

AUS DER KLINIK FÜR INNERE MEDIZIN

ABTEILUNG FÜR GASTROENTEROLOGIE UND ENDOKRINOLOGIE

UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

DIREKTOR: PROF. DR. MED. GEORG LAMPRECHT

THERAPIEENTSCHEIDUNGEN BEI MORBUS CROHN

-

KÖNNEN DIESE ÜBER EINEN ZEITRAUM VON EINEM JAHR BEIBEHALTEN WERDEN?

INAUGURALDISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES

DOKTOR DER MEDIZIN

DER

UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

VORGELEGT VON

LENA-SOPHIE HEITMANN | GEB. 05.08.1992 IN HAMBURG

AUS VELLAHN

ROSTOCK | 2020

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00003348

DEKAN: PROF. DR. MED. EMIL C. REISINGER

ERSTGUTACHTER: **PROF. DR. MED. GEORG LAMPRECHT**

EINRICHTUNG: KLINIK FÜR INNERE MEDIZIN
ABTEILUNG FÜR GASTROENTEROLOGIE UND ENDOKRINOLOGIE
UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

ZWEITGUTACHTER: **PROF. DR. MED. JAN DÄBRITZ**

EINRICHTUNG: KLINIK UND POLYKLINIK FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN
UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

DRITTGUTACHTER: **PROF. DR. MED. OLIVER BACHMANN**

EINRICHTUNG: KLINIK FÜR INNERE MEDIZIN I
ALLGEMEINE INNERE MEDIZIN, GASTROENTEROLOGIE, ONKOLOGIE,
NEPHROLOGIE, GERIATRIE
SILOAH KLINIKUM ST. TRUDPERT

EINGEREICHT: OKTOBER 2020

VERTEIDIGUNG: 23.JUNI 2021

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
1.1	EPIDEMIOLOGIE	3
1.2	URSACHE UND PATHOPHYSIOLOGIE	4
1.2.1	GENETISCHE FAKTOREN	4
1.2.2	UMWELTFAKTOREN.....	5
1.2.3	DAS MIKROBIOM.....	6
1.2.4	PATHOPHYSIOLOGIE	7
1.3	KRANKHEITSVERLAUF	8
1.3.1	KLINISCHE SYMPTOMATIK / MANIFESTATION	8
1.3.2	INTESTINALE KOMPLIKATIONEN	9
1.3.3	EXTRAINTESTINALE MANIFESTATIONEN	9
1.3.4	MALIGNOMRISIKO	10
1.3.5	VERLAUF UND KLASSIFIKATION	10
1.4	DIAGNOSTIK.....	12
1.4.1	ANAMNESE UND KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG	12
1.4.2	BEURTEILUNG DER KRANKHEITSAKTIVITÄT	12
1.4.3	LABORDIAGNOSTIK	14
1.4.4	BILDGEBENDE DIAGNOSTIK	14
1.5	THERAPIE	17
1.5.1	TREAT-TO-TARGET – EIN SPEZIELLES THERAPIEKONZEPT	17
1.5.2	MEDIKAMENTÖSE THERAPIE	18
1.5.3	CHIRURGISCHE THERAPIE	23
1.5.4	WEITERE THERAPIESTRATEGIEN.....	23
II.	ZIEL DER ARBEIT.....	25
III.	METHODIK UND STATISTIK	26
3.1	ETHIKERKLÄRUNG	26
3.2	PATIENTEN	26
3.3	DWI-MRT AN DER UNIVERSITÄT ROSTOCK	26
3.4	DATENERHEBUNG.....	27
3.5	STATISTIK	30
IV.	CHARAKTERISIERUNG DER PATIENTEN UND ERGEBNISSE.....	31
4.1	CHARAKTERISIERUNG DER PATIENTEN	31
4.1.1	GESCHLECHT	32
4.1.2	ALTER ZUM ZEITPUNKT DES MRT	32
4.1.3	BODY-MASS-INDEX	32
4.1.4	RAUCHER	32
4.1.5	KRANKHEITSDAUER	33

4.1.6	VORHERIGE RESEKTIONEN	33
4.1.7	ALTERSSTRUKTUR NACH MONTREAL	34
4.1.8	LOKALISATION NACH MONTREAL	34
4.1.9	KLINISCHES VERHALTEN NACH MONTREAL	34
4.1.10	INDIKATION ZUM MRT	35
4.1.11	MEDIKATION ZUM ZEITPUNKT DES MRT	36
4.1.12	CDAI ZUM ZEITPUNKT DES MRT	37
4.2	ERGEBNISSE	38
4.2.1	AUSWERTUNG DER UNTERSUCHUNGEN ZUM ZEITPUNKT DES MRT	38
4.2.2	ENTZÜNDUNGSAKTIVITÄT ANHAND DES CDAI UND CRP IM VERLAUF	41
4.2.3	GRUPPE A: OP	43
4.2.4	GRUPPE B: MEDIKAMENTÖSE ESKALATION	51
4.2.5	GRUPPE C: KEINE THERAPIEVERÄNDERUNG	60
4.2.6	KAPLAN-MEIER-SCHÄTZUNG DER DREI GRUPPEN	66
V.	DISKUSSION	68
5.1	VERGLEICH DER BEFUNDE DER VERSCHIEDENEN DIAGNOSTISCHEN VERFAHREN..	69
5.2	BEURTEILUNG DER KRANKHEITSAKTIVITÄT	72
5.3	THERAPEUTISCHE ENTSCHEIDUNGSFINDUNG	72
5.4	CHIRURGISCHE THERAPIE	73
5.4.1	POSTOPERATIVE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE	74
5.5	MEDIKAMENTÖSE ESKALATION	75
5.6	KEINE THERAPIEVERÄNDERUNG	77
5.7	VERGLEICH DER DREI GRUPPEN	77
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	79
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	82
VIII.	THESEN	99
IX.	DANKSAGUNG	102
X.	LEBENS LAUF FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.	
XI.	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	104

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACCENT	A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-term Treatment
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AIEC	Adhärent-invasive Escherichia coli
5-ASA	5-Aminosalicylate
AZA	Azathioprin
BMI	Body-Mass-Index
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CDEIS	Crohn's disease endoscopic index of severity
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
CRP	C-reaktives Protein
CU	Colitis ulcerosa
DWI	Diffusion weighted imaging
EIM	Extraintestinale Manifestation
GAIN	Gauging Adalimumab Efficacy in Infliximab Nonresponders
HBI	Harvey-Bradshaw-Index
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
IL	Interleukin
M	Monat
MaRIA	Magnetic Resonance Index of Activity
MC	Morbus Crohn
6-MP	6-Mercaptopurin
MRT	Magnetresonanztomogramm
MST-1	Makrophagen stimulierendes Protein-1
MTX	Methotrexat
NOD2	Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
Py	Packungsjahre (\triangleq Jahre, in denen der Patient 1 Packung Zigaretten pro Tag raucht)
RCE	relative Kontrastmittelaufnahme
SES-CD	Simple endoscopic score for Crohn's disease
SONIC	Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn's Disease
STRIDE	Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease
TNF	Tumornekrosefaktor

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: MULTIFAKTORIELLE GENESE DES MC	4
ABBILDUNG 2: EINGESCHRÄNKTE DIFFUSION EINES ENTZÜNDETEN DARMABSCHNITTES BEI EINEM JUNGEN PATIENTEN MIT MC. A: TERMINALES ILEUM MIT WANDVERDICKUNG UND ULZERATIONEN (WEIßER PFEIL) UND B: HOMOGENE KONTRASTMITTELAUFNAHME DER DARMWAND.....	17
ABBILDUNG 3: ALTERSSTRUKTUR NACH MONTREAL	34
ABBILDUNG 4: LOKALISATION NACH MONTREAL	34
ABBILDUNG 5: KLINISCHES VERHALTEN NACH MONTREAL	34
ABBILDUNG 6: INDIKATION ZUM MRT, AUFGETEILT NACH THERAPIEENTSCHEIDUNG	35
ABBILDUNG 7: MEDIKATION ZUM ZEITPUNKT DES MRT, AUFGETEILT NACH THERAPIEENTSCHEIDUNG	36
ABBILDUNG 8: CDAI (A) UND CRP (IN LOGARITHMISCHER DARSTELLUNG) (B) ZUM ZEITPUNKT DES MRT ALLER PATIENTEN, AUFGETEILT NACH THERAPIEENTSCHEIDUNG	37
ABBILDUNG 9: CDAI ALLER PATIENTEN ZUM MRT, NACH 3,6 UND 12 MONATEN	41
ABBILDUNG 10: CRP (IN LOGARITHMISCHER DARSTELLUNG) ALLER PATIENTEN ZUM MRT, NACH 3, 6 UND 12 MONATEN	42
ABBILDUNG 11: CDAI DER GRUPPE A (OP) ZUM MRT, NACH 3, 6 UND 12 MONATEN	43
ABBILDUNG 12: CRP (IN LOGARITHMISCHER DARSTELLUNG) DER GRUPPE A (OP) ZUM MRT, NACH 3, 6 UND 12 MONATEN	44
ABBILDUNG 13: CDAI (A) UND CRP (IN LOGARITHMISCHER DARSTELLUNG) (B) DER PATIENTEN DER GRUPPE A, ZUM MRT, NACH 3, 6 UND 12 MONATEN (M.), UNTERTEILT NACH INDIKATION ZUR OP (KOMPLIKATION ODER LUMINALE RESEKTION)	46
ABBILDUNG 14: CDAI (A) UND CRP (IN LOGARITHMISCHER DARSTELLUNG) (B) DER PATIENTEN AUS GRUPPE A (OP) ZUM MRT, NACH 3, 6 UND 12 MONATEN, UNTERTEILT DANACH, OB SIE POSTOPERATIV EINE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE ERHIELTEN ODER NICHT	48
ABBILDUNG 15: CDAI (A) UND CRP (IN LOGARITHMISCHER DARSTELLUNG) (B) DER PATIENTEN DER GRUPPE A (OP) ZUM MRT, NACH 3, 6 UND 12 MONATEN, UNTERTEILT NACH INDIKATION ZUM MRT (AKUTER SCHUB OHNE MEDIKATION ODER MEDIKAMENTÖSES THERAPIEVERSAGEN)	50
ABBILDUNG 16: CDAI DER PATIENTEN DER GRUPPE B (MEDIKAMENTÖSE ESKALATION) ZUM MRT, NACH 3, 6 UND 12 MONATEN	52
ABBILDUNG 17: CRP (IN LOGARITHMISCHER DARSTELLUNG) DER PATIENTEN DER GRUPPE B (MEDIKAMENTÖSE ESKALATION) ZUM MRT, NACH 3, 6 UND 12 MONATEN	53

ABBILDUNG 18: CDAI (A) UND CRP (IN LOGARITHMISCHER DARSTELLUNG) (B) DER PATIENTEN DER GRUPPE B (MEDIKAMENTÖSE ESKALATION) ZUM MRT, NACH 3, 6 UND 12 MONATEN AUFGETEILT NACH KRAUKHEITSDAUER (≤ 5 JAHRE VS. > 5 JAHRE)	56
ABBILDUNG 19: CDAI (A) UND CRP (IN LOGARITHMISCHER DARSTELLUNG) (B) DER PATIENTEN DER GRUPPE B (MEDIKAMENTÖSE ESKALATION) ZUM MRT, NACH 3, 6 UND 12 MONATEN, AUFGETEILT DANACH, OB ES INNERHALB DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMES ZU EINER OP KAM ODER NICHT	59
ABBILDUNG 20: CDAI DER GRUPPE C (KEINE THERAPIEVERÄNDERUNG) ZUM MRT, NACH 3, 6 UND 12 MONATEN	61
ABBILDUNG 21: CRP (IN LOGARITHMISCHER DARSTELLUNG) DER GRUPPE C (KEINE THERAPIEVERÄNDERUNG) ZUM MRT, NACH 3, 6 UND 12 MONATEN	62
ABBILDUNG 22: CDAI (A) UND CRP (IN LOGARITHMISCHER DARSTELLUNG) (B) DER GRUPPE C (KEINE THERAPIEVERÄNDERUNG) ZUM MRT, NACH 3, 6 UND 12 MONATEN; UNTERTEILT NACH A: THERAPIEVERÄNDERUNG IM VERLAUF (OP ODER MEDIKAMENTÖSE ESKALATION) VS. KEINE THERAPIEVERÄNDERUNG; B: OP VS. KEINE THERAPIEVERÄNDERUNG/MEDIKAMENTÖSE ESKALATION	65
ABBILDUNG 23: KAPLAN-MEIER-SCHÄTZUNG DER GRUPPE A (OP), B (MEDIKAMENTÖSE ESKALATION) UND C (KEINE THERAPIEVERÄNDERUNG) IM VERLAUF DER ZEIT	66

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER LOKALISATION BEI MC, MODIFIZIERT NACH GAJENDRAN ET AL. (GAJENDRAN ET AL. 2018)	8
TABELLE 2: KLASSIFIKATION NACH MONTREAL (GASCHE ET AL. 2000)	11
TABELLE 3: BERECHNUNG DES CDAI NACH BEST (BEST ET AL. 1976)	13
TABELLE 4: KLASSIFIKATION DER DOPPLERSONOGRAFIE (LIMBERG 1999)	15
TABELLE 5: SELBST ENTWICKELTER DOKUMENTATIONSBOGEN ZUR STRUKTURIERTEN DATENERHEBUNG DER PATIENTEN	27
TABELLE 6: KRITERIEN ZUR BEURTEILUNG DER DARMWANDVERÄNDERUNG BEI PATIENTEN MIT MC	28
TABELLE 7: CHARAKTERISIERUNG DER PATIENTEN (IN ABSOLUTEN ZAHLEN, PROZENT/RANGE)..	31
TABELLE 8: KRITERIEN ZUR BEURTEILUNG DER WANDVERÄNDERUNG; ANGEWENDET BEIM MRT, BEI DER ENDOSKOPIE UND DER SONOGRAFIE (HÄUFIGKEITEN IN PROZENT UND ABSOLUTEN ZAHLEN)	38
TABELLE 9: ÜBEREINSTIMMUNGEN DER BEFUNDE VON MRT – SONOGRAFIE, MRT – ENDOSKOPIE, SONOGRAFIE – ENDOSKOPIE (IN PROZENT UND ABSOLUTEN ZAHLEN)	39
TABELLE 10: WANDVERÄNDERUNG IM MRT: AUSGEWERTET ANHAND EIGENER KRITERIEN FÜR ALLE PATIENTEN UND UNTERTEILT NACH GRUPPE A (OP), GRUPPE B (MEDIKAMENTÖSE ESKALATION) UND GRUPPE C (KEINE THERAPIEVERÄNDERUNG) (IN PROZENT UND ABSOLUTEN ZAHLEN)	40

I. EINLEITUNG

Morbus Crohn (MC) ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) mit sich abwechselnden Phasen aus Entzündung und Remission. Es handelt sich um eine fortschreitende Erkrankung mit zunehmenden strukturellen Veränderungen des Darms, welche zu Funktionseinschränkungen und somit auch zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität führt (Ghosh und Mitchell 2007; Leong et al. 2014).

Der Hauptpfeiler der Behandlung von MC ist die medikamentöse Therapie. Jedoch beträgt das kumulative Risiko einer größeren Operation etwa 20 Jahre nach Diagnosestellung 58% (Peyrin-Biroulet et al. 2012). 22-33% der Patienten benötigen mehr als zwei Operationen mit dem Risiko, ein Kurzdarmsyndrom zu entwickeln (Krupnick und Morris 2000).

Die Entscheidung für ein neues Therapiekonzept wird zumeist dann nötig, wenn es zu einem akuten Entzündungsschub ohne medikamentöse Therapie, eventuell verbunden mit einer auftretenden Komplikation, oder zu einem sekundären Therapieversagen der medikamentösen Therapie kommt.

Ziel einer fundierten Therapieentscheidung ist trotz Unheilbarkeit der Erkrankung eine möglichst langfristige Verbesserung der Lebensqualität für den Patienten zu erreichen. Um diese therapeutische Entscheidung basierend treffen zu können, stehen verschiedene Untersuchungstechniken zur Verfügung. Ein Schwerpunkt liegt in der Anamnese und klinischen Untersuchung des Patienten. Des Weiteren dienen verschiedene Biomarker, wie das C-reaktive Protein (CRP) zur Beurteilung der Krankheitsaktivität. Bei wichtigen Entscheidungen werden zudem bildgebende Techniken wie die Sonografie, die Endoskopie und das Magnetresonanztomogramm (MRT) verwendet.

Die anschließend getroffene Therapieentscheidung setzt sich aus den erhobenen Befunden, dem bisherigen Krankheitsverlauf sowie dem klinischen Bild des Patienten zusammen (Gomollón et al. 2017; Higgins 2017). Unabhängig von multidisziplinären Studien sind die individuelle Wahrnehmung und der damit verbundene Wunsch des Patienten von besonderer Wichtigkeit (Cha et al. 2017).

In der vorliegenden klinischen Studie wurde retrospektiv analysiert, ob wichtige therapeutische Entscheidungen, die im Krankheitsverlauf von MC-Patienten getroffen wurden, bis zu einem Jahr beibehalten werden konnten oder im Verlauf angepasst werden mussten.

Diese Entscheidung basierte dabei insbesondere auf einer klinischen Aktivitätsmessung mit Hilfe des Crohn's Disease Activity Index (CDAI), dem labborchemischen Entzündungsmarker CRP und der Durchführung eines „diffusion weighted imaging“ (DWI)-MRT. Ergänzend wurden weitere bildgebende Techniken wie die Sonografie und die Endoskopie genutzt. Die Therapieentscheidung wurde in einem interdisziplinären Team aus Gastroenterologen, Chirurgen und Radiologen und unter Einbeziehung des individuellen Patientenwunsches getroffen.

Als Parameter für die Verlaufsbeurteilung wurden der CDAI und das CRP erhoben.

1.1 EPIDEMIOLOGIE

Es gibt keine geschlechtsspezifische Verteilung bei Erwachsenen MC-Patienten (Rosenblatt und Kane 2015).

Die Inzidenz von MC hat in den meisten Regionen der Welt stetig zugenommen. Die Inzidenz und Prävalenz sind in Industrieländern größer als in Entwicklungsländern und in städtischen Gebieten größer als in ländlichen Gebieten. Die höchste jährliche Inzidenz haben Kanada (20,2 pro 100.000 Einwohner (Bernstein et al. 2006)), Nordeuropa (im Vereinigten Königreich 10,6 pro 100.000 (Thompson et al. 1998)) und Australien (29,3 pro 100.000 (Wilson et al. 2010)). Die Prävalenz ist in Europa (in Italien 322 pro 100.000 (Cottone et al. 2006)) und in Kanada (319 pro 100.000 (Bernstein et al. 2006)) am höchsten.

In Gebieten mit geringer Inzidenz und Prävalenz wurde ein stetiger Anstieg der CED beobachtet. Dieser Anstieg verlief fast parallel zu der wirtschaftlichen Entwicklung dieser Länder. So nimmt in Asien die jährliche Inzidenz von MC zu (0,54 pro 100.000 Einwohner (Ng et al. 2013)). Dies ist am ehesten auf eine rasche Urbanisierung zurückzuführen.

Innerhalb von Populationen, die von Regionen mit geringer Inzidenz in Regionen mit hoher Inzidenz einwandern, ist die Inzidenz erhöht; insbesondere, wenn die Einwanderung sehr früh im Leben stattfindet. Diese Daten weisen auf einen Einfluss der Umwelt insbesondere innerhalb der ersten Lebensjahre hin (Benchimol et al. 2015).

1.2 URSACHE UND PATHOPHYSIOLOGIE

Die Pathophysiologie des MC ist bis heute noch nicht vollständig verstanden. Eine multifaktorielle Genese (siehe Abbildung 1) im Sinne eines Zusammenspiels zwischen Genetik, Immunsystem, Umwelt und Infektionen wird vermutet (Duerr 2003; Gaya et al. 2006; Zhang et al. 2009; Castiglione et al. 2012; Zundler und Neurath 2015).

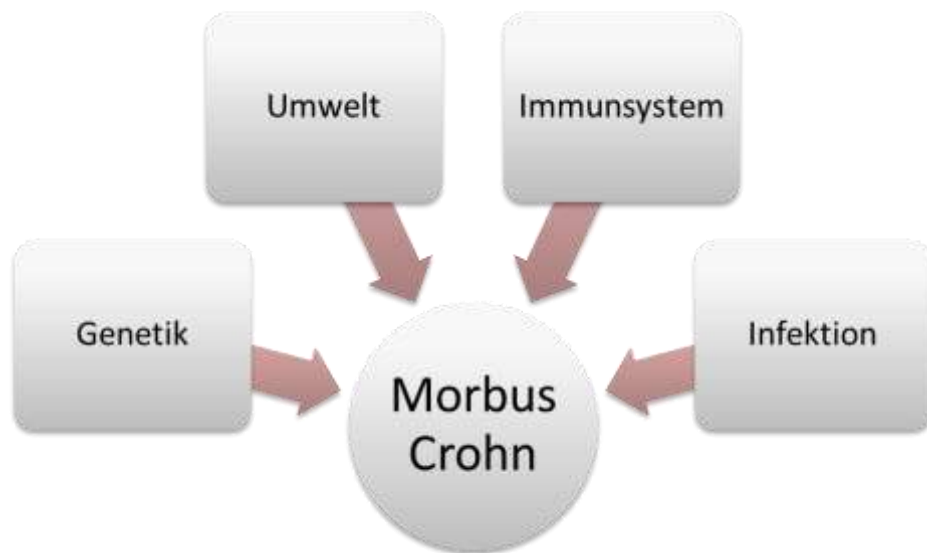


ABBILDUNG 1: MULTIFAKTORIELLE GENESE DES MC

1.2.1 GENETISCHE FAKTOREN

Etwa 12% der Patienten mit CED haben eine positive Familienanamnese; insbesondere bei frühem Krankheitsbeginn ist die Wahrscheinlichkeit dafür erhöht (Moller et al. 2015). In verschiedenen Bevölkerungsgruppen ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von MC unterschiedlich hoch. So haben aschkenasische Juden (mittel-, nord- und osteuropäische Juden) ein höheres Krankheitsrisiko für MC als nichtjüdische Bevölkerungsgruppen (Yang et al. 1993). Das geringste Risiko haben hingegen Menschen mit afroamerikanischen und asiatischen Vorfahren (Huang et al. 2015).

Bei den meisten CED-Patienten liegt eine genetische Veranlagung mit verschiedenen genetischen Risikovarianten für ihre Erkrankung vor (Degenhardt und Franke 2017). Mittlerweile haben genomweite Assoziationsstudien mehr als 200 mit CED assoziierte Genloci identifiziert. Ein Großteil dieser Loci lässt sich sowohl bei MC als auch bei Colitis ulcerosa (CU), einer weiteren Form der CED, nachweisen. Sie finden sich

zudem bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie Morbus Bechterew, Psoriasis oder primären Immundefekten (Degenhardt und Franke 2017). Im Jahre 2001 wurde das Krankheitsgen Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2 (NOD2) entdeckt (Hugot et al. 2001). Es ist das relevanteste und am besten erforschte Locus für MC. Varianten am NOD2-Genort, allerdings andere als die CED-Risikovarianten, sind die Hauptrisikovarianten für Lepra, eine durch *Mycobacterium leprae* ausgelöste klassische Infektionserkrankung (Zhang et al. 2009). Dies stützt die Mykobakterieninfektionshypothese für die CED.

Für frühkindliche Formen der CED konnten Mutationen unter anderem im Interleukin (IL) 10 Rezeptor A und B gefunden werden, die eine Erklärung für die Erkrankung liefern (monogener Defekt) (Uhlir et al. 2014). Genpaneldiagnostik kann insbesondere bei einem Ersterkrankungsalter < 16 Jahren sinnvoll sein (Degenhardt und Franke 2017).

Cleynen et al. veröffentlichten im Jahr 2016 die größte internationale genetische Assoziationsstudie für CED-Subphänotypen. Es konnten keine signifikanten genetischen Assoziationen mit dem Krankheitsverlauf oder mit Komplikationen gefunden werden. Drei Loci zeigten jedoch eine starke Assoziation mit einem frühen Ersterkrankungsalter: Makrophagen-stimulierendes Protein-1 (MST1), NOD2 und Humanes Leukozyten-Antigen (HLA). Außerdem wurde ein Zusammenhang zwischen Risikovarianten in NOD2 und Dünndarmbefall beschrieben. Die Schlussfolgerung dieser Studie war, dass CED nicht mehr binär in MC und CU unterteilt werden sollten, sondern ein Kontinuum darstellen, welches viel besser durch drei Gruppen (Ilealer MC, Kolon MC und CU) dargestellt werden sollte (Cleynen et al. 2016).

Schäffler et al. zeigten in ihrer Studie, dass CED-Patienten mit einer NOD2-Genmutation einen spezifischen klinischen Phänotyp aufweisen. Sie stellten die Vermutung auf, dass diese Patienten höhere Dosen von Anti-Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren benötigen, um ausreichende Anti-TNF-Talspiegel zu erzielen. Sie empfehlen ein aktives „Therapeutic Drug Monitoring“ (Medikamentenspiegelbestimmung) für diese Patienten, was ein weiterer Schritt in Richtung personalisierte Medizin wäre (Schäffler et al. 2018a).

1.2.2 UMWELTFAKTOREN

Zigarettenrauchen ist der am besten untersuchte Umweltfaktor; es ist mit einer zweifachen Zunahme des Risikos für MC assoziiert (Mahid et al. 2006). Cosnes et al

sprechen sogar davon, dass bereits eine einjährige Rauchkarenz das Risiko für weitere Entzündungen gegenüber aktiven Rauchern senkt (Cosnes et al. 2001). Des Weiteren beeinflusst Rauchen die postoperative Krankheitsaktivität negativ (Sutherland et al. 1990).

Auch die Ernährung spielt bei der Entstehung von MC eine Rolle. Ein höherer Anteil an Gemüse, Obst, Fisch und faserreichen Nährstoffen senkt das Risiko für MC. Ebenso korreliert ein hoher Anteil an Omega-3-Fettsäuren negativ und ein hoher Anteil an Omega-6-Fettsäuren positiv mit dem Risiko für MC (Amre et al. 2007; Ananthakrishnan et al. 2013b; Persson et al. 1992).

Studien konnten zeigen, dass ein hoher Vitamin-D-Spiegel das Risiko an MC zu erkranken senkt (Ananthakrishnan et al. 2012b). Zudem sind niedrige Vitamin-D-Spiegel mit einem höheren Risiko für Hospitalisierung und Operationen assoziiert (Ananthakrishnan et al. 2013a). MC-Patienten profitieren von einer Therapie mit TNF- α -Inhibitoren und weisen signifikant höhere Vitamin-D-Spiegel auf als Patienten ohne Therapie (Schäffler et al. 2018b).

Die Antibiotikagabe in der Kindheit erhöht das Risiko für MC (Ungaro et al. 2014). Die Geburt mittels Sectio hingegen scheint das Risiko für CED nicht zu erhöhen (Bernstein et al. 2016).

Weitere mit einem potentiell erhöhten Risiko assoziierte Medikamente sind orale Kontrazeptiva (Cornish et al. 2008), Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente (Ananthakrishnan et al. 2012a), während Statine, vor allem bei älteren Menschen, mit einem verminderten Risiko verbunden sind (Ungaro et al. 2016).

Einige Studien konnten zeigen, dass das Risiko an MC zu erkranken nach Appendektomie ansteigt (Andersson et al. 2003). Ein Grund dafür könnte sein, dass es sich bei diesen Fällen um eine Fehldiagnose eines nicht erkannten, beginnenden MC handelte (Kaplan et al. 2007).

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Einfluss psychologischer Faktoren auf das Risiko an MC zu erkranken sind kontrovers (Ananthakrishnan et al. 2013c; Helzer et al. 1984; Lerebours et al. 2007; Li et al. 2004).

1.2.3 DAS MIKROBIOM

Es konnte herausgefunden werden, dass CED-Patienten eine reduzierte Vielfalt an Darmbakterien haben, verglichen mit gesunden Individuen. Diese Veränderung ist bei

Patienten mit MC ausgeprägter als bei Patienten mit CU. (Gevers et al. 2014; Kostic et al. 2014).

In einer Studie wurde dargestellt, dass die Prävalenz einer Besiedelung durch adhären-invasiven *Escherichia coli* (AIEC) bei MC-Patienten erhöht ist (22 % vs. 6 % in der Kontrollgruppe). AIEC hat die Fähigkeit in intestinale Epithelien einzudringen und sich in Makrophagen zu replizieren (Darfeuille-Michaud et al. 2004). Hingegen wird angenommen, dass *Faecalibacterium prausnitzii*, ein Buttersäure produzierendes Bakterium, sich protektiv gegenüber CED auswirkt (Morgan et al. 2012).

1.2.4 PATHOPHYSIOLOGIE

CED werden nach heutigem Erkenntnisstand als komplexe Barrierestörungen betrachtet. Die Schleimhautbarriere besteht aus der Epithelschicht und der darüber befindlichen antibakteriellen Schleimschicht.

Beispielsweise scheint bei MC des Dünndarms eine Störung der antimikrobiellen Abwehr durch eine Fehlfunktion der Paneth-Zellen eine zentrale Rolle zu spielen. Diese an der Basis der Krypten liegenden Zellen produzieren defekte bzw. reduzierte Mengen von Defensinen, wodurch es zum Eindringen pathogener Erreger durch das Epithel kommt (Wehkamp et al. 2005; VanDussen et al. 2014; Wehkamp und Stange 2010).

Eindringende Bakterien induzieren eine Entzündungsreaktion, an der sowohl die angeborenen Immunzellen (Granulozyten, Makrophagen und dendritische Zellen) als auch die adaptiven Immunzellen (T-Zellen) beteiligt sind (Zundler und Neurath 2015; Lord 2015; Wu et al. 1990; Anton et al. 1989).

Eine gesteigerte, beziehungsweise fehlregulierte Aktivierung darmassoziiierter Immunzellen scheint ein weiterer Aspekt in der Pathophysiologie bei CED zu sein (Stange et al. 2005).

Es handelt sich bei MC um eine T-Helferzellen-Typ-1-Krankheit, welche ein charakteristisches Immunantwortmuster aufweist. Hierbei werden vermehrt proentzündliche Zytokine wie IL-12, TNF- α und Interferon- γ produziert (Sandborn et al. 2007a). Dadurch entsteht ein Ungleichgewicht zwischen den pro- und antiinflammatorischen Entzündungskomponenten.

Die Wirksamkeit von Biologicals, wie beispielsweise die TNF- α -Inhibitoren Infliximab und Adalimumab, welche in dieses System eingreifen, bestätigt diesen Zusammenhang. (Present et al. 1999; Hanauer et al. 2006).

1.3 KRANKHEITSVERLAUF

1.3.1 KLINISCHE SYMPTOMATIK / MANIFESTATION

Die ersten Symptome bestehen teilweise bereits lange vor Diagnosestellung (Burgmann et al. 2006; Pimentel et al. 2000). Die Hauptsymptome sind eine Trias aus zu- meist unblutigen Diarrhoen, abdominellen Schmerzen, insbesondere im rechten Un- terbauch lokalisiert (starker negativer Einfluss auf die Lebensqualität) und Gewichts- verlust (Mekhjian et al. 1979; Andus et al. 2016). Zusätzlich treten häufig unspezifische Symptome wie Fieber oder Müdigkeit auf (Herold 2015).

MC ist charakterisiert durch eine transmurale Entzündung des Magen-Darmtraktes, welche segmental auftritt und sich vom Beginn des Gastrointestinaltraktes, dem Mund, bis zu seinem Ende, der Perianalregion, erstrecken kann. Am häufigsten sind jedoch das distale Ileum und das Colon betroffen. Durch diese Heterogenität entstehen viele unterschiedliche Phänotypen (Silverberg et al. 2005).

Etwa 50% der Patienten zeigen eine Ileocolitis. Bei 25% der Patienten beschränkt sich die Erkrankung auf den Dün- bzw. Dickdarm. Eine Beteiligung von Ösophagus, Ma- gen und Duodenum ist selten (5-15%) und tritt nahezu immer in Verbindung mit einer Beteiligung von Dün- oder Dickdarm auf. Etwa ein Drittel der Patienten haben eine perianale Beteiligung (siehe Tabelle 1 (Gajendran et al. 2018)).

Befallsmuster	Häufigkeit
Dünndarm isoliert	25%
Dün- und Dickdarm	50%
Dickdarm isoliert	25%
Perianale Beteiligung	ca. 33%
Oberer Gastrointestinaltrakt	5-15%

TABELLE 1: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER LOKALISATION BEI MC, MODIFIZIERT NACH GAJENDRAN ET AL. (GAJENDRAN ET AL. 2018)

1.3.2 INTESTINALE KOMPLIKATIONEN

Zu den gastrointestinalen Komplikationen zählen Darmstenosen (durch akute Entzündungen oder narbige Veränderungen), Fisteln (perianal, enteroenterisch, enterovesikal, enterovaginal oder enterokutan) und Abszesse. Seltener kommt es zu Konglomerattumoren (durch postentzündliche Verwachsungen), Perforationen, einer Peritonitis oder einem toxischen Megakolon (Piper 2007).

1.3.2.1 INTESTINALE STENOSEN

Die im Rahmen einer Entzündung entstehende Schwellung des Darms führt zu einer Einengung des Lumens im Sinne einer Stenose, welche bis zu einem mechanischen Ileus führen kann.

Bei akuten entzündlichen Veränderungen handelt es sich zunächst um reversible Stenosen, welche in der Regel konservativ behandelt werden können. Hingegen führen chronische Entzündungen häufig zu narbigen Stenosen, welche zumeist nur interventionell oder operativ behoben werden können.

1.3.2.2 FISTELN UND ABSZESSE

Die häufigste Komplikation bei MC ist die Fistelbildung. In einer Studie von Schwartz et al. betrug die kumulative Inzidenz von Fisteln zehn Jahre nach Erstdiagnose (ED) 33% und nach 20 Jahren 50%. Bei einem Drittel der Patienten traten Fisteln rezidivierend auf. Dabei befanden sich 54% perianal, 24% enteroenterisch, 9% rektovaginal und insgesamt 13% enterokutan, enterovesikal oder intraabdominell (Schwartz et al. 2002). Perianale Fisteln können auch die Erstmanifestation eines MC darstellen oder bereits mehrere Jahre vor Diagnosestellung auftreten (Hellers et al. 1980).

1.3.3 EXTRAINTESTINALE MANIFESTATIONEN

Häufig sind muskuloskeletale, dermatologische, okuläre und hepatobiliäre extraintestinale Manifestationen (EIM). Sie betreffen bis zu 35% der Patienten und ihre Prävalenz akkumuliert während des Krankheitsverlaufs. EIM gehen nicht selten der Diagnose von MC voraus (Gionchetti et al. 2017). Einige EIM sind zeitlich mit der MC-Aktivität verbunden, während andere eher einen unabhängigen Verlauf haben. Periphere Arthritis Typ I, Erythema nodosum, orale Aphthen und Episkleritis gehören zur ersten Gruppe, während Spondylitis ankylosans und Uveitis eher unabhängig auftreten; Pyoderma

gangrenosum und primär sklerosierende Cholangitis können variabel auftreten (Loftus 2004; Trikudanathan et al. 2012).

1.3.4 MALIGNOMRISIKO

Das Risiko für ein kolorektales Karzinom bei MC-Patienten ist erhöht. Nach Ekbom et al. beträgt das relative Risiko 2,5 und bei Patienten mit einer auf den Dickdarm beschränkten Erkrankung 5,6 (Ekbohm et al. 1990). Ebenfalls ist das Risiko für Dünndarm-Adenokarzinome erhöht (Jess et al. 2005; Canavan et al. 2006).

Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für hämatologische Malignome (Wang et al. 2016).

1.3.5 VERLAUF UND KLASSIFIKATION

Der typische Verlauf bei Patienten mit MC ist eine intermittierende Verschlechterung der Symptome, im Wechsel mit Remissionsperioden.

Zu jedem Zeitpunkt nach dem ersten Jahr der Erkrankung haben etwa 10% der Patienten mit MC eine hohe Krankheitsaktivität, 25% haben eine geringe Aktivität und 65% befinden sich in Remission. Die Krankheitsaktivität sollte jedoch nicht nur statisch bewertet werden, da sich die Krankheitsaktivität häufig verändert. Etwa 13% der MC-Patienten haben eine chronisch aktive Krankheit, 73% haben einen chronischen intermittierenden Verlauf und nur 10% befinden über viele Jahre in Remission (Loftus et al. 2002).

Eine genaue Klassifizierung der Krankheit ist von grundlegender Bedeutung, um die Prognose einschätzen zu können und die optimale Therapie zu veranlassen. 1998 wurde die Vienna Klassifikation entwickelt, um die Patienten mit MC nach Alter bei Diagnosestellung (A), Lokalisation der Erkrankung (L) und Verhalten der Erkrankung (B) zu jeder Zeit des Krankheitsverlaufes einzuteilen (Gasche et al. 2000). Diese Klassifikation wurde 2005 auf dem Montrealer Weltkongress für Gastroenterologie überarbeitet (siehe Tabelle 2) (Silverberg et al. 2005). Unter anderem wurde das Auftreten von perianalen Fisteln und Abszessen als „Modifikator“ ergänzt. Es wird durch ein „p“ dargestellt, welches ergänzend zum Verhalten hinzugefügt werden kann.

Während der Krankheitsort nach der Diagnose stabil bleiben kann, verändert sich das Krankheitsverhalten im Laufe der Zeit häufig, wobei immer mehr Patienten von nicht

penetrierender, nichtstrikturierender Krankheit zu strikturierender oder penetrierender Krankheit übergehen (Louis et al. 2001; Cosnes et al. 2002).

Montreal-Klassifikation	
Alter bei Diagnose	A1 <17 Jahre
	A2 zwischen 17 und 40 Jahre
	A3 > 40 Jahre
Lokalisation	L1 Ileum
	L2 Kolon
	L3 Ileum und Kolon
	L4 isoliert oberer Gastrointestinaltrakt
Behaviour (Verhalten)	B1 nicht strikturierend – nicht penetrierend
	B2 strikturierend
	B3 penetrierend
	p perianale Beteiligung

TABELLE 2: KLASSIFIKATION NACH MONTREAL (GASCHE ET AL. 2000)

1.4 DIAGNOSTIK

MC ist hauptsächlich eine klinische Diagnose, die auf der Anamnese und der Untersuchung des Patienten basiert und durch Laborergebnisse, serologische, radiologische, endoskopische und histologische Befunde gestützt wird (van Assche et al. 2010).

1.4.1 ANAMNESE UND KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG

In der Anamnese sollen die bisher aufgetretenen Symptome genau eruiert werden. Zudem sollte nach Nahrungsmittelunverträglichkeiten und den bekannten Risikofaktoren wie Rauchen gefragt werden. Eine Familien-, Reise- und Medikamentenanamnese sollte erfolgen, insbesondere sollte nach Antibiotika und nichtsteroidalen entzündungshemmenden Medikamenten gefragt werden. Zudem sollte sich nach einer stattgehabten infektiösen Gastroenteritis erkundigt werden (Gomollón et al. 2017).

1.4.2 BEURTEILUNG DER KRANKHEITSAKTIVITÄT

Um einen Überblick über die aktuelle Aktivität des MC eines Patienten zu erhalten, wurden verschiedene Indices entwickelt. Diese beinhalten zum einen subjektive Angaben zum Allgemeinzustand und Bauchschmerzen und zum anderen objektive Parameter wie Laborwerte oder die Stuhlfrequenz außerdem Angaben über Komplikationen des MC. Ihre Aufgabe ist es einen Parameter zu evaluieren, mit welchem eine aktuelle Einschätzung des Patienten, eine Einordnung in den Krankheitsverlauf sowie der Vergleich mit anderen Patienten ermöglicht werden kann. Der am häufigsten genutzte Score ist der CDAI, welcher im Jahre 1970 von Best et al. entwickelt wurde (Best et al. 1976). Hierzu werden über sieben Tage Angaben unter anderem zum Allgemeinzustand, Bauchschmerzen und Stuhlfrequenz erhoben, in einen Zahlenwert umgerechnet und mit einem entsprechenden Faktor multipliziert. Um den CDAI zu erhalten werden anschließend die Produkte summiert (siehe Tabelle 3).

Variable	Beschreibung		Faktor
Anzahl ungeformter Stuhlgänge	Summe der letzten 7 Tage		x 2
Grad der Bauchschmerzen	Summe der Bewertung der letzten 7 Tage	0=keine 1=leicht 2=mäßig 3=stark	x 5
Allgemeinbefinden	Summe der letzten 7 Tage	0=überwiegend gut 1=leicht beeinträchtigt 2=mäßig beeinträchtigt 3=stark beeinträchtigt 4=sehr stark beeinträchtigt	x 7
Anzahl der Komplikationen	pro Komplikation 1 Punkt	-Arthritis / Arthralgie -Iritis / Uveitis -Erythema nodosum / Pyoderma gangrenosum / Aphthosa stomatitis / Fistel / Abszess -Temp. > 37,7°C in den letzten 7 Tagen	x 20
Symptomatische Durchfallbehandlung	In den letzten 7 Tagen	0=nein 1=ja	x 30
Abdominelle Resistenzen		0=nein 2=fraglich 5=sicher	x 10
Abweichungen des Hämatokrits		Männer: 47-Hk Frauen: 42-Hk	x 6
Verhältnis Idealgewicht zum Körpergewicht		$(1 - (\text{Idealgewicht} / \text{Körpergewicht})) \times 100$	x 1

TABELLE 3: BERECHNUNG DES CDAI NACH BEST (BEST ET AL. 1976)

Ein CDAI von <150 Punkten wird als Remission gewertet, bei höheren Werten liegt ein aktiver Crohn vor und bei Werten >450 ein schwerer Schub (Best et al. 1979). Sandborn et al. führten eine weitere Kategorisierung ein, die zwischen 150 und 219 eine milde und zwischen 220 und 450 eine moderate Krankheitsaktivität beschreibt (Sandborn et al. 2002). Das Absinken des CDAI um mindestens 70 Punkte (bzw. 100 Punkte) wird als Ansprechen gewertet (Stange et al. 2006; Rutgeerts et al. 1999). Im Gegensatz zum CDAI besteht der Harvey-Bradshaw-Index (HBI) nur aus klinischen Parametern (allgemeines Wohlbefinden, Bauchschmerzen, Anzahl von flüssigem Stuhl, abdominelle Resistenzen und Komplikationen), mit einem Score-Punkt für jeden positiven Parameter und wird aus den letzten 24 Stunden erhoben (Harvey und Bradshaw 1980).

1.4.3 LABORDIAGNOSTIK

Zu den typischen Laborbefunden gehören eine Thrombozytose, erhöhte Akute-Phase-Proteine, wie insbesondere das CRP, und eine Anämie (Gomollón et al. 2017).

Es besteht eine positive Korrelation eines erhöhten CRP mit der endoskopischen Krankheitsaktivität; zudem kann dieser Laborparameter als Indiz für einen Rückfall nach klinischer Remission genutzt werden (Chang et al. 2015).

In verschiedenen Studien wurden unterschiedliche Cut-off-Werte für das CRP als Indikator für eine aktive Entzündung identifiziert (5, 7 und 10 mg/l). Mosli et al. empfahlen einen Cut-off von 5 mg/l, um auf eine aktive luminale Erkrankung hinzuweisen (Mosli et al. 2015).

Stuhl-Biomarker, wie fäkales Calprotectin und Lactoferrin, werden zunehmend als Screeningtests und zur Bewertung der Krankheitsaktivität bei CED eingesetzt. Fäkales Calprotectin ist ein Surrogatmarker für Darmentzündungen mit hoher Sensitivität und Spezifität für die Diagnose von MC (Menees et al. 2015).

1.4.4 BILDGEBENDE DIAGNOSTIK

Es ist wichtig die Krankheit in ihrer Gesamtheit und ihrer Komplexität zu verstehen. Daher ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Internisten, Radiologen und Chirurgen von besonders großer Bedeutung, um für jeden einzelnen Patienten das bestmögliche Therapiekonzept zusammenzustellen (Lo Re 2016).

1.4.4.1 SONOGRAPHIE

Der transabdominale Ultraschall dient sowohl als Basisuntersuchung sowie zur Verlaufskontrolle (Gomollón et al. 2017).

Eine Klassifizierung der Powerdopplersonographie erfolgt nach Limberg (Limberg 1999). Eine Unterteilung erfolgt in 4 Grade; beurteilt werden die Dicke der Darmwand, sowie das intramurale Vaskularisationsmuster (siehe Tabelle 4).

1	Wandverdickung, echoarm, keine vermehrte Vaskularisation
2	Wandverdickung, echoarm, mit kurzen Gefäßstrecken (Spots)
3	Wandverdickung, echoarm, mit längeren Gefäßstrecken
4	Wandverdickung, echoarm, mit längeren Gefäßstrecken bis ins Mesenterium reichend

TABELLE 4: KLASSIFIKATION DER DOPPLERSONOGRAFIE (LIMBERG 1999)

1.4.4.2 ENDOSKOPIE

Die Endoskopie spielt eine wesentliche Rolle bei der Diagnose, dem Management und der Überwachung von CED. Zudem ist die Koloskopie bei der Überwachung kolorektaler Neoplasien und bei der Bewältigung von Komplikationen, wie Strikturen, von großer Bedeutung (Annese et al. 2013).

Das typische makroskopische Bild zeigt einen segmentalen, diskontinuierlichen Befall („skip lasions“), aphthoide Läsionen, scharf begrenzte, langkantenartige, tiefe Ulzerationen oder unregelmäßig länglich geformte Ulzerationen („snail trail“=Schnecken Spuren), Strikturen und ein Pflastersteinrelief der Schleimhaut. Histologisch ist klassischer Weise die gesamte Darmwand betroffen und es kann zu einer Hyperplasie der betroffenen Lymphknoten kommen. Auch ist ein Nachweis von Epitheloidzellgranulomen und mehrkernigen Riesenzellen möglich (Herold 2015).

Der Crohn's disease endoscopic index of severity (CDEIS) und der Simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD) sind validierte und reproduzierbare Bewertungssysteme zur endoskopischen Aktivitätsmessung (Mary und Modigliani 1989; Daperno et al. 2004). Der SES-CD stellt dabei eine vereinfachte Alternative zum sehr ausführlichen CDEIS dar, wobei die Bewertungssysteme gut mit einander korrelieren (Sipponen et al. 2010). Jedoch werden beide Scores aufgrund ihrer Komplexität in der klinischen Praxis selten angewendet. Für beide Scores ist es sehr wichtig jedes Segment genau zu beschreiben (Annese et al. 2013).

Jedoch hat die Endoskopie auch einige Einschränkungen. Sie ist invasiv und wird daher von den Patienten schlechter akzeptiert; sie kann nur die Schleimhaut untersuchen, nicht die tieferen Schichten der Darmwand und es fehlt die Beurteilbarkeit von extraintestinalen Komplikationen (Benitez et al. 2013).

Die Ileokoloskopie ist der Goldstandard in der Diagnose des postoperativen Rezidivs, um das Vorhandensein und die Schwere des morphologischen Rezidivs definieren zu können. Eine Endoskopie wird innerhalb des ersten Jahres nach der Operation empfohlen (Annese et al. 2013). Der Schweregrad des postoperativen Rezidivs im neoterminalen Ileum sollte anhand des Rutgeerts-Score klassifiziert werden (Annese et al. 2013). Er beurteilt die entzündlichen Läsionen im Anastomosensbereich. Diese dienen als Indikator für den klinischen Verlauf (Rutgeerts et al. 1990).

1.4.4.3 MRT

Aufgrund der exzellenten diagnostischen Leistung und des Fehlens ionisierender Strahlung wurde das MRT zur Standarduntersuchungsmethode bei der Behandlung von MC-Patienten (Rieber et al. 2000). Es ist eine etablierte Bildgebungsmodalität mit hoher diagnostischer Genauigkeit bei der Beurteilung des Ausmaßes und des Schweregrads von Läsionen sowie von Komplikationen im Rahmen von CED; zudem ist es hilfreich bei der medizinischen Entscheidungsfindung (Yacoub et al. 2013).

Neue innovative und klinisch implementierbare bildgebende Verfahren wie das DWI, liefern wichtige quantitative Parameter, die die diagnostische Leistungsfähigkeit weiter verbessern können (Li und Hauenstein 2015).

DWI stellt die Beweglichkeit von Wassermolekülen dar, welche quantitativ erfasst wird. Diese ist von einer Vielzahl intra- und extrazellulärer Faktoren abhängig und gibt somit Aufschluss über die Beschaffenheit des untersuchten Gewebes (Li und Hauenstein 2015). Da die Diffusion der Wassermoleküle im Körper eingeschränkt ist und von verschiedenen Faktoren abhängt, wird der gemessene Parameter als erkennbarer Diffusionskoeffizient, kurz ADC (Apparent Diffusion Coefficient) bezeichnet (Kukuk et al. 2017).

Es wird vermutet, dass die eingeschränkte Wasserdiffusion in entzündlich veränderter Darmwand die Folge einer erhöhten Zelldichte und verengtem Extrazellularraum ist (Oto et al. 2009). Das DWI-MRT ermöglicht ein hohes Maß an diagnostischer Genauigkeit zur Unterscheidung zwischen aktivem, entzündlichem und inaktivem, fibrotischem MC (Li et al. 2015).

Dabei hat die Kombination von DWI und konventionellen Sequenzen im MRT höhere diagnostische Genauigkeit im Vergleich zu DWI oder konventionellen Sequenzen allein (Qi et al. 2015).

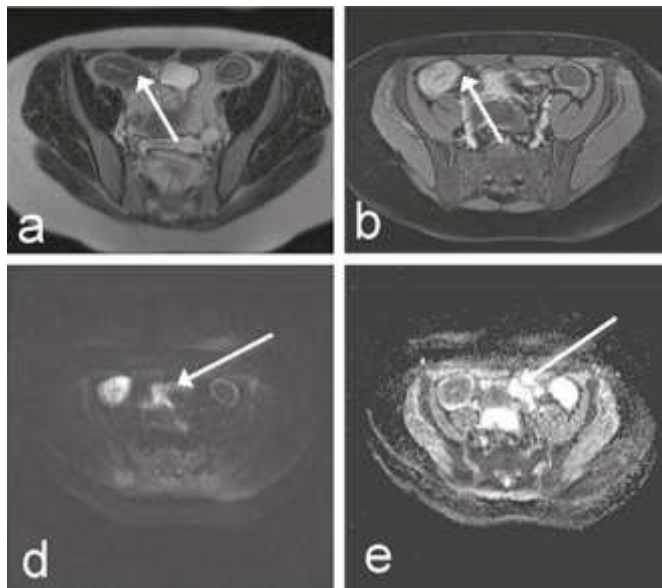


ABBILDUNG 2: EINGESCHRÄNKTE DIFFUSION EINES ENTZÜNDETEN DARMABSCHNITTES BEI EINEM JUNGEN PATIENTEN MIT MC. A: TERMINALES ILEUM MIT WANDVERDICKUNG UND ULZERATIONEN (WEIßER PFEIL) UND B: HOMOGENE KONTRASTMITTELAUFNAHME DER DARMWAND.

DIE DWI-BILDER ZEIGEN DEUTLICH DIE ENTSPRECHEND EINGESCHRÄNKTE DIFFUSION IN DER STARK ENTZÜNDETEN DARMWAND MIT D: ERHÖHTER SIGNALINTENSITÄT UND E: REDUZIERTEM ADC-WERT. WEIßE PFEILE IN D UND E: TYPISCHE „SKIP LESION“, DIE SICH IM DWI SENSIBEL DARSTELLEN LASSEN (LI UND HAUENSTEIN 2015).

Es gibt mehrere komplexe Bewertungssysteme, wie beispielsweise den Magnetic Resonance Index of Activity (MaRIA). Dieser bezieht die Wandstärke, die relative Kontrastmittelaufnahme sowie das Vorhandensein von Ödemen und Ulzerationen mit ein. Er korreliert positiv mit dem CDEIS (Rimola et al. 2011).

1.5 THERAPIE

Ziel der Therapie ist es trotz Unheilbarkeit der Erkrankung dem Patienten möglichst viel Lebensqualität zu schaffen. Die Therapiekonzepte sind vielfältig, wobei die medikamentöse Therapie den Hauptpfeiler der Behandlung von MC darstellt. Jedoch benötigen über 50% der Patienten nach 20 Jahren Erkrankungsdauer mindestens eine operative Therapie (Peyrin-Biroulet et al. 2012).

1.5.1 TREAT-TO-TARGET – EIN SPEZIELLES THERAPIEKONZEPT

„Treat-to-Target“, auf Deutsch: „eine auf ein spezielles Therapieziel ausgerichtete Behandlung“, ist ein Konzept zum Therapiemanagement. Es soll dabei helfen den Erkrankungsverlauf einzuschätzen, um so zu entscheiden, ob an der Behandlung etwas verändert werden muss.

Das STRIDE-Programm (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease) entwickelte potentielle Behandlungsziele für CED, wobei ein evidenzbasierter Experten-Konsensprozess verwendet wurde. Für MC-Patienten wurden zwei Ziele festgelegt. Ein Ziel war die klinische Remission, also das vom Patienten berichtete Ergebnis („patient-reported outcome“). Dieses wurde definiert als Abwesenheit von Bauchschmerzen und Durchfall bzw. verändertem Stuhlgang. Das andere Ziel war die endoskopische Remission. Definiert wurde diese als Abwesenheit von Ulzerationen bei der Ileokoloskopie. Bei Patienten, die mit der Ileokoloskopie nicht ausreichend beurteilt werden konnten, wurde die Abwesenheit von Entzündungen in einer Querschnittsbildgebung als Ziel festgelegt. Als zusätzliche Ziele für eine Remission wurden Normwerte für die Biomarker CRP und Calprotectin veranlagt (Peyrin-Biroulet et al. 2015).

1.5.2 MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

Die medikamentöse Behandlung von MC beinhaltet eine Induktions- und eine Erhaltungstherapie. Die Wahl des Medikaments hängt dabei von der Schwere der Erkrankung, der Lokalisation, dem Verhalten sowie der Reaktion auf frühere Therapien ab. Zudem sollte die Entscheidung immer gemeinsam mit dem Patienten getroffen werden (Gomollón et al. 2017).

In einer Metaanalyse mit Placebo-kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass auch bei Patienten, die ein Placebo erhielten, eine Remission eintrat (Su et al. 2004). Daher sollte bei Patienten mit milder Krankheitsaktivität auch die Option ohne medikamentöse Therapie fortzufahren in Betracht gezogen werden (Gomollón et al. 2017).

Die am häufigsten verwendeten Medikamente bei MC sind Kortikosteroide, Immunsuppressiva (Thiopurine [Azathioprin und Mercaptopurin] und Methotrexat), Biologika (Antikörper gegen TNF- α [Infliximab und Adalimumab] und Antiadhäsionsmoleküle (Vedolizumab und Ustekinumab) (Gomollón et al. 2017).

1.5.2.1 ANTIBIOTIKA

Die Anwendung von Antibiotika sollte auf MC mit Fisteln oder Abszessen beschränkt sein (Rahimi et al. 2006). Die am häufigsten verwendeten Wirkstoffe sind Ciprofloxacin und Metronidazol (Gomollón et al. 2017; Rieder et al. 2016). Vielversprechende Ergebnisse konnten in Studien mit dem Antibiotikum Rifaximin bei luminaler Crohn Krankheit erzielt werden (Prantera et al. 2012).

Die Haupteinschränkungen bei der langfristigen Anwendung dieser Mittel sind die Antibiotikaresistenz und das Nebenwirkungsprofil.

1.5.2.2 KORTIKOSTEROIDE

Steroide werden verwendet, um eine Remission zu induzieren. Sie sind aber aufgrund ihrer Nebenwirkungen bei langfristiger Einnahme kein wirksames Medikament zum Remissionserhalt (Steinhart et al. 2003). Zum Einsatz kommen Prednisolon und das weniger systemisch wirkende Budesonid (Rezaie et al. 2015). Zu deren Nebenwirkungen zählen Nebenniereninsuffizienz, Fettleibigkeit, Katarakt, Glaukom, Bluthochdruck und Diabetes mellitus (Cheifetz 2013; Gomollón et al. 2017; Akerkar et al. 1997). Darüber hinaus haben mehrere Studien gezeigt, dass systemische Kortikosteroide das Risiko für schwere Infektionen und die Mortalität bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem MC erhöhen (Akerkar et al. 1997; Lichtenstein et al. 2006; Lichtenstein et al. 2012).

Letztendlich ist es das Ziel eine steroidfreie klinische Remission zu induzieren und aufrechtzuerhalten (Gomollón et al. 2017). Patienten, die trotz einer Prednisolondosis von 0,75 mg/kg Körpergewicht/d über einen Zeitraum von mehr als 4 Wochen einen aktiven Crohn haben, gelten als steroidrefraktär. Als steroidabhängig gelten Patienten, die innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Steroidtherapie nicht in der Lage sind ihre Prednisolondosis unter 10 mg/d (oder Budesonid unter 3mg/d) zu reduzieren. Ebenfalls bezieht es sich auf Patienten, die innerhalb von 3 Monaten nach Beendigung der Steroidtherapie einen Rückfall haben (Stange et al. 2006). Ungefähr 28% der Patienten werden steroidabhängig (Faubion et al. 2001).

1.5.2.3 5-AMINOSALIZYLATE

Man geht davon aus, dass 5-Aminosalicylate (5-ASA) den Metabolismus von Arachidonsäure zu den proinflammatorischen Prostaglandinen und Leukotrienen hemmen. Obwohl Mesalazin immer noch häufig zur Behandlung von MC eingesetzt wird, fehlt der Nachweis der Wirksamkeit (Cheifetz 2013).

Sulfasalazin hingegen ist bei Crohn-Colitis wirksam und wird von den aktuellen S3-Leitlinien zur Remissionsinduktion empfohlen (Preiß et al. 2014).

1.5.2.4 AZATHIOPRIN UND 6-MERCAPTOPURIN

Die Immunsuppressiva Azathioprin (AZA) und sein Metabolit 6-Mercaptopurin (6-MP) sind Purinanaloga. Sie greifen in die Synthese von DNA und RNA ein, wodurch die Differenzierung von T-Zellen und B-Zellen gehemmt wird.

Present et al. konnten bereits 1980 die Wirksamkeit von Azathioprin (67%) gegenüber Placebo (8%) darlegen. Zudem konnten sie die Effektivität im Fistelschluss und in der Reduktion der Steroiddosis nachweisen (Present et al. 1980). Aufgrund des verzögerten Wirkungseintritts sollten die Purinanaloga bei aktiver Erkrankung jedoch nicht als Monotherapie verwendet werden (Gomollón et al. 2017).

Seit einigen Jahren werden diese Medikamente zudem in Kombination mit TNF- α -Inhibitoren verwendet, um deren Immunogenität zu verringern und damit höhere TNF- α -Antikörperdosen einzusparen (Colombel et al. 2010; Matsumoto et al. 2016).

Indikationen für die Anwendung von Azathioprin sind gemäß den Ergebnissen der Deutschen Konsensuskonferenz zur Therapie des MC die Remissionsinduktion, die Steroiddosisreduktion, fistulierender MC und die Remissionserhaltung (Preiß et al. 2014).

Bei der Langzeittherapie kann eine geringe Zunahme maligner Erkrankungen, insbesondere von Lymphomen, Basalzellkarzinomen der Haut sowie Zervixkarzinomen, nicht ausgeschlossen werden (Korelitz et al. 1999).

Als arzneimittenbedingte Reaktionen können allergische Reaktionen, Pankreatitis und Leukopenie auftreten (Warman et al. 2003).

1.5.2.5 METHOTREXAT

Methotrexat (MTX) ist ein Analogon der Folsäure. Als Langzeit-Niedrigdosis-Therapie, wie sie bei MC angewendet wird, führt es zur Hemmung der Synthese von Entzündungsmediatoren wie Interleukinen und Eicosanoiden unter Modifizierung der Adenosinspiegel und zur verringerten Bildung von Antikörpern (Egan und Sandborn 1996).

Für MTX gelten die gleichen Indikationen wie für die Thiopurintherapie; jedoch ist MTX derzeit insbesondere zur Behandlung von Patienten vorbehalten, die gegen Thiopurine und TNF- α -Blocker resistent oder intolerant sind (Fraser 2003; Herfarth et al. 2016).

1.5.2.6 TNF- α -INHIBITOREN

TNF- α -Inhibitoren sind monoklonale Antikörper, welche das in der Pathogenese des MC wichtige proinflammatorische Zytokin TNF- α mit hoher Spezifität binden und neutralisieren (Knight et al. 1993).

Gegenwärtig sind in Deutschland zwei TNF- α -Antikörper für den moderaten bis schweren MC zugelassen: Infliximab (Present et al. 1999) und Adalimumab (Hanauer et al. 2006). Die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) empfiehlt den Einsatz von TNF- α -Inhibitoren zur Remissionsinduktion, Erhaltungstherapie und zur Steroiddosisreduktion bei mittelschwerem bis schwerem MC sowie zur Therapie bei perianalem Fistelleiden (Preiß et al. 2014).

Die Anti-TNF- α -Therapie wird in der klinischen Praxis im Allgemeinen gut vertragen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Reaktionen an der Injektionsstelle und ein erhöhtes Infektionsrisiko (Cheifetz 2003; Feuerstein et al. 2015). Bevor die Therapie mit einem TNF- α -Antikörper begonnen werden darf, muss deshalb bei jedem Patienten eine latente Tuberkulose und eine schwere beziehungsweise opportunistische Infektion ausgeschlossen werden (Dignass et al. 2011).

Das Risiko eines T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms erhöht sich durch die Verwendung von TNF- α -Inhibitoren in Kombination mit Thiopurinen, jedoch nicht durch die alleinige Einnahme von TNF- α -Inhibitoren (Deepak et al. 2013).

1.5.2.6.1 INFLIXIMAB

1997 berichteten Targan et al. erstmals über die Wirksamkeit von Infliximab bei der Induktion einer klinischen Remission bei MC-Patienten (Targan et al. 1997). Die Wirksamkeit von Infliximab zur Erhaltung der klinischen Remission bei MC wurde in der ACCENT (A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-term Treatment) I-Studie bewiesen (Hanauer et al. 2002). Colombel et al. zeigten, dass sowohl eine Kombinationstherapie mit Infliximab und AZA (43,9%) als auch eine Monotherapie mit Infliximab (30,1%) zur Schleimhautheilung führte (Colombel et al. 2010). In der SONIC (Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn's Disease)-Studie konnte ein deutlicher Vorteil der Kombinationstherapie von Infliximab mit AZA (74,1%) gegenüber einer Monotherapie mit Infliximab (66,0%) bzw. AZA (54,7%) hinsichtlich der klinischen Remission erzielt werden (Colombel et al. 2010). In einer Studie von Feagan et al. war eine Kombinationstherapie mit Infliximab und MTX einer

Monotherapie mit Infliximab nicht überlegen (Feagan et al. 2014). In der ACCENT II-Studie wurde die Wirksamkeit von Infliximab bei perianalem Fistelleiden nachgewiesen (Sands et al. 2004).

1.5.2.6.2 ADALIMUMAB

Die CLASSIC (Clinical Assessment of Adalimumab Safety and Efficacy Studied as Induction Therapy in Crohn's Disease) I-Studie konnte die Wirksamkeit von Adalimumab (36%) bei der Induktion der klinischen Remission, verglichen mit einem Placebo (12%), nachweisen (Hanauer et al. 2006). In der CHARM (Crohn's Trial of the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance)-Studie wurde die Wirkung von Adalimumab als Erhaltungstherapie bei MC-Patienten, die auf eine Induktionsdosis ansprachen, bestätigt (Colombel et al. 2007). Schleimhautheilung konnte bei 24% der Patienten mit Adalimumab als Erhaltungstherapie im Vergleich zu 0% der Patienten ohne Erhaltungstherapie nachgewiesen werden (Rutgeerts et al. 2012). In einer retrospektiven Studie wurde ein positiver Effekt einer Thiopurin-Adalimumab-Kombinationstherapie (86% versus 64%) vermutet (Reenaers et al. 2012). In keiner Studie wurde Adalimumab mit Methotrexat verglichen.

Als sekundärer Endpunkt in der CHARM-Studie konnte auch die Wirksamkeit bei perianalem Fistelleiden für Adalimumab bestätigt werden (Colombel et al. 2009).

Adalimumab konnte auch bei Patienten mit einer Resistenz oder Unverträglichkeit auf Infliximab in der GAIN (Gauging Adalimumab Efficacy in Infliximab Nonresponders)-Studie eine Wirksamkeit hinsichtlich der Induktion einer klinischen Reduktion nachweisen (Sandborn et al. 2007b).

1.5.2.7 NEUE BIOLOGICA

Kürzlich zugelassene Arzneimittel sind monoklonale Antikörper, die gegen bestimmte Integrine oder Interleukine gerichtet sind.

Vedolizumab ist ein neu entwickelter Integrin-Hemmer. Er ist seit Juli 2014 für die Therapie bei MC zugelassen. Eine relative Darmselektivität konnte durch eine spezifische Rezeptorbindung erreicht werden. Daher scheint das Nebenwirkungsprofil gegenüber den TNF- α -Blockern günstiger zu sein. Vedolizumab ist für die Induktions- und Erhaltungstherapie bei MC geeignet, wenn auch das Ansprechen gegenüber TNF- α -Blockern verzögert eintritt (Schreiber et al. 2015).

Der 2016 zugelassene Wirkstoff für die MC-Therapie ist Ustekinumab, ein IL12- und IL23-Inhibitor. Es konnte gezeigt werden, dass er sowohl bei der Induktion als auch bei der Beibehaltung der Remission bei moderatem bis schwerem MC ebenso wirksam ist wie die Anti-TNF- α -Therapie (Sandborn et al. 2012).

1.5.3 CHIRURGISCHE THERAPIE

Etwa 30% der Patienten benötigen eine Operation innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung (Cheifetz 2013). Da eine Operation bei MC nicht kurativ ist, benötigen 22-33% mehr als 2 Operationen über ihre gesamte Lebenszeit (Krupnick und Morris 2000); nach 20 Jahren sind bereits 80% operiert (Bernstein et al. 2012).

Lebensbedrohliche Komplikationen wie Perforation, refraktäre Darmblutung oder toxisches Megakolon stellen Indikationen zur Notoperation dar (Berg et al. 2002). Indikationen für elektive Eingriffe sind abdominale Abszesse, komplizierte interne Fisteln sowie enterovesikale, enterovaginale und enterokutane Fisteln. Auch können ausgeprägte fibrotische Strikturen, die mit einem partiellen oder kompletten Darmverschluss einhergehen, eine OP unumgebar machen. Dysplasien und Tumorerkrankung stellen weitere mögliche Indikationen für einen operativen Eingriff dar (Larson und Pemberton 2004; Preiß et al. 2014). Das spezifische chirurgische Verfahren hängt von der zugrunde liegenden Indikation für die Operation ab. Das häufigste chirurgische Verfahren ist die Resektion. Bei jejunioilealem MC ist die Strikturoplastik eine akzeptierte chirurgische Technik, die die obstruktiven Symptome lindert, während die Darmlänge erhalten bleibt und die Entwicklung des Kurzdarmsyndroms vermieden wird (Preiß et al. 2014).

Fortschritte bei der minimalinvasiven Chirurgie werden in die Behandlung von MC übernommen, wodurch kürzere Krankenhausaufenthalte, schnellere Erholungszeiten und bessere kosmetische Ergebnisse ermöglicht werden (Holder-Murray et al. 2015).

1.5.4 WEITERE THERAPIESTRATEGIEN

Bei einem Malabsorptionssyndrom durch Entzündung des Dünndarms wird die Substitution von Eiweiß, Kalorien, Elektrolyten, Vitamin B12, fettlöslichen Vitaminen (ADEK), Kalzium und Zink empfohlen; im hochakuten Schub gegebenenfalls die kurzfristige Ernährung über einen zentralvenösen Zugang (Herold 2015).

Komplementäre Medizin kann bei Patientenwunsch ergänzend genutzt werden (Hoffmann et al. 2008). Akupunktur bei MC-Patienten führte zu einem signifikanten Absinken des CDAI im Vergleich zur Kontrollgruppe (Joos et al. 2004). Wermut konnte zur Remissionsinduktion bei akutem MC ein signifikant besseres Ansprechen sowie das Einsparen von Kortikosteroiden gegenüber einer Kontrollgruppe erzielen (Omer et al. 2007). Das in der Studie verwendete Präparat ist jedoch in Deutschland nicht zugelassen.

II. ZIEL DER ARBEIT

MC ist eine chronische, bis heute nicht heilbare Erkrankung. Die komplexen Therapiekonzepte müssen an die jeweilige Art der Krankheit sowie an die individuelle Lebenssituation des Patienten angepasst werden.

In dieser Studie wurden 50 MC-Patienten betrachtet, die aufgrund ihrer Beschwerden im Zeitraum von April 2012 bis Juni 2015 ein DWI-MRT bekamen, woraufhin ein Behandlungskonzept für sie entwickelt wurde.

Ziele waren:

- Charakterisierung der Patienten
- Einteilung nach Indikation für das MRT
- Einteilung nach Therapieentscheidung
- Analyse des Krankheitsverlaufes durch einjährige Beobachtung und
- retrospektive Beantwortung der Frage, ob die Therapieentscheidungen nach zwölf Monaten beibehalten werden konnten oder revidiert werden mussten.

III. METHODIK UND STATISTIK

3.1 ETHIKERKLÄRUNG

Die Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock vom 15.11.2014 beurteilte dieses Forschungsprojekt als aus berufsrechtlicher und ethischer Sicht unbedenklich (Registriernummer: A 2014-0166).

3.2 PATIENTEN

Die vorliegende Real-Life-Studie basiert auf Daten einer retrospektiven Analyse von 50 Patienten mit MC, die im Zeitraum von April 2012 bis Juni 2015 untersucht wurden. Bei ihnen erfolgte im Rahmen einer anstehenden Therapieentscheidung verschiedenste Diagnostik, inklusive eines DWI-MRT. Die Patienten wurden während eines stationären Aufenthaltes oder ambulant durch die Universitätsklinik Rostock betreut (zum Teil zusätzlich durch niedergelassene Kollegen).

3.3 DWI-MRT AN DER UNIVERSITÄT ROSTOCK

Das MRT dient als primäre diagnostische Technik in unserer Einrichtung. Während der Studie wurden 1,5-Tesla Geräte verwendet. Die grundlegenden MR-Pulssequenzen umfassen schnelle T2-gewichtete Bilder und prä- sowie post-kontrast T1-gewichtete Bilder. Zusätzlich ist eine Fettunterdrückung erforderlich (Li und Hauenstein 2015).

Mit der diffusionsgewichteten Sequenz kann die Beweglichkeit von Wassermolekülen, die von vielen zellulären und extrazellulären Faktoren abhängt und somit funktionelle Parameter für die Mikroumgebung des Gewebes bereitstellt, visualisiert und quantitativ gemessen werden (Li und Hauenstein 2015).

3.4 DATENERHEBUNG

Die benötigten Daten wurden anhand eines selbst entwickelten Dokumentationsbogens aus den Patientenakten erhoben (siehe Tabelle 5). Unvollständige Werte konnten teilweise durch Nachfragen bei den zuständigen Ärzten ergänzt werden.

Patient				
Geschlecht				
Geburtsdatum				
Größe				
Gewicht (Body-Mass-Index=BMI)				
Nikotinkonsum				
Jahr der Erstdiagnose				
Familiäre Disposition				
MC voroperiert				
Klassifikation nach Montreal				
Medikation zum MRT				
Indikation zum MRT				
	Zum MRT	Nach 3 Mo- naten	Nach 6 Mo- naten	Nach 12 Mo- naten
MRT-Befund (Auswertung anhand eigener Kriterien)				
Sonografie-Befund (Auswertung nach Limberg und anhand eigener Kriterien)				
Endoskopie-Befund (Auswertung nach SES / Rutgeets und anhand eigener Kriterien)				
CDAI /HBI				
Labor (CRP)				
Medikation				
Therapieentscheidung				

TABELLE 5: SELBST ENTWICKELTER DOKUMENTATIONSBOGEN ZUR STRUKTURIERTEN DATENERHEBUNG DER PATIENTEN

Anhand der dokumentierten Anamnese, den klinischen Untersuchungsbefunden und den Laborwerten konnte die Krankheitsaktivität anhand des CDAI (und des HBI) ermittelt werden. Bei Patienten mit Ileostoma wurde eine definierte Stuhlfrequenz von fünf flüssigen Stühlen am Tag gewertet. Remission ist definiert als ein CDAI unter 150 (Best et al. 1976). Eine milde Krankheitsaktivität liegt zwischen 150-219, eine moderate zwischen 220-240 und eine schwere bei > 450 Punkten vor (Best et al. 1979; Sandborn et al. 2002). Ansprechen ist definiert als Absinken des CDAI um mindestens 70 Punkte, jedoch noch nicht in den Bereich der Remission (Rutgeerts et al. 1999; Stange et al. 2006).

Ein CRP-Wert unter 5 mg/l wurde als unauffällig gewertet (Mosli et al. 2015). Die Bestimmung erfolgte mittels turbidimetrischer Immunoassay. Vereinzelt wurden die CRP-Werte aber auch in anderen Laboren analysiert, wobei andere Methoden verwendet wurden. Die Normbereiche waren jedoch immer gleich.

Bei allen Patienten wurde eine Klassifikation nach Montreal vorgenommen (Silverberg et al. 2005).

Zur Einteilung der Darmwandveränderungen im DWI-MRT wurden die Befunde anhand der folgenden Kriterien zusammengefasst. Unterteilt wurde nach 1. unauffällig, 2. entzündlich, 3. fibrotisch und 4. entzündlich und fibrotisch (siehe Tabelle 6). Zunächst wurden alle Darmabschnitte zusammengefasst bewertet (hier bezieht sich die Beurteilung immer auf alle vorhandenen Pathologien). Anschließend erfolgte die Bewertung unterteilt nach Dünndarm, terminales Ileum / Ileozökalklappe, Dickdarm und Sigma / Rektum. Die Beurteilung des MRT wurde gemeinsam mit dem DWI-MRT-erfahrenen Radiologen Y.Li vorgenommen.

	Ins- gesamt	Dünn- darm	Term. Ileum/ Ileozökalklappe	Dick- darm	Sigma/ Rektum
1. unauffällig					
2. entzündlich					
3. fibrotisch					
4. entzündlich + fibrotisch					

TABELLE 6: KRITERIEN ZUR BEURTEILUNG DER DARMWANDVERÄNDERUNG BEI PATIENTEN MIT MC

Zur Auswertung der Endoskopie wurde der SES aus den Endoskopie-Befunden extrahiert; postoperative endoskopische Kontrollen wurden mit Hilfe des Rutgeerts-Scores erfasst. Zur Beurteilung der Sonografie wurde der Limberg-Score anhand der vorliegenden Befunde erhoben. Zur Vergleichbarkeit der verschiedenen diagnostischen Verfahren untereinander wurden auch die Befunde der Endoskopie und der Sonografie anhand der oben genannten Kriterien (siehe Tabelle 6) eingeteilt.

Laborbefunde und die Krankheitsaktivität wurden zum Zeitpunkt des DWI-MRT, sowie drei, sechs und zwölf Monate nach Umsetzung der Therapieentscheidung erhoben. Die anderen Untersuchungen wurden, wenn durchgeführt, zusätzlich zum jeweiligen Zeitpunkt mit aufgenommen.

Die Patienten wurden anhand der nach dem DWI-MRT getroffenen Therapieentscheidung in drei Gruppen unterteilt:

A: OP

B: medikamentöse Eskalation

C: keine Therapieveränderung

Die Entscheidung wurde in einem interdisziplinären Team aus Gastroenterologen, Chirurgen und Radiologen getroffen. Dabei wurden das DWI-MRT, alle weiteren diagnostischen Untersuchungen wie Endoskopie und Sonografie, Laborwerte sowie das klinische Bild und der individuelle Patientenwunsch mit einbezogen.

Nach etwa drei, sechs und zwölf Monaten nach Realisierung der Therapieentscheidung wurde evaluiert, ob der Patient sich weiterhin in seiner Therapiegruppe befand oder diese aufgrund des klinischen Bildes und der sich daraus ergebenden weiteren Diagnostik wechseln musste.

Aufgrund der retrospektiven Erhebung der Daten, schwanken die genauen Angaben zu den einzelnen Beobachtungszeiträumen. Nicht bei allen Patienten konnten zu jedem der drei Zeitpunkte der klinische Status im Sinne des CDAI sowie die Laborparameter, ins besondere das CRP, erhoben werden. Gründe dafür waren:

- Patienten suchten nicht erneut die Ambulanz auf, um weiter betreut zu werden,
- Patienten nahmen einen Termin nicht wahr, erschienen jedoch wieder zu einem späteren Termin innerhalb des Beobachtungszeitraumes und
- Patienten wechseln ihre Therapie innerhalb des Beobachtungszeitraumes.

Ein spezielles treat-to-target-Konzept wurde nicht angewendet.

3.5 STATISTIK

Die Daten wurden in einer Access-Tabelle (Version 2010) erhoben und zur Auswertung in SPSS (Version IBM SPSS Statistics 22) überführt.

Qualitative Merkmale wie Geschlecht, Rauchen, Indikation zum MRT oder die Medikation vor dem MRT wurden in Kreuztabellen zusammengefasst und anhand des Chi²-Tests auf signifikante Unterschiede überprüft.

Des Weiteren erfolgte die Auswertung der quantitativen Merkmale. Die jeweils zu untersuchende Stichprobe wurde zunächst anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung beurteilt. Je nachdem, ob es sich um normal- oder nicht normalverteilte, abhängige oder unabhängige Stichproben sowie zwei oder mehrere Stichproben handelte, wurde der T-Test, der U-Test, der Wilcoxon-Test, die Varianzanalyse, der Kruskal-Wallis-Test oder der Friedman-Test angewendet.

Es zeigten sich unter anderem statistisch signifikante ($p < 0,05$), sehr signifikante ($p < 0,01$) und hoch signifikante ($p < 0,001$) Unterschiede.

IV. CHARAKTERISIERUNG DER PATIENTEN UND ERGEBNISSE

4.1 CHARAKTERISIERUNG DER PATIENTEN

Charakterisierung der Patienten	Insgesamt	Gruppe A: OP	Gruppe B: Med. Eskala- tion	Gruppe C: Keine Therapieverän- derung
Anzahl	50	13	20	17
Männer	17 (34%)	1 (8%)	5 (25%)	11 (65%)
Frauen	33 (66%)	12 (92%)	15 (75%)	6 (35%)
Alter zum MRT (Jahre)	42 (20-72)	44 (25-72)	37 (20-69)	46 (24-63)
BMI (kg/m²)	25 (14-43)	25 (16-43)	25 (14-33)	26 (17-41)
Raucher	23 (46%)	8 (62%)	7 (35%)	8 (47%)
Krankheitsdauer (Jahre)	10 (0-33)	8 (0-18)	9 (0-24)	13 (4-33)
Vorherige Resektionen	23 (46%)	4 (31%)	8 (40%)	11 (65%)

TABELLE 7: CHARAKTERISIERUNG DER PATIENTEN (IN ABSOLUTEN ZAHLEN, PROZENT/RANGE)

Die Patienten wurden anhand der für sie getroffenen Therapieentscheidung in drei Gruppen aufgeteilt (siehe Tabelle 7):

- Gruppe A: Diese Gruppe umfasst 13 Patienten, bei denen sich für eine Operation entschieden wurde. Bei vier Patienten (31%) wurde die Entscheidung zur OP aufgrund einer Komplikation (Abszess/Fistel/Konglomerattumor) getroffen, bei den anderen neun Patienten (69%) aufgrund einer luminalen Stenose des terminalen Ileums.
- Gruppe B: Diese Gruppe umfasst 20 Patienten, deren Therapie eskaliert wurde. Es wurde entschieden:
 - mit einer medikamentösen Therapie zu beginnen, oder
 - die bisherige medikamentöse Therapie zu eskalieren; dies bedeutete auf Azathioprin oder MTX umzustellen oder mit einem TNF- α -Blocker oder einer Kombinationstherapie zu beginnen (beispielsweise: TNF- α -Blocker und Azathioprin) oder
 - von einem TNF- α -Blocker auf einen anderen umzustellen.

- Gruppe C: Diese Gruppe umfasst 17 Patienten, bei denen sich zunächst dazu entschieden wurde die aktuelle Therapie beizubehalten. Aus dieser Gruppe musste bei drei Patienten (18%) innerhalb des Beobachtungszeitraums eine medikamentöse Eskalation eingeleitet werden, weitere fünf Patienten (29%) mussten innerhalb eines Jahres operiert werden.

4.1.1 GESCHLECHT

Insgesamt sind 17 der 50 Patienten Männer (34%), 33 Patienten sind Frauen (66%). In Gruppe A (OP) ist nur ein Mann (8%), hingegen zwölf Frauen (92%). In der Gruppe B (medikamentöse Eskalation) befinden sich 15 Frauen (75%) und fünf Männer (25%). Die Gruppe C (keine Therapieveränderung) besteht aus sechs Frauen (35%) und elf Männern (65%).

4.1.2 ALTER ZUM ZEITPUNKT DES MRT

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt des MRT betrug 42 Jahre (Range: 20-72; Median: 44). In allen Gruppen liegt eine ähnliche Altersverteilung vor. Die Patienten der Gruppe A sind durchschnittlich 44 Jahre (Range: 25-72; Median: 46), in Gruppe B 37 Jahre (Range: 20-69; Median: 37) und in Gruppe C 46 Jahre (Range: 24-63; Median: 44).

4.1.3 BODY-MASS-INDEX

Der Body-Mass-Index (BMI) lag bei allen Patienten im Durchschnitt bei 25 kg/m² (Range: 14-43; Median: 25). Die Patienten der Gruppe A hatten einen Mittelwert von 25 kg/m² (Range: 16-43; Median: 25), der Gruppe B von 25 kg/m² (Range: 14-33; Median: 24) und der Gruppe C von 26 kg/m² (Range: 17-41; Median: 25).

4.1.4 RAUCHER

Insgesamt sind 23 der 50 Patienten Raucher (46%) mit durchschnittlich zwölf Packungsjahren (py) (Range: 1-30; Median: 11). In Gruppe A rauchen acht der 13 Patienten (62%), sie haben im Durchschnitt 17 py (Range: 5-30; Median: 17), in Gruppe B rauchen sieben der 20 Patienten (35%), durchschnittlich haben sie acht py (Range: 1-20; Median: 4), in Gruppe C rauchen acht der 17 Patienten (47%), im Durchschnitt haben sie elf py (Range: 1-20; Median: 11).

4.1.5 KRANKHEITSDAUER

Im Durchschnitt liegt die Krankheitsdauer der Patienten zum Zeitpunkt des MRT bei zehn Jahren (Range: 0-33; Median: 10). In Gruppe A sind die Patienten durchschnittlich seit acht Jahren (Range: 0-18; Median: 8), in Gruppe B seit neun Jahren (Range: 0-24; Median: 7) und in Gruppe C seit 13 Jahren (Range: 4-33; Median: 12) erkrankt.

4.1.6 VORHERIGE RESEKTIONEN

23 Patienten (46%) aller 50 Patienten haben bereits mindestens eine Resektion aufgrund ihres MC erhalten. Aus Gruppe A waren vier Patienten (31%), aus Gruppe B acht Patienten (40%) und aus Gruppe C elf Patienten (65%) voroperiert.

4.1.7 ALTERSSTRUKTUR NACH MONTREAL

Die Verteilung der Altersstruktur nach Montreal (siehe Abbildung 3) zeigt, dass drei Patienten (6%) zum Zeitpunkt ihrer ED jünger als 17 Jahre waren, der größte Teil mit 37 Patienten (74%) waren zwischen 17 und 40 Jahren und bei zehn Patienten (20%) wurde MC erst nach dem 40. Lebensjahr diagnostiziert.

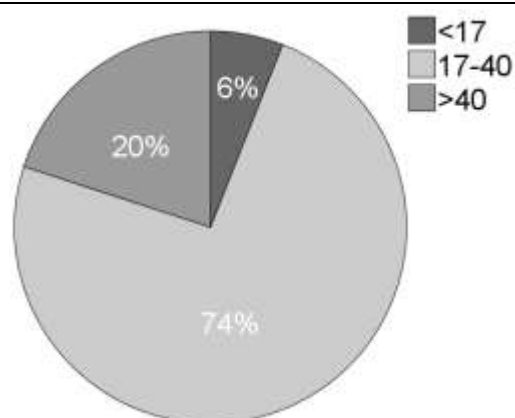


ABBILDUNG 3: ALTERSSTRUKTUR NACH MONTREAL

4.1.8 LOKALISATION NACH MONTREAL

Bei diesem Patientenkollektiv haben zwölf Patienten (24%) einen selektiven Ileum-Befall, 6 Patienten (12%) einen reinen Colon-Befall und bei 32 Patienten (64%) ist sowohl das Ileum als auch das Colon betroffen (siehe Abbildung 4). Bei vier Patienten ist zusätzlich der obere Gastrointestinaltrakt betroffen, zwei von ihnen haben dabei einen reinen Ileum-Befall und zwei haben einen kombinierten Befall des Ileums und Colons.

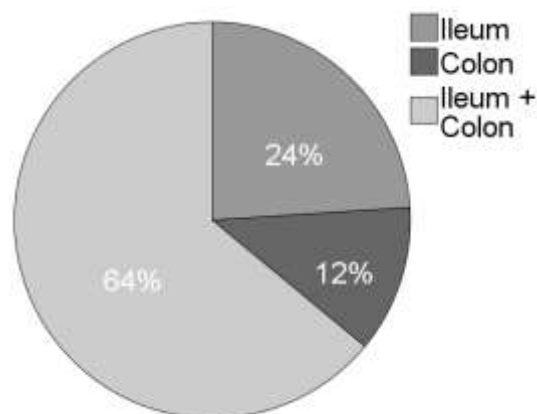


ABBILDUNG 4: LOKALISATION NACH MONTREAL

4.1.9 KLINISCHES VERHALTEN NACH MONTREAL

Bei acht Patienten (16%) zeigte sich der MC bis zum Zeitpunkt des MRT nicht strikturierend und nicht penetrierend, bei 15 Patienten (30%) zeigte er im Krankheitsverlauf bereits mindestens einmal ein strikturierendes Verhalten und bei 27 Patienten (54%) ein intern penetrierendes Verhalten (siehe Abbildung 5).

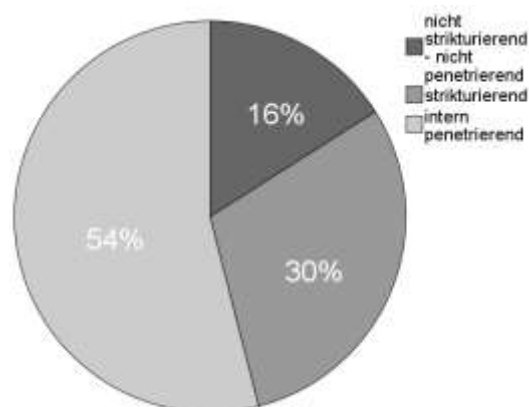


ABBILDUNG 5: KLINISCHES VERHALTEN NACH MONTREAL

4.1.10 INDIKATION ZUM MRT

Die Indikationen zum MRT ließen sich in zwei Gruppen zusammenfassen. Für 34% der Patienten (17/50) bestand die Frage, ob es sich um einen akuten Schub ohne Medikation handelte. Dies beinhaltete zum einen Patienten, bei denen MC bereits diagnostiziert worden war, eine medikamentöse Therapie in der letzten Zeit jedoch nicht notwendig gewesen war; und zum andern Patienten, bei denen zum ersten Mal ein Schub auftrat, das MRT also im Rahmen der ED stattfand. Bei 66% (33/50) sollte hingegen die Frage geklärt werden, ob es sich um ein medikamentöses Therapieversagen handelte, die Patienten also trotz MC-Medikation einen Schub entwickelt hatten. Von den 17 Patienten, die ihr MRT aufgrund eines akuten Schubes ohne Medikation erhielten, wurden 29% (5/17) operiert, bei 53% (9/17) wurde die medikamentöse Therapie eskaliert und 18% (3/17) erhielten keine Therapieveränderung.

Von den Patienten, die ihr MRT aufgrund eines medikamentösen Therapieversagens erhielten, wurden 24% (8/33) operiert, bei 33% (11/33) wurde die medikamentöse Therapie eskaliert und 43% (14/33) erhielten keine Therapieveränderung (siehe Abbildung 6).

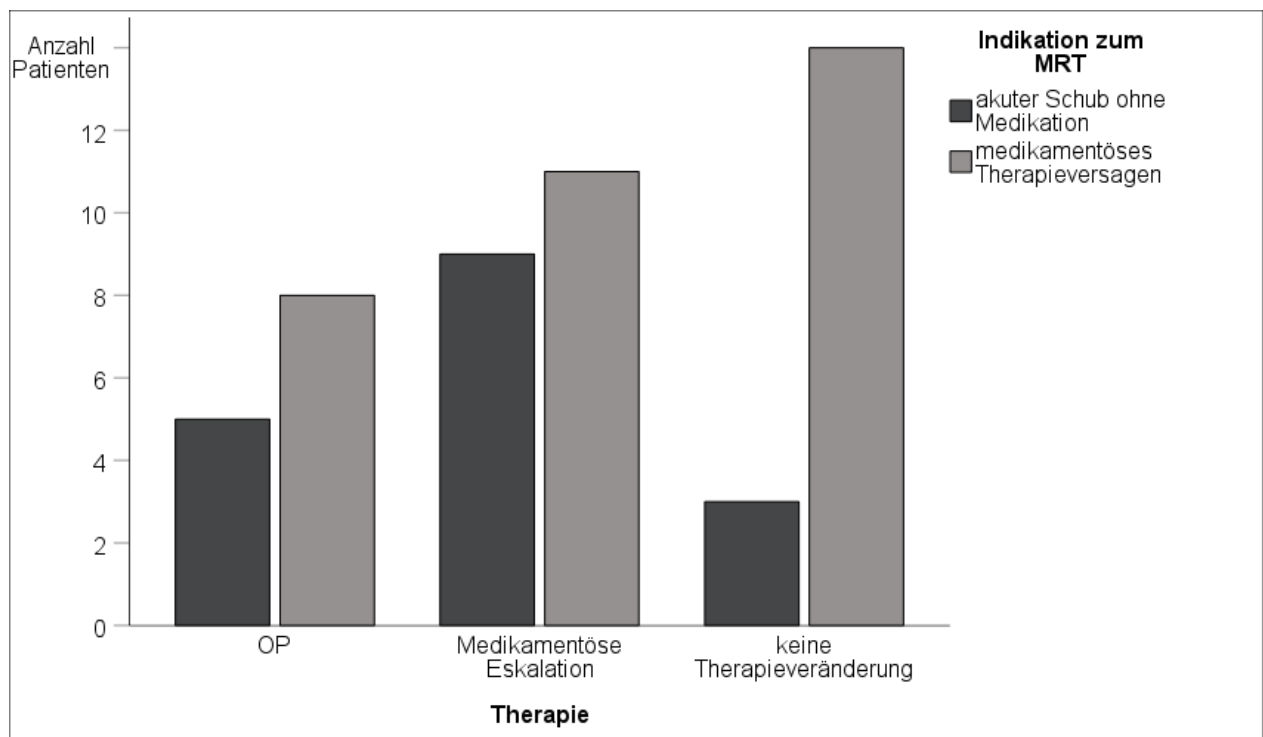


ABBILDUNG 6: INDIKATION ZUM MRT, AUFGETEILT NACH THERAPIEENTSCHEIDUNG

4.1.11 MEDIKATION ZUM ZEITPUNKT DES MRT

Von den Patienten, bei denen sich für eine OP entschieden wurde, hatten zum Zeitpunkt des MRT 38% (5/13) keine medikamentöse Therapie, 16% (2/13) wurden mit Budesonid oder 5-ASA-Präparaten, 0% mit MTX oder Azathioprin, 38% (5/13) mit einem TNF- α -Blocker und 8% (1 Patient) mit einem TNF- α -Blocker in Kombination mit MTX oder Azathioprin behandelt.

Bei den Patienten, bei denen sich für eine Eskalation der medikamentösen Therapie entschieden wurde, hatten vor der Therapieentscheidung 50% (10/20) keine medikamentöse Therapie, 20% (4/20) wurden mit Budesonid oder 5-ASA-Präparaten, 15% (3/20) mit MTX oder Azathioprin, 15% (3/20) mit einem TNF- α -Blocker und 0% mit einem TNF- α -Blocker in Kombination mit MTX oder Azathioprin therapiert.

Von den Patienten, bei denen sich für die Beibehaltung der aktuellen Therapie entschieden wurde, waren zum Zeitpunkt des MRT 18% (3/17) ohne eine medikamentöse Therapie, 18% (3/17) wurden mit Budesonid oder 5-ASA-Präparaten, 29% (5/17) mit MTX oder Azathioprin, 29% (5/17) mit einem TNF- α -Blocker und 6% (1 Patient) mit einem TNF- α -Blocker in Kombination mit MTX oder Azathioprin behandelt (siehe Abbildung 7).

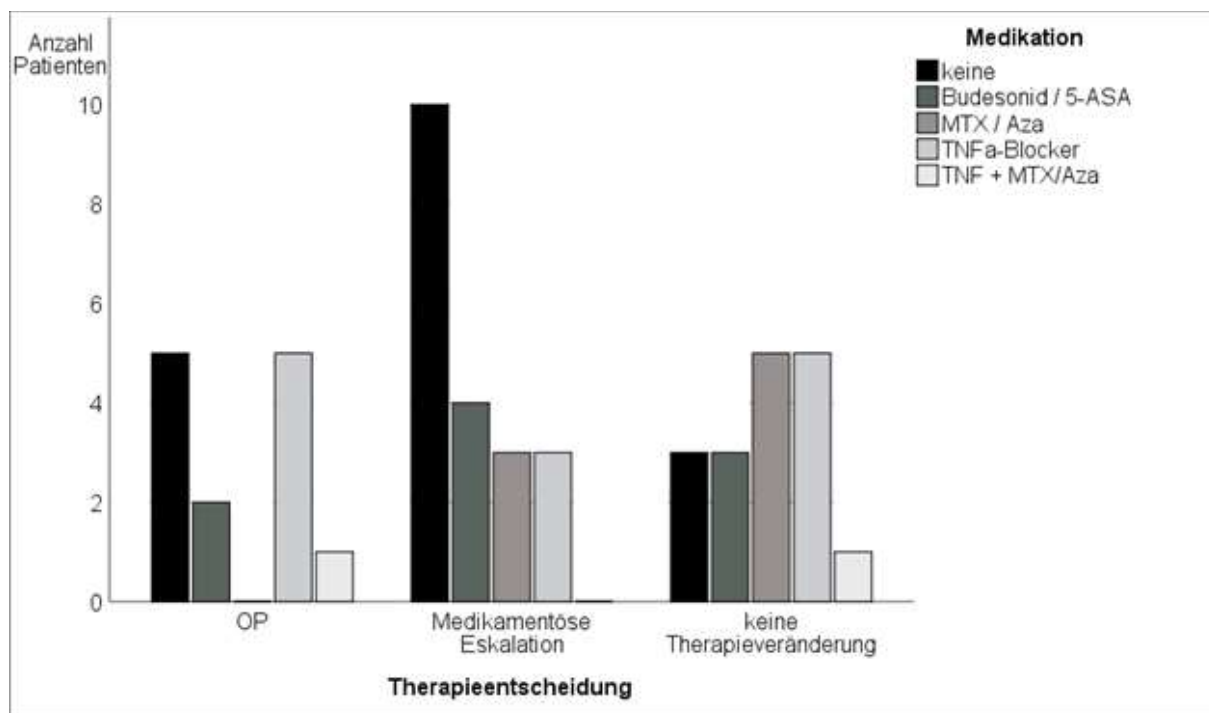


ABBILDUNG 7: MEDIKATION ZUM ZEITPUNKT DES MRT, AUFGETEILT NACH THERAPIEENTSCHEIDUNG

4.1.12 CDAI ZUM ZEITPUNKT DES MRT

Der mittlere CDAI aller Patienten zum Zeitpunkt des MRT lag bei 256 (Range: 44-582; Median: 248; n=50). In Gruppe A lag der Durchschnitt deutlich höher bei 346 (Range: 168-582; Median: 368; n=13), in Gruppe B bei 267 (Range: 51-473; Median: 273; n=20) und in Gruppe C deutlich niedriger bei 175 (Range: 44-339; Median: 175; n=17). In Gruppe A und Gruppe B bestand somit eine moderate Krankheitsaktivität, in Gruppe C nur eine milde Aktivität.

Es lag ein signifikanter Unterschied zwischen den durchschnittlichen CDAI-Werten der Patienten der Gruppe A (OP) und denen der Gruppe C (keine Therapieveränderung) ($p < 0,01$) vor. Die CDAI-Werte zwischen Gruppe A und B sowie zwischen B und C unterscheiden sich ebenfalls deutlich, jedoch nicht signifikant (siehe Abbildung 8A).

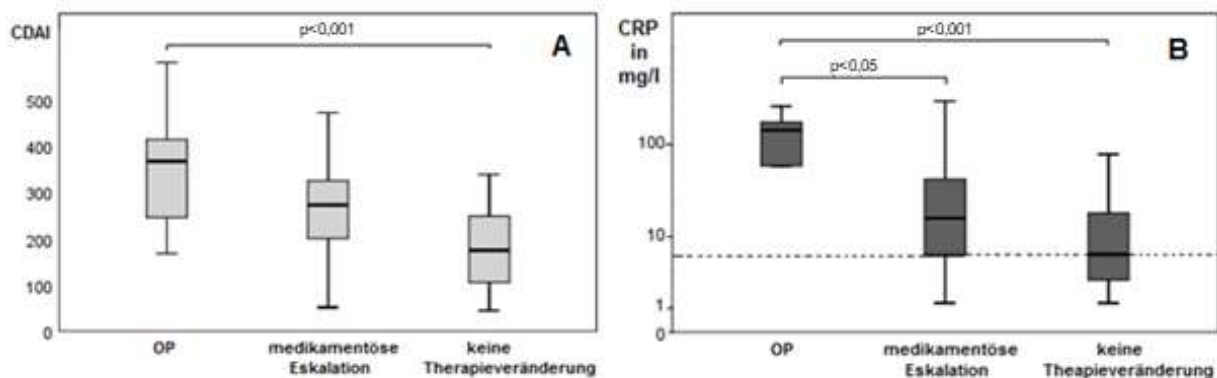


ABBILDUNG 8: CDAI (A) UND CRP (IN LOGARITHMISCHER DARSTELLUNG) (B) ZUM ZEITPUNKT DES MRT ALLER PATIENTEN, AUFGETEILT NACH THERAPIEENTSCHEIDUNG

Der Mittelwert des CRP für alle drei Gruppen lag zum Zeitpunkt des MRT bei 51 mg/l (Range: 1-259; Median: 11; n=48). Die Patienten der Gruppe A hatten durchschnittlich einen CRP von 112 mg/l (Range: 4-229; Median: 128; n=12); die Patienten aus der Gruppe B hatten ein durchschnittliches CRP von 38 mg/l (Range: 1-259; Median: 15; n=20) und in der Gruppe C lag der CRP durchschnittlich bei 24 mg/l (Range: 1-212; Median 6; n=16).

Es ließ sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen den Ausgangs-CRP-Werten der Patienten der Gruppen A (OP) und B (medikamentöse Eskalation) nachweisen. Und es stellte sich ein hoch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den Patienten der Gruppe A (OP) versus den Patienten der Gruppe C (keine Therapieveränderung) dar (siehe Abbildung 8B).

4.2 ERGEBNISSE

4.2.1 AUSWERTUNG DER UNTERSUCHUNGEN ZUM ZEITPUNKT DES MRT

Um die sowohl im DWI-MRT als auch in der Endoskopie und Sonografie gesehenen Wandveränderungen in ein übersichtliches Schema zu übertragen, einzuteilen und vergleichen zu können, wurden die Befunde anhand der folgenden Kriterien ausgewertet. Unterteilt wurden die Wandveränderungen nach „unauffällig“, „entzündlich“, „fibrotisch“ und „entzündlich + fibrotisch“ (siehe Tabelle 8).

	MRT (50)	Endoskopie (30)	Sonografie (36)
1. unauffällig	20 % (10)	17 % (5)	17 % (6)
2. entzündlich	70 % (35)	67 % (20)	80 % (29)
3. fibrotisch	6 % (3)	10 % (3)	0 %
4. entzündlich + fibrotisch	4 % (2)	6 % (2)	3 % (1)

TABELLE 8: KRITERIEN ZUR BEURTEILUNG DER WANDVERÄNDERUNG; ANGEWENDET BEIM MRT, BEI DER ENDOSKOPIE UND DER SONOGRAFIE (HÄUFIGKEITEN IN PROZENT UND ABSOLUTEN ZAHLEN)

Von den 50 untersuchten Patienten zeigte das MRT in 20% (10/50) der Fälle einen unauffälligen Befund, bei 70% (35/50) zeigten sich entzündliche Veränderungen, bei 6% (3/50) fibrotische Veränderungen und bei 4% (2/50) sowohl entzündliche als auch fibrotische Strukturen.

Zum Zeitpunkt des MRT wurde bei 30 Patienten auch eine Endoskopie (Koloskopie) durchgeführt. Bei 67% (20/30) wurden entzündliche Veränderungen, bei 10% (3/30) wurden fibrotische Veränderungen und bei 6% (2/30) wurden sowohl fibrotische als auch entzündliche Veränderungen festgestellt. Bei 17% (5/30) war die Endoskopie unauffällig.

36 Patienten erhielten zusätzlich zum MRT eine Sonografie. Bei 17% (6/36) konnte ein Normalbefund erhoben werden, bei 80% (29/36) stellten sich entzündliche Strukturen und bei 3% (1/36) sowohl entzündliche als auch fibrotische Strukturen dar.

Ausschließlich fibrotische Veränderungen konnten in der Sonografie bei den untersuchten Patienten nicht festgestellt werden.

4.2.1.1 ÜBEREINSTIMMUNGEN ZWISCHEN MRT, ENDOSKOPIE UND SONOGRAFIE

Die Befunde des MRT und der Endoskopie stimmten bei 63% (19/30) überein, bei 37% (11/30) gab es Differenzen zwischen den Befunden.

Bei 83% (30/36) stimmten die Befunde aus MRT und Sonografie überein, bei 17% (6/36) zeigten die Untersuchungen verschiedene Ergebnisse.

Bei 22 Patienten wurden zum Zeitpunkt des MRT alle drei Untersuchungen durchgeführt. Vergleicht man hier die Befunde der Endoskopie mit denen der Sonografie, so stimmten bei 68% (15/22) die Ergebnisse überein, bei 32% (7/22) kam es zu unterschiedlichen Ergebnissen (siehe Tabelle 9).

MRT – Endoskopie (30)		MRT – Sonografie (36)		Endoskopie – Sonografie (22)	
überein- stimmend	different	überein- stimmend	different	überein- stimmend	different
63 % (19)	37 % (11)	83 % (30)	17 % (6)	68 % (15)	32 % (7)

TABELLE 9: ÜBEREINSTIMMUNGEN DER BEFUNDE VON MRT – SONOGRAFIE, MRT – ENDOSKOPIE, SONOGRAFIE – ENDOSKOPIE (IN PROZENT UND ABSOLUTEN ZAHLEN)

4.2.1.2 WANDVERÄNDERUNGEN IM MRT INSGESAMT UND INNERHALB DER GRUPPEN

Von den 50 untersuchten Patienten zeigte das MRT in 20% (10/50) der Fälle einen unauffälligen Befund, bei 70% (35/50) zeigten sich entzündliche Veränderungen, bei 6% (3/50) fibrotische Veränderungen und bei 4% (2/50) sowohl entzündliche als auch fibrotische Strukturen.

In Gruppe A (OP) gab es keine unauffälligen MRT-Befunde. Bei 84% der Patienten (11/13) zeigten sich entzündliche Veränderungen, bei 8% (1/13) fibrotische Strukturen und bei weiteren 8% (1/13) sowohl entzündliche als auch fibrotische Veränderungen. In Gruppe B (medikamentöse Eskalation) erbrachte das MRT in 25% (5/20) unauffällige Befunde, 60% der Patienten (12/20) zeigten im MRT entzündliche Veränderungen, 10% (2/20) fibrotische Strukturen und 5% (1) entzündliche und fibrotische Strukturen. Grund dafür, dass sich in dieser Gruppe drei Patienten befanden, deren MRT unter anderem fibrotische Wandveränderungen zeigten, lag daran, dass es sich bei ihnen bereits um einen komplizierten Verlauf ihres MC mit mehrfachen Voroperationen handelte.

In Gruppe C (keine Therapieveränderung) zeigten sich 29% (5/17) der MRT-Befunde als unauffällig und 71% (12/17) mit entzündlichen Strukturen. Fibrotische Befunde gab es in dieser Gruppe keine (siehe Tabelle 11).

Wand- Veränderung	Insgesamt	Gruppe A: OP	Gruppe B: Medikamen- töse Eskala- tion	Gruppe C: Keine Therapie- Veränderung
Unauffällig	20 % (10)	0 %	25 % (5)	29 % (5)
Entzündlich	70 % (35)	84 % (11)	60 % (12)	71 % (12)
Fibrotisch	6 % (3)	8 % (1)	10 % (2)	0 %
entzündlich + fibrotisch	4 % (2)	8 % (1)	5 % (1)	0 %

TABELLE 10: WANDVERÄNDERUNG IM MRT: AUSGEWERTET ANHAND EIGENER KRITERIEN FÜR ALLE PATIENTEN UND UNTERTEILT NACH GRUPPE A (OP), GRUPPE B (MEDIKAMENTÖSE ESKALATION) UND GRUPPE C (KEINE THERAPIEVERÄNDERUNG) (IN PROZENT UND ABSOLUTEN ZAHLEN)

4.2.2 ENTZÜNDUNGSAKTIVITÄT ANHAND DES CDAI UND CRP IM VERLAUF

4.2.2.1 CDAI INSGESAMT

Der CDAI lag zum Zeitpunkt des MRT durchschnittlich bei 256 und wies somit eine moderate Aktivität auf (Range: 44-582; Median: 248; n=50). Nach drei Monaten sank er durchschnittlich auf 169, was einer leichten Aktivität und einem Ansprechen entsprach (Range: 33-441; Median: 146; n=50). Dieses Absinken war hoch signifikant ($p<0,001$). Nach sechs Monaten betrug der durchschnittliche CDAI 146, was eine Remission anzeigte (Range: 44-345; Median: 127; n=45). Auch hier lag ein hoch signifikantes Absinken im Vergleich zum initialen CDAI vor ($p<0,001$). Nach zwölf Monaten betrug der Mittelwert des CDAI 160 und entsprach somit wieder einer leichten Aktivität (Range: 34-402; Median: 124; n=43). Im Vergleich zum CDAI zum Zeitpunkt des MRT lag jedoch weiterhin ein hoch signifikantes Absinken ($p<0,001$) und insgesamt ein Ansprechen der Therapie vor (siehe Abbildung 9).

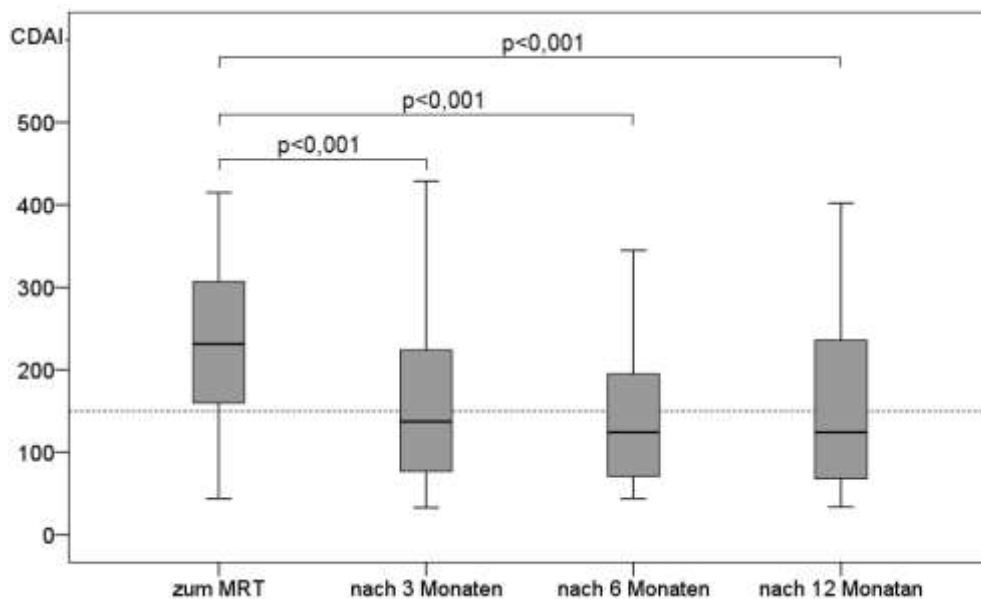


ABBILDUNG 9: CDAI ALLER PATIENTEN ZUM MRT, NACH 3,6 UND 12 MONATEN

4.2.2.2 CRP INSGESAMT

Das CRP lag zum Zeitpunkt des MRT bei allen Patienten durchschnittlich bei 51 mg/l (Range: 1-259; Median: 11; n=48). Nach drei Monaten lag der Durchschnitt bei 22 mg/l (Range: 1-294; Median: 6; n=48), es handelte sich um ein sehr signifikantes Absinken ($p<0,01$). Nach sechs Monaten befand sich das CRP durchschnittlich bei 10 mg/l (Range: 1-33; Median: 7; n=38). Im Vergleich zum Zeitpunkt des MRT war der Unterschied ebenfalls sehr signifikant ($p<0,01$). Und nach zwölf Monaten lag das CRP bei 11 mg/l (Range: 1-62; Median: 5; n=38). Verglichen mit dem initialen CRP war dieser Wert noch immer signifikant kleiner ($p<0,05$) (siehe Abbildung 10).

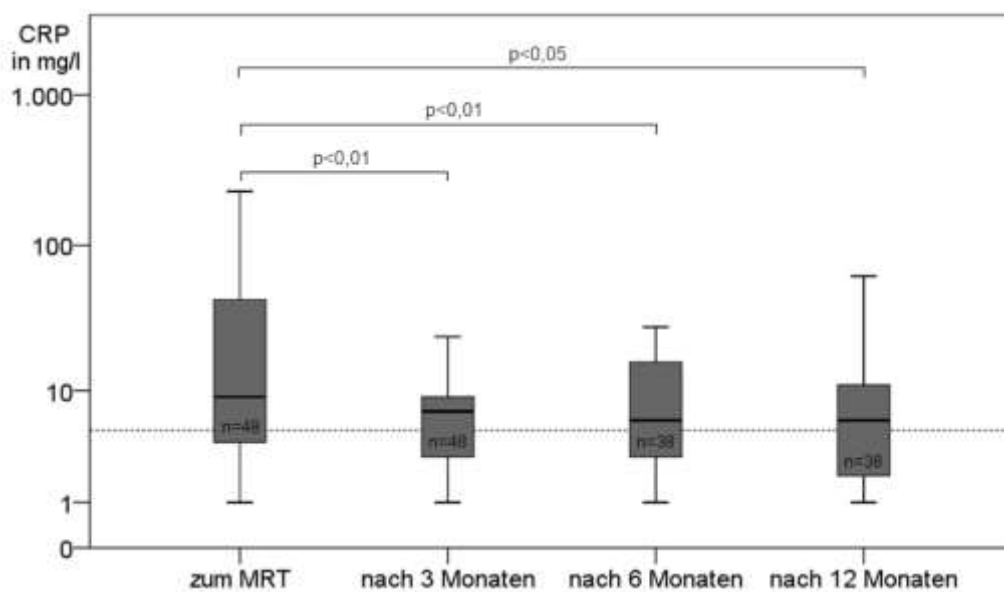


ABBILDUNG 10: CRP (IN LOGARITHMISCHER DARSTELLUNG) ALLER PATIENTEN ZUM MRT, NACH 3, 6 UND 12 MONATEN

4.2.3 GRUPPE A: OP

Bei 13 Patienten mit einer mittleren Erkrankungsdauer von acht Jahren (Range: 0-18) wurde sich für eine Operation entschieden. Von ihnen waren sechs Patienten (46%) bereits voroperiert.

4.2.3.1 CDAI IN GRUPPE A

Zum Zeitpunkt des MRT hatten die Patienten, bei denen sich anschließend für eine OP entschieden wurde, im Durchschnitt einen im Vergleich zum Gesamtdurchschnitt hohen CDAI von 346, was eine moderate Aktivität darstellte (Range: 168-582; Median: 368; n=13). Es lag bei allen Patienten ein aktiver Crohn vor. Bei der ersten Kontrolle nach der OP, nach drei Monaten, lag der CDAI durchschnittlich bei 106 und die Patienten befanden sich im Durchschnitt in Remission (Range: 52-211; Median: 78; n=13). Ein Absinken von hoher Signifikanz ($p<0,001$) konnte nachgewiesen werden. Von diesen 13 Patienten befanden sich zehn Patienten (77%) in Remission und drei Patienten (23%) zeigten ein Ansprechen gegenüber dem Ausgangswert. Nach sechs Monaten betrug der mittlere CDAI 126. Die Patienten waren im Durchschnitt weiterhin in Remission (Range: 45-330; Median: 97; n=11). Verglichen mit dem initialen CDAI kam es zu einem sehr signifikanten Absinken ($p<0,01$). Von diesen elf Patienten befanden sich neun Patienten (82%) weiterhin in Remission, bei zwei Patienten (18%) lag bereits wieder ein aktiver Crohn vor. Zwölf Monate nach dem MRT lag der durchschnittliche CDAI bei 133. Auch zu diesem Zeitpunkt befanden sich die Patienten durchschnittlich

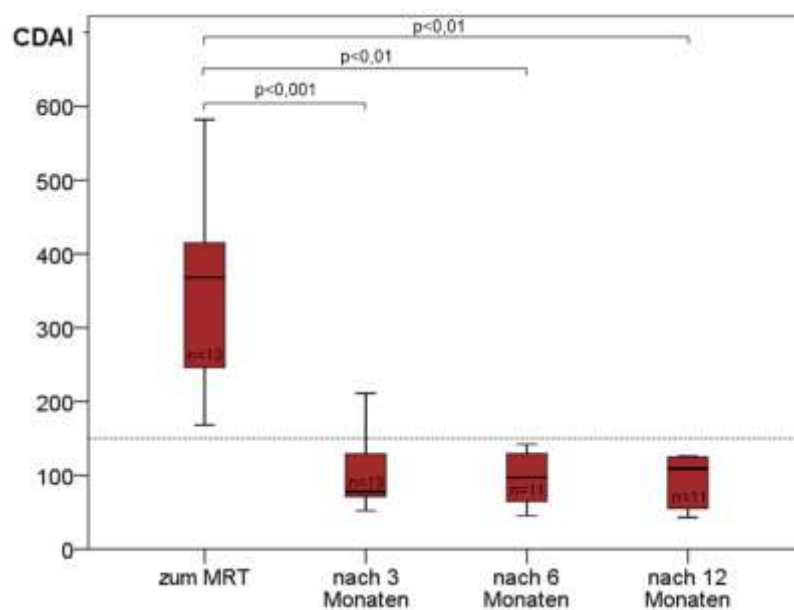


ABBILDUNG 11: CDAI DER GRUPPE A (OP) ZUM MRT, NACH 3, 6 UND 12 MONATEN

noch in Remission (Range: 43-402; Median: 109; n=11). Weiterhin bestand ein sehr signifikanter Unterschied ($p<0,01$) im Vergleich zum CDAI zum Zeitpunkt des MRT ($p<0,01$). Von diesen elf Patienten befanden sich neun Patienten (82%) in Remission, bei zwei Patienten (18%) bestand ein aktiver Crohn (siehe Abbildung 11).

4.2.3.2 CRP IN GRUPPE A

Das durchschnittliche CRP lag bei den Patienten aus der Gruppe A zum Zeitpunkt des MRT bei 112 mg/l (Range: 4-229; Median: 128; n=12). Drei Monate nach der OP lag das CRP durchschnittlich bei 9 mg/l (Range: 1-30; Median: 7; n=11). Dieses Absinken war signifikant ($p<0,05$). Nach sechs Monaten betrug das CRP im Durchschnitt 10 mg/l (Range: 1-24, Median: 7; n=9). Der Wert war damit ebenfalls signifikant niedriger im Vergleich zum initialen CRP ($p<0,05$). Nach zwölf Monaten lag das durchschnittliche CRP bei 5 mg/l (Range: 1-16; Median: 4; n=8). Aufgrund der zu kleinen Gruppe konnte in diesem Fall keine Signifikanz mehr errechnet werden (siehe Abbildung 12).

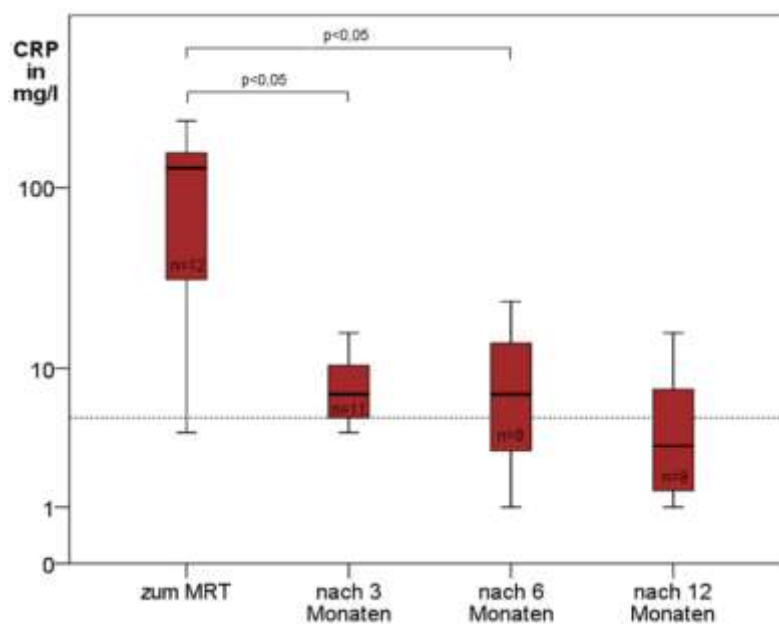


ABBILDUNG 12: CRP (IN LOGARITHMISCHER DARSTELLUNG) DER GRUPPE A (OP) ZUM MRT, NACH 3, 6 UND 12 MONATEN

4.2.3.3 OP-INDIKATION IN GRUPPE A

Die Indikationen zur OP ließen sich in zwei Kategorien zusammenfassen. Vier Patienten (31%) wurden aufgrund einer Komplikation, also einer Fistelung, einer Abszedierung oder eines Konglomerattumors operiert. Bei neun Patienten (69%) war eine luminale Stenose die Indikation zur OP. Dies führte in sieben Fällen zu einer Ileozökalresektion und in zwei Fällen handelte es sich um eine Anastomosenresektion der Ileozökalregion.

Die Patienten, die aufgrund einer Komplikation operiert wurden, hatten zum Zeitpunkt des MRT einen durchschnittlichen CDAI von 429 und zeigten somit eine moderate Aktivität (Range: 339-582; Median: 397; n=4). Alle vier Patienten waren in einem aktiven Schub. Nach drei Monaten betrug der CDAI durchschnittlich 122 (Range: 63-196; Median: 115; n=4). Von diesen vier Patienten befanden sich zwei (50%) in Remission, zwei Patienten (50%) zeigten ein Ansprechen. Nach sechs Monaten lag der CDAI im Durchschnitt bei 79 (Range: 45-109; Median: 80; n=4). Alle vier Patienten waren zu diesem Zeitpunkt in Remission. Nach zwölf Monaten befand sich der CDAI durchschnittlich bei 81 (Range: 43-114; Median: 83; n=4). Es befanden sich ebenfalls alle vier Patienten in Remission. Durchschnittlich lag bei allen Patienten den gesamten Beobachtungszeitraum eine Remission vor.

Bei den Patienten, die aufgrund einer luminalen Stenose operiert wurden, betrug der CDAI zum Zeitpunkt des MRT im Durchschnitt 309, zeigte also ebenfalls eine moderate Aktivität (Range: 168-434; Median: 295; n=9). Alle neun Patienten befanden sich zu diesem Zeitpunkt in einem aktiven Schub. Nach drei Monaten sank der CDAI auf im Durchschnitt 98 (Range: 52-211; Median: 78; n=9). Von diesen neun Patienten gelangten acht Patienten (89%) in Remission, einer (11%) zeigte ein Ansprechen der Therapie. Nach sechs Monaten lag der CDAI durchschnittlich bei 153 (Range: 64-330; Median: 117; n=7). Von diesen sieben Patienten waren fünf (71%) in Remission, zwei Patienten (29%) zeigten erneut einen aktiven Crohn. Nach zwölf Monaten lag der CDAI im Durchschnitt bei 163 (Range: 52-402; Median: 124; n=7). Von diesen sieben Patienten befanden sich weiterhin fünf (71%) in Remission und zwei (29%) in einem akuten Schub (siehe Abbildung 13A).

Das CRP der Patienten, die aufgrund einer Komplikation operiert wurden, lag zum Zeitpunkt des MRT im Durchschnitt bei 164 mg/l (Range: 97-229; Median: 165; n=4); nach drei Monaten bei 12 mg/l (Range: 4-30; Median: 8; n=4); nach sechs Monaten

bei 10 mg/l (Range: 3-19; Median: 10; n=4) und nach zwölf Monaten bei 5 mg/l (Range: 2-11; Median: 2; n=3).

Bei beiden Patienten, die aufgrund einer luminalen Stenose operiert wurden, betrug das CRP zum Zeitpunkt des MRT durchschnittlich 86 mg/l (Range: 4-163; Median: 113; n=8), nach drei Monaten 8 mg/l (Range: 1-16; Median: 5; n=7), nach sechs Monaten 10 mg/l (Range: 1-24; Median: 7; n=5) und nach zwölf Monaten 6 mg/l (Range: 1-16; Median: 5; n=5) (siehe Abbildung 13B).

Ein Nachweis eines signifikanten Unterschiedes anhand des CDAI oder CRP zwischen den Indikationen für eine OP gelang nicht. Es zeigte sich jedoch eine Tendenz, dass Patienten, die aufgrund einer Komplikation operiert wurden, initial höhere CDAI-Werte hatten und – gemessen am CDAI - länger von dem Eingriff profitierten.

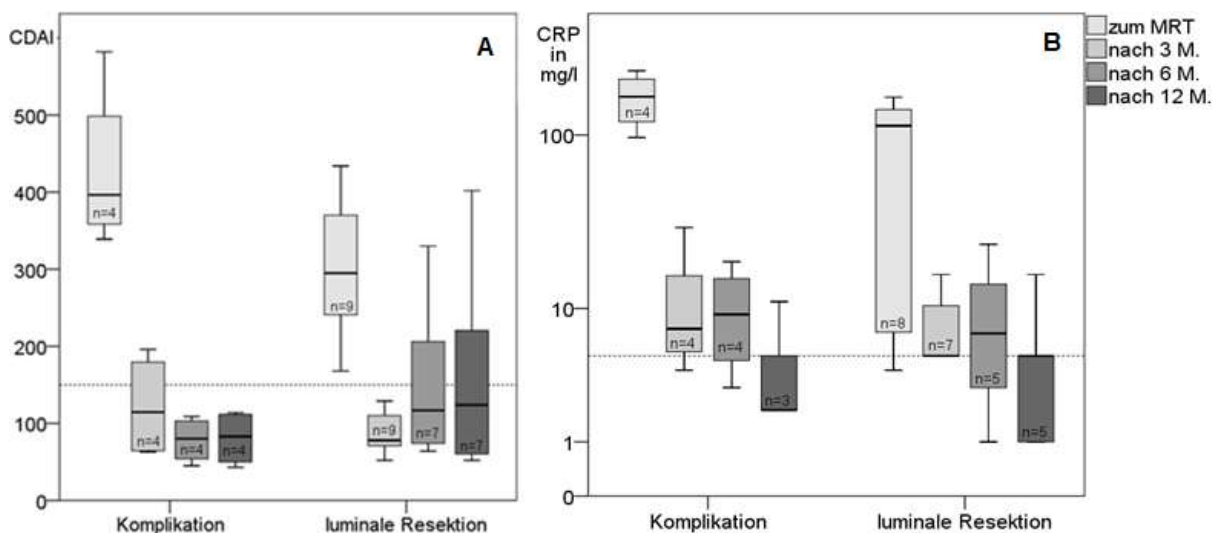


ABBILDUNG 13: CDAI (A) UND CRP (IN LOGARITHMISCHER DARSTELLUNG) (B) DER PATIENTEN DER GRUPPE A, ZUM MRT, NACH 3, 6 UND 12 MONATEN (M.), UNTERTEILT NACH INDIKATION ZUR OP (KOMPLIKATION ODER LUMINALE RESEKTION)

POSTOPERATIVE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE IN GRUPPE A

Ein Teil der Patienten erhielt im Anschluss an die OP zusätzlich eine medikamentöse Therapie. In beiden Gruppen, also mit und ohne medikamentöse Therapie, konnte so im Durchschnitt eine Remission über mindestens ein Jahr erzielt werden. Ob sich für oder gegen eine zusätzliche medikamentöse Therapie entschieden wurde, richtete sich in unserer Klinik nach dem präklinischen, individuellen Verlauf der Patienten, weniger nach einer definierten Risikostratifizierung, wie sie in der POCER-Studie angewendet wurde (Cruz et al. 2015b).

Sieben der 13 Patienten (54%) blieben nach der OP ohne medikamentöse Therapie. Von ihnen befanden sich zum Zeitpunkt des MRT alle in einem aktiven Schub ihres MC. Der CDAI lag im Durchschnitt bei 316 (Range: 168-434; Median: 339; n=7). Nach drei Monaten gelangten sechs von sieben Patienten in Remission (86%), einer zeigte ein Ansprechen (14%). Der CDAI betrug durchschnittlich 91 (Range: 52-163; Median: 78; n=7). Nach sechs Monaten befanden sich vier von fünf Patienten in Remission (80%) und einer im aktiven Schub (20%). Der CDAI lag im Durchschnitt bei 112 (Range: 63-270; Median: 65; n=5). Nach zwölf Monaten waren fünf von sechs Patienten in Remission (83%) und einer im aktiven Schub (17%). Durchschnittlich lag der CDAI bei 122 (Range: 53-315; Median: 91; n=6).

Die anderen sechs der 13 Patienten (46%) wurden postoperativ medikamentös eingestellt. Sie erhielten Azathioprin oder einen TNF- α -Blocker. Alle sechs Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des MRT in einem aktiven Schub. Der durchschnittliche CDAI lag bei 381 (Range: 237-582; Median: 374; n=6). Nach drei Monaten gelangten vier der sechs Patienten in Remission (67%), bei zwei Patienten zeigte sich ein Ansprechen der Therapie (33%). Im Durchschnitt lag der CDAI bei 121 (Range: 66-211; Median: 92; n=6). Nach sechs Monaten waren fünf der sechs Patienten in Remission (83%) und ein Patient im aktiven Schub (17%). Durchschnittlich lag der CDAI bei 138 (Range: 45-330; Median: 113; n=6). Nach zwölf Monaten befanden sich vier von fünf Patienten in Remission (80%) und einer im akuten Schub (20%). Der CDAI lag durchschnittlich bei 146 (Range: 43-402; Median: 109; n=5) (Siehe Abbildung 14A).

Der CRP-Wert der Patienten ohne postoperative medikamentöse Therapie lag zum Zeitpunkt des MRT durchschnittlich bei 88 mg/l (Range: 4-184; Median: 121; n=7), nach drei Monaten bei 11 mg/l (Range: 4-30; Median: 7; n=6), nach sechs Monaten

bei 11 mg/l (Range: 7-14; Median: 12; n=3) und nach zwölf Monaten bei 8 mg/l (Range: 2-16; Median: 5; n=3) (Siehe Abbildung 14B).

Bei den Patienten mit postoperativer medikamentöser Therapie lag der CRP-Wert zum Zeitpunkt des MRT durchschnittlich bei 146 mg/l (Range: 97-229; Median: 135; n=5), nach drei Monaten bei 7 mg/l (Range: 1-16; Median: 7; n=5), nach sechs Monaten bei 10 mg/l (Range: 1-24; Median: 5; n=6) und nach zwölf Monaten bei 4 mg/l (Range: 1-11; Median: 2; n=5) (siehe Abbildung 14B).

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen lässt sich weder anhand des CDAI noch anhand des CRP nachweisen.

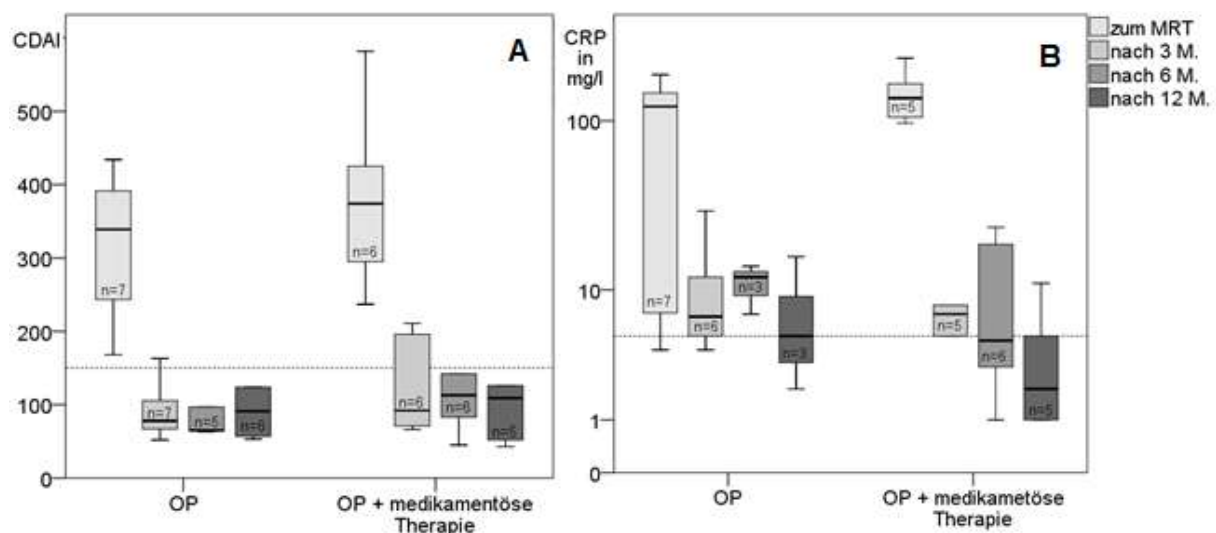


ABBILDUNG 14: CDAI (A) UND CRP (IN LOGARITHMISCHER DARSTELLUNG) (B) DER PATIENTEN AUS GRUPPE A (OP) ZUM MRT, NACH 3, 6 UND 12 MONATEN, UNTERTEILT DANACH, OB SIE POSTOPERATIV EINE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE ERHIELTEN ODER NICHT

4.2.3.4 INDIKATION ZUM MRT IN GRUPPE A

Die 13 Patienten der Gruppe A wurden nach der Indikation für das MRT unterteilt. Bei fünf Patienten (38%) bestand die Frage nach einem akuten Schub ohne vorherige medikamentöse Therapie und bei acht Patienten (62%) bestand der Verdacht auf ein medikamentöses Therapieversagen.

Die Patienten, die ihr MRT mit der Frage nach einem akuten Schub ohne aktuelle medikamentöse Therapie erhielten, hatten zum Zeitpunkt des MRT durchschnittlich einen CDAI von 349 und zeigten somit eine moderate Aktivität (Range: 168-434; Median: 378; n=5). Alle fünf Patienten befanden sich in einem aktiven Schub. Nach drei Monaten betrug der CDAI durchschnittlich 87 (Range: 52-163; Median: 71; n=5). Von diesen fünf Patienten befanden sich vier (80%) in Remission, ein Patient (20%) zeigte ein Ansprechen. Nach sechs Monaten lag der durchschnittliche CDAI weiterhin bei 87 (Range: 45-142; Median: 81; n=4). Alle vier Patienten befanden sich zu diesem Zeitpunkt in Remission. Nach zwölf Monaten lag der CDAI durchschnittlich bei 75 (Range: 43-114; Median: 68; n=3). Es befanden sich weiterhin alle drei Patienten in Remission. Somit lag den gesamten Beobachtungszeitraum bei allen Patienten eine Remission vor.

Bei den Patienten, die bei Verdacht auf ein medikamentöses Therapieversagen ihr MRT erhielten, lag der CDAI zum Zeitpunkt des MRT durchschnittlich bei 344, womit der MC der Patienten im Durchschnitt eine moderate Aktivität zeigte (Range: 237-582; Median: 332; n=8). Alle acht Patienten befanden sich zu diesem Zeitpunkt in einem aktiven Schub. Nach drei Monaten sank der CDAI auf durchschnittlich 117 (Range: 63-211; Median: 94; n=8). Von diesen acht Patienten gelangten sechs (75%) in Remission, zwei Patienten (25%) zeigte ein Ansprechen der Therapie. Nach sechs Monaten lag der durchschnittliche CDAI bei 148 (Range: 63-330; Median: 109; n=7). Von diesen sieben Patienten waren fünf (71%) in Remission, zwei Patienten (29%) zeigten erneut einen aktiven Crohn. Nach zwölf Monaten lag der CDAI im Durchschnitt bei 155 (Range: 52-402; Median: 117; n=8). Von diesen acht Patienten befanden sich sechs (75%) in Remission und zwei Patienten (25%) weiterhin in einem akuten Schub (siehe Abbildung 15A).

Der CRP-Wert war bei den Patienten, die mit der Frage nach einem akutem Schub ohne vorherige medikamentöse Therapie ihr MRT erhielten, zum Zeitpunkt des MRT im Durchschnitt 132 mg/l (Range: 5-229; Median: 143; n=5); nach drei Monaten 14

mg/l (Range: 5-30; Median: 7; n=3); nach 6 Monaten 18 mg/l (Range: 12-24; Median: 19; n=3) und nach zwölf Monaten 11 mg/l (Range: 11-11; Median: 11; n=1).

Bei den Patienten, die ihr MRT bei Verdacht auf ein medikamentöses Therapieversagen erhielten, lag der CRP-Wert zum Zeitpunkt des MRT durchschnittlich bei 98 mg/l (Range: 4-184; Median: 105; n=7); nach drei Monaten bei 8 mg/l (Range: 1-16; Median: 7; n=8), nach sechs Monaten bei 6 mg/l (Range: 1-14; Median: 5; n=6) und nach zwölf Monaten bei 5 mg/l (Range: 1-16; Median: 2; n=7). Ein signifikanter Unterschied des CRP ließ sich zwischen beiden Gruppen zum Zeitpunkt sechs Monate nach MRT nachweisen. Die Patienten, die ihr MRT aufgrund des Verdachtes eines medikamentösen Therapieversagens bekamen, hatten zu diesem Zeitpunkt signifikant ($p < 0,05$) niedrigere CRP-Werte als die Patienten, die ihr MRT mit der Frage nach einem akuten Schub ohne aktuelle medikamentöse Therapie erhielten (siehe Abbildung 15B).

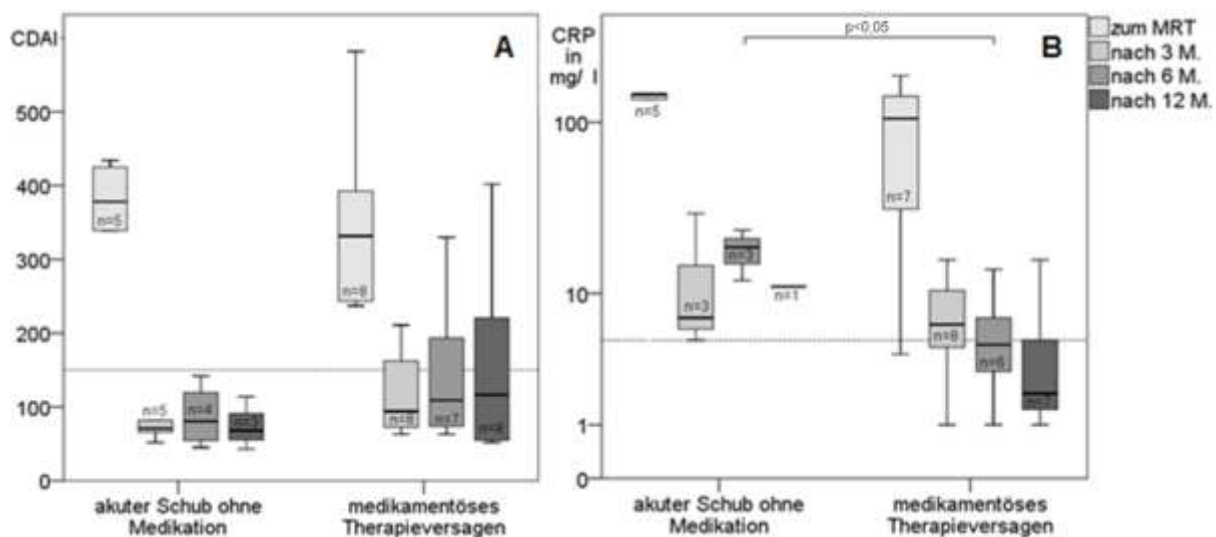


ABBILDUNG 15: CDAI (A) UND CRP (IN LOGARITHMISCHER DARSTELLUNG) (B) DER PATIENTEN DER GRUPPE A (OP) ZUM MRT, NACH 3, 6 UND 12 MONATEN, UNTERTEILT NACH INDIKATION ZUM MRT (AKUTER SCHUB OHNE MEDIKATION ODER MEDIKAMENTÖSES THERAPIEVERSAGEN)

4.2.4 GRUPPE B: MEDIKAMENTÖSE ESKALATION

Bei 20 Patienten wurde sich im Anschluss an das MRT entschieden ihre medikamentöse Therapie zu eskalieren. Zehn von ihnen hatten vor dem MRT keine medikamentöse Therapie ihres MC. Von ihnen wurde ein Patient (10%) auf Budesonid / 5-ASA, ein Patient (10%) auf Azathioprin / MTX, fünf Patienten (50%) auf ein Biologikum und drei Patienten (30%) auf ein Biologikum + Azathioprin / MTX eingestellt. Vier Patienten wurden vor ihrem MRT mit Budesonid / 5-ASA therapiert. Von ihnen wurden zwei Patienten (50%) auf Azathioprin / MTX, ein Patient (25%) auf ein Biologikum und ein Patient (25%) auf ein Biologikum + Azathioprin / MTX neu eingestellt. Drei Patienten bekamen vor dem MRT eine Therapie mit Azathioprin / MTX. Bei einem Patienten (33%) wurde die Therapie auf ein Biologikum und bei zwei Patienten (67%) auf ein Biologikum + Azathioprin / MTX eskaliert. Drei Patienten erhielten vor ihrem MRT ein Biologikum und wurden nach dem MRT auf ein anderes Biologikum umgestellt.

4.2.4.1 CDAI IN GRUPPE B

Zum Zeitpunkt des MRT lag der durchschnittliche CDAI dieser Patienten bei 267 und zeigte somit eine moderate Aktivität (Range: 51-473; Median: 273; n=20). Es befanden sich 19 der 20 Patienten (95%) in einem aktiven Schub ihres MC, einer von ihnen (5%) war laut CDAI in Remission. Nach drei Monaten lag der Mittelwert des CDAI bei 193, was eine leichte Aktivität darstellte (Range: 61-441, Median: 151; n=20). Im Durchschnitt wurde ein Ansprechen der Therapie und ein signifikanter Abfall ($p<0,05$) im Vergleich zum Zeitpunkt des MRT erzielt. Von diesen 20 Patienten gelangten zehn in Remission (50%), zwei zeigten ein Ansprechen der Therapie (10%) und acht Patienten befanden sich weiterhin in einem aktiven Schub (40%). Nach sechs Monaten lag der durchschnittliche CDAI bei 147. Die Patienten befanden sich somit zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich in Remission (Range: 48-266; Median: 133; n=17). Das Absinken des CDAI im Vergleich zum initialen Wert war hoch signifikant ($p<0,001$). Von diesen 17 Patienten waren neun in Remission (53%), fünf Patienten zeigten ein Ansprechen der Therapie (29%) und bei drei Patienten lag weiterhin ein aktiver Schub vor (18%). Nach zwölf Monaten betrug der CDAI im Durchschnitt 180, die Patienten zeigen nun im Durchschnitt wieder eine leichte Aktivität. Im Vergleich zu den Werten zum Zeitpunkt des MRT handelte es sich im Durchschnitt weiterhin um ein Ansprechen der Therapie (Range: 36-350; Median: 158; n=16). Dies ist jedoch nur eine Tendenz, eine

Signifikanz bestand nicht mehr. Von diesen 16 Patienten befanden sich sieben in Remission (44%), zwei zeigten ein Ansprechen der Therapie (12%) und sieben befanden sich bereits wieder in einem aktiven Schub (44%) (siehe Abbildung 16).

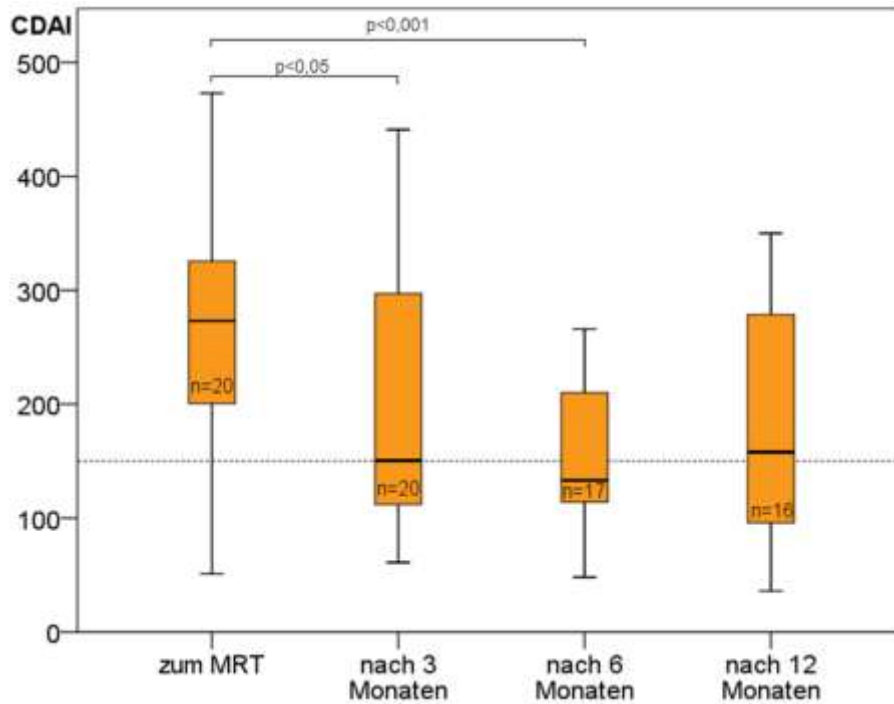


ABBILDUNG 16: CDAI DER PATIENTEN DER GRUPPE B (MEDIKAMENTÖSE ESKALATION) ZUM MRT, NACH 3, 6 UND 12 MONATEN

4.2.4.2 CRP IN GRUPPE B

Der CRP-Wert der Patienten, die eine medikamentöse Therapieeskalation erhielten, lag zum Zeitpunkt des MRT bei durchschnittlich 36 mg/l (Range: 1-259; Median: 15; n=20). Nach drei Monaten befand sich das CRP durchschnittlich bei 20 mg/l (Range: 1-140; Median: 6; n=20). Der CRP sank deutlich, diese Veränderung war jedoch nicht signifikant. Nach sechs Monaten lag er bei 13 mg/l (Range: 1-33; Median: 13; n=15). Im Vergleich zum initialen CRP ließ sich nun ein signifikanter Unterschied nachweisen ($p<0,05$). Nach zwölf Monaten befand sich das CRP durchschnittlich bei 18 mg/l (Range: 1-62; Median: 11; n=15). Insgesamt verbesserten sich die Werte nach Therapiebeginn und blieben auch im Verlauf unter den Ausgangswerten (siehe Abbildung 17).

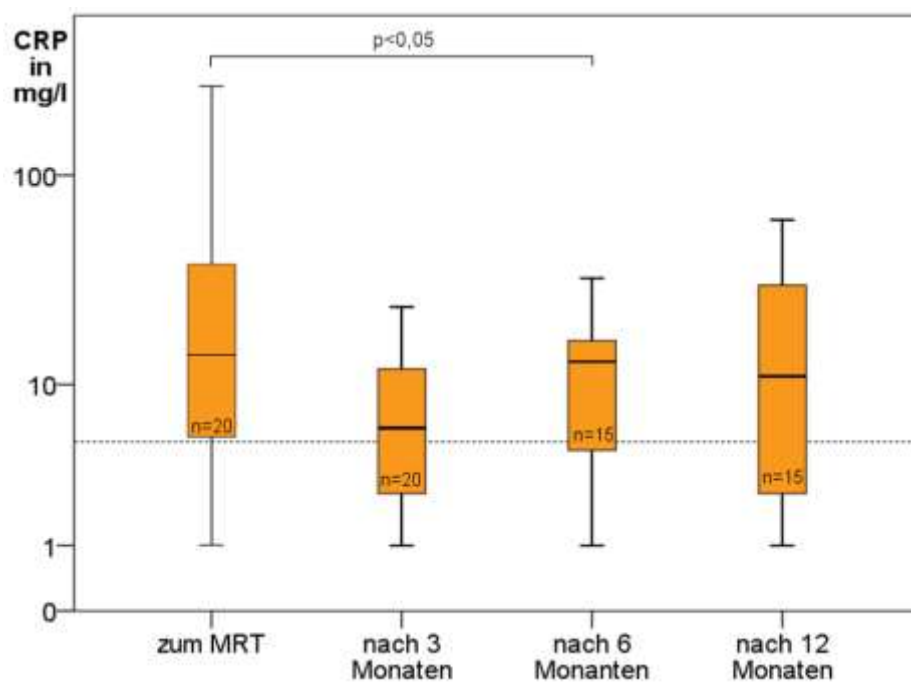


ABBILDUNG 17: CRP (IN LOGARITHMISCHER DARSTELLUNG) DER PATIENTEN DER GRUPPE B (ME-DIKAMENTÖSE ESKALATION) ZUM MRT, NACH 3, 6 UND 12 MONATEN

4.2.4.3 VERGLEICH DES CDAI UND CRP DER PATIENTEN DER GRUPPE B IN ABHÄNGIGKEIT DER KRANKHEITSDAUER

Bei den Patienten, die eine medikamentöse Eskalation erhielten, fiel auf, dass jene mit einer Krankheitsdauer von fünf Jahren oder weniger (9/20) anhand des CDAI ein langfristigeres Ansprechen der medikamentösen Therapie zeigen als Patienten mit einer bereits länger bestehenden Erkrankung (11/20).

Diese neun der insgesamt 20 Patienten, welche eine Krankheitsdauer von fünf Jahren oder weniger aufwiesen, hatten zum Zeitpunkt des MRT im Durchschnitt einen CDAI von 292, also durchschnittlich eine moderate Krankheitsaktivität (Range: 150-473; Median: 292; n=9). Es befanden sich alle Patienten in einem aktiven Schub. Nach drei Monaten lag der CDAI im Durchschnitt bei 181, es konnte insgesamt ein Ansprechen der Therapie erzielt werden, jedoch war weiterhin eine leichte Krankheitsaktivität nachweisbar (Range: 61-441; Median: 143; n=9). Von ihnen gelangten sechs Patienten (67%) in Remission, drei Patienten (33%) befanden sich weiterhin in einem aktiven Schub. Nach sechs Monaten hatten die Patienten einen CDAI-Mittelwert von 160 und zeigten damit weiterhin eine leichte Krankheitsaktivität bei insgesamt einem Ansprechen der Therapie im Vergleich zum Zeitpunkt des MRT (Range: 71-225; Median: 161; n=8). Von diesen acht Patienten befanden sich vier Patienten (50%) in Remission, drei Patienten (38%) zeigten ein Ansprechen der Therapie und ein Patient (12%) befand sich weiterhin im aktiven Schub. Nach zwölf Monaten lag der CDAI durchschnittlich bei 119, die Patienten befanden sich damit insgesamt in Remission. (Range: 36-252; Median: 111; n=7). Von diesen sieben Patienten waren fünf Patienten (72%) in Remission, ein Patient (14%) zeigte ein Ansprechen und ein Patient (14%) befand sich im aktiven Schub.

Die elf Patienten, die bereits eine Krankheitsdauer von über fünf Jahren nachwiesen, hatten zum Zeitpunkt des MRT einen durchschnittlichen CDAI von 247, bei ihnen lag damit ebenfalls eine moderate Krankheitsaktivität vor (Range: 51-410; Median: 260; n=11). Von diesen elf Patienten befand sich ein Patient (9%) in Remission und zehn Patienten (91%) im akuten Schub. Nach drei Monaten lag der mittlere CDAI bei 203, insgesamt bestand noch eine leichte Krankheitsaktivität jedoch noch kein Ansprechen der Therapie (Range: 97-329; Median: 164; n=11). Von diesen elf Patienten befanden sich nun vier Patienten (36%) in Remission, zwei Patienten (18%) zeigten ein Ansprechen der Therapie und fünf Patienten (46%) befanden sich weiterhin im akuten Schub. Nach sechs Monaten lag der durchschnittliche CDAI bei 136, die Patienten befanden

sich damit insgesamt in Remission (Range: 48-266; Median: 133; n=9). Von diesen neun Patienten waren fünf Patienten (55%) in Remission, zwei Patienten (22,5%) zeigten ein Ansprechen und zwei Patienten (22,5%) befanden sich in einem akuten Schub. Und nach zwölf Monaten lag der mittlere CDAI bereits wieder bei 227 und präsentierte damit erneut eine moderate Aktivität des MC (Range: 41-350; Median: 228; n=9). Von diesen neun Patienten befanden sich noch zwei Patienten (22%) in Remission, ein Patient (11%) zeigte ein Ansprechen und sechs Patienten (67%) befanden sich bereits wieder in einem akuten Schub.

Nach zwölf Monaten konnte anhand des CDAI ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden. Patienten mit einer Krankheitsdauer von fünf Jahren oder weniger hatten zu diesem Zeitpunkt im Durchschnitt signifikant niedrigere CDAI-Werte als Patienten mit einer bereits länger bestehenden Erkrankung (siehe Abbildung 18A).

Dieser Unterschied hinsichtlich des Ansprechens der medikamentösen Therapie in Abhängigkeit der Therapiedauer konnte anhand des CRP nicht dargestellt werden.

Der CRP-Wert lag bei den Patienten, welche eine Krankheitsdauer von fünf Jahren oder weniger aufwiesen, zum Zeitpunkt des MRT im Durchschnitt bei 57 mg/l (Range: 4-259; Median: 32; n=9); nach drei Monaten bei 24 mg/l (Range: 1-140; Median: 7; n=9); nach sechs Monaten bei 16 mg/l (Range: 4-33; Median: 15; n=8) und nach zwölf Monaten bei 21 mg/l (Range: 1-62; Median: 16; n=7).

Die Patienten, bei denen die Krankheit bereits seit über fünf Jahren bestand, hatten zum Zeitpunkt des MRT einen durchschnittlichen CRP-Wert von 18 mg/l (Range: 1-68; Median: 11; n=11); nach drei Monaten von 17 mg/l (Range: 1-133; Median: 4; n=11), nach sechs Monaten von 9 mg/l (Range: 1-23; Median: 6; n=7) und nach zwölf Monaten von 14 mg/l (Range: 1-40; Median: 10; n=8) (siehe Abbildung 18B).

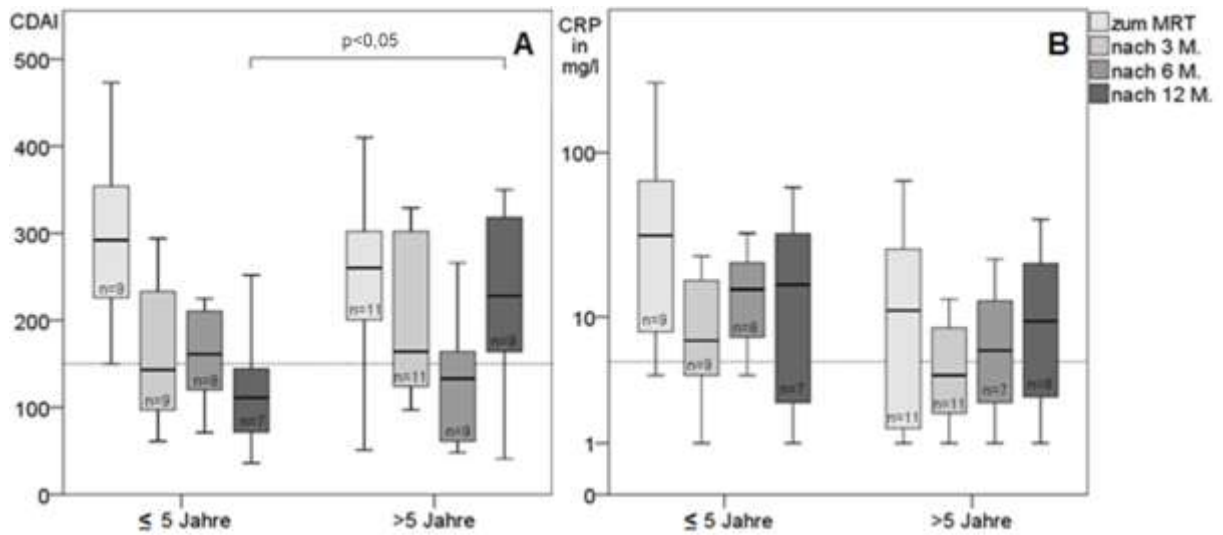


ABBILDUNG 18: CDAI (A) UND CRP (IN LOGARITHMISCHER DARSTELLUNG) (B) DER PATIENTEN DER GRUPPE B (MEDIKAMENTÖSE ESKALATION) ZUM MRT, NACH 3, 6 UND 12 MONATEN AUFGETEILT NACH KRAUKHEITSDAUER (≤ 5 JAHRE VS. > 5 JAHRE)

4.2.4.4 ANPASSUNG DER THERAPIE IN GRUPPE B ANHAND CDAI UND CRP

Von den 20 Patienten, bei denen sich zum Zeitpunkt des MRT für eine medikamentöse Eskalation entschieden wurde, musste bei drei Patienten (15%) diese Entscheidung revidiert werden. Zwei Patienten wurden nach drei Monaten operiert, einer nach sechs Monaten. Bei zwei Patienten war eine luminale Stenosesymptomatik der Grund für die OP. Ein Patient wurde aufgrund einer penetrierenden Komplikation operiert; er war bereits aufgrund seines MC voroperiert.

Bei diesen drei Patienten lag der CDAI zum Zeitpunkt des MRT im Durchschnitt bei 373, spiegelte somit eine deutliche moderate Aktivität wider (Range: 223-473; Median: 423; n=3). Es befanden sich alle drei Patienten in einem aktiven Schub. Nach drei Monaten lag der CDAI durchschnittlich bei 296, präsentierte damit insgesamt eine moderate Aktivität (Range: 148-441; Median: 300; n=3). Zu diesem Zeitpunkt befand sich ein Patient in Remission (33%) und zwei Patienten waren in einem aktiven Schub (67%); diese beiden wurden anschließend operiert. Nach sechs Monaten lag der CDAI durchschnittlich bei 174, was insgesamt eine leichte Aktivität darstellte (Range: 111-225; Median: 186; n=3). Es befanden sich zu diesem Zeitpunkt ein Patient in Remission (33%), zwei in einem aktiven Schub (67%). Von ihnen wurde anschließend ein Patient operiert, der andere Patient zeigte ein Ansprechen nach der OP, befand sich jedoch nicht in Remission. Nach zwölf Monaten war der CDAI im Durchschnitt bei 125, präsentierte damit insgesamt eine Remission (Range: 67-237; Median: 71; n=3). Zwei Patienten befanden sich nun in Remission (67%), einer befand sich erneut in einem aktiven Schub (33%) (siehe Abbildung 19A).

Das CRP lag zum Zeitpunkt des MRT im Durchschnitt bei 118 mg/l (Range: 28-259; Median: 68; n=3), nach drei Monaten durchschnittlich bei 52 mg/l (Range: 4-140; Median: 13; n=3), nach sechs Monaten bei 13 mg/l (Range: 1-33; Median: 6; n=3) und nach zwölf Monaten bei 22 mg/l (Range: 1-46; Median: 20; n=3). Das CRP zeigt zum Zeitpunkt des MRT deutlich erhöhte Werte. Diese sanken über den weiteren Verlauf deutlich ab, erreichen jedoch nicht die Norm (siehe Abbildung 19B).

Bei den 17 Patienten, bei denen die Therapieentscheidung für eine medikamentöse Eskalation beibehalten werden konnte, lag der durchschnittliche CDAI zum Zeitpunkt des MRT bei 249 und zeigt somit eine moderate Aktivität, welche insgesamt niedriger

war als bei den im Verlauf noch operierten Patienten (Range: 51-410; Median: 260; n=17). Von diesen 17 Patienten befanden sich zu diesem Zeitpunkt zwei Patienten (12%) in Remission, fünf Patienten (88%) zeigten einen aktiven Schub. Nach drei Monaten betrug der CDAI durchschnittlich 175, präsentierte somit insgesamt ein Ansprechen der Therapie bei noch milder Aktivität (Range: 61-329; Median: 143; n=17). Von diesen 17 Patienten befanden sich nun neun Patienten (53%) in Remission, zwei Patienten (12%) zeigten ein Ansprechen der Therapie und sechs Patienten (35%) befanden sich weiterhin im aktiven Schub. Nach sechs Monaten lag der CDAI durchschnittlich bei 143, die Patienten befanden sich damit insgesamt in Remission (Range: 48-266; Median: 132; n=16). Von diesen 16 Patienten waren neun Patienten (56%) in Remission, vier Patienten (25%) zeigten ein Ansprechen der Therapie und drei Patienten (19%) befanden sich im aktiven Schub. Nach zwölf Monaten lag der CDAI durchschnittlich bei 180 und stellte damit wieder eine milde Aktivität und kein Ansprechen in Bezug auf den initialen CDAI dar (Range: 36-350; Median: 158; n=16). Von diesen 16 Patienten befanden sich sieben Patienten (44%) in Remission, zwei Patienten (12%) zeigten ein Ansprechen und sieben Patienten (44%) befanden sich in einem akuten Schub (siehe Abbildung 19A).

Das CRP lag zum Zeitpunkt des MRT im Durchschnitt bei 21 mg/l (Range: 1-85; Median: 10; n=17), nach drei Monaten durchschnittlich bei 14 mg/l (Range: 1-133; Median: 5; n=17), nach sechs Monaten bei 11 mg/l (Range: 1-28; Median: 12; n=14) und nach zwölf Monaten bei 18 mg/l (Range: 1-62; Median: 11; n=15). Das CRP dieser Patienten war auch zum Zeitpunkt des MRT nur leicht erhöht, sank dann im Verlauf etwas ab, stieg aber bereits nach zwölf Monaten wieder an. Auch hier konnten im Durchschnitt keine Normwerte erzielt werden.

Die Patienten, die im Verlauf operiert werden mussten, hatten bereits zum Zeitpunkt des MRT ein signifikant höheres CRP ($p < 0,05$) als die Patienten, bei denen die medikamentöse Eskalation beibehalten werden konnte; ebenfalls hatten diese Patienten zum Zeitpunkt des MRT einen deutlich höheren CDAI, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (siehe Abbildung 19B).

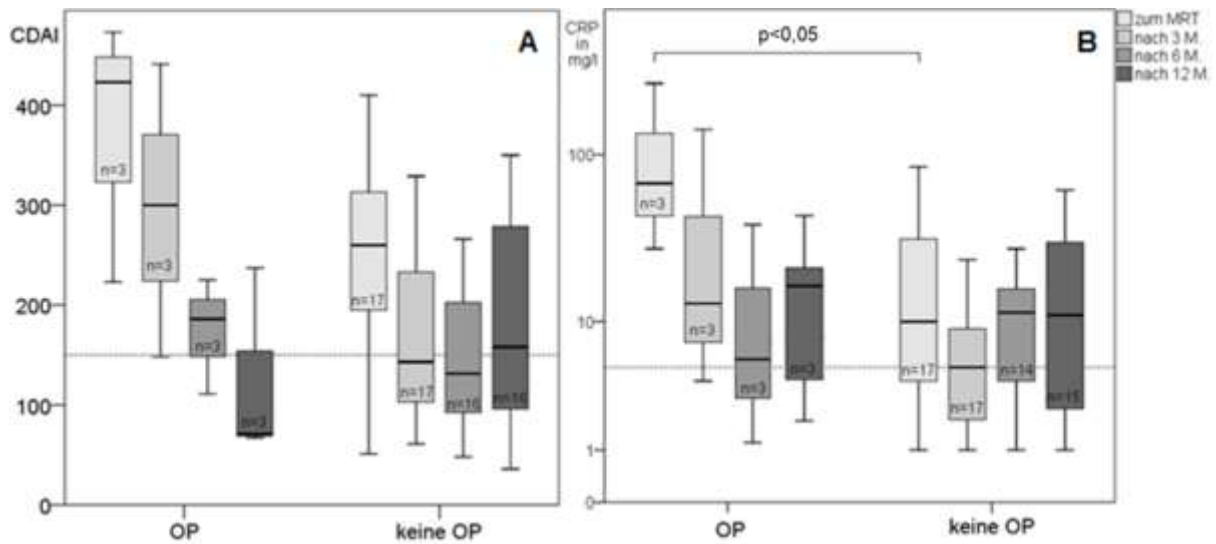


ABBILDUNG 19: CDAI (A) UND CRP (IN LOGARITHMISCHER DARSTELLUNG) (B) DER PATIENTEN DER GRUPPE B (MEDIKAMENTÖSE ESKALATION) ZUM MRT, NACH 3, 6 UND 12 MONATEN, AUFGETEILT DANACH, OB ES INNERHALB DES BEOBACHTUNGSZEITRAUMES ZU EINER OP KAM ODER NICHT

4.2.5 GRUPPE C: KEINE THERAPIEVERÄNDERUNG

Die Gruppe C umfasste 17 Patienten, bei denen sich im Anschluss an das MRT gegen eine Therapieveränderung entschieden wurde. Ihre durchschnittliche Erkrankungsdauer lag bei 12,5 Jahren (4-33). Von ihnen wurden bereits 71% (12 Patienten) mindestens einmal aufgrund ihres MC operiert.

4.2.5.1 CDAI IN GRUPPE C

Der CDAI der Patienten der Gruppe C lag im Durchschnitt bei 175 und präsentierte damit insgesamt eine milde Aktivität. (Range: 44-339; Median: 175; n=17). Von diesen 17 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des MRT sieben Patienten (41%) in Remission und zehn Patienten (59%) in einem akuten Schub. Nach drei Monaten lag der durchschnittliche CDAI bei 189 und stellte somit weiterhin eine milde Aktivität dar (Range: 33-429; Median: 181; n=17). Es waren weiterhin sieben Patienten (41%) in Remission und zehn Patienten (59%) in einem akuten Schub. Nach sechs Monaten lag der durchschnittliche CDAI bei 166 und präsentierte damit insgesamt weiterhin eine leichte Aktivität (Range: 44-345; Median: 137; n=14). Von diesen 14 Patienten befanden sich acht Patienten (57%) in Remission und sechs Patienten (43%) waren im aktiven Schub. Nach zwölf Monaten lag der CDAI im Durchschnitt bei 153. Die Patienten waren damit weiterhin in einer mild aktiven Phase ihres MC (Range: 34-392; Median: 100; n=9). Von ihnen waren sechs Patienten (67%) in Remission und drei Patienten (33%) im aktiven Schub. Anhand des CDAI befanden sich die Patienten somit sowohl zum Zeitpunkt des MRT als auch über den gesamten Beobachtungszeitraum durchschnittlich in einer leicht aktiven Phase ihres MC (siehe Abbildung 20).

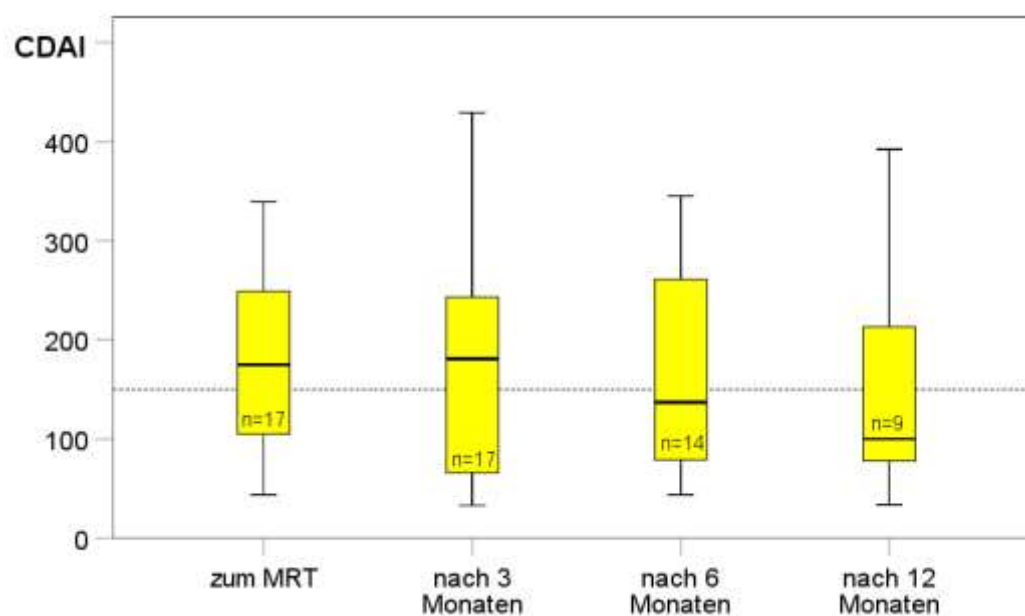


ABBILDUNG 20: CDAI DER GRUPPE C (KEINE THERAPIEVERÄNDERUNG) ZUM MRT, NACH 3, 6 UND 12 MONATEN

4.2.5.2 CRP IN GRUPPE C

Zum Zeitpunkt des MRT lag der CRP-Wert bei den Patienten, bei denen sich dafür entschieden wurde die aktuelle Therapie beizubehalten, durchschnittlich bei 24 mg/l (Range: 1-212; Median: 6; n=16); nach drei Monaten bei 33 mg/l (Range: 1-294; Median: 5; n=17), nach sechs Monaten bei 7 mg/l (Range: 1-24; Median: 4; n=11) und nach zwölf Monaten bei 9 mg/l (Range: 1-43; Median: 5; n=8). Somit zeigte auch das CRP den gesamten Beobachtungszeitraum über leicht erhöhte Werte, signifikante Unterschiede waren nicht nachweisbar (siehe Abbildung 21).

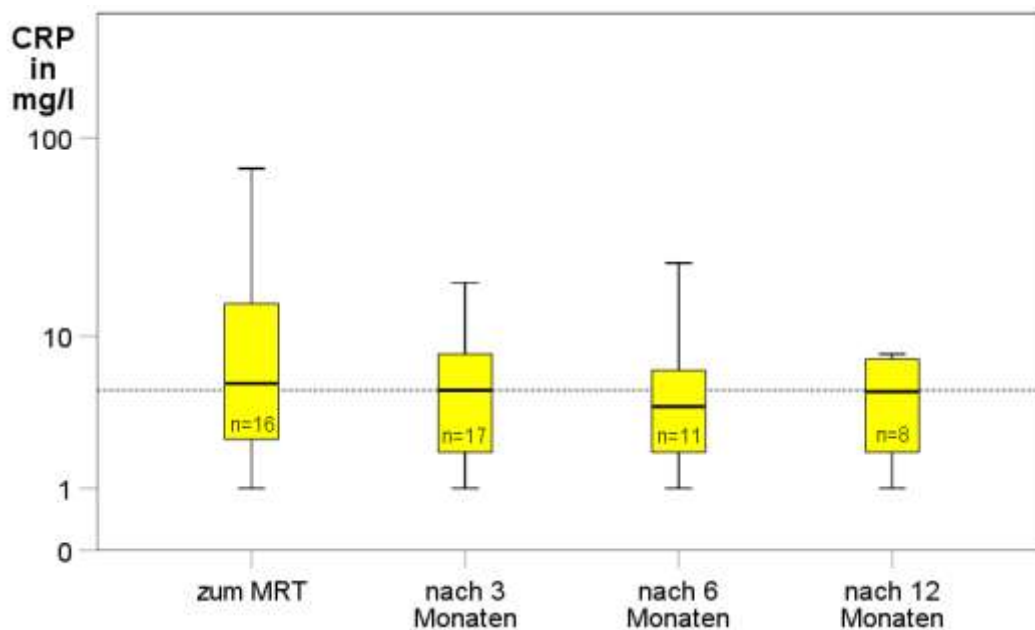


ABBILDUNG 21: CRP (IN LOGARITHMISCHER DARSTELLUNG) DER GRUPPE C (KEINE THERAPIEVERÄNDERUNG) ZUM MRT, NACH 3, 6 UND 12 MONATEN

4.2.5.3 ANPASSUNG DER THERAPIE IN GRUPPE C ANHAND CDAI UND CRP

Im Folgenden wurden die Patienten dieser Gruppe dahingehend miteinander verglichen, ob bei ihnen auch im Verlauf die Entscheidung keine Therapieveränderung durchzuführen beibehalten werden konnte oder ob sie sich doch innerhalb des Beobachtungszeitraumes einer medikamentösen Eskalation oder Operation unterziehen mussten.

Bei 17 Patienten wurde sich initial für die Beibehaltung der bestehenden Therapie entschieden. Während des Beobachtungszeitraumes wurde jedoch bei etwa der Hälfte der Patienten (acht Patienten, 47%) eine Therapieveränderung notwendig. Die Entscheidung fiel zumeist drei oder sechs Monate nach dem MRT. Fünf dieser acht Patienten wurden im Verlauf operiert – zwei aufgrund einer penetrierenden Komplikation, drei wegen einer Stenose. Bei zwei Patienten wurde sich zusätzlich für eine postoperative medikamentöse Therapie entschieden.

Bei drei der acht Patienten wurde eine medikamentöse Therapieeskalation eingeleitet. Zwei Patienten wurden auf ein Biologicum eingestellt, ein Patient erhielt Azathioprin. Bei neun Patienten (53%) wurde sich auch im weiteren Verlauf gegen eine Therapieveränderung entschieden. Von diesen Patienten wurden vier mit Azathioprin beziehungsweise Methotrexat und drei mit einem TNF- α -Blocker behandelt. Ein Patient erhielt eine duale Immunsuppression und ein Patient hatte keine spezifische MC-Therapie.

Bei den Patienten, bei denen sich während des Beobachtungszeitraumes doch für eine medikamentöse Eskalation oder eine Operation entschieden wurde, lag der CDAI zum Zeitpunkt des MRT durchschnittlich bei 195 und präsentierte damit eine milde Aktivität (Range: 56-307; Median: 193; n=8). Drei der Patienten befanden sich zu diesem Zeitpunkt in Remission (38%), fünf Patienten in einem aktiven Schub (62%). Nach drei Monaten lag der CDAI durchschnittlich bei 250, was insgesamt eine moderate Aktivität darstellte (Range: 50-429; Median: 234; n=8). Es befanden sich zwei Patienten in Remission (25%), sechs von ihnen waren in einem aktiven Schub (75%). Nach sechs Monaten lag der CDAI im Durchschnitt bei 195 und stellte damit wieder eine moderate Aktivität dar (Range: 85-345; Median: 152; n=8). Es waren drei Patienten in Remission (38%) und fünf in einem aktiven Schub (62%). Nach zwölf Monaten lag der Mittelwert des CDAI nun bei 151, zeigte damit insgesamt eine milde Aktivität (Range: 35-251;

Median: 146; n=8). Es befanden sich nun fünf Patienten in Remission, drei zeigten noch eine Aktivität.

Die Patienten, die auch während des gesamten Beobachtungszeitraumes keine Veränderung ihrer aktuellen Therapie benötigten, hatten zum Zeitpunkt des MRT durchschnittlich einen CDAI von 158 und repräsentierten damit eine milde Aktivität (Range: 44-339; Median: 175; n=9). Vier Patienten (44%) befanden sich in Remission und fünf Patienten (56%) in einem akuten Schub. Nach drei Monaten lag der CDAI im Durchschnitt bei 134, zeigte damit insgesamt eine Remission an (Range: 33-291; Median: 123; n=9). Von ihnen waren fünf Patienten (56%) in Remission, vier Patienten (44%) im akuten Schub. Nach sechs Monaten lag der CDAI durchschnittlich bei 125, damit waren die Patienten durchschnittlich in Remission (Range: 44-261; Median: 116; n=9). Es befanden sich sechs Patienten (67%) in Remission, drei Patienten (33%) im akuten Schub. Nach zwölf Monaten lag der durchschnittliche CDAI bei 164, repräsentierte somit insgesamt wieder eine milde Aktivität (Range: 34-392; Median: 109; n=8). Von diesen 8 Patienten befanden sich fünf Patienten (62%) in Remission, drei Patienten (38%) im akuten Schub.

Vergleicht man beide Gruppen miteinander so wird deutlich, dass der CDAI der Patienten, bei denen sich im Verlauf doch für eine Therapieveränderung (OP oder medikamentöse Eskalation) entschieden wurde, drei Monate nach dem MRT signifikant höher war ($p<0,05$) als bei den Patienten, bei denen die Therapie beibehalten wurde. Dies war der Zeitpunkt, an dem sich zumeist für ein neues Therapieschema entschieden wurde (siehe Abbildung 22A).

Schaut man sich die CRP-Werte der Patienten, die im Verlauf doch operiert werden mussten, sowie die Werte der Patienten, die während des Beobachtungszeitraumes ihre Therapie beibehalten konnten oder bei denen eine medikamentöse Eskalation eingeleitet werden musste, an lassen sich ebenfalls signifikante Unterschiede abbilden.

Bei den Patienten, die sich während des Beobachtungszeitraumes doch einer Operation unterziehen mussten, lag das CRP zum Zeitpunkt des MRT durchschnittlich bei 63 mg/l (Range: 1-212; Median: 24; n=5), nach drei Monaten bei 100 mg/l (Range: 1-294; Median: 12; n=5), nach sechs Monaten bei 10 mg/l (Range: 1-22; Median: 4; n=5) und nach zwölf Monaten bei 5 mg/l (Range: 1-9; Median: 3; n=5). Der CRP-Wert sank nach sechs Monaten, also nachdem die meisten Patienten operiert worden waren,

deutlich; sowohl im Vergleich zum initialen CRP als auch zum CRP nach 3 Monaten. Der Unterschied war jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht signifikant.

Die Patienten, bei denen während des gesamten Beobachtungszeitraum die Therapie beibehalten werden konnte und die Patienten, bei denen während dieses Zeitraumes doch eine medikamentöse Eskalation eingeleitet werden musste, hatten zum Zeitpunkt des MRT durchschnittlich ein CRP von 6 mg/l (Range: 1-26; Median: 3; n=11). Nach drei Monaten lag das CRP im Durchschnitt bei 5 mg/l (Range: 1-19; Median: 2; n=12), nach sechs Monaten bei 6 mg/l (Range: 1-24; Median: 4; n=9) und nach zwölf Monaten bei 8 mg/l (Range: 1-43; Median: 3; n=10).

Bei den Patienten, die im Verlauf operiert wurden, waren die CRP-Werte bereits zum Zeitpunkt des MRT sowie drei Monate nach dem MRT, also noch vor der OP, signifikant höher ($p < 0,05$) als bei den Patienten, die medikamentös eskaliert wurden oder deren Therapie beibehalten wurde (siehe Abbildung 22B).

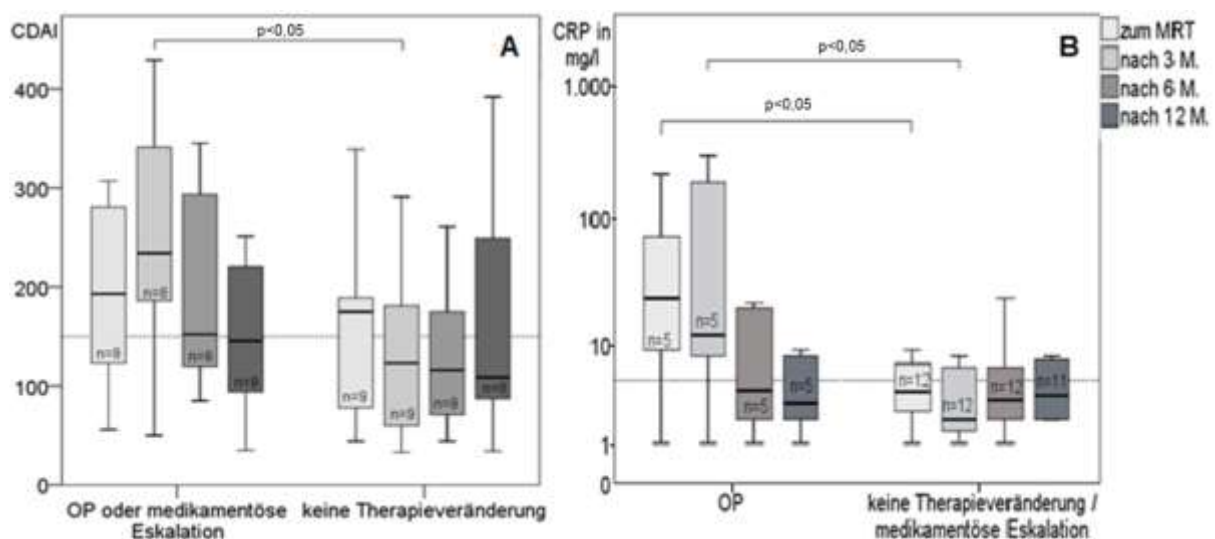


ABBILDUNG 22: CDAI (A) UND CRP (IN LOGARITHMISCHER DARSTELLUNG) (B) DER GRUPPE C (KEINE THERAPIEVERÄNDERUNG) ZUM MRT, NACH 3, 6 UND 12 MONATEN; UNTERTEILT NACH A: THERAPIEVERÄNDERUNG IM VERLAUF (OP ODER MEDIKAMENTÖSE ESKALATION) VS. KEINE THERAPIEVERÄNDERUNG; B: OP VS. KEINE THERAPIEVERÄNDERUNG/MEDIKAMENTÖSE ESKALATION

4.2.6 KAPLAN-MEIER-SCHÄTZUNG DER DREI GRUPPEN

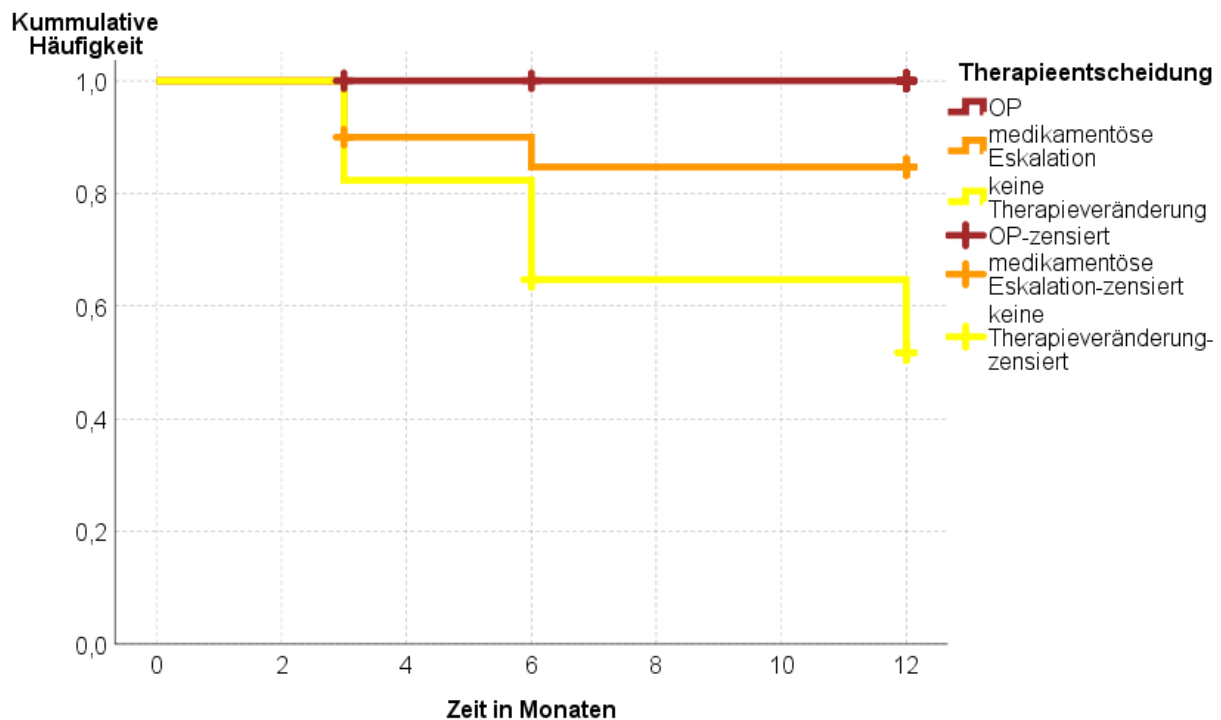


ABBILDUNG 23: KAPLAN-MEIER-SCHÄTZUNG DER GRUPPE A (OP), B (MEDIKAMENTÖSE ESKALATION) UND C (KEINE THERAPIEVERÄNDERUNG) IM VERLAUF DER ZEIT

Zum Vergleich der drei Therapiegruppen wurde eine Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt. Sie untersucht die kumulative Häufigkeit die nach dem MRT getroffene Therapieentscheidung über den Nachuntersuchungszeitraum von einem Jahr beibehalten zu können.

Von den 13 operierten Patienten sind zwei Patienten aus der Studie ausgestiegen, da sie Kontrolltermine nicht mehr wahrnahmen. In Abbildung 25 wurde dies als „zensiert“ dargestellt. Während des Beobachtungszeitraums musste kein Patient die Therapie wechseln.

Einer der 20 medikamentös eskalierten Patienten hat an Kontrollterminen nicht mehr teilgenommen und ist somit aus der Studie ausgetreten, was in der Abbildung 25 als „zensiert“ wiedergegeben wurde. Bei drei Patienten mussten sich während des Nachuntersuchungszeitraumes für ein neues Therapiekonzept entschieden werden. Bei diesen Patienten war ein operativer Eingriff notwendig.

Von den 17 Patienten, bei denen initial keine Therapieveränderung vorgenommen wurde, ist ein Patient während des Beobachtungszeitraumes ausgeschieden, er hat Nachuntersuchungen nicht mehr wahrgenommen. Dies wird in Abbildung 25 als

„zensiert“ ausgedrückt. Bei sieben Patienten musste innerhalb von zwölf Monaten auf eine andere Therapie gewechselt werden. Vier Patienten wurden operiert, bei drei Patienten wurde sich für eine medikamentöse Eskalation entschieden.

Der Kaplan-Meier-Schätzer für die kumulative Wahrscheinlichkeit, dass die Therapieentscheidung für den Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten beibehalten werden konnte, wurde für die einzelnen Gruppen bestimmt und in Abbildung 25 dargestellt. Für die Patienten der Gruppe A ergab die Schätzung eine Wahrscheinlichkeit von 1,0; für die Patienten der Gruppe B lag sie bei 0,847 (Standardfehler 0,081); und für die Patienten der Gruppe C bei 0,518 (Standardfehler 0,124).

Während des gesamten Beobachtungszeitraumes bestand bei der Gruppe C gegenüber den anderen beiden Gruppen eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit ($p < 0,05$) die initial gewählte Therapie nicht beibehalten zu können. Somit hatten die Patienten, bei denen sich nach dem MRT für die Beibehaltung der Therapie entschieden wurde, gegenüber den Patienten, die eine medikamentöse Eskalation oder Operation erhielten, ein signifikant höheres Risiko, dass diese Therapieentscheidung innerhalb von zwölf Monaten revidiert werden musste.

V. DISKUSSION

Das Ziel einer fundierten Entscheidung über das weitere therapeutische Procedere im Krankheitsverlauf eines MC-Patienten besteht darin eine langfristige Verbesserung der Lebensqualität für den Patienten zu erreichen.

Die Therapieentscheidung sollte sich aus dem bisherigen Krankheitsverlauf des Patienten, dem klinischen Bild und den Befunden der verschiedenen diagnostischen Modalitäten zusammensetzen (Gomollón et al. 2017; Higgins 2017). Dafür stehen verschiedene Untersuchungstechniken zur Verfügung. Ein Schwerpunkt liegt in der Anamnese und klinischen Untersuchung des Patienten. Des Weiteren dienen verschiedene Biomarker, wie das CRP zur Beurteilung der Krankheitsaktivität. Bei wichtigen Entscheidungen werden zudem bildgebende Techniken wie die Sonografie, die Endoskopie und das MRT verwendet. Zudem sind die individuelle Wahrnehmung und der damit verbundene Patientenwunsch zu beachten (Cha et al. 2017).

In der vorliegenden klinischen Studie wurde retrospektiv analysiert, ob wichtige therapeutische Entscheidungen, die im Krankheitsverlauf von MC-Patienten getroffen wurden, bis zu einem Jahr beibehalten werden konnten oder im Verlauf angepasst werden mussten.

Für die vollständige Diagnostik bei MC-Patienten wird unter anderem eine Schnittbildgebung empfohlen (Panés et al. 2013). Aus diesem Grund wurde in dieser Studie die Durchführung eines DWI-MRT als Indikator für eine Situation, in der eine wichtige therapeutische Entscheidung für den weiteren Krankheitsverlauf der MC-Patienten getroffen wurde, verwendet. Es handelte sich hierbei um eine monozentrische Real-Life-Studie an MC-Patienten mit klinisch bedeutsamer Beeinträchtigung. Das einzige Einschlusskriterium für diese Studie war die Durchführung eines DWI-MRT des Abdomens im Rahmen des MC.

Die Indikation für das MRT wurde immer anhand der Klinik des Patienten gestellt. Dies erklärt warum einige Patienten sich zum Zeitpunkt des MRT anhand des CDAI in klinischer Remission befanden.

Die Daten für diese Studie wurden aus dem Tertiärzentrum der Universitätsklinik Rostock rekrutiert. In der Kohorte wurde ein breites Spektrum vorbestehender Therapien unterschiedlicher Intensität und Dauer verzeichnet. Somit waren die Daten der Patienten sehr heterogen.

5.1 VERGLEICH DER BEFUNDE DER VERSCHIEDENEN DIAGNOSTISCHEN VERFAHREN

Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität des MC im MRT existieren eine Reihe an Scores. Bisher konnte jedoch keiner von ihnen eine breite Akzeptanz in der klinischen Praxis gewinnen. Einzug in klinische Studien konnte bislang nur der MaRIA-Score gewinnen. Er bezieht die Wandstärke, die relative Kontrastmittelaufnahme (RCE) sowie das Vorhandensein von Ödemen und Ulzerationen mit ein. Die Berechnung erfolgt mit der Formel: $\text{MaRIA} = 1,5 * \text{Wanddicke} + 0,02 * \text{RCE} + 5 * \text{Ödem} + 10 * \text{Ulzeration}$. Eine aktive Erkrankung liegt bei einem Wert von ≥ 7 , ein schwerer Schub bei ≥ 11 Punkten vor. Er korreliert positiv mit dem CDEIS, zudem besteht auch eine moderate Korrelation zum HBI und zum CRP (Rimola et al. 2011). Das Protokoll erforderte jedoch die Verwendung eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels.

Der Clermont-Index, auch DWI-MaRIA-Score genannt, bezieht die Ergebnisse der DWI-Wichtung in Form des ADC-Wertes mit in die Auswertung ein. Im Gegenzug kann auf die Gabe von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel verzichtet werden. Die Berechnung erfolgt mit der Formel: $\text{Clermont-Score} = 1,646 * \text{Wanddicke} - 1,321 * \text{ADC} + 5,631 * \text{Ödem} + 8,306 * \text{Ulzeration} + 5,038$. Ein aktiver MC liegt bei einem Wert von $> 8,4$ vor, eine schwere Aktivität bei $\geq 12,5$. Er korreliert sehr stark mit dem MaRIA-Score ($p < 0,001$) (Hordonneau et al. 2014).

Validierte und reproduzierbare Bewertungssysteme zur endoskopischen Aktivitätsmessung sind der CDEIS und der SES-CD. Der SES-CD beurteilt fünf definierte Darmabschnitte (Rektum, Sigma + Colon descendens, Colon transversum, Colon ascendens, terminales Ileum). Es werden das Vorhandensein und die Größe von Ulzerationen, das Ausmaß der entzündlichen Fläche sowie Stenosen, bezogen auf das jeweilige Darmsegment, beurteilt. Je nach Schweregrad werden 1-3 Punkte vergeben. Die Punktzahlen der einzelnen Segmente werden dann zu einem Gesamtscore addiert (Daperno et al. 2004). Jedoch werden beide Scores aufgrund ihrer Komplexität in der klinischen Praxis selten angewendet. Zur Erhebung ist es notwendig jedes Segment genau zu beschreiben (Annese et al. 2013).

Der Schweregrad des postoperativen Rezidives im neo-terminalen Ileum sollte endoskopisch erhoben und anhand des Rutgeerts-Score klassifiziert werden (Annese et al. 2013). Dieser Score beurteilt die entzündlichen Läsionen im Anastomosenbereich, welche als Indikator für den klinischen Verlauf zu werten sind (Rutgeerts et al. 1990).

Von einem endoskopischen Rezidiv geht man bei einem Rutgeerts-Score ≥ 2 nach sechs Monaten aus (Cruz et al. 2015b).

Eine Klassifizierung der Powerdopplersonographie erfolgt nach Limberg (Limberg 1999). Es findet eine Unterteilung in vier Grade statt. Beurteilt werden die Dicke der Darmwand sowie das intramurale Vaskularisationsmuster.

Der Rutgeerts- und der Limberg-Score sind im klinischen Alltag gut anwendbar und aussagekräftig. Daher werden diese Bewertungssysteme häufig in der Praxis erhoben, so auch regelmäßig in unserer Klinik. Der CDEIS, aber auch der SES-CD sowie der MaRIA- und der Cermont-Score sind aufwendig zu erheben. Daher werden sie hauptsächlich in prospektiven Studien verwendet. Sie sind retrospektiv schwer zu eruieren und finden in der klinischen Praxis kaum Anwendung, um eine Therapieentscheidung für einen MC-Patienten zu treffen.

Für die weitere Therapie bei MC ist insbesondere entscheidend, ob die Darmwand entzündlich oder fibrotisch verändert oder unauffällig ist. Daher wurden in dieser Studie die Befunde des MRT, der Sonografie und der Endoskopie anhand dieser therapierelevanten Kriterien zusammengefasst. Zudem konnten die Kernaussagen der verschiedenen diagnostischen Verfahren miteinander verglichen werden.

Lawrance et al. entwickelten in Ihrer Studie eine MRT-Klassifizierung, welche der Einteilung in unserer Studie ähnlich ist. Sie unterteilten die Befunde ihrer Patienten nach „Fibrose“ und „Entzündung“, bezogen sich dabei jedoch nur auf die Beurteilung des Dünndarms. Die Einteilung erfolgte in vier Kategorien: (1) „Fibrose“, (2) „mildes, segmentales Enhancement (Kontrastmittelanreicherung) und milde Wandverdickung“, (3) „mildes, segmentales Enhancement und ausgeprägte Wandverdickung“ und (4) „ausgeprägtes segmentales, transmurales Enhancement“. Das Ergebnis wurde als „Fibrose“ klassifiziert, wenn die Darmwandverdickung ohne Kontrastmittelanreicherung (Enhancement) auftrat. Es wurde sich bei der Einteilung ebenfalls immer auf den maximal betroffenen Abschnitt bezogen.

Anschließend wurde das Ansprechen der zunächst immer eingeleiteten medikamentösen Therapie der aus 55 Patienten bestehenden Kohorte bewertet. Ein Ansprechen bzw. eine Remission wurde anhand des HBI evaluiert.

Bei 25 Patienten (etwa 50%) kam es innerhalb des Beobachtungszeitraumes von acht Wochen zu keiner Besserung. Bei ihnen wurde dann eine Endoskopie mit der Frage

nach einer interventionsbedürftigen Pathologie durchgeführt. 17 Patienten wurden operiert, die anderen unterzogen sich einer endoskopischen Intervention.

Insgesamt korrelierten die Befunde aus der MRT-Klassifikation bei Ansprechen der medikamentösen Therapie mit dem klinischen Verlauf und bei Nichtansprechen mit den Befunden aus den Endoskopien oder aus den chirurgischen Eingriffen (Lawrance et al. 2009).

Wir betrachteten in unserer Studie die Differenzen zwischen den verschiedenen diagnostischen Modalitäten und eruierten mögliche Ursachen.

Unterschiede zwischen den Befunden der Endoskopie und des MRT betrafen bei sieben von elf Patienten das terminale Ileum, welches durch die Endoskopie nicht einsehbar war. Gründe dafür waren zumeist vorgeschaltete Stenosen, andere untersuchungsabhängige fehlende Möglichkeiten der Einsehbarkeit und in einem Fall eine eingeschränkte Untersuchung durch ein Ileostoma. Bei drei von elf Patienten führte eine eingeschränkte Beurteilbarkeit des MRT zu unterschiedlichen Ergebnissen. Ursachen waren nicht ausreichend vorbereitete Patienten und das vorzeitige Abbrechen der Untersuchung durch den Patienten. Bei einem Patienten beschrieb das MRT einen pathologischen Befund im Dünndarm, welcher durch die Endoskopie nicht einsehbar war.

Eines der sechs unterschiedlichen Ergebnisse zwischen dem MRT und der Sonografie entstand durch eine eingeschränkte Untersuchungsmöglichkeit bei der Sonografie; eines durch eingeschränkte Beurteilbarkeit im MRT. Bei vier Ergebnissen ließen sich keine Ursachen für die Diskrepanz zwischen den Befunden eruieren. Dabei betraf es in zwei Fällen das terminale Ileum, einmal den Dünn- und einmal den Dickdarm.

Differenzen in den Befunden von Sonografie und Endoskopie betrafen in sechs von sieben Fällen ebenfalls das terminale Ileum. In der Endoskopie waren in diesen Fällen zumeist eingeschränkte Beurteilungsmöglichkeiten beschrieben. Auffiel, dass genau bei diesen Patienten die Befunde zwischen Sonografie und MRT übereinstimmten. In einem der sieben Fälle wurde die Pathologie in der Sonografie im Dünndarm beschrieben, welcher für die Endoskopie nicht einsehbar war.

Schlussfolgern lässt sich hieraus, dass keines der diagnostischen Verfahren als Goldstandard gewertet werden kann, da jede Untersuchung Einschränkungen mit sich bringt. Werden die Untersuchungen weiterhin in Kombination durchgeführt, können

Fehldiagnosen minimiert werden. Diese Erkenntnis stimmt auch mit den nationalen und internationalen Empfehlungen überein (Stange et al. 2006; Hoffmann et al. 2008).

5.2 BEURTEILUNG DER KRANKHEITSAKTIVITÄT

Der CDAI wurde zur Messung der Krankheitsaktivität verwendet, da er nach wie vor in Studien der am meisten genutzte Score ist. Der CDAI setzt sich jedoch unter anderem aus subjektiven Parametern, wie Bauchschmerzen und Wohlbefinden, zusammen (Rutgeerts et al. 1999).

Als ein objektiver Parameter für Entzündungsaktivität wurde zusätzlich das CRP erhoben. Die Ergebnisse von Chang et al zeigen eine positive Korrelation eines erhöhten CRP mit der endoskopischen Krankheitsaktivität, es kann demnach als Indiz für einen Rückfall nach klinischer Remission genutzt werden (Chang et al. 2015).

In unserer Studie lässt sich dieser Ansatz bestätigen. Die Patienten der Gruppe C, die im Verlauf operiert werden mussten, zeigten bereits bei der initialen Untersuchung, zum Zeitpunkt des MRT, signifikant höhere Werte als die Patienten, die auch im Verlauf nicht operiert werden mussten. An späterer Stelle wird noch einmal genauer auf diesen Punkt eingegangen.

Allerdings ist das CRP ein akute-Phase-Protein, es tritt bei den meisten systemischen entzündlichen Erkrankungen auf und ist nicht spezifisch für CED (Mosli et al. 2015).

Stuhl-Biomarker, wie fäkales Calprotectin und Lactoferrin, werden zunehmend als Screeningtests und zur Bewertung der Krankheitsaktivität bei CED eingesetzt. Fäkales Calprotectin ist ein Surrogatmarker für Darmentzündungen mit hoher Sensitivität und Spezifität für die Diagnose von MC (Menees et al. 2015). Calprotectin wurde retrospektiv ebenfalls erfasst, jedoch zum Zeitpunkt der Studie an unserer Tertiärklinik noch nicht regelhaft erhoben. Somit waren die Patientenzahlen zu gering, um daraus Rückschlüsse ziehen zu können.

5.3 THERAPEUTISCHE ENTSCHEIDUNGSFINDUNG

Die Therapieentscheidungen beruhten auf der Interpretation des klinischen Verlaufes, den aktuellen Bildgebungen (inklusive DWI-MRT, sowie teilweise Endoskopie und Ultraschall) und den biochemischen Markern (unter anderem CRP). Sie wurden durch ein interdisziplinäres Team, zusammengesetzt aus Gastroenterologen, Chirurgen und Radiologen getroffen. Der erarbeitete Therapieansatz wurde anschließend im Sinne

des „shared decision-making“, also der gemeinsamen Entscheidungsfindung, mit dem Patienten besprochen.

Da es sich in dieser Studie um eine retrospektive Analyse der Daten handelte, konnte das „treat-to-target“-Konzept nicht angewendet werden. Es wurde jedoch aus dem CDAI heraus auch das „patient-reported-outcome“ mit Bauchschmerzen und Stuhlgang erhoben.

Als Biomarker für eine Remission wurde in dieser Studie das CRP analysiert.

Die Therapieentscheidungen wurden kategorisiert in Operation (Gruppe A) aufgrund einer luminalen Stenose oder einer Komplikation, Intensivierung der medikamentösen Therapie (Gruppe B) aufgrund einer Aktivität des MC und in keine Therapieveränderung (Gruppe C) bei nicht erkennbarer Aktivität des MC.

5.4 CHIRURGISCHE THERAPIE

Im Falle einer Komplikation war die Operation immer zielführend und führte zu einer Remission über den gesamten Beobachtungszeitraum.

Wenn aufgrund einer luminalen Stenose operiert wurde, führte diese zumindest initial zur Remission (89%) oder zu einem Ansprechen (11%). Nach sechs Monaten befanden sich noch 71% der Patienten in Remission, jedoch waren 29% bereits wieder in einem akuten Schub ihres MC. Dieses Ergebnis blieb auch nach zwölf Monaten konstant.

Diese Daten bestätigen die bereits beschriebenen guten Ergebnisse nach einer Darmresektion (Kunovsky et al. 2016; Eshuis et al. 2010).

Aus der Gruppe der Patienten, die eine medikamentöse Eskalation erhielten, mussten drei der 20 Patienten (15%) wegen unzureichendem Ansprechen zeitnah operiert werden. Bei zwei Patienten war eine luminale Stenosesymptomatik der Grund für die OP, bei einem Patienten eine Komplikation. Am Endpunkt von zwölf Monaten befanden sich zwei von drei Patienten in Remission. Ein Patient war weiterhin in einem akuten Schub, zeigte jedoch ein Ansprechen auf die Therapie.

Auch musste bei fünf von 17 Patienten (29%), bei denen sich initial gegen eine Therapieveränderung entschieden wurde, diese Entscheidung innerhalb des Beobachtungszeitraumes revidiert werden und die Patienten operiert werden. Zwei von ihnen wurden aufgrund einer Komplikation operiert, drei erhielten eine luminale Resektion. Am Endpunkt unserer Studie befanden sich von diesen fünf Patienten 60% in Remission und

40% noch immer in einem akuten Schub. Zum jeweiligen Zeitpunkt nach der Operation war der CDAI jedoch bei allen Patienten gesunken.

5.4.1 POSTOPERATIVE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

In unserer Studie ließ sich kein Unterschied anhand des CDAI oder CRP nachweisen, ob die Patienten postoperativ eine medikamentöse Therapie erhielten oder nicht. Eine mögliche Schlussfolgerung wäre, dass durch die präklinische Beurteilung eine gute Zuweisung in die jeweilige Gruppe erfolgte und so für jeden Patienten die passende Therapie gewählt werden konnte. Dass initial kein signifikanter Unterschied sichtbar war, ist höchstwahrscheinlich auf die geringe Anzahl an Patienten und die kurze Beobachtungszeit zurückzuführen, ähnlich wie in der PREVENT-Studie (Regueiro et al. 2016).

Dies war eine randomisierte Studie, die die Wirksamkeit von Infliximab vs. Placebo bei der Verhinderung eines postoperativen Rezidivs untersuchte. Eingeschlossen wurden 297 Patienten an 104 Standorten.

Der primäre Endpunkt war ein klinisches Rezidiv mit einem CDAI > 200 und einem Anstieg um ≥ 70 innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 76 Wochen. Als sekundärer Endpunkt war ein endoskopisches Rezidiv mit einem Rutgeerts-Score $\geq i2$ oder einer neu aufgetretenen Fistel bzw. ein Abszess festgelegt. Es konnte dargestellt werden, dass aus der Infliximab-Gruppe ein geringerer Anteil an Patienten während der Beobachtungszeit ein klinisches Rezidiv hatte als aus der Placebo-Gruppe (12,9% vs. 20%). Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant, was vermutlich an der zu kleinen Kohorte lag. Hinsichtlich des endoskopischen Befundes hatte die Infliximab-Gruppe signifikant weniger Rezidive als die Placebo-Gruppe. Patienten, die zuvor mit Anti-TNF- α -Antikörpern behandelt wurden und solche, die mehr als eine Resektion hinter sich hatten, hatten ein höheres Risiko für ein Rezidiv (Regueiro et al. 2016).

In unserer Studie hatten 20% der Patienten (1/5) mit einer postoperativen medikamentösen Therapie und ebenfalls 20% der Patienten (1/5) ohne anschließende medikamentöse Therapie ein Rezidiv. Auch der Vergleich des CRP zeigt keine signifikanten Unterschiede mit 4 mg/l (Range: 1-11; Median: 2; n=5) in der Gruppe mit einer postoperativen medikamentösen Therapie und 8 mg/l (Range: 2-16; Median: 5; n=3) in der Gruppe ohne anschließende medikamentöse Therapie. Die Tendenz, dass Patienten

ohne postoperative medikamentöse Therapie höhere CRP-Werte haben, ist jedoch zu erkennen. Zu erwähnen ist, dass der Endpunkt unserer Studie bei zwölf Monaten lag.

In der Studie von Cruz et al. erhielten alle Patienten postoperativ eine medikamentöse Therapie. Anhand einer Risikostratifizierung wurde die Entscheidung für eine Mono- oder Kombinationstherapie getroffen. Dabei wurden Patienten mit mindestens einem der folgenden Punkte mit einem hohen Risiko bewertet: Raucher, perforierende Erkrankung oder vorherige Resektion. Es konnte gezeigt werden, dass klinische Risikofaktoren ein Rezidiv voraus sagen können, jedoch weiterhin auch eine Überwachung der Patienten mit einem geringen Risiko notwendig ist (Cruz et al. 2015b). Solch eine Risikostratifizierung wurde in unserer Studie nicht durchgeführt.

In der POCER-Studie wurde konkret die Wirksamkeit von Thiopurinen und Adalimumab zur Rezidivprophylaxe bei Hochrisikopatienten untersucht. Adalimumab war bei der Vorbeugung eines frühen Rezidives überlegen (Cruz et al. 2015a). Ein solcher Vorteil ließ sich in unserer Studie aufgrund geringer Fallzahlen nicht nachweisen.

5.5 MEDIKAMENTÖSE ESKALATION

Die Eskalation der medikamentösen Therapie – einschließlich des Beginns einer spezifischen medikamentösen MC-Therapie – führte in unserer Studie zu einer signifikanten Reduktion des CDAI und des CRP, was sich auch durch eine Remission bzw. ein Ansprechen der Therapie anhand des CDAI darstellen ließ. Nach sechs Monaten zeigten 82% der Patienten anhand des CDAI eine Remission, nach zwölf Monaten befanden sich immerhin noch 62% in Remission. Die Patienten aus dieser Gruppe waren tendenziell weniger intensiv medikamentös vorbehandelt und hatten eine kürzere Erkrankungsdauer als die Patienten der Gruppe A (OP), der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Mehrfache Voroperationen am Darm führen zu einer erhöhten Stuhlfrequenz, was wiederum an sich schon zu höheren CDAI-Werten führt. Natürlich ist es einfacher die medikamentöse Therapie von einem niedrigeren Niveau aus zu intensivieren, als wenn man sich bereits auf einem hohen Level befindet. Auch sind dann Nebenwirkungen auf TNF- α -Blocker weniger wahrscheinlich. Darüber hinaus ist eine strukturelle Schädigung des Darms, die nicht oder lediglich durch eine operative Therapie behoben werden kann, mit längerer Krankheitsdauer zunehmend wahrscheinlich. Dies spiegelt sich in der geringeren Wirksamkeit von TNF- α -Blockern bei langjähriger Erkrankung

wider. Patienten aus der PREVENT-Studie hatten ein höheres Risiko für ein Rezidiv, wenn sie mit einem TNF- α -Blocker vorbehandelt oder mehr als einmal voroperiert waren (Regueiro et al. 2016).

In einer Subanalyse der CHARM-Studie konnte gezeigt werden, dass MC-Patienten mit einer kurzen Krankheitsdauer häufiger durch die medikamentöse Therapie mit Adalimumab in Remission gelangten als Patienten mit einer längeren Erkrankungsdauer. In der randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie waren 778 Patienten eingeschlossen, die auf eine Therapie mit einem Placebo oder mit Adalimumab in unterschiedlichen Abständen randomisiert wurden. 499 Patienten sprachen auf ihre Therapie an (CDAI-Abnahme um > 70). Diese Population wurde nach Krankheitsdauer in drei Gruppen eingeteilt (< 2 Jahre, 2 bis < 5 Jahre und ≥ 5 Jahre). Untersucht wurde der Einfluss der Krankheitsdauer auf die Remission (CDAI < 150). Mithilfe von logistischen Regressionsanalysen wurden potentielle Störfaktoren wie Geschlecht, Alter, Ausgangs-CRP, Begleittherapien, die Behandlung und das Vorhandensein von Fisteln kontrolliert.

Es wurde ein signifikanter Einfluss der Krankheitsdauer auf die Remissionsrate festgestellt. Am Endpunkt (von 56 Wochen) lag die Remissionsrate für die Gruppe mit einer Krankheitsdauer von < 2 Jahren für die Patienten mit einer Adalimumab-Therapie bei 52% beziehungsweise 50%; Im Vergleich dazu lag die Remissionsrate bei Patienten, die mit einem Placebo behandelt wurden bei 17%. In der Gruppe mit einer Krankheitsdauer von ≥ 5 Jahren betrug die Remissionsrate für Patienten mit einer Adalimumab-Therapie 33% beziehungsweise 38%. Im Vergleich dazu lag die Remissionsrate bei Patienten, die mit einem Placebo behandelt worden waren bei 11%. Mithilfe des logistischen Regressionsmodells konnte bestätigt werden, dass die Krankheitsdauer bei der Kontrolle (Erfassung/Ausschluss) von Störfaktoren einen signifikanten Effekt auf die Remission hatte.

Es konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit Adalimumab bei etwa 50% der MC-Patienten langfristig zu einer Remission führte, wenn die Krankheitsdauer < 2 Jahre betrug. Die hohe Remissionsrate bei kurzer Krankheitsdauer des MC deutete auf eine Modifikation der Erkrankung durch die frühe Anwendung von Anti-TNF- α -Antikörper hin (Schreiber et al. 2007).

Übereinstimmend dazu zeigte sich in unserer Studie, dass Patienten mit einer Krankheitsdauer von ≤ 5 Jahren langfristiger auf ihre medikamentöse Therapie ansprachen als Patienten mit einer bereits über einen längeren Zeitraum bestehenden Erkrankung.

Zwölf Monate nach Eskalation der medikamentösen Therapie ließ sich anhand des CDAI ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen beiden Gruppen darstellen. Die Patienten mit einer Krankheitsdauer von ≤ 5 Jahren hatten zu diesem Zeitpunkt im Durchschnitt signifikant niedrigere CDAI-Werte, als Patienten mit einer länger bestehenden Erkrankung.

5.6 KEINE THERAPIEVERÄNDERUNG

Bei den Patienten, bei denen sich initial dazu entschieden wurde die ursprüngliche Therapie beizubehalten, fiel bereits zum Zeitpunkt des MRT ein breites Spektrum an CDAI- und CRP-Werten auf. 41% (7/17) schienen sich anhand des CDAI sogar in Remission zu befinden. Bei nur 53% (9/17) konnte tatsächlich über den Beobachtungszeitraum auf eine Therapieveränderung verzichtet werden. Diese Untergruppe hatte bereits zum Zeitpunkt des MRT annähernd normale CDAI- und CRP-Werte, die auch während des Follow-up stabil blieben. Im Gegensatz dazu wurden 29% (5/17) innerhalb der zwölf Monate operiert. Diese Untergruppe wies initial ebenfalls nahezu normale CDAI-Werte auf, was auf eine Remission schließen ließ, jedoch waren die CRP-Werte bereits leicht erhöht. Die Operation führte bei 60% (3/5) anhand des CDAI zu einer Remission, und insgesamt zu einem deutlichen Absinken des CRP.

Bei 18% (3/17) wurde sich während des Beobachtungszeitraumes doch für eine Eskalation der bereits bestehenden medikamentösen Therapie entschieden. Interessanterweise hatte diese Untergruppe zum Zeitpunkt des MRT hohe CDAI-Werte, jedoch ein normwertiges CRP. Das CRP blieb auch im Verlauf niedrig. Der CDAI sank innerhalb des Beobachtungszeitraumes, nach Intensivierung der Therapie. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass diese Patienten anscheinend stark symptomatisch waren, jedoch keine erkennbare Manifestation ihres MC hatten, insbesondere kein Nachweis erhöhter laborchemischer Entzündungsparameter. Unerwarteter Weise profitierten zwei dieser drei Patienten von einer Intensivierung der medikamentösen Therapie und gelangten anhand des CDAI in Remission.

5.7 VERGLEICH DER DREI GRUPPEN

Mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzers wurde für unsere Studie die kumulative Wahrscheinlichkeit bestimmt die Therapieentscheidung für die Patienten der einzelnen Gruppen über den Nachuntersuchungszeitraum von einem Jahr beibehalten zu

können. Die Wahrscheinlichkeit, dass auch im Verlauf keine Therapieveränderung notwendig werden würde (Gruppe C), lag bei nur 52% und war damit gegenüber den anderen beiden Gruppen (Gruppe A (OP) 100%, Gruppe B (medikamentöse Eskalation) 85%) signifikant niedriger ($p < 0,05$).

Dieses Ergebnis zeigt, dass die jeweilige Entscheidung für eine Therapieveränderung, also Operation oder medikamentöse Eskalation, zu guten Ergebnissen für jeden einzelnen Patienten führte. Hingegen hatten die Patienten, bei denen sich nach dem MRT für die Beibehaltung der Therapie entschieden wurde ein signifikant höheres Risiko, dass diese Therapieentscheidung innerhalb von zwölf Monaten revidiert werden musste.

Demnach lässt sich sagen, dass die Entscheidung im Rahmen einer klinischen Situation, in der es um die Evaluation der aktuellen Therapie des MC geht, die Therapie unverändert zu lassen sehr bedacht getroffen werden muss, da diese über ein Follow-up von zwölf Monaten nur bei etwa 50% der Patienten beibehalten werden kann.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

MC ist noch immer eine unheilbare Erkrankung. Die Therapiekonzepte sind vielfältig und dienen dazu die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Auch wenn die medikamentöse Therapie den Hauptpfeiler der Behandlung darstellt, müssen ein Großteil der Patienten im Laufe ihrer Erkrankung operiert werden. Neue Therapieentscheidungen müssen zumeist bei akuter Entzündung ohne medikamentöse Therapie oder bei Versagen der medikamentösen Therapie getroffen werden. Um das optimale Therapiekonzept für jeden Patienten zusammenzustellen, ist die Zusammenarbeit von Internisten, Chirurgen und Radiologen von besonderer Bedeutung. Zur Diagnostik stehen Anamnese, klinischer Status, verschiedene Laborparameter sowie unterschiedliche bildgebende Verfahren inklusive Sonografie, Endoskopie und MRT zur Verfügung. Die endgültige Entscheidung sollte dann gemeinsam mit dem Patienten getroffen werden.

Von April 2012 bis Juni 2015 erhielten 50 Patienten an der Universitätsklinik Rostock im Rahmen ihres MC ein DWI-MRT. Die Patienten wurden charakterisiert, anhand ihrer Therapieentscheidungen in drei Gruppen unterteilt und ihr Krankheitsverlauf über einen Zeitraum von einem Jahr ausgewertet. Ziel der Arbeit war es herauszustellen, ob Therapieentscheidungen bei MC über einen Zeitraum von einem Jahr beibehalten werden können oder ob und wann sie revidiert werden müssen.

Ein Goldstandard zur Diagnostik bei MC konnte sich auch in unserer Arbeit nicht abzeichnen. Es wurden Kriterien erarbeitet, um die verschiedenen diagnostischen Verfahren zur Beurteilung der Darmwandveränderungen miteinander vergleichen zu können. Die Befunde wurden anhand entzündlicher, fibrotischer oder unauffälliger Darmsegmente unterteilt. Unterschiede in den Befunden der verschiedenen diagnostischen Verfahren wie Sonografie, Endoskopie und MRT, fanden sich vermehrt im terminalen Ileum, da dieses in der Endoskopie häufig nicht eindeutig einsehbar war. Eingeschränkte Aussagekraft des MRT entstand zumeist durch nicht ausreichende Vorbereitung des Patienten.

Bei 13 Patienten wurde sich nach dem MRT für eine Operation entschieden. Alle Patienten befanden sich initial in einem aktiven Schub, der durchschnittliche CDAI war mit 346 deutlich erhöht. Drei, sechs und zwölf Monate nach der OP befanden sich die Patienten im Durchschnitt in Remission (CDAI bei 106, 126 und 133). Die Unterschiede gegenüber dem Ausgangswert waren stets hoch beziehungsweise sehr signifikant.

Auch das CRP spiegelte zum Zeitpunkt des MRT mit durchschnittlich 112 mg/l eine beträchtliche Entzündungsaktivität wider. Ebenfalls war das CRP in den Kontrollen nach der OP deutlich abgesunken (9 mg/l, 10 mg/l, 5 mg/l). Nach drei und sechs Monaten ließen sich signifikante Unterschiede gegenüber dem Ausgangswert darstellen. Nach zwölf Monaten gelang dies nicht mehr, was vermutlich an der zu geringen Fallzahl lag.

Der Nachweis eines signifikanten Unterschiedes anhand des CDAI oder CRP zwischen Patienten, die aufgrund einer Komplikation oder einer luminalen Stenose operiert wurden, gelang nicht. Es zeigte sich jedoch eine Tendenz, dass Patienten, die aufgrund einer Komplikation operiert wurden, initial höhere CDAI-Werte hatten und länger von dem Eingriff profitierten (alle Patienten blieben während des Beobachtungszeitraumes in Remission, wohingegen sich die Patienten, die aufgrund einer luminalen Stenose operiert wurden, nach sechs Monaten bereits durchschnittlich wieder im akuten Schub befanden).

Postoperativ wurden die Patienten danach unterteilt, ob sie zusätzlich eine medikamentöse Therapie erhielten oder nicht. Ein signifikanter Unterschied ließ sich zwischen den Gruppen weder anhand des CDAI noch anhand des CRP nachweisen. Eine mögliche Schlussfolgerung könnte sein, dass durch die präklinische Beurteilung eine gute Zuweisung in die jeweilige Gruppe erfolgte und so für jeden Patienten die passende Therapie gewählt werden konnte. Dass für die Entscheidung zum Zeitpunkt des MRT kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte, liegt vermutlich an der geringen Fallzahl.

Bei 20 Patienten wurde sich nach dem MRT für eine Eskalation der medikamentösen Therapie beziehungsweise für den Beginn einer spezifischen medikamentösen MC-Therapie entschieden. Der Durchschnittswert des CDAI dieser Patienten lag zum Zeitpunkt des MRT bei 267. Nach drei Monaten konnte ein signifikantes Absinken und nach sechs Monaten sogar ein sehr signifikantes Absinken gegenüber dem Ausgangswert beobachtet werden; nach zwölf Monaten war kein signifikanter Unterschied mehr nachweisbar (CAI von 193, 147 und 180). Die Patienten hatten initial ein durchschnittliches CRP von 36 mg/l. Nach Therapiebeginn sank dieser (20 mg/l, 13 mg/l, 18 mg/l). Nach sechs Monaten konnte ein signifikanter Unterschied gegenüber dem Ausgangswert festgestellt werden.

Zudem konnte in dieser Studie anhand des CDAI gezeigt werden, dass Patienten mit einer Krankheitsdauer von ≤ 5 Jahren signifikant langfristiger auf eine medikamentöse Therapie ansprachen als Patienten mit einer bereits über einen längeren Zeitraum bestehenden Erkrankung.

Bei nur etwa der Hälfte der Patienten, bei denen sich initial gegen eine Therapieveränderung entschieden wurde, konnte diese Entscheidung über den gesamten Beobachtungszeitraum beibehalten werden. Dieser Anteil hatte sowohl zum Zeitpunkt des MRT als auch im Verlauf annähernd normale CDAI- und CRP-Werte.

Die Patienten, bei denen sich im Verlauf doch für eine Eskalation der medikamentösen Therapie entschieden wurde, hatten bereits zum Zeitpunkt des MRT ein erhöhtes CDAI bei niedrigem CRP. Nach Therapieveränderung sank dann der CDAI ab und die Patienten profitierten subjektiv von der Intensivierung der Therapie.

Knapp ein Drittel der Patienten ohne initiale Therapieveränderung und knapp ein Fünftel der Patienten, die initial eine medikamentöse Eskalation erhielten, mussten während des Beobachtungszeitraumes operiert werden. Es fiel auf, dass diese Patienten bereits zum Zeitpunkt des MRT ein gegenüber der Referenzgruppe signifikant erhöhtes CRP hatten.

Zusammenfassend zeigen unsere Daten, dass ein relevantes Risiko besteht die Therapieentscheidung für MC-Patienten über ein Jahr nicht beibehalten zu können, obwohl diese auf mehreren diagnostischen Modalitäten basiert und durch ein interdisziplinäres Team einschließlich der gemeinsamen Entscheidungsfindung mit dem Patienten erarbeitet wurde. Die Wahrscheinlichkeit für eine Revision der initialen Therapieentscheidung scheint dann am höchsten zu sein, wenn sich dafür entschieden wurde die aktuelle Therapie beizubehalten, da klinisch keine Krankheitssymptome erkennbar waren, jedoch erhöhte CRP-Werte zu verzeichnen waren.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- Akerkar, G. A.; Peppercorn, M. A.; Hamel, M. B.; Parker, R. A. (1997): Corticosteroid-associated complications in elderly Crohn's disease patients. In: *Am. J. Gastroenterol.* 92 (3), S. 461–464.
- Amre, Devendra K.; D'Souza, Savio; Morgan, Kenneth; Seidman, Gillian; Lambrette, Philippe; Grimard, Guy et al. (2007): Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. In: *Am. J. Gastroenterol.* 102 (9), S. 2016–2025. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01411.x.
- Ananthakrishnan, Ashwin N.; Cagan, Andrew; Gainer, Vivian S.; Cai, Tianxi; Cheng, Su-Chun; Savova, Guergana et al. (2013a): Normalization of plasma 25-hydroxy vitamin D is associated with reduced risk of surgery in Crohn's disease. In: *Inflamm. Bowel Dis.* 19 (9), S. 1921–1927. DOI: 10.1097/MIB.0b013e3182902ad9.
- Ananthakrishnan, Ashwin N.; Higuchi, Leslie M.; Huang, Edward S.; Khalili, Hamed; Richter, James M.; Fuchs, Charles S.; Chan, Andrew T. (2012a): Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis. A cohort study. In: *Annals of internal medicine* 156 (5), S. 350–359. DOI: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00007.
- Ananthakrishnan, Ashwin N.; Khalili, Hamed; Higuchi, Leslie M.; Bao, Ying; Korzenik, Joshua R.; Giovannucci, Edward L. et al. (2012b): Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. In: *Gastroenterology* 142 (3), S. 482–489. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.11.040.
- Ananthakrishnan, Ashwin N.; Khalili, Hamed; Konijeti, Gauree G.; Higuchi, Leslie M.; Silva, Punyanganie de; Korzenik, Joshua R. et al. (2013b): A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. In: *Gastroenterology* 145 (5), S. 970–977. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.050.
- Ananthakrishnan, Ashwin N.; Khalili, Hamed; Pan, An; Higuchi, Leslie M.; Silva, Punyanganie de; Richter, James M. et al. (2013c): Association between depressive symptoms and incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis: results from the Nurses' Health Study. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 11 (1), S. 57–62. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.08.032.
- Andersson, Roland E.; Olaison, Gunnar; Tysk, Curt; Ekbom, Anders (2003): Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. In: *Gastroenterology* 124 (1), S. 40–46. DOI: 10.1053/gast.2003.50021.
-

- Andus, Tilo; Bischoff, Stephan C.; Buhr, Heinz J. (2016): Entzündliche Darmerkrankungen. Klinik, Diagnostik und Therapie ;. Hg. v. Eduard F. Stange. Stuttgart: Schattauer.
- Annese, Vito; Daperno, Marco; Rutter, Matthew D.; Amiot, Aurelien; Bossuyt, Peter; East, James et al. (2013): European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. In: *Journal of Crohn's & colitis* 7 (12), S. 982–1018. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.09.016.
- Anton, Peter A.; Targan, Stephan R.; Shanahan, Fergus (1989): Increased neutrophil receptors for and response to the proinflammatory bacterial peptide formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine in Crohn's disease. In: *Gastroenterology* 97 (1), S. 20–28. DOI: 10.1016/0016-5085(89)91410-8.
- Benchimol, Eric I.; Mack, David R.; Guttman, Astrid; Nguyen, Geoffrey C.; To, Teresa; Mojaverian, Nassim et al. (2015): Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: a population-based cohort study. In: *Am. J. Gastroenterol.* 110 (4), S. 553–563. DOI: 10.1038/ajg.2015.52.
- Benitez, Jose-Manuel; Meuwis, Marie-Alice; Reenaers, Catherine; van Kemseke, Catherine; Meunier, Paul; Louis, Edouard (2013): Role of endoscopy, cross-sectional imaging and biomarkers in Crohn's disease monitoring. In: *Gut* 62 (12), S. 1806–1816. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303957.
- Berg, Dale F.; Bahadursingh, Anil M.; Kaminski, Donald L.; Longo, Walter E. (2002): Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. In: *The American Journal of Surgery* 184 (1), S. 45–51. DOI: 10.1016/S0002-9610(02)00879-6.
- Bernstein, Charles N.; Banerjee, Ankona; Targownik, Laura E.; Singh, Harminder; Ghia, Jean Eric; Burchill, Charles et al. (2016): Cesarean Section Delivery Is Not a Risk Factor for Development of Inflammatory Bowel Disease. A Population-based Analysis. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 14 (1), S. 50–57. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.08.005.
- Bernstein, Charles N.; Loftus, Edward V.; Ng, Siew C.; Lakatos, Peter L.; Moum, Bjorn (2012): Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. In: *Gut* 61 (4), S. 622–629. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301397.
- Bernstein, Charles N.; Wajda, Andre; Svenson, Lawrence W.; MacKenzie, Adrian; Koehoorn, Mieke; Jackson, Maureen et al. (2006): The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. In: *Am. J. Gastroenterol.* 101 (7), S. 1559–1568. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00603.x.

- Best, W. R.; Beckett, J. M.; Singleton, J. W. (1979): Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). In: *Gastroenterology* 77 (4 Pt 2), S. 843–846.
- Best, W. R.; Beckett, J. M.; Singleton, J. W.; Kern, F. (1976): Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. In: *Gastroenterology* 70 (3), S. 439–444.
- Burgmann, Twila; Clara, Ian; Graff, Lesley; Walker, John; Lix, Lisa; Rawsthorne, Patricia et al. (2006): The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study. Prolonged symptoms before diagnosis--how much is irritable bowel syndrome? In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 4 (5), S. 614–620. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.03.003.
- Canavan, C.; Abrams, K. R.; Mayberry, J. (2006): Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. In: *Aliment Pharmacol Ther* 23 (8), S. 1097–1104. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02854.x.
- Castiglione, Fabiana; Diaferia, Maria; Morace, Fabrizio; Labianca, Orazio; Meucci, Costantino; Cuomo, Antonio et al. (2012): Risk factors for inflammatory bowel diseases according to the "hygiene hypothesis": a case-control, multi-centre, prospective study in Southern Italy. In: *Journal of Crohn's & colitis* 6 (3), S. 324–329. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.09.003.
- Cha, Jae Myung; Park, Dong Il; Park, Sang Hyoung; Shin, Jeong Eun; Kim, Wan Soo; Yang, Suk Kyun (2017): Physicians Should Provide Shared Decision-Making for Anti-TNF Therapy to Inflammatory Bowel Disease Patients. In: *Journal of Korean medical science* 32 (1), S. 85–94. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.1.85.
- Chang, Shannon; Malter, Lisa; Hudesman, David (2015): Disease monitoring in inflammatory bowel disease. In: *World journal of gastroenterology* 21 (40), S. 11246–11259. DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11246.
- Cheifetz, Adam S. (2013): Management of active Crohn disease. In: *JAMA* 309 (20), S. 2150–2158. DOI: 10.1001/jama.2013.4466.
- Cleynen, Isabelle; Boucher, Gabrielle; Jostins, Luke; Schumm, L. Philip; Zeissig, Sebastian; Ahmad, Tariq et al. (2016): Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes. A genetic association study. In: *The Lancet* 387 (10014), S. 156–167. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00465-1.
- Colombel, Jean Frédéric; Sandborn, William J.; Reinisch, Walter; Mantzaris, Gerassimos J.; Kornbluth, Asher; Rachmilewitz, Daniel et al. (2010): Infliximab, azathioprine, or

- combination therapy for Crohn's disease. In: *The New England journal of medicine* 362 (15), S. 1383–1395. DOI: 10.1056/NEJMoa0904492.
- Colombel, Jean-Frédéric; Sandborn, William J.; Rutgeerts, Paul; Enns, Robert; Hanauer, Stephen B.; Panaccione, Remo et al. (2007): Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. In: *Gastroenterology* 132 (1), S. 52–65. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.041.
- Colombel, J-F; Schwartz, D. A.; Sandborn, W. J.; Kamm, M. A.; D'Haens, G.; Rutgeerts, P. et al. (2009): Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. In: *Gut* 58 (7), S. 940–948. DOI: 10.1136/gut.2008.159251.
- Cornish, Julie A.; Tan, Emile; Simillis, Constantinos; Clark, Susan K.; Teare, Julian; Tekkis, Paris P. (2008): The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease. A meta-analysis. In: *Am. J. Gastroenterol.* 103 (9), S. 2394–2400. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02064.x.
- Cosnes, J.; Beaugerie, L.; Carbonnel, F.; Gendre, J. P. (2001): Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. In: *Gastroenterology* 120 (5), S. 1093–1099. DOI: 10.1053/gast.2001.23231.
- Cosnes, Jacques; Cattan, Stéphane; Blain, Antoine; Beaugerie, Laurent; Carbonnel, Franck; Parc, Rolland; Gendre, Jean-Pierre (2002): Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. In: *Inflamm. Bowel Dis.* 8 (4), S. 244–250.
- Cottone, M.; Renda, M. C.; Mattaliano, A.; Oliva, L.; Fries, W.; Criscuoli, V. et al. (2006): Incidence of Crohn's disease and CARD15 mutation in a small township in Sicily. In: *European journal of epidemiology* 21 (12), S. 887–892. DOI: 10.1007/s10654-006-9054-5.
- Cruz, P. de; Kamm, M. A.; Hamilton, A. L.; Ritchie, K. J.; Krejany, E. O.; Gorelik, A. et al. (2015a): Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients - a POCER study analysis. In: *Aliment. Pharmacol. Ther.* 42 (7), S. 867–879. DOI: 10.1111/apt.13353.
- Cruz, Peter de; Kamm, Michael A.; Hamilton, Amy L.; Ritchie, Kathryn J.; Krejany, Efrosinia O.; Gorelik, Alexandra et al. (2015b): Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. In: *The Lancet* 385 (9976), S. 1406–1417. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61908-5.
- Daperno, Marco; D'Haens, Geert; van Assche, Gert; Baert, Filip; Bulois, Philippe; Maunoury, Vincent et al. (2004): Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. In: *Gastrointestinal Endoscopy* 60 (4), S. 505–512. DOI: 10.1016/S0016-5107(04)01878-4.

- Darfeuille-Michaud, Arlette; Boudeau, Jérôme; Bulois, Philippe; Neut, Christel; Glasser, Anne-Lise; Barnich, Nicolas et al. (2004): High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. In: *Gastroenterology* 127 (2), S. 412–421. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.04.061.
- Degenhardt, F.; Franke, A. (2017): Genetik des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa. In: *Gastroenterologe* 12 (1), S. 38–48. DOI: 10.1007/s11377-016-0127-z.
- Duerr, Richard H. (2003): Update on the genetics of inflammatory bowel disease. In: *Journal of clinical gastroenterology* 37 (5), S. 358–367.
- Egan, L. J.; Sandborn, W. J. (1996): Methotrexate for inflammatory bowel disease: pharmacology and preliminary results. In: *Mayo Clinic proceedings* 71 (1), S. 69–80. DOI: 10.4065/71.1.69.
- Ekbom, A.; Helmick, C.; Zack, M.; Adami, H. O. (1990): Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. In: *Lancet (London, England)* 336 (8711), S. 357–359.
- Eshuis, E. J.; Slors, J. F. M.; Stokkers, P. C. F.; Sprangers, M. A. G.; Ubbink, D. T.; Cuesta, M. A. et al. (2010): Long-term outcomes following laparoscopically assisted versus open ileocolic resection for Crohn's disease. In: *The British journal of surgery* 97 (4), S. 563–568. DOI: 10.1002/bjs.6918.
- Feagan, Brian G.; McDonald, John W. D.; Panaccione, Remo; Enns, Robert A.; Bernstein, Charles N.; Ponich, Terry P. et al. (2014): Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. In: *Gastroenterology* 146 (3), 681-688.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.11.024.
- Fraser, Alan G. (2003): Methotrexate: first-line or second-line immunomodulator? In: *European journal of gastroenterology & hepatology* 15 (3), S. 225–231. DOI: 10.1097/01.meg.0000049994.68425.dd.
- Gajendran, Mahesh; Loganathan, Priyadarshini; Catinella, Anthony P.; Hashash, Jana G. (2018): A comprehensive review and update on Crohn's disease. In: *Disease-a-month : DM* 64 (2), S. 20–57. DOI: 10.1016/j.disamonth.2017.07.001.
- Gasche, Christoph; Scholmerich, Jurgen; Brynskov, Jorn; D'Haens, Geert; Hanauer, Stephen B.; Irvine, Jan E. et al. (2000): A Simple Classification of Crohn's Disease. Report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. In: *Inflammatory bowel diseases* 6 (1), S. 8–15. DOI: 10.1097/00054725-200002000-00002.

- Gaya, Daniel R.; Russell, Richard K.; Nimmo, Elaine R.; Satsangi, Jack (2006): New genes in inflammatory bowel disease. Lessons for complex diseases? In: *The Lancet* 367 (9518), S. 1271–1284. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68345-1.
- Gevers, Dirk; Kugathasan, Subra; Denson, Lee A.; Vázquez-Baeza, Yoshiki; van Treuren, Will; Ren, Boyu et al. (2014): The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. In: *Cell host & microbe* 15 (3), S. 382–392. DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.005.
- Ghosh, Subrata; Mitchell, Rod (2007): Impact of inflammatory bowel disease on quality of life. Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. In: *Journal of Crohn's & colitis* 1 (1), S. 10–20. DOI: 10.1016/j.crohns.2007.06.005.
- Gionchetti, Paolo; Dignass, Axel; Danese, Silvio; Magro Dias, Fernando José; Rogler, Gerhard; Lakatos, Péter Laszlo et al. (2017): 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016. Part 2: Surgical Management and Special Situations. In: *Journal of Crohn's & colitis* 11 (2), S. 135–149. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw169.
- Gomollón, Fernando; Dignass, Axel; Annesse, Vito; Tilg, Herbert; van Assche, Gert; Lindsay, James O. et al. (2017): 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016. Part 1: Diagnosis and Medical Management. In: *Journal of Crohn's & colitis* 11 (1), S. 3–25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
- Hanauer, Stephen B.; Feagan, Brian G.; Lichtenstein, Gary R.; Mayer, Lloyd F.; Schreiber, S.; Colombel, Jean Frederic et al. (2002): Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. In: *The Lancet* 359 (9317), S. 1541–1549. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08512-4.
- Hanauer, Stephen B.; Sandborn, William J.; Rutgeerts, Paul; Fedorak, Richard N.; Lukas, Milan; MacIntosh, Donald et al. (2006): Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. In: *Gastroenterology* 130 (2), 323-33; quiz 591. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.030.
- Harvey, R. F.; Bradshaw, J. M. (1980): A simple index of Crohn's-disease activity. In: *Lancet (London, England)* 1 (8167), S. 514.
- Hellers, G.; Bergstrand, O.; Ewerth, S.; Holmström, B. (1980): Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. In: *Gut* 21 (6), S. 525–527. DOI: 10.1136/gut.21.6.525.

- Helzer, J. E.; Chammas, S.; Norland, C. C.; Stillings, W. A.; Alpers, D. H. (1984): A study of the association between Crohn's disease and psychiatric illness. In: *Gastroenterology* 86 (2), S. 324–330.
- Herfarth, Hans H.; Kappelman, Michael D.; Long, Millie D.; Isaacs, Kim L. (2016): Use of Methotrexate in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. In: *Inflamm. Bowel Dis.* 22 (1), S. 224–233. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000589.
- Herold, Gerd (Hg.) (2015): Innere Medizin 2015. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. 477-480. Köln: Selbstverl.
- Higgins, Peter D. R. (2017): Measurement of Fibrosis in Crohn's Disease Strictures with Imaging and Blood Biomarkers to Inform Clinical Decisions. In: *Digestive diseases (Basel, Switzerland)* 35 (1-2), S. 32–37. DOI: 10.1159/000449080.
- Hoffmann, J. C.; J. C. Preiß, J. C.; F. Autschbach, F.; Buhr, H. J.; Häuser, W.; Herrlinger, K. et al. (2008): S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“. Ergebnisse einer Evidenz-basierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zusammen mit dem Kompetenznetz Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. In: *Z Gastroenterol*, zuletzt geprüft am 10.06.2019.
- Holder-Murray, Jennifer; Marsicovetere, Priscilla; Holubar, Stefan D. (2015): Minimally Invasive Surgery for Inflammatory Bowel Disease. In: *Inflammatory bowel diseases* 21 (6), S. 1443–1458. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000316.
- Hordonneau, C.; Buisson, A.; Scanzi, J.; Goutorbe, F.; Pereira, B.; Borderon, C. et al. (2014): Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in ileocolonic Crohn's disease: validation of quantitative index of activity. In: *Am. J. Gastroenterol.* 109 (1), S. 89–98. DOI: 10.1038/ajg.2013.385.
- Huang, Chengrui; Haritunians, Talin; Okou, David T.; Cutler, David J.; Zwick, Michael E.; Taylor, Kent D. et al. (2015): Characterization of genetic loci that affect susceptibility to inflammatory bowel diseases in African Americans. In: *Gastroenterology* 149 (6), S. 1575–1586. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.065.
- Hugot, J. P.; Chamaillard, M.; Zouali, H.; Lesage, S.; Cézard, J. P.; Belaiche, J. et al. (2001): Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. In: *Nature* 411 (6837), S. 599–603. DOI: 10.1038/35079107.
- Jess, Tine; Gamborg, Michael; Matzen, Peter; Munkholm, Pia; Sørensen, Thorkild I. A. (2005): Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of

- population-based cohort studies. In: *Am. J. Gastroenterol.* 100 (12), S. 2724–2729. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.00287.x.
- Joos, Stefanie; Brinkhaus, Benno; Maluche, Christa; Maupai, Nathalie; Kohnen, Ralf; Kraehmer, Nils et al. (2004): Acupuncture and moxibustion in the treatment of active Crohn's disease: a randomized controlled study. In: *Digestion* 69 (3), S. 131–139. DOI: 10.1159/000078151.
- Kaplan, Gilaad G.; Pedersen, Bo V.; Andersson, Roland E.; Sands, Bruce E.; Korzenik, Joshua; Frisch, Morten (2007): The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a population-based cohort study in Sweden and Denmark. In: *Gut* 56 (10), S. 1387–1392. DOI: 10.1136/gut.2007.121467.
- Knight, D. M.; Trinh, H.; Le, J.; Siegel, S.; Shealy, D.; McDonough, M. et al. (1993): Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. In: *Molecular immunology* 30 (16), S. 1443–1453.
- Korelitz, B. I.; Mirsky, F. J.; Fleisher, M. R.; Warman, J. I.; Wisch, N.; Gleim, G. W. (1999): Malignant neoplasms subsequent to treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine. In: *Am. J. Gastroenterol.* 94 (11), S. 3248–3253. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01530.x.
- Kostic, Aleksandar D.; Xavier, Ramnik J.; Gevers, Dirk (2014): The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. In: *Gastroenterology* 146 (6), S. 1489–1499. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.009.
- Krupnick, A. S.; Morris, J. B. (2000): The long-term results of resection and multiple resections in Crohn's disease. In: *Seminars in gastrointestinal disease* 11 (1), S. 41–51.
- Kukuk, Guido; Greschus, Susanne; Goldstein, Jan; Pieper, Claus (2017): Diffusionsbildgebung: Technik und klinische Anwendung. In: *Radiologie up2date* 17 (01), S. 83–103. DOI: 10.1055/s-0042-122605.
- Kunovsky, L.; Kala, Z.; Mitas, L.; Dolina, J.; Can, V.; Kucerovala, L. et al. (2016): Kvalita života u pacientů s Crohnovou chorobou po střevní resekci - první výsledky. In: *Rozhledy v chirurgii : mesicnik Ceskoslovenske chirurgicke spolecnosti* 95 (12), S. 444–448.
- Larson, David W.; Pemberton, John H. (2004): Current concepts and controversies in surgery for IBD. In: *Gastroenterology* 126 (6), S. 1611–1619. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.03.063.
- Lawrance, Ian Craig; Welman, Christopher J.; Shipman, Peter; Murray, Kevin (2009): Correlation of MRI-determined small bowel Crohn's disease categories with medical response and surgical pathology. In: *World journal of gastroenterology* 15 (27), S. 3367–3375.

- Leong, Rupert W. L.; Huang, Tony; Ko, Yanna; Jeon, Ari; Chang, Jeff; Kohler, Friedbert; Kariyawasam, Viraj (2014): Prospective validation study of the International Classification of Functioning, Disability and Health score in Crohn's disease and ulcerative colitis. In: *Journal of Crohn's & colitis* 8 (10), S. 1237–1245. DOI: 10.1016/j.crohns.2014.02.028.
- Lerebours, Eric; Gower-Rousseau, Corinne; Merle, Veronique; Brazier, Franck; Debeugny, Stephane; Marti, Raymond et al. (2007): Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study. In: *Am. J. Gastroenterol.* 102 (1), S. 122–131. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00931.x.
- Li, Jiong; Nørgard, Bente; Precht, Dorthe Hansen; Olsen, Jørn (2004): Psychological stress and inflammatory bowel disease: a follow-up study in parents who lost a child in Denmark. In: *Am. J. Gastroenterol.* 99 (6), S. 1129–1133. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.04155.x.
- Li, Xue-Hua; Sun, Can-Hui; Mao, Ren; Zhang, Zhong-Wei; Jiang, Xiao-Song; Pui, Margaret H. et al. (2015): Assessment of Activity of Crohn Disease by Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. In: *Medicine* 94 (43), e1819. DOI: 10.1097/MD.0000000000001819.
- Li, Yan; Hauenstein, Karlheinz (2015): New Imaging Techniques in the Diagnosis of Inflammatory Bowel Diseases. In: *Viszeralmedizin* 31 (4), S. 227–234. DOI: 10.1159/000435864.
- Lichtenstein, Gary R.; Feagan, Brian G.; Cohen, Russell D.; Salzberg, Bruce A.; Diamond, Robert H.; Chen, Donny M. et al. (2006): Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 4 (5), S. 621–630. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.03.002.
- Lichtenstein, Gary R.; Feagan, Brian G.; Cohen, Russell D.; Salzberg, Bruce A.; Diamond, Robert H.; Price, Samiyeh et al. (2012): Serious Infection and Mortality in Patients With Crohn's Disease: More Than 5 Years of Follow-Up in the TREAT™ Registry. In: *The American Journal of Gastroenterology* 107 (9), S. 1409–1422. DOI: 10.1038/ajg.2012.218.
- Limberg, B. (1999): Diagnostik von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen durch Sonographie. In: *Z Gastroenterol* 37 (6), S. 495–508.
- Lo Re, Giuseppe (Hg.) (2016): Crohn's disease. Radiological features and clinical-surgical correlations. Cham, Heidelberg [u.a.]: Springer.
- Loftus, E. V.; Schoenfeld, P.; Sandborn, W. J. (2002): The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic

- review. In: *Aliment Pharmacol Ther* 16 (1), S. 51–60. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01140.x.
- Loftus, Edward V. (2004): Management of extraintestinal manifestations and other complications of inflammatory bowel disease. In: *Current gastroenterology reports* 6 (6), S. 506–513.
- Lord, James D. (2015): Promises and paradoxes of regulatory T cells in inflammatory bowel disease. In: *World journal of gastroenterology* 21 (40), S. 11236–11245. DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11236.
- Louis, E.; Collard, A.; Oger, A. F.; Degroote, E.; Aboul Nasr El Yafi, F. A.; Belaiche, J. (2001): Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. In: *Gut* 49 (6), S. 777–782.
- Mahid, Suhal S.; Minor, Kyle S.; Soto, Roberto E.; Hornung, Carlton A.; Galandiuk, Susan (2006): Smoking and inflammatory bowel disease. A meta-analysis. In: *Mayo Clinic proceedings* 81 (11), S. 1462–1471. DOI: 10.4065/81.11.1462.
- Mary, J. Y.; Modigliani, R. (1989): Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). In: *Gut* 30 (7), S. 983–989.
- Matsumoto, Takayuki; Motoya, Satoshi; Watanabe, Kenji; Hisamatsu, Tadakazu; Nakase, Hiroshi; Yoshimura, Naoki et al. (2016): Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. In: *Journal of Crohn's & colitis* 10 (11), S. 1259–1266. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw152.
- Mekhjian, H. S.; Switz, D. M.; Melnyk, C. S.; Rankin, G. B.; Brooks, R. K. (1979): Clinical features and natural history of Crohn's disease. In: *Gastroenterology* 77 (4 Pt 2), S. 898–906.
- Menees, Stacy B.; Powell, Corey; Kurlander, Jacob; Goel, Akash; Chey, William D. (2015): A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. In: *Am. J. Gastroenterol.* 110 (3), S. 444–454. DOI: 10.1038/ajg.2015.6.
- Moller, Frederik Trier; Andersen, Vibeke; Wohlfahrt, Jan; Jess, Tine (2015): Familial risk of inflammatory bowel disease. A population-based cohort study 1977-2011. In: *Am. J. Gastroenterol.* 110 (4), S. 564–571. DOI: 10.1038/ajg.2015.50.
- Morgan, Xochitl C.; Tickle, Timothy L.; Sokol, Harry; Gevers, Dirk; Devaney, Kathryn L.; Ward, Doyle V. et al. (2012): Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory

- bowel disease and treatment. In: *Genome biology* 13 (9), R79. DOI: 10.1186/gb-2012-13-9-r79.
- Mosli, Mahmoud H.; Zou, Guangyong; Garg, Sushil K.; Feagan, Sean G.; MacDonald, John K.; Chande, Nilesch et al. (2015): C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients. A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Am. J. Gastroenterol.* 110 (6), 802-19; quiz 820. DOI: 10.1038/ajg.2015.120.
- Ng, Siew C.; Tang, Whitney; Ching, Jessica Y.; Wong, May; Chow, Chung Mo; Hui, A. J. et al. (2013): Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study. In: *Gastroenterology* 145 (1), 158-165.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.007.
- Omer, B.; Krebs, S.; Omer, H.; Noor, T. O. (2007): Steroid-sparing effect of wormwood (*Artemisia absinthium*) in Crohn's disease: a double-blind placebo-controlled study. In: *Phyto-medicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology* 14 (2-3), S. 87–95. DOI: 10.1016/j.phymed.2007.01.001.
- Oto, Aytekin; Zhu, Fang; Kulkarni, Kirti; Karczmar, Gregory S.; Turner, Jerrold R.; Rubin, David (2009): Evaluation of diffusion-weighted MR imaging for detection of bowel inflammation in patients with Crohn's disease. In: *Academic radiology* 16 (5), S. 597–603. DOI: 10.1016/j.acra.2008.11.009.
- Panes, J.; Bouhnik, Y.; Reinisch, W.; Stoker, J.; Taylor, S. A.; Baumgart, D. C. et al. (2013): Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease. Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. In: *Journal of Crohn's & colitis* 7 (7), S. 556–585. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.02.020.
- Persson, P. G.; Ahlbom, A.; Hellers, G. (1992): Diet and inflammatory bowel disease. A case-control study. In: *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 3 (1), S. 47–52.
- Peyrin-Biroulet, L.; Sandborn, W.; Sands, B. E.; Reinisch, W.; Bemelman, W.; Bryant, R. V. et al. (2015): Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. In: *Am. J. Gastroenterol.* 110 (9), S. 1324–1338. DOI: 10.1038/ajg.2015.233.
- Peyrin-Biroulet, Laurent; Harmsen, W. Scott; Tremaine, William J.; Zinsmeister, Alan R.; Sandborn, William J.; Loftus, Edward V. (2012): Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004). In: *Am. J. Gastroenterol.* 107 (11), S. 1693–1701. DOI: 10.1038/ajg.2012.298.

- Pimentel, M.; Chang, M.; Chow, E. J.; Tabibzadeh, S.; Kirit-Kiriak, V.; Targan, S. R.; Lin, H. C. (2000): Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. In: *Am. J. Gastroenterol.* 95 (12), S. 3458–3462. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03361.x.
- Piper, Wolfgang (2007): Innere Medizin. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10167666>.
- Prantera, Cosimo; Lochs, Herbert; Grimaldi, Maria; Danese, Silvio; Scribano, Maria Lia; Gionchetti, Paolo (2012): Rifaximin-extended intestinal release induces remission in patients with moderately active Crohn's disease. In: *Gastroenterology* 142 (3), 473-481.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.11.032.
- Preiß, J. C.; Bokemeyer, B.; Buhr, H. J.; Dignaß, A.; Häuser, W.; Hartmann, F. et al. (2014): Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des M. Crohn“. In: *Z Gastroenterol* (52), 1431–1484.
- Present, D. H.; Korelitz, B. I.; Wisch, N.; Glass, J. L.; Sachar, D. B.; Pasternack, B. S. (1980): Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. In: *The New England journal of medicine* 302 (18), S. 981–987. DOI: 10.1056/NEJM198005013021801.
- Present, D. H.; Rutgeerts, P.; Targan, S.; Hanauer, S. B.; Mayer, L.; van Hogezaand, R. A. et al. (1999): Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. In: *The New England journal of medicine* 340 (18), S. 1398–1405. DOI: 10.1056/NEJM199905063401804.
- Qi, Feng; Jun, Shen; Qi, Qiao Yu; Chen, Peng Jiang; Chuan, Geng Xiao; Jiong, Zhu; Rong, Xu Jian (2015): Utility of the diffusion-weighted imaging for activity evaluation in Crohn's disease patients underwent magnetic resonance enterography. In: *BMC gastroenterology* 15, S. 12. DOI: 10.1186/s12876-015-0235-0.
- Rahimi, Roja; Nikfar, Shekoufeh; Rezaie, Ali; Abdollahi, Mohammad (2006): A meta-analysis of broad-spectrum antibiotic therapy in patients with active Crohn's disease. In: *Clinical therapeutics* 28 (12), S. 1983–1988. DOI: 10.1016/j.clinthera.2006.12.012.
- Reenaers, C.; Louis, E.; Belaiche, J.; Seidel, L.; Keshav, S.; Travis, S. (2012): Does co-treatment with immunosuppressors improve outcome in patients with Crohn's disease treated with adalimumab? In: *Aliment. Pharmacol. Ther.* 36 (11-12), S. 1040–1048. DOI: 10.1111/apt.12076.

- Regueiro, Miguel; Feagan, Brian G.; Zou, Bin; Johanns, Jewel; Blank, Marion A.; Chevrier, Marc et al. (2016): Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolonic Resection. In: *Gastroenterology* 150 (7), S. 1568–1578. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.072.
- Rezaie, Ali; Kuenzig, M. Ellen; Benchimol, Eric I.; Griffiths, Anne Marie; Otley, Anthony R.; Steinhart, A. Hillary et al. (2015): Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (6), CD000296. DOI: 10.1002/14651858.CD000296.pub4.
- Rieber, A.; Wruk, D.; Potthast, S.; Nüssle, K.; Reinshagen, M.; Adler, G.; Brambs, H. J. (2000): Diagnostic imaging in Crohn's disease: comparison of magnetic resonance imaging and conventional imaging methods. In: *International journal of colorectal disease* 15 (3), S. 176–181.
- Rieder, Florian; Latella, Giovanni; Magro, Fernando; Yuksel, Elif S.; Higgins, Peter D. R.; Di Sabatino, Antonio et al. (2016): European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Prediction, Diagnosis and Management of Fibrostenosing Crohn's Disease. In: *Journal of Crohn's & colitis* 10 (8), S. 873–885. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw055.
- Rimola, Jordi; Ordás, Ingrid; Rodriguez, Sonia; García-Bosch, Orlando; Aceituno, Montserrat; Llach, Josep et al. (2011): Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. In: *Inflamm. Bowel Dis.* 17 (8), S. 1759–1768. DOI: 10.1002/ibd.21551.
- Rosenblatt, Elizabeth; Kane, Sunanda (2015): Sex-Specific Issues in Inflammatory Bowel Disease. In: *Gastroenterology & Hepatology* 11 (9), S. 592–601.
- Rutgeerts, P.; D'Haens, G.; Targan, S.; Vasiliauskas, E.; Hanauer, S. B.; Present, D. H. et al. (1999): Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. In: *Gastroenterology* 117 (4), S. 761–769.
- Rutgeerts, P.; Geboes, K.; Vantrappen, G.; Beyls, J.; Kerremans, R.; Hiele, M. (1990): Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. In: *Gastroenterology* 99 (4), S. 956–963. DOI: 10.1016/0016-5085(90)90613-6.
- Rutgeerts, Paul; van Assche, Gert; Sandborn, William J.; Wolf, Douglas C.; Geboes, Karel; Colombel, Jean-Frédéric et al. (2012): Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. In: *Gastroenterology* 142 (5), 1102-1111.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.01.035.

- Sandborn, W. J.; Hanauer, S. B.; Rutgeerts, P.; Fedorak, R. N.; Lukas, M.; MacIntosh, D. G. et al. (2007a): Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. In: *Gut* 56 (9), S. 1232–1239. DOI: 10.1136/gut.2006.106781.
- Sandborn, William J.; Feagan, Brian G.; Hanauer, Stephen B.; Lochs, Herbert; Löfberg, Robert; Modigliani, Robert et al. (2002): A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. In: *Gastroenterology* 122 (2), S. 512–530. DOI: 10.1053/gast.2002.31072.
- Sandborn, William J.; Gasink, Christopher; Gao, Long-Long; Blank, Marion A.; Johanns, Jewel; Guzzo, Cynthia et al. (2012): Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. In: *The New England journal of medicine* 367 (16), S. 1519–1528. DOI: 10.1056/NEJMoa1203572.
- Sandborn, William J.; Rutgeerts, Paul; Enns, Robert; Hanauer, Stephen B.; Colombel, Jean-Frédéric; Panaccione, Remo et al. (2007b): Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. In: *Annals of internal medicine* 146 (12), S. 829–838.
- Sands, Bruce E.; Blank, Marion A.; Patel, Kam; van Deventer, Sander J. (2004): Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2 (10), S. 912–920.
- Schäffler, Holger; Geiss, David; Gittel, Nicole; Rohde, Sarah; Huth, Astrid; Glass, Änne et al. (2018a): Mutations in the NOD2 gene are associated with a specific phenotype and lower anti-tumor necrosis factor trough levels in Crohn's disease. In: *Journal of digestive diseases* 19 (11), S. 678–684. DOI: 10.1111/1751-2980.12677.
- Schäffler, Holger; Schmidt, Martin; Huth, Astrid; Reiner, Johannes; Glass, Änne; Lamprecht, Georg (2018b): Clinical factors are associated with vitamin D levels in IBD patients: A retrospective analysis. In: *Journal of digestive diseases* 19 (1), S. 24–32. DOI: 10.1111/1751-2980.12565.
- Schreiber, S.; Dignass, A. U.; Hartmann, H.; Kruis, W.; Rogler, G.; Siegmund, B. et al. (2015): Vedolizumab bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn: eine Standortbestimmung. In: *Z Gastroenterol* 53 (6), S. 591–602. DOI: 10.1055/s-0034-1399400.
- Schreiber, S.; Reinisch, W.; Colombel, J.-F.; Sandborn, W.; Hommes, D.; Li, J. et al. (2007): P178 EARLY CROHN'S DISEASE SHOWS HIGH LEVELS OF REMISSION TO THERAPY WITH ADALIMUMAB: SUB-ANALYSIS OF CHARM. In: *Journal of Crohn's and Colitis Supplements* 1 (1), S. 49. DOI: 10.1016/S1873-9954(07)70190-8.

- Schwartz, David A.; Loftus, Edward V.; Tremaine, William J.; Panaccione, Remo; Harmsen, W. Scott; Zinsmeister, Alan R.; Sandborn, William J. (2002): The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. In: *Gastroenterology* 122 (4), S. 875–880. DOI: 10.1053/gast.2002.32362.
- Silverberg, Mark S.; Satsangi, Jack; Ahmad, Tariq; Arnott, Ian D. R.; Bernstein, Charles N.; Brant, Steven R. et al. (2005): Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease. Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. In: *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 19 Suppl A, 5A-36A.
- Sipponen, Taina; Nuutinen, Hannu; Turunen, Ulla; Färkkilä, Martti (2010): Endoscopic evaluation of Crohn's disease activity: comparison of the CDEIS and the SES-CD. In: *Inflamm. Bowel Dis.* 16 (12), S. 2131–2136. DOI: 10.1002/ibd.21300.
- Stange, E. F.; Schmid, M.; Fellermann, K.; Wehkamp, J. (2005): Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED): Neue pathophysiologische Erkenntnisse--Folgerungen für die Klinik. In: *Praxis* 94 (37), S. 1429–1432. DOI: 10.1024/0369-8394.94.37.1429.
- Stange, E. F.; Travis, S. P. L.; Vermeire, S.; Beglinger, C.; Kupcinskis, L.; Geboes, K. et al. (2006): European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. In: *Gut* 55 (Suppl 1), i1-i15. DOI: 10.1136/gut.2005.081950a.
- Steinhart, A. H.; Ewe, K.; Griffiths, A. M.; Modigliani, R.; Thomsen, O. O. (2003): Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (4), CD000301. DOI: 10.1002/14651858.CD000301.
- Su, Chinyu; Lichtenstein, Gary R.; Krok, Karen; Brensinger, Colleen M.; Lewis, James D. (2004): A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease. In: *Gastroenterology* 126 (5), S. 1257–1269.
- Sutherland, L. R.; Ramcharan, S.; Bryant, H.; Fick, G. (1990): Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. In: *Gastroenterology* 98 (5 Pt 1), S. 1123–1128.
- Targan, S. R.; Hanauer, S. B.; van Deventer, S. J.; Mayer, L.; Present, D. H.; Braakman, T. et al. (1997): 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* 337 (15), S. 1029–1035. DOI: 10.1056/NEJM199710093371502.
- Thompson, N. P.; Fleming, D. M.; Charlton, J.; Pounder, R. E.; Wakefield, A. J. (1998): Patients consulting with Crohn's disease in primary care in England and Wales. In: *European*

journal of gastroenterology & hepatology 10 (12), S. 1007–1012. DOI:
10.1097/00042737-199812000-00005.

Trikudanathan, Guru; Venkatesh, Preethi G. K.; Navaneethan, Udayakumar (2012): Diagnosis and therapeutic management of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. In: *Drugs* 72 (18), S. 2333–2349. DOI: 10.2165/11638120-000000000-00000.

Uhlig, Holm H.; Schwerd, Tobias; Koletzko, Sibylle; Shah, Neil; Kammermeier, Jochen; Elkadri, Abdul et al. (2014): The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. In: *Gastroenterology* 147 (5), 990-1007.e3. DOI:
10.1053/j.gastro.2014.07.023.

Ungaro, Ryan; Bernstein, Charles N.; Geary, Richard; Hviid, Anders; Kolho, Kaija-Leena; Kronman, Matthew P. et al. (2014): Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis. A meta-analysis. In: *Am. J. Gastroenterol.* 109 (11), S. 1728–1738. DOI: 10.1038/ajg.2014.246.

Ungaro, Ryan; Chang, Helena L.; Côté-Daigneault, Justin; Mehandru, Saurabh; Atreja, Ashish; Colombel, Jean-Frederic (2016): Statins Associated With Decreased Risk of New Onset Inflammatory Bowel Disease. In: *Am. J. Gastroenterol.* 111 (10), S. 1416–1423. DOI: 10.1038/ajg.2016.233.

van Assche, Gert; Dignass, Axel; Panes, Julian; Beaugerie, Laurent; Karagiannis, John; Allez, Mathieu et al. (2010): The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease. Definitions and diagnosis. In: *Journal of Crohn's & colitis* 4 (1), S. 7–27. DOI: 10.1016/j.crohns.2009.12.003.

VanDussen, Kelli L.; Liu, Ta-Chiang; Li, Dalin; Towfic, Fadi; Modiano, Nir; Winter, Rachel et al. (2014): Genetic variants synthesize to produce paneth cell phenotypes that define subtypes of Crohn's disease. In: *Gastroenterology* 146 (1), S. 200–209. DOI:
10.1053/j.gastro.2013.09.048.

Wang, Li-Hui; Yang, Yao-Jong; Cheng, Wei-Chun; Wang, Wei-Ming; Lin, Sheng-Hsiang; Shieh, Chi-Chang (2016): Higher Risk for Hematological Malignancies in Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Population-based Study in Taiwan. In: *Am. J. Gastroenterol.* 111 (9), S. 1313–1319. DOI: 10.1038/ajg.2016.239.

Warman, Jonathan I.; Korelitz, Burton I.; Fleisher, Mark R.; Janardhanam, Ram (2003): Cumulative experience with short- and long-term toxicity to 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. In: *Journal of clinical gastroenterology* 37 (3), S. 220–225.

- Wehkamp, Jan; Fellermann, Klaus; Herrlinger, Klaus R.; Bevins, Charles L.; Stange, Eduard F. (2005): Mechanisms of disease: defensins in gastrointestinal diseases. In: *Nature clinical practice. Gastroenterology & hepatology* 2 (9), S. 406–415. DOI: 10.1038/ncpgas-thep0265.
- Wehkamp, Jan; Stange, Eduard F. (2010): Paneth's disease. In: *Journal of Crohn's & colitis* 4 (5), S. 523–531. DOI: 10.1016/j.crohns.2010.05.010.
- Wilson, Jarrad; Hair, Christopher; Knight, Ross; Catto-Smith, Anthony; Bell, Sally; Kamm, Michael et al. (2010): High incidence of inflammatory bowel disease in Australia: a prospective population-based Australian incidence study. In: *Inflamm. Bowel Dis.* 16 (9), S. 1550–1556. DOI: 10.1002/ibd.21209.
- Wu, K. C.; Mahida, Y. R.; Priddle, J. D.; Jewell, D. P. (1990): Effect of human intestinal macrophages on immunoglobulin production by human intestinal mononuclear cells isolated from patients with inflammatory bowel disease. In: *Clinical and experimental immunology* 79 (1), S. 35–40.
- Yacoub, Joseph H.; Obara, Piotr; Oto, Aytakin (2013): Evolving role of MRI in Crohn's disease. In: *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 37 (6), S. 1277–1289. DOI: 10.1002/jmri.24081.
- Yang, H.; McElree, C.; Roth, M. P.; Shanahan, F.; Targan, S. R.; Rotter, J. I. (1993): Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. In: *Gut* 34 (4), S. 517–524. DOI: 10.1136/gut.34.4.517.
- Zhang, Fu-Ren; Huang, Wei; Chen, Shu-Min; Sun, Liang-Dan; Liu, Hong; Li, Yi et al. (2009): Genomewide association study of leprosy. In: *The New England journal of medicine* 361 (27), S. 2609–2618. DOI: 10.1056/NEJMoa0903753.
- Zundler, Sebastian; Neurath, Markus F. (2015): Immunopathogenesis of inflammatory bowel diseases: functional role of T cells and T cell homing. In: *Clinical and experimental rheumatology* 33 (4 Suppl 92), S19-28.

VIII. THESEN

1. Morbus Crohn (MC) ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung mit fortschreitenden strukturellen Veränderungen und demzufolge Funktionseinschränkungen des Gastrointestinaltraktes. Dies führt häufig zu Einschränkungen der Lebensqualität.
2. Eine langfristige Verbesserung der Lebensqualität des Patienten stellt das Zentrum einer fundierten Therapieentscheidung bei MC dar. Dafür stehen in erster Linie verschiedene Konzepte der medikamentösen Therapie sowie die Resektion betroffener Darmsegmente zur Verfügung.
3. Zur Diagnostik der Krankheitsaktivität dienen neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung verschiedene Biomarker, wie das C-reaktive Protein (CRP) oder Stuhlparameter wie das Calprotectin. Zudem sind Sonografie, Endoskopie und das Magnetresonanztomogramm (MRT) validierte Verfahren zur bildgebenden Darstellung.
4. Die Therapieentscheidung setzt sich aus dem bisherigen Krankheitsverlauf, den erhobenen Befunden sowie der individuellen Wahrnehmung des Patienten und dem damit verbundenen Patientenwunsch zusammen.
5. Ziel der vorliegenden Studie ist es, anhand einer retrospektiven Datenerhebung (2012-2015) zu analysieren, ob wichtige Entscheidungen zum weiteren Prozedere im Krankheitsverlauf von Patienten mit MC über den Zeitraum von einem Jahr beibehalten werden können oder angepasst werden müssen.
6. Einschlusskriterium für die Studie ist die Durchführung eines diffusionsgewichteten MRT im Rahmen der Erkrankung. Die Patienten werden anhand ihrer Therapieentscheidung in die Gruppen Operation, medikamentöse Eskalation und keine Therapieveränderung aufgeteilt.

7. Bei 66% der Patienten wird das MRT bei Verdacht auf ein medikamentöses Therapieversagen und bei 34% bei Verdacht auf einen akuten Schub ohne medikamentöse Therapie durchgeführt.
8. 26% der Patienten werden operiert, 40% erhalten eine medikamentöse Eskalation und bei 34% wird die aktuelle Therapie beibehalten.
9. Die Evaluation des jeweiligen Therapieerfolges sollte nach drei, sechs und zwölf Monaten stattfinden. Geeignet ist die Erhebung des Crohn's Disease Activity Index (CDAI) und des CRP. Remission wird definiert als CDAI weniger 150 Punkte und ein Ansprechen der Therapie als eine CDAI-Reduktion von mehr als 70 Punkten.
10. Von den 50 untersuchten Patienten sind 66% weiblich und 34% männlich. 46% der Patienten sind Raucher und ebenfalls 46% sind voroperiert. Zum Zeitpunkt des MRT waren die Patienten im Durchschnitt 42 Jahre alt, die mittlere Erkrankungsdauer lag bei zehn Jahren und 64% wurden zu diesem Zeitpunkt medikamentös therapiert.
11. Eine Operation führt anhand des CDAI und des CRP durchschnittlich zu einem signifikanten Absinken der Entzündungsaktivität. Wird die Operation aufgrund einer Komplikation durchgeführt, führt diese immer zu einer Remission. Wenn aufgrund einer luminalen Stenose operiert wird, wird initial zumeist (89%) eine Remission oder zumindest ein Ansprechen der Therapie erreicht.
12. Es lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten feststellen, die postoperativ eine medikamentöse Therapie erhalten haben und denen, die keine Therapie erhalten haben.
13. Die medikamentöse Eskalation erzielt ein signifikantes Absinken der Krankheitsaktivität bis zu einem Zeitraum von 6 Monaten.

14. Patienten mit einer Krankheitsdauer von ≤ 5 Jahren sprechen langfristiger auf die medikamentöse Therapie an, als Patienten mit einer bereits länger bestehenden Erkrankung.
15. Bei nur etwa der Hälfte der Patienten (53%) kann die Entscheidung keine Therapieveränderung durchzuführen über den Beobachtungszeitraum von einem Jahr beibehalten werden. Das Risiko im Verlauf doch eine medikamentöse Eskalation zu erhalten ist besonders hoch, wenn bereits zum Zeitpunkt des MRT ein erhöhtes CDAI bei niedrigem CRP besteht.
16. Die Patienten, die initial eine medikamentöse Eskalation oder keine Therapieveränderung erhalten und im Verlauf doch operiert werden müssen, haben bereits zum Zeitpunkt des MRT signifikant erhöhte CRP-Werte.
17. Es besteht ein relevantes Risiko die Therapieentscheidung, welche auf mehreren diagnostischen Modalitäten beruht und durch ein interdisziplinäres Team sowie die gemeinsame Entscheidungsfindung mit dem Patienten erarbeitet wird, über einen Zeitraum von einem Jahr nicht beibehalten zu können. Besonders groß ist das Risiko, wenn sich aufgrund der Klinik initial gegen eine Therapieveränderung entschieden wird, jedoch bereits ein erhöhtes CRP vorliegt.

IX. DANKSAGUNG

Die Krankheit Morbus Crohn lernte ich erstmals kurz vor Beginn meines Medizinstudiums kennen. Sie erregte während des Studiums immer wieder meine Aufmerksamkeit und ich nahm mir vor mich mit diesem Krankheitsbild genauer zu beschäftigen.

Daher möchte ich an dieser Stelle ganz herzlich den Personen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ein großer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Georg Lamprecht, Chefarzt der Abteilung für Gastroenterologie und Endokrinologie aus der Klinik für Innere Medizin der Universitätsmedizin Rostock. Ich bedanke mich für die Überlassung des spannenden Themas und dass er die Arbeit durch interessante Diskussionen immer wieder in die richtige Richtung gelenkt hat. Auch möchte ich mich für die Möglichkeit bedanken Ausschnitte dieser Dissertation auf Kongressen, auch international, vorgestellt haben zu dürfen.

Besonders danken möchte ich Frau Dr. Christiane Rachow für die außerordentlich tolle Betreuung. Vielen Dank für die zahlreichen produktiven Gespräche, Hilfestellungen und Korrekturen sowie für die Aufmunterungen mein Ziel nicht aus den Augen zu verlieren. Als eine unvergessliche Erinnerung bleibt die gemeinsame Reise zur DDW nach San Diego.

Ein weiterer Dank geht an Herrn Dr. Yan Li für die Unterstützung bei der Auswertung des DWI-MRT.

Außerdem danke ich Herrn Dr. Holger Schäffler, Frau Dr. Astrid Huth, Herrn Dr. Albrecht Holle, Frau Dr. Beate Brinkmann, Herrn Prof. Dr. Karlheinz Hauenstein und Herrn Prof. Dr. Ernst Klar für die Bereitstellung ihrer Patientendaten sowie Frau Helga Krentz für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung der vorliegenden Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen engsten Wegbegleitern Martin Schmidt, Dr. Ulrike Heise und Nina-Marie Dâas, die mich immer wieder motivierten und zu jeder Zeit für mich da waren.

Von ganzem Herzen möchte ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, danken, dass sie mir durch ihre bedingungslose Liebe und Unterstützung ermöglicht haben mein Studium und diese Dissertation zu beginnen. Und ich danke ihnen, dass sie mir bis zum Schluss immer wieder den Rücken gestärkt und an mich geglaubt haben.

Teile dieser Dissertation wurden an folgende Publikationsorgane zur Veröffentlichung eingereicht und angenommen:

- Poster-Präsentation auf der Digestive Disease Week in San Diego
- Kurzvortrag auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten in Hamburg

X. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Vellahn,

(Abgabedatum)

(Vollständige Unterschrift)