Universitätsklinikum Rostock
Zentrum für Innere Medizin
Abteilung für Gastroenterologie
Direktor: Prof. Dr. med. G. Lamprecht

„Real-Life“ Daten eines therapeutischen Drug-Monitorings von Infliximab und Adalimumab bei Patienten mit Chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen - Eine retrospektive Untersuchung an der Universitätsmedizin Rostock

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des Akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von
Rubina Faust, geb. Noltensmeier
geboren am 24.08.1988 in Rinteln
aus München
2019

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00002715

Gutachter:

Prof. Dr. med. Georg Lamprecht, Universitätsmedizin Rostock, Zentrum für Innere Medizin, Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie

PD Dr. med. Udo Walther, Universitätmedizin Rostock, Institut für Pharmakologie und Toxikologie

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ingolf Cascorbi, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie

Jahr der Einreichung: 2019

Jahr der Verteidigung: 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 6

1. Einleitung 8

1.1. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen 8

1.2. Therapie 9

1.2.1. Morbus Crohn 10

1.2.2. Colitis ulcerosa 10

1.3. TNF-a-Inhibitoren 11

1.3.1. Infliximab 12

1.3.2. Adalimumab 12

1.4. Therapeutic Drug Monitoring 13

1.5. Zielsetzung 17

2. Patienten und Methoden 18

2.1. Patienten 18

2.2. Methodik 18

2.2.1. Stammdatenblatt 18

2.2.2. Visiten 19

2.2.3. Infliximab-Therapie 22

2.2.4. Labormessung 22

2.2.4.1. Messung der Anti-TNF-α-Antikörper-Spiegel 22

2.2.4.2. Messung der Anti-Drug-Antikörper 23

2.2.5. Statistik 23

3. Ergebnisse 25

3.1. Deskriptive Statistik 25

3.1.1. Therapeutisches Drug Monitoring 25

3.1.1.1. Laborparameter, Stuhlfrequenz und CDAI zum Zeitpunkt des TDM 25

3.1.1.2. IFX 27

3.1.1.3. ADA 27

3.1.1.4. TDM-Ergebnisse 27

3.1.2. Visits gesamt 28

3.1.2.1. Laborparameter, Stuhlfrequenz und CDAI der gesamten Visits 28

3.1.3. Vergleich der klinischen und Laborparameter zum Zeitpunkt des TDM und der gesamten Visits auf deskriptiver Ebene 29

3.1.3.1. Vergleich der klinischen Parameter 29

3.1.3.2. Vergleich der Laborparameter 30

3.1.3.3. Vergleich der CDAI-Werte 30

a) CDAI zum Zeitpunkt des TDM und zu den Visits 30
b) CDAI zum Zeitpunkt des TDM sowie 0-3 und 3-6 Monate danach 31
3.2. Inferentielle Statistik 32
3.2.1. Metrische Zielvariablen zum Zeitpunkt TDM 32
3.2.2. Kategoriale Zielvariablen: TDM-Ergebnisse 33
3.2.2.1. TDM-Ergebnisse: Antikörper-Bildung 33
a) Vergleich von IFX und ADA in der AK-Bildung: Gesamte Messungen 33
b) Vergleich von IFX und ADA in der AK-Bildung: Unter Betrachtung der ersten Messung pro Medikament 34
c) Vergleich von IFX und ADA in der AK-Bildung: Unter Betrachtung der ersten Messung des primär verabreichten TNF-α-Inhibitors 35
3.2.2.2. TDM-Ergebnisse: Talspiegel 36
a) Vergleich der Talspiegel von IFX und ADA: Gesamte Messungen 36
b) Vergleich der Talspiegel von IFX und ADA: Unter Betrachtung der ersten Messung pro Medikament 37
c) Vergleich der Talspiegel von IFX und ADA: Unter Betrachtung der ersten Messung des primär verabreichten TNF-α-Inhibitors 37
3.2.2.3. Gruppierung der TDM-Ergebnisse 38
a) Vergleich von Talspiegeln und Antikörperbildung bei IFX und ADA: Gesamte Messungen 38
b) Vergleich von Talspiegeln und AK-Bildung bei IFX und ADA: Unter Betrachtung der ersten Messung pro Medikament 39
c) Vergleich von Talspiegeln und AK-Bildung bei IFX und ADA: Nur die Wertung der ersten Messung des primär verabreichten TNF-α-Inhibitors 40
3.2.2.4. TDM-Ergebnisse: Komedikation mit Azathioprin 41
a) IFX-Monitoring und Komedikation durch AZA (gesamte Messungen) 41
b) ADA-Monitoring und Komedikation durch AZA (gesamte Messungen) 43
3.2.3. Vergleich der primären und sekundären Zielvariablen auf Patientenebene zum Zeitpunkt des TDM und der gesamten Visits 44
3.2.4. Vergleich der TDM-Phase mit den Phasen 0-3 und 3-6 Monate danach in der primären Zielvariable CDAI auf Patientenebene 45
3.3. Therapeutische Konsequenz nach Monitoring 46
3.3.1. IFX 47
3.3.2. ADA 49
4. Diskussion 50
4.1. Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt des TDM 50
4.2. TDM-Ergebnisse 52
4.2.1. Talspiegel 52
4.2.2. Anti-Drug-Antikörper 54

4.3. Komedikation mit Azathioprin **55**
4.4. Klinischer Verlauf nach TDM **57**
4.5. Therapieverlauf nach TDM **58**
4.7. Kritische Bewertung der Studie **63**
5. Zusammenfassung **63**
Anhang **66**
Tabellenverzeichnis **66**
Abbildungsverzeichnis **67**
Literaturverzeichnis **68**
Thesen **80**
Danksagung **83**
Selbstständigkeitserklärung **84**

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADA	Adalimumab
AK	Antikörper
AZA	Azathioprin
5-ASA	5-Aminosalicylsäure
AU	Arbiträre Units
BMI	Body Mass Index
°C	Grad Celsius
CDAI	Crohn Disease Activity Index
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
d	Tag
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen
CI	Colitis indeterminata
CU	Colitis ulcerosa
CRP	C-reaktives Protein
dl	deziliter
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
et al.	et alii
Hb	Hämoglobin
HBI	Harvey-Bradshaw-Index
Hkt	Hämatokrit
IFX	Infliximab
insg.	insgesamt
l	liter
M	Mittelwert
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
MCV	Mean Corpuscular Volume
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol	millimol
MC	Morbus Crohn
MTX	Methotrexat

n	Anzahl
neg.	negativ
nm	Nanometer
OD	Optische Dichte
pos.	positiv
SEM	Standard Error of the Mean
SD	Standard Deviation
St.abw.	Standardabweichung
Tab./Tbl.	Tabelle
TAXIT	Trough Level Adapted Infliximab Treatment
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
tgl.	täglich
TNF-α	Tumor-Nekrose-Faktor alpha
vs.	versus
Vgl.	Vergleich
x^2-Test	Chi-Quadrat-Test

1. Einleitung

1.1. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) mit den Hauptformen Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) sind chronisch verlaufende Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (GIT) [1].
Der Krankheitsphänotyp der CED ist gekennzeichnet durch das abwechselnde Auftreten von entzündungsbedingten Schüben und beschwerdearmen Intervallen. Typische Symptome der CED sind Diarrhoe, abdominelle Schmerzen, Blutungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes und Unterernährung, was zu einer deutlichen Minderung der Lebensqualität führt [2], [3].
Bei steigender Inzidenz weltweit sind die CED bisher nicht heilbar. Mit einer Prävalenz von mindestens 200 pro 100,000 Einwohner stellen die CED vor allem in der westlichen Welt ein wesentliches Problem für das Gesundheitswesen dar. Die höchsten Inzidenz- und Prävalenzraten herrschen dabei in Nordamerika und Europa [4], [5].
Das durchschnittliche Alter der Patienten bei Erstmanifestation liegt für MC bei 20-30 Jahren, für CU bei 30-40 Jahren [5]. Die CED betreffen folglich vor allem Menschen im jungen bis mittleren Lebensalter und nehmen dadurch unmittelbar Einfluss auf die Phase der Berufsausbildung und –ausübung. Eine suffiziente Therapie ist somit von großer wirtschaftlicher Relevanz [6]. Auch die direkten Kosten durch CED sind höher als für Asthma, arterielle Hypertonie und die Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung [7].

Das wichtigste diagnostische Mittel bei CED stellt die endoskopische Untersuchung des GIT dar [8]. Hinzu kommt die bildgebende Diagnostik mit der Magnet Resonanz Tomographie und Computertomographie, die Rückschlüsse auf Lokalisation, Ausprägung und Komplikationen eines entzündlichen Geschehens erlaubt [9]. Auch die Sonographie des Abdomens kann bei der Diagnostik hilfreich sein [10]. Darüber hinaus liefern Laborparameter wie Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hkt), Leukozyten und das C-reaktive Protein (CRP) wichtige Informationen über die Krankheitsaktivität [11]. Auch die Höhe des Calprotectins im Stuhl gibt Hinweise auf das Vorliegen einer intestinalen Entzündungsreaktion [12].
Aus diesen Informationen sowie anamnestisch ermittelten Parametern lassen sich Aktivitätsindices berechnen, die eine klinische Gesamteinschätzung der aktuellen Krankheitsaktivität ermöglichen. Dies sind für den MC der Crohn's Disease Activity Index (CDAI) und der Harvey Bradshaw Index (HBI), während für die CU der Mayo Score verwendet wird [13–16].

Obwohl das klinische Bild der CED zunehmend besser verstanden wird, sind die genauen ätiopathologischen Mechanismen nach wie vor nicht vollständig geklärt. Es wird ein Zusammenspiel aus genetischen Faktoren, Umwelteinflüssen und der individuellen mikrobiellen Komposition im Darm diskutiert [17]. Nach Yarur et al. wird angenommen, dass in Zusammenhang mit einer genetischen Prädisposition durch die Darmflora eine Überreaktion des Immunsystems hervorgerufen wird [18]. Während die Ätiologie betreffend genauere Erkenntnisse ausstehen, können über die pathophysiologischen Abläufe dieser Immunreaktion heute recht konkrete Aussagen getroffen werden. Eine zentrale Rolle spielt dabei unter anderem das pro-inflammatorische Zytokin TNF-α [19], welches einen der wichtigsten Angriffspunkte in der heutigen Therapie der CED darstellt. Die monoklonalen TNF-α-Antikörper Infliximab (IFX) und Adalimumab (ADA) haben sich seit Jahren in ihrer Wirksamkeit bewährt und stellen eine Grundsäule der medikamentösen Therapie dar. Im Verlauf konnte jedoch beobachtet werden, dass nur ein Drittel der Patienten langfristig von der Therapie mit einem TNF-α-hemmenden Wirkprinzip profitiert [20]. Allein in den ersten 12 Monaten kommt es in 23% bis 46% der Fälle nach einem initialen Ansprechen zu einem sogenannten sekundären Wirkverlust [21–24].

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass niedrige Serumkonzentrationen der Anti-TNF-α-Medikamente und die körpereigene Produktion von Antikörpern, die sich gegen diese Medikamente richten, mit Wirkverlusten von IFX und ADA assoziiert sind [25–27]. In diesem Zusammenhang wurde ein potenzieller Nutzen des bekannten Prinzips des „Therapeutic Drug Monitorings“ (TDM) für die Behandlung der CED erkannt und findet bereits seit einigen Jahren Anwendung [20], [25], [28], [29].

In der folgenden Arbeit werden die Ergebnisse des TDM bei IFX und ADA retrospektiv miteinander verglichen. Darüber hinaus sollen therapeutische Konsequenzen sowie klinische Aspekte und Einflussfaktoren im Sinne einer „Real-Life Experience“ der Universitätsmedizin Rostock ermittelt werden.

1.2. Therapie

Die zwei wichtigsten Säulen in der Therapie der CED bestehen aus der medikamentösen Therapie und chirurgischen Interventionen [1].

Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) [30], [31] und der European Crohn’s and Colitis Organisation (ECCO) [32], [33] haben Therapieempfehlungen für den MC und die CU herausgearbeitet, die im Folgenden zusammengefasst sind:

1.2.1. Morbus Crohn

Medikamentös findet bei MC primär das lokal wirksame Glucokortikoid Budesonid sowie bei schwerem Schub das systemisch wirksame Prednisolon Anwendung. Alternativ kommen auch 5-ASA-Präparate in Betracht. Bei einem distalen Erkrankungsmuster können diese auch in Form von Klysmen, Rektalschaum oder Suppositorien verabreicht werden. Zur Intensivierung der Therapie stehen das Thiopurinpräparat Azathioprin (AZA) oder TNF-α-Inhibitoren (IFX, ADA) zur Verfügung. Darüber hinaus sind eine Kombination von AZA und IFX oder die Gabe des Folsäureantagonisten Methotrexat möglich. Bei einer darunter erzielten Remissionsinduktion ist eine Erhaltungstherapie anzustreben. Nach erfolgreicher Remissionsinduktion durch Glucokortikoide oder 5-ASA ist keine weitere medikamentöse Therapie nötig. Kommt es jedoch zu häufigen Rezidiven oder einem ausgedehnten Dünndarmbefall, stehen AZA oder Methotrexat optional in Kombination mit IFX oder ADA zur Verfügung. Als Basismaßnahme zum Remissionserhalt wird die Einhaltung einer Nikotinabstinenz empfohlen [34–39].

1.2.2. Colitis ulcerosa

Die erste Wahl bilden Mesalazin-Präparate, auch in kombinierter Form von topischer und systemischer Anwendung. Bei Bedarf können auch lokale Glucokortikoide eingesetzt werden. Nach einem leichten bis mittelschweren Schub sollte das Therapieregime mit 5-ASA für mindestens zwei Jahre weitergeführt werden. Bei einem schweren Schub stehen systemische Glucokortikoide zur Verfügung. Tritt innerhalb von 3 Tagen keine Besserung ein, ist der Patient als steroidrefraktär zu bezeichnen. Die medikamentöse Therapieeskalation ist dann mit verschiedenen Substanzklassen möglich: Es kommen Calcineurininhibitoren (Ciclosporin/ Tacrolimus), Biologika (IFX/ ADA/ Vedolizumab/ Golimumab) oder die Kombination von IFX und AZA in Betracht. Bei Wirksamkeit der Therapie ist eine Remissionserhaltung anzustreben. Dafür steht eine Monotherapie mit AZA, IFX, ADA, Golimumab oder Vedolizumab zur Verfügung, auch die Kombination von IFX und AZA ist möglich. Bei einem steroidabhängigen Verlauf wird eine Therapie mit AZA, IFX, ADA, Vedolizumab oder Golimumab empfohlen und kann bei zufriedenstellender Wirkung für den Remissionserhalt beibehalten werden [40–44].

1.3. TNF-*α*-Inhibitoren

Durch die Einführung von TNF-*α*-Inhibitoren entstanden für die CED neue und vielversprechende Therapieoptionen. Schon 1993 wurde von einem Fall berichtet, in dem eine junge Patientin mit MC von einer Anti-TNF-*α*-Therapie profitierte. 1995 konnten Van Dullemen et al. erstmalig in einer Studie einen therapeutischen Nutzen der Gabe von TNF-*α*-Antikörpern bei Patienten mit MC nachweisen [45]. Die erste offizielle Zulassung erfolgte 1998 durch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) für den Wirkstoff Infliximab (Remicade®) [46–49].

Der Wirkmechanismus dieser Substanzgruppe greift gezielt in die komplexen Abläufe des mukosalen Immunsystems ein. Während im „Normalzustand" ein Gleichgewicht zwischen pro-inflammatorischen (Tumor-Nekrose-Faktor, Interferon-Gamma, Interleukin-1, -6, -12) und anti-inflammatorischen Zytokinen (Interleukin-4, -10, -11) herrscht, kommt es bei CED zu einer unkontrollierten Entzündung der intestinalen Mukosa. Bei den TNF-*α*-Inhibitoren handelt es sich um monoklonale Antikörper, die sich gegen den Tumor-Nekrose-Faktor richten, welcher maßgeblich am Entzündungsprozess beteiligt ist. Dadurch bewirken sie eine Reduktion pro-inflammatorischer Zytokine und senken die Anzahl aktiver Entzündungszellen im betroffenen Gewebe. Dies geschieht durch Apoptoseinduktion, zytotoxische Effekte und Inhibition der Zelleinwanderung in die Darmmukosa [19], [50].

Nachdem TNF-*α*-Inhibitoren seit fast 20 Jahren eingesetzt werden, können die Langzeitergebnisse deren Wirksamkeit und Therapiesicherheit bestätigen [51]. Sowohl die Hospitalisierungsraten als auch die Häufigkeit notwendiger chirurgischer Eingriffe konnten gesenkt werden, während die Lebensqualität der Patienten verbessert wurde [52], [53].

Es hat sich jedoch gezeigt, dass nicht alle CED-Patienten von der Therapie profitieren. Bis zu 33% sprechen nicht auf eine Anti-TNF-*α*-Therapie an, bei einem weiteren Drittel der Patienten ist im Verlauf ein Wirkverlust zu beobachten [51].

Generell kommt es bei immunsuppressiver Therapie in 10-30% zu einem primären Therapieversagen im Sinne eines ungenügenden Ansprechens auf das Medikament. Davon abzugrenzen ist das sekundäre Versagen, das einem Auftreten eines Wirkverlustes im Verlauf nach einer initial erfolgreichen Therapie entspricht und bei 30-40% der Patienten im ersten Behandlungsjahr auftritt [36], [37], [54].

Während interindividuelle Unterschiede in Bezug auf Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik vermutet werden, steht aktuell vor allem die Immunogenität der Wirkstoffe im Zentrum der Forschung. Es wird angenommen, dass die Proteinstruktur der Medikamente die Bildung von Antikörpern im Sinne von Anti-Drug-Antibodies verursachen kann. Ein kausaler Zusammenhang mit dem Auftreten von Infusionsreaktionen und einem Wirkverlust ist wahrscheinlich [55–60].

Herrlinger et al. beschreiben die Wirksamkeit von IFX und ADA als äquivalent. Arzt und Patient müssten das Medikament gemeinsam auswählen, wobei auch die unterschiedliche Applikationsform eine wichtige Rolle für die Entscheidung spiele [61].

1.3.1. Infliximab

Infliximab (Remicade®) ist ein chimärer (75%human/25%murin) anti-TNF-*a* monoklonaler Antikörper [55]. Die Fähigkeit zur Remissionsinduktion konnte 1997 erstmalig durch Targan et al. für MC-Patienten gezeigt werden [35]. Im Jahre 2002 konnten Hanauer et al. den Nutzen einer IFX-Erhaltungstherapie für MC in der ACCENT I-Studie (A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-term Treatment Regimen) nachweisen [36].

IFX ist heute sowohl für den MC als auch für die CU zugelassen. Es wird eine Dosis von 5mg/kg Körpergewicht empfohlen. Die Gabe erfolgt als intravenöse Infusion. Im Abstand von 2 und 6 Wochen sind weitere Infusionen gleicher Dosis vorgesehen. Bei Therapieansprechen kann eine Erhaltungstherapie mit 5mg alle 8 Wochen durchgeführt werden (Fachinformationen zu Remicade durch MSD)[36], [62], [63].

1.3.2. Adalimumab

Adalimumab (Humira®) ist ein 100% humaner anti-TNF-*a* monoklonaler Antikörper [55]. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit als Remissionsinduktor konnte 2006 durch Hanauer et al. in der CLASSIC-I Studie nachgewiesen werden [34]. In der CHARM-Studie konnten Colombel et al. 2007 den Nutzen von ADA für den Remissionerhalt zeigen [37]. Das Medikament ist für die Behandlung von MC und CU zugelassen. Die Applikation erfolgt als subkutane Injektion, die in der Regel vom Patienten selbst durchgeführt wird.

Für die Remissionsinduktion bei MC wird eine Dosierung von 80mg in Woche 0 und 40mg in Woche 2 empfohlen. Eine Dosierung von 160mg in Woche 0, gefolgt von 80mg in Woche 2 ist in besonders schweren Fällen von MC sowie bei CU indiziert. Anschließend wird eine Injektion von 40mg jede 2. Woche empfohlen. Bei Auftreten eines Wirkverlustes ist eine Verkürzung des Dosierungsintervalls auf 40mg ADA pro Woche möglich. Für den MC ist ein klinisches Ansprechen nach 4 bis 12 Wochen, für die CU nach 2 bis 8 Wochen zu erwarten (Fachinformationen zu Humira durch AbbVie)[34], [62].

1.4. Therapeutic Drug Monitoring

Der Gebrauch von TDM ist schon seit langer Zeit in den klinischen Alltag integriert. Hauptsächlich geht es dabei um Medikamente mit geringer therapeutischer Breite, also einem kleinen Intervall zwischen therapeutischer und toxischer Konzentration, wie es zum Beispiel bei Aminoglykosid-Antibiotika, Theophyllin oder trizyklischen Antidepressiva der Fall ist [64]. Auch für die Therapie der CED spielt TDM eine immer größere Rolle, da die Messung von Serumspiegeln der Anti-TNF-α-Medikamente und die Bestimmung von Anti-Drug-Antikörpern den langfristigen Behandlungserfolg verbessern kann [28].

Die Messung der Serumkonzentrationen von IFX und ADA sollte kurz vor der nächsten Medikamentengabe erfolgen und stellt somit einen Talspiegel dar. Bei IFX ist dieser Zeitpunkt eindeutig zu definieren, da das Medikament durch den behandelnden Arzt intravenös verabreicht wird. Die Blutentnahme findet somit unmittelbar vor der Kurzinfusion statt. Für ADA ist die Bestimmung des geeigneten Zeitpunktes schwieriger, da die Applikation subkutan erfolgt und in der Regel vom Patienten selbst durchgeführt wird.

Hohe Konzentrationen sind in den meisten Fällen mit einem guten klinischen Ansprechen des Patienten verbunden, während niedrige Werte oft mit einem mangelnden Therapieerfolg einhergehen. Niedrige Talspiegel sind wiederum häufig mit dem Nachweis von Anti-Drug-Antikörpern assoziiert [26], [27], [60], [65]. Laut Fachliteratur kommt es bei 14-73% der mit IFX therapierten Patienten zu einer Antikörperbildung [28], [36], [60], [66–74]. Die Angaben für ADA liegen bei 0-17% [34], [65], [75–77]. Dieses Phänomen ist nachvollziehbar, da es sich bei den TNF-α-Inhibitoren um körperfremde Proteine mit immunogenem Potenzial handelt. Bei ADA ist die Antikörperbildungsrate durch die vollständig humanisierte Struktur geringer, aber dennoch klinisch relevant [34], [65]. Die Anwesenheit von Anti-Drug-Antikörpern steht in Zusammenhang mit mangelndem Therapieansprechen oder sekundärem Therapieversagen. Nanda et al. konnten in ihrer Metaanalyse zeigen, dass das Risiko unter IFX-Therapie einen Wirkverlust zu entwickeln bei Anwesenheit von Anti-Drug-Antikörpern um das Dreifache ansteigt [25–27]. Es wird vermutet, dass die generierten Antikörper durch Beeinflussung der Pharmakokinetik die Serumkonzentrationen senken und somit die Wirkung der Anti-TNF-α-Medikamente abschwächen [78]. Auch das Risiko für Infusionsreaktionen ist mit der Immunogenität der Wirkstoffe assoziiert [60].

Für die Interpretation und Anwendung von TDM sind Kenntnisse pharmakokinetischer Eigenschaften von Anti-TNF-α-Substanzen essentiell. Verschiedene Faktoren wie Body-Mass-Index, Serum-Albumin-Spiegel, eine Begleitmedikation mit Immunsuppressiva, Grad der Entzündung sowie der Erkrankungstyp führen zu einer interindividuellen Heterogenität der

Pharmakokinetik. Die Anwesenheit von Antikörpern, die sich gegen den Anti-TNF-α-Wirkstoff richten, verursacht eine erhöhte Elimination (Clearance) des Medikaments, was mit einem Therapieversagen assoziiert sein kann [79], [80].

Durch den nachteiligen Effekt von Anti-Drug-Antikörpern auf die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit TNF-α-Inhibitoren ist das TDM eine wichtige Hilfestellung für klinische Fragestellungen mit einer konsekutiven Optimierung der spezifischen CED-Therapie. Wurden nach einem sekundären Wirkverlust unter Anti-TNF-α-Therapie die Talspiegel und Anti-Drug-Antikörper bestimmt, stehen je nach Szenario verschiedene Handlungsmöglichkeiten für die Optimierung des Therapieregimes zur Auswahl. Hierzu zählen eine Dosiserhöhung und ein Medikamentenwechsel, bei dem auf ein anderes Anti-TNF-α-Präparat oder auf eine andere Substanzklasse zurückgegriffen werden kann [26], [28], [78], [81].

Zur Therapieintensivierung bei IFX-Therapie stehen mit einer Dosiserhöhung von 5 auf 10mg/ 8 Wochen oder einer Verkürzung des Infusionsintervalls auf 5mg/ 4 Wochen zwei in ihrer Wirksamkeit vergleichbare Optionen zur Verfügung [63], [82]. In dem Fall, dass es regelmäßig kurz vor der nächsten Dosis zu einer klinischen Verschlechterung kommt, sollte das Intervall verkürzt werden. Nach Therapieintensivierung wird eine Verlaufskontrolle mittels TDM empfohlen [26]. Unter ADA-Therapie ist eine Intensivierung durch die Verkürzung des Dosierungsintervalls auf 40mg/ Woche zu erreichen [83].

Bevor es im klinischen Alltag der CED-Therapie zur Anwendung von TDM kam, wurde durch empirische Dosiserhöhung oder den Wechsel des Medikamentes auf ein Therapieversagen unter TNF-α-Inhibition reagiert [63], [76]. Eine TDM-gestützte Therapie senkt jedoch im Vergleich dazu auch die Kosten, wie in einigen Studien gezeigt werden konnte [29], [84]. Noch vor wenigen Jahren gab es keine verbindlichen Richtlinien für das klinische Handeln auf der Basis von TDM, da kontrollierte prospektive Studien zur Prüfung der Validität ausstanden [59]. In den letzten Jahren wurden jedoch Algorithmen formuliert, die im Folgenden zusammengefasst sind:

Tabelle 1: Empfehlungen bei sekundärem Wirkverlust entsprechend den verschiedenen Ergebnissen von Talspiegel-/ Anti-Drug-Antikörper-Messungen [85]

Serumkonzentration	**Anti-Drug-Antikörper**	**Empfohlenes Procedere**
<3 µg/ml	negativ	1) Überprüfung der Compliance 2) Dosiseskalation 3) Ggf. Hinzufügen eines Immunmodulators
<3 µg/ml	positiv (hoch; >8 µg/ml)	Wechsel der Therapie, wenn möglich innerhalb der Substanzklasse (Anti-TNF-α)
<3 µg/ml	positiv (niedrig; <8 µg/ml)	Hinzufügen eines Immunmodulators und/oder Dosiseskalation
>3 µg/ml	negativ	Wechsel in andere Substanzklasse (Nicht-Anti-TNF-α)

Bei niedrigen Serumkonzentrationen ohne den Nachweis von Antikörpern wird primär eine Dosiserhöhung empfohlen, um einen adäquaten Wirkspiegel zu erreichen. Für Patienten mit einem niedrigen Serumspiegel in Kombination mit einem positiven Ergebnis für Anti-Drug-Antikörper wird dagegen in Abhängigkeit von dessen Höhe zu einem Wechsel auf ein anderes Anti-TNF-α-Medikament oder dem Hinzufügen eines Immunmodulators geraten, da von einer bereits stattgefundenen „Immunisierung" des Patienten ausgegangen werden kann. Sind bei aktiver Entzündung weder der Serumspiegel vermindert, noch die Antikörper erhöht, sollte der Wechsel auf ein Präparat einer anderen Wirkstoffklasse erwogen werden [25], [26], [28], [55], [78], [83].

Die genauen Pathomechanismen, die zur Bildung von Anti-Drug-Antikörpern führen, sind noch nicht bekannt. Es scheint eine genetische Heterogenität zu geben, die für die Entstehung einer Immunreaktion mitverantwortlich ist. Doch auch exogene Faktoren werden diskutiert. Einige Arbeitsgruppen haben sich mit der Frage beschäftigt, mit welchen Faktoren die Neigung zur Antikörperbildung reduziert werden könnte. Zum einen konnte eine geringere Inzidenz der Antikörperbildung bei Patienten unter einer zusätzlichen Therapie mit Immunmodulatoren wie Azathioprin oder Methotrexat nachgewiesen werden. Zum anderen wurde schon 2003 eine Abnahme der Antikörper durch die Prämedikation mit Kortikosteroiden beschrieben. Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine Erhaltungstherapie nach Remissionsinduktion durch IFX

beziehungsweise ADA mit einer geringeren Antikörperbildungsrate einhergeht als episodische Anti-TNF-α-Gaben [36], [58], [65], [67–69], [86].

Die Immunreaktion eines Individuums auf ein Medikament scheint auch die zukünftige Toleranz einer anderen Substanz zu beeinflussen. West et al. konnten zeigen, dass Patienten mit einer vorangegangen IFX-Therapie bei einer nachfolgenden Behandlung mit einem anderen TNF-α-Wirkstoff eine höhere Wahrscheinlichkeit zur Antikörperbildung aufweisen [77].

Die Bedeutung der Höhe der nachgewiesenen Antikörper ist ebenfalls Gegenstand aktueller Forschung. Baert et al. fanden 2003 heraus, dass IFX-Antikörper >8 µg/ml im Vergleich zu niedrigeren Ergebnissen mit einem größeren Wirkverlust von IFX verbunden waren [60]. Vande Casteele et al. konnten in einer 2015 publizierten Studie jedoch zeigen, dass Anti-Drug-Antikörper auch bei niedrigen Konzentrationen und trotz adäquatem IFX-Spiegel zu einem Wirkverlust führen können. Sie unterstützten außerdem die Hypothese, dass die Wirkungsabschwächung nicht nur durch die Beeinflussung der Pharmakokinetik, sondern auch durch IFX-bindende und neutralisierende Eigenschaften der Antikörper hervorgerufen wird [87].

Einen wichtigen Fortschritt in der TDM-basierten CED-Therapie könnte die Formulierung von Ziel-Serumkonzentrationen der TNF-α-Medikamente bringen. In der prospektiven TAXIT (Trough Level Adapted Infliximab Treatment) Studie konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zur empirischen Therapieanpassung die TDM-gestützte Dosiseinstellung auf einen IFX-Ziel-Serumspiegel zwischen 3 und 7 µg/ml bei der Remissionsinduktion für eine „effizientere“ IFX-Therapie sorgt und mit einem geringeren Auftreten von akuten Schüben verbunden ist [88]. Im Vergleich zur klinisch gesteuerten Dosierung waren jedoch Hospitalisierungsrate, Notwendigkeit von chirurgischen Eingriffen und Steroidgebrauch ähnlich niedrig und auch ein „Mucosal healing“ konnte bei der Mehrheit beider Gruppen nachgewiesen werden [89]. Moore et al. merken außerdem an, dass bei immerhin 20% der sich in Remission befinden Patienten innerhalb der TAXIT-Studie subtherapeutische IFX-Spiegel nachgewiesen wurden [88], [90], was die Schwierigkeit einer direkten Übertragung von Serumspiegeln und klinischem Ansprechen betont.

Auch wenn die aktuelle Datenlage noch keine konkreten Leitlinien für die TDM-basierte Anti-TNF-α-Therapie liefern kann, wird durch den Einsatz des laborgestützten Monitorings ein individualisiertes Therapieregime - im Sinne einer personalisierten Medizin - ermöglicht. Der behandelnde Arzt erhält eine wichtige Entscheidungshilfe, die auch bei sekundärem Therapieversagen ein bestmögliches Outcome für den Patienten fördert [78], [91].

1.5. Zielsetzung

In dieser Arbeit werden die vorliegenden Daten des TDM bei Patienten mit CED in der Universitätsmedizin Rostock im Sinne einer Real-Life Experience untersucht. Dabei sollen vor allem folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1) Wie unterscheiden sich die Ergebnisse der Talspiegel- und Antikörpermessungen bei Infliximab und Adalimumab?
2) Hat eine Begleitmedikation mit Azathioprin Einfluss auf die gemessenen Talspiegel und die Entwicklung von Anti-Drug-Antikörpern bei IFX und ADA?
3) Wie hoch ist die Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt des TDM?
   Hier ist vor allem der CDAI als primäre Zielvariable von Interesse. Aber auch andere klinische Parameter wie die Stuhlfrequenz und das Vorliegen von Schmerzen sowie die Laborwerte Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten und CRP sollen als sekundäre Zielvariablen ausgewertet werden. Außerdem werden sämtliche Ergebnisse dieser Variablen bei TDM mit denjenigen Ergebnissen der gesamten Visits in der Ambulanz verglichen.
4) Wie ist der klinische Verlauf nach der Durchführung eines Monitorings?
   Dafür wird der CDAI zum Zeitpunkt des TDM mit den vorliegenden CDAI-Werten im Zeitraum 0-3 und 3-6 Monate nach TDM verglichen.
5) Wie gestaltet sich das Therapiemanagement nach TDM? Wie häufig wird bei den therapeutischen Entscheidungen nach dem empfohlenen Algorithmus gehandelt?

Ziel ist auch, die Ergebnisse der Talspiegel- und Antikörpermessungen ohne Störeinflüsse zu analysieren. Zunächst sollen sämtliche TDM-Ergebnisse ausgewertet werden. Um die Auswertung von Wiederholungsmessungen zu vermeiden, soll anschließend für jeden Patienten nur die erste Messung pro Medikament (IFX/ADA) untersucht werden. Um wiederum eine mögliche Beeinflussung des TDM-Ergebnisses durch vorherige Gaben eines anderen TNF-α-Antikörpers im Sinne einer Immunisierung auszuschließen, werden in einer weiteren Auswertung nur die Messungen des primär verabreichten Biologikums berücksichtigt.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

In die retrospektive Studie wurden sämtliche CED-Patienten mit Anti-TNF-α-Therapie eingeschlossen, die sich wiederholt in der gastroenterologischen Sprechstunde der Universitätsmedizin Rostock vorstellten und für die bis einschließlich Dezember 2014 im Medizinischen Labor Oldenburg eine Bestimmung von IFX-/ADA-Talspiegeln und ggf. Anti-Drug-Antikörpern im Rahmen ihrer Infliximab- oder Adalimumab-Therapie durchgeführt wurde.

Die Auswahl der Patienten erfolgte mithilfe einer Tabelle, die das Medizinische Labor Oldenburg zur Verfügung stellte. In dieser sind alle durch die Gastroenterologie der Universitätsmedizin Rostock in Auftrag gegebenen Labormessungen mit Patientennamen, Geburtsdatum und Eingangsdatum der Blutprobe aufgelistet.

Es wurden alle Patienten berücksichtigt, die innerhalb eines definierten Zeitraumes ein Monitoring erhalten haben. Das Eingangsdatum der Probe für die erste Messung ist der 24.09.2012, das der letzten Messung dieses Zeitraumes ist der 24.12.2014. Die Folgemessungen der inkludierten Patienten gehen über diesen Zeitraum hinaus. Das Eingangsdatum der Probe der aktuellsten Messung ist der 12.05.2016.

Durch die Festlegung dieses Zeitraumes und unter Berücksichtigung der genannten Kriterien wurden insgesamt 39 Patienten eingeschlossen, bei denen ein MC, eine CU oder eine Colitis indeterminata (CI) diagnostiziert worden ist.

2.2. Methodik

Alle Patientendaten wurden in einer Datenbank zusammengefasst, welche mit Microsoft Office Access 2007 erstellt wurde. Im Folgenden sind die in der Datenbank zusammengeführten Daten anhand der Datenblätter erläutert.

2.2.1. Stammdatenblatt

In der ersten Tabelle wurden die Kenndaten zu jedem Patienten vermerkt: „Tbl-stammdatenblatt“ enthält Namen, Vornamen, Geschlecht, Geburtsdatum, Diagnose (MC/CU/CI), Jahr der Erstdiagnose, Montreal-Score und Körpergröße des Patienten. Darüber hinaus wurde für jeden Patienten eine Identifikationsnummer vergeben, welche in den weiteren Tabellen zur

Pseudonymisierung anstatt des Namens verwendet wurde.

2.2.2. Visiten

Um den individuellen Krankheitsverlauf realistisch zu rekonstruieren, wurde jede Patientenhistorie so weit wie möglich aufgearbeitet: Startzeitpunkt der Dokumentation ist der Beginn der Besuche (im Folgenden „Visits“) der Sprechstunde oder mindestens ein Quartal vor Beginn der Anti-TNF-α -Therapie, sofern entsprechende Daten bei Erhebung vorlagen. Der am weitesten zurückliegende Zeitpunkt eines Visits ist der 27.02.2003. Während des Zeitraumes der Datensammlung wurden die einzelnen Patientendaten aktualisiert, indem hinzugekommene Visits in die Datenbank aufgenommen wurden. Der Zeitpunkt des aktuellsten berücksichtigten Visits ist der 14.06.2016.

Für jeden Visit in der Sprechstunde wurden retrospektiv die klinischen Daten, welche meist in Form von handschriftlichen Notizen in den Patientenakten vorlagen, erhoben und standardisiert in die Tabelle „Tbl-visits“ übertragen.

Für das Erstellen der Datenbank wurden folgende Angaben genutzt: aktuelles Körpergewicht, die Anzahl der Stühle pro Tag, das Vorliegen von Schmerzen und extraintestinalen Manifestationen sowie die Angabe der aktuellen Medikation.
Die Laborergebnisse des gleichen Datums wurden diesen Visits zugeordnet. Zu den routinemäßig abgenommenen Werten gehören ein kleines Blutbild (Erythrozyten, Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit, Erythrozyten-Indices MCH, MCHC, MCV, Leukozyten, Thrombozyten) sowie das C-reaktive Protein. In die Datenbank wurden folgende Befunde übertragen: Hämoglobin (mmol/l), Hämatokrit, Leukozyten (10^9/l) und CRP (mg/l). Die labortechnische Analyse war jeweils durch das Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Rostock erfolgt.
Aus klinischen und laborchemischen Parametern wurde bei Patienten mit MC der Crohn’s Disease Activity Index (CDAI) errechnet (siehe Tabelle). Der bei CU genutzte Mayo-Score war retrospektiv aufgrund von nur vereinzelt vorliegenden zeitlich zugehörigen endoskopischen Befunden selten zu bestimmen und wird daher bei der Auswertung nicht weiter berücksichtigt.

Die folgende Tabelle zeigt die Parameter zur Errechnung des Crohn´s Disease Activity Index nach Best. Alle verfügbaren Angaben wurden verwendet, um retrospektiv einen Wert zu berechnen.

Tabelle 2: Errechnung des Crohn´s Disease Activity Index nach Best [13], [92]. Die Summe der Einzelwerte ergibt den CDAI.

Variable	**Beschreibung**	**Wertungsfaktor**
Stuhlfrequenz	Anzahl der weichen/ungeformten Stühle der letzten 7 Tage	x 2
Abdominelle Schmerzen	Summe der letzten 7 Tage 0 = keine Schmerzen 1 = geringe Schmerzen 2 = moderate Schmerzen 3 = starke Schmerzen	x 5
Allgemeinbefinden	Summe der letzten 7 Tage 0 = normal 1 = etwas schlechter als sonst 2 = schlecht 3 = sehr schlecht	x 7
Extraintestinale Manifestationen	Arthritis/Arthralgien, Iritis/Uveitis, Erythema nodosum/Pyoderma gangraenosum, Aphten/Stomatitis, Anale Fissuren/Fisteln/Abszesse, Fieber>37,8°C	x 20
Symptomatische Durchfallbehandlung	In den letzten 7 Tagen 0 = nein 1 = ja	x 30
Abdominelle Resistenz	0= nein 2 = fraglich 5 = sicher	x 10

Abweichung des Hämatokrit	Männer: (47 – Hkt) Frauen: (42 – Hkt)	x 6
Abweichung des Standardgewichtes	(1 – (Aktuelles Gewicht/Standardgewicht) x 100)	x 1

Tabelle 3: Einteilung der Schweregrade der Krankheitsaktivität

CDAI < 150	Remission
CDAI 150 - 219	milde Krankheitsaktivität
CDAI 220 - 450	moderate Krankheitsaktivität
CDAI > 450	schwere Krankheitsaktivität

Die Angabe der zum Zeitpunkt des Visits eingenommenen Medikamente erfolgte in der Datenbank rein qualitativ. Folgende Medikamente sind aufgeführt: Prednisolon, lokal wirksame Glucokortikoide, AZA, 5-ASA-Präparate, MTX, IFX, ADA, Vedolizumab, Golimumab, Ustekinumab, Tacrolimus, Ciclosporin, Mercaptopurin und eine zum Zeitpunkt des Visits laufende Antibiotika-Therapie, falls diese wegen eines gastrointestinalen Infektes veranlasst wurde. Für Prednisolon wird zwischen niedrig- und hochdosierter Einnahme unterschieden. Die Grenze wurde bei 7,5mg Prednisolon pro Tag definiert.

Der Schwerpunkt der Auswertung liegt bei den beiden Biologika Infliximab und Adalimumab. IFX wird in der Sprechstunde der Gastroenterologie der Universitätsmedizin Rostock über eine Kurzinfusion verabreicht. Da Zeitpunkt und Dosis der Gabe somit genau definiert sind, wird die Therapie in einer eigenen Tabelle („Tbl-ifx“) dokumentiert. Auch das Monitoring ist den einzelnen Gaben zeitlich exakt zugeordnet.

Da Adalimumab mittels subkutaner Injektion durch den Patienten selbst verabreicht wird, ist hier kein genauer Zeitpunkt der Medikamentengabe definiert. Die Dokumentation erfolgt analog zu den anderen aufgeführten Medikamenten rein qualitativ. Somit kann auch das einzelne Monitoring zeitlich keiner spezifischen Applikation zugeordnet werden. Die Daten zum TDM sind daher in „Tbl-visits“ inkludiert. Bei Stattfinden eines ADA-Monitorings zu gegebenem Datum folgen der ADA-Spiegel (µg/ml), ob Anti-ADA-AK nachgewiesen wurden und der konkrete AK-Wert (AU/ml) falls vorliegend. Hinzu kommt die Angabe, ob sich aus den Ergebnissen des Monitorings ein Wechsel des TNF-α-Inhibitors ergeben hat.

2.2.3. Infliximab-Therapie

In einer dritten Tabelle wurden sämtliche Daten zur IFX-Therapie eingetragen: das Datum der IFX-Gabe, die jeweilige Dosis, die Angabe, ob Prednisolon als Komedikation gegeben wurde und die entsprechende Dosis von Prednisolon. Der Zeitpunkt der Infliximab-Gabe entspricht dem Datum des Visits in der gastroenterologischen Ambulanz, bei dem der Patient das Medikament als intravenöse Kurzinfusion erhalten hat.

Weiterhin ist angegeben, ob vor der IFX-Gabe ein Monitoring veranlasst wurde. Die Laborergebnisse sind mit dem Eingangsdatum des Probematerials versehen, sodass der entsprechende Visit zugeordnet werden kann, bei dem die Blutentnahme durchgeführt wurde. Oft wird der Spiegel unmittelbar vor der Gabe der nächsten Dosis gemessen, sodass diese beiden Daten übereinstimmen.

Hat ein Monitoring stattgefunden, wurden entsprechende Ergebnisse eingetragen: der IFX-Spiegel (µg/ml) und die Angabe, ob Anti-IFX-AK nachgewiesen wurden. In diesem Fall wurde bei Vorliegen der Information auch die quantitative Angabe des AK-Wertes (AU/ml) angegeben. Es folgt die Angabe, ob sich aus dem Monitoring therapeutisch eine Dosissteigerung, eine Intervallverkürzung oder ein Medikamentenwechsel ergeben hat, was retrospektiv erhoben wurde.

In dem Zeitraum 24.09.2012 bis 24.12.2014, der die erste und letzte Messung durch das Medizinische Labor Oldenburg umfasst, die zur Patientenauswahl herangezogen wurden, sind in der Universitätsmedizin Rostock 58 Patienten mit IFX behandelt worden (Informationen durch die Zentralapotheke der Universitätsmedizin Rostock). 27 der in die Studie eingeschlossenen Patienten haben in diesem Zeitraum IFX erhalten. Bei allen wurde mindestens ein TDM durchgeführt, was den Einschluss in die Studie begründet. Insgesamt liegen für diesen Zeitraum 44 Messungen vor.

2.2.4. Labormessung

Die Analysen des TDM erfolgten durch das Medizinische Labor Oldenburg.

2.2.4.1. Messung der Anti-TNF-α-Antikörper-Spiegel

Die in vitro Bestimmung der freien Anti-TNF-α-Antikörper-Konzentration erfolgt quantitativ aus ca. 1ml EDTA-Plasma oder Serum mithilfe eines Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA). Hierbei wird der Anti-TNF-α-Antikörper (IFX/ADA) aus der Probe an den auf der Platte

fixierten spezifischen monoklonalen Anti-Infliximab/-Adalimumab-Antikörper gebunden. Es folgen ein Waschschritt und die Zugabe eines Peroxidase-Konjugats, wodurch der gebundene Anti-TNF-α-Antikörper detektiert wird. Tetramethylbenzidin (TMB) dient hier als Peroxidasesubstrat. Durch Säurezugabe wird die Enzymreaktion gestoppt und es erfolgt ein Farbumschlag von blau nach gelb. Bei 450nm wird die entstandene chromogene Verbindung photometrisch gemessen. Die Farbintensität ist dem Gehalt des freien Anti-TNF-α-Antikörpers direkt proportional. Mithilfe einer speziellen Standardkurve erfolgt die Bestimmung der Konzentration des freien Anti-TNF-α-Antikörpers des Probenmaterials. Die Nachweisgrenze liegt bei 0,4 µg/ml für IFX und bei 0,04 µg/ml für ADA.
(Fachinformationen durch www.immundiagnostik.com)

2.2.4.2. Messung der Anti-Drug-Antikörper

Die in vitro Bestimmung der gesamten humanen Antikörper gegen Anti-TNF-α-AK erfolgt qualitativ aus ca. 1ml EDTA-Plasma oder Serum mithilfe eines Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA). Um die gesamten Anti-Drug-AK nachzuweisen, werden zuerst alle AK von Infliximab/Adalimumab abgespalten, sodass sämtliche Antikörper in freier Form vorliegen. Dazu wird ein Peroxidase-Konjugat (POD-Therapieantikörper) und ein Tracer (biotinylierter Therapieantikörper) hinzugegeben, sodass das unmarkierte IFX/ADA vom Anti-Drug-AK verdrängt wird und stattdessen markierte Antikörper einen Komplex mit den Anti-Drug-AK bilden. Dieser Komplex bindet über das Biotin an eine Streptavidin-beschichtete Mikrotiterplatte. Der Nachweis erfolgt mithilfe eines Peroxidase-Konjugates, indem die Peroxidase das Substrat Tetrametylbenzidin (TMB) zu einem blauen Farbstoff umsetzt. Durch Zugabe von Säure wird die Enzymreaktion gestoppt. Es erfolgt ein Farbumschlag von blau nach gelb. Nach einer photometrischen Messung des Farbumschlages bei 450nm erfolgt die Auswertung über eine sogenannte Cutoff-Kontrolle. Der Cuttoff ist definiert als die zweifache optische Dichte (OD) der Negativkontrolle und entspricht 10 AU/ml. Dies bedeutet Proben mit einer OD niedriger als die der Cutoff-Kontrolle gelten als negativ, mit einer höheren OD als positiv. Über eine Rechnung kann ein quantitatives Ergebnis ermittelt werden.
(Fachinformationen durch www.immundiagnostik.com)

2.2.5. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Programmes SPSS V17.0. unter Supervision durch Dr. A. Yassouridis (LMU München). Für die metrischen klinischen und Laborparameter

wurden konfirmatorische Vergleiche zwischen IFX und ADA mit Hilfe multivariater Varianzanalysen sowie dem Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt.
Für kategoriale Parameter wurden die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen inferentiell statistisch durch den x^2-Test oder den Fisher's exakten Test geprüft.
Als Beobachtungseinheit wurden zunächst die Visits betrachtet. Da letztere in zum Teil weit auseinanderliegenden Zeitintervallen stattfanden, wurden sie als unabhängig voneinander angesehen. Aufgrund der Tatsache, dass die Anzahl der Visits mit TDM im Vergleich zu der Anzahl der übrigen Visits sehr gering ist, erfolgte die Untersuchung des klinischen Verlaufes nicht auf der Visit-, sondern auf der Patientenebene, welche in diesen Fällen die Beobachtungseinheit darstellt. Für einige Vergleiche auf Patientenebene wurde der nichtparametrische Wilcoxon- oder Friedman-Test eingesetzt, abhängig davon, ob eine Variable unter zwei oder mehreren verbundenen Stichproben zu testen war. Wenn gleichzeitig mehrere Variablen unter zwei oder mehreren verbundenen Stichproben zu vergleichen waren, wurde eine multivariate Varianzanalyse (MANOVA) mit wiederholten Messungen angewandt.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistik

Die Studie umfasst insgesamt 39 Patienten, davon 12 männliche und 27 weibliche Patienten. Das durchschnittliche Alter der Patienten beträgt 41 Jahre. Zum Zeitpunkt der Auswertung ist der jüngste Patient 25 Jahre, der älteste 71 Jahre alt. Bei 28 Patienten ist ein MC, bei 10 Patienten eine CU und bei einem Patienten eine CI diagnostiziert. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 25 Jahren. Der jüngste Patient war bei Neuerkrankung 11 Jahre, der älteste 61 Jahre alt. Die mittlere Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Auswertung liegt bei 15 Jahren.

Es liegen insgesamt 1520 dokumentierte Visits der 39 Patienten vor. Die durchschnittliche Beobachtungszeit beträgt 4,6 Jahre mit 9,4 Konsultationen (=Visits) pro Jahr.

Insgesamt fanden 79 TDM-Messungen statt, bei denen für IFX und ADA jeweils die Talspiegel und Anti-Drug-Antikörper gemessen wurden und die den entsprechenden Visits mit ihren klinischen und Laborparametern zugeordnet wurden.

3.1.1. Therapeutisches Drug Monitoring

3.1.1.1. Laborparameter, Stuhlfrequenz und CDAI zum Zeitpunkt des TDM

Um die Fragestellung zu behandeln, inwiefern sich das klinische Befinden der Patienten zwischen dem Zeitpunkt des Monitorings und dem übrigen Krankheitsverlauf unterscheidet, werden im Folgenden verschiedene Parameter zum Zeitpunkt des TDM mit den Gesamtvisits verglichen. Die nachstehende Tabelle 4 zeigt eine Übersicht deskriptiver Statistiken (Lage- und Streuungsmaße) der dokumentierten Laborparameter, der täglichen Stuhlfrequenz und des CDAI zum Zeitpunkt des Monitorings der IFX- oder ADA-Therapie sowie zusammengefasst von allen Monitorings.

Tabelle 4: Lage- und Streuungsmaße der Laborparameter Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten und CRP sowie der klinischen Parameter Stuhlfrequenz und CDAI zum Zeitpunkt des Monitorings der IFX-Therapie (n=55), der ADA-Therapie (n=24) und zusammengefasst für alle Monitorings (n=79). Die Beobachtungseinheit entspricht den Visits.

	Minimum	**Maximum**	**Median**	**St.abw. (SD)**	**Mittel-wert (M)**	**St.abw. v. *M* (SEM)**	**Anzahl TDM (n)**
TDM IFX							
Hb (mmol/l)	5,70	9,80	7,80	0,90	7,81	0,13	49
Hämatokrit	0,28	0,46	0,38	0,04	0,38	0,01	49
Leukozyten (10^9/l)	3,82	15,9	7,41	2,53	7,37	0,36	49
CRP (mg/l)	0,00	124,00	7,93	27,93	19,02	4,12	46
Tgl. Stuhl-frequenz	1,00	12,00	3,00	2,96	4,36	0,59	25
CDAI	52,00	427,00	194,50	98,57	202,06	23,23	18
TDM ADA							
Hb (mmol/l)	6,40	9,70	8,40	0,89	8,24	0,19	23
Hämatokrit	0,34	0,47	0,41	0,03	0,40	0,01	23
Leukozyten (10^9/l)	4,79	18,50	8,90	3,23	9,34	0,67	23
CRP (mg/l)	0,00	32,90	9,53	10,68	11,32	2,23	23
Tgl. Stuhl-frequenz	2,00	20,00	4,50	5,45	6,58	1,57	12
CDAI	103,00	469,00	169,00	114,21	199,56	38,07	9
TDM gesamt Hb (mmol/l)	5,70	9,80	8,00	0,91	7,95	0,11	72
Hämatokrit	0,28	0,47	0,39	0,04	0,39	0,00	72
Leukozyten (10^9/l)	3,82	18,5	7,94	2,90	8,00	0,34	72
CRP (mg/l)	0,00	124,00	8,33	23,80	16,45	2,86	69
Tgl. Stuhl-frequenz	2,00	20,00	4,00	4,00	5,08	0,66	37
CDAI	52,00	469,00	190,00	101,82	201,22	19,60	27

3.1.1.2. IFX

Die Datenbank enthält 533 dokumentierte Visits mit IFX-Gaben bei insgesamt 30 Patienten. Durchschnittlich erhielt jeder Patient 17,8 IFX-Infusionen. Das Minimum liegt bei 3, das Maximum bei 54 Gaben pro Patient. Es wurden insgesamt 55 IFX-Monitorings bei insgesamt 29 Patienten durchgeführt, von denen jedes einer vorangegangenen IFX-Infusion zugeordnet werden kann. Die Anzahl der TDM pro Patient liegt zwischen 0 und 5. Bei dem einzigen Patienten ohne IFX-Monitoring wurde ein TDM der ADA-Therapie durchgeführt, weshalb er in die Patientenkohorte eingeschlossen wurde. Im Durchschnitt wurden 1,9 IFX-Monitorings pro Patient durchgeführt.

3.1.1.3. ADA

Es wurden 388 Visits bei insgesamt 22 Patienten unter ADA-Therapie dokumentiert. Durchschnittlich kommen somit auf jeden dieser Patienten 17,6 Visits unter ADA-Therapie. Das Minimum liegt bei 2, das Maximum liegt bei 54 Visits unter ADA pro Patient. Es fanden 24 ADA-Monitorings bei insgesamt 16 Patienten statt. Im Durchschnitt fanden somit bei jedem Patienten 1,5 Monitorings statt. Das Minimum liegt bei 1, das Maximum liegt bei 4 Monitorings pro Patient.

3.1.1.4. TDM-Ergebnisse

Da die Summe der Patienten mit vorliegendem IFX-Monitoring (n=29) und ADA-Monitoring (n=16) größer als die untersuchte Anzahl der Patienten (n=39) ist, ist nachvollziehbar, dass bei einigen Patienten sowohl unter IFX- als auch unter ADA-Therapie ein Monitoring stattgefunden hat. Konkret fand bei 23 Patienten mindestens ein Visit (insgesamt 48) mit Monitoring ausschließlich der IFX-Therapie statt und bei 10 Patienten fanden ein oder mehrere Visits (insgesamt 15) mit Monitoring ausschließlich der ADA-Behandlung statt. Bei 6 Patienten fanden jedoch mindestens 2 Visits mit TDM pro Patient (insgesamt 16) statt, bei denen das Monitoring jeweils einmal unter IFX und einmal unter ADA durchgeführt wurde.

Zu Beginn der TDM-Durchführung in den Jahren 2012 und 2013 wurden bei den Antikörpermessungen noch keine quantitativen Werte angegeben, sodass diese in der Präsentation der Ergebnisse nur kategorial erfasst wurden (positiv/negativ). Dies trifft auch im späteren Verlauf auf einige negative Antikörperergebnisse zu, deren genaue Werte vom Labor nicht übermittelt wurden. Im Folgenden sind die TDM-Ergebnisse zunächst deskriptiv dargestellt (Tabelle 5).

Tabelle 5: Lage- und Streuungsmaße der TDM-Ergebnisse (IFX- und ADA-Talspiegel und Höhe der jeweiligen Anti-Drug-Antikörper)

TDM Ergebnisse	Minimum	Maximum	Median	St.abw. (SD)	Mittel-wert (M)	St.abw. v. *M* (SEM)	Anzahl TDM (n)
IFX Spiegel (µg/ml)	0,00	32,80	1,96	4,78	3,04	0,65	55
Anti-Drug-Antikörper (AU/ml)	0,40	658,26	21,85	150,61	82,48	23,52	41
ADA Spiegel (µg/ml)	0,00	19,52	4,63	5,06	6,22	1,03	24
Anti-Drug-Antikörper (AU/ml)	0,40	506,64	3,07	134,42	51,41	34,71	15

3.1.2. Visits gesamt

3.1.2.1. Laborparameter, Stuhlfrequenz und CDAI der gesamten Visits

Betrachtet man nun die gesamten Visits und ermittelt für die Laborparameter Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten und CRP sowie die Stuhlfrequenz und den CDAI die gleichen deskriptiven Statistiken wie in Tabelle 1, so ergeben sich folgende Werte.

Tabelle 6: Lage- und Streuungsmaße der Laborparameter Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten und CRP sowie der klinischen Zielvariablen „Stuhlfrequenz pro Tag“ und „CDAI“ unter Betrachtung aller Visits

	Minimum	Maximum	Median	St.abw. (SD)	Mittel-wert (M)	St.abw. v. *M* (SEM)	Anzahl TDM (n)
Hb (mmol/l)	4,90	13,30	8,00	0,97	7,99	0,03	1252
Hämatokrit	0,26	0,48	0,39	0,04	0,39	0,00	1252
Leukozyten (10^9/l)	2,76	30,90	7,75	2,92	8,04	0,08	1245
CRP (mg/l)	0,00	229,00	6,40	20,59	13,61	0,62	1119
Tgl. Stuhl-frequenz	1,00	20,00	3,00	2,72	4,09	0,10	734
CDAI	8,00	469,00	132,00	76,12	147,87	3,58	451

Bei den meisten Parametern unterscheiden sich diese Mittelwerte auf den ersten Blick nur wenig von denen zum Zeitpunkt des Monitorings. Von den Laborparametern ist nur das CRP etwas niedriger. Jedoch fällt auf, dass der CDAI deutlich geringer ist als zum Zeitpunkt des TDM. Eine statistische Prüfung folgt in Abschnitt 3.2.

3.1.3. Vergleich der klinischen und Laborparameter zum Zeitpunkt des TDM und der gesamten Visits auf deskriptiver Ebene

3.1.3.1. Vergleich der klinischen Parameter

Betrachtet man Mittelwerte bzw. Prävalenzraten der zwei klinischen Parameter „Stuhlfrequenz pro Tag“ und „Schmerz“ sowohl bei den Monitorings von IFX, ADA und „IFX+ADA“ als auch über alle Visits, dann zeigen sich folgende Ergebnisse (Tabelle 7):

Tabelle 7: Mittelwerte der täglichen Stuhlfrequenz und der Schmerzprävalenz bei den Monitorings von IFX, ADA und IFX+ADA zusammengefasst sowie in der Population aller Visits

	IFX	**ADA**	**IFX+ADA**	**Gesamt über alle Visits**
Stuhlfrequenz pro Tag (M) (Gruppengröße)	4,36 (n=55)	6,58 (n=24)	5,08 (n=79)	4,10 (n=734)
Schmerz-Prävalenz (%) (Gruppengröße)	30,90% (n=55)	33,30% (n=24)	31,60% (n=79)	20.20% (n=1520)

Es ist zu erkennen, dass bei beiden Gruppen (IFX und ADA) ungefähr ein Drittel der untersuchten CED-Patienten Schmerzen angegeben hat, als ein TDM veranlasst wurde (n=79). Die entsprechende Prävalenzrate der gesamten Visits fällt im Vergleich dazu mit 20% deutlich geringer aus.

Auch die Mittelwerte der täglichen Stuhlfrequenz sind zum Zeitpunkt des Monitorings von IFX und ADA größer als unter Betrachtung aller Visits. Ob diese Beobachtungen sowie auch die Unterschiede zwischen IFX und ADA statistisch signifikant sind, wird in Abschnitt 3.2.3. gezeigt. Für die Schmerz-Prävalenz kann aufgrund der binären Form in Kombination mit den sehr unterschiedlichen Stichprobengrößen keine statistische Prüfung erfolgen.

3.1.3.2. Vergleich der Laborparameter

Fasst man die Mittelwerte der Laborparameter aus den Tabellen 4 und 6 in einer neuen Tabelle zusammen (s. Tabelle 8), so kann man bei einem visuellen Vergleich Folgendes feststellen: Bis auf das CRP weisen alle anderen Laborparameter nur geringe Unterschiede zwischen den Zeitpunkten des Monitorings von IFX, ADA, „IFX+ADA" und den gesamten Visits auf.

Tabelle 8: Mittelwerte der Laborparameter Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten und CRP zum Zeitpunkt des Therapeutic Drug Monitorings von IFX/ADA/IFX+ADA und der gesamten Visits

Mittelwerte (M*)*	**IFX** (n=55)	**ADA** (n=24)	**IFX+ADA** (n=79)	**Gesamt über alle Visits** (n=1520)
Hb [mmol/l]	7,81	8,24	7,95	7,99
Hämatokrit	0,38	0,40	0,39	0,39
Leukozyten [10^9/l]	7,37	9,34	8,00	8,04
CRP [mg/l]	19,02	11,32	16,45	13,61

Der Mittelwert des CRP-Wertes ist zum Zeitpunkt des TDM von IFX deutlich höher als zum Zeitpunkt des TDM von ADA. Letzterer ist sogar niedriger als der Mittelwert, der sich aus allen Visits ergibt. Das Vorliegen einer Signifikanz wird im Folgenden noch geprüft.

3.1.3.3. Vergleich der CDAI-Werte

a) CDAI zum Zeitpunkt des TDM und zu den Visits

Die deskriptiven Statistiken des CDAI zum Zeitpunkt des TDM von IFX/ADA und zu den Visits unter IFX/ADA/gesamt wurden bereits in Tabelle 4 und Tabelle 6 dargestellt. Dabei wurden die Visits als Analyseeinheit betrachtet.

Insbesondere die Mittelwerte weisen zwischen TDM-IFX und TDM-ADA kaum Unterschiede auf (202,06 vs. 199,56). Diese unterscheiden sich jedoch wesentlich von den über alle Visits ermittelten CDAI-Mittelwerten (147,87).

Wegen der deutlich geringeren Anzahl an vorliegenden CDAI-Werten zum Zeitpunkt des Monitorings im Vergleich zu den gesamten Visits (n=27 vs. n=451) werden beim direkten Vergleich der entsprechenden deskriptiven Statistiken nun die Patienten als Analyseeinheit betrachtet. Nachstehende Tabelle 9 zeigt Mittelwert, Standardabweichung des Mittelwerts, Minimum, Maximum und Anzahl gültiger Werte der primären Zielvariable CDAI für alle

Patienten jeweils zum Zeitpunkt des Monitorings und der gesamten Visits.

Tabelle 9: Einige deskriptive Statistiken bezogen auf die aggregierten CDAI-Werte pro Patient, die über alle Visits mit TDM bzw. die gesamten Visits kalkuliert wurden

Analyseeinheit: Patienten	**Visits mit TDM**	**Visits gesamt**
CDAI		
Mittelwert (M)	208,70	151,38
St.abw. des Mittelwerts (SEM)	23,42	9,51
Min ; Max	52.00 ; 469,00	83,67; 270,45
Anzahl Werte (n)	19	39

In der Tabelle ist gut erkennbar, dass die CDAI-Mittelwerte zum Zeitpunkt des TDM im Vergleich zu den gesamten Visits deutlich höher sind. Diese Beobachtung lässt sich mit der Annahme, dass die Krankheitsaktivität bei der Veranlassung eines Monitorings besonders hoch ist, logisch erklären. Ob auch eine statistische Signifikanz vorliegt, wird noch geprüft.

b) CDAI zum Zeitpunkt des TDM sowie 0-3 und 3-6 Monate danach

Der CDAI wurde auch zur Beurteilung des klinischen Verlaufs nach dem Monitoring genutzt. Die Werte zum Zeitpunkt des TDM wurden mit den gemittelten Werten der Zeiträume 0-3 und 3-6 Monate nach TDM verglichen. Tabelle 10 zeigt in übersichtlicher Weise deskriptive Statistiken des CDAI während dieser drei Phasen.

Tabelle 10: Mittelwert, Standardabweichung des Mittelwerts, Minimum, Maximum und Anzahl der aggregierten Werte pro Patient zum Zeitpunkt des TDM und 0-3 sowie 3-6 Monate danach (unabhängig von der Therapie)

Analyseeinheit: Patienten	**Visits mit TDM**	**Visits 0-3 Monate post TDM**	**Visits 3-6 Monate post TDM**
CDAI			
Mittelwert (M)	208,70	178,56	154,04
St.abw. des Mittelwerts (SEM)	23,42	15,12	19,87
Min ; Max	52.00 ; 469,00	67,00; 278,00	28,00 ; 265,50
Anzahl Werte (n)	19	15	14

Wie in Tabelle 10 zu sehen ist, weisen die CDAI-Mittelwerte zwischen den drei Phasen deutliche Unterschiede auf, die auf eine klinische Verbesserung im Verlauf nach TDM hindeuten.

3.2. Inferentielle Statistik

3.2.1. Metrische Zielvariablen zum Zeitpunkt TDM

Für den Vergleich der TDM-Visits zwischen der IFX- und ADA-Gruppe in den metrischen Variablen der Tabellen 4 und 5 wurden diese in mehrere Sets aufgeteilt.
Dadurch sollen Singularitäten bzw. Kolinearitäten bei der Varianzanalyse wegen zu vieler Variablen und relativ kleiner Stichproben vermieden werden. Auf die ersten zwei Sets wurde jeweils eine Varianzanalyse (Wilks multivariater Signifikanztest) angewandt, während für die primäre Zielvariable CDAI der nichtparametrische Mann-Whitney U-Test für unabhängige Stichproben genutzt wurde.

Tabelle 11: Ergebnisse der Varianzanalyse von Set A (TNF-*α*-Inhibitor-Spiegel, Anti-Drug-AK-Spiegel und Stuhlfrequenz) und Set B (Hb, Hkt, Leukozyten und CRP) sowie des Mann-Whitney U-Tests (CDAI) für den Vergleich der jeweiligen Werte der IFX- und ADA-Gruppe zum Zeitpunkt TDM.

Variablen Vgl. TDM IFX / ADA	**Signifikanz (p)**
Set A	
TNF-*α*-Inhibitor-Spiegel	0,027
Anti-Drug-AK-Spiegel	0,180
Stuhlfrequenz	0,060
Set insg.	0,024
Set B	
Hämoglobin	0,039
Hämatokrit	0,008
Leukozyten	0,017
CRP	0,187
Set insg.	0,001
CDAI	0,607

Bei beiden Sets A und B hat die multivariate Varianzanalyse einen signifikanten Gruppeneffekt gezeigt. Zu diesem Effekt, d.h. zu den Differenzen zwischen den Gruppen tragen beim Set A nur die Variable „TNF-*α*-Inhibitor-Spiegel“ und dies nur marginal-signifikant und beim Set B die Variable „Hämatokrit“ signifikant und die Variablen „Leukozyten“ und „Hämoglobin“ marginal signifikant.

Dies bedeutet, dass der Hämatokrit zum Zeitpunkt des Monitorings der IFX-Therapie signifikant

niedriger ist als bei TDM der ADA-Therapie. Ebenso ist ein niedrigerer Hämoglobin-Wert bei IFX-TDM im Vergleich zu ADA-TDM zu erkennen. Darüber hinaus ist eine kleinere Leukozytenzahl bei IFX festzustellen.
Das Ergebnis, dass der Serumspiegel von IFX niedriger ist als der von ADA, wird im Folgenden noch genauer behandelt.
Der CDAI zum Zeitpunkt des Monitorings zeigt bei IFX und ADA ähnliche Werte.

3.2.2. Kategoriale Zielvariablen: TDM-Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorwiegend binären kategorialen Zielvariablen, die zwischen der IFX- und ADA-Gruppe miteinander verglichen werden, sind nachfolgend dargestellt. Zuerst werden mittels Vierfeldertafeln die absoluten und relativen Häufigkeiten dieser Variablen in den zwei Vergleichsgruppen gegenübergestellt. Anschließend werden jeweils die Ergebnisse der Testprüfung gezeigt.

3.2.2.1. TDM-Ergebnisse: Antikörper-Bildung

Der mittlere Wert der Anti-IFX-Antikörper liegt bei 82,48 AU/ml (Range: 0,4 – 658,26, Median: 21,85). Bei ADA liegt der Mittelwert der Antikörper bei 51,41 AU/ml (Range: 0,4 - 506,64, Median: 3,07). Der Referenzbereich ist <10 AU/ml, sodass alle Ergebnisse darüber als positiv gewertet werden. Da zu Beginn unserer TDM-Messungen die Antikörper in den Laborberichten nur rein qualitativ angegeben wurden, fließen diese Ergebnisse nicht in die statistischen Berechnungen mit ein. In den folgenden Betrachtungen sind dagegen alle Ergebnisse berücksichtigt.

a) Vergleich von IFX und ADA in der AK-Bildung: Gesamte Messungen

Zunächst werden die TDM-Ergebnisse von IFX und ADA hinsichtlich der AK-Bildung verglichen. Dies geschieht als erstes für die Gesamtzahl der Messungen.

Die absoluten und relativen Häufigkeiten der AK-positiven und -negativen Ergebnisse in den zwei Vergleichsgruppen deuten auf unterschiedliche (inhomogene) Verteilungen hin.

Tabelle 12: Vergleich der Ergebnisse der Antikörper beim TDM von IFX und ADA (gesamte Messungen)

	IFX	**ADA**
AK-pos.	29	4
Verhältnis: Positiv zum Ganzen	52,7%	16,7%
AK-neg.	26	20
Verhältnis: Negativ zum Ganzen	47,3%	83,3%
Gesamt	55	24

Die statistische Prüfung, dass diese Häufigkeiten in den beiden Gruppen IFX und ADA homogen verteilt sind (Null-Hypothese), ergab einen signifikanten p-Wert (Fisher's exakter Test, p=0.00304) und somit eine Ablehnung der Nullhypothese zugunsten der Alternativhypothese. Dies bedeutet, dass die Antikörperbildung signifikant unterschiedlich unter den zwei Treatments verläuft. Es lässt sich daraus schließen, dass die Antikörperbildung unter IFX-Therapie signifikant höher ist als unter ADA-Therapie.

b) Vergleich von IFX und ADA in der AK-Bildung: Unter Betrachtung der ersten Messung pro Medikament

Messungen, die bei demselben Patienten zur wiederholten Überprüfung einer Therapie durchgeführt werden, können zu der Auswertung mehrerer gleicher oder ähnlicher Ergebnisse führen und somit für eine inkorrekte Darstellung sorgen. Um diese Fehlerquelle auszuschließen, wird im Folgenden für jeden Patienten nur das jeweils erste Monitoring der Therapie mit IFX oder ADA ausgewertet.

Auch bei dieser Betrachtung weisen die absoluten und relativen Häufigkeiten auf eine höhere Rate AK-positiver Ergebnisse von IFX im Vergleich zu ADA hin. Ob dieser Unterschied auch statistisch belegt werden kann, wird durch die Prüfung mit Hilfe des exakten Tests von Fisher gezeigt.

Tabelle 13: Vergleich der Ergebnisse der Antikörper beim TDM von IFX und ADA (erste Messung pro Medikament)

	IFX	**ADA**
AK-pos.	12	2
Verhältnis: Positiv zum Ganzen	40,0%	12,5%
AK-neg.	18	14
Verhältnis: Negativ zum Ganzen	60,0%	87,5%
Gesamt	30	16

Die statistische Prüfung, dass die Häufigkeiten in den zwei Behandlungsgruppen IFX und ADA homogen verteilt sind (Null-Hypothese), ergab jedoch diesmal keinen signifikanten p-Wert (Fisher's exakter Test, p=0.09151) und somit keine Ablehnung der Nullhypothese. Das bedeutet, dass es zwischen IFX und ADA keinen signifikanten Unterschied in der AK-Bildung gibt, wenn für jedes Medikament nur das jeweils erste Ergebnis des TDM gewertet wird.

c) Vergleich von IFX und ADA in der AK-Bildung: Unter Betrachtung der ersten Messung des primär verabreichten TNF-α-Inhibitors

Betrachtet man nun die absoluten und relativen Häufigkeiten einer positiven Antikörperbildung nur unter Berücksichtigung der ersten Messung des im Therapieverlauf primär verabreichten TNF-α-Blockers, so fällt auch hier eine ungleiche Verteilung auf. Eine statistische Prüfung mit Hilfe des exakten Tests von Fisher folgt.

Tabelle 14: Vergleich der Ergebnisse der Antikörper beim TDM von IFX und ADA (erste Messung des primär verabreichten TNF-α-Inhibitors)

	IFX	**ADA**
AK-pos.	10	2
Verhältnis: Positiv zum Ganzen	40,0%	18,2%
AK-neg.	15	9
Verhältnis: Negativ zum Ganzen	60,0%	81,8%
Gesamt	25	11

Die statistische Prüfung, dass die Häufigkeiten in den beiden Gruppen IFX und ADA homogen verteilt sind (Null-Hypothese), ergab allerdings auch diesmal keinen signifikanten p-Wert (Fisher's exakter Test, p=0.26811) und somit keine Ablehnung der Nullhypothese. Das bedeutet,

dass die Antikörperbildung bei IFX statistisch nicht höher als bei ADA ist, wenn nur die erste Messung des ersten Anti-TNF-α-Therapieversuchs berücksichtigt wird.

3.2.2.2. TDM-Ergebnisse: Talspiegel

Der mittlere Talspiegel für IFX liegt bei 3,04 µg/ml (Range: 0 - 32,80, Median: 1,96). Der durchschnittliche Talspiegel für ADA liegt bei 6,22 µg/ml (Range: 0 - 19,52, Median: 4,63). Bei beiden Substanzen werden Talspiegel ≤ 3 µg/ml als negativ und Talspiegel > 3 µg/ml als positiv gewertet.

a) Vergleich der Talspiegel von IFX und ADA: Gesamte Messungen

Betrachtet man die absoluten und relativen Häufigkeiten der positiven und negativen Talspiegel von IFX und ADA, so fällt ein beinahe umgekehrtes Verhältnis von negativen zu positiven Ergebnissen für IFX und ADA auf. Für IFX werden zu etwa 2/3 negative Talspiegel und 1/3 positive Talspiegel gemessen, bei ADA treten zu 1/3 negative und zu 2/3 positive Spiegel auf.

Tabelle 15: Vergleich der Ergebnisse der Talspiegel beim TDM von IFX und ADA (gesamte Messungen)

	IFX	**ADA**
Talspiegel ≤3 µg/ml	37	8
Verhältnis: „≤3“ zum Ganzen	67,3%	33,3%
Talspiegel >3 µg/ml	18	16
Verhältnis: „>3“ zum Ganzen	32,7%	66,7%
Gesamt	55	24

Die statistische Prüfung, dass die Häufigkeiten in den zwei Behandlungsgruppen IFX und ADA homogen verteilt sind (Null-Hypothese), ergab einen signifikanten p-Wert (Fisher's exakter Test, p=0.00681) und somit eine Ablehnung der Nullhypothese zugunsten der Alternativhypothese. Dies deutet auf einen signifikanten Unterschied der Höhe der Talspiegel zwischen den beiden Gruppen hin. Bei TDM der ADA-Therapie sind im Vergleich zu IFX signifikant häufiger positive Talspiegel zu verzeichnen.

b) Vergleich der Talspiegel von IFX und ADA: Unter Betrachtung der ersten Messung pro Medikament

Auch in Bezug auf die erste Messung pro Medikament scheinen die Verhältnisse, die im vorherigen Fall (a) gefunden wurden, zu bestehen:

Tabelle 16: Vergleich der Ergebnisse der Talspiegel beim TDM von IFX und ADA (erste Messung pro Medikament)

	IFX	**ADA**
Talspiegel ≤3 µg/ml	21	5
Verhältnis: „ ≤3“ zum Ganzen	70,0%	31,2%
Talspiegel >3 µg/ml	9	11
Verhältnis: „>3“ zum Ganzen	30,0%	68,7%
Gesamt	30	16

Die erneute Prüfung der Verteilungshomogenität-Hypothese (Null-Hypothese), ergab einen signifikanten p-Wert (Fisher's exakter Test, p=0.01527) und somit auch hier eine Ablehnung der Nullhypothese zugunsten der Alternativhypothese. Dies deutet erneut auf einen signifikanten Unterschied der Höhe der Talspiegel bei den zwei Behandlungsgruppen hin, auch wenn für jedes Medikament nur das jeweils erste Ergebnis des TDM gewertet wird.

c) Vergleich der Talspiegel von IFX und ADA: Unter Betrachtung der ersten Messung des primär verabreichten TNF-α-Inhibitors

Auch wenn nur die erste Messung des primär angewandten TNF-α-Inhibitors in die Wertung eingeschlossen wird, weisen die absoluten und relativen Häufigkeiten der positiven und negativen Talspiegel bei IFX und ADA ein ähnliches Muster wie bei (a) und (b) auf.

Tabelle 17: Vergleich der Ergebnisse der Talspiegel beim TDM von IFX und ADA (erste Messung des primär verabreichten TNF-α-Inhibitors)

	IFX	**ADA**
Talspiegel ≤3 µg/ml	16	3
Verhältnis: „≤3“ zum Ganzen	64,0%	27,3%
Talspiegel >3 µg/ml	9	8
Verhältnis: „>3“ zum Ganzen	36,0%	72,7%
Gesamt	25	11

Bei der Durchführung des Fisher's exakten Tests konnte in diesem Fall jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden, auch wenn eine einseitige Hypothesenprüfung auf eine marginale Signifikanz hindeutet (p=0,04676 einseitig/ p=0,07041 beidseitig).

3.2.2.3. Gruppierung der TDM-Ergebnisse

a) Vergleich von Talspiegeln und Antikörperbildung bei IFX und ADA: Gesamte Messungen

Unter separater Betrachtung der Antikörperbildung und des Talspiegels wurden bei dem Vergleich der zwei Substanzen IFX und ADA einige signifikante Unterschiede in den Ergebnissen des TDM gefunden. Es stellt sich nun die Frage, ob auch bei gemeinsamer Betrachtung dieser beiden Zielgrößen signifikante Unterschiede von IFX und ADA vorliegen. Nachfolgende Tabelle zeigt in übersichtlicher Weise die absoluten Häufigkeiten der zusammengesetzten Zielvariablen sowie deren relative Häufigkeiten im Vergleich zu allen Fällen (spaltenweise).

Tabelle 18: Gruppierte Darstellung der Ergebnisse von Talspiegeln und Antikörpern beim TDM mit Gegenüberstellung von IFX und ADA (gesamte Messungen)

	IFX	**ADA**
Talspiegel > 3 µg/ml, AK neg.	12	15
Verhältnis zu allen Fällen	21,8%	62,5%
Talspiegel > 3 µg/ml, AK pos.	6	1
Verhältnis zu allen Fällen	10,9%	4,2%
Talspiegel ≤ 3 µg/ml, AK neg.	14	5
Verhältnis zu allen Fällen	25,5%	20,8%
Talspiegel ≤ 3 µg/ml, AK pos.	23	3
Verhältnis zu allen Fällen	41,8%	12,5%
Gesamt	55	24

Die statistische Prüfung, dass diese Häufigkeiten bei den zwei Vergleichsgruppen IFX und ADA homogen verteilt sind (Null-Hypothese), ergab einen signifikanten p-Wert (Fisher's exakter Test, p=0.00378) und somit eine Ablehnung der Nullhypothese zugunsten der Alternativhypothese. Dies deutet auf einen signifikanten Unterschied der Gruppierung der Ergebnisse von Antikörperbildung und Talspiegeln bei IFX und ADA hin.

Während bei dem größten Anteil der ADA-Messungen hohe Talspiegel und niedrige AK nachgewiesen wurden (62,5%), liegt bei IFX-TDM die relative Mehrheit in der Gruppe der niedrigen Talspiegel und AK-positiven Ergebnisse (41,8%).

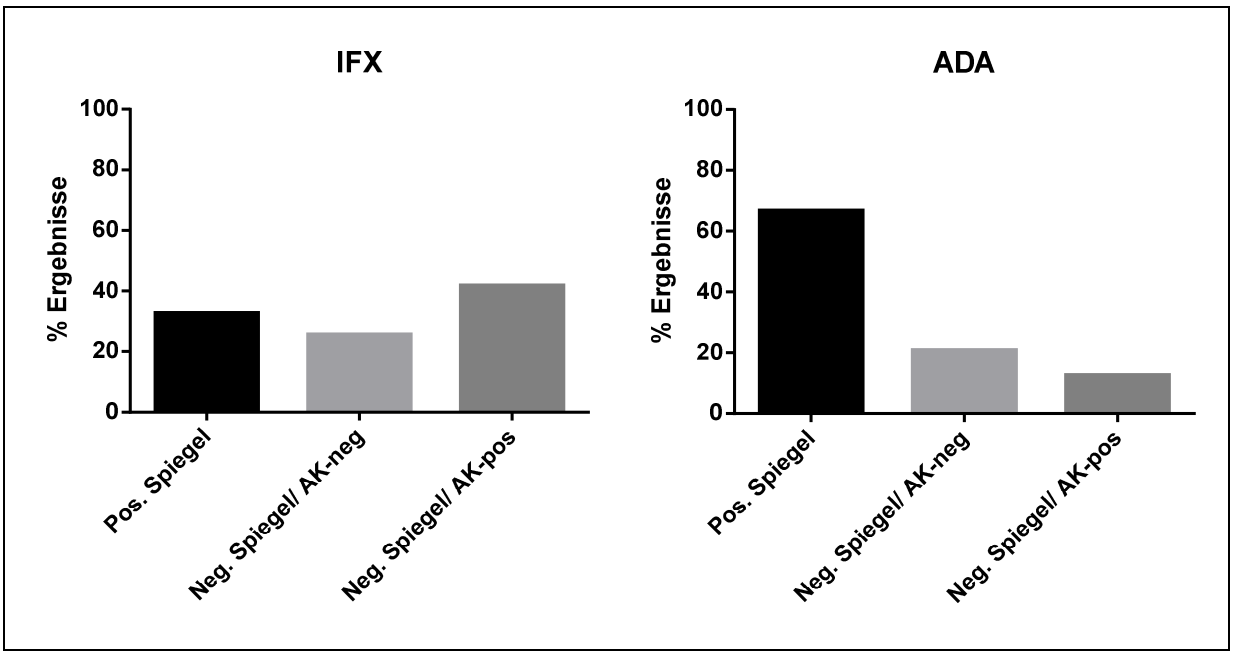

Abbildung 1: Balkendiagramm zum Vergleich der TDM-Ergebnisse von IFX und ADA. Es sind jeweils die prozentualen Anteile der drei Gruppierungen „Pos. Spiegel", „Neg. Spiegel/AK-neg." sowie „Neg. Spiegel/AK-pos." dargestellt, denen die TDM-Ergebnisse je nach Konstellation von Talspiegel und AK-Status zugeordnet wurden.

b) Vergleich von Talspiegeln und AK-Bildung bei IFX und ADA: Unter Betrachtung der ersten Messung pro Medikament

Wie auch bei der separaten Betrachtung der Ergebnisse von Talspiegel- und Antikörpermessungen wird im Folgenden bei jedem Patienten nur die jeweils erste Messung pro Medikament berücksichtigt.

Tabelle 19: Gruppierte Darstellung der Ergebnisse von Talspiegeln und Antikörpern beim TDM mit Gegenüberstellung von IFX und ADA (erste Messung pro Medikament)

	IFX	**ADA**
Talspiegel > 3µg/ml, AK neg.	8	11
Verhältnis zu allen Fällen	26,7%	68,7%
Talspiegel >3 µg/ml, AK pos.	1	0
Verhältnis zu allen Fällen	3,3%	0,0%
Talspiegel <3 µg/ml, AK neg.	10	3
Verhältnis zu allen Fällen	33,3%	18,8%
Talspiegel <3 µg/ml, AK pos.	11	2
Verhältnis zu allen Fällen	36,7%	12,5%
Gesamt	30	16

Die Anwendung des Fisher's Exakten Tests zur Prüfung der Hypothese, dass die Häufigkeiten der verschiedenen Kombinationen der Antikörperbildung und Talspiegel in den zwei Behandlungsgruppen IFX und ADA homogen verteilt sind (Null-Hypothese), ergab einen signifikanten p-Wert auf dem nominalen Signifikanzniveau α (Fisher's exakter Test, $p=0.04877 < \alpha (=0.05)$).

Auch unter Ausschluss von Wiederholungsmessungen ist somit bei IFX und ADA eine unterschiedliche Verteilung der TDM-Ergebnisse innerhalb der Gruppen zu erkennen.

c) Vergleich von Talspiegeln und AK-Bildung bei IFX und ADA: Nur die Wertung der ersten Messung des primär verabreichten TNF-α-Inhibitors

Die folgende Tabelle zeigt erneut die gruppierten Ergebnisse der Talspiegel- und Antikörpermessungen, jedoch wurde nun nur das jeweils erste TDM-Ergebnis des im Krankheitsverlauf zuerst verabreichten TNF-α-Inhibitors berücksichtigt.

Tabelle 20: Gruppierte Darstellung der Ergebnisse von Talspiegeln und Antikörpern beim TDM mit Gegenüberstellung von IFX und ADA (erste Messung des primär verabreichten TNF-α-Inhibitors)

	IFX	**ADA**
Talspiegel >3 µg/ml, AK neg.	8	8
Verhältnis zu allen Fällen	32,0%	72,7%
Talspiegel >3 µg/ml, AK pos.	1	0
Verhältnis zu allen Fällen	4,0%	0,0%
Talspiegel <3 µg/ml, AK neg.	7	1
Verhältnis zu allen Fällen	28,0%	9,1%
Talspiegel <3 µg/ml, AK pos.	9	2
Verhältnis zu allen Fällen	36,0%	18,2%
Gesamt	25	11

Bei der statistischen Prüfung einer homogenen Verteilung der Häufigkeiten in den zwei Behandlungsgruppen IFX und ADA (Null-Hypothese), wurde diesmal kein signifikanter p-Wert (Fisher's exakter Test, p=0.16528) und somit keine Ablehnung der Nullhypothese festgestellt.

Die Unterschiede der gruppierten Ergebnisse von AK-Bildung und Talspiegeln sind zwar noch immer erkennbar, erreichen jedoch keine Signifikanz, wenn nur das erste TDM-Ergebnis des ersten Anti-TNF-α-Therapieversuches berücksichtigt wird.

3.2.2.4. TDM-Ergebnisse: Komedikation mit Azathioprin

Unter AZA-Therapie fanden insgesamt 533 Visits bei 22 verschiedenen Patienten statt. Durchschnittlich ergeben sich pro Patient 13,7 Visits mit laufender AZA-Therapie. Das Maximum der Visits unter AZA liegt bei 57 pro Patient. Bei 226 Visits liegt eine Kombinationstherapie mit IFX vor, bei 97 Visits mit ADA. Bei 210 Visits wurde weder IFX noch ADA zusätzlich zu AZA verordnet.

a) IFX-Monitoring und Komedikation durch AZA (gesamte Messungen)

Betrachtet man die gesamten TDM-Ergebnisse für IFX und prüft, ob zum jeweiligen Zeitpunkt eine Komedikation mit Azathioprin vorgelegen hat, findet man in Bezug auf die Antikörperbildung gegen IFX folgende absolute und relative Häufigkeiten:

Tabelle 21: Darstellung der Ergebnisse der Antikörpermessungen bei TDM von IFX in Bezug auf das Vorliegen einer AZA-Komedikation

IFX	**+ AZA**	**- AZA**
AK-pos.	4	25
Verhältnis: Positiv zum Ganzen	23,5%	65,8%
AK-neg.	13	13
Verhältnis: Negativ zum Ganzen	76,5%	34,2%
Gesamt	17	38

Die statistische Prüfung, dass diese Häufigkeiten in den zwei Behandlungsgruppen „IFX mit AZA“ und „IFX ohne AZA“ homogen verteilt sind (Null-Hypothese), ergab einen signifikanten p-Wert (Fisher’s exakter Test, p=0.00754) und somit eine Ablehnung der Nullhypothese zugunsten der Alternativhypothese. Dies deutet darauf hin, dass die Antikörperbildung signifikant unterschiedlich unter den zwei Treatments verläuft. Ohne die Komedikation mit Azathioprin ist unter IFX-Therapie eine signifikant höhere Anti-Drug-Antikörperbildung als mit AZA zu verzeichnen.

Die Unterscheidung, ob zum Zeitpunkt des Monitorings eine Komedikation mit Azathioprin stattgefunden hat oder nicht, wird auch für die Ergebnisse der IFX-Talspiegel vorgenommen. Hier zeigen sich folgende absolute und relative Häufigkeiten:

Tabelle 22: Darstellung der Ergebnisse der Talspiegelmessungen bei TDM von IFX in Bezug auf das Vorliegen einer AZA-Komedikation

IFX	**+ AZA**	**- AZA**
Talspiegel ≤3 µg/ml	11	26
Verhältnis: „≤3“ zum Ganzen	64,7%	68,4%
Talspiegel >3 µg/ml	6	12
Verhältnis: „>3“ zum Ganzen	35,3%	31,6%
Gesamt	17	38

Die statistische Prüfung, dass diese Häufigkeiten in den zwei Behandlungsgruppen „IFX mit AZA“ und „IFX ohne AZA“ homogen verteilt sind (Null-Hypothese), ergab diesmal keinen signifikanten p-Wert (Fisher’s exakter Test, p=1,00) und somit keine Ablehnung der Nullhypothese. Das bedeutet, dass die Höhe der IFX-Talspiegel von einer AZA-Komedikation unabhängig ist.

b) ADA-Monitoring und Komedikation durch AZA (gesamte Messungen)

Für die Antikörperbildung gegen ADA ergibt sich nach Prüfung auf Vorliegen einer AZA-Komedikation folgende Tabelle. Es fällt zunächst auf, dass es mit AZA zu keinem einzigen AK-positiven Ergebnis unter ADA-Therapie gekommen ist. Ob jedoch auch eine statistisch signifikante Aussage getroffen werden kann, wird anschließend durch den Fisher's exakten Test geprüft.

Tabelle 23: Darstellung der Ergebnisse der Antikörpermessungen bei TDM von ADA in Bezug auf das Vorliegen einer AZA-Komedikation

ADA	**+ AZA**	**- AZA**
AK-pos.	0	4
Verhältnis: Positiv zum Ganzen	0.0%	22,2%
AK-neg.	6	14
Verhältnis: Negativ zum Ganzen	100,0%	77,8%
Gesamt	6	18

Die statistische Prüfung, dass die Häufigkeiten in den beiden Behandlungsgruppen mit und ohne Komedikation mit Azathioprin homogen verteilt sind (Null-Hypothese), ergab dieses Mal keinen signifikanten p-Wert (Fisher's exakter Test, p=0.53924) und somit keine Ablehnung der Nullhypothese. Somit kann festgestellt werden, dass das Vorliegen einer Komedikation mit Azathioprin keinen nachweisbaren Einfluss auf die Antikörperbildung gegen ADA hat, auch wenn ein eindeutiger Trend erkennbar ist.

Auch die Ergebnisse der ADA-Talspiegel werden in nachstehender Tabelle auf das Vorliegen einer AZA-Komedikation zum Zeitpunkt des TDM geprüft.

Tabelle 24: Darstellung der Ergebnisse der Talspiegelmessungen bei TDM von ADA in Bezug auf das Vorliegen einer AZA-Komedikation

ADA	**+ AZA**	**- AZA**
Talspiegel ≤3 µg/ml	1	7
Verhältnis: „≤3" zum Ganzen	16,7%	38,9%
Talspiegel >3 µg/ml	5	11
Verhältnis: „>3" zum Ganzen	83,3%	61,1%
Gesamt	6	16

Auch hier ergibt die statistische Prüfung der Nullhypothese, nach welcher eine homogene Verteilung der Häufigkeiten in den beiden Behandlungsgruppen mit und ohne Komedikation mit Azathioprin vorliegt, keinen signifikanten p-Wert (Fisher's exakter Test, p=0.62139) und kann somit nicht abgelehnt werden. Das Vorliegen einer Komedikation mit Azathioprin zum Zeitpunkt des TDM hat auch für die Höhe der ADA-Talspiegel statistisch keine Relevanz.

3.2.3. Vergleich der primären und sekundären Zielvariablen auf Patientenebene zum Zeitpunkt des TDM und der gesamten Visits

In Abschnitt 3.1.5.3. wurde bereits festgestellt, dass der CDAI zum Zeitpunkt des Monitorings deutlich höher ist als zu den gesamten Visits. Dieser Unterschied und ob ein weiterer auch für die anderen wichtigen klinischen Parameter und Laborparameter vorliegt, soll nun statistisch geprüft werden.

Bei diesem Vergleich handelt es sich um zwei parallele Stichproben. Für die primäre Variable „CDAI" wird der nichtparametrische Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben (Wilcoxon Matched-Pairs Test) angewendet. Für die sekundären Variablen „Stuhlfrequenz", „Hb", „Hkt", „Leukozyten" und „CRP" wird eine multivariate Varianzanalyse (MANOVA) mit wiederholten Messungen appliziert. Die Ergebnisse des Vergleichs sind im Folgenden dargestellt:

Tabelle 25: Signifikanz der Unterschiede der klinischen und Laborparameter zwischen dem Zeitpunkt des TDM und gesamten Visits

Variablen Vgl. TDM (IFX, ADA) / Visits gesamt	**Signifikanz (p)**
CDAI	0,0055
Stuhlfrequenz	0,116
Hämoglobin	0,706
Hämatokrit	0,623
Leukozyten	0,564
CRP	0,320

Während für die primäre Variable CDAI ein signifikanter Unterschied zwischen dem Zeitpunkt des TDM und den gesamten Visits gezeigt werden konnte (Wilcoxon Test für verbundene Stichproben, p=0.0055) gibt, weisen die sekundären Variablen diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede auf (MANOVA mit wiederholten Messungen, p-Werte n.s.).

3.2.4. Vergleich der TDM-Phase mit den Phasen 0-3 und 3-6 Monate danach in der primären Zielvariable CDAI auf Patientenebene

Wie bereits bei der deskriptiven Statistik zu erkennen war, gibt es zwischen der Phase des Monitorings und den Phasen 0-3 Monate sowie 3-6 Monate danach deutliche Unterschiede. Diese sollen nun auf eine vorliegende Signifikanz geprüft werden.

Auch bei diesem Vergleich handelt es sich um parallele Stichproben. Für die primäre Variable „CDAI“ wird der nichtparametrische Friedman-Test (Friedman's two way ANOVA) für verbundene Stichproben angewendet. Die Ergebnisse des inferentiellen Vergleichs sind im Folgenden dargestellt.

Tabelle 26: Signifikanz des Unterschiedes der durchschnittlichen CDAI-Werte zwischen den drei Phasen TDM, 0-3 Monate post TDM und 3-6 Monate post TDM

Vergleich des CDAI in den Phasen	Signifikanz (p)
TDM / 0-3 Monate post TDM	0,3003
TDM / 3-6 Monate post TDM	0,0186
0-3 Monate post TDM / 3-6 Monate post TDM	0,0186
Insg.	0,0165

Die primäre Zielvariable CDAI weist signifikante Unterschiede zwischen den drei Phasen (TDM-Phase und 0-3 bzw. 3-6 Monate danach) auf (Friedman Test, p=0.0165), die aber vorwiegend zwischen der Phase 1 (TDM) und der Phase 3 (3-6 Monate post TDM), sowie zwischen der Phase 2 (0-3 Monate post TDM) und Phase 3 (3-6 Monate post TDM) zu lokalisieren sind (Wilcoxon Tests für verbundene Stichproben, p-Wert jeweils 0.0186). Die Unterschiede des CDAI zwischen der Phase 1 (TDM) und Phase 2 (0-3 Monate post TDM) sind zwar deutlich zu erkennen (s. Tabelle 4d), erweisen sich jedoch als nicht signifikant.

Eine Visualisierung der Unterschiede der CDAI-Mittelwerte (auf Patientenebene) bei den beschriebenen drei Phasen sowie zwischen dem Zeitpunkt des TDM und der gesamten Visits zeigt Abbildung 2.

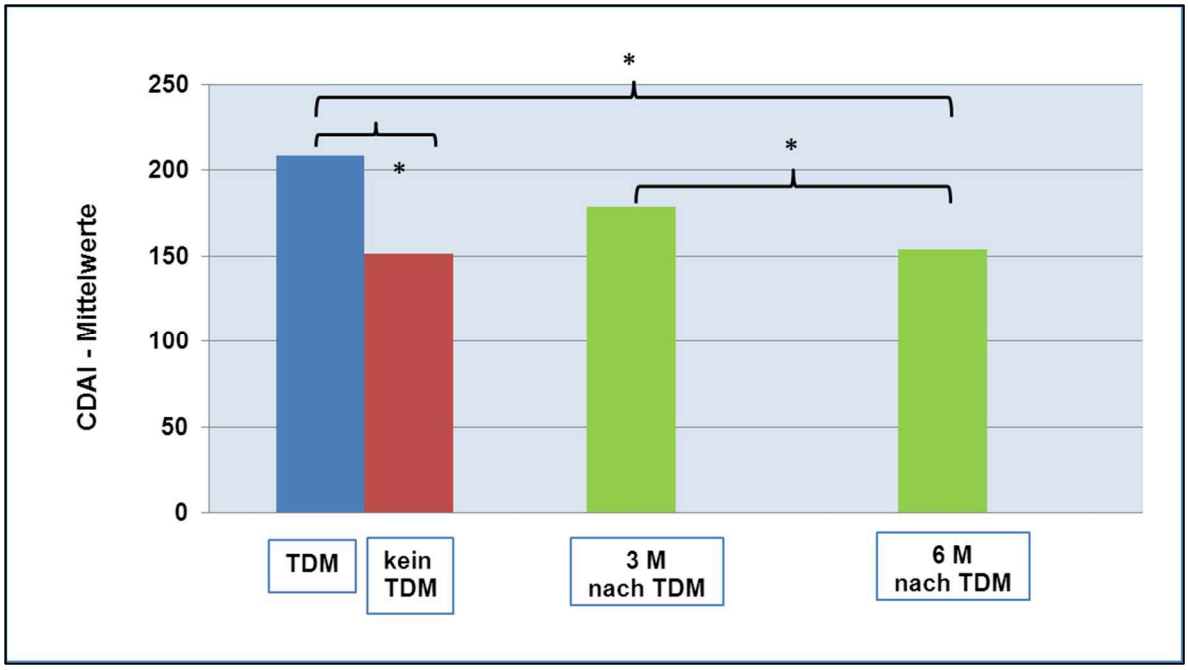

Abbildung 2: Balkendiagramm zur Visualisierung der Unterschiede des CDAI unter folgenden experimentellen Bedingungen: a) Zeitpunkt des TDM von IFX/ADA (blau); b) Gesamtzahl der Visits (rot) und c) Visits der Patienten 0-3 und 3-6 Monate nach TDM (grün). '*' deuten auf signifikante Unterschiede zwischen den entsprechenden experimentellen Bedingungen hin (Wilcoxon Tests bei verbundenen Stichproben, $p < 0.05$).

3.3. Therapeutische Konsequenz nach Monitoring

Von großem Interesse ist auch die retrospektive Einteilung der TDM-Ergebnisse von IFX und ADA in die drei Gruppen (1) Talspiegel ≤3µg/ml , AK positiv, (2) Talspiegel ≤3µg/ml, AK negativ und (3) Talspiegel >3µg/ml. Eine Unterteilung in niedrige und hohe positive Antikörper wird hier zur Vereinfachung nicht vorgenommen.

Bei Wirkverlust empfiehlt ein Algorithmus für jede dieser Gruppen eine entsprechende Änderung des Therapieregimes: Bei Konstellation (1) wird ein Therapiewechsel, wenn möglich innerhalb der Klasse der TNF-*a*-Inhibitoren, empfohlen, bei (2) eine Dosisoptimierung und bei (3) der Wechsel des Medikamentes in eine andere Substanzklasse [26], [85], [93]. Wird das TDM zur Kontrolle des Therapieerfolges eingesetzt, ist der Algorithmus teils ähnlich. Therapeutische Serumspiegel bestätigen hier jedoch bei gutem klinischen Befinden eine erfolgreiche Therapie und eine Fortführung der Therapie wird empfohlen [85].

In den beiden folgenden Tabellen sind die entsprechenden Gruppierungen der TDM-Ergebnisse von IFX und ADA zu sehen. Außerdem ist eine Zuordnung, in welcher Weise auf das TDM-Ergebnis reagiert wurde, erfolgt, sofern die Angaben dies erlaubten. Es wurde auch dargestellt, ob dieses Vorgehen dem empfohlenen Algorithmus entspricht. Für ADA liegen keine Angaben zur Dosisoptimierung vor, da nur qualitative Daten zur ADA-Therapie erhoben wurden.

Es ist anzumerken, dass das Therapiemanagement nach TDM in dieser Studie mit den Empfehlungen für IFX-/ADA-Wirkverlust verglichen wird, auch wenn davon ausgegangen werden kann, dass es sich in einigen Fällen um eine Kontrolle des Therapieerfolges gehandelt hat. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

3.3.1. IFX

Tabelle 27: Einteilung der TDM-Ergebnisse von IFX in die drei Gruppen (I) Talspiegel ≤3$\mu g/ml$, AK positiv, (II) Talspiegel ≤3$\mu g/ml$, AK negativ und (III) Talspiegel >3$\mu g/ml$ mit der Zuordnung, in welcher Weise auf das TDM-Ergebnis reagiert wurde und ob dieses Vorgehen dem empfohlenen Algorithmus entspricht.

	Gesamt	**Wechsel Anti-TNF-α**	**Dosis-optimierung**	**Wechsel Substanz-klasse**	**Keine Änderung**	**Vorgehen nach Algorithmus**
Gruppe I (Talspiegel ≤3 µg/ml, AK-pos.)	23 41,8%	**7** **30,4%**	5 21,7%	1 4,3%	10 43,5%	7 30,4%
Gruppe II (Talspiegel ≤3 µg/ml, AK-neg.)	14 25,5%	0 0,0%	**4** **28,6%**	2 14,3%	8 57,1%	4 28,6%
Gruppe III Talspiegel >3 µg/ml	18 32,7%	0 0,0%	1 5,6%	**0** **0,0%**	17 94,4%	0 0,0%
Gesamt	55 100,0%	7 12,7%	10 18,2%	3 5,5%	35 63,7	**11** **20,0%**

In der IFX-TDM-Gruppe befindet sich mit 41,8% die Mehrheit der Ergebnisse in Gruppe I. In 30,4% dieser Fälle wurde hier anschließend ein Wechsel des Anti-TNF-α-Medikamentes veranlasst, was dem Vorgehen nach Algorithmus entspricht. Häufiger wurde jedoch mit 43,5% keine Änderung des Therapieregimes vorgenommen.

In Gruppe II wurde in 28,6% durch eine Dosisoptimierung im Sinne des Algorithmus gehandelt. Dies trifft in Gruppe III in keinem einzigen Fall zu, da es zu keinem Wechsel des Medikamentes in eine andere Substanzklasse gekommen ist.

Insgesamt wurde nach TDM einer IFX-Therapie nur in 20% dem empfohlenen (hier etwas vereinfachten) Algorithmus entsprechend gehandelt.

Abbildung 3 veranschaulicht die Verteilung der Gruppengrößen mit therapeutischer Entscheidung nach Algorithmus entsprechend der TDM-Ergebnisse.

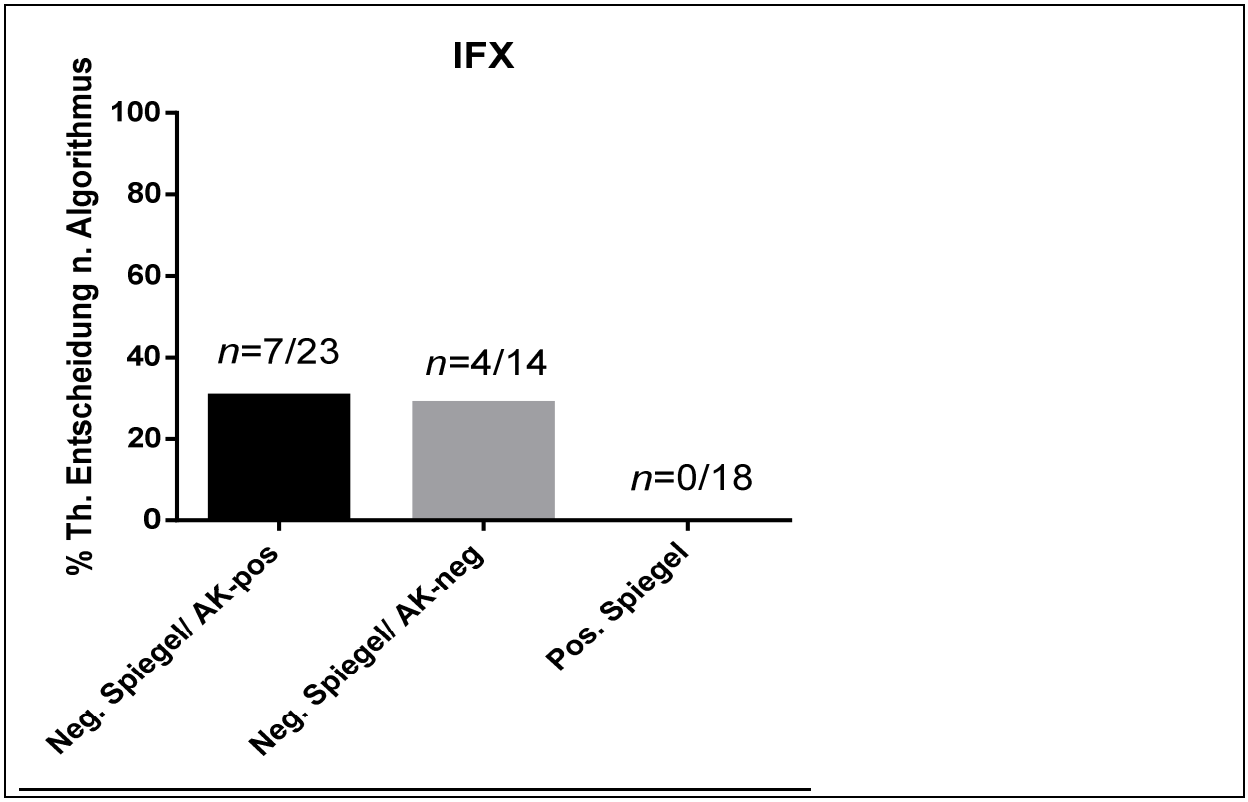

Abbildung 3: Balkendiagramm zur Darstellung der jeweiligen prozentualen Anteile, die einer Therapieentscheidung nach Algorithmus entsprechen, innerhalb der Gruppierungen der TDM-Ergebnisse von IFX

3.3.2. ADA

Tabelle 28: Einteilung der TDM-Ergebnisse von ADA in die drei Gruppen (I) Talspiegel ≤3$\mu g/ml$, AK positiv, (II) Talspiegel ≤3$\mu g/ml$, AK negativ und (III) Talspiegel >3$\mu g/ml$ mit der Zuordnung, in welcher Weise auf das TDM-Ergebnis reagiert wurde und ob dieses Vorgehen dem empfohlenen Algorithmus entspricht (für ADA liegen keine Angaben zur Dosisoptimierung vor, da nur qualitative Daten zur ADA-Therapie erhoben wurden)

	Gesamt	**Wechsel Anti-TNF**	**Wechsel Substanzklasse**	**Dosisoptimierung/ keine Änderung**	**Vorgehen nach Algorithmus**
Gruppe I (Talspiegel ≤3 µg/ml, AK-pos.)	3 12,5%	**0** **0,0%**	0 0,0%	3 100%	0 0,0%
Gruppe II (Talspiegel ≤3 µg/ml, AK-neg.)	5 20,8%	0 0,0%	0 0,0%	**5** **100%**	k.A.
Gruppe III Talspiegel >3 µg/ml	16 66,7%	1 6,3%	**5** **31,3%**	10 62,5%	5 31,3%
Gesamt	24 100%	1 4,2%	5 20,8%	18 75%	kA.

Innerhalb der ADA-TDM-Gruppe bildet Gruppe III mit 66,7% die Mehrheit. In dieser Gruppe wurde in 31,3% der Fälle ein Wechsel des Medikamentes in eine andere Substanzklasse veranlasst und damit nach Algorithmus gehandelt. In Gruppe I wurde kein einziger Wechsel des TNF-α-Inhibitors durchgeführt, was der Algorithmus empfehlen würde. Für die Gruppe II kann diesbezüglich keine Aussage getroffen werden, da retrospektiv nicht nachvollzogen werden kann, ob eine Veränderung der Dosierung veranlasst wurde oder das TDM-Ergebnis keine Reaktion zur Folge hatte.

4. Diskussion

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen mit den Hauptformen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind chronisch verlaufende Krankheitsbilder des Gastrointestinaltraktes. Aufgrund des häufig noch sehr jungen Erkrankungsalters und einem oft schweren Erkrankungsbild ist eine suffiziente Therapie von höchster Bedeutung. Dabei spielt nicht nur die Behandlung eines akuten Schubes eine Rolle, sondern auch eine wirksame Langzeittherapie. Hier haben im letzten Jahrzehnt die TNF-α-Inhibitoren Infliximab und Adalimumab eine zunehmende Bedeutung gewonnen. Da bei diesen Biologika jedoch eine hohe Rate eines sekundären Wirkverlustes zu beobachten ist, fand in den letzten Jahren immer häufiger das Prinzip des Therapeutischen Drug Monitorings Anwendung. Die Überprüfung des Serumspiegels und der Nachweis von Anti-Drug-Antikörpern kann zur Optimierung der Therapie genutzt werden.
In dieser Studie werden die Ergebnisse der ersten durchgeführten Therapeutischen Drug Monitorings der IFX- und ADA-Therapie von CED-Patienten der Universitätsmedizin Rostock ausgewertet. Hieran soll geprüft werden, inwiefern unsere Daten mit den Ergebnissen anderer Studien übereinstimmen und welche therapeutischen Änderungen sich durch dieses diagnostische Mittel ergaben.

4.1. Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt des TDM

Neben der Auswertung der Ergebnisse des Therapeutischen Drug Monitorings sind die Parameter, welche die Krankheitsaktivität des Patienten zum Zeitpunkt dieser Untersuchung beschreiben, von Interesse. Anhand der vorliegenden Daten kann retrospektiv bestimmt werden, wie stark Klinik und Laborparameter von der Norm abwichen, als sich der behandelnde Arzt für die Durchführung eines TDM entschied. Erfasst wurden bei nahezu jedem Visit der Hämoglobin- und Hämatokrit-Wert, die durch Faktoren wie schlechter Ernährungszustand oder chronischer Blutverlust häufig erniedrigt sind. Während der Hämatokrit zum Zeitpunkt des TDM mit durchschnittlich 0,39 (Range: 0,28 – 0,47, Median: 0,39) bei beiden Geschlechtern im Referenzbereich liegt, ist der mittlere Hämoglobin-Wert mit 7,95 mmol/l (Range: 5,7 – 9,8; Median: 8) zumindest bei den männlichen Patienten leicht erniedrigt. Die durchschnittliche Leukozytenzahl liegt mit 8,00 (10^9/l) (Range: 3,82 – 18,5, Median: 7,94) etwa in der Mitte des Normalbereiches. Der auffälligste Laborparameter ist das CRP, welches mit einem Mittelwert von 16,45 mg/l (Range: 0 – 124, Median: 8,33) deutlich erhöht ist und für eine Entzündungsreaktion spricht.
Die mittlere tägliche Stuhlfrequenz beträgt 5,08 (Range: 2 – 20, Median: 4) und 31,6% der Patienten gaben am Tag des Monitorings Schmerzen an. Der CDAI, welcher bei den MC-Patienten

sehr zuverlässig den klinischen Zustand beschreibt, zeigt zum Zeitpunkt des TDM mit einem Mittelwert von 201 (Range: 52- 469, Median: 190) eine erhöhte Krankheitsaktivität an.
Interessant ist auch ein Vergleich der genannten Parameter zwischen IFX- und ADA-Monitoring. Der Hämatokrit ist bei ADA etwas höher als bei IFX (0,40 vs. 0,38, p=0,008), was hier den einzigen signifikanten Unterschied der untersuchten Parameter darstellt. Auch der Hämoglobin-Wert ist bei ADA geringfügig höher (8,24 vs. 7,81 mmol/l, p=0,039). Diese Werte sowie ein niedriger CRP-Wert (11,32 vs. 19,02 mg/l, p=0,187) sprechen zumindest laborchemisch für ein etwas besseres Befinden zum Zeitpunkt eines ADA-Monitorings im Vergleich zu IFX. Die Leukozyten sind bei ADA höher (9,34 vs. 7,37(10^9/l), p=0,017), wobei sich beide Werte innerhalb des Referenzbereiches befinden. Die Stuhlfrequenz ist ebenfalls bei ADA höher (6,58 vs. 4,36, p=0,060), wobei der Unterschied nicht signifikant ist. Aus diesem Vergleich geht somit hervor, dass die Krankheitsaktivität der Patienten bei Durchführung eines Monitorings von IFX- und ADA-Therapie ähnlich ist.
Auch ein Vergleich der Werte zum Zeitpunkt des TDM mit denen der gesamten Visits hat für die meisten der genannten Parameter überraschenderweise keine signifikanten Unterschiede gezeigt. Sowohl laborchemisch als auch hinsichtlich der Stuhlfrequenz geht es den Patienten, wenn ein Monitoring durchgeführt wird, statistisch nicht schlechter als im sonstigen Krankheitsverlauf. Zumindest die Schmerzprävalenz ist im Vergleich zu den gesamten Visits etwas höher (31,60% vs. 20,20%). Das Vorliegen einer Signifikanz konnte hier aufgrund des binären Charakters der Variable in Kombination mit den sehr unterschiedlichen Stichprobengrößen (Anzahl Visits mit TDM und Gesamtanzahl der Visits) jedoch leider nicht geprüft werden.
Sehr deutlich ist hingegen der Unterschied der CDAI-Werte zwischen TDM und der Gesamtzahl aller Visits, für den eine Signifikanz gezeigt werden konnte (201,22 vs. 147,87, p=0,0055). Somit ist eindeutig zu erkennen, dass die Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt des TDM in der Regel erhöht ist, während sich die Patienten bei den sonstigen Visits im Mittel gerade noch in Remission befinden. Es kann also angenommen werden, dass in den meisten Fällen eine klinische Verschlechterung ursächlich für die Veranlassung eines Monitorings ist und es sich seltener um Therapiekontrollen handelt.
Warum der Unterschied des klinischen Befindens ausschließlich im CDAI zu erkennen ist und sich weder in der Stuhlfrequenz noch in den Laborparametern widerspiegelt, ist unklar, da dieser Index im Wesentlichen auf diese Werte aufbaut. Zumindest spricht das Ergebnis für die Aussagekraft des CDAI, auch wenn dieser außerhalb klinischer Studien wenig Gebrauch findet. Ein Erklärungsansatz wäre, dass unauffällige Laborparameter zum Zeitpunkt des TDM für das Fehlen einer entsprechenden Entzündungsreaktion sprechen, auch wenn typische CED-Symptome bestehen. Es wurde tatsächlich nachgewiesen, dass bei bis zu 60% der CED-Patienten „Mucosal healing“ besteht, obwohl sie unter Symptomen einer Darmerkrankung leiden. Auf der

anderen Seite haben Studien gezeigt, dass nur bei etwa der Hälfte der MC-Patienten, bei denen von einer Remission ausgegangen wird, tatsächlich auch ein „Mucosal healing“ vorliegt [85], [94–100]. Klinik, Laborparameter und endoskopische Befunde stimmen also oft nicht überein und erschweren eine adäquate Einschätzung der Krankheitsaktivität, sodass TDM hier eine weitere wichtige Stütze darstellt.

4.2. TDM-Ergebnisse

4.2.1. Talspiegel

Die Auswertung der Ergebnisse von IFX- und ADA-Serumkonzentrationen hat ergeben, dass die Talspiegel von ADA signifikant höher sind als von IFX (p=0,0068). Der durchschnittliche ADA-Talspiegel beträgt 6,22 µg/ml, während er bei IFX bei 3,04 µg/ml liegt und ist damit mehr als doppelt so hoch. Die Ergebnisse sind denen der Studie von Ward et al. aus 2017 sehr ähnlich [101]: Der mittlere IFX-Spiegel liegt hier mit 4,45 µg/ml etwas höher, bei ADA ist der Wert mit 6,2 µg/ml identisch.
66,7% der Ergebnisse liegen bei ADA oberhalb der Konzentration von 3 µg/ml, ab der wir die Talspiegel als positiv bewertet haben. Bei IFX trifft dies nur in 32,7% zu, also in der Hälfte der Fälle.
Zu Beginn der Studie war offiziell noch kein genauer Zielbereich für TNF-α-Blocker definiert. Für Infliximab gab das Medizinische Labor Oldenburg, welches unsere laborchemischen Messungen vornahm, orientierend einen Bereich von 5-6 µg/ml an, für Adalimumab war noch nicht einmal eine solche Angabe bekannt. Während der ersten Auswertungsphase wurde mit der TAXIT-Studie zumindest für IFX bereits ein anzustrebender Zielbereich diskutiert [88], sodass wir eine Konzentration von 3 µg/ml für beide Substanzen als unteren Grenzwert festsetzten.
Für ADA werden jedoch heute höhere Serumspiegel empfohlen als dieser Grenzwert, da diesbezüglich viele Erkenntnisse in jüngeren Studien gewonnen wurden. Der empfohlene Talspiegel liegt aktuell bei 5-12 µg/ml, wobei die niedrigsten Angaben bei 4,5 µg/ml liegen [85], [93], [102]. Anstatt bei 3 µg/ml müsste die Grenze für ADA bei 5 µg/ml liegen, wenn wie bei IFX subtherapeutische von therapeutischen Spiegeln unterschieden werden sollen. Eine erneute Prüfung der Daten hat ergeben, dass eine solche Korrektur 3 von insgesamt 24 Messungen betreffen würde.

Die aktuell definierten Zielbereiche liegen somit bei 3 bis 8 µg/ml für IFX und 5 bis 12 µg/ml für ADA [85], in denen sich jeweils auch die Mittelwerte unserer Studie befinden.

Dabei sind die Serumkonzentrationen, die zu einer endoskopischen Remission führen, höher, als jene, die für eine klinische Remission nötig sind [103]. Während für eine klinische Remission der untere Zielbereich ausreicht, wird nach Ungar et al. für „Mucosal healing“ ein Talspiegel von 6-10 µg/ml für IFX und 8-12 µg/ml für ADA benötigt [104].

Bei dem Vergleich der Talspiegel von IFX und ADA ist auch eine Betrachtung der jeweiligen Pharmakokinetik von Interesse. Da die beiden TNF-*α*-Antikörper verschiedene Eigenschaften und Applikationsformen haben, ist zunächst einmal nicht von äquivalenten pharmakokinetischen Parametern auszugehen. Es wäre jedoch denkbar, dass eine geringere Elimination von ADA für die höheren Serumspiegel mitverantwortlich wäre. In einer Studie von 2014 wird die IFX-Clearance mit 0,381 L/d angegeben, während Vande Casteele et al. erst in einer aktuellen Veröffentlichung eine typische ADA-Clearance von 0,330 L/d beschreiben [105], [106]. Natürlich besteht eine hohe interindividuelle Varianz, da die Clearance von Faktoren wie Körpergewicht und Albuminspiegel des Patienten sowie insbesondere von der Anwesenheit von Anti-Drug-Antikörpern abhängt. Ein geringer Unterschied zugunsten von Adalimumab ist hier dennoch zu erkennen.
Wenn man das deutlich kürzere Dosierungsintervall bei ADA berücksichtigt, würde man hier eigentlich eine schnellere Elimination im Vergleich zu IFX erwarten. Es muss jedoch beachtet werden, dass auch die Gesamtdosis bei ADA (40mg alle 2 Wochen) im Vergleich zu IFX (5mg/kg Körpergewicht alle 8 Wochen) deutlich geringer ist. Mit einer günstigeren Pharmakokinetik im Vergleich zu IFX sind die höheren Talspiegel von ADA somit nicht eindeutig zu begründen.

Bei der Auswertung ging es auch darum, potentielle Einflussfaktoren zu identifizieren und möglichst unabhängige Ergebnisse zu erhalten. Bei einigen Patienten wurden zum Teil innerhalb weniger Monate mehrere Monitorings durchgeführt. Aus diesem Grund wurde neben der statistischen Auswertung der gesamten Messungen auch eine Auswertung vorgenommen, in der für jeden Patienten nur die erste Messung pro Medikament berücksichtigt wurde. Somit sind in dieser Analysegruppe keine Kontrollmessungen mehr inkludiert. Auch hier wurde ein signifikanter Unterschied zwischen IFX- und ADA-Spiegeln nachgewiesen (Talspiegel >3 µg/ml bei 30,0% vs. 68,7%, p=0,01527), sodass eine Aussage unabhängig von der Wiederholung von Ergebnissen getroffen werden kann.
Um eine mögliche Beeinflussung des Ergebnisses im Sinne einer Veränderung der potentiellen Immunantwort durch vorherige Gaben eines anderen TNF-*α*-Antikörpers auszuschließen [77], wurden in einem weiteren Schritt nur die Ergebnisse der ersten Messung des primär verabreichten TNF-*α*-Inhibitors ausgewertet. Auch hier sind bei ADA prozentual doppelt so viele positive Talspiegel wie bei IFX zu finden (72,7% vs. 36,0%, p=0,07041), jedoch kann in diesem Fall keine Signifikanz des Unterschiedes nachgewiesen werden. Dabei ist natürlich zu

berücksichtigen, dass die Fallzahl bei jeder Anwendung von Ausschlusskriterien immer kleiner wird.

4.2.2. Anti-Drug-Antikörper

Die Auswertung der Ergebnisse der Messung von Anti-Drug-Antikörpern bei IFX- und ADA-Therapie hat Folgendes ergeben: Der mittlere AK-Wert liegt bei 82,48 AU/ml für IFX und 51,41 AU/ml für ADA. Es wurde auch gezeigt, dass unter IFX-Therapie insgesamt deutlich häufiger AK-positive Ergebnisse vorliegen als unter ADA-Therapie (52,7% vs. 16,7%, p=0,00304).

Die Verhältnisse sind, analog zu den Untersuchungen bei den Talspiegelmessungen, sowohl bei Berücksichtigung nur der ersten Messung pro Medikament als auch der ersten Messung allein des primär angewendeten Anti-TNF-α-Therapeutikums (siehe oben) ähnlich, zeigen jedoch keine Signifikanz (siehe Ergebnisse). Die fehlende Signifikanz ist am ehesten auf die kleineren Fallzahlen zurückzuführen, die entstehen, wenn Wiederholungsmessungen ausgeschlossen werden.
Das Ergebnis, dass unter IFX-Therapie häufiger Anti-Drug-Antikörper gebildet werden als bei ADA, ist nicht überraschend. Da ADA im Gegensatz zu IFX ein 100% humaner monoklonaler Antikörper ist, wird das immunogene Potenzial als deutlich geringer eingestuft, was sich in diversen Studien bestätigt hat [34], [65], [75], [107]. Der prozentuale Anteil AK-positiver Ergebnisse ist bei beiden Medikamenten den jeweiligen Angaben anderer Studien ähnlich. Demnach ist für IFX eine AK-Bildungsrate von 14-73% [28], [36], [60], [66–74] zu finden, sodass sich die in dieser Studie gemessenen 52,7% gut in diese Ergebnisse einreihen lassen. Für ADA ist eine AK-Positivität bei 0-17% [34], [65], [75–77] beschrieben worden, sodass auch hier die gemessenen 16,7% keine Abweichung von diesem Bereich darstellen.
Die Frage, die sich nun stellt, ist, ob ADA durch die höheren Talspiegel und geringere AK-Bildung auch eine höhere Wirksamkeit erreicht. Für IFX wurde ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Serumkonzentration, Höhe der Anti-Drug-Antikörper und Klinik festgestellt [27], [60], [67], [70], [101], [108], [109]. Auch bei ADA bestätigen die meisten Studien, dass niedrige Talspiegel und hohe AK-Titer mit einer höheren Krankheitsaktivität assoziiert sind. Die Grenzwerte der Talspiegel, die für eine klinische Remission oder „Mucosal healing“ notwendig sind, werden hier allerdings etwas höher angesetzt, sodass die im Vergleich zu IFX erreichten größeren Werte nicht unbedingt mit einem besseren klinischen Befinden einhergehen [104], [110–114].

Die AK-Bestimmung erfolgt sowohl qualitativ als auch quantitativ. Ein positives Ergebnis ist zwar eindeutig mit subtherapeutischen Talspiegeln und einer erhöhten Krankheitsaktivität

assoziiert, doch die Höhe der Antikörper hat eine bessere Vorhersagekraft auf den Verlauf [60], [102], [112], [115]. So kann zum Beispiel einem positiven, aber niedrigen AK-Ergebnis durch eine Dosiserhöhung entgegen gewirkt werden [102]. Nach aktuellen Empfehlungen sollte bei positiven AK-Befunden auch eine Wiederholung des TDM veranlasst werden, solange der klinische Zustand ein Aufschieben einer therapeutischen Entscheidung erlaubt [85]. Dadurch können transiente von persistenten AK unterschieden werden. Transiente AK können bei der Kontrollmessung wieder verschwinden und sind nicht mit einem Therapieversagen assoziiert [116–118].

Wie unsere eigenen Ergebnisse bestätigen, treten bei ADA seltener Anti-Drug-Antikörper auf. Laut Literatur haben diese jedoch eine höhere Persistenz-Rate und sind folglich auch häufiger mit einem Wirkverlust verbunden [116], [119], [120].

Die Frage, ob höhere Talspiegel und eine niedrigere AK-Bildungsrate bei ADA auch weniger häufig zu Therapieversagen führt, könnte somit beantwortet werden: Die höheren Serumkonzentrationen im Vergleich zu IFX sind nötig, um gleiche Remissionsraten zu erzielen. Die kleinere Anzahl AK-positiver Ergebnisse ist wiederum mit einem geringeren Auftreten transienter AK verbunden. Somit ist aufgrund der Ergebnisse nicht von einem Unterschied der Wirksamkeit zwischen IFX und ADA auszugehen, was die insgesamt ähnlichen Laborwerte zu den Visits während IFX-/ADA-Therapie und vergleichbare Werte des CDAI ebenso bestätigen.

4.3. Komedikation mit Azathioprin

Für die Prüfung des Einflusses einer Begleittherapie mit Immunmodulatoren auf die TDM-Ergebnisse von IFX und ADA wurde das Vorliegen einer Komedikation mit Azathioprin zum Zeitpunkt des TDM herangezogen. In dieser Studie wurden retrospektiv insgesamt 226 Visits unter Kombinationstherapie durch IFX und AZA sowie 97 Visits unter ADA und AZA dokumentiert. Sowohl die AK-Bildungsrate und die Höhe der Talspiegel, als auch der CDAI wurden jeweils mit und ohne AZA-Komedikation für IFX und ADA untersucht.

Für IFX konnte gezeigt werden, dass bei Vorliegen einer AZA-Komedikation signifikant weniger Anti-Drug-Antikörper gebildet werden als bei IFX-Monotherapie (23,5% vs. 65,8%, p=0,00754). Während unabhängig von einer AZA-Komedikation etwa doppelt so viele negative IFX-Talspiegel zu verzeichnen sind wie positive, sind wiederum deutliche Unterschiede hinsichtlich der konkreten Höhe der Talspiegel zu erkennen: Mit AZA-Komedikation liegt der mittlere IFX-Talspiegel bei 4,52 µg/ml, während er unter IFX-Monotherapie bei 2,38 µg/ml liegt.

Auch das klinische Befinden kann durch den CDAI retrospektiv für die Visits mit IFX-Monotherapie und IFX-AZA-Kombinationstherapie verglichen werden. Dabei ist deutlich zu

erkennen, dass mit AZA-Komedikation niedrigere CDAI-Werte vorliegen als mit IFX-Monotherapie (110 vs. 150). Schon Colombel et al. konnten in ihrer 2010 veröffentlichten SONIC-Studie (Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn's Disease) den Vorteil einer Kombinationstherapie von IFX und AZA gegenüber einer IFX-Monotherapie durch eine höhere Remissionsrate nachweisen. Die Höhe der IFX-Serumkonzentration war hier ebenfalls unterschiedlich: Bei IFX-Monotherapie lag sie bei 1,6 µg/ml, bei Kombinationstherapie war der Talspiegel 3,5 µg/ml. Auch die Bildungsrate von Anti-Drug-AK war in jener Studie mit AZA-Komedikation geringer als bei IFX-Monotherapie, wobei die Zahlen insgesamt deutlich niedriger waren (0,9% IFX und AZA, 14,6% IFX) als bei unseren Ergebnissen [67].
Für ADA haben unsere Daten ebenfalls eine höhere AK-Bildungsrate ohne AZA-Komedikation im Vergleich zur Kombinationstherapie ergeben, wobei dieser Unterschied keine Signifikanz erreichte (0,0% vs. 22,2%, p=0,53924). Man könnte annehmen, dass das geringere immunogene Potenzial von ADA als humanisierter AK auch mit einer mangelnden Eignung zur Regulierung mittels Immunmodulatoren einhergeht. Insgesamt kann jedoch auch ein falsch negatives Resultat durch eine zu geringe Fallzahl nicht endgültig ausgeschlossen werden.

Auch bei den Talspiegeln befinden sich mit Kombinationstherapie im Vergleich zur ADA-Monotherapie nur etwa halb so viele Werte unterhalb der Grenze von 3 µg/ml (16,7% vs. 38,9%, p=0,62159). Die mittleren ADA-Talspiegel zeigen, wie auch bei IFX zu sehen war, deutliche Unterschiede: Mit AZA-Komedikation liegt er bei 8,21 µg/ml, ohne eine solche bei 5,55 µg/ml.
Für ADA liegen erst jüngere Studien zu dem Einfluss einer Komedikation mit Immunmodulatoren vor und der wissenschaftliche Standpunkt scheint hier nicht ganz so eindeutig geklärt zu sein wie bei IFX. Matsumoto et al. veröffentlichten 2016 die erste prospektive Studie zu dieser Fragestellung, in der sie keine klinische Verbesserung durch die zusätzliche Gabe von AZA bei ADA-Therapie von MC-Patienten nachweisen konnten [121]. Bond et al. konnten zumindest einen signifikanten Unterschied der mittleren Talspiegel zwischen ADA-Monotherapie und Kombinationstherapie mit einem Immunmodulator zeigen (7,2 µg/ml vs. 6,1 µg/ml, p=0,0297), was sich in unserer Studie bestätigte [122]. 2017 gelang es Strik et al. in einer retrospektiven Studie höhere Talspiegel, einen Rückgang von Anti-Drug-Antikörpern unter die Detektionsgrenze sowie eine klinische Verbesserung durch die Gabe eines zusätzlichen Immunmodulators bei Wirkverlust unter IFX- oder ADA-Therapie nachzuweisen [123]. Während unsere TDM-Ergebnisse die Aussagen zu ADA-Talspiegeln und Anti-ADA-AK unterstützen, konnten wir keine klinische Verbesserung durch eine Kombinationstherapie feststellen. Im Gegenteil dazu sind bei ADA-Monotherapie sogar niedrigere CDAI-Werte als bei Kombinationstherapie zu finden (141 vs. 168). Somit unterstützen unsere Daten in dieser Hinsicht die Studie von Matsumoto, die für ADA keinen klinischen Vorteil einer Kombinationstherapie mit einem Immunmodulator nachweisen konnte. Zumindest die TDM-

Ergebnisse zeigen einen einheitlichen Trend und lassen eigentlich auch bei ADA-Therapie einen Benefit durch eine Komedikation mit einem Immunmodulator wie AZA vermuten. Es sind noch weitere Studien nötig, um für ADA eine ebenso unumstrittene Aussage treffen zu können, wie es bei IFX der Fall ist.

In den DGVS-Leitlinien wird auch bei IFX keine eindeutige Empfehlung zur Kombinationstherapie mit Immunmodulatoren gegeben, da die Autoren hier argumentieren, dass die SONIC-Studie nur IFX- und AZA-naive Patienten einschließt und in der klinischen Realität meist schon ein Behandlungsversuch mit AZA unternommen wurde, wenn es zur IFX-Therapie kommt [67], [124]. Die aktuellen Algorithmen für das Therapiemanagement nach TDM empfehlen jedoch bei subtherapeutischen Serumspiegeln und keinem oder geringem Vorliegen von Anti-Drug-AK das Hinzufügen eines Immunmodulators als Alternative oder zusätzlich zur Dosiseskalation und unterscheiden dabei nicht zwischen IFX und ADA [85].

4.4. Klinischer Verlauf nach TDM

Durch den longitudinalen Charakter dieser Studie kann auch der Verlauf nach Durchführung eines TDM ausgewertet werden. Es stellt sich die Frage, wie sich der Zustand des Patienten verändert und inwiefern diese Veränderung auf eine natürliche Entwicklung oder eine Therapiestrategie, die sich womöglich auf die TDM-Ergebnisse stützt, zurückführen lässt. Der Zeitpunkt eines Monitorings stellt, wie bereits erwähnt, in den meisten Fällen einen Zustand mit erhöhter Krankheitsaktivität des Patienten dar. Dieser oder sogar ein akuter Schub können der Grund für die Entscheidung sein, ein TDM zu veranlassen. Der mittlere CDAI von 201 spricht zwar bei der Mehrheit nicht für einen Schub, aber immerhin für eine aktive Erkrankung. Somit stellt der Zeitpunkt eines Monitorings einen Peak dar und es ist davon auszugehen, dass der sonstige Verlauf in der Regel von einer milderen Krankheitsaktivität begleitet wird. Wir haben den Verlauf des CDAI nach TDM ausgewertet, da dieser als einziger Parameter einen signifikanten Unterschied zwischen Monitoring und gesamten Visits gezeigt hat. Als Zeitfenster wurden 0-3 und 3-6 Monate nach TDM ausgewählt, wobei der jeweilige CDAI-Wert sich aus dem Mittel aller bestimmten Einzelwerte innerhalb dieses Zeitraumes ergibt.

In der Tat konnte insgesamt ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Phasen (1) TDM, (2) 0-3 Monate und (3) 3-6 Monate danach, gezeigt werden ($p=0,0165$). Die Signifikanz war dabei jedoch zwischen Phase 1 und 3 sowie zwischen Phase 2 und 3, nicht aber zwischen Phase 1 und 2 nachzuweisen. Wie vermutet nimmt also die Krankheitsaktivität im Verlauf nach dem Zeitpunkt des TDM wieder ab. Inwiefern dieser Effekt auf das Monitoring zurückzuführen ist, kann jedoch leider nicht beantwortet werden, da eine entsprechende Vergleichsgruppe ohne TDM, in der die Therapieentscheidungen ausschließlich auf Klinik und Labor basieren, fehlt.

4.5. Therapieverlauf nach TDM

Das Ziel des TDM besteht darin, die Behandlung der CED-Patienten zu optimieren und ihre Lebensqualität dadurch langfristig zu erhöhen. Dies wird durch eine hohe Aussagekraft der Ergebnisse ermöglicht, die für den behandelnden Arzt das Treffen von Therapieentscheidungen wesentlich erleichtert. Für die Interpretation ist die Konstellation der Ergebnisse von TNF-α-Inhibitor-Talspiegeln und Anti-Drug-Antikörpern entscheidend, da diese Rückschlüsse auf individuelle Pharmakokinetik und –dynamik zulässt. Somit wurden für die verschiedenen Szenarien Therapieempfehlungen formuliert, die einen Algorithmus für TDM bilden.

Zunächst wurden unsere Ergebnisse jeweils für IFX und ADA in vier verschiedene Gruppen aufgeteilt. Diese werden gebildet durch (1) Talspiegel positiv und AK negativ, (2) Talspiegel positiv und AK positiv, (3) Talspiegel negativ und AK negativ sowie (4) Talspiegel negativ und AK positiv. Als positiv wurden alle Talspiegel >3 µg/ml gewertet. Für die Anti-Drug-AK gelten bei beiden Medikamenten einheitlich Werte >10 AU/ml als positiv. Um die Ergebnisse dieser Studie direkt mit dem Algorithmus in Zusammenhang zu bringen, wurden Gruppe (1) und (2) zusammengefasst. Diese ergeben folglich sämtliche Ergebnisse mit positiven Talspiegeln, was bei IFX gleichzeitig das Erreichen des therapeutischen Bereiches bedeutet.
Die Verteilung der Ergebnisse innerhalb der o.g. Gruppierungen zeigt, dass bei IFX die relative Mehrheit durch die Gruppe der subtherapeutischen Talspiegel und positiven AK gebildet wird (41,8%). Es folgen die Ergebnisse mit therapeutischen Spiegeln (32,7%). Subtherapeutische Spiegel mit negativen AK bilden die kleinste Gruppe (25,5%). Nach Ausschluss von Wiederholungsmessungen, indem nur die erste Messung pro Medikament berücksichtigt wurde, sind die Gruppengrößen (in gleicher Reihenfolge) 36,7%, 30% und 33,3%. Wenn nur die erste Messung des ersten Anti-TNF-α-Medikamentes gewertet wird, um eine vorausgegangene immunogene Manipulation auszuschließen, beträgt der prozentuale Anteil jeweils 36%, 36%, 28%. Durch diese Art des „Filterns“ der Ergebnisse zeigt sich tatsächlich, dass einige Messungen mit subtherapeutischen Spiegeln und positiven AK, sozusagen der „auffälligsten“ Gruppe, im Verlauf wiederholt wurden. Nach Ausschluss dieser Fehlerquelle gleichen sich die Verhältnisse an und es sind nur noch geringe Unterschiede zwischen den Gruppengrößen festzustellen. Eine immunogene Komponente durch vorherige Gaben anderer Biologika scheint keine große Rolle zu spielen.
Im Vergleich dazu stellen bei ADA die zielwertigen Talspiegel die größte Gruppe der Ergebnisse dar (66,7%). Dabei ist wiederum zu berücksichtigen, dass es sich – nach aktueller Erkenntnislage, die zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht vorlag – hier jedoch nicht gleichbedeutend um den therapeutischen Serumspiegel handelt. Dieser Wert wäre mit 54,2% etwas niedriger. Die zweitgrößte Gruppe bilden die negativen Talspiegel ohne AK (20,8%) bzw.

subtherapeutische Spiegel ohne AK (29,12%), während die kleinste Gruppe durch negative Spiegel und ein positives AK-Ergebnis (12,5%) oder subtherapeutische Serumspiegel und positive AK (16,7%) gebildet wird. Die Größenordnung bleibt somit bestehen, auch wenn die Grenze von 3 µg/ml auf 5 µg/ml verschoben wird. Die Verteilung der Ergebnisse innerhalb der einzelnen Gruppierungen ist zwischen IFX und ADA signifikant unterschiedlich (p=0.00378), wobei sich die Auswertung auf den jeweiligen Grenzwert 3 µg/ml bezieht. Wie auch bei IFX wurden die Verhältnisse ebenfalls nach Ausschluss von Wiederholungsmessungen und einer immunogenen Einflussnahme untersucht. Bei der Wertung der ersten Messung pro Medikament konnte bei ähnlichen Ergebnissen (68,7%, 18,8%, 12,5% bei Grenzwert 3 µg/ml) ebenfalls eine Signifikanz gezeigt werden (0,04877). Wurde nur das erste Ergebnis des zuerst verabreichten Medikamentes gewertet, stellen die positiven Talspiegel mit 72,7% noch die deutlich größte Gruppe dar. Es folgen jedoch die negativen Spiegel und positive AK (18,2%) und erst danach Serumkonzentrationen <3 µg/ml und negative AK (9,1%). Auch wenn der Unterschied nicht groß ist, ist diese Beobachtung überraschend. Nach Ausschluss eines immonogenen Potenzials durch vorherige Gaben eines anderen TNF-α-Inhibitors, wäre hier eigentlich ein geringerer Anteil positiver AK zu erwarten. Dabei ist allerdings auch zu berücksichtigen, dass es bei ADA ohnehin schon wenige Monitoring-Ergebnisse gibt (24) und die kleine Zahl nach weiterem „Filtern“ (11) wenig Aussagekraft besitzt.

Zusammenfassend ist auch bei der Gruppierung der Ergebnisse und nach Ausschluss von Wiederholungsmessungen und potentieller vorheriger immunogener Beeinflussung zu erkennen, dass bei ADA höhere Talspiegel und weniger positive Anti-Drug-AK im Vergleich zu IFX vorliegen.

Nun ist von Interesse, inwiefern auf die verschiedenen Ergebnis-Konstellationen reagiert wurde und ob dies den aktuellen Empfehlungen für TDM entspricht.
Es muss angemerkt werden, dass bei der diesbezüglichen Auswertung der Daten die AK-Höhe bei positivem Antikörper-Status zur Vereinfachung nicht berücksichtigt wurde. Somit wird nicht unterschieden, ob die Antikörper zum Beispiel nur grenzwertig erhöht sind und der behandelnde Arzt deswegen bei möglicherweise mangelnder Alternative die Therapie fortgeführt hat.
Letztendlich ist anhand der Datenbank auch nicht eindeutig zu klären, ob alle TDM-Messungen im Rahmen eines Therapieversagens durchgeführt wurden oder ob ggf. in Einzelfällen auch das Ansprechen auf die Therapie im Sinne eines proaktiven Vorgehens untersucht wurde, was wiederum Konsequenzen auf die Schlussfolgerungen haben könnte.

Im Folgenden ist noch einmal der aktuelle Algorithmus für die Interpretation und empfohlene Therapieoptionen bei Monitoring einer Anti-TNF-α-Therapie dargestellt: Da es sich in den meisten Fällen um reaktives TDM handelt, kann von einer erhöhten Krankheitsaktivität ausgegangen werden. Liegt in dieser Situation ein therapeutischer Serumspiegel vor, wird dies als pharmakodynamisches Versagen interpretiert und es wird der Wechsel auf ein Biologikum mit anderem Wirkmechanismus empfohlen. Zeigen die Ergebnisse einen subtherapeutischen Spiegel und liegen keine AK vor, kann vorwiegend von einem pharmakokinetischen Problem ausgegangen werden. Somit sollte eine Dosiserhöhung folgen, um adäquate Wirkspiegel zu erzielen und ggf. die Komedikation mit einem Immunmodulator eingeleitet werden. Liegt bei erhöhter Krankheitsaktivität ein subtherapeutischer Talspiegel in Verbindung mit einem positiven, aber niedrigen AK-Ergebnis vor, wird ebenfalls zur Gabe eines Immunmodulators oder einer Dosiserhöhung geraten. Bei subtherapeutischen Spiegeln und hohen AK-Titern wird bei einem sekundären Wirkverlust ein Wechsel innerhalb der Substanzklasse empfohlen. Handelt es sich um ein primäres Nichtansprechen auf die Therapie, kann zwischen einem Wechsel des Medikamentes innerhalb oder außerhalb der Substanzklasse gewählt werden [85].
In der größten Gruppe von IFX-Ergebnissen, die subtherapeutische Talspiegel in Verbindung mit positiven AK umfasst, werden aufgrund der insgesamt geringen Datenmenge ungeachtet der Höhe alle positiven AK-Ergebnisse zusammengefasst und vereinfacht die Empfehlung zu einem Wechsel des Medikamentes innerhalb der Anti-TNF-α-Gruppe anerkannt. Diese Option wurde in 30,4% der Fälle genutzt, während in 21,7% stattdessen eine Dosisoptimierung und in 4,3% ein Wechsel der Substanzklasse durchgeführt wurde. In fast der Hälfte der Fälle wurde jedoch keine Therapieänderung vorgenommen, wobei Verlaufskontrollen mittels TDM eingeschlossen sind. Folglich ist nur bei 30,4% der Ergebnisse laut Algorithmus gehandelt worden. Bei subtherapeutischen Spiegeln und negativen AK wurde in 28,6% mit einer Dosisoptimierung den Empfehlungen entsprechend reagiert. In 14,3% wurde stattdessen ein Wechsel des Medikamentes in eine andere Substanzklasse veranlasst, während in den meisten Fällen (57,1%) keine Änderung des Therapieregimes stattgefunden hat. Bei therapeutischem Serumspiegel wurde in 5,6% die Dosis optimiert, bei der Mehrheit (94,4%) blieb die Therapie jedoch ohne nachweisliche Änderung. Ein Wechsel in eine andere Substanzklasse, was hier die empfohlene Option darstellt, wurde in keinem der Fälle durchgeführt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass zum Zeitpunkt der Untersuchung andere Biologika, die mittlerweile zugelassenen sind, noch in der Entwicklung waren und somit ein Wechsel auf eine andere Substanzklasse bzw. ein anderes Wirkprinzip kaum möglich war.

Insgesamt haben bei IFX nur 20% der TDM-Ergebnisse zu der aus aktueller Sicht empfohlenen Reaktion geführt.

Eine retrospektive Erfassung des Therapiemanagements kann für ADA nur in eingeschränkter Form erfolgen, da die Therapie hier rein qualitativ erfasst wurde. Somit können Änderungen der Dosierung nicht registriert werden, was wiederum ein wichtiges Element der therapeutischen Möglichkeiten darstellt. In der größten Gruppe, die alle positiven Spiegel umfasst, wird in 31,3% dem Algorithmus entsprechend ein Wechsel des Medikamentes in eine andere Substanzklasse durchgeführt. In 6,3% wird wiederum die Therapie auf ein anderes Anti-TNF-α-Therapeutikum umgestellt. Bei 62,5% der Ergebnisse wird eine Dosisoptimierung oder keine Änderung vorgenommen, was hier retrospektiv nicht unterschieden werden kann. Bei negativen Spiegeln und positivem AK-Status wird in keinem der Fälle ein empfohlener Wechsel innerhalb der Gruppe der TNF-α-Inhibitoren durchgeführt. Darüber hinaus können für ADA aus o.g. Gründen keine Aussagen bezüglich des resultierenden Therapiemanagements getroffen werden.

Insgesamt zeigen die Daten, dass für IFX ein Wechsel des Anti-TNF-α-Medikamentes bei subtherapeutischen Talspiegeln und positiven AK die häufigste der Empfehlung entsprechende Reaktion war (30,4%). Auch eine Dosisoptimierung bei subtherapeutischen Serumspiegeln ohne AK wurde in 28,6% veranlasst. Ein Wechsel der Substanzklasse bei therapeutischen Spiegeln ist bei IFX in keinem der Fälle erfolgt, stattdessen sind hier meist keine Änderungen vorgenommen worden (94,4%). Hier konnte man allerdings bei ADA eine adäquate Reaktion bei 31,3% beobachten, was etwa der Gruppengröße entspricht, in der auch bei IFX am häufigsten nach Algorithmus gehandelt wurde.

Wie bereits angemerkt wurde, stellen die ausgewerteten Ergebnisse sowie deren therapeutischer Verlauf unsere ersten klinischen Erfahrungen mit TDM der IFX- und ADA-Therapie dar und umfassen Messungen von 01.08.2012 bis 10.05.2016. Ein Algorithmus hat sich erst im Laufe der letzten Jahre entwickelt und wird sich mit der Zeit weiter im klinischen Alltag etablieren. Es ist nicht nur von großem Interesse, wie sich die Zahlen bei weiteren Studien mit Real-Life-Daten entwickeln, sondern auch, inwiefern ein Handeln nach Algorithmus die Krankheitsaktivität auch tatsächlich senkt. Während wir diesbezüglich aufgrund der kleinen Fallzahl leider keine Aussage treffen können, haben Mitchell et al. 2016 in einer retrospektiven Studie dieses Thema behandelt. Sie haben ebenfalls die therapeutischen Entscheidungen und den klinischen Verlauf nach TDM bei sekundärem Wirkverlust einer IFX-Therapie untersucht und konnten zumindest den Trend zeigen, dass eine adäquate Therapieänderung zu einer höheren Remissionsrate nach 6 Monaten führt. Diese Beobachtung erreichte jedoch leider keine statistische Signifikanz (69% vs. 49%, p=0,098). Eingeschlossen waren 71 Patienten und es wurden die gleichen drei Gruppen von TDM-Ergebnissen gebildet (subtherapeutischer Spiegel und AK positiv, subtherapeutischer Spiegel und AK negativ, therapeutischer Spiegel). Die Rate einer korrekten Therapieänderung liegt mit 37% nur geringfügig höher als bei unseren Daten

und ist somit ebenfalls relativ niedrig. Während in den beiden Gruppen mit subtherapeutischen Serumspiegeln bei der Mehrheit nach Algorithmus gehandelt wurde (67% und 83%), war dies bei den therapeutischen Serumkonzentrationen in nur 9% der Fall [125]. Die Beobachtung, dass in dieser Gruppe am seltensten eine adäquate Therapieänderung erfolgt, stimmt interessanterweise mit unseren Ergebnissen überein. Gründe dafür könnten Unsicherheit bezüglich der Interpretation des Ergebnisses, die Entscheidung für eine Dosisoptimierung, um noch höhere Talspiegel zu erreichen oder die begrenzte Auswahl an Medikamenten außerhalb der Substanzklasse sein. Zum einen wird der Algorithmus für TDM in naher Zukunft immer weiter etabliert sein, sodass mehr Sicherheit in der Entscheidungsfindung zu erwarten ist. Zum anderen wurden in den letzten Jahren neue Biologika wie Vedolizumab oder Ustekinumab für die Anwendung bei CED zugelassen, sodass nun mehrere therapeutische Möglichkeiten bei Therapieversagen von IFX oder ADA zur Auswahl stehen.

Der Einsatz von Therapeutischem Drug Monitoring ist jedoch nicht nur auf den Zeitpunkt eines vermeintlichen Versagens einer Anti-TNF-α-Therapie beschränkt.

Aus unseren Daten geht zwar hervor, dass der Grund für die Durchführung eines Monitorings normalerweise in einem vermuteten sekundären Wirkverlust besteht, es sich also um reaktives TDM handelt. Einen anderen Ansatz der Therapieoptimierung stellt jedoch das proaktive TDM von IFX oder ADA dar. Hier besteht das Ziel darin, es nicht erst zu einem Wirkverlust kommen zu lassen. Möglichkeiten dafür wären TDM-Kontrollen nach erfolgreicher Therapieinduktion, um zu niedrige Talspiegel frühzeitig zu erkennen und eine Dosisoptimierung vorzunehmen. Dadurch kann der Bildung von Anti-Drug-Antikörpern entgegen gewirkt werden, die durch subtherapeutische Serumspiegel begünstigt wird [93], [119], [126–131]. Eine weitere Form von proaktivem TDM stellen regelmäßige Kontrollen bei sich in Remission befindenden CED-Patienten unter IFX- oder ADA-Therapie dar. Ein Vorteil dieses Vorgehens konnte für IFX in der TAXIT-Studie gegenüber einer Vergleichsgruppe mit symptom- und CRP-orientierter Dosierung gezeigt werden. Eine Dosisanpassung von IFX, um den Talspiegel in einem therapeutischen Bereich von 3-7 µg/ml zu halten, hatte dabei weniger Fälle eines sekundären Wirkverlustes zu verzeichnen als bei empirischer Therapie (7% vs. 17% nach 12 Monaten, p=0,018) [88]. Die Studienlage ist allerdings noch kontrovers und ein einheitliches Intervall zur Durchführung von TDM bei Patienten in Remission wurde noch nicht definiert [103], [132–135].

4.7. Kritische Bewertung der Studie

Das klinische Befinden der Patienten wurde durch den CDAI beschrieben, welcher retrospektiv für alle Visits bestimmt wurde, sofern die nötigen Daten vorlagen. Es wurde bewusst nicht der heute weit verbreitete Harvey-Bradshaw-Index (HBI) ausgewählt, um die Angabe des Hämatokrits, welcher neben der Stuhlfrequenz den am zuverlässigsten dokumentierten Parameter darstellt, zu nutzen.
Für Patienten mit CU wird der Mayo-Score verwendet. Da für diesen jedoch ein endoskopischer Befund nötig ist und bei den meisten Visits keine derartige Diagnostik durchgeführt wird, konnte er nur in den wenigen Fällen errechnet werden, wenn zumindest ein Befund in den Wochen zuvor oder danach zugeordnet werden konnte. Aufgrund der geringen Zahl an Werten konnte der Mayo-Score bei der Auswertung nicht genutzt werden, sodass die Krankheitsaktivität und damit auch der klinische Verlauf der 10 CU-Patienten weniger gut ausgewertet werden konnte. Für den einzigen Patienten mit Colitis indeterminata wurde wie für die MC-Patienten der CDAI bestimmt.
Durch die retrospektive Erfassung der Daten sind diese teils unvollständig und ungenauer als bei einem prospektiven Studiendesign. Dafür erlaubt sie eine longitudinale Datenerfassung, die wiederum ein hohes Datenvolumen und die Beobachtung eines langen Zeitraumes mit sich bringt. Da es keine Vergleichsgruppe gibt, bei der Therapieentscheidungen ohne TDM getroffen wurden, kann kein Vorteil des TDM demonstriert werden. Durch die kleine Fallzahl und inkonstante Parameterbestimmung kann ebenfalls nicht geprüft werden, ob das Vorgehen nach Algorithmus zu höheren Remissionsraten führt.

5. Zusammenfassung

Die TNF-α-Inhibitoren Infliximab (IFX) und Adalimumab (ADA) sind heute aus der Therapie von Chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) nicht mehr weg zu denken. In vielen Fällen ist erst durch sie langfristig eine Remission zu erreichen. Doch leider kommt es bei der Therapie allein in den ersten 12 Monaten in 23% bis 46% der Fälle zu einem sekundären Wirkverlust. Der Grund dafür ist häufig eine Immunreaktion des Körpers, welche die Bildung von Antikörpern (AK) gegen den Wirkstoff hervorruft und dadurch dessen Wirkung herabsetzen kann. Doch auch unabhängig davon kann die Pharmakokinetik interindividuell sehr unterschiedlich sein, sodass selbst niedrige Serumspiegel die einzige Ursache für einen eingeschränkten Therapieerfolg darstellen können. Eine dritte Möglichkeit ist ein pharmakodynamisches Versagen, sodass der Patient nicht von einer Fortführung der Therapie profitieren kann. Welche dieser Optionen bei

einem sekundären Wirkverlust zutrifft, kann mithilfe eines Therapeutic Drug Monitorings (TDM) durch die Bestimmung der Serumkonzentration des Wirkstoffes und der Anti-Drug-Antikörper gezeigt werden. In den letzten Jahren wurde ein Algorithmus entwickelt, der für die verschiedenen Konstellationen von Ergebnissen die jeweils empfohlene Therapieänderung beschreibt und damit den behandelnden Arzt bei der Entscheidungsfindung wesentlich unterstützen kann. Bei einem therapeutischen Serumspiegel wird der Wechsel auf ein Biologikum mit anderem Wirkmechanismus empfohlen, bei niedrigen Talspiegeln wiederum hängt die Interpretation vom Antikörperstatus ab: Ist dieser negativ, sollte die Dosis erhöht werden und ggf. ein Immunmodulator zur Therapie hinzugefügt werden. Ist er dagegen positiv, wird zu einem Wechsel des Medikamentes innerhalb der Substanzklasse geraten.

Ziel dieser retrospektiven Studie war die Auswertung der ersten Ergebnisse des TDM von TNF-α-Inhibitoren im Sinne der Erhebung von Real-Life Daten sowie ihre Einordnung in den aktuellen wissenschaftlichen Kontext. Die ausgewerteten Therapeutischen Drug Monitorings wurden von August 2012 bis Mai 2016 in der Universitätsmedizin Rostock durchgeführt.

Der Schwerpunkt lag im Vergleich der Ergebnisse von IFX und ADA sowie in der Überprüfung des Einflusses einer immunmodulatorischen Komedikation auf Talspiegel und Anti-Drug-Antikörper-Status. Desweiteren wurden klinische Parameter wie der Crohn‘s Disease Activity Index (CDAI) und die tägliche Stuhlfrequenz sowie die Laborparameter Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten und CRP zum Zeitpunkt des Monitorings mit den Werten der gesamten dokumentierten Visits verglichen, was durch die longitudinale Erfassung des Krankheitsverlaufes möglich war. Ebenso konnte dadurch der CDAI zum Zeitpunkt des Monitorings mit den Werten nach 0-3 Monaten und 3-6 Monaten nach Monitoring verglichen werden, um den Verlauf nach TDM zu kontrollieren. Zuletzt wurde auch das Therapiemanagement nach Monitoring in Bezugnahme auf den aktuellen Algorithmus ausgewertet.

Unsere Ergebnisse zeigten signifikant höhere Serumkonzentrationen für ADA als für IFX (6,22 vs. 3,04 µg/ml, p=0,00681). Diese Werte liegen in den jeweiligen Zielbereichen (5-12 µg/ml und 3-7 µg/ml), die nach aktueller Studienlage für einen therapeutischen Erfolg nötig sind. Es konnte auch gezeigt werden, dass unter IFX-Therapie häufiger Anti-Drug-Antikörper gebildet werden als unter ADA-Therapie (52,7% vs. 16,7%, p=0,00304). Dieser Unterschied ist bekannt und dadurch zu erklären, dass Infliximab durch seine chimäre Struktur ein höheres immunogenes Potenzial hat als der 100% humane monoklonale Antikörper Adalimumab. Da bei IFX jedoch auch ein größerer Anteil transienter Antikörper vorliegt, ist trotz dieses Effektes von einer äquivalenten Wirksamkeit auszugehen.

Für die Untersuchung der Ergebnisse in Hinblick auf eine immunmodulatorische Komedikation wurde das Vorliegen einer Therapie mit Azathioprin zum Zeitpunkt des Monitorings herangezogen. Für IFX konnte gezeigt werden, dass hierunter signifikant weniger Anti-Drug-

Antikörper gebildet werden als bei IFX-Monotherapie (23,5% vs. 65,8%, p=0,00754). Damit bestätigen unsere Ergebnisse die allgemeine Studienlage. Gleiches gilt für ADA, wo zwar eine solche Tendenz beobachtet wurde, der Unterschied jedoch nicht signifikant ist.

Der einzige Parameter, für den ein signifikanter Unterschied zwischen Zeitpunkt des Monitorings und den gesamten Visits gezeigt werden konnte, ist der CDAI (201,22 vs. 147,87, p=0,0055). Dieser spricht zwar nicht für einen akuten Schub, zeigt jedoch eine erhöhte Krankheitsaktivität an und deutet damit auf ein reaktives TDM hin.

Dass der CDAI nach TDM wieder abnimmt, konnte mit einem signifikanten Unterschied zwischen den o.g. drei Phasen (Zeitpunkt des TDM sowie 0-3 und 3-6 Monate später) ebenfalls gezeigt werden (p=0,0165).

Bei IFX bilden subtherapeutische Spiegel und AK-positive Ergebnisse die größte Gruppe der TDM-Ergebnisse, gefolgt von therapeutischen Spiegeln und schließlich subtherapeutischen Serumkonzentrationen mit negativem AK-Status (41,8%, 32,7%, 25,5%). Dagegen wird bei ADA die Mehrheit durch positive Talspiegel gebildet. An zweiter Stelle kommen negative Talspiegel ohne AK, während negative Serumkonzentrationen mit positivem AK-Status hier die kleinste Gruppe darstellen (66,7%, 20,8%, 12,5%).

Die Auswertung hat ergeben, dass sich das Therapiemanagement in den meisten dokumentierten Fällen nicht nach dem Algorithmus gerichtet hat. In der Gruppe mit subtherapeutischen Spiegeln und positiven AK wurde bei IFX-TDM mit 30,4% am häufigsten der Empfehlung entsprechend reagiert, indem auf einen anderen TNF-α-Inhibitor zurückgegriffen wurde. Im Gegensatz dazu wurde bei therapeutischen IFX-Serumkonzentrationen am seltensten nach Algorithmus gehandelt: Der in dieser Situation empfohlene Wechsel der Substanzklasse wurde sicherlich auch vor dem Hintergrund eines vor einigen Jahren noch herrschenden Mangels an alternativen zugelassenen Biologika kaum umgesetzt.

Zusammenfassend lassen sich unsere TDM-Ergebnisse sehr gut in die Zahlen anderer Studien einreihen, was einen sinnvollen Einsatz und die korrekte Durchführung des Monitorings bestätigt. Für die Zukunft ist beim Erstellen eines Therapiekonzeptes eine noch stärkere Orientierung an den heute etablierten Algorithmus anzustreben, um die therapeutischen Möglichkeiten weiter auszuschöpfen und ein bestmögliches Outcome für den Patienten zu erreichen.

Anhang

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Empfehlungen bei sekundärem Wirkverlust entsprechend den verschiedenen Ergebnissen von Talspiegel-/ Anti-Drug-Antikörper-Messungen [85] 15

Tabelle 2: Errechnung des Crohn´s Disease Activity Index nach Best [13], [92]. Die Summe der Einzelwerte ergibt den CDAI. 20

Tabelle 3: Einteilung der Schweregrade der Krankheitsaktivität 21

Tabelle 4: Lage- und Streuungsmaße der Laborparameter Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten und CRP sowie der klinischen Parameter Stuhlfrequenz und CDAI zum Zeitpunkt des Monitorings der IFX-Therapie (n=55), der ADA-Therapie (n=24) und zusammengefasst für alle Monitorings (n=79). Die Beobachtungseinheit entspricht den Visits. 26

Tabelle 5: Lage- und Streuungsmaße der TDM-Ergebnisse (IFX- und ADA-Talspiegel und Höhe der jeweiligen Anti-Drug-Antikörper) 28

Tabelle 6: Lage- und Streuungsmaße der Laborparameter Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten und CRP sowie der klinischen Zielvariablen „Stuhlfrequenz pro Tag“ und „CDAI“ unter Betrachtung aller Visits 28

Tabelle 7: Mittelwerte der täglichen Stuhlfrequenz und der Schmerzprävalenz bei den Monitorings von IFX, ADA und IFX+ADA zusammengefasst sowie in der Population aller Visits 29

Tabelle 8: Mittelwerte der Laborparameter Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten und CRP zum Zeitpunkt des Therapeutic Drug Monitorings von IFX/ADA/IFX+ADA und der gesamten Visits 30

Tabelle 9: Einige deskriptive Statistiken bezogen auf die aggregierten CDAI-Werte pro Patient, die über alle Visits mit TDM bzw. die gesamten Visits kalkuliert wurden 31

Tabelle 10: Mittelwert, Standardabweichung des Mittelwerts, Minimum, Maximum und Anzahl der aggregierten Werte pro Patient zum Zeitpunkt des TDM und 0-3 sowie 3-6 Monate danach (unabhängig von der Therapie) 31

Tabelle 11: Ergebnisse der Varianzanalyse von Set A (TNF-α-Inhibitor-Spiegel, Anti-Drug-AK-Spiegel und Stuhlfrequenz) und Set B (Hb, Hkt, Leukozyten und CRP) sowie des Mann-Whitney U-Tests (CDAI) für den Vergleich der jeweiligen Werte der IFX- und ADA-Gruppe zum Zeitpunkt TDM 32

Tabelle 12: Vergleich der Ergebnisse der Antikörper beim TDM von IFX und ADA (gesamte Messungen) 34

Tabelle 13: Vergleich der Ergebnisse der Antikörper beim TDM von IFX und ADA (erste Messung pro Medikament) 35

Tabelle 14: Vergleich der Ergebnisse der Antikörper beim TDM von IFX und ADA (erste Messung des primär verabreichten TNF-α-Inhibitors) 35

Tabelle 15: Vergleich der Ergebnisse der Talspiegel beim TDM von IFX und ADA (gesamte Messungen). 36

Tabelle 16: Vergleich der Ergebnisse der Talspiegel beim TDM von IFX und ADA (erste Messung pro Medikament) 37

Tabelle 17: Vergleich der Ergebnisse der Talspiegel beim TDM von IFX und ADA (erste Messung des primär verabreichten TNF-α-Inhibitors) 37

Tabelle 18: Gruppierte Darstellung der Ergebnisse von Talspiegeln und Antikörpern beim TDM mit Gegenüberstellung von IFX und ADA (gesamte Messungen) 38

Tabelle 19: Gruppierte Darstellung der Ergebnisse von Talspiegeln und Antikörpern beim TDM mit Gegenüberstellung von IFX und ADA (erste Messung pro Medikament) 40

Tabelle 20: Gruppierte Darstellung der Ergebnisse von Talspiegeln und Antikörpern beim TDM mit Gegenüberstellung von IFX und ADA (erste Messung des primär verabreichten TNF-α-Inhibitors) 41

Tabelle 21: Darstellung der Ergebnisse der Antikörpermessungen bei TDM von IFX in Bezug auf das Vorliegen einer AZA-Komedikation 42

Tabelle 22: Darstellung der Ergebnisse der Talspiegelmessungen bei TDM von IFX in Bezug auf das Vorliegen einer AZA-Komedikation 42

Tabelle 23: Darstellung der Ergebnisse der Antikörpermessungen bei TDM von ADA in Bezug auf das Vorliegen einer AZA-Komedikation 43

Tabelle 24: Darstellung der Ergebnisse der Talspiegelmessungen bei TDM von ADA in Bezug auf das Vorliegen einer AZA-Komedikation 43

Tabelle 25: Signifikanz der Unterschiede der klinischen und Laborparameter zwischen dem Zeitpunkt des TDM und gesamten Visits 44

Tabelle 26: Signifikanz des Unterschiedes der durchschnittlichen CDAI-Werte zwischen den drei Phasen TDM, 0-3 Monate post TDM und 3-6 Monate post TDM 45

Tabelle 27: Einteilung der TDM-Ergebnisse von IFX in die drei Gruppen (I) Talspiegel ≤3$\mu g/ml$, AK positiv, (II) Talspiegel ≤3$\mu g/ml$, AK negativ und (III) Talspiegel >3$\mu g/ml$ mit der Zuordnung, in welcher Weise auf das TDM-Ergebnis reagiert wurde und ob dieses Vorgehen dem empfohlenen Algorithmus entspricht. 47

Tabelle 28: Einteilung der TDM-Ergebnisse von ADA in die drei Gruppen (I) Talspiegel ≤3$\mu g/ml$, AK positiv, (II) Talspiegel ≤3$\mu g/ml$, AK negativ und (III) Talspiegel >3$\mu g/ml$ mit der Zuordnung, in welcher Weise auf das TDM-Ergebnis reagiert wurde und ob dieses Vorgehen dem empfohlenen Algorithmus entspricht (für ADA liegen keine Angaben zur Dosisoptimierung vor, da nur qualitative Daten zur ADA-Therapie erhoben wurden) 49

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Balkendiagramm zum Vergleich der TDM-Ergebnisse von IFX und ADA. Es sind jeweils die prozentualen Anteile der drei Gruppierungen „Pos. Spiegel“, „Neg. Spiegel/AK-neg.“ sowie „Neg. Spiegel/AK-pos.“ dargestellt, denen die TDM-Ergebnisse je nach Konstellation von Talspiegel und AK-Status zugeordnet wurden. 39

Abbildung 2: Balkendiagramm zur Visualisierung der Unterschiede des CDAI unter folgenden experimentellen Bedingungen: a) Zeitpunkt des TDM von IFX/ADA (blau); b) Gesamtzahl der Visits (rot) und c) Visits der Patienten 0-3 und 3-6 Monate nach TDM (grün). '*' deuten auf signifikante Unterschiede zwischen den entsprechenden experimentellen Bedingungen hin (Wilcoxon Tests bei verbundenen Stichproben, $p < 0.05$). 46

Abbildung 3: Balkendiagramm zur Darstellung der jeweiligen prozentualen Anteile, die einer Therapieentscheidung nach Algorithmus entsprechen, innerhalb der Gruppierungen der TDM-Ergebnisse von IFX 48

Literaturverzeichnis

[1] ABRAHAM, CLARA ; CHO, JUDY H.: Inflammatory Bowel Disease. In: *The New England journal of medicine* Bd. 361 (2009), Nr. 21, S. 2066–2078. — PMID: 19923578PMCID: PMC3491806

[2] LEVESQUE, BARRETT G. ; SANDBORN, WILLIAM J. ; RUEL, JOANNIE ; FEAGAN, BRIAN G. ; SANDS, BRUCE E. ; COLOMBEL, JEAN-FREDERIC: Converging goals of treatment of inflammatory bowel disease from clinical trials and practice. In: *Gastroenterology* Bd. 148 (2015), Nr. 1, S. 37–51.e1. — PMID: 25127678

[3] LOFTUS, EDWARD V.: Progress in the Diagnosis and Treatment of Inflammatory Bowel Disease. In: *Gastroenterology & Hepatology* Bd. 7 (2011), Nr. 2 Suppl 3, S. 3–16. — PMID: 22457643PMCID: PMC3061012

[4] BERNSTEIN, C. N. ; BLANCHARD, J. F. ; RAWSTHORNE, P. ; WAJDA, A.: Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study. In: *American Journal of Epidemiology* Bd. 149 (1999), Nr. 10, S. 916–924. — PMID: 10342800

[5] COSNES, JACQUES ; GOWER–ROUSSEAU, CORINNE ; SEKSIK, PHILIPPE ; CORTOT, ANTOINE: Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. In: *Gastroenterology*, *Inflammatory Bowel Disease: An Update on Fundamental Biology and Clinical Management*. Bd. 140 (2011), Nr. 6, S. 1785–1794.e4

[6] YU, ANDREW PENG ; CABANILLA, LOUIS A. ; WU, ERIC QIONG ; MULANI, PARVEZ M. ; CHAO, JINGDONG: The costs of Crohn's disease in the United States and other Western countries: a systematic review. In: *Current Medical Research and Opinion* Bd. 24 (2008), Nr. 2, S. 319–328. — PMID: 18067689

[7] GUNNARSSON, CANDACE ; CHEN, JIE ; RIZZO, JOHN A. ; LADAPO, JOSEPH A. ; LOFLAND, JENNIFER H.: Direct health care insurer and out-of-pocket expenditures of inflammatory bowel disease: evidence from a US national survey. In: *Digestive Diseases and Sciences* Bd. 57 (2012), Nr. 12, S. 3080–3091. — PMID: 22790905

[8] HOMMES, DANIEL W. ; DEVENTER, SANDER J. H. VAN: Endoscopy in inflammatory bowel diseases. In: *Gastroenterology* Bd. 126 (2004), Nr. 6, S. 1561–1573

[9] HORSTHUIS, KARIN ; BIPAT, SHANDRA ; BENNINK, ROELOF J. ; STOKER, JAAP: Inflammatory Bowel Disease Diagnosed with US, MR, Scintigraphy, and CT: Meta-analysis of Prospective Studies. In: *Radiology* Bd. 247 (2008), Nr. 1, S. 64–79

[10] FRAQUELLI, MIRELLA ; COLLI, AGOSTINO ; CASAZZA, GIOVANNI ; PAGGI, SILVIA ; COLUCCI, ALICE ; MASSIRONI, SARA ; DUCA, PIERGIORGIO ; CONTE, DARIO: Role of US in Detection of Crohn Disease: Meta-Analysis. In: *Radiology* Bd. 236 (2005), Nr. 1, S. 95–101

[11] MAZLAM, M Z ; HODGSON, H J: Why measure C reactive protein? In: *Gut* Bd. 35 (1994), Nr. 1, S. 5–7. — PMID: 8307448PMCID: PMC1374622

[12] D'INCÀ, RENATA ; PONT, ELISABETTA DAL ; LEO, VINCENZA DI ; FERRONATO, ANTONIO ; FRIES, WALTER ; VETTORATO, MARIA GRAZIA ; MARTINES, DIEGO ; STURNIOLO, GIACOMO CARLO: Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. In: *International Journal of Colorectal Disease* Bd. 22 (2007), Nr. 4, S. 429–437

[13] BEST, W. R. ; BECKTEL, J. M. ; SINGLETON, J. W. ; KERN, F.: Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. In: *Gastroenterology* Bd. 70 (1976), Nr. 3, S. 439–444. — PMID: 1248701

[14] VERMEIRE, SEVERINE ; SCHREIBER, STEFAN ; SANDBORN, WILLIAM J. ; DUBOIS, CÉCILE ; RUTGEERTS, PAUL: Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. In: *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* Bd. 8 (2010), Nr. 4, S. 357–363. — PMID: 20096379

[15] HARVEY, R. F. ; BRADSHAW, J. M.: A SIMPLE INDEX OF CROHN'S-DISEASE ACTIVITY. In: *The Lancet* Bd. 315 (1980), Nr. 8167, S. 514
[16] SCHROEDER, KENNETH W. ; TREMAINE, WILLIAM J. ; ILSTRUP, DUANE M.: Coated Oral 5-Aminosalicylic Acid Therapy for Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis. In: *New England Journal of Medicine* Bd. 317 (1987), Nr. 26, S. 1625–1629. — PMID: 3317057
[17] ANANTHAKRISHNAN, ASHWIN N.: Epidemiology and risk factors for IBD. In: *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* Bd. 12 (2015), Nr. 4, S. 205–217
[18] YARUR, ANDRES J ; ABREU, MARIA T ; DESHPANDE, AMAR R ; KERMAN, DAVID H ; SUSSMAN, DANIEL A: Therapeutic drug monitoring in patients with inflammatory bowel disease. In: *World Journal of Gastroenterology : WJG* Bd. 20 (2014), Nr. 13, S. 3475–3484. — PMID: 24707130PMCID: PMC3974514
[19] QUETGLAS, EMILIO G ; MUJAGIC, ZLATAN ; WIGGE, SIMONE ; KESZTHELYI, DANIEL ; WACHTEN, SEBASTIAN ; MASCLEE, AD ; REINISCH, WALTER: Update on pathogenesis and predictors of response of therapeutic strategies used in inflammatory bowel disease. In: *World Journal of Gastroenterology* Bd. 21 (2015), Nr. 44, S. 12519–12543. — PMID: 26640330PMCID: PMC4658608
[20] ALTWEGG, ROMAIN ; VINCENT, THIERRY: TNF Blocking Therapies and Immunomonitoring in Patients with Inflammatory Bowel Disease. In: *Mediators of Inflammation* Bd. 2014 (2014). — PMID: 24757282PMCID: PMC3976924
[21] FORD, ALEXANDER C. ; SANDBORN, WILLIAM J. ; KHAN, KHURRAM J. ; HANAUER, STEPHEN B. ; TALLEY, NICHOLAS J. ; MOAYYEDI, PAUL: Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. In: *The American Journal of Gastroenterology* Bd. 106 (2011), Nr. 4, S. 644–659, quiz 660. — PMID: 21407183
[22] SPRAKES, MICHAEL B. ; FORD, ALEXANDER C. ; WARREN, LISA ; GREER, DAN ; HAMLIN, JOHN: Efficacy, tolerability, and predictors of response to infliximab therapy for Crohn's disease: a large single centre experience. In: *Journal of Crohn's & Colitis* Bd. 6 (2012), Nr. 2, S. 143–153. — PMID: 22325168
[23] RODA, GIULIA ; JHARAP, BINDIA ; NEERAJ, NARULA ; COLOMBEL, JEAN-FREDERIC: Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. In: *Clinical and Translational Gastroenterology* Bd. 7 (2016), S. e135. — PMID: 26741065PMCID: PMC4737871
[24] BEN-HORIN, S. ; CHOWERS, Y.: Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. In: *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* Bd. 33 (2011), Nr. 9, S. 987–995. — PMID: 21366636
[25] CHAPARRO, M. ; GUERRA, I. ; MUÑOZ-LINARES, P. ; GISBERT, J. P.: Systematic review: antibodies and anti-TNF-α levels in inflammatory bowel disease. In: *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* Bd. 35 (2012), Nr. 9, S. 971–986. — PMID: 22443153
[26] KHANNA, R. ; SATTIN, B. D. ; AFIF, W. ; BENCHIMOL, E. I. ; BERNARD, E.-J. ; BITTON, A. ; BRESSLER, B. ; FEDORAK, R. N. ; U. A.: Review article: a clinician's guide for therapeutic drug monitoring of infliximab in inflammatory bowel disease. In: *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* Bd. 38 (2013), Nr. 5, S. 447–459
[27] NANDA, KAVINDERJIT S. ; CHEIFETZ, ADAM S. ; MOSS, ALAN C.: Impact of Antibodies to Infliximab on Clinical Outcomes and Serum Infliximab Levels in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD): A Meta-Analysis. In: *The American journal of gastroenterology* Bd. 108 (2013), Nr. 1, S. 40–47. — PMID: 23147525PMCID: PMC3561464
[28] AFIF, WAQQAS ; LOFTUS, EDWARD V. ; FAUBION, WILLIAM A. ; KANE, SUNANDA V. ; BRUINING, DAVID H. ; HANSON, KAREN A. ; SANDBORN, WILLIAM J.: Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. In: *The American Journal of Gastroenterology* Bd. 105 (2010), Nr. 5, S. 1133–

1139. — PMID: 20145610
[29] STEENHOLDT, CASPER ; BRYNSKOV, JØRN ; THOMSEN, OLE ØSTERGAARD ; MUNCK, LARS KRISTIAN ; FALLINGBORG, JAN ; CHRISTENSEN, LISBET AMBROSIUS ; PEDERSEN, GITTE ; KJELDSEN, JENS ; U. A.: Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. In: *Gut* Bd. 63 (2014), Nr. 6, S. 919–927. — PMID: 23878167
[30] HOFFMANN, J. C. ; PREISS, J. C. ; AUTSCHBACH, F. ; BUHR, H. J. ; HÄUSER, W. ; HERRLINGER, K. ; HÖHNE, W. ; KOLETZKO, S. ; U. A.: [Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of Crohn's disease]. In: *Zeitschrift Für Gastroenterologie* Bd. 46 (2008), Nr. 9, S. 1094–1146. — PMID: 18810679
[31] DIGNASS, A. ; PREISS, J. C. ; AUST, D. E. ; AUTSCHBACH, F. ; BALLAUFF, A. ; BARRETTON, G. ; BOKEMEYER, B. ; FICHTNER-FEIGL, S. ; U. A.: [Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011]. In: *Zeitschrift Für Gastroenterologie* Bd. 49 (2011), Nr. 9, S. 1276–1341. — PMID: 21866493
[32] DIGNASS, A. ; VAN ASSCHE, G. ; LINDSAY, J. O. ; LÉMANN, M. ; SÖDERHOLM, J. ; COLOMBEL, J. F. ; DANESE, S. ; D'HOORE, A. ; U. A.: The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. In: *Journal of Crohn's & Colitis* Bd. 4 (2010), Nr. 1, S. 28–62. — PMID: 21122489
[33] DIGNASS, AXEL ; LINDSAY, JAMES O. ; STURM, ANDREAS ; WINDSOR, ALASTAIR ; COLOMBEL, JEAN-FREDERIC ; ALLEZ, MATHIEU ; D'HAENS, GERT ; D'HOORE, ANDRÉ ; U. A.: Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. In: *Journal of Crohn's & Colitis* Bd. 6 (2012), Nr. 10, S. 991–1030. — PMID: 23040451
[34] HANAUER, STEPHEN B. ; SANDBORN, WILLIAM J. ; RUTGEERTS, PAUL ; FEDORAK, RICHARD N. ; LUKAS, MILAN ; MACINTOSH, DONALD ; PANACCIONE, REMO ; WOLF, DOUGLAS ; U. A.: Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. In: *Gastroenterology* Bd. 130 (2006), Nr. 2, S. 323–333; quiz 591. — PMID: 16472588
[35] TARGAN, S. R. ; HANAUER, S. B. ; VAN DEVENTER, S. J. ; MAYER, L. ; PRESENT, D. H. ; BRAAKMAN, T. ; DEWOODY, K. L. ; SCHAIBLE, T. F. ; U. A.: A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. In: *The New England Journal of Medicine* Bd. 337 (1997), Nr. 15, S. 1029–1035. — PMID: 9321530
[36] HANAUER, STEPHEN B. ; FEAGAN, BRIAN G. ; LICHTENSTEIN, GARY R. ; MAYER, LLOYD F. ; SCHREIBER, S. ; COLOMBEL, JEAN FREDERIC ; RACHMILEWITZ, DANIEL ; WOLF, DOUGLAS C. ; U. A.: Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. In: *Lancet (London, England)* Bd. 359 (2002), Nr. 9317, S. 1541–1549. — PMID: 12047962
[37] COLOMBEL, JEAN-FRÉDÉRIC ; SANDBORN, WILLIAM J. ; RUTGEERTS, PAUL ; ENNS, ROBERT ; HANAUER, STEPHEN B. ; PANACCIONE, REMO ; SCHREIBER, STEFAN ; BYCZKOWSKI, DAN ; U. A.: Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. In: *Gastroenterology* Bd. 132 (2007), Nr. 1, S. 52–65. — PMID: 17241859
[38] TROMM, ANDREAS ; BUNGANIČ, IVAN ; TOMSOVÁ, EVA ; TULASSAY, ZSOLT ; LUKÁŠ, MILAN ; KYKAL, JAN ; BÁTOVSKÝ, MARIAN ; FIXA, BOHUMIL ; U. A.: Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalamine 4.5 g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease. In: *Gastroenterology* Bd. 140 (2011), Nr. 2, S. 425–434.e1; quiz e13–14. — PMID: 21070781
[39] LÉMANN, MARC ; MARY, JEAN-YVES ; DUCLOS, BERNARD ; VEYRAC, MICHEL ; DUPAS, JEAN-LOUIS ; DELCHIER, JEAN CHARLES ; LAHARIE, DAVID ; MOREAU, JACQUES ; U. A.: Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. In: *Gastroenterology* Bd. 130 (2006), Nr. 4, S. 1054–1061. — PMID:

16618399
[40] REGUEIRO, MIGUEL ; LOFTUS, EDWARD V. ; STEINHART, A. HILLARY ; COHEN, RUSSELL D.: Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. In: *Inflammatory Bowel Diseases* Bd. 12 (2006), Nr. 10, S. 979–994. — PMID: 17012969
[41] MARTEAU, P. ; PROBERT, C. S. ; LINDGREN, S. ; GASSUL, M. ; TAN, T. G. ; DIGNASS, A. ; BEFRITS, R. ; MIDHAGEN, G. ; U. A.: Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. In: *Gut* Bd. 54 (2005), Nr. 7, S. 960–965. — PMID: 15951542PMCID: PMC1774619
[42] FAUBION, W. A. ; LOFTUS, E. V. ; HARMSEN, W. S. ; ZINSMEISTER, A. R. ; SANDBORN, W. J.: The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. In: *Gastroenterology* Bd. 121 (2001), Nr. 2, S. 255–260. — PMID: 11487534
[43] LAHARIE, DAVID ; BOURREILLE, ARNAUD ; BRANCHE, JULIEN ; ALLEZ, MATTHIEU ; BOUHNIK, YORAM ; FILIPPI, JEROME ; ZERBIB, FRANK ; SAVOYE, GUILLAUME ; U. A.: Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. In: *Lancet (London, England)* Bd. 380 (2012), Nr. 9857, S. 1909–1915. — PMID: 23063316
[44] BÄR, FLORIAN ; SINA, CHRISTIAN ; FELLERMANN, KLAUS: Thiopurines in inflammatory bowel disease revisited. In: *World Journal of Gastroenterology* Bd. 19 (2013), Nr. 11, S. 1699–1706. — PMID: 23555158PMCID: PMC3607746
[45] VAN DULLEMEN, H. M. ; VAN DEVENTER, S. J. ; HOMMES, D. W. ; BIJL, H. A. ; JANSEN, J. ; TYTGAT, G. N. ; WOODY, J.: Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). In: *Gastroenterology* Bd. 109 (1995), Nr. 1, S. 129–135. — PMID: 7797011
[46] DERKX, B. ; TAMINIAU, J. ; RADEMA, S. ; STRONKHORST, A. ; WORTEL, C. ; TYTGAT, G. ; VAN DEVENTER, S.: Tumour-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease. In: *Lancet (London, England)* Bd. 342 (1993), Nr. 8864, S. 173–174. — PMID: 8101267
[47] LANG, K. A. ; PEPPERCORN, M. A.: Promising new agents for the treatment of inflammatory bowel disorders. In: *Drugs in R&D* Bd. 1 (1999), Nr. 3, S. 237–244. — PMID: 10566035
[48] SANDBORN, W. J. ; HANAUER, S. B.: Antitumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease: a review of agents, pharmacology, clinical results, and safety. In: *Inflammatory Bowel Diseases* Bd. 5 (1999), Nr. 2, S. 119–133. — PMID: 10338381
[49] RUTGEERTS, P. ; BAERT, F.: New strategies in the management of inflammatory bowel disease. In: *Acta Clinica Belgica* Bd. 54 (1999), Nr. 5, S. 274–280. — PMID: 10555385
[50] ARDIZZONE, S. ; BOLLANI, S. ; MANZIONNA, G. ; BIANCHI PORRO, G.: Inflammatory bowel disease approaching the 3rd millennium: pathogenesis and therapeutic implications? In: *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* Bd. 11 (1999), Nr. 1, S. 27–32. — PMID: 10495168
[51] NIELSEN, OLE HAAGEN ; AINSWORTH, MARK ANDREW: Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. In: *The New England Journal of Medicine* Bd. 369 (2013), Nr. 8, S. 754–762. — PMID: 23964937
[52] LICHTENSTEIN, GARY R. ; YAN, SONGKAI ; BALA, MOHAN ; BLANK, MARION ; SANDS, BRUCE E.: Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. In: *Gastroenterology* Bd. 128 (2005), Nr. 4, S. 862–869. — PMID: 15825070

[53] VOGELAAR, LAURAN ; SPIJKER, ADRIAAN VAN'T ; VAN DER WOUDE, C. JANNEKE: The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. In: *Clinical and Experimental Gastroenterology* Bd. 2 (2009), S. 101–109. — PMID: 21694833PMCID: PMC3108643
[54] SCHREIBER, STEFAN ; KHALIQ-KAREEMI, MANI ; LAWRANCE, IAN C. ; THOMSEN, OLE ØSTERGAARD ; HANAUER, STEPHEN B. ; MCCOLM, JULIET ; BLOOMFIELD, RALPH ; SANDBORN, WILLIAM J. ; U. A.: Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. In: *The New England Journal of Medicine* Bd. 357 (2007), Nr. 3, S. 239–250. — PMID: 17634459
[55] BENDTZEN, KLAUS ; AINSWORTH, MARK ; STEENHOLDT, CASPER ; THOMSEN, OLE ØSTERGAARD ; BRYNSKOV, JØRN: Individual medicine in inflammatory bowel disease: monitoring bioavailability, pharmacokinetics and immunogenicity of anti-tumour necrosis factor-alpha antibodies. In: *Scandinavian Journal of Gastroenterology* Bd. 44 (2009), Nr. 7, S. 774–781. — PMID: 19140087
[56] DE GROOT, ANNE S. ; SCOTT, DAVID W.: Immunogenicity of protein therapeutics. In: *Trends in Immunology* Bd. 28 (2007), Nr. 11, S. 482–490. — PMID: 17964218
[57] HAN, PETER D. ; COHEN, RUSSELL D.: Managing immunogenic responses to infliximab: treatment implications for patients with Crohn's disease. In: *Drugs* Bd. 64 (2004), Nr. 16, S. 1767–1777. — PMID: 15301561
[58] MOSS, A. C. ; BRINKS, V. ; CARPENTER, J. F.: Review article: immunogenicity of anti-TNF biologics in IBD - the role of patient, product and prescriber factors. In: *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* Bd. 38 (2013), Nr. 10, S. 1188–1197. — PMID: 24118102
[59] COLOMBEL, JEAN-FRÉDÉRIC ; FEAGAN, BRIAN G. ; SANDBORN, WILLIAM J. ; VAN ASSCHE, GERT ; ROBINSON, ANNE M.: Therapeutic drug monitoring of biologics for inflammatory bowel disease. In: *Inflammatory Bowel Diseases* Bd. 18 (2012), Nr. 2, S. 349–358. — PMID: 22021134
[60] BAERT, FILIP ; NOMAN, MAJA ; VERMEIRE, SEVERINE ; VAN ASSCHE, GERT ; D' HAENS, GEERT ; CARBONEZ, AN ; RUTGEERTS, PAUL: Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. In: *The New England Journal of Medicine* Bd. 348 (2003), Nr. 7, S. 601–608. — PMID: 12584368
[61] HERRLINGER, K. ; FELLERMANN, K. ; STANGE, E.F.: Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen: Standards, Kontroversen und Perspektiven. In: *Der Internist* Bd. 55 (2014), Nr. 8, S. 906–917
[62] NIELSEN, OLE HAAGEN: New Strategies for Treatment of Inflammatory Bowel Disease. In: *Frontiers in Medicine* Bd. 1 (2014). — PMID: 25685754PMCID: PMC4323544
[63] KOPYLOV, U. ; MANTZARIS, G. J. ; KATSANOS, K. H. ; REENAERS, C. ; ELLUL, P. ; RAHIER, J. F. ; ISRAELI, E. ; LAKATOS, P. L. ; U. A.: The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab. In: *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* Bd. 33 (2011), Nr. 3, S. 349–357. — PMID: 21118397
[64] SPECTOR, R. ; PARK, G. D. ; JOHNSON, G. F. ; VESELL, E. S.: Therapeutic drug monitoring. In: *Clinical Pharmacology and Therapeutics* Bd. 43 (1988), Nr. 4, S. 345–353. — PMID: 3281773
[65] KARMIRIS, KONSTANTINOS ; PAINTAUD, GILLES ; NOMAN, MAJA ; MAGDELAINE-BEUZELIN, CHARLOTTE ; FERRANTE, MARC ; DEGENNE, DANIELLE ; CLAES, KAROLIEN ; COOPMAN, TAMARA ; U. A.: Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. In: *Gastroenterology* Bd. 137 (2009), Nr. 5, S. 1628–1640. — PMID: 19664627
[66] AINSWORTH, MARK A. ; BENDTZEN, KLAUS ; BRYNSKOV, JØRN: Tumor necrosis factor-alpha binding capacity and anti-infliximab antibodies measured by fluid-phase radioimmunoassays as predictors of clinical efficacy of infliximab in Crohn's disease. In:

The American Journal of Gastroenterology Bd. 103 (2008), Nr. 4, S. 944–948. — PMID: 18028512
[67] COLOMBEL, JEAN FRÉDÉRIC ; SANDBORN, WILLIAM J. ; REINISCH, WALTER ; MANTZARIS, GERASSIMOS J. ; KORNBLUTH, ASHER ; RACHMILEWITZ, DANIEL ; LICHTIGER, SIMON ; D'HAENS, GEERT ; U. A.: Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. In: *The New England Journal of Medicine* Bd. 362 (2010), Nr. 15, S. 1383–1395. — PMID: 20393175
[68] FARRELL, RICHARD J. ; ALSAHLI, MAZEN ; JEEN, YOON-TAE ; FALCHUK, KENNETH R. ; PEPPERCORN, MARK A. ; MICHETTI, PIERRE: Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. In: *Gastroenterology* Bd. 124 (2003), Nr. 4, S. 917–924. — PMID: 12671888
[69] HANAUER, STEPHEN B. ; WAGNER, CARRIE L. ; BALA, MOHAN ; MAYER, LLOYD ; TRAVERS, SUZANNE ; DIAMOND, ROBERT H. ; OLSON, ALLAN ; BAO, WARREN ; U. A.: Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. In: *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* Bd. 2 (2004), Nr. 7, S. 542–553. — PMID: 15224278
[70] MASER, ELANA A. ; VILLELA, RENATA ; SILVERBERG, MARK S. ; GREENBERG, GORDON R.: Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. In: *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* Bd. 4 (2006), Nr. 10, S. 1248–1254. — PMID: 16931170
[71] RUTGEERTS, PAUL ; SANDBORN, WILLIAM J. ; FEAGAN, BRIAN G. ; REINISCH, WALTER ; OLSON, ALLAN ; JOHANNS, JEWEL ; TRAVERS, SUZANNE ; RACHMILEWITZ, DANIEL ; U. A.: Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. In: *The New England Journal of Medicine* Bd. 353 (2005), Nr. 23, S. 2462–2476. — PMID: 16339095
[72] SEOW, C. H. ; NEWMAN, A. ; IRWIN, S. P. ; STEINHART, A. H. ; SILVERBERG, M. S. ; GREENBERG, G. R.: Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. In: *Gut* Bd. 59 (2010), Nr. 1, S. 49–54. — PMID: 19651627
[73] VAN ASSCHE, GERT ; MAGDELAINE-BEUZELIN, CHARLOTTE ; D'HAENS, GEERT ; BAERT, FILIP ; NOMAN, MAJA ; VERMEIRE, SÉVERINE ; TERNANT, DAVID ; WATIER, HERVÉ ; U. A.: Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. In: *Gastroenterology* Bd. 134 (2008), Nr. 7, S. 1861–1868. — PMID: 18440315
[74] VERMEIRE, SEVERINE ; NOMAN, MAJA ; VAN ASSCHE, GERT ; BAERT, FILIP ; D'HAENS, GEERT ; RUTGEERTS, PAUL: Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. In: *Gut* Bd. 56 (2007), Nr. 9, S. 1226–1231. — PMID: 17229796PMCID: PMC1954977
[75] SANDBORN, W. J. ; HANAUER, S. B. ; RUTGEERTS, P. ; FEDORAK, R. N. ; LUKAS, M. ; MACINTOSH, D. G. ; PANACCIONE, R. ; WOLF, D. ; U. A.: Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. In: *Gut* Bd. 56 (2007), Nr. 9, S. 1232–1239. — PMID: 17299059PMCID: PMC2701613
[76] SANDBORN, WILLIAM J. ; RUTGEERTS, PAUL ; ENNS, ROBERT ; HANAUER, STEPHEN B. ; COLOMBEL, JEAN-FRÉDÉRIC ; PANACCIONE, REMO ; D'HAENS, GEERT ; LI, JU ; U. A.: Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. In: *Annals of Internal Medicine* Bd. 146 (2007), Nr. 12, S. 829–838. — PMID: 17470824
[77] WEST, R. L. ; ZELINKOVA, Z. ; WOLBINK, G. J. ; KUIPERS, E. J. ; STOKKERS, P. C. F. ; VAN DER WOUDE, C. J.: Immunogenicity negatively influences the outcome of adalimumab treatment in Crohn's disease. In: *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* Bd. 28

(2008), Nr. 9, S. 1122–1126. — PMID: 18691349
[78] LICHTENSTEIN, GARY R.: Comprehensive review: antitumor necrosis factor agents in inflammatory bowel disease and factors implicated in treatment response. In: *Therapeutic Advances in Gastroenterology* Bd. 6 (2013), Nr. 4, S. 269–293. — PMID: 23814608PMCID: PMC3667472
[79] ORDÁS, INGRID ; MOULD, DIANE R. ; FEAGAN, BRIAN G. ; SANDBORN, WILLIAM J.: Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. In: *Clinical Pharmacology and Therapeutics* Bd. 91 (2012), Nr. 4, S. 635–646. — PMID: 22357456
[80] FASANMADE, ADEDIGBO A. ; ADEDOKUN, OMONIYI J. ; BLANK, MARION ; ZHOU, HONGHUI ; DAVIS, HUGH M.: Pharmacokinetic properties of infliximab in children and adults with Crohn's disease: a retrospective analysis of data from 2 phase III clinical trials. In: *Clinical Therapeutics* Bd. 33 (2011), Nr. 7, S. 946–964. — PMID: 21741088
[81] GUERRA, IVÁN ; CHAPARRO, MARÍA ; BERMEJO, FERNANDO ; GISBERT, JAVIER P.: Utility of measuring serum concentrations of anti-TNF agents and anti-drug antibodies in inflammatory bowel disease. In: *Current Drug Metabolism* Bd. 12 (2011), Nr. 6, S. 594–598. — PMID: 21495977
[82] KATZ, LIOR ; GISBERT, JAVIER P. ; MANOOGIAN, BETH ; LIN, KIRK ; STEENHOLDT, CASPER ; MANTZARIS, GERASSIMOS J. ; ATREJA, ASHISH ; RON, YULIA ; U. A.: Doubling the infliximab dose versus halving the infusion intervals in Crohn's disease patients with loss of response. In: *Inflammatory Bowel Diseases* Bd. 18 (2012), Nr. 11, S. 2026–2033. — PMID: 22294554
[83] ROBLIN, XAVIER ; RINAUDO, M. ; DEL TEDESCO, E. ; PHELIP, J. M. ; GENIN, C. ; PEYRIN-BIROULET, L. ; PAUL, S.: Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. In: *The American Journal of Gastroenterology* Bd. 109 (2014), Nr. 8, S. 1250–1256. — PMID: 24913041
[84] VELAYOS, FERNANDO S. ; KAHN, JAMES G. ; SANDBORN, WILLIAM J. ; FEAGAN, BRIAN G.: A test-based strategy is more cost effective than empiric dose escalation for patients with Crohn's disease who lose responsiveness to infliximab. In: *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* Bd. 11 (2013), Nr. 6, S. 654–666. — PMID: 23357488
[85] MITREV, N. ; VANDE CASTEELE, N. ; SEOW, C. H. ; ANDREWS, J. M. ; CONNOR, S. J. ; MOORE, G. T. ; BARCLAY, M. ; BEGUN, J. ; U. A.: Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. In: *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* Bd. 46 (2017), Nr. 11-12, S. 1037–1053
[86] BENDTZEN, KLAUS: Anti-TNF-α biotherapies: perspectives for evidence-based personalized medicine. In: *Immunotherapy* Bd. 4 (2012), Nr. 11, S. 1167–1179. — PMID: 23194366
[87] VANDE CASTEELE, NIELS ; KHANNA, REENA ; LEVESQUE, BARRETT G. ; STITT, LARRY ; ZOU, G. Y. ; SINGH, SHARAT ; LOCKTON, STEVE ; HAUENSTEIN, SCOTT ; U. A.: The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. In: *Gut* Bd. 64 (2015), Nr. 10, S. 1539–1545. — PMID: 25336114PMCID: PMC4602247
[88] VANDE CASTEELE, NIELS ; FERRANTE, MARC ; VAN ASSCHE, GERT ; BALLET, VERA ; COMPERNOLLE, GRIET ; VAN STEEN, KRISTEL ; SIMOENS, STEVEN ; RUTGEERTS, PAUL ; U. A.: Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. In: *Gastroenterology* Bd. 148 (2015), Nr. 7, S. 1320–1329.e3. — PMID: 25724455
[89] POUILLON, LIEVEN ; FERRANTE, MARC ; ASSCHE, GERT VAN ; RUTGEERTS, PAUL ; NOMAN, MAJA ; SABINO, JOÃO ; CASTEELE, NIELS VANDE ; GILS, ANN ; U. A.: Mucosal Healing and Long-Term Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases Receiving Clinic-Based

vs Trough Concentration-Based Dosing of Infliximab. In: *Clinical Gastroenterology and Hepatology* Bd. 0 (2017), Nr. 0. — PMID: 29203225
[90] MOORE, CLARE ; CORBETT, GILLIAN ; MOSS, ALAN C.: Systematic Review and Meta-Analysis: Serum Infliximab Levels During Maintenance Therapy and Outcomes in Inflammatory Bowel Disease. In: *Journal of Crohn's & Colitis* Bd. 10 (2016), Nr. 5, S. 619–625. — PMID: 26763722PMCID: PMC4957454
[91] MOSLI, MAHMOUD H. ; SANDBORN, WILLIAM J. ; KIM, RICHARD B. ; KHANNA, REENA ; AL-JUDAIBI, BANDAR ; FEAGAN, BRIAN G.: Toward a personalized medicine approach to the management of inflammatory bowel disease. In: *The American Journal of Gastroenterology* Bd. 109 (2014), Nr. 7, S. 994–1004. — PMID: 24842338
[92] SOSTEGNI, R. ; DAPERNO, M. ; SCAGLIONE, N. ; LAVAGNA, A. ; ROCCA, R. ; PERA, A.: Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity. In: *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* Bd. 17 Suppl 2 (2003), S. 11–17. — PMID: 12786607
[93] DING, N. S. ; HART, A. ; DE CRUZ, P.: Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease - algorithm for practical management. In: *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* Bd. 43 (2016), Nr. 1, S. 30–51. — PMID: 26515897
[94] PEYRIN-BIROULET, LAURENT ; REINISCH, WALTER ; COLOMBEL, JEAN-FREDERIC ; MANTZARIS, GERASSIMOS J. ; KORNBLUTH, ASHER ; DIAMOND, ROBERT ; RUTGEERTS, PAUL ; TANG, LINDA K. ; U. A.: Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. In: *Gut* Bd. 63 (2014), Nr. 1, S. 88–95. — PMID: 23974954
[95] QUIGLEY, EAMONN M. M.: Overlapping irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: less to this than meets the eye? In: *Therapeutic Advances in Gastroenterology* Bd. 9 (2016), Nr. 2, S. 199–212. — PMID: 26929782PMCID: PMC4749858
[96] STRIK, A. S. ; BOTS, S. J. A. ; D'HAENS, G. ; LÖWENBERG, M.: Optimization of anti-TNF therapy in patients with Inflammatory Bowel Disease. In: *Expert Review of Clinical Pharmacology* Bd. 9 (2016), Nr. 3, S. 429–439. — PMID: 26681400
[97] BERRILL, J. W. ; GREEN, J. T. ; HOOD, K. ; CAMPBELL, A. K.: Symptoms of irritable bowel syndrome in patients with inflammatory bowel disease: examining the role of sub-clinical inflammation and the impact on clinical assessment of disease activity. In: *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* Bd. 38 (2013), Nr. 1, S. 44–51. — PMID: 23668698
[98] HALPIN, STEPHEN J. ; FORD, ALEXANDER C.: Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. In: *The American Journal of Gastroenterology* Bd. 107 (2012), Nr. 10, S. 1474–1482. — PMID: 22929759
[99] JONEFJÄLL, B. ; STRID, H. ; OHMAN, L. ; SVEDLUND, J. ; BERGSTEDT, A. ; SIMREN, M.: Characterization of IBS-like symptoms in patients with ulcerative colitis in clinical remission. In: *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* Bd. 25 (2013), Nr. 9, S. 756–e578. — PMID: 23731196
[100] KEOHANE, JOHN ; O'MAHONY, CAITLIN ; O'MAHONY, LIAM ; O'MAHONY, SIOBHAN ; QUIGLEY, EAMONN M. ; SHANAHAN, FERGUS: Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation? In: *The American Journal of Gastroenterology* Bd. 105 (2010), Nr. 8, S. 1788, 1789–1794; quiz 1795. — PMID: 20389294
[101] WARD, M. G. ; WARNER, B. ; UNSWORTH, N. ; CHUAH, S.-W. ; BROWNCLARKE, C. ; SHIEH, S. ; PARKES, M. ; SANDERSON, J. D. ; U. A.: Infliximab and adalimumab drug levels in Crohn's disease: contrasting associations with disease activity and influencing factors. In: *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* Bd. 46 (2017), Nr. 2, S. 150–161. — PMID:

28481014
[102] YANAI, HENIT ; LICHTENSTEIN, LEV ; ASSA, AMIT ; MAZOR, YOAV ; WEISS, BATIA ; LEVINE, ARIE ; RON, YULIA ; KOPYLOV, URI ; U. A.: Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. In: *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* Bd. 13 (2015), Nr. 3, S. 522–530.e2. — PMID: 25066837
[103] MITREV, NIKOLA ; LEONG, RUPERT W.: Therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor-α agents in inflammatory bowel disease. In: *Expert Opinion on Drug Safety* Bd. 16 (2017), Nr. 3, S. 303–317. — PMID: 27922765
[104] UNGAR, BELLA ; LEVY, IDAN ; YAVNE, YARDEN ; YAVZORI, MIRI ; PICARD, ORIT ; FUDIM, ELLA ; LOEBSTEIN, RONEN ; CHOWERS, YEHUDA ; U. A.: Optimizing Anti-TNF-α Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. In: *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* Bd. 14 (2016), Nr. 4, S. 550–557.e2. — PMID: 26538204
[105] DOTAN, IRIS ; RON, YULIA ; YANAI, HENIT ; BECKER, STUART ; FISHMAN, SIGAL ; YAHAV, LIOR ; BEN YEHOYADA, MERAV ; MOULD, DIANE R.: Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: a population pharmacokinetic study. In: *Inflammatory Bowel Diseases* Bd. 20 (2014), Nr. 12, S. 2247–2259. — PMID: 25358062
[106] VANDE CASTEELE, NIELS ; BAERT, FILIP ; BIAN, SUMIN ; DREESEN, ERWIN ; COMPERNOLLE, GRIET ; VAN ASSCHE, GERT ; FERRANTE, MARC ; VERMEIRE, SEVERINE ; U. A.: Subcutaneous Absorption Contributes to Observed Interindividual Variability in Adalimumab Serum Concentrations in Crohn's Disease: A Prospective Multicentre Study. In: *Journal of Crohn's and Colitis* (2019)
[107] BREEDVELD, FC: Therapeutic monoclonal antibodies. In: *The Lancet* Bd. 355 (2000), Nr. 9205, S. 735–740
[108] STEENHOLDT, CASPER ; BENDTZEN, KLAUS ; BRYNSKOV, JØRN ; THOMSEN, OLE ØSTERGAARD ; AINSWORTH, MARK ANDREW: Cut-off levels and diagnostic accuracy of infliximab trough levels and anti-infliximab antibodies in Crohn's disease. In: *Scandinavian Journal of Gastroenterology* Bd. 46 (2011), Nr. 3, S. 310–318. — PMID: 21087119
[109] IMAEDA, HIROTSUGU ; BAMBA, SHIGEKI ; TAKAHASHI, KENICHIRO ; FUJIMOTO, TAKEHIDE ; BAN, HIROMITSU ; TSUJIKAWA, TOMOYUKI ; SASAKI, MASAYA ; FUJIYAMA, YOSHIHIDE ; U. A.: Relationship between serum infliximab trough levels and endoscopic activities in patients with Crohn's disease under scheduled maintenance treatment. In: *Journal of Gastroenterology* Bd. 49 (2014), Nr. 4, S. 674–682. — PMID: 23666424
[110] ROBLIN, XAVIER ; MAROTTE, HUBERT ; RINAUDO, MELANIE ; DEL TEDESCO, EMILIE ; MOREAU, AMELIE ; PHELIP, JEAN MARC ; GENIN, CHRISTIAN ; PEYRIN-BIROULET, LAURENT ; U. A.: Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. In: *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* Bd. 12 (2014), Nr. 1, S. 80–84.e2. — PMID: 23891927
[111] IMAEDA, HIROTSUGU ; TAKAHASHI, KENICHIRO ; FUJIMOTO, TAKEHIDE ; BAMBA, SHIGEKI ; TSUJIKAWA, TOMOYUKI ; SASAKI, MASAYA ; FUJIYAMA, YOSHIHIDE ; ANDOH, AKIRA: Clinical utility of newly developed immunoassays for serum concentrations of adalimumab and anti-adalimumab antibodies in patients with Crohn's disease. In: *Journal of Gastroenterology* Bd. 49 (2014), Nr. 1, S. 100–109. — PMID: 23575576
[112] MAZOR, Y. ; ALMOG, R. ; KOPYLOV, U. ; BEN HUR, D. ; BLATT, A. ; DAHAN, A. ; WATERMAN, M. ; BEN-HORIN, S. ; U. A.: Adalimumab drug and antibody levels as predictors of clinical and

laboratory response in patients with Crohn's disease. In: *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* Bd. 40 (2014), Nr. 6, S. 620–628. — PMID: 25039584
[113] ZITTAN, E. ; KABAKCHIEV, B. ; MILGROM, R. ; NGUYEN, G. C. ; CROITORU, K. ; STEINHART, A. H. ; SILVERBERG, M. S.: Higher Adalimumab Drug Levels are Associated with Mucosal Healing in Patients with Crohn's Disease. In: *Journal of Crohn's & Colitis* Bd. 10 (2016), Nr. 5, S. 510–515. — PMID: 26783345PMCID: PMC4957459
[114] NAKASE, H. ; MOTOYA, S. ; MATSUMOTO, T. ; WATANABE, K. ; HISAMATSU, T. ; YOSHIMURA, N. ; ISHIDA, T. ; KATO, S. ; U. A.: Significance of measurement of serum trough level and anti-drug antibody of adalimumab as personalised pharmacokinetics in patients with Crohn's disease: a subanalysis of the DIAMOND trial. In: *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* Bd. 46 (2017), Nr. 9, S. 873–882. — PMID: 28884856PMCID: PMC5656923
[115] SWOGER, J. M. ; LEVESQUE, B. G.: Editorial: drug monitoring targets for optimising adalimumab in Crohn's disease. In: *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* Bd. 40 (2014), Nr. 7, S. 854–855
[116] STEENHOLDT, CASPER ; BENDTZEN, KLAUS ; BRYNSKOV, JØRN ; AINSWORTH, MARK A.: Optimizing Treatment with TNF Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease by Monitoring Drug Levels and Antidrug Antibodies. In: *Inflammatory Bowel Diseases* Bd. 22 (2016), Nr. 8, S. 1999–2015. — PMID: 27135483
[117] VANDE CASTEELE, NIELS ; GILS, ANN ; SINGH, SHARAT ; OHRMUND, LINDA ; HAUENSTEIN, SCOTT ; RUTGEERTS, PAUL ; VERMEIRE, SÉVERINE: Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. In: *The American Journal of Gastroenterology* Bd. 108 (2013), Nr. 6, S. 962–971. — PMID: 23419382
[118] STEENHOLDT, CASPER ; AL-KHALAF MAGID ; BRYNSKOV, JØRN ; BENDTZEN, KLAUS ; THOMSEN, OLE Ø ; AINSWORTH, MARK A.: Clinical implications of variations in anti-infliximab antibody levels in patients with inflammatory bowel disease. In: *Inflammatory Bowel Diseases* Bd. 18 (2012), Nr. 12, S. 2209–2217. — PMID: 22344964
[119] STEENHOLDT, CASPER ; FREDERIKSEN, MADELINE T. ; BENDTZEN, KLAUS ; AINSWORTH, MARK A. ; THOMSEN, OLE Ø ; BRYNSKOV, JØRN: Time Course and Clinical Implications of Development of Antibodies Against Adalimumab in Patients With Inflammatory Bowel Disease. In: *Journal of Clinical Gastroenterology* Bd. 50 (2016), Nr. 6, S. 483–489. — PMID: 26166141
[120] STEENHOLDT, C. ; BRYNSKOV, J. ; BENDTZEN, K.: Letter: persistence of anti-infliximab antibodies after discontinuation of infliximab in patients with IBD. In: *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* Bd. 36 (2012), Nr. 5, S. 499–500; author reply 501. — PMID: 22860616
[121] MATSUMOTO, TAKAYUKI ; MOTOYA, SATOSHI ; WATANABE, KENJI ; HISAMATSU, TADAKAZU ; NAKASE, HIROSHI ; YOSHIMURA, NAOKI ; ISHIDA, TETSUYA ; KATO, SHINGO ; U. A.: Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. In: *Journal of Crohn's & Colitis* Bd. 10 (2016), Nr. 11, S. 1259–1266. — PMID: 27566367
[122] BOND, ASHLEY ; DODD, SUSANNA ; FISHER, GARETH ; SKOURAS, THOMAS ; SUBRAMANIAN, SREEDHAR: Concurrent immunomodulator therapy is associated with higher adalimumab trough levels during scheduled maintenance therapy. In: *Scandinavian Journal of Gastroenterology* Bd. 52 (2017), Nr. 2, S. 204–208. — PMID: 27797269
[123] STRIK, A. S. ; VAN DEN BRINK, G. R. ; PONSIOEN, C. ; MATHOT, R. ; LÖWENBERG, M. ; D'HAENS, G. R.: Suppression of anti-drug antibodies to infliximab or adalimumab with the addition of an immunomodulator in patients with inflammatory bowel disease. In: *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* Bd. 45 (2017), Nr. 8, S. 1128–1134. — PMID: 28230306
[124] *Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn*. URL https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/morbus-crohn/. - abgerufen am 2018-05-27. —

DGVS - Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
[125] MITCHELL, ROBERT A. ; SHUSTER, CONSTANTIN ; SHAHIDI, NEAL ; GALORPORT, CHERRY ; DEMARCO, MARI L. ; ROSENFELD, GREGORY ; ENNS, ROBERT A. ; BRESSLER, BRIAN: The Utility of Infliximab Therapeutic Drug Monitoring among Patients with Inflammatory Bowel Disease and Concerns for Loss of Response: A Retrospective Analysis of a Real-World Experience. In: *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology* Bd. 2016 (2016), S. 5203898. — PMID: 27957480PMCID: PMC5121455
[126] MELMED, GIL Y. ; IRVING, PETER M. ; JONES, JENNIFER ; KAPLAN, GILAAD G. ; KOZUCH, PATRICIA L. ; VELAYOS, FERNANDO S. ; BAIDOO, LEONARD ; SPARROW, MILES P. ; U. A.: Appropriateness of Testing for Anti-Tumor Necrosis Factor Agent and Antibody Concentrations, and Interpretation of Results. In: *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* Bd. 14 (2016), Nr. 9, S. 1302–1309. — PMID: 27189916
[127] SINGH, NAMITA ; ROSENTHAL, CASEY J. ; MELMED, GIL Y. ; MIROCHA, JAMES ; FARRIOR, SHARMAYNE ; CALLEJAS, SILVIA ; TRIPURANENI, BHAVNA ; RABIZADEH, SHERVIN ; U. A.: Early infliximab trough levels are associated with persistent remission in pediatric patients with inflammatory bowel disease. In: *Inflammatory Bowel Diseases* Bd. 20 (2014), Nr. 10, S. 1708–1713. — PMID: 25153505
[128] BAERT, FILIP ; KONDRAGUNTA, VENKATESWARLU ; LOCKTON, STEVEN ; VANDE CASTEELE, NIELS ; HAUENSTEIN, SCOTT ; SINGH, SHARAT ; KARMIRIS, KONSTANTINOS ; FERRANTE, MARC ; U. A.: Antibodies to adalimumab are associated with future inflammation in Crohn's patients receiving maintenance adalimumab therapy: a post hoc analysis of the Karmiris trial. In: *Gut* Bd. 65 (2016), Nr. 7, S. 1126–1131. — PMID: 25862647
[129] CORNILLIE, FREDDY ; HANAUER, STEPHEN B. ; DIAMOND, ROBERT H. ; WANG, JIANPING ; TANG, KEZHEN L. ; XU, ZHENHUA ; RUTGEERTS, PAUL ; VERMEIRE, SÉVERINE: Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. In: *Gut* Bd. 63 (2014), Nr. 11, S. 1721–1727. — PMID: 24474383PMCID: PMC4215276
[130] BRANDSE, JOHANNAN F. ; MOULD, DIANE ; SMEEKES, OSCAR ; ASHRUF, YAËL ; KUIN, SABINE ; STRIK, ANNE ; VAN DEN BRINK, GIJS R. ; D'HAENS, GEERT R.: A Real-life Population Pharmacokinetic Study Reveals Factors Associated with Clearance and Immunogenicity of Infliximab in Inflammatory Bowel Disease. In: *Inflammatory Bowel Diseases* Bd. 23 (2017), Nr. 4, S. 650–660. — PMID: 28195852
[131] UNGAR, BELLA ; CHOWERS, YEHUDA ; YAVZORI, MIRI ; PICARD, ORIT ; FUDIM, ELLA ; HAR-NOY, OFIR ; KOPYLOV, URI ; ELIAKIM, RAMI ; U. A.: The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. In: *Gut* Bd. 63 (2014), Nr. 8, S. 1258–1264. — PMID: 24041539
[132] ARMUZZI, ALESSANDRO ; FELICE, CARLA: IBD: Infliximab dose optimization in IBD-proactive or reactive? In: *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology* Bd. 11 (2014), Nr. 12, S. 706–708. — PMID: 25331632
[133] O'TOOLE, AOIBHLINN ; MOSS, ALAN C.: Optimizing Biologic Agents in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. In: *Current Gastroenterology Reports* Bd. 17 (2015), Nr. 8, S. 32. — PMID: 26188882
[134] VAUGHN, BYRON P. ; MARTINEZ-VAZQUEZ, MANUEL ; PATWARDHAN, VILAS R. ; MOSS, ALAN C. ; SANDBORN, WILLIAM J. ; CHEIFETZ, ADAM S.: Proactive therapeutic concentration monitoring of infliximab may improve outcomes for patients with inflammatory bowel disease: results from a pilot observational study. In: *Inflammatory Bowel Diseases* Bd. 20 (2014), Nr. 11, S. 1996–2003. — PMID: 25192499PMCID: PMC5557346
[135] PAPAMICHAEL, KONSTANTINOS ; CHACHU, KAREN A. ; VAJRAVELU, RAVY K. ; VAUGHN, BYRON

P. ; NI, JOSEPHINE ; OSTERMAN, MARK T. ; CHEIFETZ, ADAM S.: Improved Long-term Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Proactive Compared With Reactive Monitoring of Serum Concentrations of Infliximab. In: *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* Bd. 15 (2017), Nr. 10, S. 1580–1588.e3. — PMID: 28365486PMCID: PMC5605429

Thesen

1. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) mit den Hauptformen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind chronisch verlaufende Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes.

2. Typischerweise treten die Hauptsymptome Diarrhoe und abdominelle Schmerzen in akuten Schüben auf, zwischen denen es zu Intervallen mit geringerer Krankheitsaktivität kommt.

3. Pathophysiologisch kommt es zu einer unkontrollierten Entzündung der Mukosa, sodass der medikamentöse Ansatz in einer immunsuppressiven oder -modulierenden Therapie besteht.

4. Das pro-inflammatorische Zytokin TNF-α stellt den Angriffspunkt für die monoklonalen TNF-α-Antikörper Infliximab (IFX) und Adalimumab (ADA) dar, welche heute einen großen Stellenwert in der medikamentösen CED-Therapie haben.

5. Bei bis zu einem Drittel der Patienten kommt es zu einem initialen, bei etwa einem weiteren Drittel zu einem sekundären Wirkverlust der Anti- TNF-α-Therapie.

6. Ein Wirkverlust wird häufig durch zu niedrige Talspiegel hervorgerufen. Genaue Referenzbereiche für TNF-α-Antikörper sind noch immer nicht endgültig definiert. Aktuelle Empfehlungen geben für IFX Zielbereiche von 3 bis 8 µg/ml, für ADA von 5-12 µg/ml an.

7. Unsere Ergebnisse zeigen insgesamt höhere Talspiegel von ADA im Vergleich zu IFX. Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen aktueller Studien überein.

8. Die Bildung von Anti-Drug-Antikörpern steht in kausalem Zusammenhang mit einem Wirkverlust, da diese die Clearance von IFX und ADA erhöhen und zu subtherapeutischen Talspiegeln führen.

9. Unter ADA-Therapie werden seltener Anti-Drug-Antikörper gebildet als unter IFX-Therapie. Auch die Höhe der Antikörperwerte fällt geringer aus. Als 100% humaner monoklonaler Antikörper wird das immunogene Potenzial von ADA als deutlich geringer eingestuft als das von IFX.

10. Die Wirksamkeit einer IFX- und ADA-Therapie ist als äquivalent anzusehen. Die selteneren Anti-ADA-AK haben eine höhere Persistenz-Rate als Anti-IFX-AK und führen häufiger zu einem

Wirkverlust als bei IFX. Bei ADA sind außerdem höhere Serumspiegel für eine mit IFX vergleichbare Wirksamkeit nötig.

11. Eine Kombinationstherapie von IFX und Azathioprin (AZA) führt zu einer höheren Remissionsrate als die IFX-Monotherapie. Auch unsere Ergebnisse zeigen unter Hinzugabe von AZA eine geringere Antikörper-Bildungsrate gegen IFX, höhere IFX-Talspiegel und geringere CDAI-Werte.

12. Sowohl unsere Ergebnisse, als auch viele Studien zeigen, dass Patienten mit IFX-Therapie deutlicher von einer Kombination mit Azathioprin profitieren, als Patienten mit ADA-Therapie. Dies könnte mit dem geringeren immunogenen Potenzial von ADA zusammenhängen.

13. Unsere Daten zeigen einen signifikant höheren CDAI zum Zeitpunkt des TDM als zum Zeitpunkt der sonstigen Visits, es liegt also bei diesen Visits eine erhöhte Krankheitsaktivität vor. Somit ist davon auszugehen, dass es sich in den meisten Fällen um ein reaktives TDM handelt.

14. Nach dem TDM nimmt die Krankheitsaktivität, gemessen am CDAI, wieder ab. Ob dieser Verlauf aufgrund von TDM-basierten Therapieentscheidungen eintritt oder andere Gründe hat, kann in unserer Studie nicht unterschieden werden.

15. Bei unseren TDM-Ergebnissen von IFX wird die größte Gruppe durch subtherapeutische Talspiegel und positive AK gebildet (41,8%). Es folgt die Gruppe mit therapeutischen Spiegeln (32,7%). Subtherapeutische Spiegel in Kombination mit negativen AK bilden die kleinste Gruppe (25,5%).

16. Bei den TDM-Ergebnissen von ADA wird die größte Gruppe durch therapeutische Serumspiegel gebildet (54,2%). Es folgt die Gruppe mit subtherapeutischen Spiegel ohne AK (29,12%) und schließlich die subtherapeutischen Serumspiegel mit positiven AK (16,7%).

17. Messungen mit subtherapeutischen Spiegeln und positiven AK-Ergebnissen wurden bei IFX-TDM am häufigsten wiederholt.

18. Es werden nicht mehr Anti-Drug-Antikörper bei IFX- oder ADA-Therapie gebildet, wenn der Patient zuvor mit einem anderen TNF-α-Blocker behandelt wurde.

19. Je nach Höhe von IFX-/ADA- Talspiegeln und Anti-Drug-Antikörperergebnissen werden heute verbindliche Therapiempfehlungen gegeben. Die Möglichkeiten umfassen eine Dosiseskalation, eine Komedikation mit einem Immunmodulator und einen Medikamentenwechsel inner- oder außerhalb der Substanzklasse.

20. Insgesamt wurde bei IFX-TDM nur in 20% entsprechend den aktuellen Empfehlungen gehandelt.
Als Ursache dafür kommen verschiedene Faktoren in Betracht:

- Die Empfehlungen waren zum Zeitpunkt der ersten TDM-Messungen noch nicht gänzlich in ihrer jetzigen Form etabliert.
- Niedrige und hohe positive Antikörperwerte wurden in der Auswertung zusammengefasst und ein Medikamentenwechsel innerhalb der Substanzgruppe gleichermaßen als korrekte Reaktion gewertet. Bei niedrig positiven Werten entspräche jedoch eine Dosisoptimierung oder Hinzunahme eines Immunmodulators einer adäquaten Reaktion und wurde nicht als solche ausgewertet.
- Zum Zeitpunkt der ausgewerteten TDM-Messungen herrschte ein Mangel an zugelassenen alternativen Biologika.
- Mehrfachmessungen lassen auf Verlaufskontrollen schließen, nach denen erst die endgültige Therapieentscheidung getroffen wurde.
- Möglicherweise handelte es sich in einigen Fällen um proaktives TDM, sodass die Empfehlungen hier nicht zutreffen würden.

Für ADA-TDM kann eine solche Bewertung des Therapiemanagements nicht erfolgen, da ohne quantitative Angaben zur ADA-Medikation keine Dosisveränderung nachvollzogen werden kann.

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Georg Lamprecht für die Vergabe meines Themas und die Ermöglichung der Dissertation.
Außerdem danke ich Herrn Dr. med. Holger Schäffler sehr herzlich für die umfassende Betreuung und kompetente Anleitung bei meiner Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. rer. nat. Alexander Yassouridis aus München für die fachliche Unterstützung bei der statistischen Ausarbeitung meiner Daten.
In diesem Zusammenhang möchte ich auch meinem ehemaligen Chefarzt Herrn Dr. med. Bernhard Liedl für die Herstellung dieses Kontaktes danken.

Auch den Study Nurses vom Koordinierungszentrum für Klinische Studien der Universitätsmedizin Rostock danke ich für die Nutzung ihres Büros und die angenehme Gesellschaft während des Aktenausarbeitens.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern und meinem Mann Joseph für die Unterstützung und Motivation bei der Fertigstellung dieser Arbeit bedanken.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Rubina Faust, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Real-Life“ Daten eines therapeutischen Drug-Monitorings von Infliximab und Adalimumab bei Patienten mit Chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen - Eine retrospektive Untersuchung an der Universitätsmedizin Rostock

selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Ich erkläre außerdem, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 10.09.2019