation.

Ein 25-jähriger Patient entwickelte vier Tage nach der siebten Infliximab-Infusion eine freie Kolonperforation, die eine Kolonsegmentresektion erforderlich machte. Die Infliximab-Therapie wurde daraufhin beendet. Zuvor konnte bei episodischer Gabe ein gutes Ansprechen registriert werden.

Bei einer 49-jährigen Patientin kam es zur Bildung eines subhepatischen Abszesses bei gedeckter Kolonperforation, welche ebenfalls mit einer Teilresektion des Kolon behandelt wurde. Drei Wochen zuvor hatte sie ihre 56. Infliximab-Infusion bekommen. Die Therapie wurde auch nach der Operation in regelmäßigen Abständen weitergeführt, die Ansprechdauer war jedoch nach wie vor verkürzt.

Zu Neubildungen unter bzw. nach der Infliximab-Therapie kam es bei drei Patienten.

Bei einer 45-jährigen Patientin, die bereits fünf Jahre vor Therapie-Beginn wegen eines rechtsseitigen Mammakarzinoms in Behandlung war, kam es zwei Jahre nach der letzten Infliximab-Infusion zu einem Wiederauftreten der Erkrankung in der linken Brust. In drei Sitzungen, die sich über fünf Monate erstreckten, hatte sie insgesamt 1g Infliximab erhalten.

Ein 62-jähriger Fistelpatient entwickelte unter Infliximab ein gering differenziertes und zirkulär wachsendes Adenokarzinom des Dickdarms (Zökum). Zu diesem Zeitpunkt wurde er bereits über acht Jahre mit Infliximab behandelt. Drei Monate vor der Diagnosestellung hatte er seine 49. Infusion erhalten. Infolge der Therapie (Hemicolektomie) verringerte sich der Allgemeinzustand des Patienten, sodass er mehrfach in stationärer Behandlung war und die Infliximab-Therapie für zwei Jahre unterbrochen wurde.

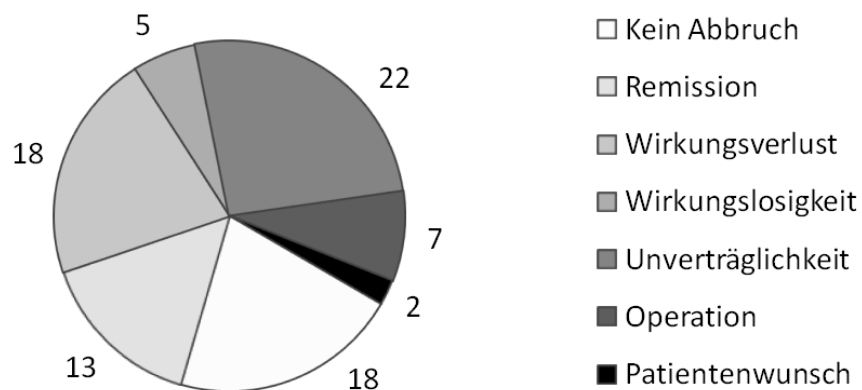
Ein 49-jähriger Patient entwickelte acht Jahre nach der letzten Infliximab-Infusion eine monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) vom Typ IgA. Zuvor hatte er fünf Infusionen mit Infliximab bekommen (insgesamt 2,5g), worunter eine Remission erreicht werden konnte.

### 3.3.8 Beendigung der Therapie

Bei 67 der 85 Patienten (79 %) wurde die Infliximab-Therapie innerhalb des Erfassungszeitraumes aus verschiedensten Gründen beendet. 18 Patienten (21 %) waren im Juli 2011 weiterhin in Behandlung mit Infliximab.

In 13 Fällen (15 %) konnte Infliximab nach Induktion einer Remission erfolgreich abgesetzt werden. Der häufigste Grund für den Abbruch der Therapie bei den übrigen 54 Patienten war eine Unverträglichkeit von Infliximab (22 Patienten). Zu den 14 Fällen einer akuten Infusionsreaktion, die stets zum Therapieabbruch führte, kamen fünf Patienten mit einer schwereren verzögerten Infusionsreaktion und drei mit erheblichen anderen Nebenwirkungen (Pneumonie, Herpes zoster + Skrotalabszess, Herpes zoster + Mumps). Bei 18 Patienten (21 %) verlor Infliximab im Verlauf der Therapie seine Wirkung und bei fünf Patienten (6 %) blieb ein positiver Effekt von Beginn an aus. Eine Operation führte bei sieben Patienten (8 %) und Patientenwunsch bei zwei Patienten (2 %) zur Beendigung der Therapie (s. Abb.23).

**Abb. 23:**  
Beendigung der  
Infliximab-Therapie  
(Patientenzahlen)



### 3.3.9 Therapiefortgang nach Beendigung der IFX-Behandlung

Insbesondere bei erfolgloser Infliximab-Therapie wurden nach deren Beendigung verschiedene alternative Wirkstoffe zur Minderung der Krankheitsaktivität des MC eingesetzt. Diese sind der Tabelle 9 zu entnehmen. Am häufigsten wurde dabei Adalimumab (Humira®) eingesetzt (30 Fälle). Es wurde bei 14 der 23 Patienten (61 %), die wegen Wirkungslosigkeit bzw. -verlustes kein Infliximab mehr bekamen, und bei 13 der 22 Patienten (59 %), die eine Unverträglichkeit gegenüber Infliximab gezeigt hatten, in der Nachbeobachtungsperiode appliziert. Tacrolimus und Certolizumab blieben mit jeweils sieben Einsätzen Ausnahmefällen vorbehalten.

ten. Methotrexat wurde hingegen auch nach gescheiterter Infliximab-Therapie weiterhin häufig verwendet (19 Fälle).

Zu der Häufigkeit von Operationen im weiteren Verlauf siehe Abschnitt 4.4.1.

Medikament	Anzahl der therapierten Patienten				
	Remission (n=13)	OP (n=7)	Wirkungslosigk./- verlust (n=23)	Unverträglichkeit (n=22)	Gesamt (n=65)
Methotrexat	1(8%)	0(0%)	10(43%)	8(36%)	19(28%)
Tacrolimus	0(0%)	1(14%)	2(9%)	4(18%)	7(10%)
Adalimumab (Humira®)	2(15%)	1(14%)	14(61%)	13(59%)	30(43%)
Certolizumab (Cimzia®)	0(0%)	0(0%)	2(9%)	5(23%)	7(10%)

Tab. 9: Medikamentöse Therapie nach Infliximab, aufgeführt nach Grund für Beendigung der IFX-Therapie

### 3.4 Ergebnisse der Infliximab-Therapie

#### 3.4.1 Ansprechen bei luminaler Indikation und CDAI-Verlauf

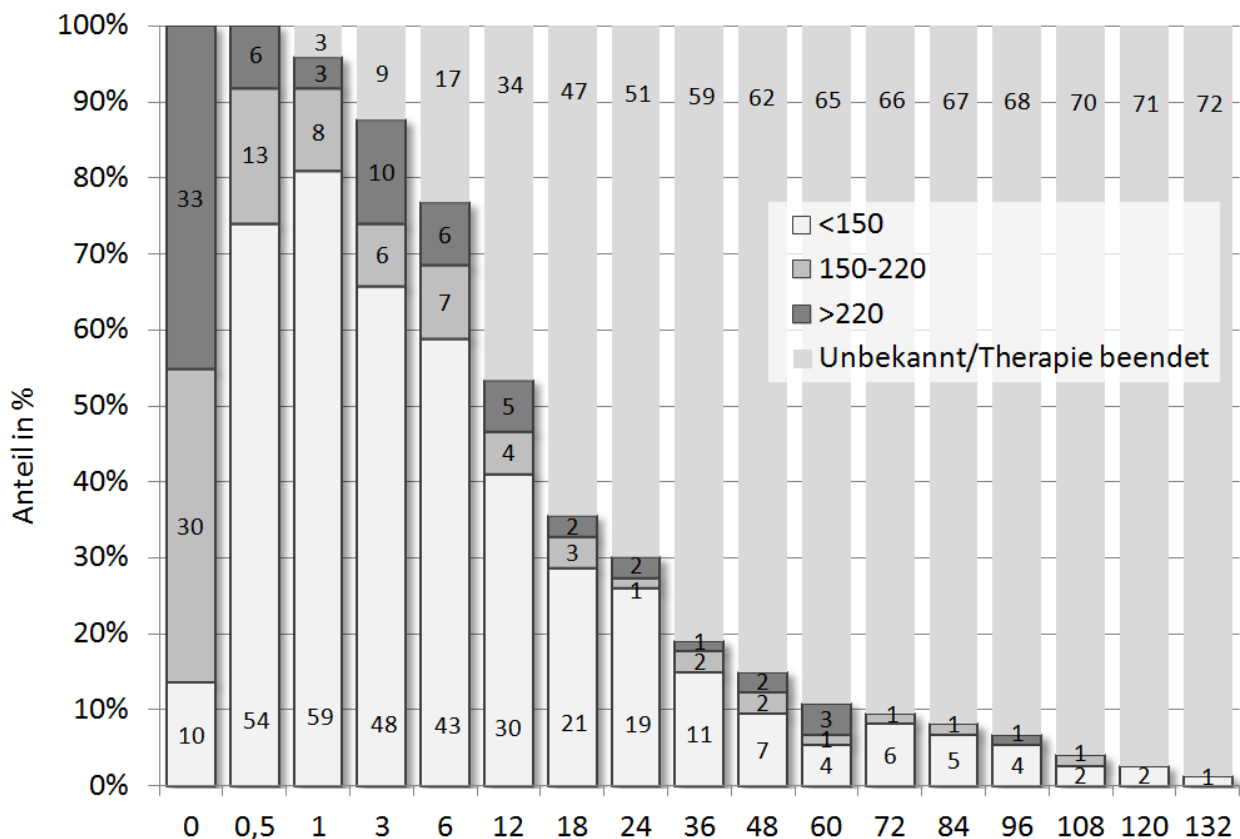
Als Ansprechen bei der (Teil-)Indikation „chronisch-aktiver Krankheitsverlauf“ (73 Patienten) wurden das Vorliegen einer Remission (CDAI < 150 Punkte) bzw. eine Verringerung des CDAIs um mindestens 70 Punkte gewertet, was einer signifikanten klinischen Besserung entspricht. Auf die erste Infliximab-Infusion reagierten 63 der 73 Patienten (86%) innerhalb von wenigen Tagen bis ca. zwei Wochen im Sinne eines Ansprechens. Nach einem Monat waren es immer noch 60 von 70 beurteilbaren Patienten (86%) und nach drei Monaten 48 von 64 (75%). Weil nach fünf Monaten bereits bei 16 der anfangs 73 Patienten die Infliximab-Therapie beendet worden war, konnte nach sechs Monaten bereits ein Selektionseffekt festgestellt werden. So betrug die Ansprechrate zu diesem Zeitpunkt 77% und steigerte sich aufgrund der Selektion der Therapieversager kontinuierlich weiter (12 Monate: 82%, 18 Monate: 85%, 24 Monate: 91%). Danach erreichte die Zahl der therapierten Patienten ein zu niedriges Niveau für eine eindeutige Interpretation.

Bei den oben aufgeführten Daten zum Ansprechen auf Infliximab wurden nur Patienten berücksichtigt, bei denen die Therapie noch nicht beendet wurde. Patienten, deren im Rück-

blick letzte Infusion vor mehr als einem Monat erfolgte, fielen in die Kategorie „Unbekannt/Therapie beendet“.

Bei Beginn der Therapie lag der CDAI im Bereich von 60 bis 400 Punkten (Range 340 Punkte), der Mittelwert betrug 218 Punkte und der Median 200 Punkte. 33 Patienten (45 %) hatten einen CDAI von über 220 Punkten (schwerer Schub) und 30 (41 %) von 150-220 Punkten (mittelschwerer Schub). In den zehn verbleibenden Fällen (14 %) lag zwar mit <150 Punkten definitionsgemäß bereits eine Remission vor, diese konnte aber nur unter erheblichen Einsatz von Steroiden (und anderen Immuntherapeutika) gehalten werden, sodass ein Therapieversuch mit Infliximab zur Stabilisierung des Krankheitsgeschehens indiziert war.

Die Entwicklung der Anteile der verschiedenen CDAI-Gruppen (Remission/mittelschwerer Schub/schwerer Schub) zeigt Abbildung 24.

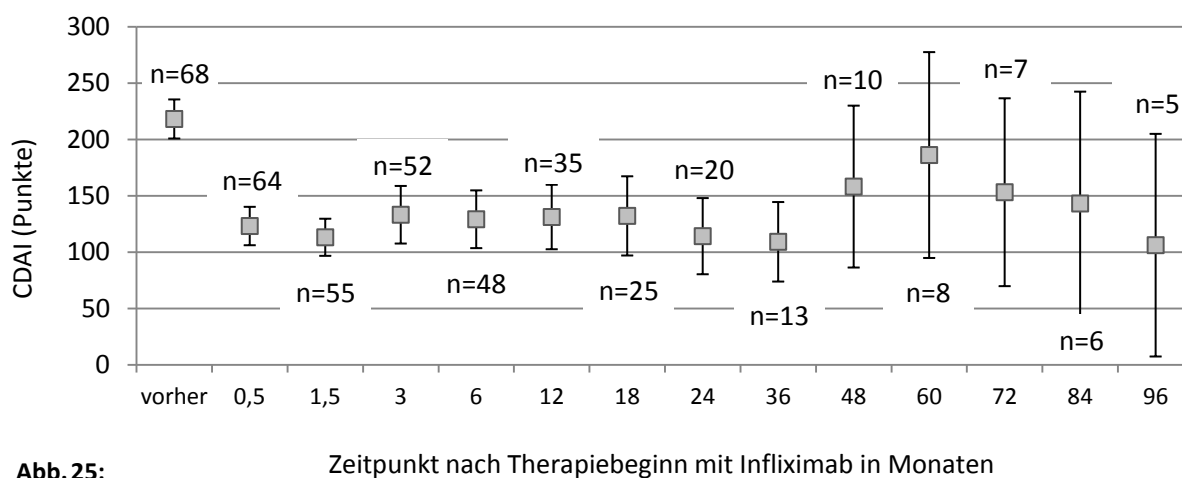


**Abb. 24:**  
Verlauf des CDAI  
(in Gruppen)

Zeitpunkt in Monaten nach Infliximab-Start

Trotz der Tatsache, dass der CDAI ein medizinischer Score ist, dessen Werte nur das Niveau einer Ordinalskala erreichen, soll im folgenden Diagramm der Verlauf des Mittelwertes dar-

gestellt werden. Die initiale Verringerung des CDAs von 218 auf 123 ist hochsignifikant ( $p < 0,005$ ).



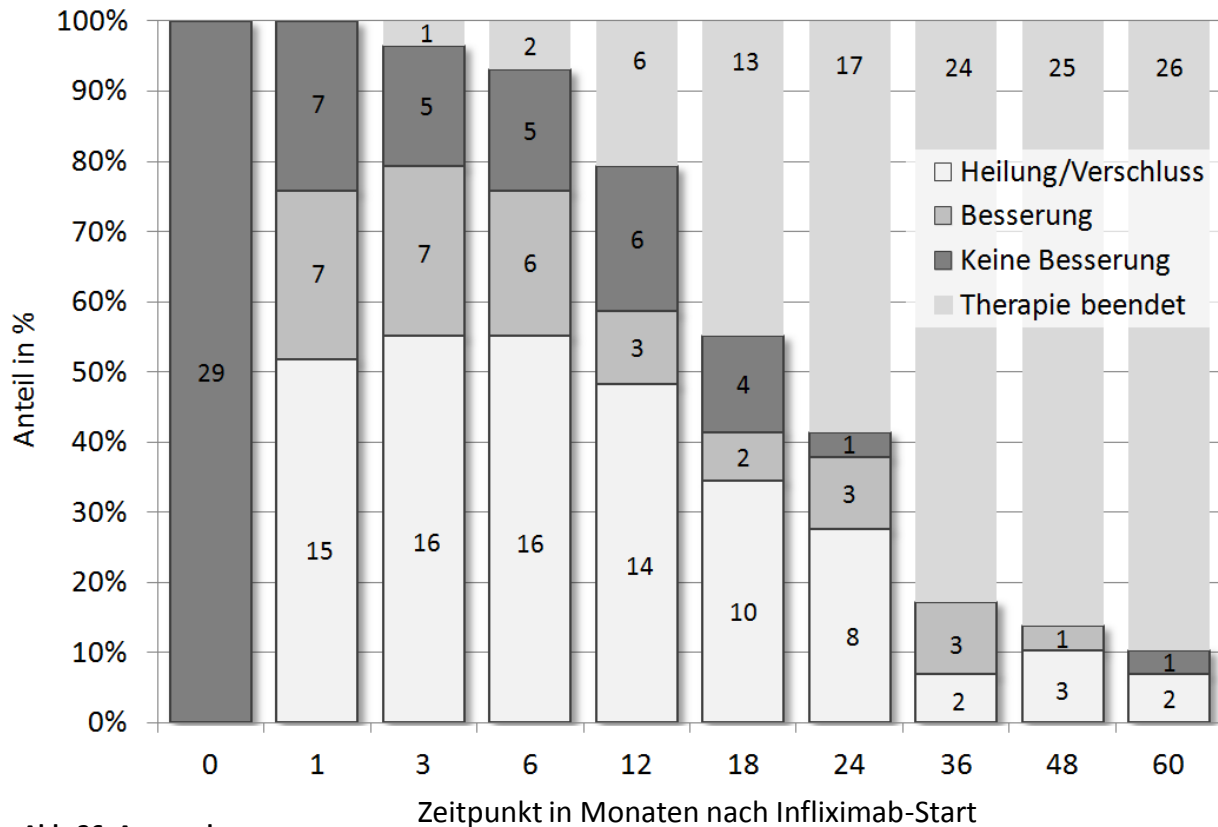
**Abb. 25:** Verlauf des CDAl-Mittelwerts  
Zeitpunkt nach Therapiebeginn mit Infliximab in Monaten

### 3.4.2 Ansprechen bei Fistel-Indikation

Bei 17 der 85 Patienten (20%) gab es eine gleichzeitig bestehende luminale und fistulierende Aktivität, die gemeinsam eine Indikation für den Einsatz von Infliximab darstellten („kombinierte Indikation“). Bei zwölf Patienten (14%) lag ein reines Fistelleiden vor, das mit Infliximab therapiert wurde.

Im Folgenden soll das Ansprechen der Fisteln dieser 29 Patienten beschrieben werden. Die Fistelaktivität wurde in drei Kategorien eingeteilt: mäßige/keine Besserung, deutliche Besserung und Verschluss/Heilung.

Unmittelbar vor Beginn der Infliximab-Therapie litten alle 29 Patienten unter einer deutlichen Aktivität der Fisteln. Bereits einen Monat nach Therapiebeginn mit Infliximab konnte bei sieben Patienten (24%) eine Besserung und bei 15 Patienten (52%) eine Ruhigstellung der Fistelsituation festgestellt werden. Nach drei Monaten lag in 16 Fällen (55%) ein Verschluss und in weiterhin sieben Fällen (24%) eine verminderte Aktivität vor. Nach einem Jahr zeigten noch 14 Patienten (48%) ein sehr gutes Ansprechen, während bei drei Patienten (10%) eine Verbesserung und bei sechs (21%) kein Ansprechen registriert werden konnte. Mittlerweile war die Therapie in sechs Fällen (21%) aus verschiedenen Gründen beendet worden. Der weitere Verlauf ist der Abbildung 26 zu entnehmen.



**Abb.26: Ansprechen der Fisteln auf Infliximab**

In der multivariaten Analyse zeigte sich die Begleitmedikation mit 5-ASA als unabhängiger Einflussfaktor auf die Remission der Fisteln mit  $p < 0,05$ . Aufgrund der vergleichsweise kleinen Anzahl von Fistelpatienten ( $n=29$ ) ist die Aussagekraft dieser Beobachtungen allerdings sehr begrenzt.

### 3.4.3 Einflussfaktoren auf die Remissionserhaltung

Für die Ermittlung von möglichen Einflussfaktoren auf das Ansprechen bzw. den Remissionserhalt bei Infliximab wurde die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Remission im Verlauf des Follow-Ups mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet und dargestellt (s. Abb.27). Hierbei wurden alle 85 Patienten vom Zeitpunkt der ersten IFX-Infusion bis zum Ende des Ansprechens respektive der Remission berücksichtigt, unabhängig von der Indikation (Fisteln und/oder luminale Aktivität) und eines möglicherweise inzwischen erfolgten Auslassversuches der Infliximab-Therapie. Eine Fortführung der Infusionen wurde dabei in jedem Fall als Remission gewertet. Bei Erreichen des Endpunkts des Follow-Ups im Status der Remission wurden Patienten zensiert und gingen ab dem entsprechenden Zeitpunkt nicht mehr in die Berechnungen ein.

Ein initiales Ansprechen zeigten 88 % der Patienten. Nach drei Monaten waren 86 % der Patienten in Remission, nach einem Jahr noch 66 % (71 % der initialen Ansprecher) und zwei Jahre nach Therapiebeginn 52 % (55 %). Danach stagnierte die Remissionsquote für etwa 20 Monate bei 43 % (45 %), um daraufhin kontinuierlich weiter abzusinken (fünf Jahre = 35 % (36 %), zehn Jahre = 18 % (15 %); vgl. Abb.28).

Ein Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit lag auf dem Überprüfen möglicher Zusammenhänge zwischen dem Vorliegen einer andauernden Remission und bestimmter Faktoren. In diesem Rahmen wurde eine Vielzahl von denkbaren Einflussgrößen untersucht, von denen eine Auswahl in Abbildung 27 und Tabelle 10 aufgeführt ist.

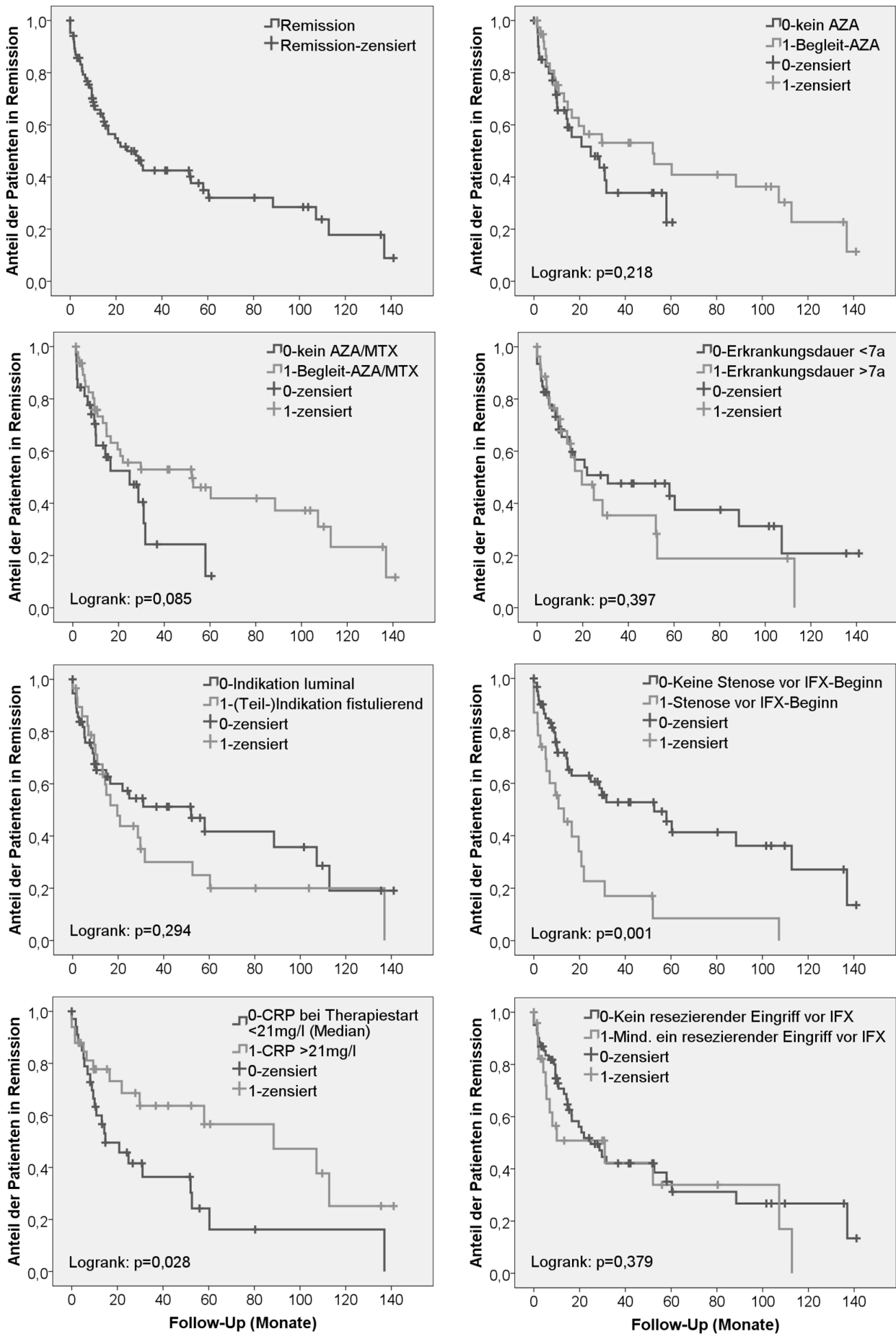
Zwei der untersuchten Parameter konnten als prädiktive Faktoren identifiziert werden.

Merkmal	p-Werte (Einfluss auf den Remissionsverlust)	
	<u>Univariat</u>	Multivariat
AZA-Begleitmedikation: <u>ja</u> – nein	0,221	0,322
AZA/MTX-Begleitmedikation: <u>ja</u> – nein	0,088	0,094
Krankheitsdauer vor IFX: <u>&lt;7a</u> – >7a	0,399	0,646
Indikation: <u>Luminal</u> – fistulierend	0,296	0,889
Stenosierender Verlauf (vor IFX): ja – <u>nein</u>	<b>0,001</b>	<b>0,041</b>
CRP bei Therapiebeginn: <21 mg/l - <u>21 mg/l</u>	<b>0,031</b>	<b>0,024</b>
Resezierender Eingriff vor IFX: ja – <u>nein</u>	0,381	0,193
Geschlecht: weiblich – <u>männlich</u>	0,604	0,679

Tab. 10: Wahrscheinlichkeitswerte für den Einfluss verschiedener Merkmale auf den Verlust der durch IFX erlangten Remission (mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit assoziierten Merkmale unterstrichen)

Ein stenosierender Verlauf vor Beginn der Infliximab-Therapie zeigte sich in der univariaten Analyse hochgradig mit dem Verlust der Remission korreliert ( $p=0,001$ ; Methode der Cox-Regression). In der multivariaten Berechnung blieb der Einfluss signifikant, fiel aber deutlich schwächer aus ( $p<0,05$ ). Ferner stellte ein unter dem Median liegender CRP-Wert vor bzw. bei Therapiebeginn mit Infliximab einen signifikanten und unabhängigen Einflussfaktor für den Remissionsverlust dar (univariat und multivariat  $p<0,05$ ).





**Abb. 27:**  
Kaplan-Meier-Diagramme für den Einfluss verschiedener Parameter auf den Remissionsverlust

Eine immunsupprimierende Begleitmedikation zeigte keine signifikante Korrelation mit einem mangelnden Remissionserhalt im Rahmen der uni- und multivariaten Analyse.

Darüber hinaus wurde der Einfluss der AZA/MTX-Begleittherapie auf die IFX-Therapiedauer untersucht. Hierbei war die Therapiedauer unter begleitender Immunsuppression mit durchschnittlich 34,6 Monaten (Median 15,7 Monate) signifikant länger als ohne AZA bzw. MTX (Mittelwert 15,7 Monate, Median 10,1 Monate;  $p < 0,05$ ).

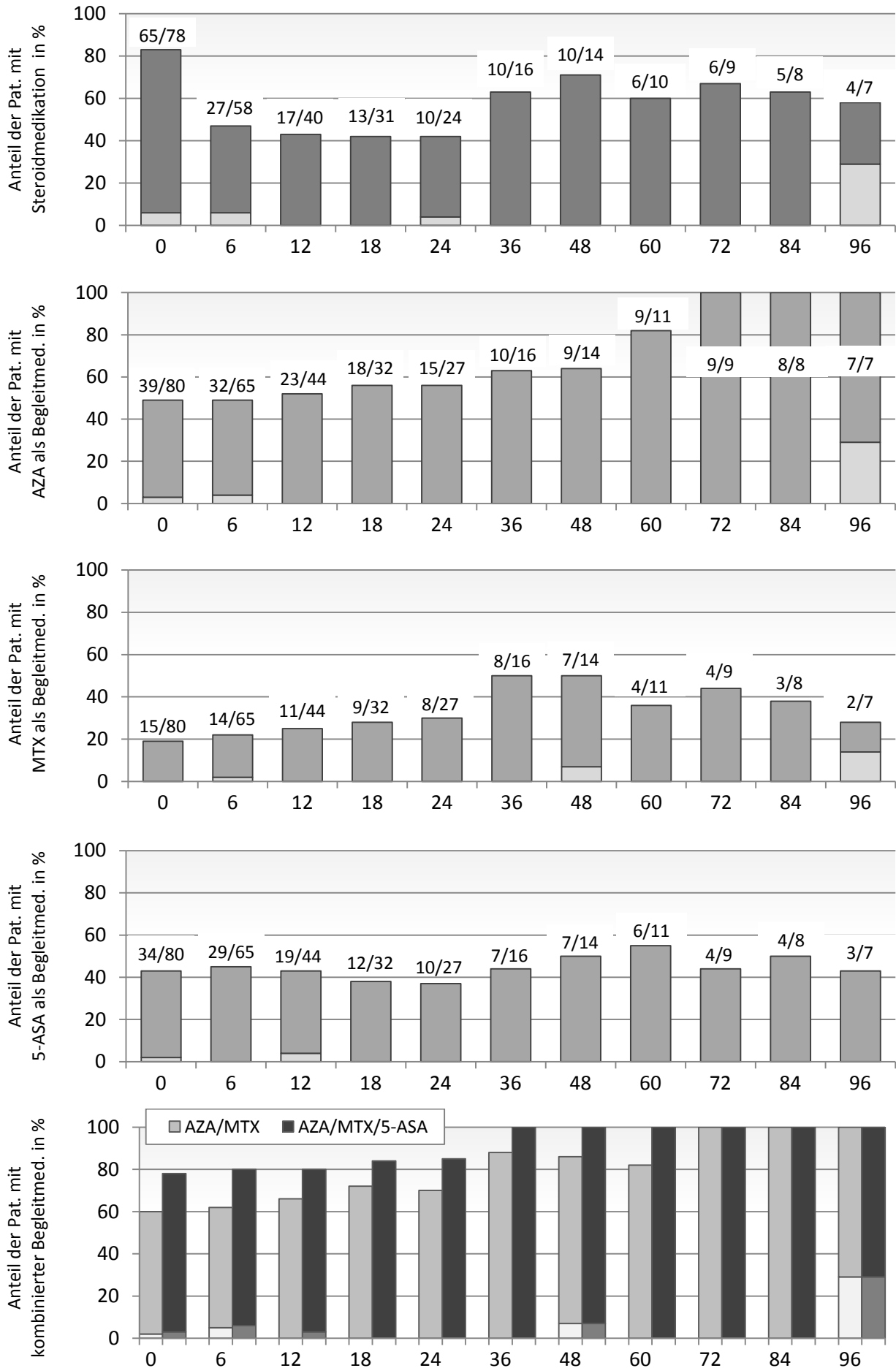
#### 3.4.4 Einfluss der IFX-Therapie auf die Medikation

Die durchschnittliche Tagesdosis an Kortikosteroiden nahm bis zum Therapiebeginn mit Infliximab bis auf 19,35 mg pro Tag und Patient zu und verringerte sich durch die Infusionen innerhalb eines Monats auf 9,96 mg/d ( $p < 0,05$ ). Dabei zeigte sich eine Begleitmedikation mit 5-ASA-Präparaten negativ korreliert ( $p < 0,005$ ). Weitere in signifikantem Zusammenhang zur Steroidreduktion auftretende Faktoren konnten nicht identifiziert werden.

Der Anteil von Patienten, die zusätzlich zu IFX (weiterhin) Steroidpräparate einnahmen, sank nach Beginn der IFX-Therapie von initial 83% auf etwa die Hälfte ab (43% bzw. 42%, 12 bis 24 Monate nach der ersten IFX-Infusion). Danach stieg ihr Anteil wieder an und blieb stets bei mindestens 60% (vgl. Abb. 28). Die Komedikation mit Steroiden wurde aufgrund der prophylaktischen Verabreichung vor jeder Infliximab-Infusion nicht als Begleitmedikation erfasst. Die weiteren Grafiken der Abbildung 28 stellen demgegenüber dar, wie sich der Anteil derjenigen Patienten unter der IFX-Therapie entwickelte, die das betreffende Medikament *als Begleitmedikation* erhielten. Als solche wurde eine Verabreichung dann gewertet, wenn die Applikation an mindestens der Hälfte der Tage der Infliximab-Therapie erfolgte.

Zusätzlich wird über jedem Balken die entsprechende Patientenzahl als Anteil vom zum entsprechenden Zeitpunkt beurteilbaren Gesamtpatientengut angegeben. Der Anteil der Patienten, die die betreffende Begleitmedikation erhielten und zum Endpunkt des Erfassungszeitraums (Juni 2011) die Therapie mit Infliximab noch nicht beendet hatten, wurde farblich abgesetzt dargestellt.

In der zweiten Grafik in Abbildung 28 ist der entsprechende Verlauf für die Begleitmedikation mit Azathioprin aufgetragen. Bei Beginn der Infliximab-Therapie ist der Anteil derjenigen Patienten, denen rückblickend Azathioprin an mindestens der Hälfte der IFX-Therapiedauer verabreicht wurde, mit 49% noch vergleichsweise gering. Die Quote steigt daraufhin kontinuierlich an, sodass ab sechs Jahre nach Therapiebeginn nur noch Patienten IFX bekommen, die zusätzlich maßgeblich mit Azathioprin behandelt wurden bzw. werden.



**Abb. 28:**  
Entwicklung der Komedikation  
unter der Infliximab-Therapie

Zeitpunkt innerhalb der Infliximab-Therapie in Monaten

Dieser Effekt lässt sich sonst weder für Methotrexat noch für 5-ASA-Präparate als Begleitmedikation nachweisen. Jedoch steigt auch der Anteil der Patienten mit Methotrexat als Begleitmedikament bis drei Jahre nach Therapiebeginn mit IFX an, fällt dann aber tendenziell wieder ab.

In der letzten Grafik in Abbildung 28 ist die entsprechende Entwicklung mit Kombinationsmedikationen dargestellt. So ist der Anteil der Patienten, die Azathioprin und/oder Methotrexat als Begleitmedikation bekommen, mit 60% bereits eingangs höher und steigert sich dann innerhalb von drei Jahren auf Werte von über 80%. Dieser Wert wird bei Azathioprin allein erst nach fünf Jahren erreicht.

Noch stärker ist dieser Kumulationseffekt bei der Kombination Azathioprin und/oder Methotrexat und/oder 5-ASA (Mesalazin) ausgeprägt. Bereits drei Jahre nach der ersten Infliximab-Infusion gab es unter den IFX-Patienten keinen mehr, der nicht mit mindestens einem dieser Wirkstoffe über längere Zeit hinweg parallel behandelt worden war.

#### 3.4.5 Einfluss der IFX-Therapie auf das Auftreten MC-assoziiierter Operationen

Bei 84 der 85 Patienten konnte eine Aussage darüber getroffen werden, ob vor der Infliximab-Therapie ein resezierender Eingriff durchgeführt wurde. Dabei wurden die Anzahl und die Lokalisation der Operationen seit Erstdiagnose erfasst. Unter der Infliximab-Therapie und in der Phase der Nachbeobachtung konnten selbige Angaben für 80 bzw. 54 Patienten erhoben werden (vgl. Tab. 11).

Resezierende Eingriffe nach Beendigung der Infliximab-Therapie wurden bei 23 von 54 Patienten (43%) durchgeführt, 22 von ihnen hatten auf Infliximab unzureichend angesprochen oder eine Infusionsreaktion gehabt. Für 13 Patienten war es die erste Resektion im Rahmen der MC-Therapie. Es zeigte sich eine Häufung von isolierten Kolonteilresektionen, die mit 10 Fällen 2,5-mal häufiger nach der Infliximab-Therapie als davor durchgeführt wurden.

Bezogen auf die Zeit von Erstdiagnose bis zum Beginn der IFX-Therapie betrug die Rate an Resektionen und Abszess-Operationen 9,12 Eingriffe/100 Patientenjahre. Die Reduktion auf 8,03 Eingriffe/100 Patientenjahre nach der ersten IFX-Infusion erwies sich als signifikant ( $p < 0,05$ ).

Operation	Anzahl der betroffenen Patienten		
	Vor Infliximab (n=84)	Unter Infliximab (n=80)	Nach Infliximab (n=54)
Resektion	24 (29%)	3 (4%)	23 (43%)
Davon: -Ileocecalresektion/gleichzeitige Ileum- und Kolonteilresektion	13 (15%)	1 (1%)	6 (11%)
-Ileumteilresektion	4 (5%)	1 (1%)	7 (13%)
-Kolonteilresektion	4 (5%)	1 (1%)	10 (19%)
-MC-Appendektomie	1 (1%)	-	-
-Unbekannte Lokalisation	2 (2%)	-	-
-1 Eingriff/1 Lokalisation	15 (18%)	3 (4%)	21 (39%)
-2 Eingriffe/2 Lokalisationen	6 (7%)	-	2 (4%)
-3 Eingriffe/3 Lokalisationen	1 (1%)	-	-
-4 Eingriffe/4 Lokalisationen	2 (2%)	-	-
Fistel-Operation	26 (31%)	3 (4%)	10 (19%)
Abszess-Operation	20 (24%)	1 (1%)	1 (2%)

**Tab. 11: Häufigkeit von Crohn-assoziierten Operationen vor, unter und nach der Infliximab-Therapie**

Sieben Patienten wurden unter der IFX-Therapie operiert, d.h. die Infusionen wurden nach dem Eingriff fortgesetzt. Dabei handelte es sich um drei resezierende Eingriffe (4% der Patienten), drei Fisteloperationen (4%) und eine Abszessausträumung (1%).

Zudem wurde eine Analyse möglicher Einflussfaktoren auf das Auftreten von nach der Infliximab-Therapie durchgeführten Resektionen unternommen. Deren Häufigkeit war unter Patienten, bei denen vor Infliximab keine intestinalen Komplikationen nachgewiesen werden konnten, signifikant geringer ( $p < 0,05$ ). Als prognostisch günstig zeigte sich ebenfalls ein über dem Median liegender CRP-Wert bei Therapiebeginn mit Infliximab ( $p < 0,05$ ).

Weitere statistisch signifikante Zusammenhänge konnten nicht ermittelt werden.

### 3.4.6 Einfluss der IFX-Therapie auf die Krankenhausaufenthalte

#### 3.4.6.1 Entwicklung der Hospitalisierungsrate

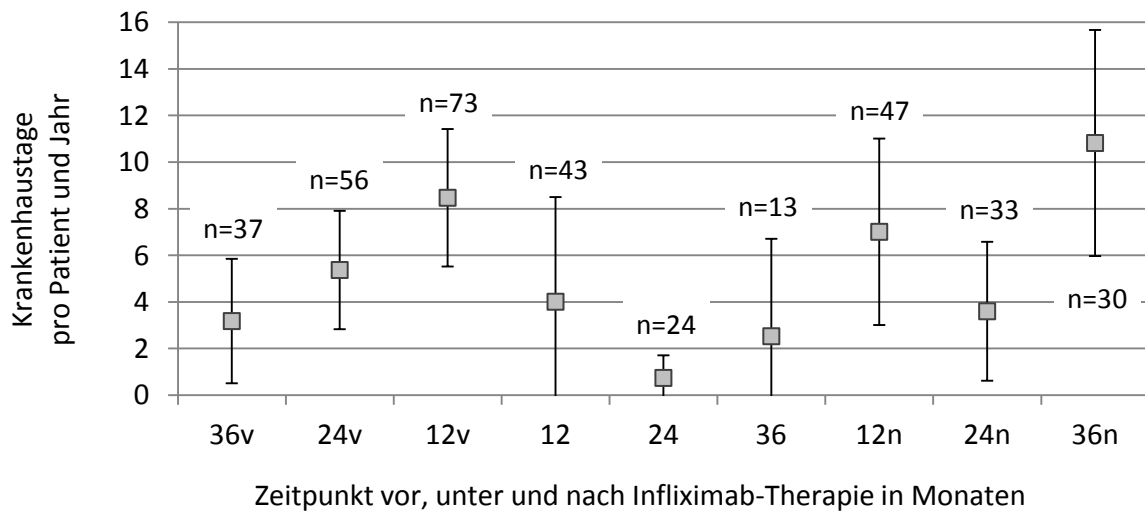
In Hinblick auf die Kosteneffizienz des Einsatzes von Infliximab zur Remissionsinduktion und -erhaltung bei MC war von besonderem Interesse, inwiefern sich ein Effekt auf die Dauer von Krankenhausaufenthalten nachweisen lassen konnte.

Dabei zeigte sich eine Zunahme der mittleren jährlichen Krankenhaustage bis zum Therapiebeginn auf das Zwei- bis Dreifache und eine signifikante Abnahme dieses Parameters vom

Jahr vor der ersten Infliximab-Infusion hin zum ersten Jahr danach (von 8,5 auf 4,0 Tage/Patient und Jahr;  $p < 0,05$ ). Im zweiten Jahr nach Therapiebeginn wurde mit 0,8 Tagen das Minimum erreicht. In den zwölf Monaten nach Beendigung der Infliximab-Therapie war mit 7,0 Tagen ein deutlicher Anstieg der Hospitalisierungen zu verzeichnen. Nach zwischenzeitlicher Abnahme wurden schließlich im dritten Jahr nach Therapieende die Werte von vor der ersten Infliximab-Gabe noch übertroffen und damit der Höchstwert erreicht (10,8 Tage pro Patient und Jahr; vgl. Abb.29).

### 3.4.6.2 Einflussfaktoren auf die Hospitalisierungsraten

Bei der Analyse von möglichen Einflussfaktoren auf die Entwicklung der Hospitalisierungsraten fanden sich zwei signifikante Zusammenhänge. Bei Patienten, die sich vor der Infliximab-Therapie einer Resektion unterzogen hatten, war weniger häufig eine Reduktion der Krankenhaustage zu verzeichnen ( $p < 0,01$ ). Patienten, deren Leukozytenzahl bei Beginn der Infliximab-Therapie über dem Median lag ( $9,8/\mu\text{l}$ ), wiesen häufiger einen Reduktionseffekt auf als Patienten, bei denen der Wert darunter lag ( $p < 0,05$ ). Da das CRP jedoch keine entsprechende Entwicklung zeigte, ist die Aussagekraft dieses Zusammenhangs als gering einzustufen.



**Abb. 29: Entwicklung des Mittelwerts der Hospitalisierungstage vor, unter und nach Infliximab-Therapie (mit Fehlerbalken auf der Basis der 95%-Konfidenzintervalle)**

### 3.5 Veränderung der Infliximab-Therapie

Im Laufe der annähernd zwölf Beobachtungsjahre durchliefen die Infliximab-Therapie und einige Begleitumstände Veränderungen, die an dieser Stelle beschrieben werden sollen.

Das durchschnittliche Alter und die Erkrankungsdauer bei Therapiebeginn mit Infliximab nahmen im Verlauf des Beobachtungszeitraums ab. So waren die therapierten Patienten bei der ersten Infusion ab 2008 mit einem Alter von 31,5 Jahren bzw. einer Erkrankungsdauer von 5,4 Jahren deutlich jünger und kürzer erkrankt als noch im Zeitraum von 2004 bis 2007 (35,9 bzw. 9,3 Jahre). Die Indikation zur Infliximab-Anwendung bestand im letzten Drittel wesentlich häufiger in einem chronisch-aktivem Verlauf (85 % vs. 59 %). Die Häufigkeit von Fisteln als (Teil-)Indikation nahm um mehr als 50 % ab.

Während im ersten Tertial noch über die Hälfte der Patienten (56 %) ihre Infusionen episodisch, d.h. nach Bedarf bekamen, setzte sich eine regelmäßige Verabreichung in der Folgezeit rasch durch, sodass diese ab 2008 bei sämtlichen Patienten Anwendung fand.

Im Hinblick auf die Vormedikation ist insbesondere der Einsatz von Adalimumab (Humira®) von Bedeutung, das als weiterentwickelter TNF-Alpha-Antikörper ab 2005 häufig bei MC-Patienten mit Infliximab-Versagen eingesetzt wurde. Im letzten Tertial war bei 4 der 24 Patienten (17 %), bei denen eine Infliximab-Therapie begonnen wurde und deren Vorgeschichte hinreichend bekannt war, bereits ein gescheiterter Behandlungsversuch mit Adalimumab zu verzeichnen; eine Situation, die in den Jahren zuvor nicht aufgetreten war.

Die Begleitmedikation mit Azathioprin nahm im Laufe der Jahre einen immer geringeren Stellenwert ein. Während von den Patienten, die ihre erste Infliximab-Infusion vor 2004 bekamen, noch 18 (69 %) zusätzlich Azathioprin einnahmen, waren es im zweiten Drittel 13 (45 %) und ab 2008 acht Patienten (32 %).

Der Anteil an Patienten, die in den zwölf Monaten vor Infliximab-Beginn mindestens einen Krankenhausaufenthalt zu verbuchen hatten, nahm im letzten Tertial stark zu (von 46 % auf 83 %). Vorhergegangene Resektionen blieben mit ca. 30 % jedoch etwa gleich häufig.

Die Ansprechraten 3, 6 und 12 Monate nach Beginn der Infliximab-Therapie stiegen ab 2008 an (auf 65 %, 70 % bzw. 50 %). Der Anteil der Patienten mit einer Remission zwölf Monate nach der ersten Infusion nahm im selben Zeitraum ebenfalls zu (von 59 % auf 82 %).

Nebenwirkungen im Sinne einer akuten Infusionsreaktion kamen im mittleren Drittel am häufigsten vor (25 % vs. 7 % bzw. 13 %). Dagegen traten verzögerte Infusionsreaktionen nur bis 2007 und danach nicht mehr auf (vgl. auch Tabelle 12).

Merkmal*	Therapiebeginn mit Infliximab		
	1999-2003 (n=27)	2004-2007 (n=32)	2008-2011 (n=26)
Durchschnittliches Alter bei Therapiebeginn in Jahren (n=85)	35,5	35,9	31,5
Durchschnittliche Erkrankungsdauer bei Therapiebeginn in Jahren (n=85)	6,9	9,3	5,4
Befallsmuster bei Therapiebeginn:			
Kolon (n=24)	9(33 %)	10(31 %)	5(19 %)
Ileum (n=11)	3(11 %)	5(16 %)	3(12 %)
Kombiniert (n=50)	15(56 %)	17(53 %)	18(69 %)
Indikation: chronisch-aktiv (n=56)	15(56 %)	19(59 %)	22(85 %)
Fistulierend (n=12)	5(19 %)	5(16 %)	2(8 %)
Kombiniert (n=17)	7(26 %)	8(25 %)	2(8 %)
Episodische Verabreichung (n=24)	15(56 %)	9(28 %)	0/26(0 %)
Medikation mit MTX vor Therapie oder bei Therapiebeginn (n=26)	3(13 %)	16(55 %)	7(30 %)
Vormedikation mit Tacrolimus (n=6)	3(14 %)	2(7 %)	1(4 %)
Vormedikation mit Adalimumab (n=4)	0/27(0 %)	0/32(0 %)	4(17 %)
Begleitmedikation mit MTX (n=15)	4(15 %)	10(34 %)	1(4 %)
Begleitmedikation mit AZA (n=39)	18(69 %)	13(45 %)	8(32 %)
Resektion vor Therapiebeginn (n=24)	6(22 %)	10(31 %)	8(31 %)
Krankenhausaufenthalt im Jahr vor Therapiebeginn (n=44)	13(54 %)	12(46 %)	19(83 %)
Ansprechen** auf Infliximab nach:			
3 Mo. (n=48)	13(48 %)	18(56 %)	17(65 %)
6 Mo. (n=42)	13(48 %)	15(47 %)	14(70 %)
12 Mo. (n=31)	12(44 %)	13(41 %)	6(50 %)
24 Mo. (n=20)	9(33 %)	9(28 %)	2(22 %)
Vorliegen einer Remission 12 Monate nach Beginn der Infliximab-Therapie*** (n=44)	14(67 %)	16(59 %)	14(82 %)
Nebenwirkungen: ****			
Akute Infusionsreaktion (n=14)	2(7 %)	8(25 %)	4(13 %)
Verzögerte Infusionsreaktion (n=9)	4(15 %)	5(16 %)	0/26(0 %)

\* in der linken Spalte sind die Merkmale aufgeführt, deren Ausmaß bzw. Häufigkeit erfasst wurden. Die drei rechten Spalten beinhalten jeweils die Werte bzw. die Anzahl der Patienten mit dem entsprechenden Merkmal im jeweiligen Zeitraum. Der Anteil an allen beurteilbaren Patienten im entsprechenden Zeitraum ist in Klammern angegeben.

\*\* angegeben ist der Anteil der Patienten, die ein Ansprechen auf die laufende Infliximab-Therapie zeigten, an allen Patienten, die im entsprechenden Zeitraum Infliximab bekamen, auch wenn die Therapie mittlerweile beendet wurde oder keine Angaben verfügbar waren.

\*\*\* unter Berücksichtigung nur derjenigen Patienten, zu deren Krankheitsaktivität 12 Monate nach der ersten Infliximab-Infusion eine Aussage getroffen werden konnte, unabhängig eines möglicherweise inzwischen erfolgten Therapieabbruch.

\*\*\*\* wenn Nebenwirkungen nicht im Zeitraum des Therapiebeginns, sondern im Folgezeitraum auftraten, wurden sie unter dem Folgezeitraum aufgeführt.

Tab. 12: Entwicklung verschiedener Therapieparameter und Begleitumstände von 1999–2011



## **4. Diskussion**

### **4.1 Einleitung**

Infliximab (Remicade®) hat in der Therapie des MC nach wie vor große Bedeutung. Infolge der Markteinführung als erstes Biologikum bei CED konnte die medikamentöse Therapie schwer behandelbarer Schübe und Fisteln wesentlich verbessert werden (D'Haens et al., 2011).

Im Rahmen der vorliegenden Analyse wurden alle MC-Patienten erfasst, die zwischen 1999 und Juni 2011 an der Universitätsmedizin Rostock Infliximab verabreicht bekamen. Von den betreffenden 85 Patienten wurde eine Vielzahl von krankheits- und therapiebezogenen Daten ermittelt, die im Ergebnisteil (Kapitel 3) ausführlich dargestellt wurden. Eine Auswahl der wichtigsten Ergebnisse soll an dieser Stelle in Zusammenschau mit dem aktuellen Forschungsstand interpretiert werden.

Infliximab ist ein relativ neues Arzneimittel, das als TNF- $\alpha$ -Blocker zudem eine hemmende Wirkung auf einen wichtigen Signalweg des Immunsystems besitzt. Diese beiden Aspekte bedingen einen nach wie vor großen Bedarf an Studien, die Wirkung und Nebenwirkungen im klinischen Alltag evaluieren. Insbesondere Langzeiterfahrungen sind von maßgeblichem Interesse. In diesem Zusammenhang wurden in den letzten Jahren einige aussagekräftige Studien publiziert (Chaparro et al., 2011; Eshuis et al., 2013; Schnitzler et al., 2009; Seminerio et al., 2013; Sprakes et al., 2012).

Eine vergleichende Analyse der wesentlichen Patientenzahlen der genannten Studien mit den von uns erhobenen Werten erbringt die folgenden Ergebnisse. Follow-Up und Geschlechtsverteilung liegen mit 42 Monaten (Median) bzw. 44% männlichen Patienten im Bereich der anderen Studien (24–76 Monate bzw. 36–57% männlich). In unserer Untersuchung waren die Patienten bei Diagnosestellung etwas älter (Median 25 Jahre vs. 22,8–23 Jahre), dafür die Zeit bis zur ersten Infliximab-Infusion etwas kürzer als bei den Referenzstudien (Median 66 Monate vs. 72–96 Monate). Der Anteil an Patienten mit gleichzeitigem Befall des Dick- und Dünndarms betrug 59% (37–62%). 66% der Patienten (64–74%) wurden aufgrund einer überwiegend luminalen Indikation mit Infliximab therapiert.

Die angegebenen Zahlen weisen in der Zusammenschau allenfalls geringe Abweichungen auf. Der Vergleich der vorliegenden Analyse mit den genannten Veröffentlichungen erscheint daher sowohl legitim als auch sinnvoll.

## 4.2 Remission und Einflussfaktoren

### 4.2.1 Ansprechen und Remissionserhalt

Infliximab hat seine Wirksamkeit zur Remissionsinduktion bei MC vielfach unter Beweis gestellt (Rutgeerts, 1999; Targan et al., 1997). Die Aufnahme der Infliximab-Therapie führte im untersuchten Patientengut bei 88% der Patienten zu einem Ansprechen und liegt damit im selben Bereich (86–89%) wie in Studien ähnlichen Designs (Schnitzler et al., 2009; Seminerio et al., 2013; Teshima et al., 2009).

Darüber hinaus gilt Infliximab auch in Hinblick auf den Erhalt einer Remission als bewährte Therapieoption (Behm und Bickston, 2008; Hanauer et al., 2002). Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit ermittelten Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen einer Remission zu verschiedenen Zeitpunkten unter der Infliximab-Therapie betragen 71% nach einem Jahr, 55% nach zwei Jahren, 45% nach drei Jahren und 36% nach fünf Jahren. Diese Werte beziehen sich zur besseren Vergleichbarkeit nur auf die primären Therapieansprecher. Die meisten analogen Publikationen nennen deutlich höhere Remissionswahrscheinlichkeiten. Eine detaillierte Analyse von Vorgehensweise und Therapiekennzahlen dieser Studien kann zur Erklärung der Abweichungen beitragen. Eine Erhöhung der IFX-Dosis bzw. eine Reduzierung des Infusionsintervalls wurde in fast allen Studien nicht als Remissionsverlust gewertet (Rudolph et al., 2008; Schnitzler et al., 2009; Seminerio et al., 2013; Sprakes et al., 2012). In der amerikanischen Kohorte der Mayo Clinic waren von diesem Vorgehen über 50% der Patienten in einem Zeitraum von fünf Jahren betroffen (Seminerio et al., 2013). An unserem Hause wurde dagegen bei lediglich drei der 25 sekundären Therapieversager ein solcher Versuch unternommen (9 Fälle insgesamt). Eine Erhöhung der Dosis bzw. der Infusionsfrequenz wird seit einigen Jahren als therapeutische Maßnahme bei Rekurrenz von MC-Symptomen unter IFX empfohlen (Ben-Horin et al., 2014). Die Erfolgsrate eines solchen Vorgehens wird mit 47–96% angegeben (Chaparro et al., 2012b; Chaparro et al., 2011; Katz et al., 2012; Lin et al., 2012). Es kann daher davon ausgegangen werden, dass sich die durchschnittliche IFX-Therapiedauer und damit die Remissionswahrscheinlichkeit an unserem Hause unter konsequenter Berücksichtigung dieser Option weiter vergrößern wird. Dieser Erklärungsansatz

wird zusätzlich durch weitere Studien gestützt, in denen die Remissionsraten nach einem Jahr niedriger ausfielen und ebenfalls keine Dosisintensivierung durchgeführt wurde (Hannauer et al., 2002; Rutgeerts et al., 1999; Teshima et al., 2009). In der französischen Studie von Teshima et al. war aus versicherungstechnischen Gründen die Möglichkeit einer Dosisintensivierung a priori ausgeschlossen. Bei gleicher initialer Ansprechrate lagen die Remissionsquoten mit 64 % bzw. 45 % nach 12 bzw. 24 Monaten noch niedriger als in unserer Kohorte. Dieser Effekt ist allerdings zu einem nicht genau bestimmbar Anteil auch darauf zurückzuführen, dass die Applikation von Steroidpräparaten unter der IFX-Therapie als Remissionsverlust gewertet wurde.

Eine weitere Ursache für die in unserer Arbeit niedrigeren Remissionsraten könnte in der geringeren Verschreibungshäufigkeit einer immunsuppressiven Begleitmedikation bestehen. So waren zu Beginn der IFX-Therapie 51 % der Patienten unter zusätzlicher AZA- oder MTX-Medikation, während hiervon in allen vergleichbaren Studien mehr Patienten (59–95 %) betroffen waren (Chaparro et al., 2011; Eshuis et al., 2013; Schnitzler et al., 2009; Seminerio et al., 2013; Sprakes et al., 2012). Eine immunsuppressive Begleittherapie führt nachweislich zu einer geringeren Inzidenz von Anti-IFX-Antikörpern, was eine höhere Ansprechrate und weniger Infusionsreaktionen zur Folge hat (Baert et al., 2003; Vermeire et al., 2007).

Die Erhebung von Ansprechen und Remission erfolgte in allen o. g. Untersuchungen unter Verwendung vereinfachter Alternativen zum CDAI, dessen Ermittlung im klinischen Alltag als wenig praktikabel gilt (Eshuis et al., 2013). Die stattdessen häufig herangezogene ärztliche Einschätzung der Krankheitsaktivität („Physician’s Global Assessment“) insbesondere unter den anamnestischen Gesichtspunkten Stuhlfrequenz, Abdominalschmerz und Allgemeinbefinden korreliert jedoch zu einem hohen Grad mit dem CDAI (Best et al., 1976; Sandler et al., 1988). Da in der vorliegenden Arbeit der CDAI aufgrund des retrospektiven Ansatzes in den meisten Fällen nur näherungsweise ermittelt werden konnte, dürfte der Einfluss der Methodenwahl allenfalls gering ausfallen. Des Weiteren liegen sowohl die Anteile von Patienten mit Fistel-Indikation als auch die der episodischen Verabreichungsweise im Bereich der Vergleichsstudien, welche zudem ebenfalls aus spezialisierten Einrichtungen zur Behandlung des MC stammen. Eine wesentliche Beeinflussung der Remissionserhaltung infolge dieser Parameter ist daher nicht zu erwarten.

Zusammenfassend kann Infliximab eine gute (Langzeit-)Wirksamkeit attestiert werden. Bei Wirkungsverlust kann eine Dosisintensivierung ein fortgesetztes Ansprechen begünstigen.

Einschränkungen der Aussagekraft unserer Ergebnisse ergeben sich aus der vergleichsweise geringen Patientenzahl und dem retrospektiven Analyseansatz.

#### 4.2.2 Einflussfaktoren auf den Remissionserhalt

Seit der Markteinführung von Infliximab sind zahlreiche Versuche unternommen worden, Patienten- und Therapiemerkmale zu identifizieren, die mit einem Ansprechen bzw. mit einem Remissionserhalt korreliert sind. Solche Faktoren könnten entscheidend zu einer Therapieoptimierung beitragen (Su und Lichtenstein, 2005). In Hinblick auf die überschaubare Datenlage zur Langzeittherapie des MC mit Infliximab sollte mit der vorliegenden Studie eine Vielzahl möglicher Einflussfaktoren auf den Remissionserhalt untersucht werden.

Ein besonderer Stellenwert kommt der Frage zu, inwieweit sich eine begleitende Therapie mit Immunsuppressiva günstig auf das Outcome der IFX-Patienten auswirkt. Bereits in den ersten Jahren des klinischen Einsatzes von Infliximab wurde wiederholt festgestellt, dass eine Komedikation mit Azathioprin bzw. Methotrexat die Ansprechrate erhöht und die Dauer des Ansprechens verlängert (Arnott et al., 2003; Parsi et al., 2002). Eine aktuelle Metastudie kommt zu dem Ergebnis, dass signifikant mehr IFX-Patienten nach einem Jahr in Remission sind, wenn AZA bzw. MTX parallel verabreicht wurde (Lin et al., 2011). In der groß angelegten, multizentrischen SONIC-Studie wurden jeweils etwa 170 MC-Patienten mit Azathioprin (A), Infliximab (B) oder einer Kombination aus beiden Wirkstoffen (C) behandelt. Nach einem Jahr war die Wahrscheinlichkeit, in Remission zu sein, in der Gruppe C am größten ( $p < 0,05$ ). Eine vorher erfolgte Azathioprin-Gabe galt hier als Ausschlusskriterium. Im klinischen Alltag gilt es dagegen als Normalfall, dass ein MC-Patient erst dann IFX erhält, wenn er auf AZA nicht ausreichend angesprochen hat. Die Aussagekraft der Ergebnisse für die klinische Therapie ist daher eingeschränkt (Colombel et al., 2010).

Die Datenlage zum langfristigen Effekt der Komedikation mit AZA bzw. MTX auf die Remissionswahrscheinlichkeit ist widersprüchlich. In einigen Studien wird eine Signifikanz erreicht (Chaparro et al., 2011; Eshuis et al., 2013; Rudolph et al., 2008). Andere Autoren können diese nicht nachweisen (Schnitzler et al., 2009; Teshima et al., 2009). In einer britischen Publikation wurde ein signifikanter Einfluss nur in den ersten sechs Monaten gefunden und danach nicht mehr (Sprakes et al., 2012). Ein französisch-belgisches Forscherteam wies in einer 80 Patienten umfassenden Studie nach, dass ein Absetzen der Begleitmedikation nach mindestens sechsmonatiger, paralleler Gabe zu keiner signifikanten Differenz im Outcome führt (van Assche et al., 2008).

In einem Großteil der erwähnten Veröffentlichungen wurde die Begleitmedikation als parallele Gabe eines Immunsuppressivums zum Zeitpunkt der ersten IFX-Infusion definiert. Für die Beurteilung des langfristigen Zusammenhangs befanden wir diese Herangehensweise als unzureichend. In der vorliegenden Arbeit wurde daher eine gleichzeitige Verschreibung nur dann als Begleitmedikation aufgefasst, wenn sie an mindestens der Hälfte der Tage des gesamten IFX-Therapiezeitraums bestand. Unter Verwendung dieser Definition sowie der Kaplan-Meier-Methode fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Begleitmedikation mit AZA und/oder MTX und der Remissionswahrscheinlichkeit. Dieses Resultat könnte im Kontext mit den oben aufgeführten Publikationen als weiterer Hinweis darauf gewertet werden, dass der remissionsbegünstigende Einfluss einer immunsuppressiven Begleitmedikation im Verlauf der IFX-Therapie abnimmt.

Andere Ergebnisse unserer Arbeit stehen dazu im Gegensatz. Der prozentuale Anteil von Patienten mit begleitender AZA-Medikation nahm im Verlauf der IFX-Therapie kontinuierlich von anfangs 49% auf 100% (ab 72 Monate) zu. So gab es eine deutliche Ungleichverteilung der durchschnittlichen IFX-Therapiedauer mit und ohne AZA/MTX. Die mittlere IFX-Therapiedauer mit bzw. ohne begleitende immunsuppressive Therapie betrug 34,6 Monate bzw. 15,7 Monate ( $p < 0,05$ ). In einer französischen Studie finden sich ähnliche, jedoch nicht signifikante Werte (22,3 vs. 15,8 Monate). Das Follow-Up lag mit einem Median von  $< 24$  Monaten allerdings deutlich unter 42 Monaten in unserer Arbeit (Teshima et al., 2009).

In der Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse und Veröffentlichungen wird deutlich, dass die Datenlage derzeit keine eindeutige Interpretation zur remissionsbegünstigenden Rolle von Immunsuppressiva im Langzeitverlauf zulässt. Für das erste Jahr der Infliximab-Therapie überwiegen die Hinweise auf einen relevanten Einfluss auf die Ansprechrate.

Eine sorgfältige Entscheidung über das Vorgehen im Einzelfall bleibt auch angesichts der möglichen Nebenwirkungen unverzichtbar (Mackey et al., 2007; Marehbian et al., 2009).

Neben der Begleitmedikation werden noch eine Reihe weiterer Einflussfaktoren auf die Remission im Rahmen der Langzeittherapie mit Infliximab diskutiert.

So wurde in mehreren Untersuchungen ein positiver Zusammenhang zwischen einem erhöhten CRP bei Therapiebeginn (Baseline) und einer besseren Ansprechrate gefunden (Colombel et al., 2010; Jürgens et al., 2011; Su und Lichtenstein, 2005). In der vorliegenden Analyse wurde darüber hinaus im Langzeitverlauf beobachtet, dass ein über dem Median liegendes Baseline-CRP mit einer höheren Remissionswahrscheinlichkeit verbunden war ( $p < 0,05$ ). Dies

ähnelt den Ergebnisse anderer Studien, die zudem das rasche Absinken des CRP-Wertes in den Normbereich als positiven prädiktiven Faktor identifizierten (Reinisch et al., 2012; Schnitzler et al., 2009). Erklärt werden könnte dieser Zusammenhang mit der Eigenschaft des CRPs als systemischer Entzündungsmarker. Eine floride Entzündung führt nicht nur zu einem CRP-Anstieg, sondern bildet auch den primären Angriffspunkt für Infliximab (Magro et al., 2013).

Der Vorhersagewert des CRPs für den weiteren Therapieverlauf unter Infliximab ist wahrscheinlich 14 Wochen nach Therapiebeginn am größten, gilt letztendlich aber als gering (Card, 2012; Magro et al., 2013). Davon abgesehen kommt der CRP-Erfassung in der Einschätzung der Entzündungsaktivität unter Infliximab jedoch eine zentrale Bedeutung zu (Jürgens et al., 2011; Lönnkvist et al., 2011).

Des Weiteren war in unserer Analyse das Vorliegen einer stenosierenden Aktivität in der Anamnese vor Beginn der Infliximab-Therapie ein negativ prädiktiver Faktor in Bezug auf den Remissionserhalt ( $p < 0,05$ ). Dass sich Stenosen bzw. Strikturen nachteilig auf die Wirksamkeit von Infliximab auswirken, ist bekannt (Lichtenstein et al., 1999). In einer aktuellen britischen Studie zur Wirksamkeit von Infliximab war ein fistulierender bzw. stenosierender Subtyp mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit verbunden, im Langzeitverlauf einen Remissionsverlust zu erleiden (Sprakes et al., 2012). Auch wenn es Publikationen gibt, die diese Beobachtung nicht teilen, so dürften diese Ergebnisse dennoch die Auffassung bestätigen, dass Infliximab bei Patienten mit Stenosen nicht Therapieoption der ersten Wahl ist. Eine sorgfältige Erfassung des Subtyps im Sinne der Montreal-Klassifikation könnte bei der Selektion des geeigneten Patientenguts hilfreich sein (Chaparro et al., 2011; Rudolph et al., 2008; Sprakes et al., 2012).

In anderen Publikationen wurden weitere prädiktive Faktoren in Bezug auf die Langzeitwirksamkeit von Infliximab gefunden, die mit der vorliegenden Analyse nicht bestätigt werden konnten. So gelten eine episodische Verabreichungsweise und das aktive Rauchen als negativ mit dem Remissionserhalt korreliert (Arnott et al., 2003; Chaparro et al., 2011; Gonzaga et al., 2009; González-Lama et al., 2008). Darüber hinaus wurden in Einzelfällen ein Alter bei Diagnosestellung  $< 40$  Jahre und ein männliches Geschlecht als positive Prädiktoren identifiziert (Eshuis et al., 2013; Sprakes et al., 2012).

Zusammenfassend ergeben sich aus dem aktuellen Forschungsstand Konsequenzen für den klinischen Alltag insbesondere in Hinblick auf eine präzise Diagnosestellung (Stenosen, Fisteln), die Bevorzugung einer regelmäßigen IFX-Verabreichung und Therapiekontrolle mittels CRP sowie die Aufklärung des Patienten über den negativen Einfluss des Rauchens.

### 4.3 Beendigung und Zukunft der Infliximab-Therapie

Obwohl sich durch die Einführung von Infliximab die Therapie des MC maßgeblich verbessert hat, so profitiert doch nur ein Teil der Patienten langfristig von dieser Medikation (37 – 70%; Turner und Lev-Tzion, 2013). Vor diesem Hintergrund ist von besonderem Interesse, aus welchen Gründen eine Beendigung der Therapie erfolgt und inwieweit Möglichkeiten zur Vermeidung eines solchen Verlaufs zur Verfügung stehen.

Die häufigsten Ursachen für eine Beendigung der Erhaltungstherapie mit Infliximab sind Wirkungsverlust, Nebenwirkungen und das Erreichen einer stabilen Remission. Sonstige Gründe umfassen u. a. Patientenwunsch, Schwangerschaft und das Auftreten anderer Erkrankungen. 25 der 85 Patienten (29%) in der vorliegenden Analyse mussten die Therapie infolge eines Wirkungsverlustes abbrechen (darunter sieben Patienten mit Operationsindikation). In vergleichbaren Studien werden lediglich Anteile bis zu einer Höhe von 19% aller Patienten angegeben (Eshuis et al., 2013; Schnitzler et al., 2009). Ähnliches gilt für den Abbruch aufgrund nicht tolerabler Nebenwirkungen: Die vorliegende Arbeit zeigt einen Anteil in Höhe von 22 der 85 Patienten (26%) auf, während ähnliche Veröffentlichungen nur bis zu 14–16% angeben (Seminario et al., 2013; Sprakes et al., 2012). Beide Phänomene könnten darauf zurückzuführen sein, dass an unserem Hause im Rahmen der IFX-Therapie vergleichsweise selten Gebrauch von einer Dosis- bzw. Infusionsfrequenzerhöhung gemacht wurde (siehe Diskussion der Therapieergebnisse in Abschnitt 4.2.1). Dieses Vorgehen wird seit einigen Jahren bei Wirkungsverlust empfohlen, da es der Bildung von Anti-IFX-Antikörpern (Antibodies to Infliximab, ATI) entgegenwirkt. Diese Antikörper bedingen jedoch eine höhere Rate an Nebenwirkungen und eine geringere Effektivität (Lichtenstein, 2013; Nanda et al., 2013). Darüber hinaus war auch eine immunsupprimierende Begleitmedikation in unserem Patientengut seltener als in den Vergleichsstudien (siehe Abschnitt 4.2.2 Einflussfaktoren auf den Remissionserhalt). Es ist nachgewiesen worden, dass Immunsuppressiva ebenfalls die Bildung von ATI mindern und sich dadurch positiv auf das Komplikations- und Wirkungsprofil der IFX-Therapie auswirken (Baert et al., 2003; Ungar et al., 2013).

Während die Bedeutung von ATI und IFX-Talspiegel im Zusammenhang mit Wirkungsverlust und Nebenwirkungen als gut untersucht gilt, besteht nach wie vor kein Konsens über bei entsprechendem Anlass zu wählende Messverfahren und -zeitpunkte (Miheller et al., 2012). Die Ermittlung des Serumtalspiegels von Infliximab ist methodisch einfacher und korreliert eng mit dem Auftreten von ATI (Lichtenstein, 2013; Rutgeerts et al., 2010). In einer aktuellen internationalen Studie wird die Messung des Talspiegels in Woche 14 und zum Zeitpunkt des Wirkungsverlustes empfohlen. Bei niedrigem Ergebnis sollte eine wiederholte Messung von ATI erfolgen, um ein transientes Auftreten auszuschließen (Vande Casteele et al., 2013).

Bei Wirkverlust im Rahmen der IFX-Therapie bestehen neben der Dosisintensivierung noch weitere Möglichkeiten der Therapiemodifikation. Nachdem im Sinne eines „wait and see“-Ansatzes eine spontane Besserung des Ansprechens abgewartet wurde, kommen auch eine zusätzliche Verschreibung von Azathioprin/Methotrexat sowie ein Wechsel des Biologikums (meist zugunsten von Adalimumab) in Frage (Ben-Horin et al., 2014; Matsuoka und Kanai, 2013).

Adalimumab ist wie Infliximab ein TNF- $\alpha$ -Antikörper, aufgrund seiner humanen Struktur jedoch mit weniger Nebenwirkungen im Sinne von Infusionsreaktionen verbunden (Preiß und Siegmund, 2009). Sein Einsatz bei IFX-Versagen ist eine effektive Therapiestrategie (Peyrin-Biroulet et al., 2007; Sandborn et al., 2007b). Der Umstieg auf Adalimumab sollte allerdings nicht elektiv, d.h. ohne klare Indikation erfolgen, da andernfalls eine höhere Nebenwirkungsrate und eine geringere Wirksamkeit zu befürchten ist (Hoentjen et al., 2013; van Assche et al., 2012). In unserem Patientengut waren 25 von 47 Patienten (53%) mit Beendigung der IFX-Therapie aufgrund von Wirkungsverlust (inkl. Operation) bzw. schweren Nebenwirkungen von diesem Vorgehen betroffen. Dies liegt im Bereich von Referenzstudien, die ebenfalls Werte um 50% angeben (Eshuis et al., 2013; Schnitzler et al., 2009; Sprakes et al., 2012). Adalimumab stellt folglich eine sehr wichtige Therapiealternative dar, deren Einsatz es sorgfältig abzuwägen gilt.

Eine weitere häufige Ursache für die Beendigung einer IFX-Therapie stellt das Erlangen einer stabilen Remission dar. In unserer Patientenkohorte betraf dies 13 von 85 Patienten (15%). Damit konnte die Quote von 7–18% aus anderen Studien reproduziert werden (Eshuis et al., 2013; Rudolph et al., 2008; Sprakes et al., 2012). Auf der Grundlage der Forschungsergebnisse der letzten Jahre ist dieses Vorgehen allerdings zunehmend in die Diskussion geraten, denn ein elektives Aussetzen der IFX-Therapie scheint sich negativ auf Ansprechen und Ne-



benwirkungen bei Wiederaufnahme auszuwirken (Seminario et al., 2013). Darüber hinaus erleidet etwa die Hälfte aller Patienten, bei denen Infliximab wegen einer anhaltenden Remission abgesetzt wurde, innerhalb eines Jahres einen Rückfall (Molnár et al., 2013; Waugh et al., 2010). Mithilfe einiger prädiktiver Faktoren könnten zukünftig in Betracht kommende Patienten noch sorgfältiger ausgewählt werden (Louis et al., 2012). Obwohl Studien darauf hindeuten, dass die negativen Folgen von Therapiepausen die Vorteile überwiegen, gilt die erneute IFX-Therapie nach einem ersten, fehlgeschlagenen Versuch oder nach längerer Unterbrechung als aussichtsreich (Eshuis et al., 2013; Seminario et al., 2013).

Infliximab wird auch in Zukunft eine Rolle in der Therapie des MC spielen. Obwohl mittlerweile mit Adalimumab (Humira®) ein nebenwirkungsärmerer TNF- $\alpha$ -Antikörper verfügbar ist, gilt Infliximab weiterhin als unverzichtbare therapeutische Alternative (Hoffmann et al., 2008). Dies ist nicht zuletzt darauf zurückzuführen, dass ein mangelndes Ansprechen auf Adalimumab keineswegs auf ein Versagen von Infliximab schließen lässt (Chaparro et al., 2012a). Weitere alternative Wirkstoffe sind in der Entwicklung. Es bleibt abzuwarten, inwieweit diese neue Maßstäbe setzen können. Zukünftige Veränderungen in der IFX-Therapie werden wahrscheinlich neben einer häufigeren immunsupprimierenden Begleitmedikation auch eine individualisierte Therapie betreffen (Sandborn, 2012; Sands, 2007). So wurde beispielsweise bei Patienten mit bestimmten Polymorphismen des Gens TNFRSF1B eine erhöhte Erfolgsrate beobachtet (Medrano et al., 2013). Darüber hinaus wird auch die Messung von IFX-Talspiegeln bzw. ATI zunehmende Bedeutung in der Therapieführung gewinnen (Lichtenstein, 2013). Eine weitere Steigerung der Ansprech- und Remissionsraten kann vor dem Hintergrund der genannten Entwicklungen erwartet werden.

## **4.4 Einfluss der Infliximab-Therapie auf verschiedene Parameter**

### 4.4.1 Operative Therapie und Einflussfaktoren

Bis zu 70% der an MC Erkrankten bedürfen im Laufe ihres Lebens einer chirurgischen Therapie und etwa die Hälfte der Patienten muss mit der Notwendigkeit eines Zweiteingriffs rechnen (de van Buck Overstraeten et al., 2012). Infliximab gilt im präoperativen Verlauf als sichere Medikation (Marchal et al., 2004; Rosenfeld et al., 2013). Postoperativ verabreicht verringert es die Rückfallrate (van Loo et al., 2012).

Der Vergleich der vorliegenden Daten mit den Ergebnissen ähnlicher Studien gestaltet sich aufgrund der unterschiedlichen Definitionen schwierig. Der Anteil an Patienten mit resezierenden Eingriffen im Zeitraum von Erstdiagnose bis zu Beginn der IFX-Therapie wird von einigen Autoren mit 39–47% angegeben (Schnitzler et al., 2009; Sprakes et al., 2012). In unserer Patientenkohorte waren weniger Patienten voroperiert (29%). Diese Zahl ist angesichts des retrospektiven Analysedesigns zurückhaltend aufzufassen. Resektionen unter bzw. nach Infliximab waren bei uns mit 47% vs. 41% häufiger als in einer vergleichbaren amerikanischen Studie (Seminerio et al., 2013). Ein Zusammenhang mit den niedrigeren Remissionsraten, die wir in unserer Arbeit gefunden haben, scheint naheliegend (siehe Abschnitt 4.2.1). Die Operationsrate sank in unserem Patientengut von vor Beginn der IFX-Therapie (9,12 Eingriffe/100 Pat.jahre) zu danach (8,03) signifikant ab. Eshuis et al. beschreiben eine ähnliche Häufigkeit (9,63 bzw. 8,62 Eingriffe/100 Pat.jahre), können jedoch keine Signifikanz nachweisen (Eshuis et al., 2013). Trotz der retrospektiv bedingten Einschränkung bestätigt unser Ergebnis damit die allgemeine Forschungsmeinung, dass Infliximab die Eingriffswahrscheinlichkeit senkt (Costa et al., 2013; Leombruno et al., 2011; Lichtenstein et al., 2005). Eine wesentliche Veränderung der absoluten Operationszahlen bei MC konnte jedoch auf Bevölkerungsebene bisher nicht beobachtet werden (Bernstein et al., 2012; Burke et al., 2013; de van Buck Overstraeten et al., 2012).

Die von uns ermittelten Einflussfaktoren auf die Notwendigkeit eines chirurgischen Vorgehens nach Beendigung der IFX-Therapie waren ein unter dem Median liegendes Baseline-CRP und das anamnestische Auftreten intestinaler Komplikationen vor Therapiebeginn. Beide Faktoren waren darüber hinaus signifikant mit einer verringerten Remissionswahrscheinlichkeit im Langzeitverlauf verbunden. Ein indirekter Zusammenhang über das fortgesetzte Ansprechen kann daher als wahrscheinlich gelten.

#### 4.4.2 Hospitalisierungsraten und Einflussfaktoren

Die direkten Gesundheitskosten, die im Rahmen der Behandlung des MC anfallen, bestehen zum Großteil aus Aufwendungen für Operationen und stationäre Aufenthalte (Loomes et al., 2011). Vor diesem Hintergrund ist eine Reduktion von Krankenhausaufenthalten und –verweildauern infolge der IFX-Therapie neben dem positiven Effekt auf den Patienten und dessen Umfeld auch ökonomisch von großer Bedeutung. Eine signifikante Senkung wurde sowohl für die luminale als auch für die fistulierende Aktivität nachgewiesen (Lindsay et al., 2013; Rutgeerts et al., 2004; Rutgeerts et al., 2006b; Sands et al., 2004).

Die vorliegende Analyse konnte dies bestätigen. Die durchschnittliche Anzahl von Krankenhaustagen pro Patient sank von 8,5 (12 Monate vor IFX-Beginn) auf 4,0 (12 Monate nach IFX-Beginn). Dies entsprach einer Reduktion um 53% und war signifikant. Bei vergleichbaren Erhebungen sanken die Werte signifikant von 7,5-11,4 Tagen pro Patient und Jahr auf 1,8-6,3 Tage pro Patient und Jahr, was einer Reduktion um 45–82% entspricht (Loomes et al., 2011; Sprakes et al., 2010; Taxonera et al., 2009). Durch das Fehlen einer Kontrollgruppe besteht allerdings eine klare Einschränkung der Aussagekraft dieser Ergebnisse. So könnte die abnehmende Krankheitsaktivität auch unabhängig von den IFX-Infusionen auftreten. Ein entsprechend optimiertes Studienmodell konnte unter Verwendung der Match-Technik die Signifikanz der Reduktion von Krankenhausaufenthalten bzw. deren Dauer bestätigen (Leombruno et al., 2011).

Im Allgemeinen ist ein Trend zu weniger und kürzeren Krankenhausaufenthalten bei MC festzustellen (Bernstein et al., 2012; Burke et al., 2013).

Es erfolgte zusätzlich eine Analyse von möglichen Einflussfaktoren auf die Entwicklung der Hospitalisierungsraten. Bei Patienten, die sich vor der Infliximab-Therapie einer Resektion unterzogen hatten, war weniger häufig eine Reduktion der Krankenhaustage zu verzeichnen ( $p < 0,01$ ). Dies könnte durch die Tatsache zu erklären sein, dass stattgehabte Resektionen als ein Hinweis auf einen vergleichsweise schweren und therapierefraktären Krankheitsverlauf gewertet werden können – eine Tendenz, die sich auch unter Infliximab fortsetzt.

#### 4.4.3 Steroidsparender Effekt

Ein wichtiges Ziel der IFX-Therapie besteht in der Reduktion der Kortikosteroid-Applikation bei den betreffenden Patienten. Der Einsatz systemischer Steroide ist aufgrund der zahlreichen und vergleichsweise häufigen Nebenwirkungen möglichst zu minimieren (Schnitzler et al., 2009).

Der steroidsparende Effekt von Infliximab ist gut belegt und konnte bereits in den ersten klinischen Studien nachgewiesen werden (Hanauer et al., 2002; Targan et al., 1997). Eine neuere Metaanalyse beziffert den Anteil der Patienten, bei denen unter Infliximab die Steroidmedikation abgesetzt werden kann, auf etwa ein Drittel derjenigen Patienten, die initial entsprechend behandelt wurden (Bultman et al., 2010). In Langzeit-Untersuchungen zur Infliximab-Therapie des MC liegen dieselben Werte mit 71–76% deutlich höher (Schnitzler et al., 2009; Sprakes et al., 2012). In der vorliegenden Analyse konnte bei 54% der Patienten die Steroidmedikation abgesetzt und bei weiteren 32% gesenkt werden. Damit ergibt

sich in diesem Zusammenhang wiederum eine Mittellage unserer Ergebnisse zwischen früheren Publikationen mit relativ geringer Effektivität und neueren Langzeitstudien mit vergleichsweise hohen Erfolgsquoten. Diese Situation wurde bereits bei der Diskussion der Abbruchgründe sowie der Wirksamkeit der IFX-Therapie erläutert (siehe Abschnitt 4.2.1 und 4.3). In Anbetracht der Tatsache, dass man die Steroidreduktion als einen indirekten Indikator für die Effektivität der IFX-Behandlung auffassen kann, sind folglich auch an dieser Stelle die vergleichsweise niedrigen Raten an durchgeführten Dosisintensivierungen und immunsupprimierenden Begleitmedikationen als wesentliche Erklärungsansätze ins Feld zu führen.

## 4.5 Nebenwirkungen

### 4.5.1 Infusionsreaktionen und Einflussfaktoren

Eine Antikörperbildung gegen Infliximab führt relativ häufig zu Nebenwirkungen im Sinne von Infusionsreaktionen. Ihr Auftreten wird durch eine episodische IFX-Therapie und das Fehlen einer immunsupprimierenden Begleittherapie begünstigt (Lichtenstein, 2013). Es wird zwischen akuten und verzögerten Reaktionen unterschieden (Seminerio et al., 2013).

In der vorliegenden Untersuchung waren 16 % der Patienten von einer akuten Infusionsreaktion betroffen. Dieser Wert liegt im Vergleich mit anderen Langzeitstudien im oberen Bereich. Lediglich eine belgische Arbeitsgruppe ermittelte mit 17 % ähnlich hohe Werte (Fidder et al., 2009). Die Häufigkeit einer zusätzlichen Immunsuppression war hier mit 59 % ähnlich gering wie bei uns (51 %). Eine Begleitmedikation mit AZA/MTX gilt als protektiver Faktor gegen das Auftreten von Infusionsreaktionen (Keshavarzian et al., 2007; Rudolph et al., 2008). Den geringeren Raten bei anderen Autoren könnten darüber hinaus zum Teil abweichende Definitionen zugrunde liegen (Eshuis et al., 2013; Seminerio et al., 2013; Sprakes et al., 2012).

Verzögerte Infusionsreaktionen kamen in unserem Patientengut häufiger vor (11 % vs. 2–8 %) als in vergleichbaren Studien (Chaparro et al., 2011; Fidder et al., 2009; Seminerio et al., 2013). Sie waren signifikant mit einer episodischen Verabreichungsweise korreliert und traten wahrscheinlich aus diesem Grund nur bis 2007 auf. Dies entspricht den Beobachtungen der bereits erwähnten belgischen Untersuchung (Fidder et al., 2009).

Weitere von uns identifizierte Risikofaktoren für das Auftreten von Infusionsreaktionen waren eine Erkrankungsdauer >7 Jahre, Baseline-Leukozytenzahl über dem Median und eine kombinierte Indikation (luminal plus fistulierend). Zwar gilt ein höheres Patientenalter gene-

rell als nebenwirkungsbegünstigend (Cottone et al., 2011; Seminerio et al., 2013). Angesichts der geringen Patientenzahl erscheint jedoch eine Interpretation dieser Ergebnisse nicht zielführend.

In der Zusammenschau ist bei konsequenter Berücksichtigung einer regelmäßigen IFX-Verabreichung sowie einer suffizienten immunsuppressiven Komedikation eine weitere Abnahme von Infusionsreaktionen auch in unserem Patientengut zu erwarten.

#### 4.5.2 Weitere Nebenwirkungen

Infusionsreaktionen im Rahmen der IFX-Therapie stellen üblicherweise ein gravierendes Ereignis dar, dass entsprechend zuverlässig dokumentiert wird. Die von uns erhobene Rate anderer Nebenwirkungen ist dagegen in hohem Ausmaß von der Berichterstattung des Patienten und der ärztlichen Dokumentation abhängig. Ein Vergleich absoluter Häufigkeiten erscheint daher retrospektiv nicht sinnvoll.

Einige der in unserer Kohorte aufgetretenen leichten Nebenwirkungen kamen gehäuft vor. Dies betraf virale/bakterielle Infekte, Müdigkeit, Exantheme, Arthralgien und gastroenterologische Symptome. Alle diese Phänomene sind geläufige Nebenwirkungen unter Infliximab (Fidder et al., 2009; Seminerio et al., 2013; Zabana et al., 2010).

Darüber hinaus kamen weitere relativ spezielle Begleiterscheinungen zur Beobachtung, darunter eine behandlungsbedürftige toxische Knochenmarksschädigung und eine freie Dickdarmperforation. Beides kann den selteneren, aber bereits bekannten Nebenwirkungen zugerechnet werden (Eshuis et al., 2012; Lim et al., 2013; Seiderer et al., 2004).

Der kanzerogene Effekt von Infliximab ist von großer Bedeutung und wurde vielfach untersucht. Bösartige Neubildungen traten im Rahmen der vorliegenden Arbeit in zwei Fällen (2%) auf. In vergleichbaren Studien sind zwischen 0% und 7% der Patienten betroffen, wobei diese Zahlen nicht zuletzt abhängig von der Länge des Follow-Ups sind (Eshuis et al., 2013; Seminerio et al., 2013; Teshima et al., 2009). In großen Untersuchungen konnte allenfalls ein gering erhöhtes Krebsrisiko festgestellt werden (Lichtenstein et al., 2012; Marehbian et al., 2009). In einer multizentrischen Langzeitstudie zeigte die Malignitätsrate bei MC-Patienten mit bzw. ohne Infliximab keinen signifikanten Unterschied (Biancone et al., 2011). Ein erhöhtes Risiko besteht allerdings für die Entwicklung von Non-Hodgkin-Lymphomen (Mackey et al., 2009; Mackey et al., 2007; Siegel et al., 2009).

Im Rahmen der vorliegenden Analyse verstarb keiner der Patienten im Beobachtungszeitraum. Dies entspricht weiteren Langzeiterhebungen, in denen abhängig vom Follow-Up von

einer Mortalität bis zu 6% berichtet wird, wobei der kausale Zusammenhang mit der IFX-Therapie in den meisten Fällen als geringgradig eingestuft wird (Seminerio et al., 2013; Teshima et al., 2009; Zabana et al., 2010).

## **5. Zusammenfassung**

Morbus Crohn (MC) ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, die jeden Abschnitt des Magen-Darm-Traktes befallen kann und zumeist im jungen Erwachsenenalter erstmalig auftritt. Da bislang keine kurative Therapie dieses Leidens bekannt ist, beschränkt sich das Behandlungsziel auf eine medikamentöse bzw. operative Symptomkontrolle. Im Falle eines Versagens der Standardmedikation kommt die Anwendung von Biologika, insbesondere von TNF- $\alpha$ -Blockern in Betracht. Seit 1999 steht in Europa der TNF- $\alpha$ -Antagonist Infliximab (Remicade®) zur Behandlung des MC zur Verfügung. Sein diesbezüglicher Einsatz ist Gegenstand zahlreicher Publikationen, darunter auch einigen Langzeitstudien.

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, die Infliximab-Therapie bei Patienten mit MC an der gastroenterologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Rostock zu evaluieren. Neben der Ermittlung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen waren insbesondere der Therapieverlauf sowie die Entwicklung von Begleitmedikation, Krankenhausaufenthalten und Operationsraten von Interesse. Zusätzlich wurden mögliche Einflussfaktoren auf die genannten Parameter untersucht.

Es erfolgte eine retrospektive Analyse der Ambulanzakten von 85 Patienten, bei denen aufgrund eines schwer kontrollierbaren MC mindestens einmal Infliximab verabreicht worden war. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich von September 1999 bis Juni 2011. Die Krankheitsaktivität wurde mithilfe des Crohn's Disease Activity Index (CDAI) bewertet.

Die erhaltenen Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Das Patientengut bestand zu 56% aus Frauen und die durchschnittliche Erkrankungsdauer bis zum Beginn der IFX-Therapie betrug 7,4 Jahre. Bei 59% der Patienten waren sowohl Dick- als auch Dünndarm befallen. Eine ausschließlich luminale Entzündungsaktivität war bei 66% der Patienten Therapieindikation. Es wurden durchschnittlich 11,2 Infusionen pro Patient verabreicht (insgesamt 954 Infusionen).

Die Aufnahme der IFX-Therapie führte bei 88% der Patienten zu einem klinischen Ansprechen (Voll- oder Teilremission). Für die Therapieansprecher lag die Remissionswahrscheinlichkeit im Verlauf der Infliximab-Therapie bei 71% nach einem Jahr, 55% nach zwei Jahren,

45% nach drei Jahren und 36% nach fünf Jahren. Als signifikante Einflussfaktoren identifizierten wir neben einem über dem Median liegenden Baseline-CRP-Wert das Auftreten einer oder mehrerer enteralen Stenosen vor Beginn der IFX-Therapie. Darüber hinaus war die durchschnittliche Therapiedauer von Patienten mit Azathioprin als Begleitmedikation signifikant länger als ohne dieselbe (34,6 vs. 15,7 Monate).

Die IFX-Therapie wurde bei 79% der Patienten während des Beobachtungszeitraums beendet. Die häufigsten Abbruchgründe stellten eine Unverträglichkeit (26%) und ein Wirkungsverlust dar (21%). 15% der Patienten konnten Infliximab aufgrund einer anhaltenden Remission erfolgreich absetzen.

Die Operationsrate sank in unserem Patientengut von vor Beginn der IFX-Therapie (9,12 Eingriffe/100 Patientenjahre) zu danach (8,03) signifikant ab. Als Einflussfaktoren zeigten sich ein unter dem Median liegender Baseline-CRP-Wert und das anamnestische Vorliegen intestinaler Komplikationen vor Beginn der Therapie (beide  $p < 0,05$ ).

Darüber hinaus konnte bei 54% der Patienten die Steroidmedikation abgesetzt und bei weiteren 32% gesenkt werden, die initiale Dosisreduktion war dabei signifikant ( $p < 0,05$ ).

Die durchschnittliche Anzahl von Krankenhaustagen pro Patient sank von 8,5 (12 Monate vor IFX-Beginn) auf 4,0 (12 Monate nach IFX-Beginn). Dies entsprach einer Reduktion um 53% und war signifikant.

Akute bzw. verzögerte Infusionsreaktionen betrafen 16% bzw. 11% der Patienten. Es traten keine bisher unbekanntes Nebenwirkungen auf. Bei zwei Patienten wurde ein Malignom diagnostiziert, ein Sterbefall wurde nicht verzeichnet.

Zusammenfassend kann Infliximab eine gute Wirksamkeit bei akzeptablem Nebenwirkungsprofil attestiert werden. Eine exakte Indikationsstellung und enge Betreuung der Patienten ist unerlässlich. Die regelmäßige IFX-Verabreichung, das Ausschöpfen der Möglichkeit der Dosisintensivierung sowie eine suffiziente immunsuppressive Komedikation können zu einer weiteren Optimierung der Therapie beitragen.



## 6. Literatur

- 1: Abraham C, Cho J.H. Inflammatory Bowel Disease. *New England Journal of medicine*. 2009; 2066–2078
- 2: Andersson P, Olaison G, Hallböök O, Sjö Dahl R. Segmental resection or subtotal colectomy in Crohn's colitis? *Diseases of the colon and rectum*. 2002; 45: 47–53
- 3: Arnott ID, McNeill G, Satsangi J. An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17: 1451–1457
- 4: Autschbach F. Pathologie der CED; In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen*. 2nd. Stuttgart: Thieme Verlag. 2009: 144–159
- 5: Autschbach F, Braunstein J, Helmke B, Zuna I, Schürmann G, Niemi ZI, Wallich R, Otto HF, Meuer SC. In situ expression of interleukin-10 in noninflamed human gut and in inflammatory bowel disease. *The American journal of pathology*. 1998; 153: 121–130
- 6: Bader FG, Roblick UJ, Bruch H. Minimal-invasive Chirurgie bei CED; In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen*. 2nd. Stuttgart: Thieme Verlag. 2009: 356–361
- 7: Baert F, Noman M, Vermeire Sea. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *New England Journal of medicine*. 2003; 348: 601–608
- 8: Bargiggia S, Maconi G, Elli M, Molteni P, Ardizzone S, Parente F, Todaro I, Greco S, Manzionna G, Bianchi Porro G. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. *Journal of clinical gastroenterology*. 2003; 36: 417–420
- 9: Barnes PJ, Adcock I. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *Trends in pharmacological sciences*. 1993; 14: 436–441
- 10: Baumgart DC, Metzke D, Schmitz J, Scheffold A, Sturm A, Wiedenmann B, Dignass AU. Patients with active inflammatory bowel disease lack immature peripheral blood plasmacytoid and myeloid dendritic cells. *Gut*. 2005; 54: 228–236
- 11: Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008: CD006893
- 12: Benchimol EI, Seow CH, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2009: CD002913
- 13: Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2008: CD006792
- 14: Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity reviews*. 2014; 13: 24–30
- 15: Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Annals of surgery*. 2000; 231: 38–45
- 16: Bernstein CN, Loftus EV, Ng SC, Lakatos PL, Moum B. Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. *Gut*. 2012; 61: 622–629
- 17: Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. *National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology*. 1976; 70: 439–444
- 18: Biancone L, Petruzzello C, Orlando A, Kohn A, Ardizzone S, Daperno M, Angelucci E, Castiglione F, D'Inca R, Zorzi F, Papi C, Meucci G, Riegler, Gabriele; Sica, Giuseppe; Rizzello, Fernando; Mocciaro, Filippo; Onali, Sara; Calabrese, Emma; Cottone, Mario; Pallone, Francesco. Cancer in Crohn's Disease patients treated with infliximab: a long-term multicenter matched pair study. *Inflammatory bowel diseases*. 2011; 17: 758–766
- 19: Boirivant M, Marini M, Di Felice G, Pronio AM, Montesani C, Tersigni R, Strober W. Lamina propria T cells in Crohn's disease and other gastrointestinal inflammation show defective CD2 pathway-induced apoptosis. *Gastroenterology*. 1999; 116: 557–565
- 20: Buisson A, Chevaux J, Allen PB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012; 35: 625–633
- 21: Bultman E, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Systematic review: steroid withdrawal in anti-TNF-treated patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010; 32: 313–323
- 22: Burgdorf W. Cutaneous manifestations of Crohn's disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1981; 5: 689–695
- 23: Burke JP, Velupillai Y, O'Connell PR, Coffey JC. National trends in intestinal resection for Crohn's disease in the post-biologic era. *International journal of colorectal disease*. 2013; 28: 1401–1406

- 24: Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1989; 34: 1841–1854
- 25: Card T. Commentary: is CRP ready for use to indicate response or remission with infliximab in Crohn's? *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012; 35: 960-1; discussion 961-2
- 26: Chaparro M, Andreu M, Barreiro-de Acosta M, García-Planella E, Ricart E, Domènech E, Esteve M, Merino O, Nos P, Peñalva M, Gisbert JP. Effectiveness of infliximab after adalimumab failure in Crohn's disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2012a; 18: 5219–5224
- 27: Chaparro M, Martínez-Montiel P, van Domselaar M, Bermejo F, Pérez-Calle JL, Casis B, Román AL, Algaba A, Maté J, Gisbert JP. Intensification of infliximab therapy in Crohn's disease: efficacy and safety. *Journal of Crohn's & colitis*. 2012b; 6: 62–67
- 28: Chaparro M, Panes J, García V, Mañosa M, Esteve M, Merino O, Andreu M, Gutierrez A, Gomollón F, Cabriada JL, Montoro MA, Mendoza JL; Nos, Pilar; Gisbert, Javier P. Long-term durability of infliximab treatment in Crohn's disease and efficacy of dose "escalation" in patients losing response. *Journal of clinical gastroenterology*. 2011; 45: 113–118
- 29: Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, Plevy S. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *The American journal of gastroenterology*. 2003; 98: 1315–1324
- 30: Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch Wea. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *New England Journal of medicine*. 2010; 362: 1383–1395
- 31: Costa J, Magro F, Caldeira D, Alarcão J, Sousa R, Vaz-Carneiro A. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases*. 2013; 19: 2098–2110
- 32: Cottone M, Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, Guidi L, D'Inca R, Bossa F, Angelucci E, Biancone L, Gionchetti P, Ardizzone S, Papi C; Fries, Walter; Danese, Silvio; Riegler, Gabriele; Cappello, Maria; Castiglione, Fabiana; Annese, Vito; Orlando, Ambrogio. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011; 9: 30–35
- 33: Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis; pathological and clinical entity. *JAMA*. 1932; 99: 1323–1329
- 34: Cruickshank SM, McVay LD, Baumgart DC, Felsburg PJ, Carding SR. Colonic epithelial cell mediated suppression of CD4 T cell activation. *Gut*. 2004; 53: 678–684
- 35: D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, Hanauer SB, Herfarth H, Hommes DW, Kamm M, Löfberg R, Quary A; Sands, Bruce; Sood, A.; Watermeyer, G.; Watermeyer, G.; Lashner, Bret; Lémann, Marc; Plevy, Scott; Reinisch, Walter; Schreiber, Stefan; Siegel, Corey; Targan, Stephen; Watanabe, M.; Feagan, Brian; Sandborn, William J.; Colombel, Jean Frédéric; Travis, Simon. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *The American journal of gastroenterology*. 2011; 106: 199-212; quiz 213
- 36: D'Souza S, Levy E, Mack D, Israel D, Lambrette P, Ghadirian P, Deslandres C, Morgan K, Seidman EG, Amre DK. Dietary patterns and risk for Crohn's disease in children. *Inflammatory bowel diseases*. 2008; 14: 367–373
- 37: Duchmann R. Klinik der extraintestinalen Manifestationen und assoziierten Erkrankungen; In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. 2nd. Stuttgart: Thieme Verlag. 2009: 94–100
- 38: Duricova D, Pedersen N, Elkjaer M, Gamborg M, Munkholm P, Jess T. Overall and cause-specific mortality in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based studies. *Inflammatory bowel diseases*. 2010; 16: 347–353
- 39: Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet*. 1990; 336: 357–359
- 40: Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Extracolonic malignancies in inflammatory bowel disease. *Cancer*. 1991; 67: 2015–2019
- 41: Emmrich J. Labordiagnostik; In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. 2nd. Stuttgart: Thieme Verlag. 2009: 130–134
- 42: Emmrich J, Jaster R. Autoimmune diseases in gastroenterology. *Current pharmaceutical design*. 2012; 18: 4542–4545
- 43: Eshuis EJ, Griffioen GHMJ, Stokkers PCF, Ubbink DT, Bemelman WA. Anti tumour necrosis factor as risk factor for free perforations in Crohn's disease? A case-control study. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2012; 14: 578–584
- 44: Eshuis EJ, Peters CP, van Bodegraven AA, Bartelsman JF, Bemelman W, Fockens P, D'Haens GRAM, Stokkers PCF, Ponsioen CY. Ten years of infliximab for Crohn's disease: outcome in 469 patients from 2 tertiary referral centers. *Inflammatory bowel diseases*. 2013; 19: 1622–1630
- 45: Eshuis EJ, Slors JFM, Stokkers PCF, Sprangers MAG, Ubbink DT, Cuesta MA, Pierik EGJM, Bemelman WA. Long-term outcomes following laparoscopically assisted versus open ileocolic resection for Crohn's disease. *The British journal of surgery*. 2010; 97: 563–568

- 46: Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology*. 1975; 68: 627–635
- 47: Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaeert S, Henckaerts L, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut*. 2009; 58: 501–508
- 48: Fiorino G, Szabò H, Fries W, Malesci A, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Adalimumab in Crohn's disease: tips and tricks after 5 years of clinical experience. *Current medicinal chemistry*. 2011; 18: 1230–1238
- 49: Franzè E, Caruso R, Stolfi C, Sarra M, Cupi ML, Ascolani M, Sedda S, Antenucci C, Ruffa A, Caprioli F, MacDonald TT, Pallone F; Monteleone, Giovanni. High expression of the "A Disintegrin And Metalloprotease" 19 (ADAM19), a sheddase for TNF- $\alpha$  in the mucosa of patients with inflammatory bowel diseases. *Inflammatory bowel diseases*. 2013; 19: 501–511
- 50: Frey BM, Frey FJ. Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. *Clinical pharmacokinetics*. 1990; 19: 126–146
- 51: Gasche C. Extraintestinale Manifestationen der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. *Chir Gastroenterol (Chirurgische Gastroenterologie)*. 1998; 14: 120–125
- 52: 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. *Inflammatory bowel diseases*. 2000; 6: 8–15
- 53: Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1995; 37: 668–673
- 54: Goebell H, Dirks E, Förster S, Strey B, Quebe-Fehling E. A prospective analysis of the incidence and prevalence of Crohn's disease in an urban population in Germany. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 1994; 6: 1039–1045
- 55: Gonzaga JE, Ananthakrishnan AN, Issa M, Beaulieu DB, Skaros S, Zadvornova Y, Johnson K, Otterson MF, Binion DG. Durability of infliximab in Crohn's disease: a single-center experience. *Inflammatory bowel diseases*. 2009; 15: 1837–1843
- 56: González-Lama Y, López-San Román A, Marín-Jiménez I. Open-label infliximab therapy in Crohn's disease: a long-term multicenter study of efficacy, safety and predictors of response. *Gastroenterol Hepatol.* 2008; 31: 421–426
- 57: Hanauer SB, Feagan B, Lichtenstein GRea. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002; 359: 1541–1549
- 58: Herfarth H. Bildgebende Verfahren: Computertomografie, Kernspintomografie, Szintigrafie; In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. 2nd. Stuttgart: Thieme Verlag. 2009: 160–170
- 59: Hoentjen F, Haarhuis BJT, Drenth JPH, Jong DJ de. Elective switching from infliximab to adalimumab in stable Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2013; 19: 761–766
- 60: Hoffmann JC. Medikamentöse Therapie in Orientierung an der Klinik: Morbus Crohn; In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. 2nd. Stuttgart: Thieme Verlag. 2009: 219–232
- 61: Hoffmann JC, Preiss JC, Autschbach F, Buhr HJ, Häuser W, Herrlinger K, Höhne W, Koletzko S, Krieglstein CF, Kruis W, Mattes H, Moser G; Reinshagen, M.; Rogler, G.; Schreiber, S.; Schreyer, A. G.; Sido, B.; Siegmund, B.; Stallmach, A.; Bokemeyer, B.; Stange, E. F.; Zeitz, M. S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn". *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2008; 46: 1094–1146
- 62: Holtmann M, Neurath M. Intestinales Immunsystem; In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. 2nd. Stuttgart: Thieme Verlag. 2009: 32–53
- 63: Holtmann MH, Schütz M, Galle PR, Neurath MF. Functional relevance of soluble TNF-alpha, transmembrane TNF-alpha and TNF-signal transduction in gastrointestinal diseases with special reference to inflammatory bowel diseases. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2002; 40: 587–600
- 64: Huang ML, Ran ZH, Shen J, Li XB, Xu XT, Xiao SD. Efficacy and safety of adalimumab in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Journal of digestive diseases*. 2011; 12: 165–172
- 65: Inohara N, Núñez G. NODs: intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis. *Nature reviews. Immunology*. 2003; 3: 371–382
- 66: Jackman RM, Moody DB, Porcelli SA. Mechanisms of lipid antigen presentation by CD1. *Critical reviews in immunology*. 1999; 19: 49–63
- 67: Jehle EC. Strategien zur Beherrschung des Rezidivs bei Morbus Crohn; In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. 2nd. Stuttgart: Thieme Verlag. 2009: 319–324
- 68: Jess T, Riis L, Jespersgaard C, Hougs L, Andersen PS, Orholm MK, Binder V, Munkholm P. Disease concordance, zygosity, and NOD2/CARD15 status: follow-up of a population-based cohort of Danish twins with inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2005; 100: 2486–2492

- 69: Jürgens M, Mahachie John JM, Cleyne I, Schnitzler F, Fidler H, van Moerkercke W, Ballet V, Noman M, Hoffman I, van Assche G, Rutgeerts PJ, van Steen K; Vermeire, Severine. Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011; 9: 421-7.e1
- 70: Katz L, Gisbert JP, Manoogian B, Lin K, Steenholdt C, Mantzaris GJ, Atreja A, Ron Y, Swaminath A, Shah S, Hart A, Lakatos PL; Ellul, Pierre; Israeli, Eran; Svendsen, Mads Naundrup; van der Woude, C. Janneke; Katsanos, Konstantinos H.; Yun, Laura; Tsianos, Epameinondas V.; Nathan, Torben; Abreu, Maria; Dotan, Iris; Lashner, Bret; Brynskov, Jorn; Terdiman, Jonathan P.; Higgins, Peter D. R.; Chaparro, Maria; Ben-Horin, Shomron. Doubling the infliximab dose versus halving the infusion intervals in Crohn's disease patients with loss of response. *Inflammatory bowel diseases*. 2012; 18: 2026–2033
- 71: Keane J, Gershon S, Wise RPea. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *New England Journal of medicine*. 2001; 345: 1098–1104
- 72: Keshavarzian A, Mayer L, Salzberg B, Garone M, Finkelstein W, Cappa J, Brand M, Hain J, Zelinger D, Hegedus R, Diamond RH, Campbell U; Lane, Christi; Stang, Paul; Watson, John; Cominelli, Fabio. A multicenter retrospective experience of infliximab in Crohn's disease patients: infusion reaction rates and treatment persistency. *Gastroenterology & hepatology*. 2007; 3: 381–390
- 73: Klotz U. Clinical pharmacokinetics of sulphasalazine, its metabolites and other prodrugs of 5-aminosalicylic acid. *Clinical pharmacokinetics*. 1985; 10: 285–302
- 74: Klump B. CED-assoziierte kolorektale Karzinome: Prävention und Überwachungsstrategien; In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. 2nd. Stuttgart: Thieme Verlag. 2009: 101–109
- 75: Koloski NA, Bret L, Radford-Smith G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: a critical review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 165–173
- 76: Kucharzik T. Intestinale Barriere; In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. 2nd. Stuttgart: Thieme Verlag. 2009: 54–65
- 77: Kühn F, Holle A, Emmrich J. Retrospektive Analyse der Therapie des Morbus Crohn mit Infliximab [supplement]. *Z Gastroenterol*. 2009; 47: 999
- 78: Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006; 24: 1507–1523
- 79: Lakatos L, Mester G, Erdélyi Z, Balogh M, Szipócs I, Kamarás G, Lakatos PL. Epidemiology of inflammatory bowel diseases in Veszprém county of Western Hungary between 1977 and 2001. *Orvosi hetilap*. 2003; 144: 1819–1827
- 80: Lee JC, Parkes M. Genome-wide association studies and Crohn's disease. *Briefings in functional genomics*. 2011; 10: 71–76
- 81: Lémann M, Zenjari T, Bouhnik Y, Cosnes J, Mesnard B, Rambaud JC, Modigliani R, Cortot A, Colombel JF. Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity. *The American journal of gastroenterology*. 2000; 95: 1730–1734
- 82: Leombruno JP, Nguyen GC, Grootendorst P, Juurlink D, Einarson T. Hospitalization and surgical rates in patients with Crohn's disease treated with infliximab: a matched analysis. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2011; 20: 838–848
- 83: Lichtenstein GR. Comprehensive review: antitumor necrosis factor agents in inflammatory bowel disease and factors implicated in treatment response. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2013; 6: 269–293
- 84: Lichtenstein GR, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Sands BE, Diamond RH, Blank M, Montello J, Tang L, Cornillie F, Colombel J. A pooled analysis of infections, malignancy, and mortality in infliximab- and immunomodulator-treated adult patients with inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2012; 107: 1051–1063
- 85: Lichtenstein GR, Stein RB, Lewis JDea. Response to infliximab is decreased in the presence of intestinal strictures in patients with Crohn's disease. (Abstract). *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 2676
- 86: Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005; 128: 862–869
- 87: Lim CS, Moon W, Park SJ, Park M in, Kim HH, Kim JB, Choi JM, Chang HK, Lee SH. A rare case of free bowel perforation associated with infliximab treatment for stricturing Crohn's disease. *The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi*. 2013; 62: 169–173
- 88: Lin KK, Velayos F, Fisher E, Terdiman JP. Durability of infliximab dose intensification in Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences*. 2012; 57: 1013–1019
- 89: Lin Z, Bai Y, Zheng P. Meta-analysis: efficacy and safety of combination therapy of infliximab and immunosuppressives for Crohn's disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2011; 23: 1100–1110
- 90: Lindsay JO, Chipperfield R, Giles A, Wheeler C, Orchard T. A UK retrospective observational study of clinical outcomes and healthcare resource utilisation of infliximab treatment in Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013; 38: 52–61

- 91: Loftus CG, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ, Sandborn WJ. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota. 1940-2000. *Inflammatory bowel diseases*. 2007; 13: 254–261
- 92: Loftus EV, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology clinics of North America*. 2002; 31: 1–20
- 93: Lönnkvist MH, Theodorsson E, Holst M, Ljung T, Hellström PM. Blood chemistry markers for evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease during infliximab therapy. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2011; 46: 420–427
- 94: Loomes DE, Teshima C, Jacobs P, Fedorak RN. Health care resource use and costs in Crohn's disease before and after infliximab therapy. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2011; 25: 497–502
- 95: Louis E, Mary J, Vernier-Massouille G, Grimaud J, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas J, Pillant H, Picon L, Veyrac M, Flamant M, Savoye G; Jian, Raymond; Devos, Martine; Porcher, Raphaël; Paintaud, Gilles; Piver, Eric; Colombel, Jean-Frédéric; Lemann, Marc. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology*. 2012; 142: 63-70.e5; quiz e31
- 96: Mackey AC, Green L, Leptak C, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease: update. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2009; 48: 386–388
- 97: Mackey AC, Green L, Liang L, Dinndorf P, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2007; 44: 265–267
- 98: Magro F, Rodrigues-Pinto E, Santos-Antunes J, Vilas-Boas F, Lopes S, Nunes A, Camila-Dias C, Macedo G. High C-reactive protein in Crohn's disease patients predicts nonresponse to infliximab treatment. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013: [Epub ahead of print]
- 99: Malchow H, Küster B, Scheurlen M, Daiss W, Schmitz-Moormann P. Lokalisation und Ausdehnung des Morbus Crohn bei der Erstdiagnose. *Medizinische Klinik (Munich, Germany : 1983)*. 1987; 82: 140–145
- 100: Marchal L, D'Haens G, van Assche Gea. The risk of post-operative complications associated with infliximab therapy for Crohn's disease: a controlled cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 19: 749–754
- 101: Marebian J, Arrighi HM, Hass S, Tian H, Sandborn WJ. Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology*. 2009; 104: 2524–2533
- 102: Matsuoka K, Kanai T. Mechanism and therapeutic strategy of secondary failure to anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  monoclonal antibody treatment for Crohn's disease. *Digestion*. 2013; 88: 17–19
- 103: May E, Märker-Hermann E, Wittig BM, Zeitz M, Zum Meyer Büschenfelde KH, Duchmann R. Identical T-cell expansions in the colon mucosa and the synovium of a patient with enterogenic spondyloarthritis. *Gastroenterology*. 2000; 119: 1745–1755
- 104: Medrano LM, Taxonera C, Márquez A, Barreiro-de Acosta M, Gómez-García M, González-Artacho C, Pérez-Calle JL, Bermejo F, Lopez-Sanromán A, Martín Arranz MD, Gisbert JP, Mendoza JL; Martín, J.; Urcelay, E.; Núñez, C. Role of TNFRSF1B polymorphisms in the response of Crohn's disease patients to infliximab. *Human immunology*. 2013: [Epub ahead of print]
- 105: Miheller P, Kiss LS, Lorinczy K, Lakatos PL. Anti-TNF trough levels and detection of antibodies to anti-TNF in inflammatory bowel disease: are they ready for everyday clinical use? Expert opinion on biological therapy. 2012; 12: 179–192
- 106: Molnár T, Lakatos PL, Farkas K, Nagy F, Szepes Z, Miheller P, Horváth G, Papp M, Palatka K, Nyári T, Bálint A, Lőrinczy K; Wittmann, T. Predictors of relapse in patients with Crohn's disease in remission after 1 year of biological therapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013; 37: 225–233
- 107: Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2013; 108: 40-7; quiz 48
- 108: Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2001; 15: 1699–1708
- 109: O'Riordan JM, O'Connor BI, Huang H, Victor JC, Gryfe R, MacRae HM, Cohen Z, McLeod RS. Long-term outcome of colectomy and ileorectal anastomosis for Crohn's colitis. *Diseases of the colon and rectum*. 2011; 54: 1347–1354
- 110: 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: 917–923
- 111: Parsi MA, Achkar JP, Richardson Sea. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002; 123: 707–713
- 112: Peyrin-Biroulet L, Laclotte C, Bigard M. Adalimumab maintenance therapy for Crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007; 25: 675–680

- 113: Preiß J, Siegmund B. Biologika bei CED; In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. 2nd. Stuttgart: Thieme Verlag. 2009: 212–218
- 114: Present D, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *New England Journal of medicine*. 1999; 340: 1398–1405
- 115: Protzer U, Duchmann R, Höhler T, Hitzler W, Ewe K, Wanitschke R, Zum Meyer Büschenfelde KH, Märker-Hermann E. Enteropathische Spondarthritis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen: Prävalenz, Befallsmuster und HLA-Assoziation. *Medizinische Klinik (Munich, Germany)* : 1983). 1996; 91: 330–335
- 116: Radon K, Windstetter D, Poluda AL, Mueller B, Mutius E von, Koletzko S. Contact with farm animals in early life and juvenile inflammatory bowel disease: a case-control study. *Pediatrics*. 2007; 120: 354–361
- 117: Raible A, Graepler F. Endoskopie; In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. 2nd. Stuttgart: Thieme Verlag. 2009: 135–143
- 118: Reinisch W, Wang Y, Oddens BJ, Link R. C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn's disease: a post-hoc analysis from ACCENT I. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012; 35: 568–576
- 119: Reinshagen M. Klinik des Morbus Crohn; In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. 2nd. Stuttgart: Thieme Verlag. 2009: 68–81
- 120: Riis L, Vind I, Vermeire S, Wolters F, Katsanos K, Politi P, Freitas J, Mouzas IA, O'Morain C, Ruiz-Ochoa V, Odes S, Binder V; Munkholm, Pia; Moun, Bjørn; Stockbrügger, Reinhold; Langholz, Ebbe. The prevalence of genetic and serologic markers in an unselected European population-based cohort of IBD patients. *Inflammatory bowel diseases*. 2007; 13: 24–32
- 121: Rinaudo-Gaujous M, Paul S, Tedesco ED, Genin C, Roblin X, Peyrin-Biroulet L. Review article: biosimilars are the next generation of drugs for liver and gastrointestinal diseases. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013; 38: 914–924
- 122: Rogler G. Klassifikationen, Indizes und Aktivitätsbeurteilung; In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. 2nd. Stuttgart: Thieme Verlag. 2009: 171–178
- 123: Rosenfeld G, Qian H, Bressler B. The risks of post-operative complications following pre-operative infliximab therapy for Crohn's disease in patients undergoing abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013; 7: 868–877
- 124: Rosh JR, Gross T, Mamula P, Griffiths A, Hyams J. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: a cautionary tale? *Inflammatory bowel diseases*. 2007; 13: 1024–1030
- 125: Rosman AS, Melis M, Fichera A. Metaanalysis of trials comparing laparoscopic and open surgery for Crohn's disease. *Surgical endoscopy*. 2005; 19: 1549–1555
- 126: Rudolph SJ, Weinberg DI, McCabe RP. Long-term durability of Crohn's disease treatment with infliximab. *Digestive diseases and sciences*. 2008; 53: 1033–1041
- 127: Rungoe C, Langholz E, Andersson M, Basit S, Nielsen NM, Wohlfahrt J, Jess T. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979-2011. *Gut*. 2013. Epub ahead of print.
- 128: Rutgeerts P. Review article: efficacy of infliximab in Crohn's disease--induction and maintenance of remission. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999; 13: 9–15
- 129: Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, Mayer L, van Hogezaand RA, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999; 117: 761–769
- 130: Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, Patel K, Wolf DC, Safdi M, Colombel JF, Lashner B, Hanauer SB. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointestinal endoscopy*. 2006a; 63: 433-42; quiz 464
- 131: 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*. 2004; 126: 402–413
- 132: Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease-- seven years on. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006b; 23: 451–463
- 133: Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Predicting the response to infliximab from trough serum levels. *Gut*. 2010; 59: 7–8
- 134: 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 of systematic reviews (Online)*. 2000: CD000545
- 135: Sandborn WJ. The future of inflammatory bowel disease therapy: where do we go from here? *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2012; 30 Suppl 3: 140–144

- 136: Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, Bloomfield R, Schreiber S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 2007a; 357: 228–238
- 137: Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel J, 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. *Annals of internal medicine*. 2007b; 146: 829–838
- 138: Sandborn WJ, Schreiber S, Feagan BG, Rutgeerts P, Younes ZH, Bloomfield R, Coteur G, Guzman JP, D'Haens GR. Certolizumab pegol for active Crohn's disease: a placebo-controlled, randomized trial. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011; 9: 670-678.e3
- 139: Sandler RS, Jordan MC, Kupper LL. Development of a Crohn's index for survey research. *Journal of clinical epidemiology*. 1988; 41: 451–458
- 140: Sands BE. Inflammatory bowel disease: past, present, and future. *J Gastroenterol*. 2007; 42: 16–25
- 141: Sands BE, Anderson FH, Bernstein C, Chey WY, Feagan BGea. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *New England Journal of medicine*. 2004; 350: 876–885
- 142: Schnitzler F, Fidder H, Ferrante Mea. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut*. 2009; 58: 492–500
- 143: Schreyer AG, Seitz J, Feuerbach S, Rogler G, Herfarth H. Modern imaging using computer tomography and magnetic resonance imaging for inflammatory bowel disease (IBD) AU1. *Inflammatory bowel diseases*. 2004; 10: 45–54
- 144: Schwartz DA, Loftus EV, 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
- 145: Seiderer J, Göke B, Ochsenkühn T. Safety aspects of infliximab in inflammatory bowel disease patients. A retrospective cohort study in 100 patients of a German University Hospital. *Digestion*. 2004; 70: 3–9
- 146: Seminerio JL, Loftus EV, Colombel J, Thapa P, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease: the first 500 patients followed up through 2009. *Digestive diseases and sciences*. 2013; 58: 797–806
- 147: Shaffer VO, Wexner SD. Surgical management of Crohn's disease. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie*. 2013; 398: 13–27
- 148: 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: 690–697
- 149: Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009; 7: 874–881
- 150: Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Feagan BG, Nietert PJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology*. 1999; 117: 49–57
- 151: Sprakes MB, Ford AC, Soares NC, Warren L, Greer D, Donnellan CF, Jennings JSR, Everett SM, Hamlin PJ. Costs of care for Crohn's disease following the introduction of infliximab: a single-centre UK experience. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010; 32: 1357–1363
- 152: Sprakes MB, Ford AC, Warren L, Greer D, Hamlin J. Efficacy, tolerability, and predictors of response to infliximab therapy for Crohn's disease: a large single centre experience. *Journal of Crohn's & colitis*. 2012; 6: 143–153
- 153: Stange EF, Brüning A, Gersemann M. Krankheitsbild; In: Stange EF: *Colitis ulcerosa - Morbus Crohn*. 3rd. Bremen: UNI-MED-Verlag. 2009: 39–47
- 154: Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, Barakauskiene A, Villanacci V, Herbay A von, Warren BF, Gasche C, Tilg H; Schreiber, Stefan W.; Schölmerich, J.; Reinisch, W. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006; 55 Suppl 1: i1-15
- 155: Stichtenoth DO. Pharmakologie der Substanzgruppen; In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen*. 2nd. Stuttgart: Thieme Verlag. 2009: 183–198
- 156: Su C, Lichtenstein GR. Are there predictors of Remicade treatment success or failure? *Adv Drug Deliv Rev*. 2005; 57: 237–245
- 157: Targan SR, Hanauer SB, van Deventer Sjea. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *New England Journal of medicine*. 1997; 337: 1029–1035
- 158: Tavela Veloso F. Review article: skin complications associated with inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004; 20 Suppl 4: 50–53

- 159: Taxonera C, Rodrigo L, Casellas F, Calvet X, Gómez-Camacho F, Ginard D, Castro M, Castro L, Ponce M, Martínez-Montiel P, Ricart E, Gisbert JP; López-San Román, Antonio; Morales, José M.; Casado, Miguel A. Infliximab maintenance therapy is associated with decreases in direct resource use in patients with luminal or fistulizing Crohn's disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2009; 43: 950–956
- 160: Teshima CW, Thompson A, Dhanoa L, Dieleman LA, Fedorak RN. Long-term response rates to infliximab therapy for Crohn's disease in an outpatient cohort. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2009; 23: 348–352
- 161: Tilney HS, Constantinides VA, Heriot AG, Nicolaou M, Athanasiou T, Ziprin P, Darzi AW, Tekkis PP. Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohn's disease: a metaanalysis. *Surgical endoscopy*. 2006; 20: 1036–1044
- 162: 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. *Inflammatory bowel diseases*. 1999; 5: 79–84
- 163: Timmer A, Goebell H. Incidence of ulcerative colitis. 1980-1995. A prospective study in an urban population in Germany. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 1999; 37: 1079–1084
- 164: Tirpitz C von, Pischulti G, Klaus J, Rieber A, Brückel J, Böhm BO, Adler G, Reinshagen M. Pathologische Knochendichte bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen—Prävalenz und Risikofaktoren. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 1999; 37: 5–12
- 165: Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacology & therapeutics*. 2008; 117: 244–279
- 166: Travis SPL, Stange E, Lémann Mea. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*. 2006; 55: 16–35
- 167: Trimborn CP. Sonografie; In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. 2nd. Stuttgart: Thieme Verlag. 2009: 165–170
- 168: Tromm A, May D, Almus E, Voigt E, Greving I, Schwegler U, Griga T. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2001; 39: 137–144
- 169: Turner D, Lev-Tzion R. Understanding infliximab in Crohn's disease: the long-term outcomes. *Digestive diseases and sciences*. 2013; 58: 604–607
- 170: Umeno J, Asano K, Matsushita T, Matsumoto T, Kiyohara Y, Iida M, Nakamura Y, Kamatani N, Kubo M. Meta-analysis of published studies identified eight additional common susceptibility loci for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2011; 17: 2407–2415
- 171: Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, Har-Noy O, Kopylov U, Eliakim R, Ben-Horin S. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut*. 2013: [Epub ahead of print]
- 172: van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, Ternant D, Watier H, Paintaud G, Rutgeerts P. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2008; 134: 1861–1868
- 173: van Assche G, Vermeire S, Ballet V, Gabriels F, Noman M, D'Haens G, Claessens C, Humblet E, Vande Casteele N, Gils A, Rutgeerts P. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut*. 2012; 61: 229–234
- 174: van Buck Overstraeten A de, Wolthuis A, D'Hoore A. Surgery for Crohn's disease in the era of biologicals: a reduced need or delayed verdict? *World journal of gastroenterology : WJG*. 2012; 18: 3828–3832
- 175: van der Heide F, Dijkstra A, Weersma RK, Albersnagel FA, van der Logt EMJ, Faber KN, Sluiter WJ, Kleibeuker JH, Dijkstra G. Effects of active and passive smoking on disease course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2009; 15: 1199–1207
- 176: van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN, Woody J. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology*. 1995; 109: 129–135
- 177: van Loo ES, Dijkstra G, Ploeg RJ, Nieuwenhuijs VB. Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2012; 6: 637–646
- 178: Vande Casteele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P, Vermeire S. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *The American journal of gastroenterology*. 2013; 108: 962–971
- 179: Vermeire S, Noman M, van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007; 56: 1226–1231
- 180: Waugh AWG, Garg S, Matic K, Gramlich L, Wong C, Sadowski DC, Millan M, Bailey R, Todoruk D, Cherry R, Teshima CW, Dieleman L; Fedorak, R. N. Maintenance of clinical benefit in Crohn's disease patients after discontinuation of infliximab: long-term follow-up of a single centre cohort. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010; 32: 1129–1134



- 181: 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, E. F. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression. *Gut*. 2004; 53: 1658–1664
- 182: Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *American family physician*. 2011; 84: 1365–1375
- 183: Zabana Y, Domènech E, Mañosa M, Garcia-Planella E, Bernal I, Cabré E, Gassull MA. Infliximab safety profile and long-term applicability in inflammatory bowel disease: 9-year experience in clinical practice. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010; 31: 553–560
- 184: Zoccali M, Fichera A. Current laparoscopic management of inflammatory bowel disease. *Minerva chirurgica*. 2011; 66: 589–601

## **7. Anhang**

### **7.1 Publizierter Abstract (Vortrag Visceralmedizin 2013, Nürnberg)**

Kühn F, Timmermann N, Emmrich J, Klar E, Lamprecht G. Langzeitergebnisse zur Therapie des Morbus Crohn mit Infliximab - begünstigender Einfluss von Azathioprin als Co-Medikation auf den langfristigen Therapieerfolg. Z Gastroenterol 2013; 51: 872 (Supplement)

## 7.2 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

<b>Tab. 1:</b> CDAI Berechnungsschlüssel .....	6
<b>Tab. 2:</b> Begleiterkrankungen .....	31
<b>Tab. 3:</b> Weitere immunsupprimierende Medikation vor Infliximab .....	33
<b>Tab. 4:</b> Durchschnittliche Intervalldauer .....	35
<b>Tab. 5:</b> Art und Häufigkeit leichter Nebenwirkungen.....	40
<b>Tab. 6:</b> Akute Infusionsreaktionen (Charakteristika).....	41
<b>Tab. 7:</b> Verzögerte Infusionsreaktionen (Charakteristika) .....	41
<b>Tab. 8:</b> Analyse von Einflussfaktoren auf das Auftreten von Infusionsreaktionen.....	43
<b>Tab. 9:</b> Medikamentöse Therapie nach Infliximab .....	46
<b>Tab. 10:</b> Einflussfaktoren auf den Remissionserhalt (Wahrscheinlichkeiten) .....	50
<b>Tab. 11:</b> Häufigkeit von Crohn-assoziierten Operationen vor, unter und nach der Infliximab-Therapie.....	55
<b>Tab. 12:</b> Entwicklung verschiedener Therapieparameter und Begleitumstände von 1999–2011 .....	58
<b>Abb. 1:</b> Therapieschema bei MC.....	18
<b>Abb. 2:</b> Überlebenskurve nach Kaplan und Meier .....	22
<b>Abb. 3:</b> Dauer von Erfassungs- und durchschnittlichem Beobachtungszeitraum .....	25
<b>Abb. 4:</b> Erkrankungsdauer bei Therapiebeginn mit Infliximab in Gruppen .....	26
<b>Abb. 5:</b> Patientenalter bei Therapiebeginn mit Infliximab in Gruppen .....	27
<b>Abb. 6:</b> Verteilung der Verlaufstypen zu Beginn der Infliximab-Therapie .....	28
<b>Abb. 7:</b> Verteilung der Befallsmuster zu Beginn der Infliximab-Therapie .....	28
<b>Abb. 8:</b> Intestinale Komplikationen vor Beginn der Infliximab-Therapie .....	29
<b>Abb. 9:</b> Verteilung der Fistellokalisierungen zu Beginn der Infliximab-Therapie .....	29
<b>Abb. 10:</b> Anteil verschiedener Kombinationen extraintestinaler Manifestationen .....	30
<b>Abb. 11:</b> Unterteilung von Gelenk- bzw. Hautmanifestationen .....	30
<b>Abb. 12:</b> Ansprechen auf 5-ASA vor Infliximab-Therapie .....	32
<b>Abb. 13:</b> Ansprechen auf Azathioprin vor Infliximab-Therapie .....	32
<b>Abb. 14:</b> Ansprechen auf Methotrexat vor Infliximab-Therapie .....	32
<b>Abb. 15:</b> Häufigkeit verschiedener Infusionsanzahlen .....	34
<b>Abb. 16:</b> Dauer der Infliximab-Therapie bei den 85 Patienten .....	34
<b>Abb. 17:</b> Medikation unter der Infliximab-Therapie .....	36
<b>Abb. 18:</b> Therapieverlauf mit Steroiden unter Infliximab .....	37
<b>Abb. 19:</b> Therapieverlauf mit verschiedenen Medikamenten unter Infliximab .....	37
<b>Abb. 20:</b> Verlauf des CRPs unter Infliximab.....	38
<b>Abb. 21:</b> Verlauf der Leukozytenzahl unter Infliximab .....	39
<b>Abb. 22:</b> Nebenwirkungen unter Infliximab .....	39
<b>Abb. 23:</b> Beendigung der Infliximab-Therapie .....	45
<b>Abb. 24:</b> Verlauf des CDAI .....	47
<b>Abb. 25:</b> Verlauf des CDAI-Mittelwerts .....	48
<b>Abb. 26:</b> Ansprechen der Fisteln auf Infliximab .....	49
<b>Abb. 27:</b> Kaplan-Meier-Diagramme für den Einfluss verschiedener Parameter auf den Remissionsverlust .....	51
<b>Abb. 28:</b> Entwicklung der Komedikation unter der Infliximab-Therapie.....	53
<b>Abb. 29:</b> Entwicklung des Mittelwerts der Hospitalisierungstage vor, unter und nach Infliximab-Therapie .....	56

### 7.3 Fragebogen

Name, Vorname

Hausarzt

Geschlecht

Geburtsdatum

Größe

Gewicht

Diagnose

Erkrankungsbeginn

Befallsmuster

Verlaufsform

Komplikationen

Extraintestinale Manifestationen

Begleiterkrankungen

Allergien

Operationen

Krankenhausaufenthalte

Medikation vor Infliximab

Medikation unter Infliximab

Medikation nach Infliximab

Indikation für Infliximab

Anzahl und Datum der Infusionen

Infliximab-Dosis im Verlauf

CDAI im Verlauf

Fistelstatus im Verlauf

CRP im Verlauf

Leukozyten im Verlauf

Hämatokrit im Verlauf

Thrombozyten im Verlauf

Eisen und Ferritin im Verlauf

Nebenwirkungen

Therapiebeendigung

Besonderheiten

## 7.4 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „Retrospektive Langzeitanalyse der Infliximab-Therapie bei Patienten mit Morbus Crohn an der Universitätsmedizin Rostock“ selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Die vorgelegte Dissertation wurde bisher weder im Ausland noch im Inland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

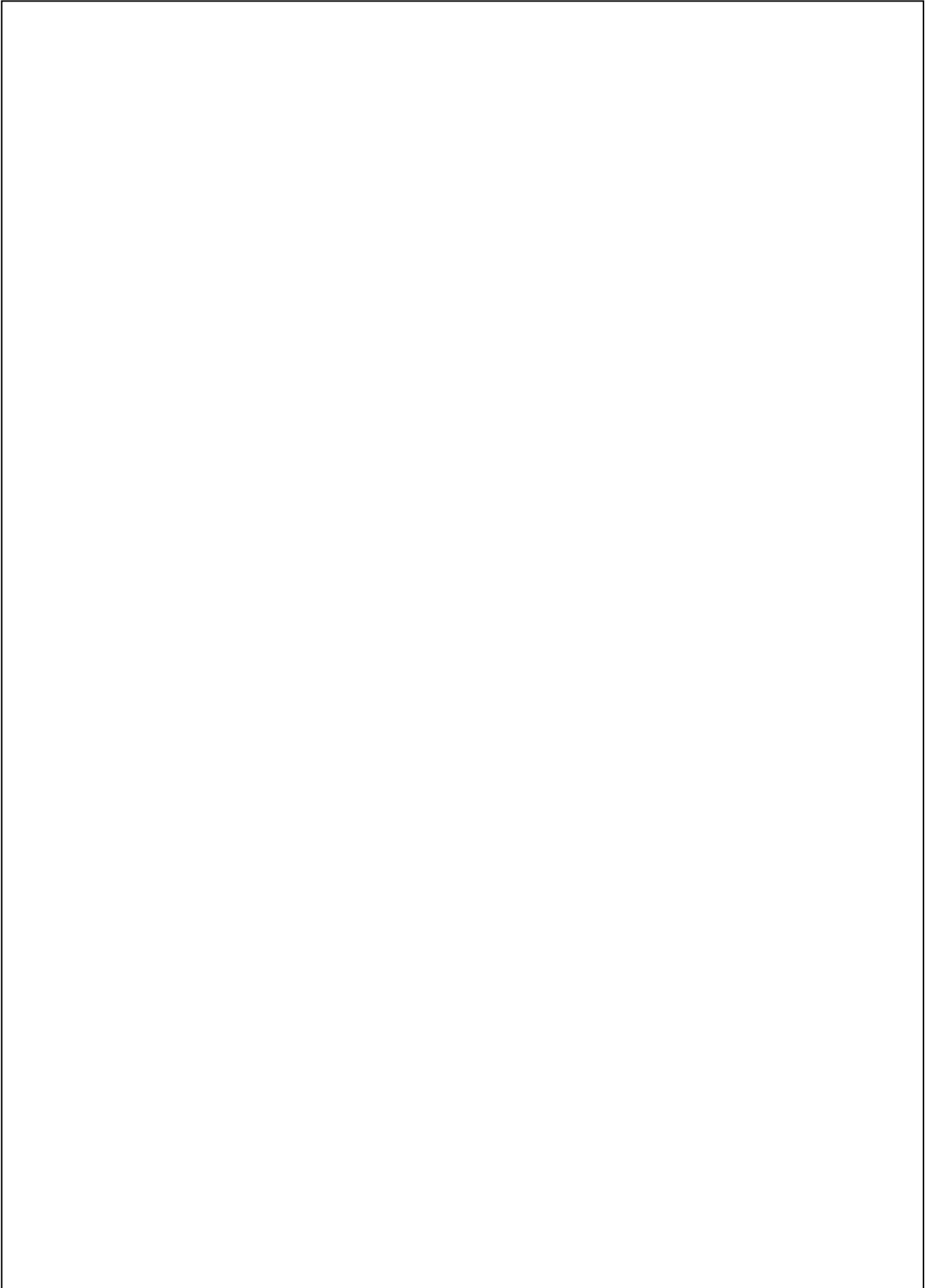
Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet oder an einer anderen wissenschaftlichen Einrichtung beantragt habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Rostock, im September 2014

---

(Niklas Timmermann)

## 7.5 Lebenslauf

A large, empty rectangular box with a thin black border, occupying most of the page below the section header. It is intended for the user to write their resume.

## 7.6 Danksagung

Zuallererst bin ich Professor Dr. med. Emmrich für die Themenvergabe und die Betreuung dankbar, die er bis zu seinem Tod im Juni 2011 leistete.

Dass die Fortführung der Promotion unter diesen Umständen überhaupt möglich war, ist allein dem nachhaltigen Einsatz meines wissenschaftlichen Betreuers Dr. Florian Kühn zu verdanken, der darüber hinaus stets ein verlässlicher Ansprechpartner war. Danke!

Ein Dank geht auch an Professor Dr. med. Ernst Klar, Professor Dr. med. Hans Georg Lamprecht und Professor Dr. med. Hakenberg als Vorsitzender der Promotionskommission. Sie alle haben ihren Anteil daran, dass diese Dissertation fertiggestellt werden konnte.

Frau Dr. Plath aus Stralsund danke ich für die freundliche Unterstützung und die Akteneinsicht, die sie gewährte.

An dieser Stelle möchte ich mich nicht zuletzt bei meiner lieben Frau Christin bedanken, die mich in den Jahren des Arbeitens an dieser Dissertation stets begleitet und ermutigt hat. Es ist großartig, eine Frau mit solcher Persönlichkeit an der Seite haben zu dürfen.

Meinen Eltern und meinen Geschwistern sowie Michael und allen anderen Freunden, die mich unterstützt haben, danke ich ebenfalls von Herzen!

## 7.7 Thesen

1. Beim Morbus Crohn (MC) handelt es sich um eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, deren genaue Ätiologie bislang nicht vollständig geklärt ist. Die Erstdiagnose wird zu meist im jungen Erwachsenenalter gestellt.
2. Bei Versagen der Standardmedikation beim MC kommt die Verwendung von Biologika wie Infliximab in Betracht. Infliximab nimmt als TNF- $\alpha$ -Blocker auf einen zentralen Mechanismus der Entzündungsreaktion Einfluss.
3. In zahlreichen Publikationen werden Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Infliximab bewertet. Dabei zeigen sich in Langzeitstudien deutlich höhere Remissionsraten als in den frühen Untersuchungen nach Einführung von IFX.
4. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Infliximab-Therapie bei Patienten mit MC an der gastroenterologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Rostock zu evaluieren. Die Ermittlung der Wirksamkeit und die Analyse von einflussnehmenden Faktoren standen dabei im Mittelpunkt. Die aufgetretenen Nebenwirkungen wurden ebenfalls erfasst.
5. Des Weiteren waren insbesondere der Therapieverlauf sowie die Entwicklung von Begleitmedikation, Krankenhausaufenthalten und Operationsraten von Interesse. Zusätzlich wurden mögliche Einflussfaktoren auf diese Parameter untersucht.
6. Es erfolgte eine retrospektive Analyse der Ambulanzakten von 85 Patienten, die mit Infliximab behandelt worden waren. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von September 1999 bis Juni 2011. Die Krankheitsaktivität wurde mithilfe des Crohn's Disease Activity Index (CDAI) bewertet. Remissionswahrscheinlichkeiten wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ermittelt.
7. Die Patienten waren zu 56% weiblich und zu Beginn der IFX-Therapie durchschnittlich 34 Jahre alt. Ein kombinierter Befall von Dünn- und Dickdarm lag in 59% der Fälle vor. Im Mittel wurden 11,2 Infusionen pro Patient verabreicht, eine fistulierende Aktivität war bei 34% der Patienten (Teil-)Indikation.



8. Die initiale Ansprechrate betrug 88%. Für die Therapieansprecher lag die Remissionswahrscheinlichkeit im Verlauf der Infliximab-Therapie bei 71% nach einem Jahr, 55% nach zwei Jahren, 45% nach drei Jahren, 36% nach fünf und 15% nach zehn Jahren.

9. Als Einflussfaktoren auf die Remissionswahrscheinlichkeit wurden ein über dem Median liegender Baseline-CRP-Wert und das Auftreten einer oder mehrerer enteralen Stenosen vor Beginn der IFX-Therapie identifiziert ( $p < 0,05$ ). Darüber hinaus war die durchschnittliche Therapiedauer von Patienten mit Azathioprin als Begleitmedikation signifikant länger als ohne dieselbe (34,6 vs. 15,7 Monate).

10. Die IFX-Therapie wurde bei 79% der Patienten während des Beobachtungszeitraums beendet. Die häufigsten Abbruchgründe stellten eine Unverträglichkeit (26%) und ein Wirkungsverlust dar (21%). 15% der Patienten konnten Infliximab aufgrund einer anhaltenden Remission erfolgreich absetzen.

11. Die Operationsrate sank in unserem Patientengut von vor Beginn der IFX-Therapie (9,12 Eingriffe/100 Patientenjahre) zu danach (8,03) signifikant ab.

12. Es konnte bei 54% der Patienten die Steroidmedikation abgesetzt und bei weiteren 32% gesenkt werden, die initiale Dosisreduktion war dabei signifikant ( $p < 0,05$ ).

13. Als Einflussfaktoren auf die Entwicklung der Operationsrate zeigten sich ein unter dem Median liegender Baseline-CRP-Wert und das anamnestische Vorliegen intestinaler Komplikationen vor Beginn der Therapie (beide  $p < 0,05$ ).

14. Die durchschnittliche Anzahl von Krankenhaustagen pro Patient sank von 8,5 (12 Monate vor IFX-Beginn) auf 4,0 (12 Monate nach IFX-Beginn). Dies entsprach einer signifikanten Reduktion um 53%. Diese Rate war bei Patienten, die sich vor Beginn der IFX-Therapie einem oder mehreren resezierenden Eingriffen unterzogen hatten, signifikant erhöht.

15. Akute bzw. verzögerte Infusionsreaktionen betrafen 16% bzw. 11% der Patienten. Es traten keine bisher unbekanntes Nebenwirkungen auf. Bei zwei Patienten wurde ein Malignom diagnostiziert, kein Patient verstarb während des Beobachtungszeitraums.

16. Infliximab kann in unserem Patientengut eine gute Wirksamkeit bei gleichzeitig günstigem Nebenwirkungsprofil attestiert werden.

17. Einer exakten Indikationsstellung sowie der engen Betreuung der Patienten kommt insbesondere angesichts potenzieller schwerer Nebenwirkungen große Bedeutung zu.

18. Die regelmäßige IFX-Verabreichung, das Ausschöpfen der Möglichkeit der Dosisintensivierung sowie eine suffiziente immunsuppressive Komedikation können zu einer weiteren Optimierung der Therapie beitragen.

19. Eine Evaluation der IFX-Therapie unter besonderer Berücksichtigung der Inzidenz von Malignomen über ein wesentlich verlängertes Follow-Up wäre eine sinnvolle Fortführung dieser Arbeit.