

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II – Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Burkhard Göke

**Einfluss einer antiinflammatorischen Therapie auf die Colitis
ulcerosa.
Eine retrospektive Analyse.**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Franziska Hartl

aus
Aichach
2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Thomas Ochsenkühn

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Hubert Hilbi
Priv. Doz. Dr. Markus Rentsch

Dekan: Prof. Dr. med., Dr. h.c. M. Reiser, FACP, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 24.02.2011

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Einleitung	7
1.1 Definition der Colitis ulcerosa.....	7
1.2 Epidemiologie.....	7
1.3 Ätiologie und Pathogenese	8
1.4 Klinik.....	11
1.5 Diagnostik.....	16
1.6 Therapie	22
1.6.1 Medikamentöse Therapiemöglichkeiten.....	22
1.6.2 Operative Möglichkeiten	34
2 Zielsetzung	35
3 Patienten und Methoden	36
3.1 Patientenkollektiv	36
3.2 Methoden.....	37
3.2.1 Auswertung der Krankenakten und Patienteninterviews.....	37
3.2.2 Serologische Untersuchung	39
3.2.3 Genetische Untersuchung	39
3.2.4 Statistische Auswertung	40
4 Ergebnisse.....	42
4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	42
4.2 Anthropometrische Daten.....	43
4.3 Anamnestische Daten	44
4.4 Einfluss von Infliximab auf den Krankheitsverlauf der Colitis ulcerosa – Ergebnisse von Woche zwei.....	48

4.4.1	Induktion der Remission und klinisches Ansprechen auf Infliximab	48
4.4.2	CAI-Verlauf	49
4.4.3	CRP-Verlauf	50
4.4.4	Leukozyten-Verlauf	50
4.4.5	Einfluss von Infliximab auf die begleitende Cortisontherapie	51
4.4.6	Prädiktoren für das Ansprechen auf die Infliximab-Therapie in Woche zwei	51
4.5	Einfluss von Infliximab auf den Krankheitsverlauf der Colitis ulcerosa – Ergebnisse der Woche 14	63
4.5.1	Induktion der Remission und klinisches Ansprechen auf Infliximab	63
4.5.2	CAI-Verlauf	70
4.5.3	CRP-Verlauf	70
4.5.4	Leukozyten-Verlauf	71
4.5.5	Prädiktoren für das Ansprechen auf die Infliximab-Therapie in Woche 14	72
4.6	Berechnung der Prädiktoren in der multivariaten Regressionsanalyse	83
4.7	Klinisches Ansprechen in Abhängigkeit von <i>IL23R</i> und <i>IL2/IL21</i>	84
4.8	Nebenwirkungen und Komplikationen der Infliximab-Therapie	86
4.9	Operationen	88
5	Diskussion	90
5.1	Beurteilung der Datenerhebung und des Patientenkollektivs	90
5.2	Alters- und Geschlechtsverteilung	91
5.3	Raucherstatus	91
5.4	Medikamentenanamnese	92
5.5	Einfluss von Infliximab auf den Krankheitsverlauf der Colitis ulcerosa	92
5.5.1	Ergebnisse der Woche zwei	92
5.5.2	Ergebnisse der Woche 14	95

5.6	Prädiktoren für das Ansprechen auf die Infliximab-Therapie	96
5.7	Klinisches Ansprechen in Abhängigkeit von <i>IL23R</i> und <i>IL2/IL21</i>	102
5.8	Nebenwirkungen und Komplikationen der Infliximab-Therapie	103
5.9	Operationen	105
6	Zusammenfassung	106
7	Abbildungsverzeichnis	108
8	Tabellenverzeichnis	112
9	Bildquellenverzeichnis	113
10	Quellen- und Literaturverzeichnis	114
11	Anhang	131
12	Danksagung	135

Abkürzungsverzeichnis

ACT	Active Ulcerative Colitis Trials
AICAR	5-Aminoimidazole-4-Carboxamide Ribotide
5-ASA	5-Aminosalicylsäure
ASCA	Anti- <i>Saccharomyces-cerevisiae</i> -Antikörper
Bcl 2	B-cell lymphoma 2
BMI	Body-Mass-Index
CAI	Colitis Activity Index
CARD	Caspase activating recruitment domain
CD	Cluster of differentiation
CDAI	Crohn Disease Activity Index
CED	Chronisch entzündliche Darmkrankheiten
CI	Confidence intervall
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CU	Colitis ulcerosa
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechsel-Krankheiten
DNA	Desoxyribonucleinsäure
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
E. coli	<i>Escherichia coli</i>
GR	Glukokortikoidrezeptor
HLA	Human leukocyte antigen
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IFX	Infliximab

IL	Interleukin
JAK	Januskinase
KG	Körpergewicht
Kg	Kilogramm
M	Männlich
MAPK	Mitogen activated protein Kinase
MC	Morbus Crohn
MMX	Multi Matrix System
MR	Magnetresonanz
n	Number
NF	Nukleärer Faktor
NF-AT	Nuclear factor activating T-cell
NOD	Nucleotide-binding-oligomerisation-domains
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds ratio
p	Probability
pANCA	Antineutrophiler cytoplasmatischer Antikörper mit perinuklearärem Fluoreszenzmuster
Rac 1	Ras-related c3 botulinum toxin substrate 1
PCR	Polymerase chain reaction
RIT	Respirationstrakt
SA	Standardabweichung
SNP	Single nucleotide polymorphism
STAT	Signal transducer and activator of transcription
TGF	Transforming growth factor
Th	T-Helferzelle

TLR	Toll-like receptor
TNF-α	Tumornekrosefaktor α
TPMT	Thiopurin-Methyltransferase
TVT	Tiefe Venenthrombose
Vs.	Versus
W	Weiblich

1 Einleitung

1.1 Definition der Colitis ulcerosa

Die Colitis ulcerosa ist eine chronisch entzündliche, nur die Schleimhaut betreffende Darmerkrankung, die in der Regel auf den Dickdarm begrenzt ist (17; 131). Der Altersgipfel für die Inzidenz der Erkrankung liegt zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr, häufig ein weiterer um das 60. Lebensjahr (30). Abhängig von ihrer anatomischen Ausbreitung kann man die Colitis ulcerosa mit Hilfe der Montréal-Klassifikation in eine Proktitis, linksseitige Colitis oder in eine Pancolitis einteilen (17; 180).

Tabelle 1: Montréal Klassifikation

Ausmaß	
E1	Proktitis
E2	Linksseitige Colitis
E3	Pancolitis

Das terminale Ileum kann aber auch zusätzlich, im Sinne einer so genannten Backwash – Ileitis, befallen sein. Dies tritt bei 10 – 20% der Patienten mit Colitis ulcerosa auf (131). Über die organischen Symptome und die damit zusammenhängenden körperlichen Beeinträchtigungen hinaus, nimmt der chronische Verlauf der Erkrankung, gerade bei jüngeren Patienten, großen Einfluss auf die psychischen und sozialen Belange der Betroffenen (21; 201).

1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der Colitis ulcerosa beträgt fünf bis zehn Neuerkrankungen pro 100000 Einwohner jährlich. Die Prävalenz liegt bei circa 50 bis 80 Neuerkrankungen pro Jahr pro 100000 Einwohner (178). Allgemein lässt sich feststellen, dass Nordeuropa, England und Nordamerika die höchsten Inzidenz- und Prävalenzraten aufweisen. Als Niedriginzidenzländer gelten Südeuropa, Asien und die meisten Entwicklungsländer (15). Allerdings steigen hier allmählich die Betroffenenzahlen (115). Ebenso auffällig ist, dass sowohl Patienten jüdischer Herkunft als auch Kaukasier häufiger als die Normalbevölkerung von der Colitis ulcerosa betroffen sind (128; 184; 185).

1.3 Ätiologie und Pathogenese

Umweltfaktoren

Laut Niv et al. (128) gleichen sich die Prävalenzraten der Colitis ulcerosa bei Migration in ein anderes Land bzw. Region an. Diese Tatsache lässt auf die Wichtigkeit der Umweltfaktoren bei der Pathogenese der Colitis ulcerosa schließen. Die niedrige Konkordanzrate bei monozygoten Zwillingen mit Colitis ulcerosa (19%) jedoch ist der stärkste Beweis, dass neben der Genetik Umweltfaktoren eine bedeutende Rolle in der Pathogenese spielen (136; 197). Stress, Depressionen oder negative Lebenserfahrungen können die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Schubes erhöhen (121), indem sie die Entzündungskaskade durch neuroimmunologische Interaktionen beeinflussen (123). Psychische Belastungssituationen können eine Überaktivierung von sympathischen Nerven hervorrufen und somit eine erhöhte Permeabilität in der Darmmukosa, eine vermehrte Mastzelldegranulation und eine Überproduktion von Interferon γ verursachen. Zudem führen sie zur veränderten Expression von „tight-junction“ Proteinen und folglich zu einer Verstärkung des Entzündungsprozesses (47; 67). Neunlist et al. (123) konnten zeigen, dass bei einer Colitis ulcerosa statt einer cholinergen Antwort eine durch die Substanz P positive Antwort stattfindet. Die Substanz P, ein Neurotransmitter von Schmerzrezeptoren, spielt bekanntlich eine Rolle als Modulator bei Entzündungen (123).

Zudem gibt es Hinweise, dass eine Appendektomie einen protektiven Effekt auf die Entwicklung einer Colitis ulcerosa hat (5; 154). Patienten mit Colitis ulcerosa wurden vor Ausbruch der Erkrankung seltener appendektiert als Vergleichsgruppen (99).

Rauchen ist ein weiterer wichtiger Faktor bei der Entstehung der Colitis ulcerosa. Es ist mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung einer Colitis ulcerosa assoziiert (15). Der positive Effekt von Nikotin basiert vermutlich auf einer vermehrten Schleimproduktion, auf einen Abfall von Entzündungszellen und Stickstoffmonoxid und auf einer verbesserten Funktion der intestinalen Barriere (41; 112). Für ehemalige Raucher gilt dieser Sachverhalt jedoch nicht, denn bei Ihnen ist das Risiko eine Colitis ulcerosa zu entwickeln zweifach, bei ehemals starken Rauchern sogar vierfach erhöht (25). Rauchen kann die Immunabwehr oder den Prostaglandin-Stoffwechsel so verändern, dass das Aufgeben des Rauchens in eine Art Rebound-Phänomen für mehrere Jahre führt (112).

Genetik

Studien zeigen, dass sowohl der Morbus Crohn als auch die Colitis ulcerosa eine genetische Basis haben (119). Die genetische Komponente ist nach Zwillingsstudien bei Patienten mit Morbus Crohn größer als bei der Colitis ulcerosa (76; 186). In genomweiten Assoziationsstudien wurde Interleukin (*IL*)23R, ein Gen auf Chromosom 1p31, als ein Risikogen für chronisch entzündliche Darmkrankheiten identifiziert (50; 72). IL-23 ist ein proinflammatorisches Zytokin aus der IL-12-Familie (72). Es wird hauptsächlich von Makrophagen und dendritischen Zellen produziert und aktiviert T-17-Helferzellen (Th-17), die sich unter dem Einfluss der Zytokine IL-6 und dem „transforming growth factor“ (TGF) β differenzieren (206). Es wurden zehn „single nucleotide polymorphism“ (SNPs) (rs1004819, rs7517847, rs10489629, rs2201841, rs11465804, rs11209026, rs1343151, rs10889677, rs11209032 und rs1495965) gefunden, die vor allem mit dem Morbus Crohn, aber auch mit der Colitis ulcerosa assoziiert sind (72; 73). Neben *IL23R* spielen auch *IL12B*, das „signal transducer and activator of transcription“ (STAT) 3 und die Januskinase (JAK) 2 eine wichtige Rolle in der Colitis ulcerosa (4; 50; 62; 64; 72). *IL12B* codiert die *IL12/IL23* Untereinheit p40. STAT3 ist eine „downstream signaling component“ von IL-23 (27). Mutationen in STAT3 beeinträchtigen die Differenzierung der Th17-Zellen (45). Ähnlich zu STAT3 ist JAK2 eine „up-stream signaling component“ von IL-23, die mit der Colitis ulcerosa assoziiert ist (4). Ebenso sind die vier Varianten in der *IL2/IL21* Region (rs13151961, rs13119723, rs6822844, rs6840978) eng mit Colitis ulcerosa assoziiert (60; 72; 73). IL-21 aktiviert zusammen mit IL-23 die STAT3 und die Th12-Zelldifferenzierung. IL-2 inhibiert die STAT3-Aktivierung und Th12-Zellentwicklung (27). Drei dieser SNPs (rs13151961, rs13119723, rs6822844) auf Chromosom 4p27 haben einen protektiven Effekt auf die Colitis ulcerosa (73). Diese SNPs sind auch mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert, wie z.B. Zöliakie, rheumatische Arthritis, Diabetes mellitus Typ 1, Hashimoto Thyreoiditis und Psoriasis (40; 113; 182; 200; 216).

Differentialdiagnostisch zum Morbus Crohn ist es hilfreich, die „Caspase activating recruitment domain“ (CARD) 15 bei den Patienten zu bestimmen. CARD15, früher auch als „Nucleotide-binding-oligomerisation-domain“ (NOD) 2 bezeichnet, ist ein zytoplasmatisches Protein. Für die Codierung dieses zytoplasmatischen Proteins ist ein genetischer Polymorphismus auf Chromosom 16 verantwortlich (131), der das Risiko für einen Morbus Crohn erhöht. Das Genprodukt ist so weit wie bisher bekannt ein auf

Makrophagen exprimierter „pattern recognition receptor“, der bei der Aufrechterhaltung der an sich physiologischen Toleranz gegenüber der Darmflora eine Rolle spielt (69; 170).

Darüber hinaus ist der „Human leukocyte antigen“ (HLA) Haplotyp DRB*0103 mit einem aggressiven Verlauf der Colitis ulcerosa assoziiert (15). Extraintestinale Komplikationen, wie die Arthropathie oder Uveitis, sind jeweils mit HLA-B27 oder HLA-B35 und HLA-B44 oder HLA-DRB*0103 (43; 69) in Zusammenhang zu bringen.

Immunologie

Das darmassoziierte Immunsystem muss physiologischerweise eine Toleranz gegenüber der Darmflora aufrechterhalten. Voraussetzung hierfür ist eine intakte Schleimhautbarriere wie auch ein funktionierendes Immunsystem. Eine chronisch entzündliche Darmerkrankung resultiert auf einer inadäquaten Antwort des Immunsystems der Mukosa gegen die eigene Darmflora oder gegen luminale Antigene (15).

Zudem konnte festgestellt werden, dass die Epithelbarriere bei Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung vermehrt durchlässig ist und deshalb antigene Bestandteile der Darmflora die Mukosabarriere durchdringen können (183). Die Mukosabarriere kann möglicherweise durch Wachstumsfaktoren verbessert, geschützt und repariert werden. Verschiedene Mitglieder dieser regulierenden Proteinfamilien haben einen großen Stellenwert in der Zellproliferation und -differenzierung, in der Angiogenese, im Entzündungsmechanismus sowie im gastrointestinalem Abwehrsystem und in der Wundheilung. Darüber hinaus sind sie wichtige Vermittler zwischen der intestinalen Mukosa und dem Nerven- und Immunsystem des Darms (101). Der Immundefekt kann aber auch auf einer veränderten „Toll-like receptor“ (TLR)-Expression der Epithelzellen basieren. Gesunde Epithelzellen exprimieren im Wesentlichen TLR-3 und TLR-5. TLR-2 und TLR-4 sind in der Regel kaum nachzuweisen. In der Colitis ulcerosa ist TLR-4 jedoch stark exprimiert (31).

Studien zeigen, dass in der Pathogenese der Colitis ulcerosa vor allem Th2-Zytokine wie IL-5 und IL-13 eine wichtige Rolle spielen, während der Morbus Crohn eine überwiegend Th1-vermittelte Erkrankung darstellt (24). Eine wichtige Funktion haben zudem die Th17-Zellen (27). Es konnte gezeigt werden, dass Varianten im *IL23R*, welches in Th17-Zellen exprimiert wird und notwendig ist für die Th17-Zelldifferenzierung, die Anfälligkeit für die Colitis ulcerosa modulieren (50; 72). Außerdem sind Varianten in der Region *IL2/IL21*

mit der Colitis ulcerosa assoziiert (73). Es gibt Hinweise, dass diese ebenfalls in der Entwicklung der Th17-Zellen eine Rolle spielen, da man annimmt, dass IL-21 ein autokriner Regulator der Th17-Zellfunktion ist (129).

Zum anderen haben Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen einen Mangel an zirkulierenden, unreifen, tolerogenen dendritischen Zellen, der zudem auch mit dem Ausmaß der Krankheit korreliert (16). Laut Baumgart and Carding (15) lassen sich bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auch atypische Antigen präsentierende Zellen, die die T-Zellen aktivieren, nachweisen. Neben einer gestörten Regulation zwischen regulierenden und ausführenden T-Zellen ist auch eine vermehrte Anzahl von aktivierte natürlichen T-Killerzellen, die vermehrt IL-13 und IL-5 produzieren, bei Patienten mit Colitis ulcerosa nachweisbar (68). Die Mukosa wird bei der Colitis ulcerosa dominiert von „Cluster of differentiation“ (CD) 4+ - Lymphozyten zusammen mit atypischen Th2-Helferzellen, die TGFβ und eben IL-5 umwandeln und nicht IL-4 produzieren (68).

Studien zeigen zudem, dass Bakterien wie *Escherichia coli* (E. coli), Lactobacilli, Bifidobacteria und Streptokokken in der Lage sind, mit immunkompetenten Zellen zu interagieren, indem sie den Kontakt zur Mukosa nutzen und lokal die Produktion der proinflammatorischen Zytokine regulieren (23). Sie können auch direkt die Struktur der Epithelbarriere verändern (106).

Wichtig für die Colitis ulcerosa ist ebenso der antineutrophile cytoplasmatische Antikörper mit perinukleärem Fluoreszenzmuster (pANCA). Patienten mit einem hohen Serumspiegel von pANCA und ohne Nachweisbarkeit von Anti-*Saccharomyces-cerevisiae*-Antikörpern (ASCA), die vor allem bei Morbus Crohn Patienten positiv sind, haben eher eine Colitis ulcerosa oder eine Colitis ulcerosa ähnliche Darmerkrankung (63; 203; 204). pANCA soll auch mit einem erhöhten Risiko verbunden sein, eine Pouchitis nach einer ilealen Pouch-Analanastomose zu entwickeln (203).

1.4 Klinik

Symptome und Verlauf

Die Colitis ulcerosa ist eine klinische Diagnose, die im Wesentlichen durch die diagnostischen Verfahren wie Endoskopie und Histologie bestätigt werden kann (17).

Leitsymptom sind blutig-schleimige Durchfälle, die sogenannte Hämatochezie, die oft nachts oder postprandial auftritt (30). Typisch sind ein immenser Stuhldrang sowie Meteorismus und Flatulenz (97), Inkontinenz und generelle Abgeschlagenheit (149). Auch Bauchkrämpfe während des Stuhlgangs sind bei Patienten mit Colitis ulcerosa häufig zu verzeichnen (17). Der abdominale Schmerz ist häufig, aber nicht regelhaft vorhanden. Meist besteht ein dumpf brennendes Schmerzgefühl im linken unteren Quadranten des Abdomens (127; 131). Fieber tritt bei der Colitis ulcerosa meist im Schub auf (131). 50 - 60% der Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen leiden an extraintestinalen Komplikationen. Circa 25% präsentieren sogar mehr als eine extraintestinale Manifestation. Als Beispiel kann das Pyoderma gangraenosum angeführt werden (Abb.1).



Hierbei handelt es sich um eine neutrophile, nicht infektiöse Dermatose, die bei ein bis zehn Prozent der Patienten mit Colitis ulcerosa auftritt (127). Das Pyoderma gangraenosum kann unabhängig von der Krankheitsaktivität auftreten (146).

Abbildung 1: Pyoderma gangraenosum

Eine weitere häufige Hautmanifestation ist das Erythema nodosum. Diese als Knotenrose bekannte Hauteffloreszenz präsentiert sich als blaurote, warme und extrem schmerzhafte Läsion mit bis zu zwei Zentimeter Durchmesser. Sie tritt meist an den Streckseiten der Unterschenkel auf (127).



Abbildung 2: Erythema nodosum

Die primär sklerosierende Cholangitis, die vorwiegend bei Patienten mit Colitis ulcerosa nachzuweisen ist, verursacht eine zunehmende Obstruktion der Gallenwege, perl schnurartige Gangunregelmäßigkeiten (Abb. 4) und eine Cholestase (91).

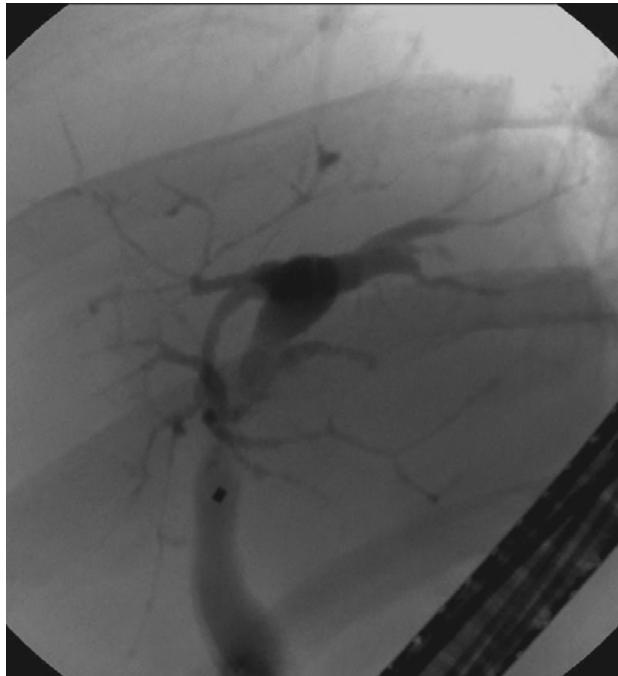


Abbildung 3: (oben) Normalbefund (weite Gallengänge)

Abbildung 4: (links) Primär sklerosierende Cholangitis

Sehr häufig sind als extraintestinale Manifestation Gelenkbeteiligungen zu verzeichnen. Diese können unterschieden werden in eine Arthritis, in eine Sacroiliitis und seronegative ankylosierende Spondylitis. Die häufigsten sind die Mono-, Pauci- oder Polyarthritiden. Die pauciartikulären und polyartrikulären Arthritiden treten jeweils mit 4% und 3% Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit Colitis ulcerosa auf (127).

Die klinische Beurteilung und Symptombeschreibung hilft, die an Colitis ulcerosa leidenden Patienten in vier Aktivitätsgruppen einzuteilen. Hilfsmittel ist der colitis activity index nach Lichtiger (CAI) (110).

Punkteskala von Aktivität und Schweregrad der Colitis Ulcerosa

Tabelle 2: CAI-Score nach Lichtiger (Nach: Interter Klinik Leitfaden, Med 2, 2005)

Klinisches Symptom	Punktzahl
Diarrhoe (Zahl der Stühle pro Tag)	
0 - 2	0
3 - 4	1
5 - 6	2
7 - 9	3
10 und mehr	4
Nächtliche Durchfälle	
Nein	0
Ja	1
Sichtbares Blut im Stuhl (% der Durchfälle)	
0	0
< 50%	1
> 50%	2
100%	3
Inkontinenz	
Nein	0
Ja	1
Abdominelle Schmerzen / Krämpfe	
Keine	0
Mild	1
Moderat	2
Schwer	3
Allgemeinbefinden	
Perfekt	0
Sehr gut	1
Gut	2
Durchschnittlich	3
Schlecht	4
Sehr schlecht	5
Abdomineller Druckschmerz	
Keiner	0
Mild / Lokalisiert	1
Moderat / Diffus	2
Schwer / Abwehrspannung	3
Medikamentöse Durchfall – Therapie	
Nein	0
Ja	1
GESAMT - PUNKTZAH	

Die Punkte reichen von null bis 21. Klinisches Ansprechen wird erreicht, wenn der CAI um mehr als 50 Prozent des Ausgangswertes sinkt (110) und weniger als zehn Punkte an zwei aufeinander folgenden Tagen beträgt (111). In der vorliegenden Arbeit wurde ein Abfall von fünf Punkten als ein klinisches Ansprechen gewertet. Von einer Remission wurde ausgegangen, wenn der Patient genau bzw. weniger als vier Punkte angab. Die Colitis ulcerosa wird mit Hilfe der Montréal-Klassifikation auch nach der Schwere der Erkrankung eingeteilt. S0 entspricht einer Colitis ulcerosa in Remission, S1 einer Colitis ulcerosa mit milder, S2 mit mäßiger und S3 mit schwerer Entzündungsaktivität (180). Die Einteilung erfolgt an Hand folgender Parameter: Anzahl der Stühle, Fieber, Pulsrate, Hämoglobin und Blutsenkungsgeschwindigkeit (180).

Komplikationen

Das Ausmaß und die Dauer einer Colitis ulcerosa Erkrankung bedingen, dass die Betroffenen ein höheres Risiko haben, ein Kolonkarzinom zu entwickeln als die Allgemeinbevölkerung (53; 104; 214). Bisher galt die Krankheitsaktivität nicht als Risikofaktor für die Entstehung eines Kolonkarzinoms (51). Eine Fall-Kontroll-Studie von Rutter et al. (160) wies jedoch nach, dass eine vermehrte Entzündungsaktivität mit einer erhöhten Dysplasierate assoziiert ist. Die Prävalenz für ein Kolonkarzinom bei Colitis ulcerosa Patienten beträgt nach Eaden et al. (51) circa 4% und 5 % für diejenigen mit einer Pancolitis. Patienten, die zusätzlich an einer primär sklerosierenden Cholangitis leiden, haben ein noch höheres Risiko für ein Kolonkarzinom (214). Die Zahlen für das kumulative Risiko schwanken je nach Studie zwischen 18 % (194) und 33 % (98) nach 20 Jahren Krankheitsdauer. Ein weiterer Risikofaktor stellt die Krankheitsdauer dar. Eaden et al. (51) spricht von einem zweiprozentigen Risiko nach einer zehnjährigen Krankheitsdauer, von einem achtprozentigen Risiko nach 20 Jahren und einem achtzehnprozentigen Risiko nach 30 Jahren. Allerdings konnten Ochsenkühn et al. (133) diese Ergebnisse nicht bestätigen. Von 688 bzw. 662 in der Fluoreszenzendoskopie entnommenen Biopsien wurden nur zwei Dysplasien bei Patienten mit langjähriger Krankheitsgeschichte entdeckt. Die Langzeiteinnahme von 5-Aminosalicylsäure und Sulfasalazin ist mit einem geringeren Risiko assoziiert (205). Das Colitis assoziierte Kolonkarzinom unterscheidet sich von dem sporadisch entstehenden Karzinom: Zum einen tritt es bereits bei jüngeren Menschen auf, zum anderen schreitet es häufiger von der

flachen nicht-polypösen Dysplasie zu einem invasiven Adenokarzinom fort. Auch sind oft zwei oder mehrere Primärherde nachzuweisen und tritt somit multifokal auf (214).

Das toxische Megakolon ist eine weitere Komplikation der Colitis ulcerosa. Durch das Übergreifen der Entzündung auf das Darmnervensystem mit Darmparalyse kommt es zur massiven Dilatation des Darmlumens (35; 131). Klinisch präsentiert sich der Betroffene mit abgeschwächten oder nicht vorhandenen Darmgeräuschen, manche mit erhöhter Stuhlfrequenz und im Röntgen sind aufgeblähte Darmschlingen sichtbar (35). Dieser Zustand erfordert in vielen Fällen eine notfallmäßige Kolektomie (131). Diese Operation ist in letzter Zeit dank des Einsatzes von Immunmodulatoren und Biologika selten.

Perforationen (131) mit nachfolgender Peritonitis treten entweder im Rahmen einer schweren Erstmanifestation auf, als Folge eines toxischen Megakolons oder auch als Komplikation nach der Endoskopie.

1.5 Diagnostik

Körperliche Untersuchung

Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung sollten immer einer vollständigen körperlichen Untersuchung unterzogen werden. Hierbei sollte neben dem aktuellen Gewicht auch auf Symptome wie Tachykardie und eine blasses Schleimhaut geachtet werden, da diese auf eine Anämie hinweisen können. Eine digitale rektale Untersuchung sollte außerdem routinemäßig durchgeführt werden, um die Sphinkterfunktion, die Schleimhautstruktur und die Hämatocrit zu beurteilen zu können. Zudem sollte auch die vollständige Inspektion der Haut zum Standard der körperlichen Untersuchung gehören, um die oben erwähnten extraintestinalen Manifestationen an der Haut zuverlässig erkennen zu können (127).

Stuhluntersuchung

Die Stuhluntersuchung dient vor allem dazu, mögliche Differentialdiagnosen wie z. B. Salmonellen, Shigellen, Campylobacter und Clostridium difficile auszuschließen (97). Braegger et al. (26) fanden zudem heraus, dass die Tumornekrosefaktor (TNF)- α -Konzentration im Stuhl von Patienten mit aktiver chronisch entzündlicher Darmerkrankung signifikant höher war als in der Kontrollgruppe. TNF- α ist ein

proinflammatorisches Zytokin, das in der Entzündungskaskade eine entscheidende Rolle spielt (178). Diese Methode, eine chronisch entzündliche Darmerkrankung festzustellen, ist allerdings nicht etabliert. Dem entgegen erwies sich die Stuhluntersuchung auf Calprotectin als suffizienter Marker entzündlichen Geschehens im Dickdarm (81; 171). Calprotectin ist ein humanes Leukozytenprotein, dessen Nachweis mit Hilfe eines Schnelltests möglich ist, und sich so für einen routinemäßigen Einsatz der Verlaufskontrolle bei Patienten mit einer chronischen Darmerkrankung etablieren könnte (9; 213).

Labor

Entzündungsparameter, im Besonderen das C-reaktive Protein (CRP) sowie Leukozyten- und Thrombozytenzahl, stellen eine feste Säule der Diagnostik und der Kontrolle der Erkrankung im Verlauf dar (127). Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zur Colitis ulcerosa (CU) beim Morbus Crohn das CRP in der Beurteilung der Entzündungsaktivität eine wesentlich höhere Spezifität aufweist. Um Komplikationen, wie Anämie, Eisendefizit aber auch maligne Erkrankungen zu erkennen bzw. auszuschließen, sollte immer auch ein Differentialblutbild erstellt werden. Ebenso wichtig sind Leber-, Nieren- und Pankreaswerte, da sich auch in diesen Organen extraintestinale Komplikationen manifestieren können. Die Bestimmung von ASCA und pANCA kann eine zusätzliche Entscheidungshilfe darstellen (127; 131; 134; 153). Die Konstellation pANCA positiv und ASCA negativ spricht eher für eine Colitis ulcerosa und umgekehrt für einen Morbus Crohn (87). Die Analyse von CARD15 auf Chromosom 16 kann eine zusätzliche Hilfe darstellen, um zwischen der Colitis ulcerosa und dem Morbus Crohn zu unterscheiden. Morbus Crohn Patienten zeigen im Gegensatz zu Colitis ulcerosa Patienten in ca. 40 % der Fälle auf diesem Gen Veränderungen (131).

Endoskopie

Die Endoskopie ist das wichtigste und bedeutendste Diagnostikum (131). Patienten mit einer Colitis ulcerosa präsentieren sich typischerweise mit einer vom Rektum ausgehenden kontinuierlichen Entzündung, die meist auf den Dickdarm beschränkt ist. Der Grad der Entzündung kann anhand des Durchscheinens der Gefäße, der Struktur der Mukosa, der Kontaktvulnerabilität oder anhand des Spontanblutens und des Vorhandenseins von

Ulzerationen eingeschätzt werden (14; 176). Dieses Beschreiben der Darmmukosa kann dann auf den endoskopischen Mayo Score übertragen werden.

Tabelle 3: Endoskopischer Mayo-Score

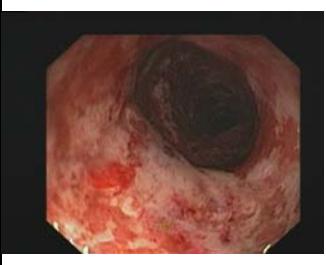
0		Normale Darmschleimhaut oder keine Krankheitsaktivität
1		Geringe Krankheitsaktivität (Erythem, verminderte Gefäßstruktur, milde Granularität)
2		Moderate Krankheitsaktivität (deutliches Erythem, fehlende Gefäßstruktur, Granularität, Erosionen)
3		Schwere Krankheitsaktivität (spontanes Bluten, Ulzeration)

Abbildung 5: Colitis ulcerosa in den einzelnen Entzündungsstadien

Bei dieser Bewertung gibt es eine Skala von null bis drei (176). Rutgeerts et al. (157) definierten ein Heilen der Darmschleimhaut zwischen den Werten null bis eins, bei einem Ausgangswert von zwei bzw. drei. Zusätzlich können auch ein Schleimhautödem, Pseudopolypen, eine Verkürzung des Kolons, ein Verlust der Haustrierung und der Muskelfunktionen gefunden werden. Diese Veränderungen beschreiben dann das sogenannte Phänomen des Fahrradschlauches (Abb.6) (131). Zu beachten ist auch, dass bei

der ersten Koloskopie von jedem anatomischen Segment des Darms Biopsien entnommen werden sollten (siehe Histologie) (127).



Abbildung 6: Das Fahrradschlauchphänomen im Röntgen

Histologie

Im Rahmen der Diagnosesicherung bilden histologische Untersuchungen von Biopsien einen wichtigen Mosaikstein. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (212) werden Biopsieentnahmen aus dem terminalen Ileum, dem Rektum und jedem Kolonsegment aus makroskopisch betroffenen und makroskopisch freien Abschnitten des Kolons gefordert. Anhand der Stufenbiopsien ist die Diagnosestellung mit einer Spezifität und Sensitivität von 80% möglich (212). Wenn eine Infiltration der Krypten, vor allem durch neutrophile Granulozyten, eine kontinuierliche Entzündung aller Biopsate nachzuweisen ist und außerdem Kryptenabszesse sowie generalisiert zerstörte Kryptenarchitektur vorliegen, dann gelten diese Veränderung der Kolonstruktur als typisch für die Colitis ulcerosa (127). Weitere histopathologische Charakteristika sind eine Kryptenatrophie, eine Paneth-Zell-Metaplasie jenseits der rechten Flexur und ein Muzinverlust im Randbereich von Ulzerationen (212). Sowohl die DGVS (212) als auch die European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) (189) empfehlen zu den Biopsien klinische Informationen wie das Alter des Patienten, die Krankheitsdauer und bisherige Therapien zu erheben.

Radiologie

Die Radiologie hat in der Diagnostik der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen einen hohen Stellenwert.

Mit Hilfe einer Abdomenübersichtsaufnahme im konventionellen Röntgen können freie Luft, Spiegelbildungen und ein Ileus gesehen werden, die einen indirekten Hinweis auf das Vorliegen einer Darmerkrankung geben können.

Die radiologischen Schnittbildverfahren, wie die Computertomographie (CT)- und Magnetresonanz (MR)-Kolonographie, können als Alternativverfahren zur Ileokoloskopie, z.B. bei nicht passierbaren Stenosen, eingesetzt werden (212). Vorteil dieser Untersuchungsmethode ist, dass sie neben Abbildung des Darms zusätzliche Informationen über die intraabdominellen Organe und mögliche Komplikationen bietet. Dennoch stellt die CT- und MR-Kolonographie kein Routineverfahren dar. Nur wenige Studien haben mit einer geringen Anzahl von Patienten diese Schnittbildverfahren in der Colitis ulcerosa untersucht. Die Ergebnisse sind bis jetzt nicht zufriedenstellend, denn Mukosaveränderungen werden u.a. unzureichend abgebildet (2; 175; 189). Die MR-Kolonographie zeigt gerade bei einer moderaten Krankheitsaktivität geringe Sensitivität (174; 175). Zu beachten ist jedoch, dass bei einer CT die Strahlenbelastung nicht höher ist als bei den konventionellen radiologischen Verfahren und sie ist zudem hinsichtlich der Reproduzierbarkeit und Beurteilung wenig untersucherabhängig (22).

Nach den Leitlinien der DGVS kann entweder ein MR-Enteroklysma, ein konventionelles Enteroklysma oder ein CT-Enteroklysma zur Abgrenzung von einem Morbus Crohn durchgeführt werden (212). Hierbei wird Kontrastmittel zur selektiven Dünndarmdoppelkontrastdarstellung über eine Duodenalsonde injiziert.

Ein geringer zeitlicher und finanzieller Aufwand und auch eine größere Verfügbarkeit zeichnen die Sonographie aus (145). Hier können Darmstrukturen und Wanddicke gut beurteilt werden. Auch eine Entzündung kann anhand des erhöhten Blutdurchflusses mit der Dopplersonographie diagnostiziert werden. Dennoch ist die Sonographie aufgrund ihrer eingeschränkten Dokumentationsmöglichkeiten nach wie vor ein Zusatzdiagnostikum und kann in seiner Aussagekraft und Qualität deutliche Unterschiede aufweisen (131; 145).

Im Zusammenschau aller Befunde kann die Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung gefestigt und meist eine Colitis ulcerosa von einem Morbus Crohn (MC) unterschieden werden.

Tabelle 4: Unterschiede zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn
Symptom		
Bauchschmerzen	Krämpfe, oft unterer linker Quadrant	Sehr häufig, rechter unterer Quadrant
Diarrhoe	Häufig	Häufig
Hematochezia	Immer bei aktiven Schub	20 - 30% der Patienten
Malnutrition	Gelegentlich	Häufig
Fisteln	Nein	Bis zu 30% der Patienten
Laborauffälligkeiten		
CRP	Bei schweren Schüben	Häufig
Anämie	Bei schweren Schüben	Häufig
Hypoalbuminämia	Bei schweren Schüben	Häufig
pANCA	++	+
ASCA	(+)	++
Komplikationen		
Abszess	Selten	Häufig bei perianaler Beteiligung
Toxisches Megakolon	Selten	Nein
Ileus	Selten	Gelegentlich
Primär sklerosierende Cholangitis	Bis zu 5 - 15% der Patienten	Selten
Arthralgien/Arthritis	Häufig	Sehr häufig
Epidemiologie		
Raucher	Selten	Häufig
Ehemalige Raucher	Häufig	Selten
Endoskopie		
Verteilung	Kontinuierliche Ausbreitung vom Rektum aus	Diskontinuierliche Ausbreitung entlang des gesamten GIT
Dünndarmbeteiligung	Selten (Backwash-Ileitis)	Häufig
Rektumbeteiligung	Fast immer	Bei 30-50% der Patienten
Ausbreitung der Entzündung	Nichttransmurale Entzündung	Transmurale Entzündung
Strikturen	Selten, immer verdächtig auf ein Karzinom	Gelegentlich
Histologie		
	Kryptenabszesse	Granulome

Lediglich bei circa 20% kann man keine eindeutige Diagnose stellen. In diesem Fall spricht man dann von einer Colitis indeterminata (131).

1.6 Therapie

1.6.1 Medikamentöse Therapiemöglichkeiten

5-Aminosalicylsäure und ihre Derivate

Die Aminosalicylate sind die Hauptstützen in der Therapie von Patienten mit milder bis moderat aktiver Colitis ulcerosa, um die Remission zu erzielen und zu erhalten (100). Sulfasalazin ist ein wichtiges Therapeutikum in dieser Medikamentengruppe. Es kombiniert eine antibakterielle Komponente (Sulapyridin) mit einer antientzündlichen Komponente (5-Aminosalicylsäure, (5-ASA)) (77). Durch die Kopplung an ein Sulfonamid (Sulfasalazin) oder an eine Säurekomponente (Olsalazin, Basalazin) wird die frühzeitige Resorption in höheren Dünndarmabschnitten verhindert, so dass fast 100 % des Medikamentes im Kolon freigesetzt werden (124). Sulapyridinkonzentrationen über 50 mg/L sind mit den typischen Nebenwirkungen des Medikaments verbunden (143). Die 5-Aminosalicylsäurekomponente hat einen antientzündlichen Effekt. Es entfaltet seine Wirkung, indem es vermutlich die Produktion der Prostaglandine und Leukotriene blockiert, die durch bakterielle Peptide induzierte Chemotaxis verhindert, reaktive Metabolite entfernt und die Aktivierung des nuklearen Faktors κB verhindert (90; 144). Mesalazin ist eine neue Entwicklung dieser Medikamentengruppe. Mesalazin besteht nur aus 5-ASA, der aktiven Form von Sulfasalazin. Das schlecht verträgliche Sulapyridin fehlt (90). Verschiedene Methoden wurden entwickelt, um 5-ASA an verschiedenen Stellen des Darms freizusetzen. Eine Methode ist, 5-ASA mit einem pH-Mantel oder einer semipermeablen Membran zu umhüllen. Mesalazin mit Multi Matrix System (MMX, Mezavant) ist die neueste, hochwirksame orale Medikation von 5-ASA. Dieses neue System nützt lipophile und hydrophile Extrakte mit einem pH-abhängigen Film, der resistent ist gegen Magensäure. Die Tablette wird erst bei einem pH von sieben oder höher freigesetzt (90; 163). Intestinale Flüssigkeit lässt die Tablette aufquellen und zu einer viskosen Gelmasse werden. Wenn diese Gelmasse das Kolon passiert, wird vermutlich 5-ASA nah an der Mukosa freigesetzt (163). Die lipophile Komponente ermöglicht eine langsame und gleichmäßige Freisetzung von Mesalazin im ganzen Kolon und Rektum.

(90). Die Applikationsform sollte je nach Lokalisation der Entzündung ausgesucht werden. Bei einer Proktitis mit einer geringen bis moderaten Entzündungsaktivität wird täglich ein Gramm eines Mesalazinzäpfchens empfohlen (189). Als effektive Alternative gilt Mesalazin in Schaumform. Die Kombination von topischen Mesalazin mit oralem Mesalazin ist effektiver als die alleinige Anwendung eines dieser Medikamente. Diese Kombination sollte bei Eskalation der Therapie in Erwägung gezogen werden (189). Auch die linksseitige Colitis mit einer geringen bis mäßigen Krankheitsaktivität sollte initial mit topischen Aminosalicylaten in Kombination mit oralem Mesalazin in einer Dosierung von über zwei Gramm pro Tag behandelt werden (189). Eine ausgeprägte Colitis ulcerosa mit einer geringen bis mäßigen Krankheitsaktivität wird ebenfalls initial mit über zwei Gramm Mesalazin pro Tag in Kombination mit topischen Mesalazin therapiert. Orales Mesalazin induziert nur in einer Minderheit der Patienten eine Remission (189). Darüber hinaus wurde in mehreren Studien (88; 89; 163; 173) gezeigt, dass die Gabe von 2,4 g/d und 4,8 g/d MMX Mesalazin eine Remission bei Patienten mit einer aktiven Colitis ulcerosa mit geringer bis mäßiger Entzündungsaktivität induziert. Als Nebenwirkungen können bei Einnahme von Mesalazin eine Nierenschädigung, Kopfschmerzen, Diarrhoe und Übelkeit auftreten (70; 90; 189). Die Kopfschmerzen treten bei ca. 2% bis 6% der Fälle auf (163; 189) und stellen neben den Diarrhöen (3%) die häufigste Nebenwirkung dar (189). Darüber hinaus gibt es Hinweise aus Studien, dass die regelmäßige Einnahme von 5-ASA das Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms absenken könnte (202; 205). Ob hierbei aber allgemein die antientzündliche Wirkung zum Tragen kommt, bleibt ungeklärt.

Immunsuppressiva

Kortikosteroide

Sie sind potente Inhibitoren der T-Zellaktivierung und Zytokinsekretion. Zudem binden die Kortikosteroide an den intrazellulären Glukokortikoidrezeptor (GR) α und lösen somit ihre antientzündliche Wirkung aus (143). Darüber hinaus hemmen die Glukokortikoide die Phospholipaseaktivität, vermutlich über Aktivierung von Lipocortin, und reduzieren somit die Eicosanoide. Die Freisetzung von anderen Entzündungsmediatoren, wie Kininen, Plasminogenaktivator und Histamin, wird ebenfalls gehemmt (94). Kortikosteroide sind in der initialen Behandlung von moderaten bis schweren Colitis ulcerosa Verläufen in den

meisten Fällen hilfreich (143). Steroide werden eingesetzt, wenn die 5-Aminosalicylsäure und ihre Derivate nicht geholfen haben (144). Bei milder bis schwerer Colitis ulcerosa kann Prednison bzw. Prednisolon bis zu einer Dosis von 60 mg pro Tag gegeben werden (13; 144). Bei Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf, der nicht mit oralem Cortison behandelt werden konnte, ist eine intravenöse Therapie mit Cortison angezeigt (Methylprednisolon 40-60 mg/Tag; Hydrocortison 200-400 mg/Tag) (109; 189). Innerhalb von sieben bis 14 Tagen sprechen die meisten Patienten an. Anschließend ist empfohlen, die Cortisondosis langsam auszuschleichen (109). Zur Erhaltungstherapie sind Kortikosteroide obsolet, da sie auch erhebliche Nebenwirkungen mit sich bringen (144). Steroide haben auf jedes Organsystem und auf die meisten Stoffwechselaktivitäten Einfluss (189). Die häufigsten Nebenwirkungen sind: Steroidakne, Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Fettleber, Petechien, Striae, Osteoporose, Osteonekrose, Psychosen, Katarakt, Glaukom und Niereninsuffizienz (109; 172; 181; 189). Manche Nebenwirkungen können durch gutes Monitoring und durch prophylaktische Gabe von Vitamin D, Calcium und Biphosphonaten vermindert werden (144). Auch besteht die Möglichkeit, Budesonid zu verabreichen. Hierbei handelt es sich um ein potentes Steroid mit weniger systemischen Nebenwirkungen, weil es einen hohen first-pass Mechanismus in der Leber hat (144). Es ist als Klistierspritze, Schaum oder als Kapsel erhältlich und kann als Alternative zu 5-ASA verwendet werden (109). So wirkungsvoll die Kortikosteroide auch sind, das Problem der Steroidabhängigkeit haftet ihnen immer an. Nach Faubion et al. (55) können nach einjähriger Behandlung mit Steroiden nur 48% der Patienten die Steroide absetzen. 22% sind steroidabhängig und 29% mussten operiert werden.

Azathioprin / 6-Mercaptopurin

Azathioprin und dessen aktiver Metabolit 6-Mercaptopurin sind Purinanaloga, die in 6-Thioguanin Nukleotide umgewandelt werden (100). Der therapeutische Effekt von Azathioprin beruht auf der proapoptotischen Wirkung von 6-Thioguanin, das phosphoryliert wird. Das Endprodukt 6-Thioguanin-Trisphosphat ist ein Inhibitor von ras-related c3 botulinum toxin substrate 1 (Rac1) und kann an Rac1 anstatt an Guanintrisphosphat binden. Da Rac1 an der Aktivierung der mitogen activated protein Kinasekaskade (MAPK) und an der Aktivierung der NFκB - und B-cell lymphoma 2 (Bcl2) Wege beteiligt ist, führt die Hemmung von Rac1 zu einer reduzierten Aktivität von

antiapoptotischen Faktoren. Auf diesem Wege blockiert Azathioprin die antiapoptotischen Wege in den T-Zellen (10; 122; 144). Empfohlen wird Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin bei Patienten, die steroidabhängig sind oder die einen schweren Schub erleiden, mit einer Dosis von 2,0 bis 3,0 mg/kg/d für Azathioprin und 1,0 bis 1,5 mg/kg/d für 6-Mercaptopurin (109). Diese Immunsuppressiva ermöglichen vielen Patienten, die Steroiddosis allmählich zu reduzieren bzw. ganz auszuschleichen (144). Allerdings eignen sie sich nicht für die akute Behandlung eines Schubes, weil ihre Wirkung erst nach mehreren Wochen bis zu sechs Monaten eintritt (144). Mit der Einnahme von Azathioprin und 6-Mercaptopurin sind gleichfalls Nebenwirkungen verbunden. Fieber tritt in bis zu 31% der Fälle auf (94). Die Pankreatitis tritt in 3% bis 15% der Fälle, typischerweise nach mehrwöchiger Therapie, auf (94). Weiter kann eine vermehrte Photosensitivität bei Einnahme von Azathioprin festgestellt werden (130; 141). Hepatosplenische T-Zell-Lymphome können ebenfalls auftreten (18). Außerdem treten Arthralgien, Diarrhoe, Blutbildveränderungen und die gefürchtete Knochenmarksuppression auf, um nur einige zu nennen (144; 161). Bei Beginn der Azathioprintherapie werden regelmäßige Blutbildkontrollen empfohlen, um eine Panzytopenie rechtzeitig zu diagnostizieren. Die ersten acht Wochen soll wöchentlich eine Kontrolle erfolgen, anschließend mindestens alle drei Monate (48). Es sollte deshalb bei allen Patienten vor Therapiebeginn eine genaue Indikation gestellt werden. Gegebenenfalls kann die individuelle Aktivität der Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) bestimmt werden. Patienten, die eine niedrige Enzymaktivität aufweisen, haben eine größere Wahrscheinlichkeit Nebenwirkungen wie die lebensbedrohliche Knochenmarksuppression zu erleiden (49). Allerdings konnte in Studien nicht gezeigt werden, dass diese Bestimmung sinnvoll ist (71; 80).

Methotrexat

Methotrexat ist ein Folatinhibitor, der die DNA-Synthese in schnell proliferierenden Zellen stört (94). Es verhindert die Bindung von IL-1 an seinen Rezeptor, senkt IL-2, IL-6, IL-8 und das Leukotrien B4 (94). Außerdem blockiert Methotrexat die zellulären Transmethylierungsreaktionen, die für die Immunglobulinsynthese und für andere Immunfunktionen wichtig sind (94). Die Methotrexattherapie hat einen direkten lokalen antiinflammatorischen Effekt, der durch Adenosin vermittelt wird (94; 143). Methotrexat-Polyglutamate inhibieren das Enzym 5-Aminoimidazol-4-Carboxyamid (AICAR), was zur Akkumulation von AICAR führt (94; 143). AICAR wiederum setzt Adenosin frei, eine

lymphotoxische, immunsuppressive und antiinflammatorische Substanz (94; 143). Für die Effektivität von Methotrexat bei Patienten mit Colitis ulcerosa liegen keine einheitlichen Daten vor. Während Methotrexat in drei Studien (42; 65; 138) gute Wirkung zeigte, konnte selbige in den Studien von Mate-Jimenez et al. (120) und Oren et al. (135) nicht bewiesen werden. Bei Patienten mit Morbus Crohn konnte Methotrexat eine Remission induzieren (32; 100). Bis allerdings nicht mehr Daten zur Wirkung von Methotrexat bei Patienten mit Colitis ulcerosa vorhanden sind, gilt Methotrexat nicht als echte Alternative zu den Thiopurinen (189). Verabreicht wird Methotrexat in Form einer wöchentlichen Injektion entweder 15 mg pro Woche intramuskulär oder 25 mg pro Woche subkutan bzw. in täglichen oder wöchentlichen Dosen per os. Die Wirkung tritt nach mehreren Wochen ein (144). Mit der Einnahme können allerdings Nebenwirkungen verbunden sein. Früh treten Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Stomatitis auf. Die Behandlung wird bei 10-18% der Patienten daraufhin abgebrochen (32). Leukopenie, Transaminasenerhöhung und Haarausfall wird bei einer kleineren Anzahl von Patienten gesehen (94). Als schwerwiegende Nebenwirkungen gelten die Pneumonie und die hepatische Fibrose (94; 144). Es kann 1-2 g/d Folsäure gegeben werden, um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von gastrointestinalen Beschwerden zu minimieren (94). Aufgrund einer der schwerwiegendsten Nebenwirkungen, der Teratogenität des Medikaments (94), ist besonders in der Therapie junger Patienten auf eine sehr strenge Indikationsstellung zu achten. Für das Monitoring der Methotrexatherapie empfiehlt sich vier Wochen lang wöchentlich Blutbild- und Leberwerte zu kontrollieren, anschließend alle vier Wochen (32).

Cyclosporin

Cyclosporin ist ein cyclisches Peptid, das aus dem Schlauchpilz *Tolypocladium inflatum* extrahiert wird (94). Es scheint die Makrophagen-T-Zell Interaktion zu blockieren, indem es die IL-1-Stimulierung der T-Helferzellen verhindert. Ebenso wird die IL-2 mRNA-Transkription und Produktion über Calcineurin gehemmt (85; 94). Calcineurin ist eine Proteinphosphatase, die essentiell für die Aktivierung des „nuclear factor activating T-cell“ (NF-AT) Transkriptionsfaktors ist (94). Die Dünndarmabsorption hängt von dem Vorhandensein der luminalen Gallenflüssigkeit ab. Cyclosporin wird in der Leber verstoffwechselt und über die Gallenflüssigkeit sezerniert (94). Durch die Konkurrenz um Leberenzyme interagiert es mit Kortikosteroiden bidirektional: Methylprednisolon erhöht

die Cyclosporinkonzentrationen, während Cyclosporin die Prednisolonclearance senkt (94). Dieses Immunsuppressivum kann als Alternative zu einer Notfallproktokolektomie oder zu Tacrolimus, Infliximab oder Adalimumab bei schweren Verläufen der Colitis ulcerosa eingesetzt werden (44; 94; 96; 111). Cyclosporin als Monotherapie (4 mg/kg/d i.v.) ist genauso effektiv wie intravenöses Methylprednisolon (40 mg/d) bei einem akuten schweren Schub der Colitis ulcerosa (44; 94). In einer randomisierten Studie sprachen zehn von 15 Patienten in der Cyclosporingruppe an und acht von 15 Patienten in der Methylprednisolongruppe (44). Patienten einer weiteren Studie, die niedrig dosiertes Cyclosporin mit hoch dosiertem Cyclosporin verglichen hat, hatten ebenfalls Cyclosporin ohne begleitende intravenöse Steroide (198). Die Ansprechraten waren bei der niedrig dosierten Gruppe (2 mg/kg i.v.) und bei der höher dosierten Gruppe (4 mg/kg i.v.) ähnlich (86% bzw. 84%) (198). Die Studienpopulation war zu gering, als dass ernsthafte Nebenwirkungen gezeigt hätten werden können. Allerdings hatten in der 2 mg/kg Gruppe weniger Patienten einen Bluthochdruck (198). Laut ECCO sind die Nebenwirkungen vor allem dosisabhängig (189). Als häufigste Nebenwirkung sind atypische Pneumonien verzeichnet (109). Darüber hinaus können eine Niereninsuffizienz, Bluthochdruck, Kopfschmerzen, opportunistische Infektionen, Anaphylaxie und Parästhesien auftreten (94). Cyclosporin, intravenös (2 bis 4 mg/kg/d) verabreicht, wirkt innerhalb einer Woche (109) und kann als Bridgingtherapie, um die Latenz bis zum Eintritt der Wirkung von Thioguaninen zu überbrücken, eingesetzt werden (32). Die Einführung der TNF- α -Antikörper mit Infliximab hat jedoch den Einsatz des Cyclosporin weitgehend minimiert.

Anti-TNF- α -Antikörper

Infliximab

Infliximab (Remicade) (IFX) ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, das zu den Biologicals gehört. Seine antiinflammatorische Wirkung beruht auf der Tatsache, dass es mit hoher Affinität und Spezifität an das lösliche und membrangebundene TNF- α bindet (17; 149; 178). Zudem induziert Infliximab auch Apoptose und komplementvermittelte Lyse von immunologischen Effektorzellen wie T-Lymphozyten (139; 168; 193).

Eingesetzt wurde Infliximab in Deutschland seit August 1999 bei aktiven und fistulierenden Morbus Crohn und seit Mai 2003 für die Erhaltungstherapie des schwergradigen aktiven Morbus Crohn. Außerdem wird Infliximab bei rheumatoider

Arthritis, ankylosierender Spondylitis und Plaque-Psoriasis eingesetzt (178). Seit 2006 ist Infliximab in Deutschland auch für die therapierefraktäre Colitis ulcerosa zugelassen (157). Indikationen für Infliximab sind also neben einer Remissionsinduktion auch eine Erhaltungstherapie, gerade für die Patienten, die nicht auf Aminosalicylate, Kortikosteroide oder andere Immunmodulatoren ansprechen und deshalb auch meist einen schweren Krankheitsverlauf zeigen (37). Außerdem kann dieses Immunsuppressivum gegen die extraintestinalen Manifestationen eingesetzt werden (37).

Die Wirksamkeit von Infliximab bei Patienten mit Colitis ulcerosa wird auch in der Studie von Ochsenkühn et al. (132) nachgewiesen. Hier wurden sechs Patienten für die Infliximabgruppe (5 mg/kg KG in Woche 0, 2 und 6) randomisiert und sieben Patienten für die Steroidgruppe (1,5 mg/kg/d für eine Woche, 1,0 mg/kg/d für zwei Wochen, anschließend wöchentliche Reduktion um 5 mg). Wie in Abb. 7a beschrieben, zeigten in der Infliximabgruppe fünf von sechs Patienten ein klinisches Ansprechen und sechs von sieben Patienten in der Steroidgruppe (Abb. 7b). In Woche dreizehn erreichten drei von sechs Patienten der Infliximabgruppe die Remission und fünf der sieben Patienten der Steroidgruppe.

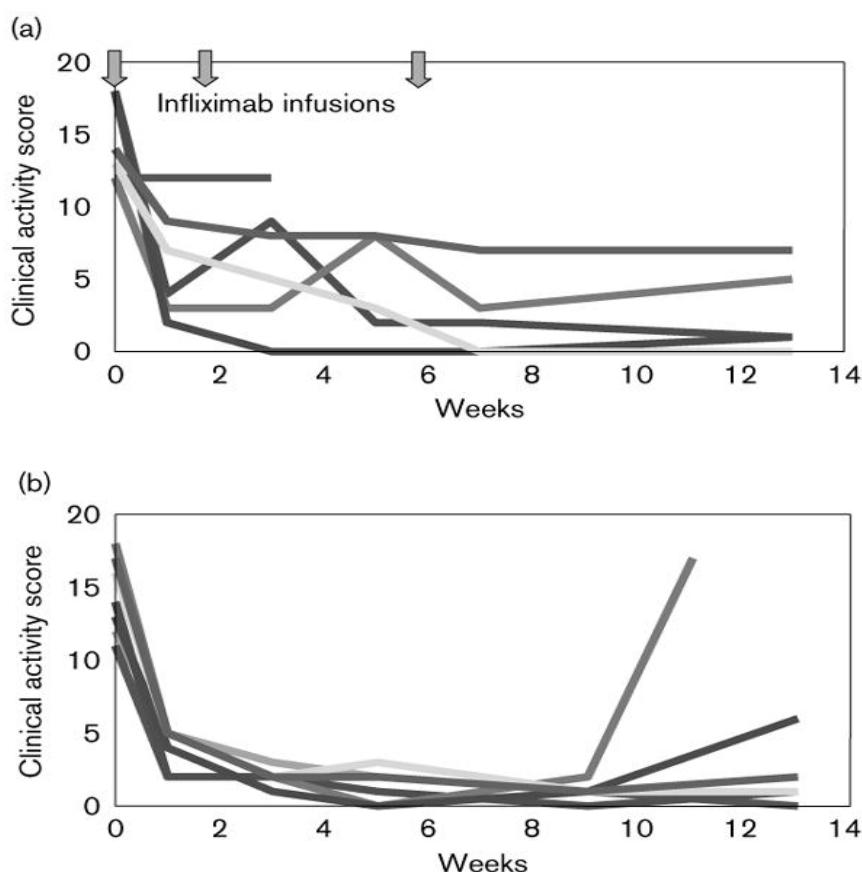


Abbildung 7: a: Infliximabgruppe; b: Steroidgruppe

Auch Rutgeerts et al. (157) konnten in ihren „Active Ulcerative Colitis Trials“ (ACT) zeigen, dass in Woche acht der ACT 1 69% der Patienten mit 5 mg Infliximab und 62% der Patienten mit 10 mg Infliximab klinisch ansprachen. In der Placebogruppe sprachen 38% an. In ACT 2 zeigten in Woche acht 65% der Patienten mit 5 mg Infliximab, 69% der Patienten mit 10 mg Infliximab und 29% der Patienten in der Placebogruppe ein klinisches Ansprechen (Abb. 8A). In beiden Studien war die Patientenzahl, die klinisch angesprochen oder Remission erreicht hatten, in Woche acht und 30, und zusätzlich in Woche 54 in der ACT 1, um das 1,7 bis über zweifache höher in der Infliximabgruppe als in der Placebogruppe (Abb. 8A und 8B). Jeweils in beiden Studien in Woche acht und 30 und in Woche 54 in ACT 1 hatte bei signifikant mehr Patienten eine Mukosaheilung stattgefunden als in der Placebogruppe (Abb. 8C).

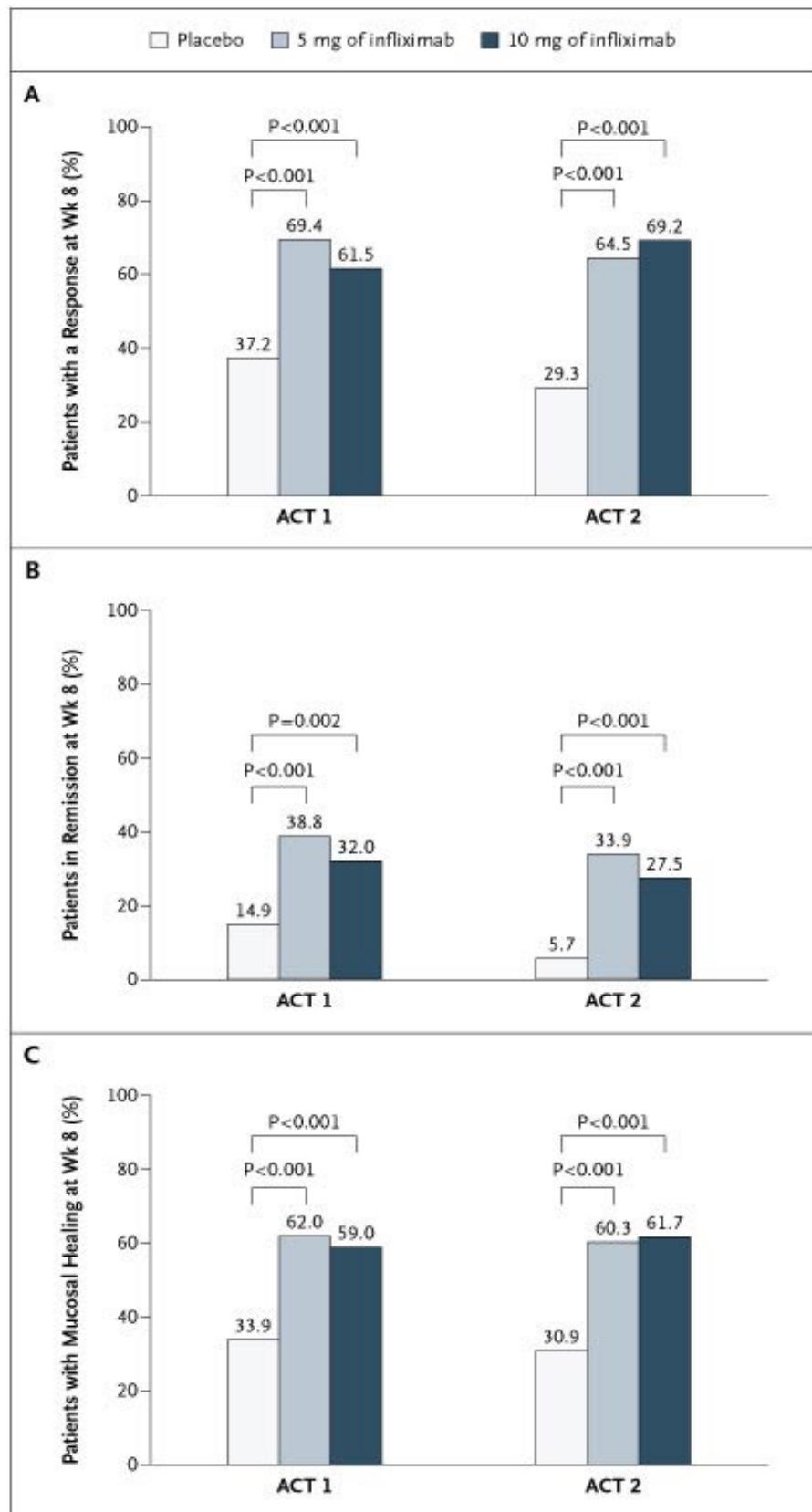


Abbildung 8: Patienten mit klinischem Ansprechen (A), Remission (B) und Mukosaheilung (C) in Woche acht in ACT 1 und ACT 2

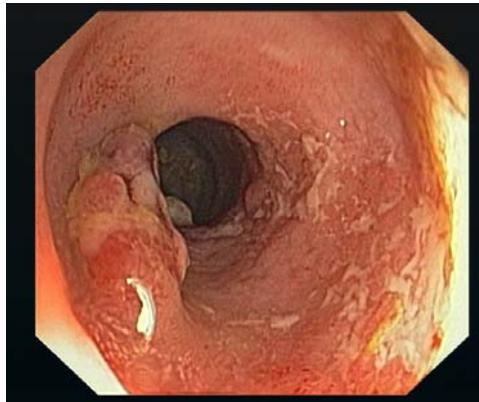


Abbildung 9: Patient mit Colitis ulcerosa vor der Infliximab-Therapie



Abbildung 10: Der gleiche Patient vier Wochen nach Einleitung der Infliximab-Therapie

Die Patientenanzahl mit einem anhaltenden klinischen Ansprechen (Abb. 11A) oder Remission war ebenfalls signifikant höher in der Infliximabgruppe als in der Placebogruppe (Abb. 11B).

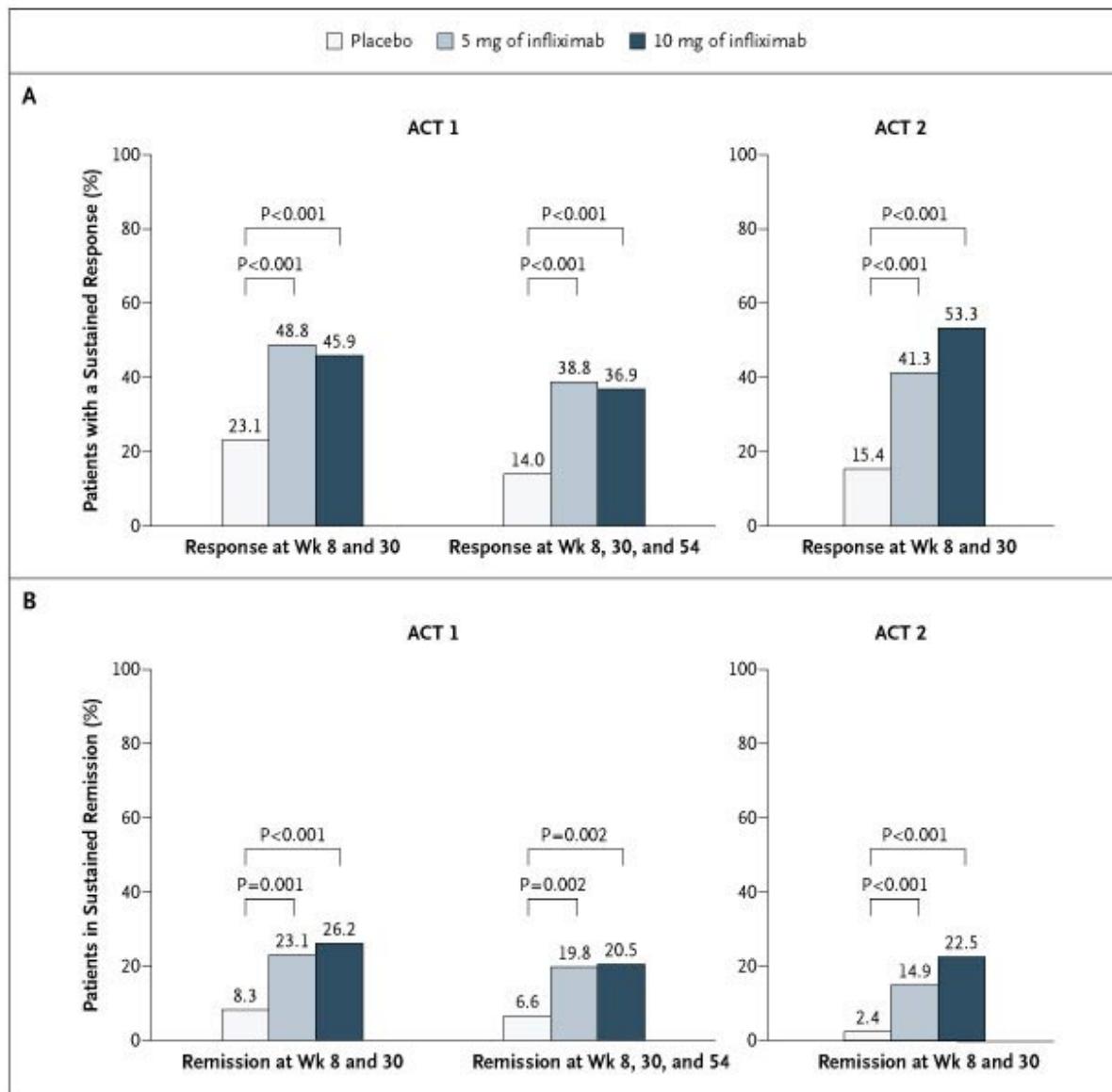


Abbildung 11: Patientenanzahl mit anhaltendem klinischen Ansprechen (A) und anhaltender Remission (B)

Allgemeines Infusionsschema sind zweistündige Infusionen mit 5 mg/kg/KG in den Wochen null, zwei und sechs. Anschließend werden die Infliximab-Infusionen in einem achtwöchigen Abstand gegeben (109). Unter der Infliximab-Therapie können sich in circa 13% der Fälle Antikörper bilden, die mit einem erhöhten Risiko einer Infusionsreaktion und Effektivitätsminderung einhergehen (34; 37; 78). Durch eine begleitende immunsuppressive Therapie oder einer kurzfristigen Prämedikation lässt sich laut mehreren Studien die Bildung der Antikörper reduzieren (39; 78; 162). Nach Aussagen der Studien von Hanauer und Colombel et al. (39; 78) treten bei drei bis sechs Prozent der Patienten Infusionsreaktionen mit Flush, Urtikaria, Pruritus oder Dyspnoe auf. Etwa drei

Prozent der behandelten Patienten zeigen nach einer bis zwei Wochen verzögerte Nebenwirkungen wie Fieber, Myalgien, Arthralgien oder Hautveränderungen (39; 78). Durch die Infliximab induzierte Immunsuppression besteht auch ein größeres Risiko für bakterielle, virale und opportunistische Infektionen (39; 78; 150). Absolute Kontraindikation für eine Infliximab-Infusion ist eine bereits aufgetretene Hypersensitivitätsreaktion gegenüber Infliximab, aktuell bestehende Infektionen, demyelinisierende Erkrankungen und ein Herzleiden (New York Heart Association (NYHA) III/IV) (109; 178).

Adalimumab

Adalimumab (Humira) ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper vom Typ IgG 1, der an TNF bindet und eine T-Zell Apoptose induziert (37). Außerdem inhibiert es die lipopolysaccharid gesteuerte Zytokin Produktion und vermittelt eine Antikörper abhängige zellvermittelte Zytotoxizität (209).

Bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist Adalimumab (Humira) nur für Morbus Crohn Patienten zugelassen (37). Bei Patienten mit Colitis ulcerosa mit Infusionsreaktionen auf Infliximab wird es gelegentlich im Heilversuch gegeben. Es werden meist am Tag null initial eine Ladungsdosis 160 mg subkutan gespritzt, anschließend jeweils 80 mg in Woche zwei und vier. Wenn Patienten auf dieses Regime ansprechen, kann auf 40 mg alle zwei Wochen reduziert werden (37). Bisher gibt es allerdings nur wenige Studien zu dem Gebrauch von Adalimumab bei Colitis ulcerosa. In einer Studie mit zwanzig Patienten hatten dreizehn Patienten zuvor bereits Infliximab erhalten. Bei sieben Patienten musste die Therapie aufgrund mangelnder Ansprechraten intensiviert werden, indem zwischen Woche acht und sechzehn 40 mg Adalimumab wöchentlich gespritzt wurde (1). Das klinische Ansprechen betrug 25% in Woche acht und 50% in Woche 24. Die Remissionsraten waren 5% in Woche acht und 20% in Woche 24. Die Mukosaheilungsrate betrug 30% in Woche acht (1). In einer weiteren Studie wurden zehn Patienten mit Adalimumab therapiert, die zuvor nicht mehr adäquat auf Infliximab angesprochen oder eine Intoleranz entwickelt hatten (142). Drei Patienten sprachen klinisch an und ein Patient kam in Remission in Woche vier (142). Die große, vom Hersteller initiierte Zulassungsstudie, deren erste Ergebnisse in Abstractform vorliegen, zeigt eine fehlende Wirksamkeit in der niedrigen Dosierung im Vergleich zum Placebo und

einen geringen, knapp signifikanten Unterschied in der höheren Dosierung (19% bzw. 9% Remission nach acht Wochen) (148).

Als Nebenwirkungen treten Anaphylaxien, Arthralgien und opportunistische Infektionen auf, einem Spektrum ähnlich dem von Infliximab (137).

1.6.2 Operative Möglichkeiten

Die Prozentzahlen der Patienten mit Colitis ulcerosa, die einer operativen Versorgung bedürfen, variieren von 20% (12) bis 40% (151) je nach Autor. Die Colitis ulcerosa kann im Gegensatz zum Morbus Crohn durch die Operation geheilt werden (151). Man unterscheidet zwischen einer Notfall- und elektiven Indikation für die Operation. Eine Notfallopoperation ist indiziert, wenn sich der Patient mit lebensbedrohlichen Komplikationen, wie Perforationen, refraktärem Bluten oder einem toxischen Megakolon (17), die nicht innerhalb von 48 bis 72 Stunden durch intensivierte medikamentöse, antiinflammatorische Therapie kontrollierbar sind (20; 151), vorstellt. Operationsmethode erster Wahl ist die subtotale Kolektomie und Ileostomie mit einer Pouchanlage (17; 151). Wenn die Lebensqualität dauerhaft vermindert ist, Langzeitnebenwirkungen der Medikamente, ein Kolonkarzinom, Unterernährung und Wachstumsretardierung bei Kindern vorhanden sind, dann kann die Indikation für eine elektive Operation gestellt werden (83; 105; 151). Allerdings können nach der erfolgten Operation diverse Komplikationen auftreten: Pouchfisteln, Strikturen, Inkontinenz, Reoperationen, verminderte Fertilität und eine Pouchitis bei bis zu 23% bis 46% der Fälle (17; 56; 58; 179; 195; 215). Natürlich beeinträchtigt eine solche Operation und die damit verbundenen Komplikationen auch das Körpererfühl der Patienten (33; 46). Eine amerikanische Arbeitsgruppe (3) hat zudem festgestellt, dass Patienten, die sich wegen ihrer Colitis ulcerosa in stationäre Behandlung begeben mussten, höhere Kolektomieraten aufwiesen. Eine weitere Arbeitsgruppe aus Norwegen (66) konnte die Entzündungsaktivität als signifikanten Prädiktor für eine Mukosaheilung nach einem Jahr identifizieren. Diese Heilung war ebenfalls signifikant assoziiert mit einer niedrigen Kolektomierate.

2 Zielsetzung

Da der TNF- α -Antikörper Infliximab in Deutschland erst seit 2006 für die Behandlung von Colitis ulcerosa zugelassen wurde, waren bei Beginn dieser Arbeit wenig klare Ergebnisse über dessen Wirkung bei der Colitis ulcerosa bekannt. Diese Arbeit soll über die Erfahrungen informieren, die in der Ambulanz für chronisch entzündliche Darmkrankheiten (CED-Ambulanz) des Klinikums Großhadern bei Patienten mit Colitis ulcerosa mit dieser Therapieform gewonnen wurden. Außerdem soll hiermit auch ein Überblick über das gesamte Patientenkollektiv gegeben werden, das in Großhadern aufgrund einer chronisch entzündlichen Darmkrankheit betreut wird.

Hierfür waren folgende Fragen zu klären:

- Welche Wirkung hat Infliximab auf den Krankheitsverlauf der Patienten?
- In welchem Umfang kann Infliximab bei Patienten mit Colitis ulcerosa eine Remission induzieren und erhalten?
- Wie ist das Sicherheitsprofil von Infliximab im Einsatz bei Patienten mit Colitis ulcerosa und welche Art von Nebenwirkungen treten auf?
- Wie beeinflusst Infliximab die Kolektomierate?
- Gibt es klinische Prädiktoren bzw. Parameter für das Ansprechen auf die Therapie?

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Im Mai 2008 wurden in der CED-Ambulanz der Klinik und Medizinischen Poliklinik II der Universität München – Großhadern alle bisher an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung behandelten Patienten in einer retrospektiven Analyse erfasst. Es wurden nur diejenigen Patienten aufgenommen, deren Diagnose radiologisch, klinisch und histologisch bestätigt worden war. Neben Patientenverschlüsselung wurden phänotypische Daten wie Geburtsdatum, Geschlecht, Erkrankung und die bisherige Medikation von Immunsuppressiva und TNF- α -Antikörper in einer Excel-Datenbank zusammengetragen. Von insgesamt 1110 erfassten Patienten hatten 629 einen Morbus Crohn, 327 eine Colitis ulcerosa und 154 Patienten eine Colitis indeterminata.

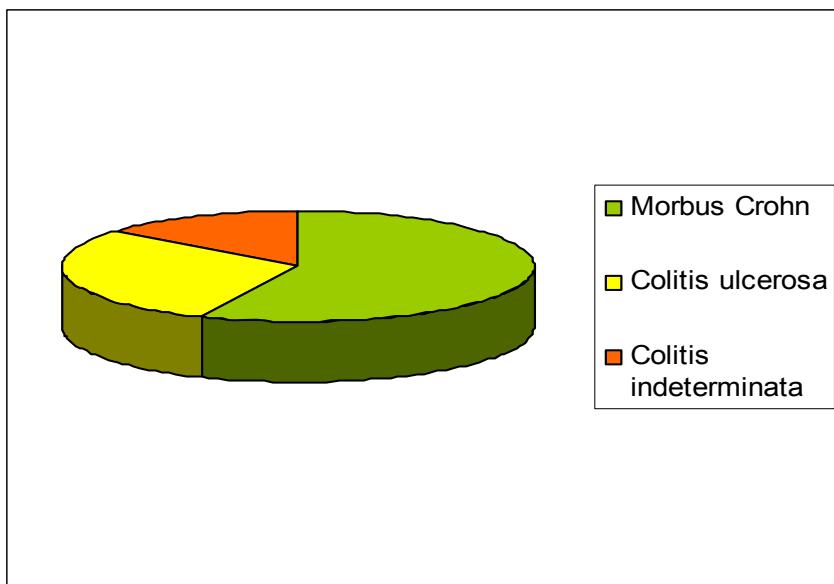


Abbildung 12: Gesamtübersicht über das Patientenkollektiv im Klinikum Großhadern

Die Krankenakten der Patienten mit Colitis ulcerosa, die eine Therapie mit dem TNF- α -Antikörper Infliximab erhalten hatten, wurden intensiv ausgewertet. Alle Patienten hatten sich vor der ersten Behandlung mit Infliximab einer genauen körperlichen und diagnostischen Untersuchung und Anamnese unterziehen müssen, um Kontraindikationen für Infliximab, wie akute Infektionen, Neoplasien, Herz- oder Lungenerkrankungen und neurologische Leiden, zu erkennen. Hierzu hatten jeweils auch ein Tuberkulosetest (0,1 ml PPD RT23 subkutan) sowie ein Röntgenthorax gezählt, um eine abgelaufene oder akute Tuberkulose zu diagnostizieren. Bei Patienten mit unklaren Bauchschmerzen, erhöhten

Leukozyten und CRP war entweder ein CT oder MRT des Abdomens durchgeführt worden, um mögliche intraabdominelle Entzündungsherde und Abszesse zu diagnostizieren. Bei Frauen in gebärfähigem Alter war zusätzlich ein Schwangerschaftstest durchgeführt worden. Darüber hinaus waren diese Patienten aufgeklärt worden, während und bis zu sechs Monate nach Beendigung der Infusionen eine sichere Verhütungsmethode zu verwenden. Es gab folgende drei Einschlusskriterien:

1. Bestehende immunsupprimierende Behandlung mit Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat oder Cortison.
2. Vorliegende therapierefraktäre oder steroidabhängige Colitis ulcerosa.
3. Behandlung mit Infliximab seit mindestens zwei Monaten im Zeitraum von Januar 2000 bis Juli 2008.

91 Patienten erfüllten diese Kriterien und standen zur Analyse zur Verfügung.

3.2 Methoden

Aus den Krankenakten wurden Anamnesedaten, Untersuchungsergebnisse, aktuelle und bisherige Medikation und die Infusionsschemata entnommen. Zusätzlich zu den in den Patientenakten festgehaltenen Daten wurden auch die im Intranet des Klinikums Großhadern online verfügbaren Befunde berücksichtigt. Außerdem wurden Patienten telefonisch befragt und Daten mit deren Hilfe vervollständigt.

3.2.1 Auswertung der Krankenakten und Patienteninterviews

Es wurden standardisiert folgende Parameter erfasst:

- *Anamnesedaten*

Der Patientenname wurde verschlüsselt, das Geschlecht und das Jahr der Erstdiagnose der Colitis Ulcerosa erfasst. Mit Hilfe des Geburtsdatums konnte man dann das aktuelle Alter, das Alter bei der Erstdiagnose und die Dauer der Erkrankung berechnen. Der Body-Mass-Index ergab sich aus den Angaben Größe und Gewicht. Darüber hinaus wurde der Raucherstatus erhoben und ermittelt, ob eine positive Familienanamnese bezüglich chronisch entzündlicher Darmkrankheiten vorlag.

- *Montréal – Klassifikation*

Hier wurde anhand der Endoskopiebefunde eruiert, ob eine Proktitis, eine linksseitige Colitis oder eine Pancolitis vorlag.

- *Medikamentenanamnese*

Es wurde aus den Akten entnommen, in welchem Zeitraum die Patienten und in welcher Höhe sie eine Immunsuppression mit Steroiden, Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Methotrexat erhalten hatten.

- *Daten zu den Infliximab-Infusionen*

Alle verabreichten Infliximab-Infusionen waren mit Datum notiert worden. Von den ersten vier und der letzten Infusion wurden neben dem Datum auch die Entzündungswerte wie CRP und Leukozyten erfasst. Diese Laborwerte wurden jeweils vor Gabe von Infliximab abgenommen. Außerdem wurde der Lichtiger Score (CAI) vor der ersten, nach der ersten und nach der dritten Infusion, ebenso wie nach drei Monaten erhoben. Die Begleitmedikation war ebenfalls von Interesse: So war es wichtig zu berücksichtigen, ob die Patienten vor der Infliximab-Gabe bereits Immunsuppressiva eingenommen hatten und ob sie während der Infusionstherapie immunsuppressiv behandelt worden waren. Auch eine Steroidgabe während der Infliximab-Therapie wurde mit der genauen Dosierung in die Tabelle eingetragen. Falls die Dosis unter Infliximab reduziert werden oder abgesetzt werden konnte, wurde auch dies vermerkt. Zudem wurde ermittelt, wie viele Monate Infliximab gegeben und ob diese Medikation bis zum Dokumentationstag verabreicht worden war. Falls dies nicht der Fall war, wurden die Gründe für das Absetzen der Therapie angegeben. Wenn eine „Intervention“, das heißt eine Verkürzung des Infusionsintervalls von acht auf weniger als vier Wochen, stattgefunden hatte, wurde diese ebenso in der Tabelle aufgenommen. Als Patienten mit klinischem Ansprechen wurden diejenigen Colitis ulcerosa Patienten eingetragen, deren CAI nach der ersten Infusion an zwei verschiedenen Tagen um mehr als fünf Punkte oder unter die Zehn-Punkte-Grenze gefallen war. Klinische Remission wurde definiert als ein Punktewert von kleiner gleich vier.

- *Operationen, Endoskopien*

Anhand der Operations- und Koloskopieberichte war es möglich, diese zeitlich mit der Infusionstherapie zu korrelieren. Neben dem jeweiligen Datum wurde auch der Befund in der Tabelle dokumentiert.

- *Nebenwirkungen und Infusionsreaktionen*

Diese wurden unterteilt in allergische Reaktionen, Infektionen und Erbrechen. Zusätzliche Nebenwirkungen und Infusionsreaktionen wurden im Kommentar der Tabelle erfasst.

Daten, die weder von den Krankenakten noch vom Intranet evaluiert werden konnten, wurden telefonisch bei den Patienten und Hausärzten erfragt.

3.2.2 Serologische Untersuchung

Vor jeder Gabe von Infliximab war in der Regel eine Blutabnahme vom Institut für Klinische Chemie, Großhadern, durchgeführt worden, um die Leukozyten und das CRP zu bestimmen.

Außerdem waren folgende immunologische Parameter analysiert worden:

- pANCA
- ASCA
- pANCA-/ASCA-
- pANCA+/ASCA-
- pANCA-/ASCA+
- pANCA+/ASCA+

3.2.3 Genetische Untersuchung

Folgende Daten zur Genexpression waren bereits in früheren Studien unter Leitung von Jürgen Glas, Johannes Stallhofer und Johanna Wagener ermittelt worden (72; 73):

IL2/IL21 SNP:

- rs6840978
- rs6822844
- rs13119723
- rs13151961

IL23R SNP:

- | | |
|---------------|--------------|
| - rs 11209026 | - rs7517847 |
| - rs1343151 | - rs10489629 |
| - rs10889677 | - rs2201841 |
| - rs1495965 | - rs11465804 |
| - rs1004819 | - rs11209032 |

Die DNA war von peripheren Blutleukozyten mit Hilfe der DNA blood mini kit (Qiagen, Hilden, Deutschland) isoliert worden. Die Amplifikation war mit einer polymerase chain reaction (PCR), die Schmelzpunktanalyse mit Fluoreszenz-Resonanzenergietransfer (FRET) Proben in einem LightCycler® 480 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) durchgeführt worden.

Die Aufgabe dieser Arbeit bestand zum einen darin, die demographischen und klinischen Daten für diese genetische Analyse zu phänotypisieren. Zum anderen wurden die genetischen Informationen mit den phänotypischen Daten korreliert.

3.2.4 Statistische Auswertung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich einerseits um eine deskriptive und explorative Darstellung des Patientenkollektivs. Zu diesem Zweck kamen Absolutwerte, Prozentangaben, Mittelwerte, Median, Maximum und Minimum zur Anwendung.

Andererseits wurden zur Berechnung von Unterschieden bzw. Signifikanzen ein Chi-Quadrat-Test und ein T-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Zusätzlich zu diesen Tests wurde zur Berechnung der Prädiktoren eine multivariate logistische

Regressionsanalyse angewandt. Da möglicherweise kein linearer Zusammenhang besteht, wurde das Verfahren der fraktionalen Polynome nach Sauerbrei et al. eingesetzt (165-167). Die Selektion der fraktionalen Polynome erfolgt anhand eines Abschlusstestprinzips („closed test procedure“), wobei das Signifikanzniveau auf 0,05 gesetzt wurde. Für die Variablenelektion mittels „Backward Elimination“ wurde ein Signifikanzniveau von 0,01 gewählt. Folgende Variablen wurden für die „Backward Elimination“ herangezogen: Geschlecht, Alter (in Jahren), Krankheitsdauer (in Jahren), Raucherstatus, Body-Mass-Index (BMI), ASCA- und pANCA-Seropositivität und die Therapie mit immunsupprimierenden Medikamenten. Anschließend wurde die Anpassungsgüte des finalen multivariaten logistischen Regressionsmodells mit Hilfe einer graphisch basierten Residualanalyse nach Hosmer et al. beurteilt (82). Das Verfahren von Benjamini et al. diente zur Korrektur für multiples Testen (19). Für diese statistische Analyse wurde STATA 10.0 (StataCorp.2007) und R 2.6.2 (R Development Core Team, 2008) verwendet. Die Genetik-Analysen wurden mit Hilfe des exakten zweiseitigen Fisher-Tests durchgeführt.

Alle übrigen Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel von Microsoft erfasst, verschlüsselt und als Tabelle dargestellt. Die Grundauswertung der Daten, das heißt die Berechnung von Absolutwerten, Prozentangaben, Mittelwerten, Median, Maximum und Minimum wurden mit Excel vorgenommen. Zur explorativen Auswertung diente das Programm „Statistic package for the Social Sciences 16.0 und 17.0“ (SPSS) für Windows.

Folgende Programme wurden außerdem für diese Arbeit verwendet: Microsoft Windows XP, Microsoft Word und wie erwähnt Microsoft Excel, SPSS 16.0 und SPSS 17.0, STATA 10.0 und R 2.6.2..

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

91 Patienten mit Colitis ulcerosa, die Infliximab erhalten hatten, konnten in Woche null nach den im Methodenteil genannten Kriterien eingeschlossen werden. Von diesen 91 Patienten schlossen wir drei Patienten aus folgenden Gründen aus:

- Ein Patient hatte alle drei Infusionen auswärts erhalten. Eine Dokumentation war nicht erfolgt.
- Ein weiterer Patient wurde ausgeschlossen, da der CAI aufgrund einer Ileostoma-Anlage nicht berechnet werden konnte. Die Indikation für Infliximab war die Optimierung der antientzündlichen Therapie vor Ileostomarückverlagerung. Postoperativ sprach der Patient sehr gut auf diese Therapie an (CAI 20 Monate nach Erstgabe: 1 Punkt).
- Beim dritten ausgeschlossenen Patienten war eine zweite Infusion aufgrund mangelnder Compliance (Alkoholabusus) nicht fortgesetzt worden.

Somit standen insgesamt 88 Patienten zur Datenanalyse in Woche zwei zur Verfügung.

Von diesen 88 Patienten hatten nur mehr 67 Patienten in Woche 14 eine Infliximab-Therapie erhalten. 21 Patienten erhielten aus folgenden Gründen keine weitere Infusion:

- Fünf Patienten mussten diese Therapie aufgrund einer anaphylaktischen Reaktion beenden. Alle fünf Patienten wurden auf Adalimumab umgestellt.
- Sechs Patienten hatten vor Zulassung von Infliximab im Rahmen eines Heilversuches nur drei Infusionen als Bridgingtherapie erhalten, um die Latenz bis zum Eintritt einer Wirkung eines der Immunsuppressiva, wie z. B. Azathioprin, zu überbrücken.
- Auf ärztlichen Rat hin, brachen acht Patienten die Infliximab-Therapie ab. Alle Patienten zeigten klinisch keine Besserung im Befinden und auch der CAI war im Vergleich vor der Infliximab-Gabe gleich geblieben oder gestiegen.
- Zwei Patienten erhielten Infliximab nur in unregelmäßigen Abständen, d.h. bei Bedarf. In Woche 14 war keine Infliximab-Gabe erfolgt.

4.2 Anthropometrische Daten

Alters - und Geschlechtsverteilung

36 der 88 Patienten (41%) waren weiblich, 52 Patienten (59%) männlich.

Der Median des Alters des Patientenkollektivs war 39,5 Jahre (Bereich: 18 - 70). Der jüngste Patient war 18 Jahre alt, der Älteste 70 Jahre. Der Median des Alters bei Erstdiagnose betrug 28 Jahre (Bereich: 10 - 63) (Abb. 13).

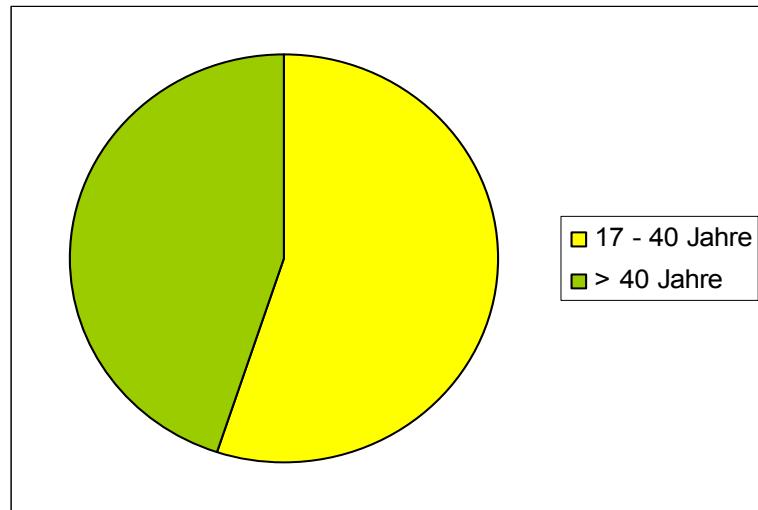


Abbildung 13: Alter der Patienten bei Diagnosestellung nach der Montréal-Klassifikation
(n = 88) (180)

Der Median der Krankheitsdauer lag bei 8 Jahren (Bereich: 3 - 45) (Abb. 14).

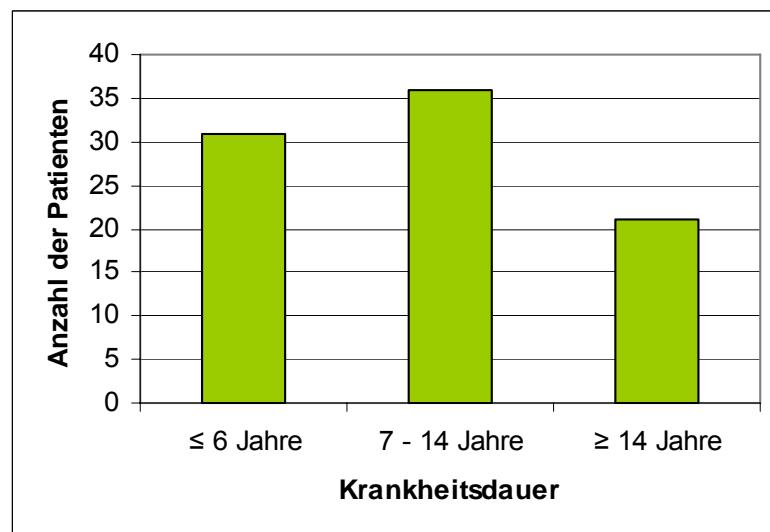


Abbildung 14: Krankheitsdauer im Patientenkollektiv
(n = 88)

Gewichts- und Größenverteilung

Das durchschnittliche Gewicht der Patienten betrug 72 kg. Das Minimum betrug 46 kg, das Maximum 146 kg. Die Durchschnittsgröße betrug 174 cm, das Minimum war 156 cm, das Maximum 196 cm. Aus diesen Werten konnte der Durchschnitts-Body-Mass-Index (BMI) mit 24 kg/m² berechnet werden. Der kleinste Wert betrug 16 kg/m², der Größte 54 kg/m².

4.3 Anamnestische Daten

Raucherstatus

63 von 88 Patienten gaben an (72%), niemals geraucht zu haben. Elf von 88 Patienten (13%) waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung Raucher, 14 Patienten (16%) hatten das Rauchen aufgegeben (Abb. 15).

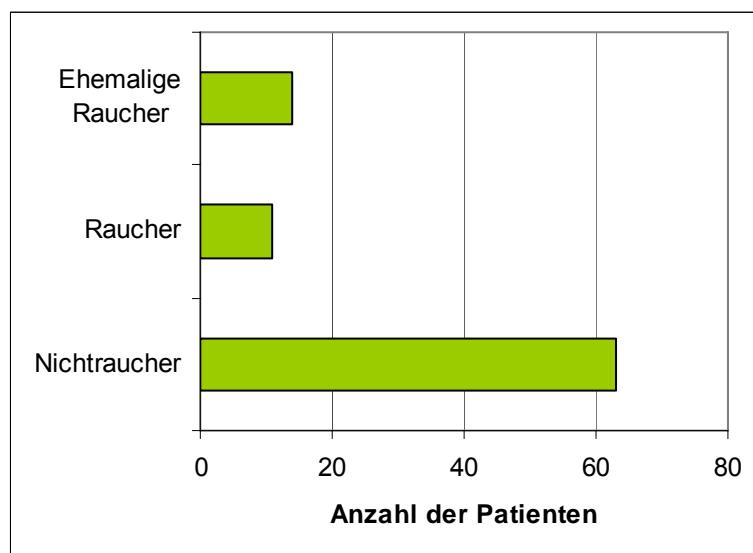


Abbildung 15: Raucherstatus des Patientenkollektivs
(n = 88)

Familienanamnese

Die Familienanamnese war als positiv gewertet worden, wenn ein naher Verwandter des ersten und zweiten Grades, wie Eltern, Geschwister und Großeltern entweder auch an Colitis ulcerosa, an Morbus Crohn oder an Colitis indeterminata erkrankt ist oder war.

15 von 88 Patienten (17%) hatten eine positive Familienanamnese, bei 73 Patienten (83%) war sie negativ (Abb. 16).

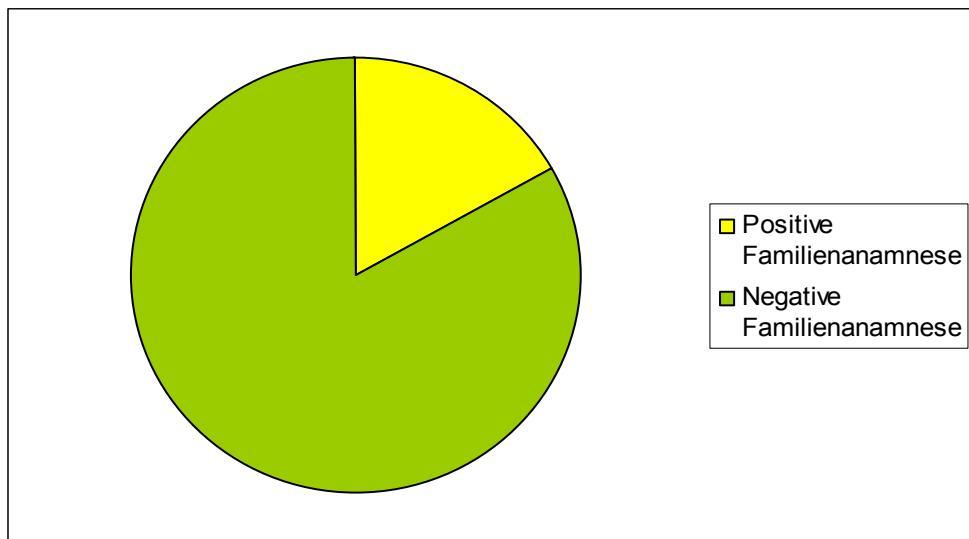


Abbildung 16: Familienanamnese des Patientenkollektivs
(n = 88)

Medikamentenanamnese

Drei von 88 Patienten (3%) hatten niemals eine Form der immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Methotrexat erhalten.

55 von 88 Patienten (63%) hatten bisher ein Immunsuppressivum eingenommen. 52 dieser Patienten hatten Azathioprin eingenommen, zwei 6-Mercaptopurin und einer Methotrexat.

Zwei verschiedene Immunsuppressiva hatten 24 von 88 Patienten (27%). Jeder dieser Patienten hatte Azathioprin eingenommen. 16 Patienten hatten zudem 6-Mercaptopurin und sechs Methotrexat.

Alle drei Immunsuppressiva hatten sechs von 88 Patienten (7%) erhalten (Abb. 17).

Insgesamt hatten 82 von 88 Patienten (93%) Azathioprin, 24 von 88 Patienten (27%) 6-Mercaptopurin und 13 von 88 Patienten (15%) Methotrexat (Abb.17). Während der Infliximab-Therapie hatten 47 von 88 Patienten (53%) Immunsuppressiva erhalten.

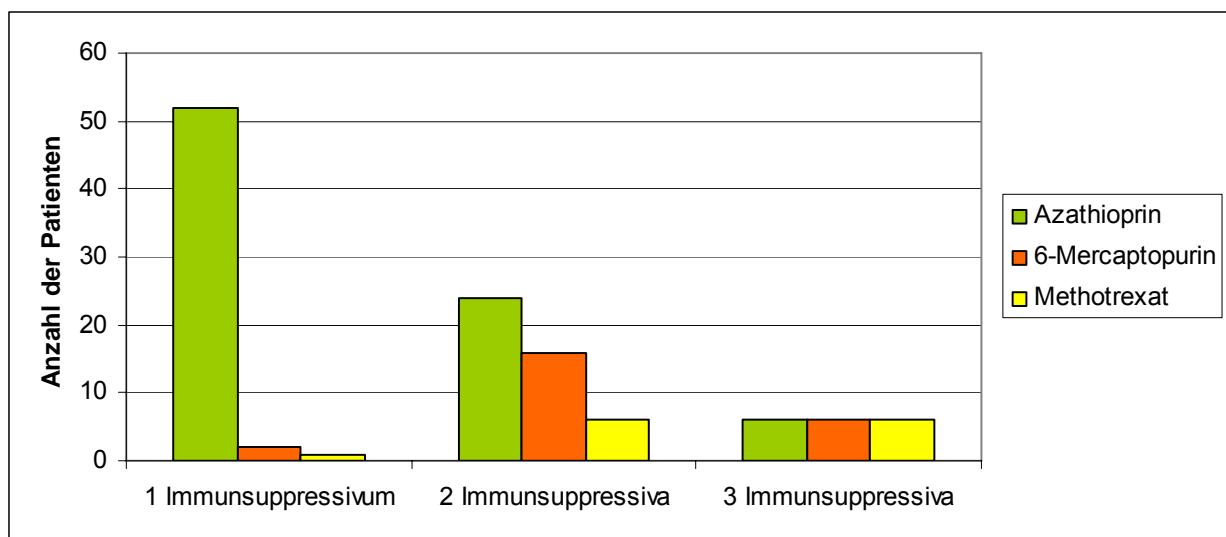


Abbildung 17: Anzahl und Art der eingenommenen Immunsuppressiva
(n = 88)

Tabelle 5: Übersicht über das Patientenkollektiv

Geschlecht (%):		
Männlich	52/88	(59)
Weiblich	36/88	(41)
Median des Alters bei Diagnosestellung:	28 (10,0 – 63,0) Jahre	
Median der Erkrankungsdauer:	8 (3,0 – 45,0) Jahre	
Durchschnitts – BMI [kg/m²]:	23,55 (16,1 – 53,6)	
Raucherstatus (%):		
Nichtraucher:	63/88	(72)
Raucher:	11/88	(13)
Ehemalige Raucher:	14/88	(16)
Familienanamnese (%):		
Negativ:	73/88	(83)
Positiv:	15/88	(17)
Nachweisbarkeit von pANCA und ASCA (%):		
pANCA- / ASCA- :	40/79	(51)
pANCA+/ ASCA- :	38/79	(48)
pANCA- / ASCA+ :	0/79	(0)
pANCA+/ ASCA+ :	1/79	(1)
CAI vor erster IFX – Infusion (%):		
> 12 Punkte:	25/88	(28)
< 12 Punkte:	63/88	(72)
CRP vor erster IFX – Infusion (%):		
≤ 0,5 [mg/dl]:	40/86	(47)
> 0,5 [mg/dl]:	46/86	(53)
Leukozyten vor erster IFX – Infusion (%):		
< 11.000 [G/l]:	69/86	(80)
> 11.000 [G/l]:	18/86	(21)
Cortison während der IFX – Infusionen (%):		
Ja:	51/88	(58)
Nein:	37/88	(42)
Immunsuppressiva während der IFX - Infusionen (%):		
Ja:	47/88	(53)
Nein:	41/88	(47)

4.4 Einfluss von Infliximab auf den Krankheitsverlauf der Colitis ulcerosa – Ergebnisse von Woche zwei

4.4.1 Induktion der Remission und klinisches Ansprechen auf Infliximab

Von 88 Patienten sprachen 52 (59%) bereits in Woche zwei auf die Therapie mit Infliximab klinisch an, das heißt, ihr CAI ist um mindestens fünf Punkte oder unter zehn Punkte gefallen. Der aktuelle CAI in Woche zwei wurde mit dem Ausgangs-CAI-Wert vor der Infliximab-Gabe verglichen. Für alle nachfolgenden Berechnungen wurde jeweils immer Woche zwei bzw. 14 mit dem Ausgangs-CAI-Wert in Woche null verglichen.

17 von 88 Patienten (19%) zeigten zwar in Woche zwei ein klinisches Ansprechen auf Infliximab, hatten jedoch keine Remission, die als CAI kleiner gleich vier Punkte definiert ist. Auch hier wurde jeweils der aktuelle CAI-Wert mit dem CAI-Wert vor der ersten Infliximab-Gabe verglichen.

Vier Patienten von 88 (5%) waren bereits vor Infliximab definitionsgemäß in Remission (siehe Woche null Wert). Zum Zeitpunkt der Indikation waren sie in einer steroid-induzierten Remission und sollten mit Hilfe der Infliximab-Therapie eine steroidfreie Remission erreichen. Diese Patienten wurden in der Auswertung und in der Graphik für die Woche zwei und 14 eingeschlossen. Insgesamt erreichten nach der ersten Infliximab-Gabe 42 von 88 Patienten (48%) eine Remission ($p < 0,001$) (Abb. 18). Auch hier wurde der aktuelle CAI-Wert mit dem Wert vor der Infliximab-Gabe verglichen.

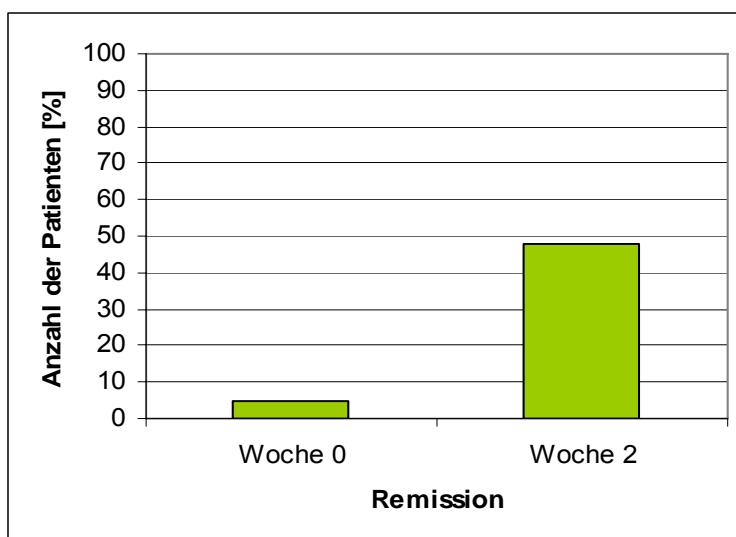


Abbildung 18: Patienten in Remission in Woche zwei
(n = 88, $p < 0,001$)

Wenn man die Wirkung von Infliximab auf Induktion und Remission und das klinische Ansprechen insgesamt betrachtet, haben bereits nach der ersten Infusion 67% von Infliximab profitiert (Abb. 19): 48% (42 von 88 Patienten) waren in Remission und 19% (17 von 88 Patienten) sprachen klinisch an, waren aber nicht in Remission ($p < 0,001$).

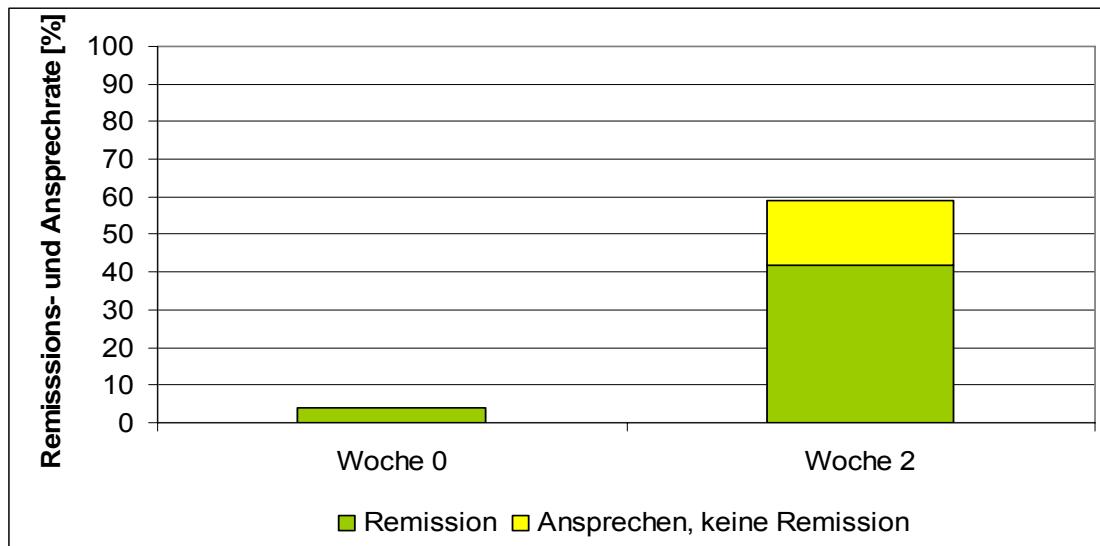


Abbildung 19: Remission und klinisches Ansprechen auf Infliximab in Woche zwei
($n = 88$, $p < 0,001$)

4.4.2 CAI-Verlauf

Der durchschnittliche CAI-Wert vor der Infliximab-Therapie fiel bei den 88 Patienten hoch signifikant von 10,4 Punkten auf 5,3 Punkte in Woche zwei ($p < 0,001$) (Abb. 20).

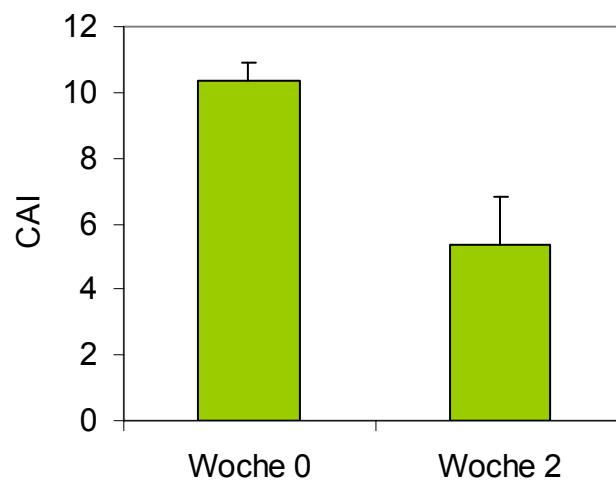


Abbildung 20: CAI-Verlauf während der Infliximab-Therapie in Woche zwei
($n = 88$, $p < 0,001$)

4.4.3 CRP-Verlauf

Von 78 der 88 Patienten (87%) waren für Woche null und zwei beide CRP-Werte vorhanden.

Einen signifikanten Abfall zeigte auch das CRP: Von durchschnittlich 1,63 mg/dl vor der Infliximab-Gabe sank der Wert auf 0,72 mg/dl in Woche zwei ($p = 0,014$) (Abb. 21).

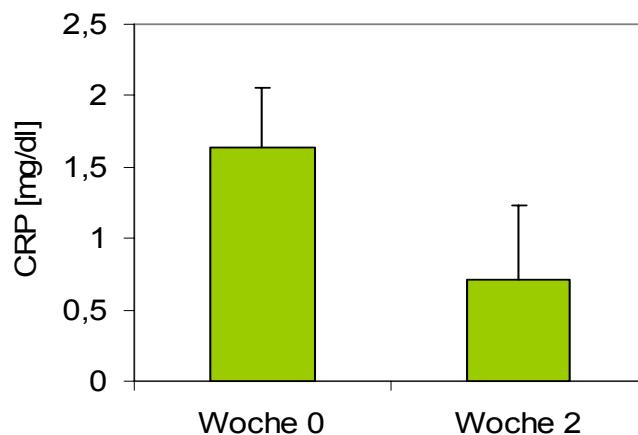


Abbildung 21: CRP-Verlauf während der Infliximab-Therapie in Woche zwei
($n = 78, p = 0,014$)

4.4.4 Leukozyten-Verlauf

Von 79 der 88 Patienten (90%) waren für Woche null und zwei vollständige Leukozyten-Werte vorhanden.

Auch die Leukozyten änderten sich unter der Infliximab-Therapie signifikant. Vor der Therapie betrug ihre Anzahl noch 8,85 G/l, in Woche zwei 7,03 G/l ($p < 0,001$) (Abb. 22).

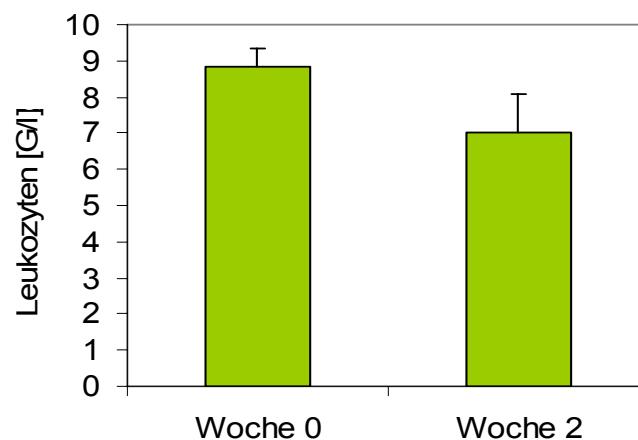


Abbildung 22: Leukozyten-Verlauf während der Infliximab-Therapie in Woche zwei
($n = 79, p < 0,001$)

4.4.5 Einfluss von Infliximab auf die begleitende Cortisontherapie

51 von 88 Patienten (58%) nahmen zusätzlich zu Infliximab Cortison ein. Die durchschnittlich eingenommene Dosis war 18 mg (Standardabweichung (SA): 26), das Minimum betrug 2 mg, das Maximum 120,0 mg. Im Verlauf der Infliximab-Therapie konnten 32 der 51 Patienten (63%) die Cortisonmedikation absetzen.

4.4.6 Prädiktoren für das Ansprechen auf die Infliximab-Therapie in Woche zwei

Interessant ist auch die Frage, ob es Prädiktoren gibt, die mit einem erfolgreichen Ansprechen auf Infliximab assoziiert sind. Wenn dies der Fall wäre, könnten diese Prädiktoren eine entscheidende Rolle bei der Therapiewahl und – planung darstellen. Deshalb wurden in dieser Arbeit alle relevanten Variablen getestet.

Alter

In Woche zwei betrug die Ansprechraten in der Altersgruppe 17 - 40 Jahre 63% (30 von 48 Patienten), in der Altersgruppe über 40 Jahre 55% (22 von 40 Patienten) ($p = 0,519$). Nicht angesprochen haben bei den 17 bis 40-Jährigen 38% (18 von 48 Patienten) und 45% (18 von 40) bei den über 40-Jährigen (Abb. 23). Das Alter kann somit nicht als Prädiktor dienen.

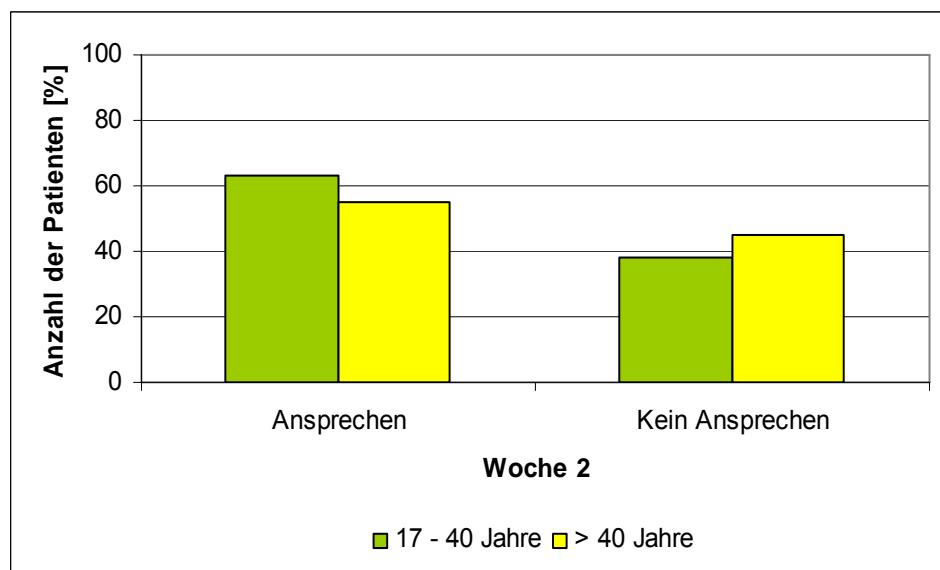


Abbildung 23: Ansprechraten in Woche zwei in Abhängigkeit vom Alter
(n = 88, $p = 0,519$)

Die Remissionsrate war in Woche zwei sowohl in der Gruppe 17 - 40 Jahre als auch in der Gruppe über 40 Jahre bei 48% (23 von 48 Patienten bzw. 19 von 40 Patienten) ($p = 1,000$) (Abb. 24). Nicht in Remission kamen bei den 17 - bis 40-Jährigen 52% (25 von 48 Patienten) und 53% (21 von 40 Patienten) bei den über 40-Jährigen.

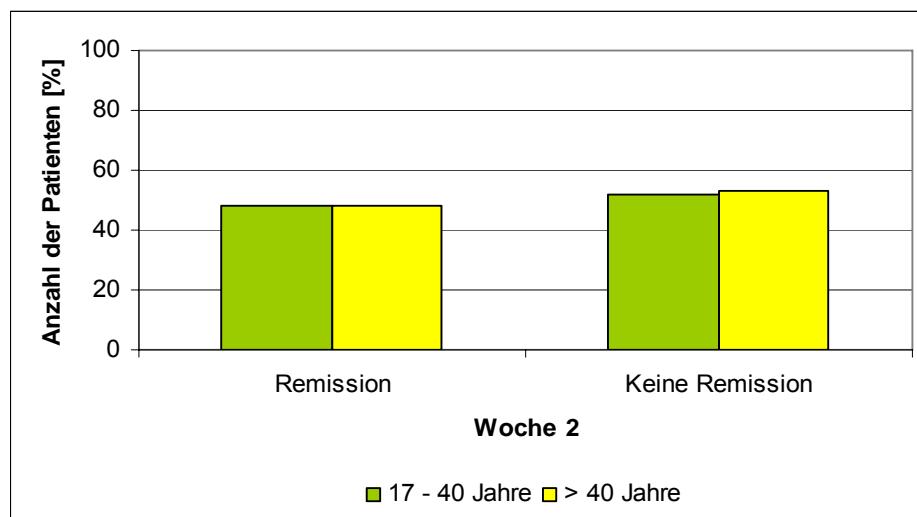


Abbildung 24: Remissionsrate in Woche zwei in Abhängigkeit vom Alter
($n = 88, p = 1,000$)

Geschlecht

Frauen zeigten in Woche zwei ein signifikant besseres Ansprechen auf Infliximab als die Männer ($p = 0,015$). 75% (27 von 36 Patientinnen) der Frauen und 48% der Männer (25 von 52 Patienten) sprachen nach der ersten Infusion an. Nicht angesprochen haben 25% (9 von 36 Patientinnen) der Frauen und 52% (27 von 52 Patienten) der Männer (Abb. 25).

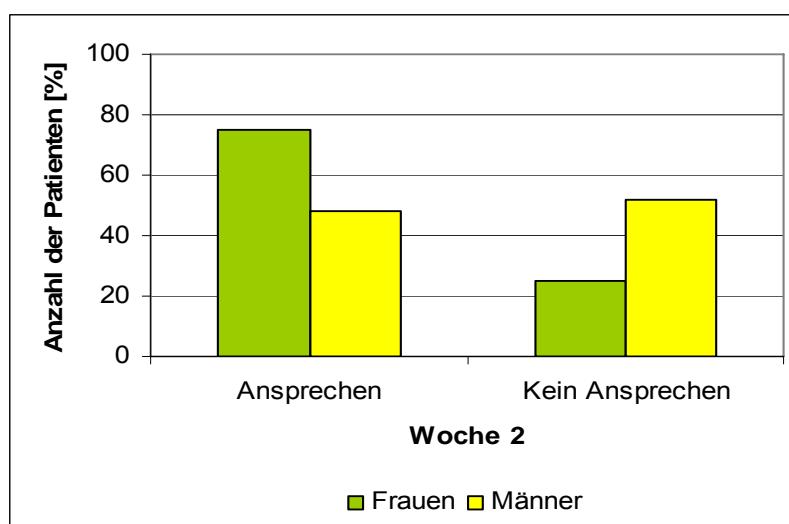


Abbildung 25: Ansprechraten in Woche zwei in Abhängigkeit vom Geschlecht
($n = 88, p = 0,015$)

Die Remissionsrate bei den Frauen war in Woche zwei 58% (21 von 36 Patientinnen), bei den Männern 40% (21 von 52 Patienten) ($p = 0,129$). Nicht in Remission kamen 42% (15 von 36 Patientinnen) der Frauen und 60% (31 von 52 Patienten) der Männer (Abb. 26).

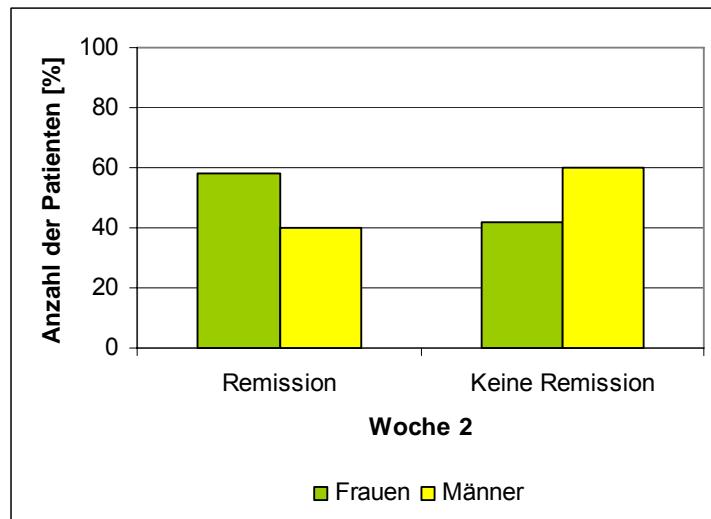


Abbildung 26: Remissionsrate in Woche zwei in Abhängigkeit vom Geschlecht
($n = 88$, $p = 0,129$)

Body-Mass-Index

65% (41 von 63 Patienten) in der Gruppe mit einem BMI kleiner gleich 25 kg/m^2 sprachen auf die Therapie in Woche zwei an und 44% (11 von 25 Patienten) der Patienten in der BMI-Gruppe $> 25 \text{ kg/m}^2$ ($p = 0,093$). Nicht angesprochen haben in der BMI-Gruppe $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ 35% (22 von 63 Patienten) und 56% (14 von 25 Patienten) in der BMI-Gruppe $> 25 \text{ kg/m}^2$ (Abb. 27).

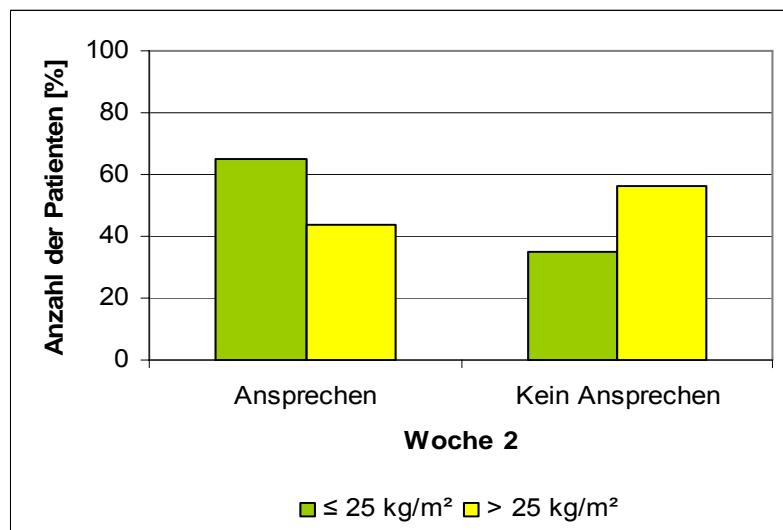


Abbildung 27: Ansprechraten in Woche zwei in Abhängigkeit vom BMI
($n = 88$, $p = 0,093$)

In Remission kamen in Woche zwei in der BMI-Gruppe $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ 46% (29 von 63 Patienten) und 52% (13 von 25 Patienten) in der BMI-Gruppe $> 25 \text{ kg/m}^2$ ($p = 0,643$). Nicht in Remission kamen 54% (34 von 63 Patienten) mit einem BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ und 48% (12 von 25 Patienten) mit einem BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ (Abb. 28).

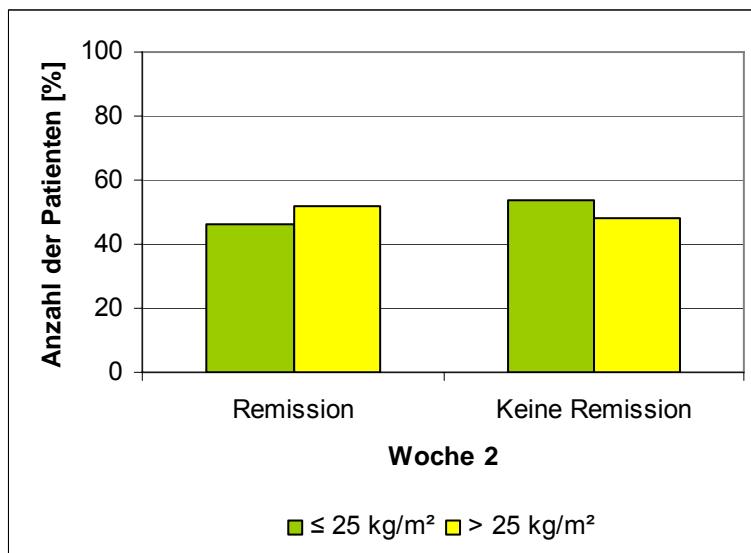


Abbildung 28: Remissionsrate in Woche zwei in Abhängigkeit vom BMI
($n = 88$, $p = 0,643$)

Familienanamnese

Die Familienanamnese konnte nicht als Prädiktor identifiziert werden. In Woche zwei sprachen Patienten mit einer positiven Familienanamnese zu 53% (8 von 15 Patienten) und Patienten mit einer negativen Familienanamnese zu 60% (44 von 73 Patienten) ($p = 0,774$) an. Nicht angesprochen haben 47% (7 von 15 Patienten) der Patienten mit einer positiven Familienanamnese und 40% (29 von 73 Patienten) der Patienten mit einer negativen Familienanamnese (Abb. 29).

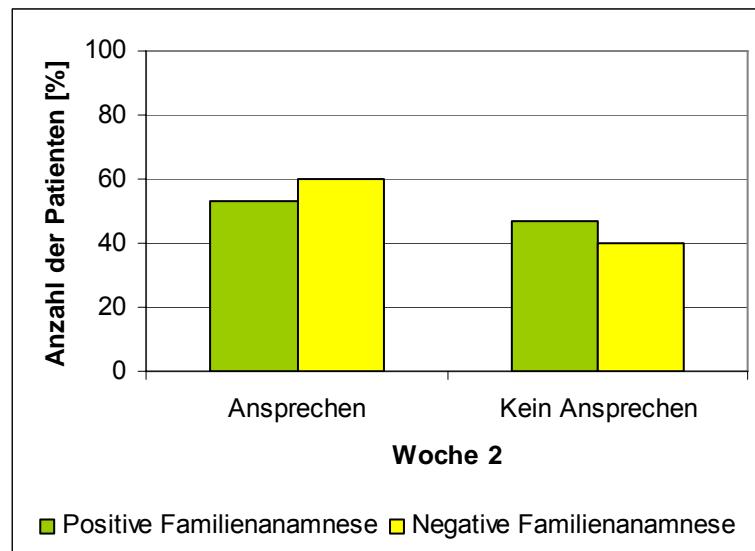


Abbildung 29: Ansprechrate in Woche zwei in Abhängigkeit von der Familienanamnese
(n = 88, p = 0,774)

Patienten mit einer positiven Familienanamnese kamen in Woche zwei zu 53% (8 von 15 Patienten), Patienten mit einer negativen Familienanamnese zu 47% (34 von 73 Patienten) in Remission ($p = 0,778$). Nicht in Remission kamen 47% (7 von 15 Patienten) und 53% (39 von 73 der Patienten) der Patienten mit positiver bzw. negativer Familienanamnese (Abb. 30).

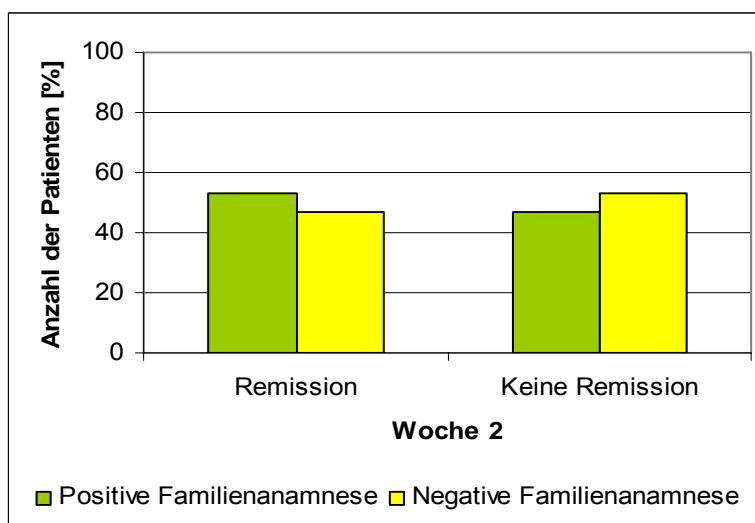


Abbildung 30: Remissionsrate in Woche zwei in Abhängigkeit von der Familienanamnese
(n = 88, p = 0,778)

Raucherstatus

Auch der Raucherstatus scheint keinen Einfluss auf das Ansprechen zu haben. In Woche zwei zeigten 57% (36 von 63 Patienten) der Nichtraucher, 82% (9 von 11 Patienten) der Raucher und 50% (7 von 14 Patienten) der ehemaligen Raucher ein klinisches Ansprechen. Nicht angesprochen haben 43% (27 von 63 Patienten) der Nichtraucher, 18% (2 von 11) der Raucher und 50% (7 von 14 Patienten) der ehemaligen Raucher (Abb. 31). Die Unterschiede waren jeweils nicht signifikant.

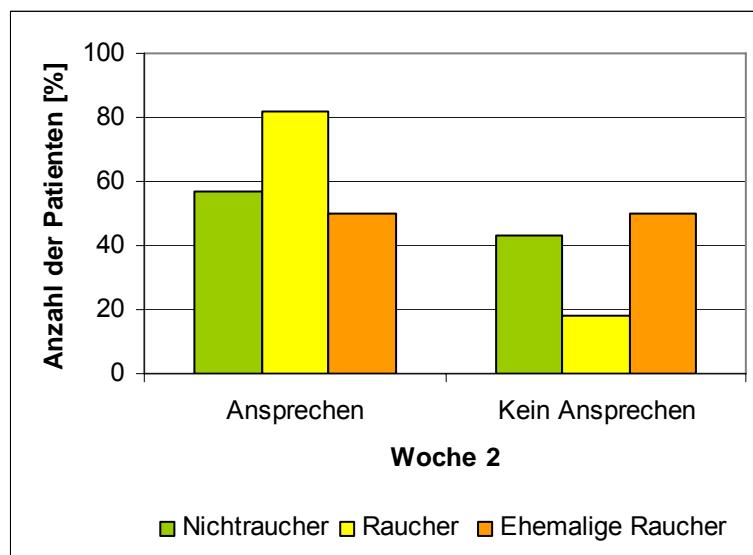


Abbildung 31: Ansprechraten in Woche zwei in Abhängigkeit vom Raucherstatus
(n = 88, p: 0,183 - 0,768)

In Remission kamen in Woche zwei 49% (31 von 63 Patienten) der Nichtraucher, 55% (6 von 11 Patienten) der Raucher und 36% (5 von 14 Patienten) der ehemaligen Raucher. Nicht in Remission kamen 51% (32 von 63 Patienten) der Nichtraucher, 45% (5 von 11 Patienten) der Raucher und 64% (9 von 14 Patienten) der ehemaligen Raucher (Abb. 32). Die Unterschiede waren jeweils nicht signifikant.

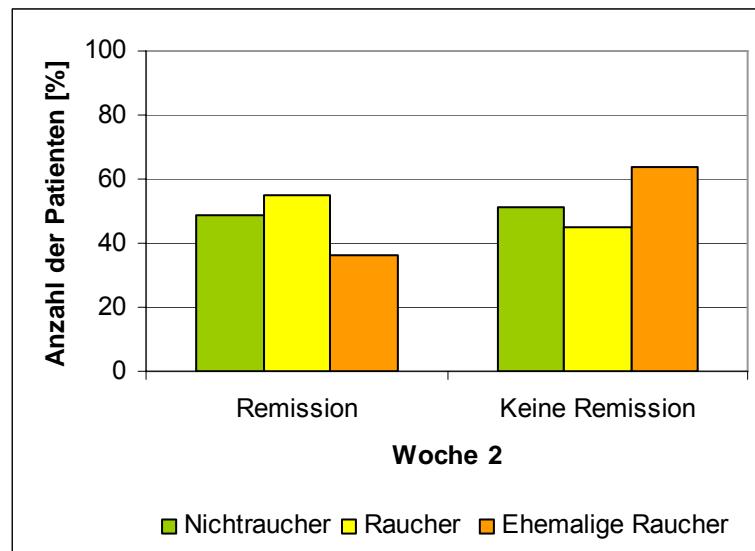


Abbildung 32: Remissionsrate in Woche zwei in Abhängigkeit vom Raucherstatus
(n = 88, p: 0,393 - 0,1000)

Krankheitsdauer

Die Erkrankungsdauer konnte nicht als potenzieller Prädiktor identifiziert werden. In Woche zwei sprachen 60% (15 von 25 Patienten) in der Gruppe mit einer Krankheitsdauer kleiner gleich fünf Jahre an und 59% (37 von 63 Patienten) in der Gruppe mit einer Krankheitsdauer größer fünf Jahre ($p = 1,000$). Nicht angesprochen haben 40% (10 von 25 Patienten) in der Gruppe kleiner gleich fünf Jahre und 41% (26 von 63 Patienten) in der Gruppe größer fünf Jahre (Abb. 33).

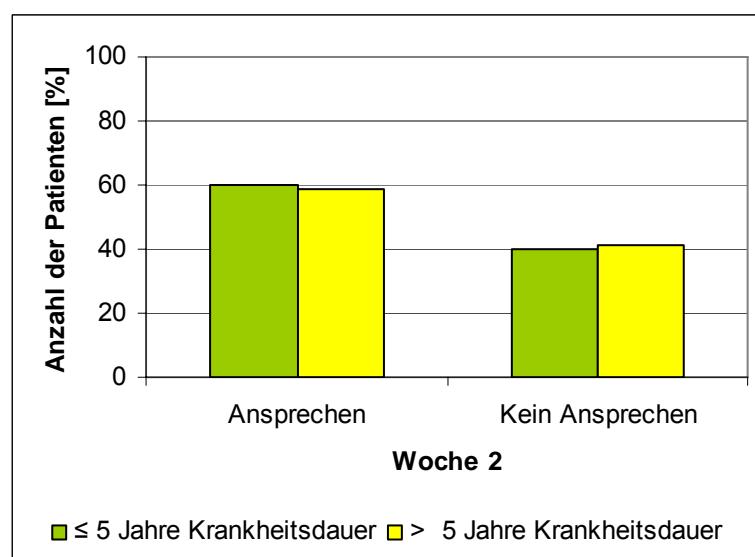


Abbildung 33: Ansprechraten in Woche zwei in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer
(n = 88, p = 1,000)

In Woche zwei kamen 52% (13 von 25 Patienten) in der Gruppe kleiner gleich fünf Jahre und 46% (29 von 63 Jahren) in der Gruppe größer fünf Jahre in Remission ($p = 0,643$) (Abb. 34). Nicht in Remission kamen in der Gruppe mit einer Krankheitsdauer kleiner gleich fünf Jahre 48% (12 von 25 Patienten) der Patienten und 54% (34 von 63 Patienten) in der Gruppe mit einer Krankheitsdauer über fünf Jahre.

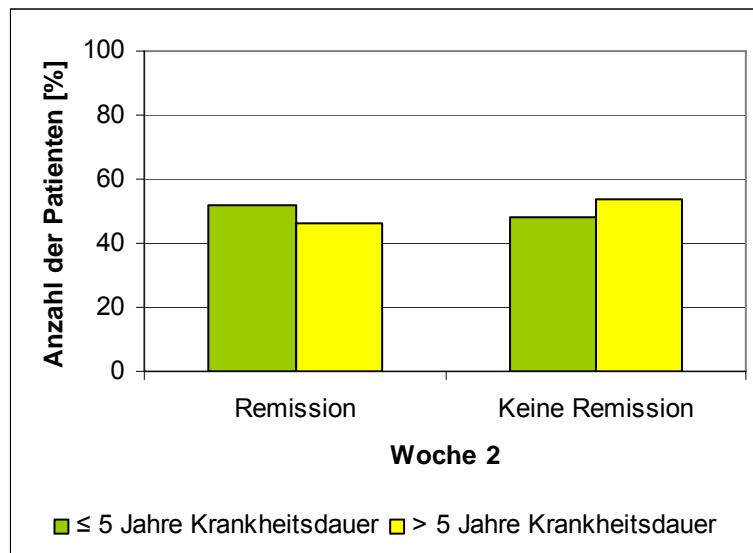


Abbildung 34: Remissionsrate in Woche zwei in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer
($n = 88$, $p = 0,643$)

Erkrankungsaktivität

Die Erkrankungsaktivität bzw. die Höhe des CAI vor der ersten Infliximab-Gabe konnte als potentieller Prädiktor identifiziert werden. In Woche zwei war bei Patienten mit einem CAI > 10 Punkte die Ansprechraten ($p = 0,05$) knapp signifikant höher als bei Patienten mit einem CAI ≤ 10 Punkte. Die Ansprechraten betrug in Woche zwei 44% (20 von 45 Patienten) in der Gruppe ≤ 10 Punkte und 74% (32 von 43 Patienten) in der Gruppe > 10 Punkte. Nicht angesprochen haben 56% (25 von 45 Patienten) in der Gruppe mit einem CAI ≤ 10 Punkte und 26% (11 von 43 Patienten) in der Gruppe mit einem CAI > 10 Punkte (Abb. 35).

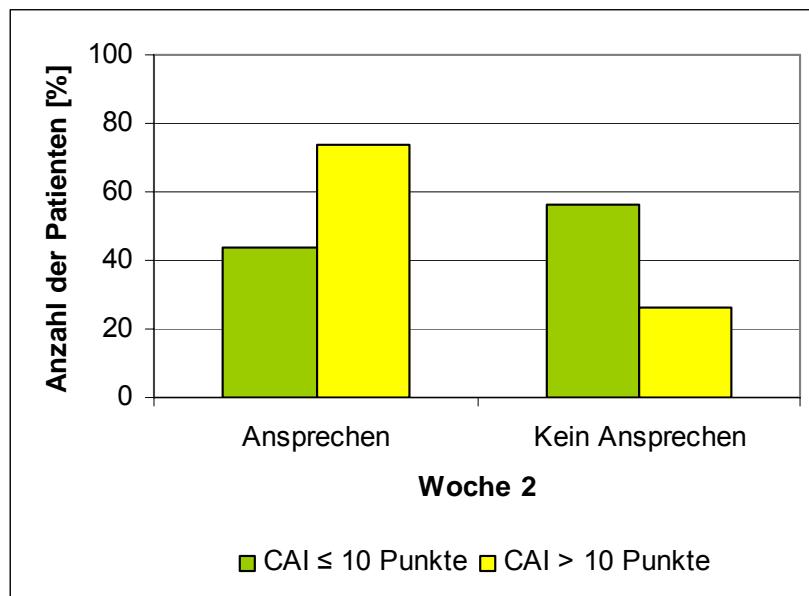


Abbildung 35: Ansprechraten in Woche zwei in Abhängigkeit von der Höhe des CAI
(n = 88, p = 0,050)

In Remission kamen in Woche zwei 58% (26 von 45 Patienten) in der Gruppe ≤ 10 Punkte und 37% (16 von 43 Patienten) in der Gruppe >10 Punkte ($p = 0,059$). Nicht in Remission kamen 42% (19 von 45 Patienten) und 63% (27 von 43 Patienten) in der Gruppe ≤ 10 Punkte bzw. >10 Punkte (Abb. 36).

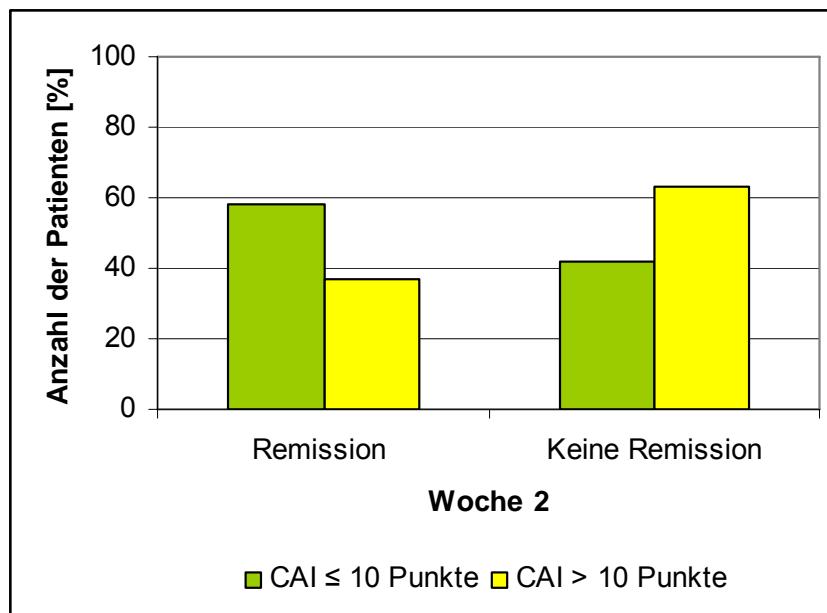


Abbildung 36: Remissionsraten in Woche zwei in Abhängigkeit von der Höhe des CAI
(n = 88, p = 0,059)

Cortisongabe während der Infliximab-Therapie

In Woche zwei sprachen 70% (26 von 37 Patienten) der Patienten ohne Cortison klinisch an und 51% (26 von 51 Patienten) der Patienten mit Cortison ($p = 0,082$). Nicht angesprochen haben 30% (11 von 37 Patienten) der Patienten ohne Cortison und 49% (25 von 51 Patienten) der Patienten mit Cortison (Abb. 37).

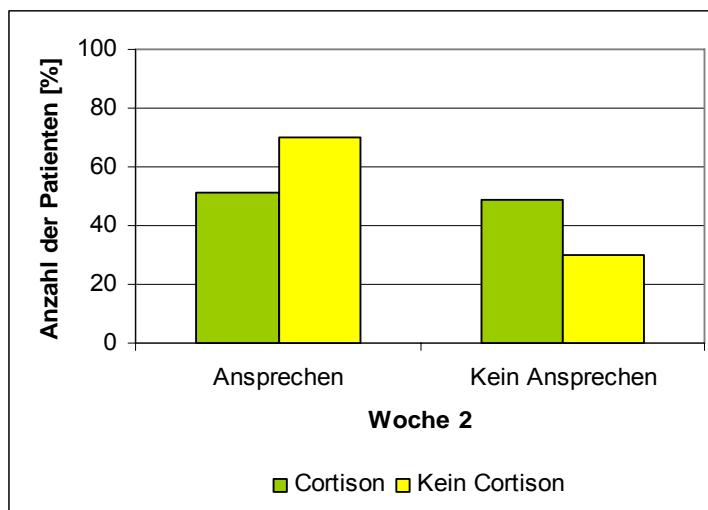


Abbildung 37: Ansprechraten in Woche zwei in Abhängigkeit von der Cortisoneinnahme ($n = 88, p = 0,082$)

In Remission waren in Woche zwei 46% (17 von 37 Patienten) der Patienten ohne Cortison und 49% (25 von 51 Patienten) der Patienten mit Cortison ($p = 0,831$). Nicht in Remission waren 54% (20 von 37 Patienten) der Patienten mit Cortison und 51% (26 von 51 Patienten) der Patienten ohne Cortison (Abb. 38).

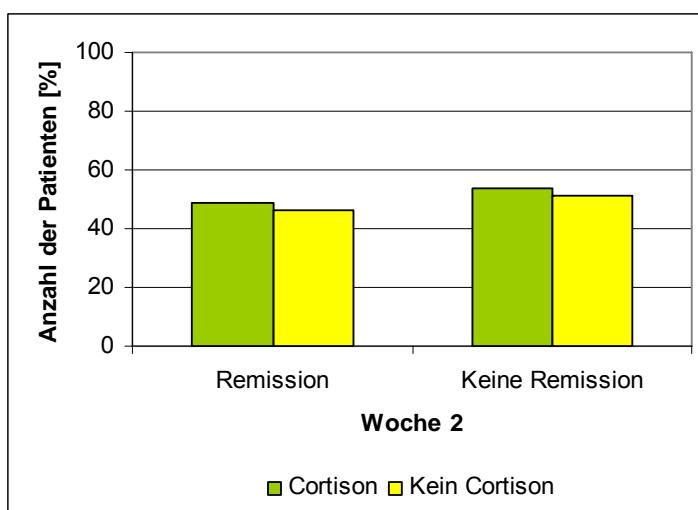


Abbildung 38: Remissionsraten in Woche zwei in Abhängigkeit von der Cortisoneinnahme ($n = 88, p = 0,831$)

Immunsuppressiva-Einnahme während der Infliximab-Therapie

In Woche zwei sprachen 55% (23 von 42 Patienten) der Patienten, die kein Immunsuppressivum während der Infliximab-Therapie eingenommen hatten, an und 63% (29 von 46 Patienten), die Immunsuppressiva erhalten hatten, an ($p = 0,517$) (Abb. 39). Nicht angesprochen haben 45% (19 von 42 Patienten) in der Gruppe ohne ein Immunsuppressivum und 37% (17 von 46 Patienten) in der Gruppe mit Immunsuppressiva.

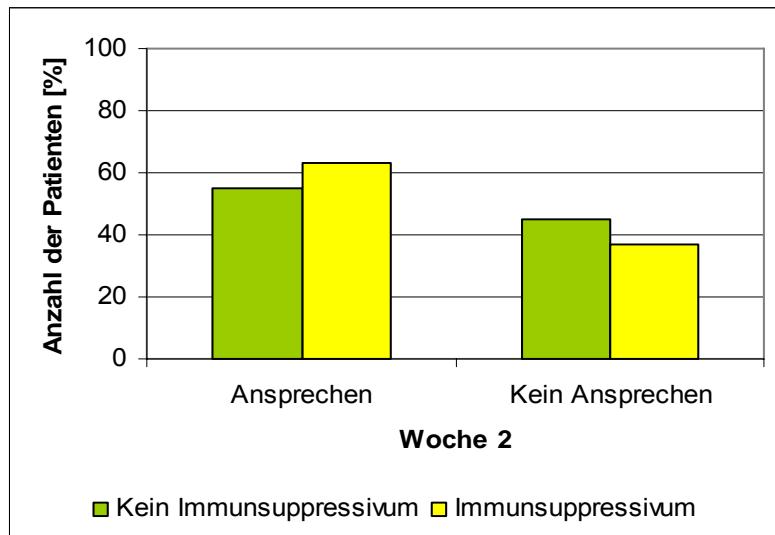


Abbildung 39: Ansprechraten in Woche zwei in Abhängigkeit von der Immunsuppressiva-Einnahme
($n = 88$, $p = 0,517$)

In Remission kamen in Woche zwei 43% (18 von 42 Patienten) in der Gruppe ohne immunsuppressiver und 52% (24 von 46 Patienten) in der Gruppe mit immunsuppressiver Behandlung ($p = 0,402$) (Abb. 40). Nicht in Remission waren 57% (24 von 42 Patienten) der Patienten ohne Immunsuppressiva und 48% (22 von 46 Patienten) der Patienten mit Immunsuppressiva.

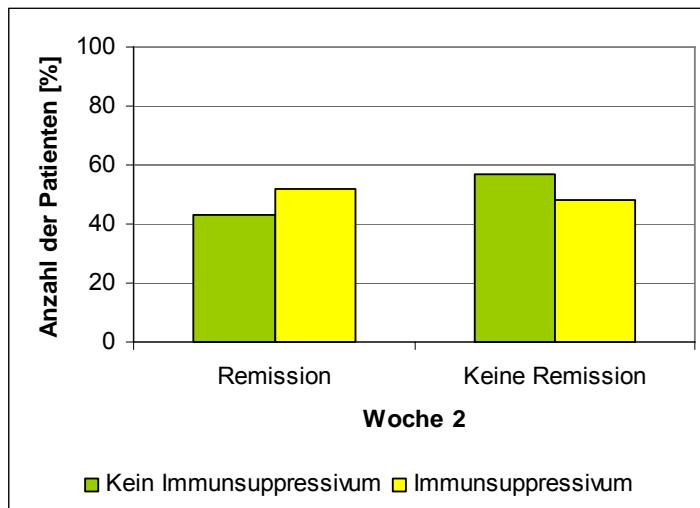


Abbildung 40: Remissionsrate in Woche zwei in Abhängigkeit von der Immunsuppressiva-Einnahme
(n = 88, p = 0,402)

ANCA- und ASCA-Status

Von 79 (90%) der 88 Patienten war der ANCA- und ASCA-Status bestimmt worden. In die Berechnung wurde der ASCA-Status nicht mit einbezogen, da nur ein Patient von 79 ASCA positiv war.

In Woche zwei sprachen 70% (28 von 40 Patienten) der ANCA negativen Patienten signifikant besser an als 50% (19 von 38 Patienten) der ANCA positiven Patienten (p = 0,037). Nicht angesprochen haben 28% (11 von 40 Patienten) der ANCA negativen Patienten und 53% (20 von 38 Patienten) der ANCA positiven Patienten (Abb. 41).

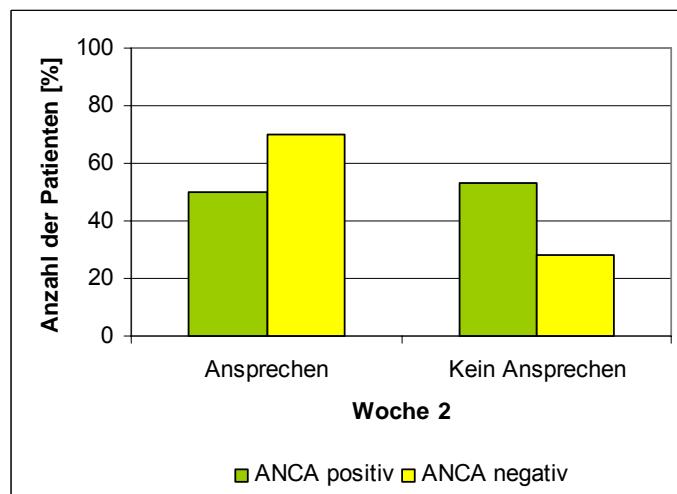


Abbildung 41: Ansprechrate in Woche zwei in Abhängigkeit vom ANCA-Status
(n = 78, p = 0,037)

In Remission kamen 58% (23 von 40 Patienten) der ANCA negativen Patienten und 48% (17 von 38 Patienten) der ANCA positiven Patienten ($p = 0,557$). Nicht in Remission kamen 40% (16 von 40 Patienten) der ANCA negativen Patienten und 58% (22 von 38 Patienten) der ANCA positiven Patienten (Abb. 42).

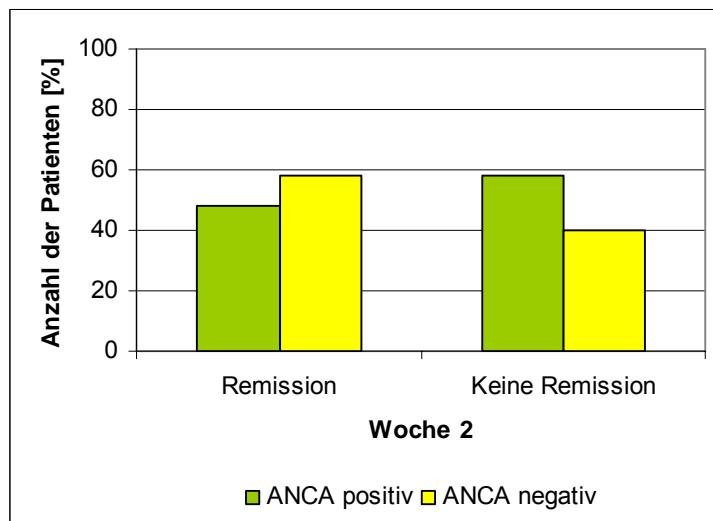


Abbildung 42: Remissionsraten in Woche zwei in Abhängigkeit vom ANCA-Status
($n = 78$, $p = 0,557$)

4.5 Einfluss von Infliximab auf den Krankheitsverlauf der Colitis ulcerosa – Ergebnisse der Woche 14

4.5.1 Induktion der Remission und klinisches Ansprechen auf Infliximab

1. Berechnung mit Einschluss der Patienten als „Non-Responder“ (Patienten mit fehlendem klinischen Ansprechen), bei denen die Infliximab-Infusion aufgrund einer allergischen Reaktion oder ärztlichen Entscheidung abgebrochen worden war.

Hier wurde mit 80 von 88 Patienten gerechnet.

- Zwei Patienten schloss man aus, die Infliximab bei Bedarf in unregelmäßigen Abständen erhalten hatten.
- Sechs Patienten schloss man aus, da sie aufgrund des Therapieregimes nur drei Infusionen erhalten hatten.
- Fünf Patienten, die allergisch auf Infliximab reagiert hatten, schloss man ein. Sie wurden alle als Patienten mit fehlendem Ansprechen gewertet.

- Acht Patienten, bei denen die Therapie vorzeitig auf ärztliche Entscheidung hin abgebrochen worden war, wurden ebenfalls eingeschlossen. Sie wurden alle als Patienten mit fehlendem Ansprechen gewertet.

In Woche zwei sprachen von diesen 80 Patienten 47 (59%) klinisch an, in Woche 14 waren es 49% (39 von 80 Patienten) ($p = 0,267$) (Abb. 43). Der CAI wurde in allen folgenden Berechnungen in den Wochen zwei und 14 jeweils mit dem CAI vor der ersten Infliximab-Gabe verglichen.

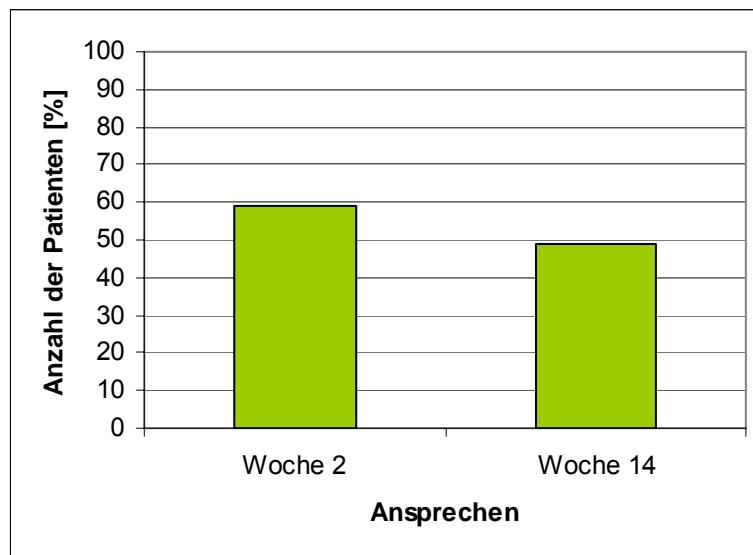


Abbildung 43: Ansprechen in Woche zwei und 14
($n = 80$, $p = 0,267$)

In Remission waren in Woche null 5% (4 von 80 Patienten), in Woche zwei 45% (36 von 80 Patienten) ($p < 0,001$) und in Woche 14 40% (32 von 80 Patienten) ($p < 0,001$) (Abb. 44).

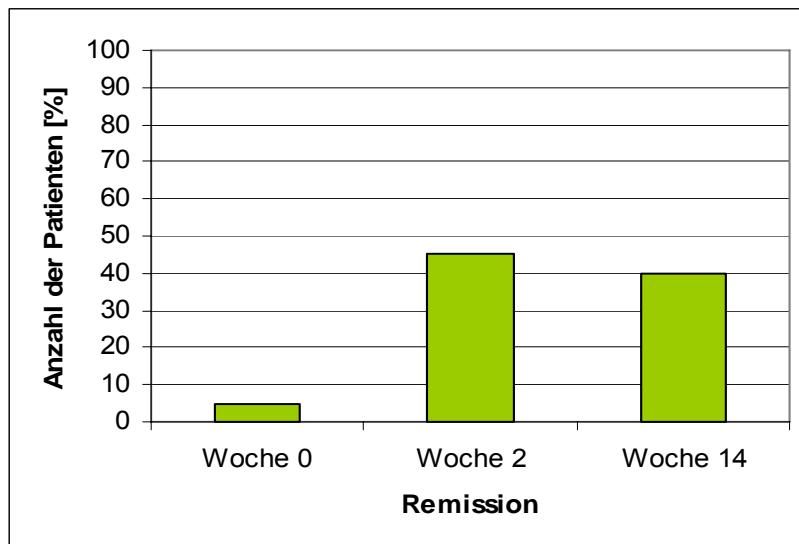


Abbildung 44: Remissionsraten in den Wochen 0, 2, 14
(n = 80, p jeweils < 0,001)

Insgesamt haben im Vergleich zu Woche null in Woche zwei 66% (53 von 80 Patienten) und in Woche 14 54% (43 von 80 Patienten) von Infliximab profitiert (d.h. klinisches Ansprechen oder Remission) (Abb. 45): In Remission waren in Woche null 5%, in Woche zwei 45% und in Woche 14 40%. Zusätzlich sprachen in Woche zwei 21% (17 von 80 Patienten) klinisch an, waren aber nicht in Remission, in Woche 14 waren es 14% (11 von 80 Patienten) (p jeweils < 0,001).

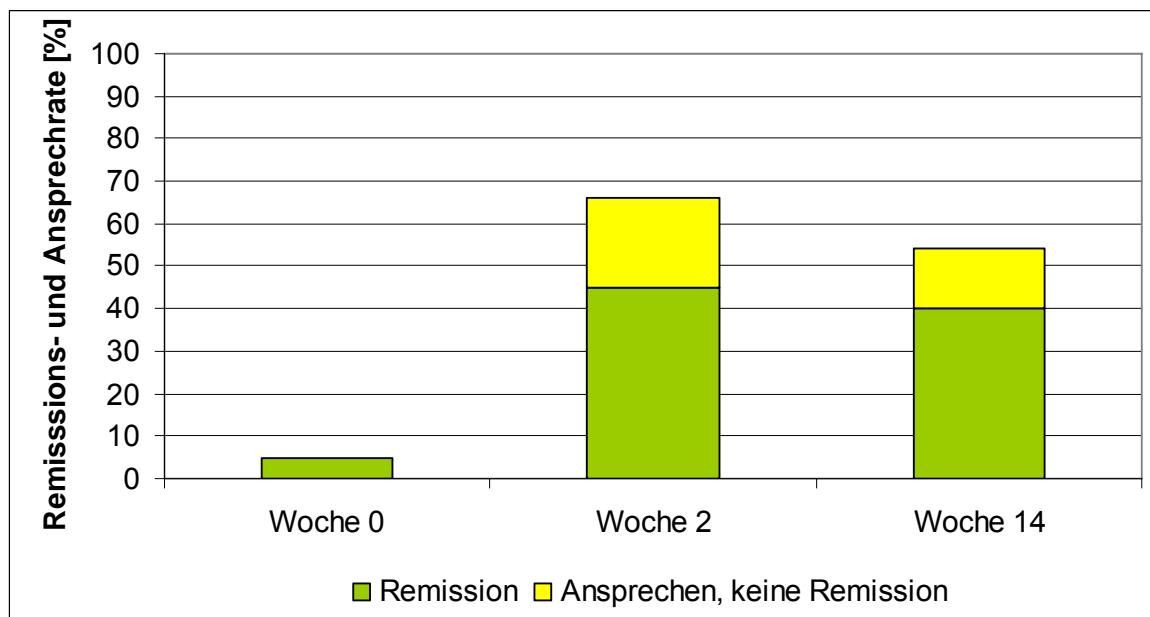


Abbildung 45: Wirkung von Infliximab auf die Remissions- und Ansprechraten insgesamt
(n = 80, p < 0,001)

2. Berechnung mit Einschluss der Patienten, bei denen die Therapie aufgrund einer allergischen Reaktion oder ärztlichen Entscheidung abgebrochen worden war.

Hier wurde ebenfalls unter Übernahme des Woche zwei Wertes für Woche 14 mit 80 von 88 Patienten gerechnet.

- Zwei Patienten schloss man aus, da Infliximab nur bei Bedarf gegeben worden war.
- Sechs Patienten schloss man aus, da sie aufgrund des Therapieregimes nur drei Infusionen erhalten hatten.
- Fünf Patienten, die allergisch auf Infliximab reagiert hatten, schloss man ein. In Woche 14 wurde bei diesen Patienten derselbe CAI wie in Woche zwei gewertet.
- Acht Patienten, bei denen die Therapie vorzeitig auf ärztlicher Entscheidung hin abgebrochen worden war, wurden ebenfalls eingeschlossen. In Woche 14 wurde bei diesen Patienten derselbe CAI wie in Woche zwei gewertet.

In Woche zwei sprachen 59% (47 von 80 Patienten) und in Woche 14 53% (42 von 80 Patienten) der Patienten auf Infliximab an (Abb. 46) ($p = 0,525$).

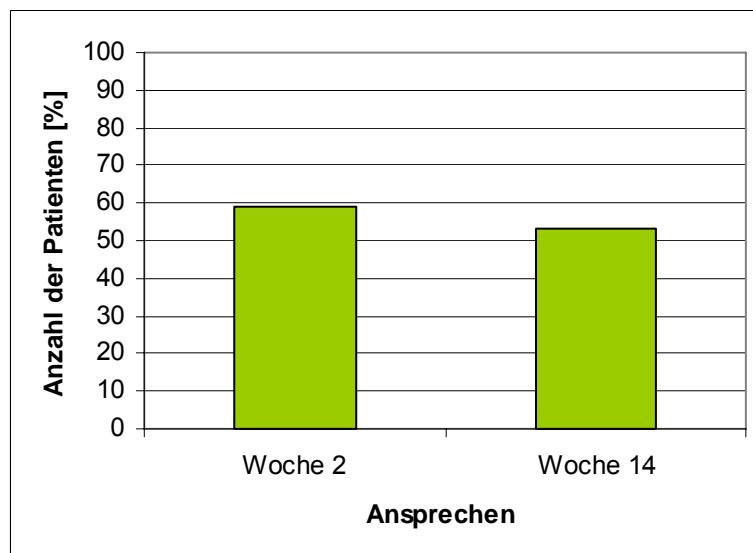


Abbildung 46: Ansprechen in Woche zwei und 14
($n = 80$, $p = 0,525$)

In Remission waren bereits vor der Infliximab-Therapie 5% (4 von 80 Patienten) der Patienten. In Woche zwei kamen 36 der 80 Patienten (45%) ($p < 0,001$) und in Woche 14 34 der 80 Patienten (43%) in Remission ($p < 0,001$) (Abb. 47).

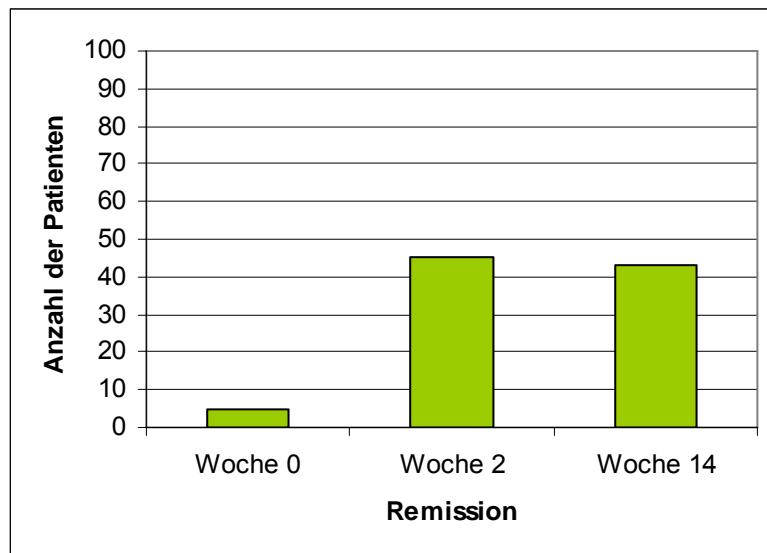


Abbildung 47: Remission in den Wochen 0, 2, 14
(n = 80, p jeweils < 0,001)

Insgesamt haben im Vergleich zu Woche null in Woche zwei 66% (53 von 80 Patienten) und 57% (45 von 80 Patienten) in Woche 14 von Infliximab profitiert (Abb. 48): In Remission waren in Woche null 5%, in Woche zwei 45% und in Woche 14 43%. Zusätzlich sprachen in Woche zwei 21% (17 von 80 Patienten) klinisch an, waren aber nicht in Remission, in Woche 14 waren es 14% (11 von 80 Patienten) (p jeweils < 0,001).

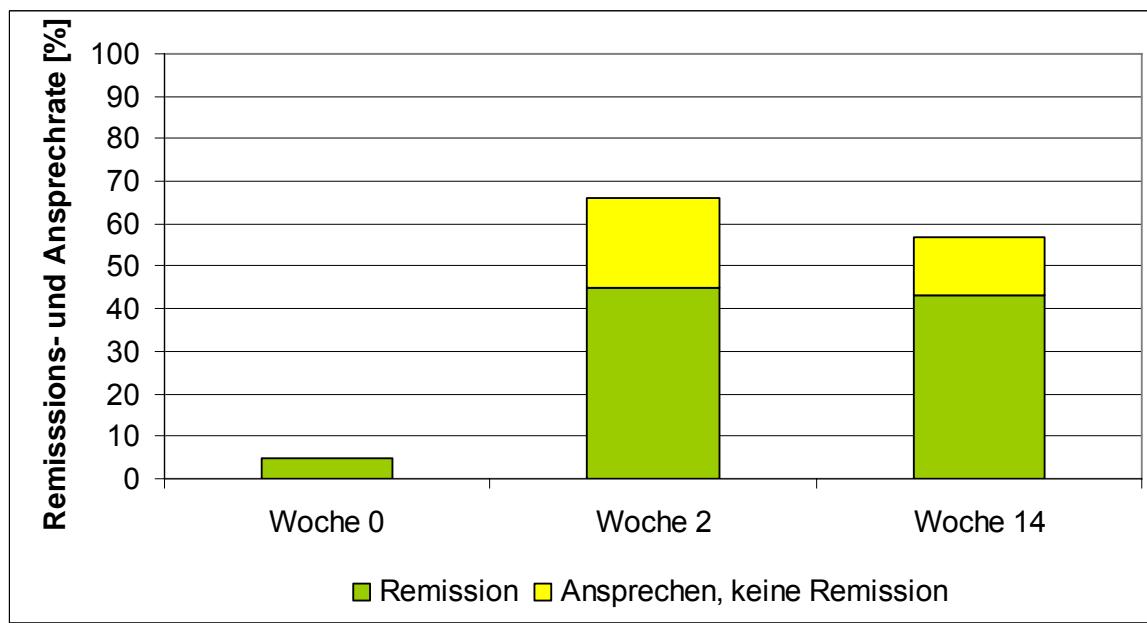


Abbildung 48: Wirkung von Infliximab auf Remission und Ansprechen insgesamt
(n = 80, p jeweils < 0,001)

3. Berechnung aller Analysen ohne die Patienten, bei denen die Therapie aus folgenden Gründen nicht fortgesetzt worden war: Anaphylaxie, ärztliche Entscheidung, Therapieregime (Bridging) und Infliximab-Gabe bei Bedarf.

Für die Analysen in Woche 14 standen 67 von 88 Patienten zur Verfügung. 21 Patienten hatten vor Erreichen der Woche 14 die Therapie aus folgenden Gründen nicht fortgesetzt:

- Fünf Patienten reagierten allergisch.
- Bei acht Patienten wurde die Therapie auf ärztliche Entscheidung hin abgebrochen. Die Patienten hatten sich klinisch wie auch im CAI nicht verbessert.
- Zwei Patienten wurde Infliximab in unregelmäßigen Abständen bei Bedarf gegeben.
- Sechs Patienten hatten vor Zulassung von Infliximab im Rahmen eines Heilversuches nur drei Infusionen als Bridgingtherapie erhalten.

In Woche zwei sprachen 44 der 67 Patienten (66%) klinisch an, in Woche 14 39 von 67 Patienten (58%) (Abb. 49) ($p = 0,477$).

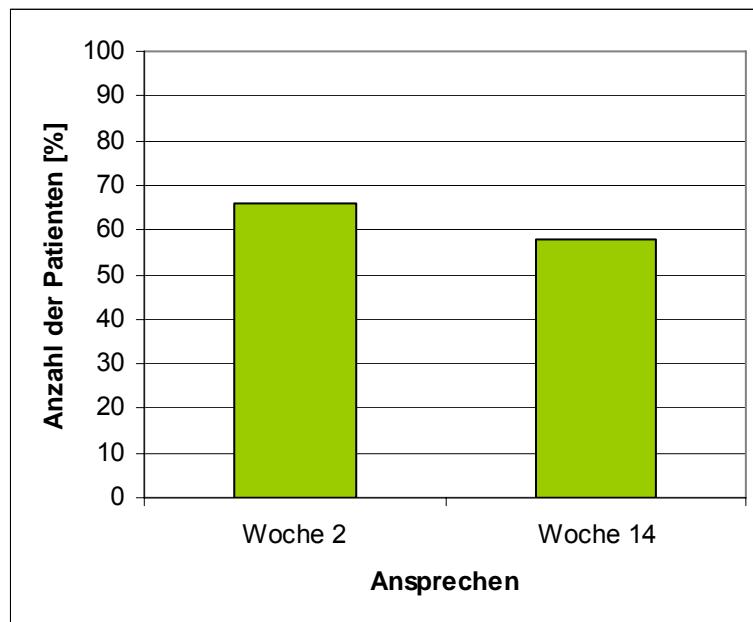


Abbildung 49: Ansprechraten in Woche zwei und 14
($n = 67$, $p = 0,477$)

In Woche null waren drei der 67 Patienten (4%) in Remission, in Woche zwei 33 der 67 Patienten (49%) ($p < 0,001$) und in Woche 14 32 der 67 Patienten (48%) ($p < 0,001$) (Abb. 50).

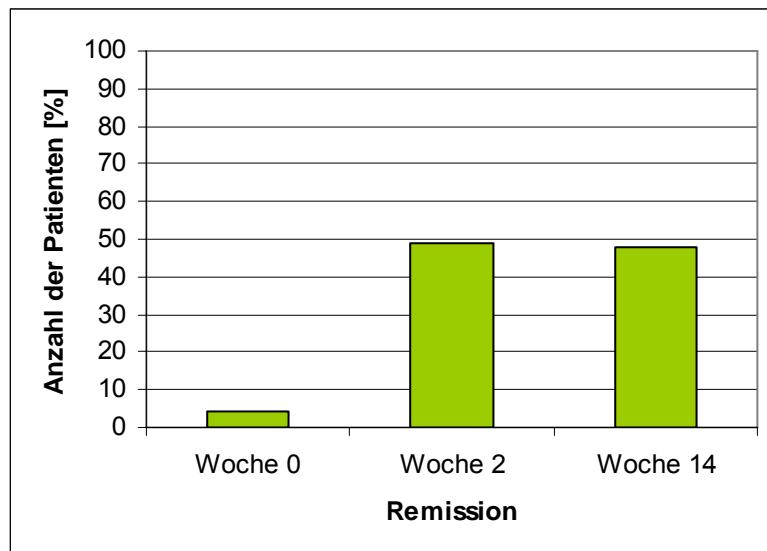


Abbildung 50: Remissionsraten in den Wochen 0, 2 und 14
(n = 67, p jeweils < 0,001)

Insgesamt haben in Woche zwei 73% (49 von 67 Patienten) und in Woche 14 64% (43 von 67 Patienten) von Infliximab profitiert (Abb. 51): In Remission waren in Woche null 4%, in Woche zwei 49% und in Woche 14 48%. Zusätzlich sprachen in Woche zwei 24% (16 von 67 Patienten) klinisch an, waren aber nicht in Remission, in Woche 14 waren es 16% (11 von 67 Patienten) (p jeweils < 0,001).

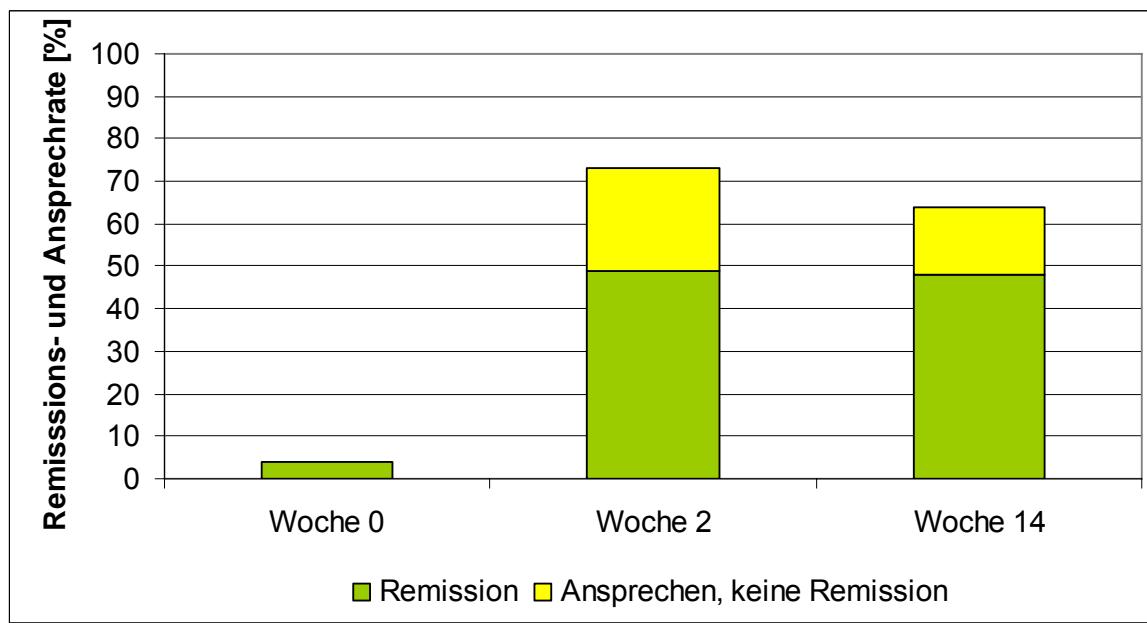


Abbildung 51: Wirkung von Infliximab auf Remission und Ansprechen insgesamt
(n = 67, p jeweils < 0,001)

4.5.2 CAI-Verlauf

Bei diesen 67 Patienten fiel der CAI signifikant von Woche null von durchschnittlich 10,6 Punkte auf 4,9 Punkte ($p < 0,001$) in Woche zwei und auf 5,3 Punkte in Woche 14 ($p < 0,001$) (Abb. 52).

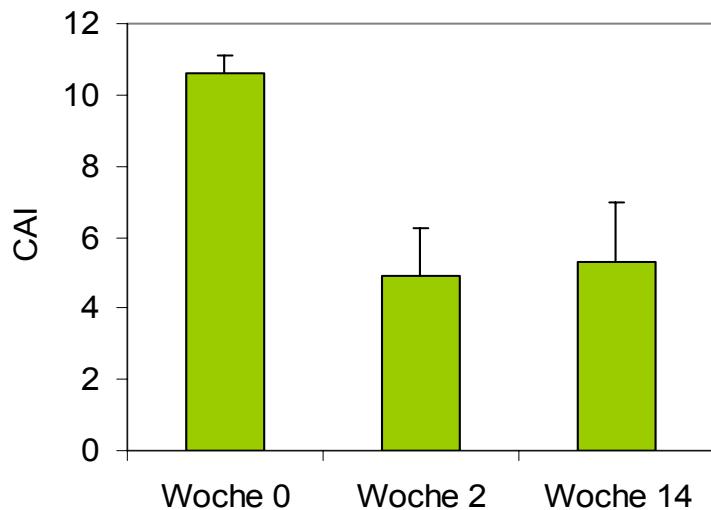


Abbildung 52: CAI-Verlauf unter Infliximab-Therapie in den jeweiligen Wochen
(n = 67, $p < 0,001$)

4.5.3 CRP-Verlauf

Von 55 der 67 Patienten (82%) waren für die Wochen null, zwei und 14 vollständige CRP-Werte vorhanden.

Bei diesen 55 Patienten fiel das CRP von durchschnittlich 1,77 mg/dl in Woche null signifikant auf 0,56 mg/dl in Woche zwei ($p = 0,013$). In Woche 14 betrug der durchschnittliche Wert des CRP 0,86 mg/dl ($p = 0,075$) (Abb. 53).

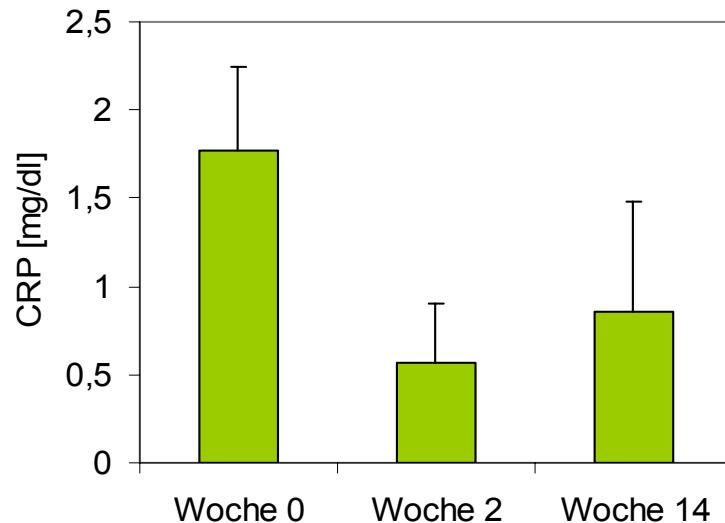


Abbildung 53: CRP-Verlauf unter Infliximab-Therapie in den jeweiligen Wochen
(n = 55, Woche 2: p = 0,013, Woche 14: p = 0,075)

4.5.4 Leukozyten-Verlauf

Vollständige Leukozytendaten waren für die Wochen null, zwei und 14 von 56 der 67 (84%) Patienten vorhanden.

Die Leukozyten fielen sowohl in der Woche zwei, als auch in Woche 14 hoch signifikant ($p < 0,001$). Von durchschnittlich 8,9 G/l in Woche null fielen die Leukozyten auf 6,9 G/l in Woche zwei und auf 6,8 G/l in Woche 14 (Abb. 54).

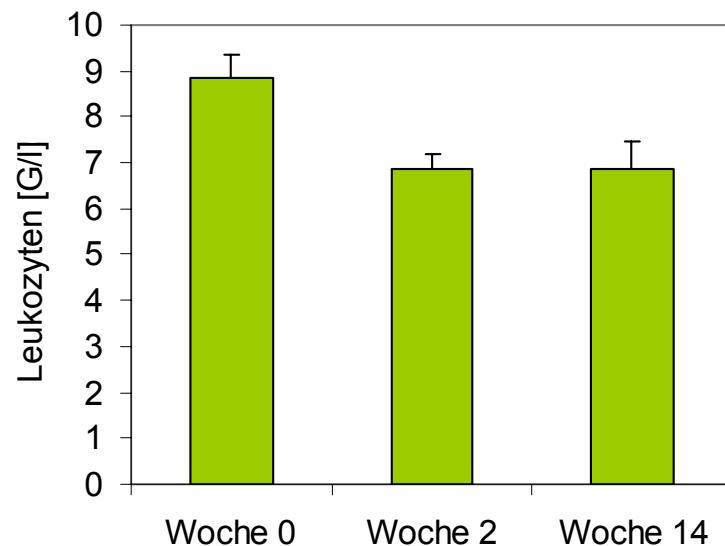


Abbildung 54: Leukozyten-Verlauf unter Infliximab-Therapie in den Wochen 0, 2, 14
(n = 56, p jeweils < 0,001)

4.5.5 Prädiktoren für das Ansprechen auf die Infliximab-Therapie in Woche 14

Alle potentiellen Prädiktoren für das Ansprechen in Woche 14 wurden mit 67 Patienten analysiert.

Alter

In Woche 14 sprachen in der Altersgruppe 17 - 40 Jahre 20 von 33 Patienten (61%) und in der Altersgruppe über 40 Jahre 19 von 34 Patienten (56%) klinisch an ($p = 0,086$) (Abb. 55). Nicht angesprochen haben in der Gruppe 17 - 40 Jahre 13 von 33 Patienten (39%) und in der Gruppe über 40 Jahre 15 von 34 Patienten (44%).

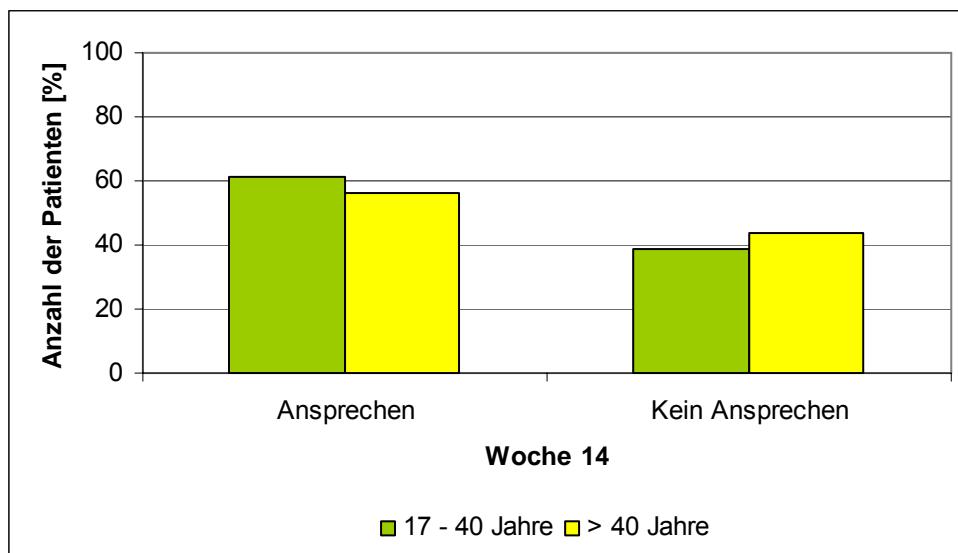


Abbildung 55: Ansprechrate in Woche 14 in Abhängigkeit vom Alter
($n = 67$, $p = 0,086$)

39% (13 von 33 Patienten) kamen in der Altersgruppe 17 - 40 Jahre und 44% (15 von 34 Patienten) in der Altersgruppe über 40 Jahre in Woche 14 in Remission ($p = 0,224$) (Abb. 56). Nicht in Remission kamen 61% (20 von 33 Patienten) in der Altersgruppe 17 - 40 Jahre und 56% (19 von 34 Patienten) in der Altersgruppe über 40 Jahre.

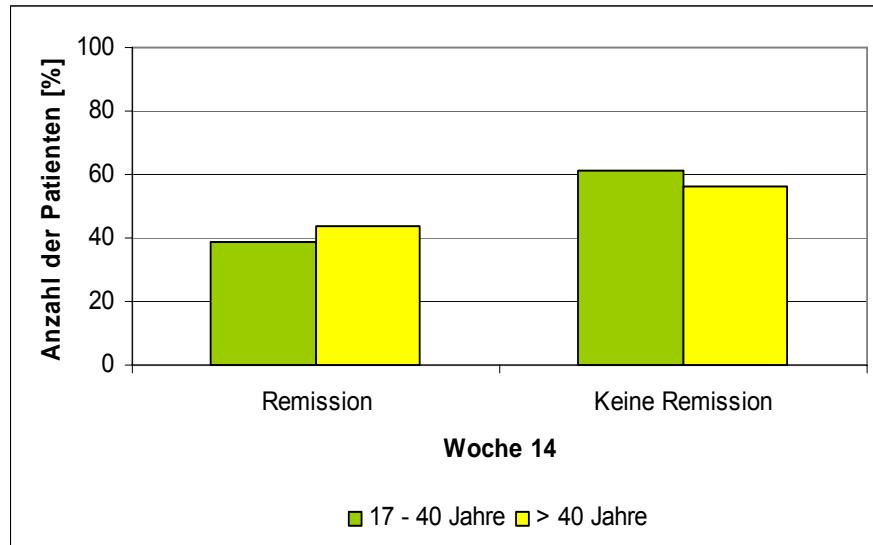


Abbildung 56: Remissionsrate in Woche 14 in Abhängigkeit vom Alter
(n = 67, p = 0,224)

Geschlecht

Das Geschlecht konnte für Woche 14 nicht als potentieller Prädiktor identifiziert werden. Hier sprachen 63% (17 von 27 Patientinnen) der Frauen und 55% (22 von 40 Patienten) der Männer an (p = 0,614) (Abb. 57). Nicht angesprochen haben 37% (10 von 27 Patientinnen) der Frauen und 45% (18 von 40 Patienten) der Männer.

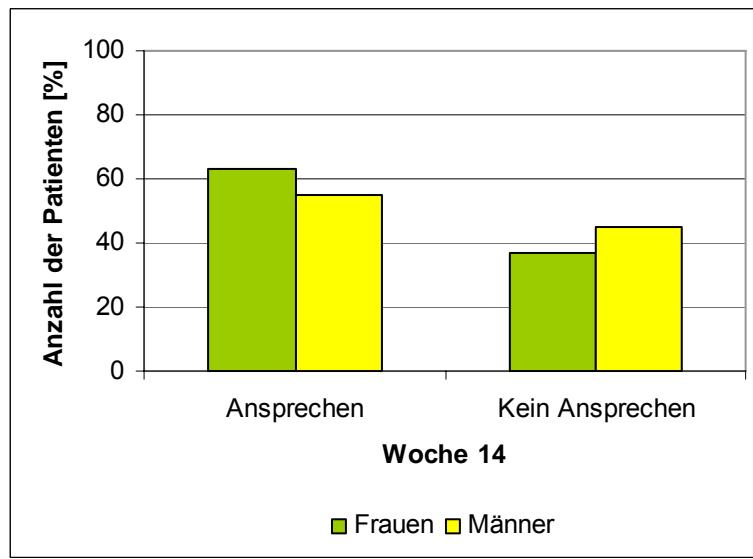


Abbildung 57: Ansprechraten in Woche 14 in Abhängigkeit vom Geschlecht
(n = 67, p = 0,614)

In Remission kamen in Woche 14 56% (15 von 27 Patientinnen) der Frauen und 43% (17 von 40 Patienten) der Männer ($p = 0,328$) (Abb. 58). Nicht in Remission kamen 44% (12 von 27 Patientinnen) der Frauen und 58% (23 von 40 Patienten) der Männer.

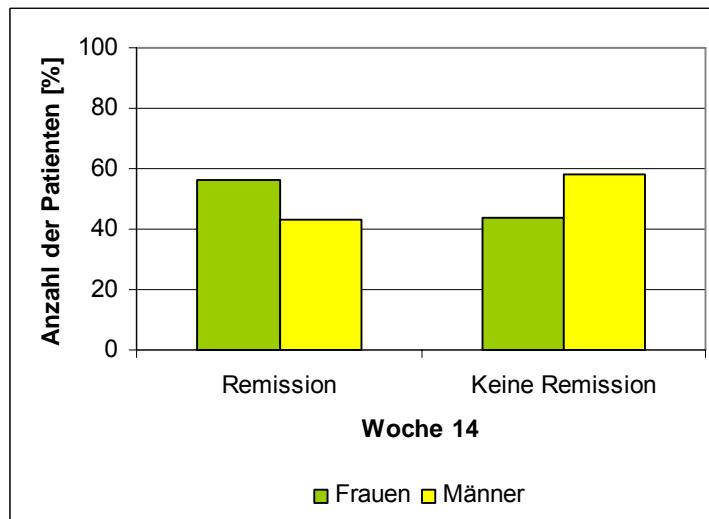


Abbildung 58: Remissionsrate in Woche 14 in Abhängigkeit vom Geschlecht
($n = 67$, $p = 0,328$)

Body-Mass-Index

In Woche 14 sprachen 56% (28 von 50 Patienten) in der Gruppe $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ und 65% (11 von 17 Patienten) in der Gruppe $> 25 \text{ kg/m}^2$ klinisch an ($p = 0,581$) (Abb. 59). Nicht angesprochen haben in der Gruppe $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ 44% (22 von 50 Patienten) und 35% (6 von 17 Patienten) in der Gruppe $> 25 \text{ kg/m}^2$.

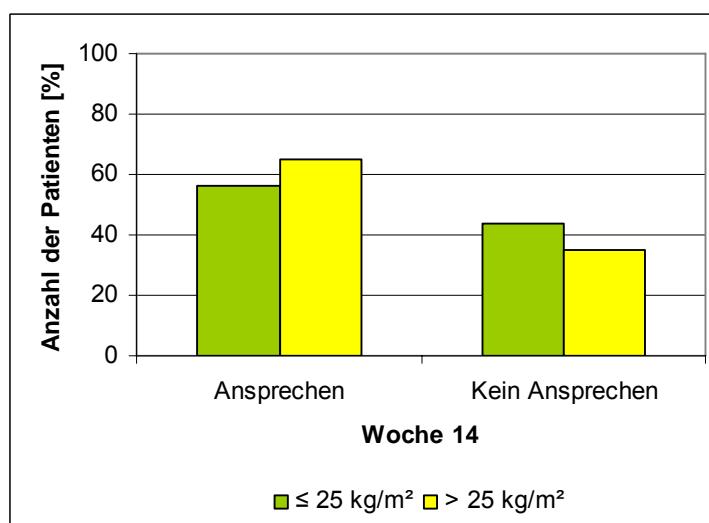


Abbildung 59: Ansprechraten in Woche 14 in Abhängigkeit vom BMI
($n = 67$, $p = 0,581$)

In Remission kamen in der Gruppe $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ 42% (21 von 50 Patienten) und in der Gruppe $> 25 \text{ kg/m}^2$ 65% (11 von 17 Patienten) der Patienten ($p = 0,160$) (Abb. 60). Nicht in Remission kamen in der Gruppe $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ 58% (29 von 50 Patienten) und in der Gruppe $> 25 \text{ kg/m}^2$ 35% (6 von 17 Patienten) der Patienten.

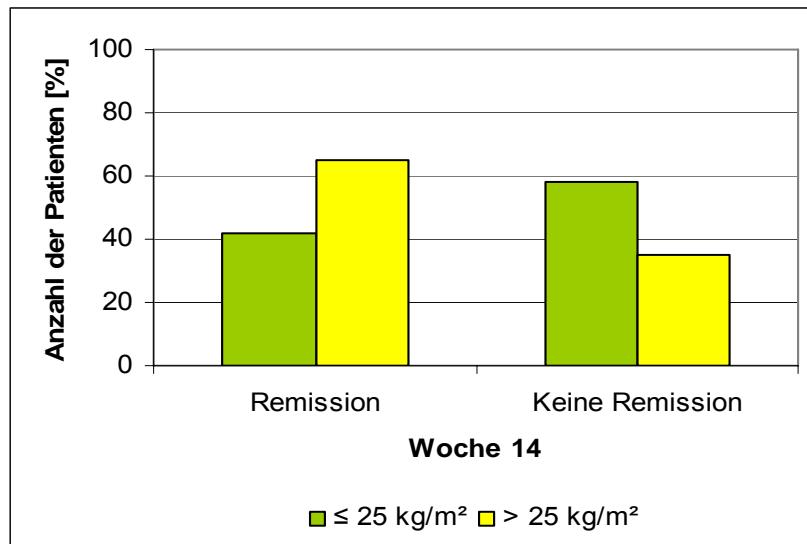


Abbildung 60: Remissionsrate in Woche 14 in Abhängigkeit vom BMI
($n = 67$, $p = 0,160$)

Familienanamnese

In Woche 14 sprachen 58% (7 von 12 Patienten) mit einer positiven Familienanamnese und 58% (32 von 55 Patienten) mit einer negativen Familienanamnese klinisch an ($p = 1,000$) (Abb. 61). Nicht angesprochen haben 42% (5 von 12 Patienten) mit einer positiven Familienanamnese und 42% (23 von 55 Patienten) mit einer negativen Familienanamnese.

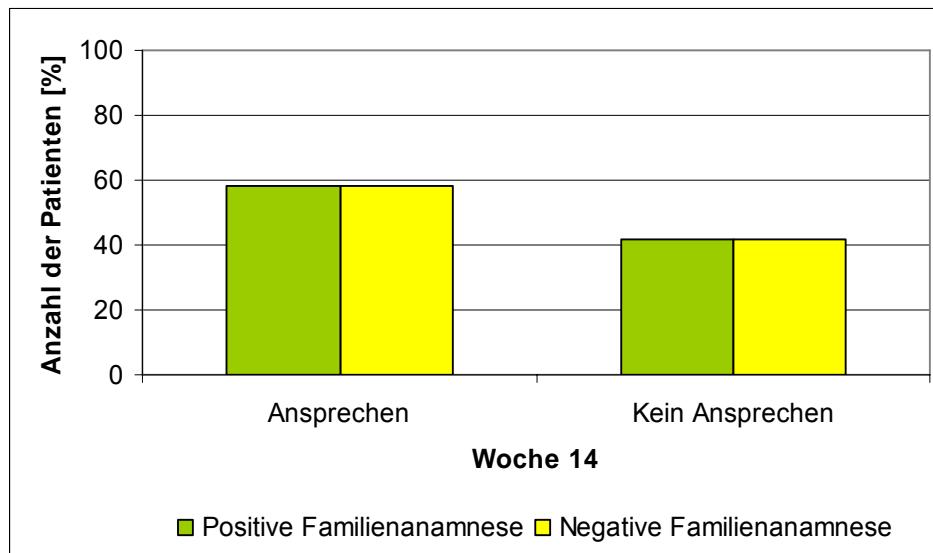


Abbildung 61: Ansprechrat in Woche 14 in Abhängigkeit von der Familienanamnese
(n = 67, p = 1,000)

In Remission kamen in Woche 14 58% (7 von 12 Patienten) mit einer positiven Familienanamnese und 45% (25 von 55 Patienten) mit einer negativen Familienanamnese (p = 0,529) (Abb. 62). Nicht in Remission kamen 42% (5 von 12 Patienten) mit einer positiven Familienanamnese und 55% (30 von 55 Patienten) mit einer negativen Familienanamnese.

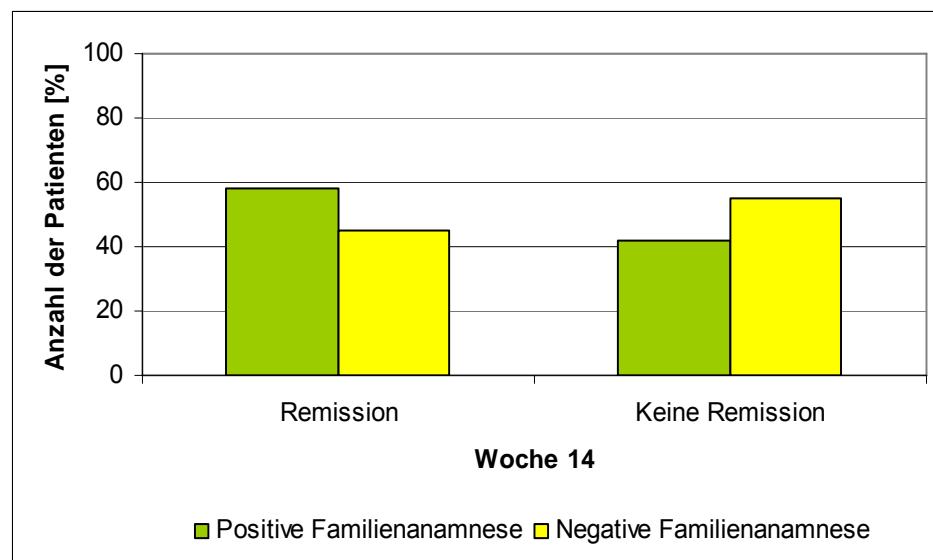


Abbildung 62: Remissionsrate in Woche 14 in Abhängigkeit von der Familienanamnese
(n = 67, p = 0,529)

Raucherstatus

In Woche 14 sprachen 57% (28 von 49 Patienten) der Nichtraucher, 63% (5 von 8 Patienten) der Raucher und 60% (6 von 10 Patienten) der ehemaligen Raucher an (Abb. 63). Nicht angesprochen haben 43% (21 von 49 Patienten) der Nichtraucher, 38% (3 von 8 Patienten) der Raucher und 40% (4 von 10 Patienten) der ehemaligen Raucher. Die Unterschiede waren jeweils nicht signifikant, so dass der Raucherstatus nicht als Prädiktor gelten kann.

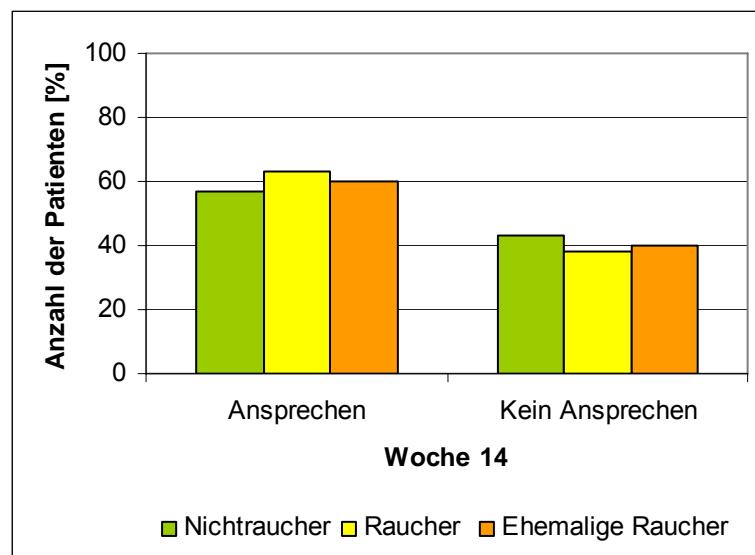


Abbildung 63: Ansprechraten in Woche 14 in Abhängigkeit vom Raucherstatus
(n = 67, p = 1,000 jeweils)

In Remission kamen in Woche 14 45% (22 von 49 Patienten) der Nichtraucher, 38% (3 von 8 Patienten) der Raucher und 70% (7 von 10 Patienten) der ehemaligen Raucher (Abb. 64). Nicht in Remission kamen 55% (27 von 49 Patienten) der Nichtraucher, 63% (5 von 8 Patienten) der Raucher und 30% (3 von 10 Patienten) der ehemaligen Raucher. Die Unterschiede waren jeweils nicht signifikant.

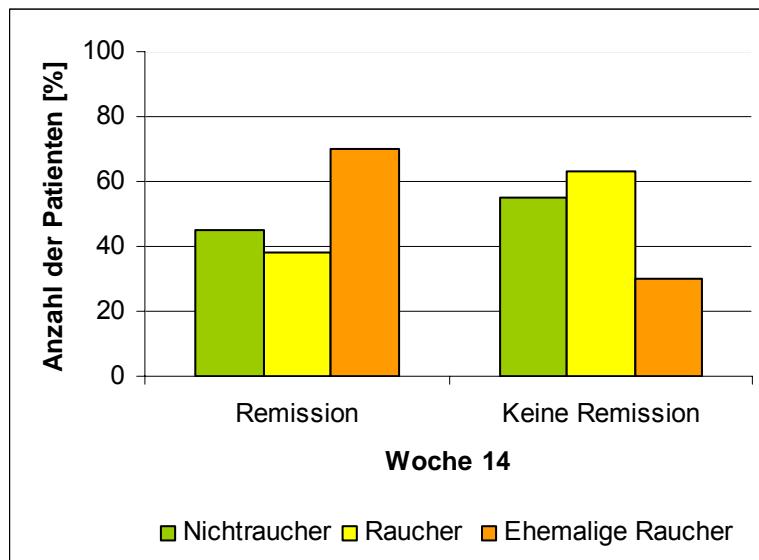


Abbildung 64: Remissionsrate in Woche 14 in Abhängigkeit vom Raucherstatus
(n = 67, p: 0,181 - 1,000)

Krankheitsdauer

Patienten mit einer Krankheitsdauer > 5 Jahren sprachen in Woche 14 mit 67% (32 von 48 Patienten) signifikant besser an als die Patienten mit einer Krankheitsdauer ≤ 5 Jahre mit 35% (7 von 20 Patienten) (p = 0,032) (Abb. 65). Nicht angesprochen haben in der Gruppe ≤ 5 Jahre 65% (13 von 20 Patienten) und in der Gruppe > 5 Jahre 33% (16 von 48 Patienten).

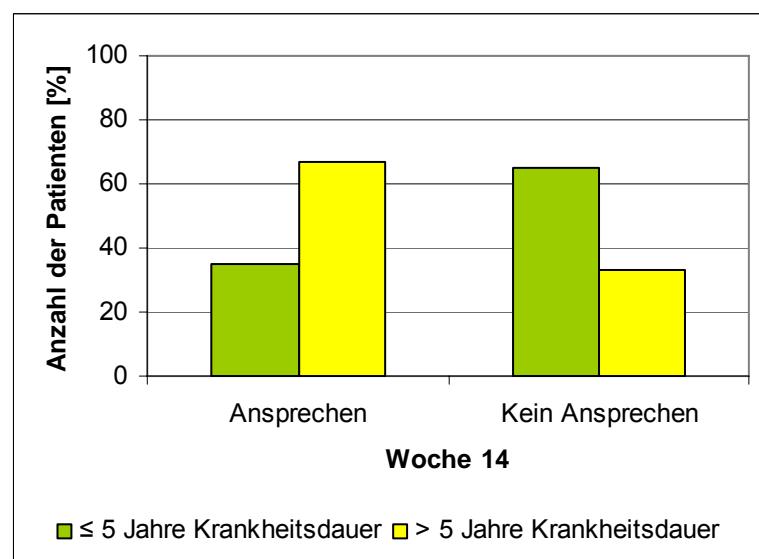


Abbildung 65: Ansprechraten in Woche 14 in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer
(n = 67, p = 0,032)

In Remission kamen in Woche 14 35% (7 von 20 Patienten) in der Gruppe ≤ 5 Jahre und 52% (25 von 48 Patienten) in der Gruppe > 5 Jahre ($p = 0,291$) (Abb. 66). Nicht in Remission kamen in der Gruppe ≤ 5 Jahre 65% (13 von 20 Patienten) und 48% (23 von 48 Patienten) in der Gruppe > 5 Jahre.

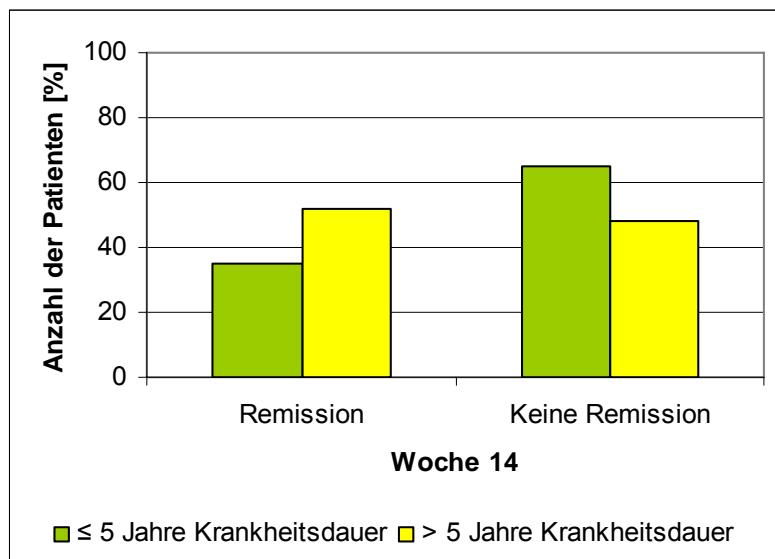


Abbildung 66: Remissionsrate in Woche 14 in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer ($n = 67$, $p = 0,291$)

Erkrankungsaktivität

In Woche 14 sprachen 78% (28 von 36 Patienten) in der Gruppe mit einem CAI > 10 Punkte signifikant besser an als 35% (11 von 31 Patienten) in der Gruppe mit einem CAI ≤ 10 Punkte ($p = 0,001$) (Abb. 67). Nicht angesprochen haben in der Gruppe ≤ 10 Punkte 65% (20 von 31 Patienten) und in der Gruppe > 10 Punkte 22% (8 von 36 Patienten) der Patienten.

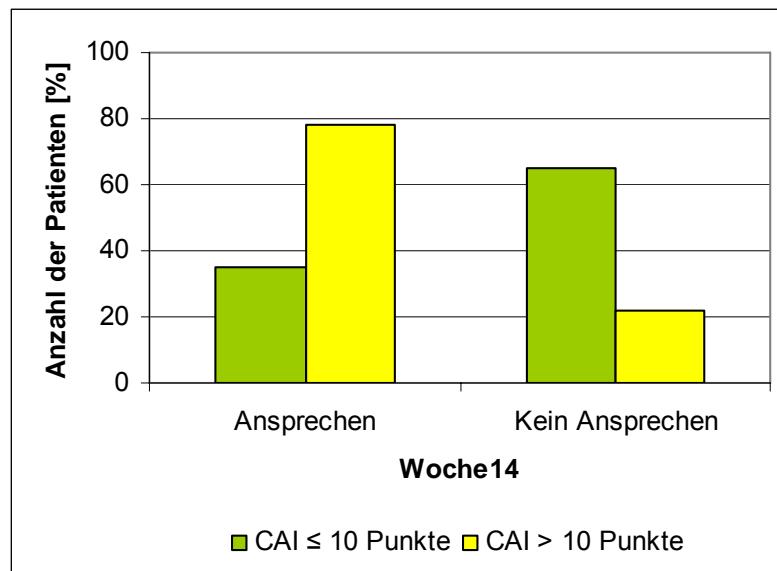


Abbildung 67: Ansprechraten in Woche 14 in Abhängigkeit von der Höhe des CAI vor der 1. Infliximab-Gabe
(n = 67, p = 0,001)

In Remission kamen in der Gruppe ≤ 10 Punkte 48% (15 von 31 Patienten) und 47% (17 von 36 Patienten) in der Gruppe > 10 Punkte ($p = 1,000$) (Abb. 68). Nicht in Remission kamen 52% (16 von 31 Patienten) mit einem CAI ≤ 10 Punkte und 53% (19 von 36 Patienten) mit einem CAI > 10 Punkte.

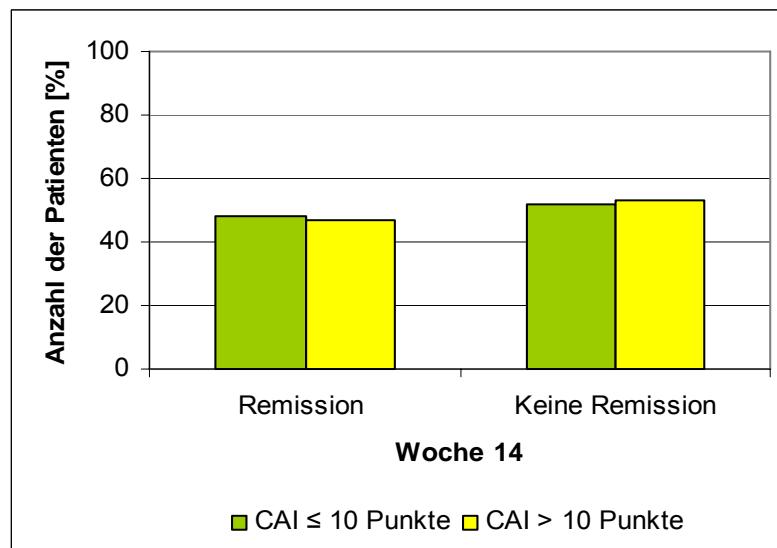


Abbildung 68: Remissionsraten in Woche 14 in Abhängigkeit von der Höhe des CAI vor der 1. Infliximab-Gabe
(n = 67, p = 0,085)

Cortisoneinnahme während der Infliximab-Therapie

Patienten ohne parallele Cortisoneinnahme sprachen in Woche 14 zu 69% (20 von 29 Patienten) und Patienten mit paralleler Cortisoneinnahme zu 50% (19 von 38 Patienten) an ($p = 0,140$) (Abb. 69). Nicht angesprochen haben 31% (9 von 29 Patienten) in der Gruppe ohne Cortison und 50% (19 von 38 Patienten) in der Gruppe mit Cortison.

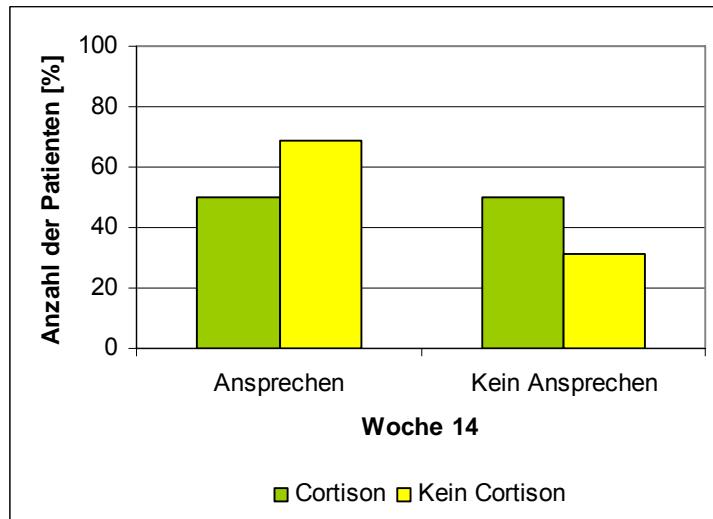


Abbildung 69: Ansprechraten in Woche 14 in Abhängigkeit von der Cortisoneinnahme
(n = 67, p = 0,140)

In Remission kamen in der Gruppe ohne Cortison 48% (14 von 29 Patienten) und 47% (18 von 38 Patienten) in der Gruppe mit Cortison ($p = 1,000$) (Abb. 70). Nicht in Remission kamen in der Gruppe ohne Cortison 52% (15 von 29 Patienten) und 53% (20 von 38 Patienten) in der Gruppe mit Cortison.

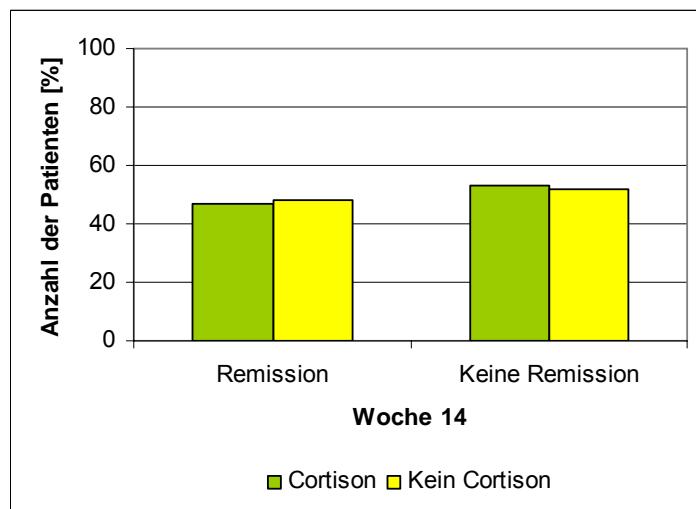


Abbildung 70: Remissionsraten in Woche 14 in Abhängigkeit von der Cortisoneinnahme
(n = 67, p = 1,000)

ANCA-/ASCA-Status

Von 59 der 67 Patienten (88%) war der ANCA-Status bestimmt worden.

64% (18 von 28 Patienten) der ANCA negativen Patienten und 52% (16 von 31 Patienten) der ANCA positiven Patienten sprachen in Woche 14 an ($p = 0,430$) (Abb. 71). Nicht angesprochen haben 36% (10 von 28 Patienten) der ANCA negativen Patienten und 48% (15 von 31 Patienten) der ANCA positiven Patienten.

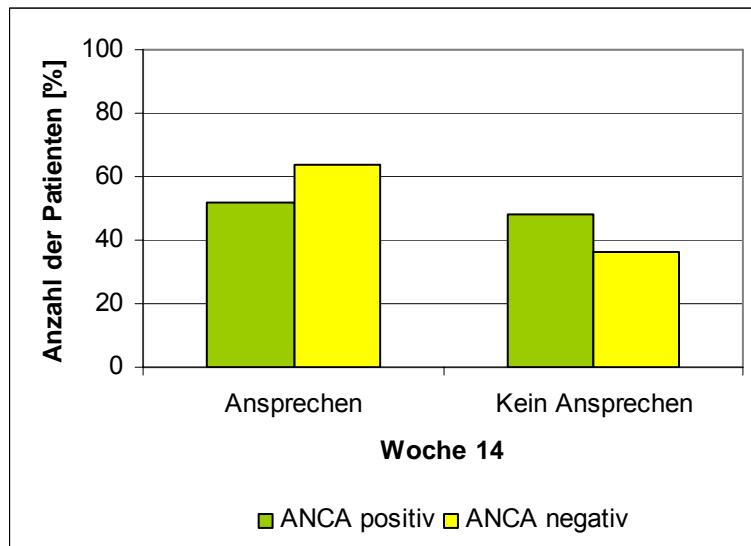


Abbildung 71: Ansprechraten in Woche 14 in Abhängigkeit vom ANCA-Status
(n = 67, $p = 0,430$)

In Remission kamen 50% (14 von 28 Patienten) der Patienten mit einem negativen ANCA-Status und 48% (15 von 31 Patienten) der Patienten mit einem positiven ANCA-Status ($p = 1,000$) (Abb. 72). Nicht in Remission kamen 50% (14 von 28 Patienten) der Patienten mit negativen ANCA-Status und 52% (16 von 31 Patienten) mit positiven ANCA-Status.

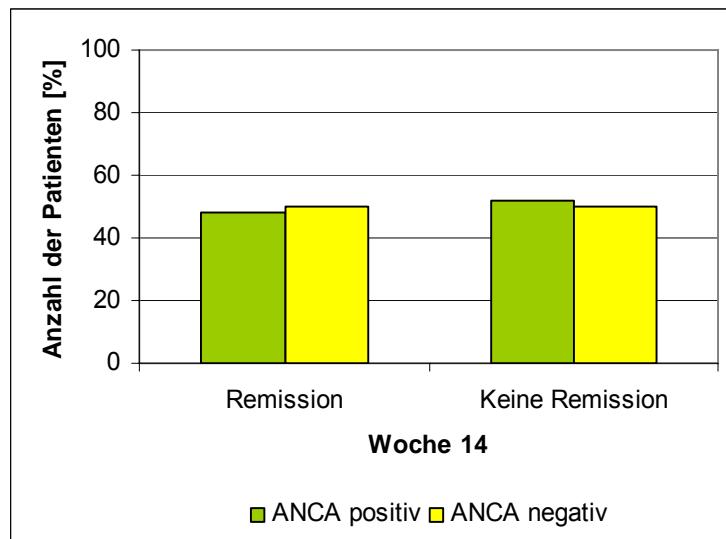


Abbildung 72: Remissionsrate in Woche 14 in Abhängigkeit vom ANCA-Status
(n = 67, p = 1,000)

4.6 Berechnung der Prädiktoren in der multivariaten Regressionsanalyse

Um die Schwere der Krankheit, die pANCA-Seropositivität und das Geschlecht als Prädiktoren zu bestätigen, wurde eine multivariate Regressionsanalyse mit folgenden Parametern durchgeführt: Geschlecht, Alter, Dauer und Schwere der Erkrankung, Raucherstatus, BMI, ASCA- und pANCA-Status und Therapie mit immunsupprimierenden Medikamenten.

Diese Multivarianzanalyse identifizierte den CAI vor der Therapie ($p = 0,01$) und die pANCA-Seronegativität ($p = 0,011$) als unabhängige Prädiktoren für das Ansprechen auf Infliximab (Abb. 73): Patienten, die vor der Infliximab-Therapie einen höheren CAI-Wert hatten bzw. klinisch schwerer erkrankt waren, sprachen signifikant besser an, als Patienten mit einem niedrigeren CAI-Wert. Auch zeigten Patienten mit negativen ANCA-Status ein signifikant besseres früheres Ansprechen auf Infliximab als Patienten mit positiven ANCA-Status.

Außerdem konnte - jedoch nicht mit statistischer Signifikanz ($p = 0,054$) - festgestellt werden, dass Frauen tendenziell besser auf Infliximab ansprechen als Männer (Abb. 71).

Die übrigen getesteten Faktoren wie Alter der Patienten, Krankheitsdauer, Raucherstatus, BMI, ASCA-Status und Therapie mit immunsupprimierenden Medikamenten zeigten keine signifikanten Unterschiede im frühen Ansprechen auf Infliximab.

Ein negativer ANCA-Status und ein hoher CAI-Wert vor der Therapie sind mit einem signifikant besseren früheren Ansprechen auf die Infliximab-Therapie assoziiert. Diese beiden Faktoren zeigten darüber hinaus zudem tendenziell höhere Remissionsraten ($p = 0,08$ und $p = 0,07$).

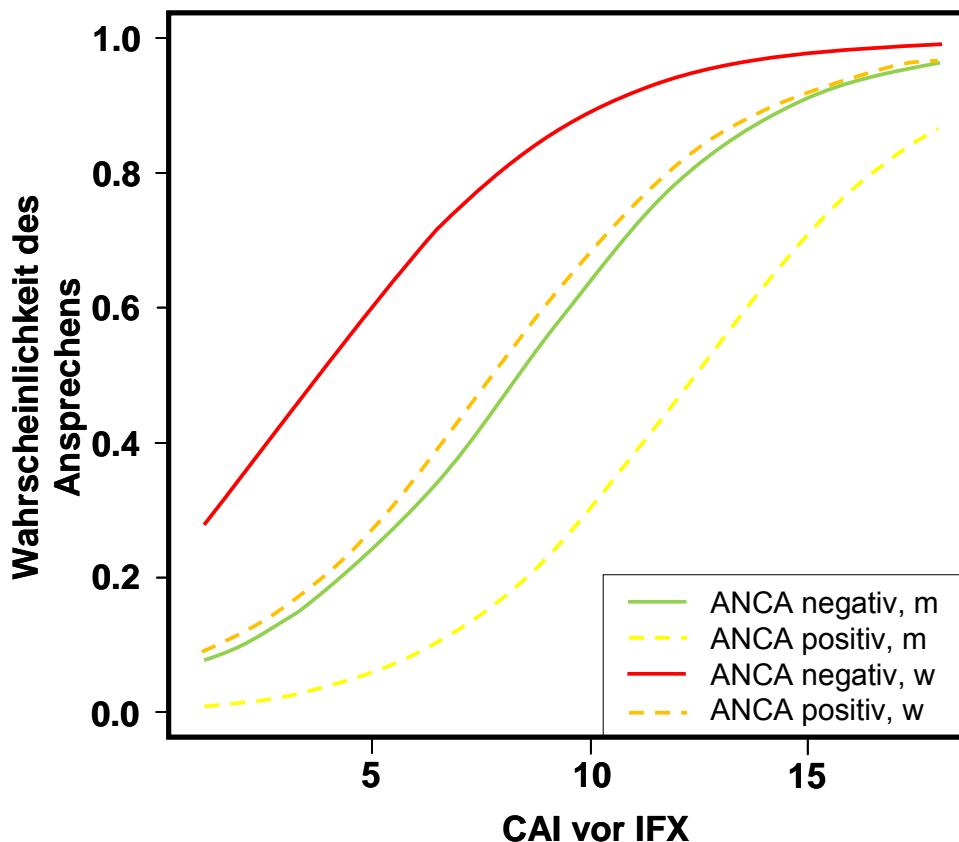


Abbildung 73: Multivariate Regressionsanalyse von Prädiktoren für das Ansprechen auf Infliximab

4.7 Klinisches Ansprechen in Abhängigkeit von *IL23R* und *IL2/IL21*

Die genetischen Analysen waren unter Leitung von Jürgen Glas, Johanna Wagner und Johannes Stallhofer durchgeführt worden. Der Anteil ihrer Arbeit bestand darin, die phänotypisierten Daten der Patienten mit ihren genetischen Daten zu korrelieren. Vier Varianten der *IL2/IL21* Region (rs13151961, rs13119723, rs6822844, rs6840978) und zehn *IL23R* SNPs (rs1004819, rs7517847, rs10489629, rs2201841, rs11465804, rs11209026, rs1343151, rs10889677, rs11209032, rs1495965), die mit der Colitis ulcerosa assoziiert sind, wurden genotypisiert.

In den Analysen unserer Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass fünf von den zehn analysierten *IL23R*-Varianten die Wahrscheinlichkeit für eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) senken, während die Übrigen das Risiko für diese Erkrankung erhöhen. Homozygote Träger der Risikovarianten von *IL23R* sprechen besser auf Infliximab (74%) als homozygote Träger der mit weniger Risiko behafteten *IL23R*-Varianten (35%, $p = 0,001$) an (Abb. 74 und Abb. 75).

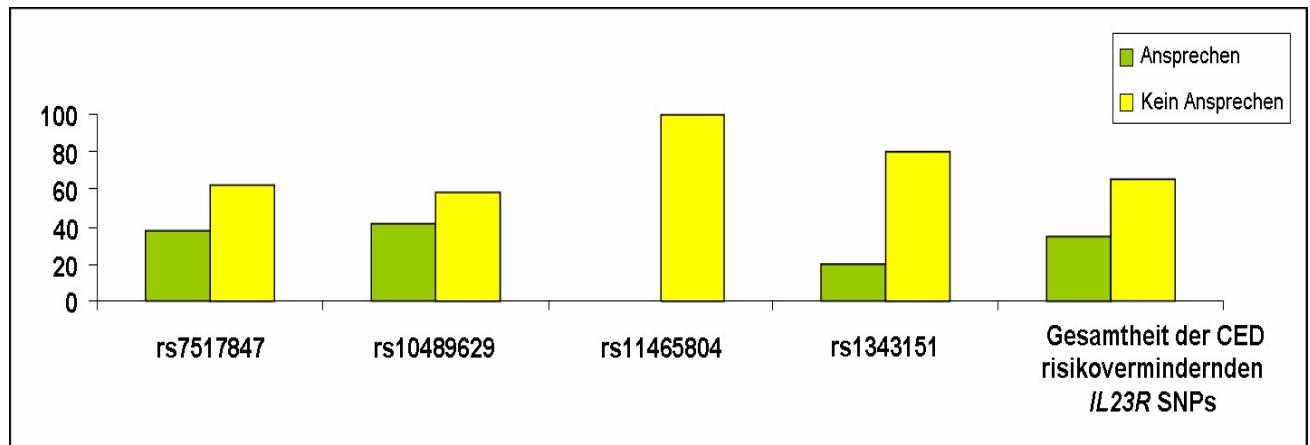


Abbildung 74: Homozygote Träger der CED risikovermindernden *IL23R* SNPs

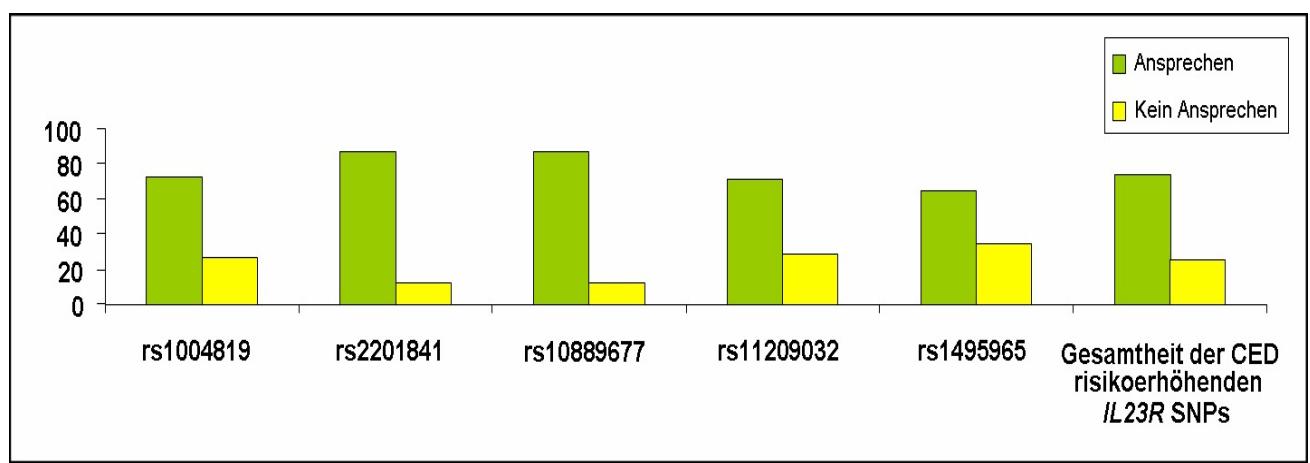


Abbildung 75: Homozygote Träger der CED risikoerhöhenden *IL23R* SNPs

Diese Beobachtung trifft für alle neun *IL23R*-Varianten zu. Nur für rs11209026 konnten keine homozygoten Träger gefunden werden. Für alle fünf *IL23R*-Varianten, die das Risiko für eine chronisch entzündliche Darmerkrankung steigern (rs1004819, rs2201841, rs10889677, rs11209032, rs1495965) konnten mehr Patienten mit einem klinischen

Ansprechen (75%) als Patienten ohne einem klinischen Ansprechen (26%, $p=0,0008$) gefunden werden (Abb. 75).

Dagegen konnten bei den *IL23R*-Varianten, die das Risiko für eine chronisch entzündliche Darmerkrankung senken (rs7517847, rs10489629, rs11465804, rs1343151) signifikant weniger Patienten mit Ansprechen (35%) als Patienten ohne Ansprechen (65%, $p = 0,016$) verzeichnet werden (Abb. 74).

Wenn man die einzelnen *IL23R* SNPs vergleicht, zeigen sich Unterschiede zwischen Patienten mit Ansprechen und Patienten ohne Ansprechen bzgl. der Verteilung von Homozygoten, Heterozygoten und Wild-Typ-Trägern im *minor allele* (Anhang 1). Signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit Ansprechen und Patienten ohne Ansprechen bzgl. der Verteilung von *IL2/IL21* Genotypen (Anhang 2) konnten nicht gefunden werden.

4.8 Nebenwirkungen und Komplikationen der Infliximab-Therapie

Nebenwirkungen

Als Sofortreaktion trat bei vier von 88 (5%) Patienten Nausea mit Emesis auf.

Die häufigste Nebenwirkung von Infliximab war die allergische Infusionsreaktion, die bei zehn von 88 Patienten (11%) auftrat. Diese allergische Reaktion war charakterisiert durch mindestens eines der folgenden Symptome: Einschießende Röte, auch Flush genannt, ($n = 8$, 9%), Ödem ($n = 7$, 8%) und Dyspnoe ($n = 5$, 6%). Durch die Behandlung mit Antihistaminika und Steroiden bildeten sich sämtliche Symptome innerhalb von 20 Minuten zurück und alle Patienten konnten sich von diesem Zwischenfall komplikationslos erholen. Bei drei Patienten, die gut auf Infliximab ansprachen, konnte die Therapie mit Fenistil fortgesetzt werden.

Bei einem der Patienten trat nach der neunten Infusion (CAI: 8 Punkte) ein Herpes zoster auf, der mit Aciclovir behandelt wurde. Die Infliximab-Therapie wurde ohne Zosterrezidiv fortgesetzt. Als Begleitmedikation erhielt der Patient Azathioprin. Der Gesundheitszustand bezüglich der Colitis ulcerosa des Patienten besserte sich im Verlauf nicht, so dass er sich schließlich einer Operation unterziehen musste.

Außerdem wurde in einem Fall die Zunahme einer vorbestehenden Depression beobachtet. Drei Patienten entwickelten eine grippale Symptomatik mit Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Schweißausbrüchen. Zwei Patienten entwickelten Arthralgien.

Bei zwei Patienten wurde eine ekzematöse Hauterkrankung festgestellt, die dermatologisch als Infliximab assoziiertes allergisches Ekzem beurteilt wurde. In einem Fall musste die Infliximab-Therapie beendet werden.

Insgesamt zeigten 23 Patienten von 88 (26%) eine Nebenwirkung durch Infliximab (Abb.76).

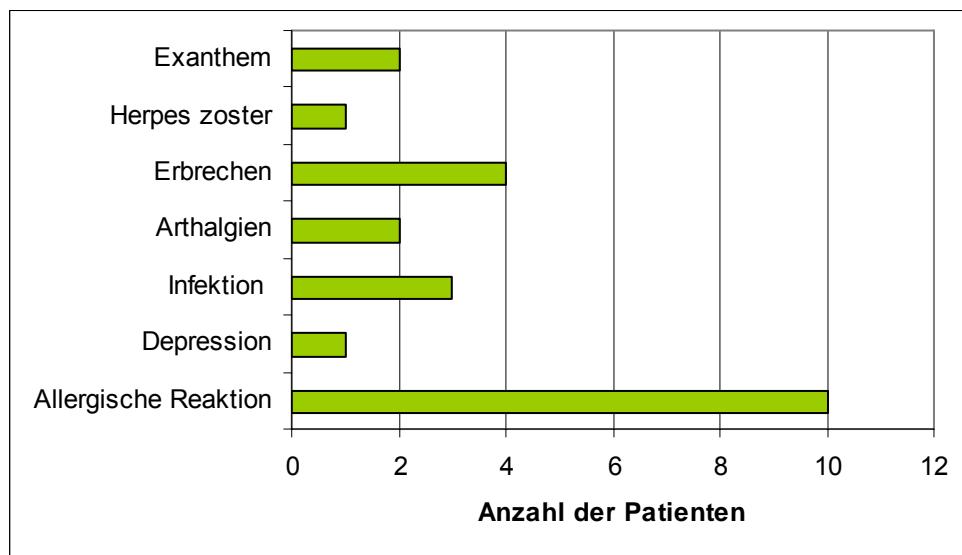


Abbildung 76: Nebenwirkungen unter der Infliximab-Therapie

Komplikationen

Bei einem Patienten trat nach der ersten Infliximab-Infusion eine tiefe Venenthrombose (TVT) im linken Bein auf. Als Begleitmedikation hatte der Patient neben Azathioprin auch Buscopan. Die Beinvenenthrombose verursachte einen kompletten Verschluss der tibialen Venengruppe links und reichte proximal bis zum Kniegelenk links. Als Vorerkrankungen waren bei dem betroffenen Patienten neben Adipositas und Hypertonie auch ein abklingendes sekundäres Cushing-Syndrom und ein Steroid-Katarakt bekannt. Der weitere Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Die Infliximab-Therapie konnte mit zusätzlicher Gabe von Heparin weitergeführt werden.

Außerdem traten bei dieser Studie im Verlauf zwei Schwangerschaften auf. Eine Patientin wurde unter fortgeführter Infliximab-Therapie zwei Mal schwanger (jeweils nach der achten Infliximab-Infusion und acht Monate später). Aufgrund des nicht vorhandenen Kinderwunsches wurde bei der Patientin eine Beendigung der Schwangerschaft durch einen Abbruch durchgeführt.

Eine weitere Patientin wurde nach der 16. Infliximab-Infusion schwanger. Diese Schwangerschaft galt als Risikoschwangerschaft, da die Patientin bereits 44 Jahre alt und schon sechs Mal schwanger gewesen war. Sie konnte drei Schwangerschaften austragen, wobei zwei Kinder an Thalassämie erkrankt sind. Die Patientin erlitt bereits zuvor zwei Aborte vor der 15. Schwangerschaftswoche und lies einen Abbruch vor der 15. Woche durchführen.

4.9 Operationen

Sechs Patienten von 88 Patienten (7%) mussten trotz Infliximab-Therapie am Kolon operiert werden. Von den sechs operierten Patienten sprachen drei Patienten nicht auf Infliximab an, drei Patienten wiederum sprachen auf die Infusionen an.

Zwei der Patienten ohne Ansprechen hatten keine begleitende immunsuppressive Therapie oder eine parallele Cortisongabe erhalten. Der dritte der Patienten ohne Ansprechen hatte 7 mg Cortison parallel zu Infliximab, konnte es aber im Verlauf absetzen. Bei diesen Patienten ohne Ansprechen zeigte Infliximab keine Wirkung, so dass eine Hemikolektomie bzw. eine Proktokolektomie und eine Umstellung auf Adalimumab durchgeführt worden waren.

Drei der sechs am Kolon operierten Patienten hatten zunächst klinisch auf Infliximab angesprochen. Eine Patientin mit einer Pancolitis hatte trotz ihres klinischen Ansprechens auf Infliximab nach wie vor häufigen Stuhlgang mit teils sehr flüssigen Stühlen und Bauchkrämpfen. Deshalb entschied man sich, eine laparoskopische Proktokolektomie mit einem Dünndarm-J-Pouch und doppeläufigen Ileostoma durchzuführen. Infliximab wurde abgesetzt. Der Verlauf war komplikationslos und das Ileostoma konnte zwei Monate später rückverlagert werden. In den nachfolgenden Monaten ging es der Patientin gut.

Bei einem weiteren Patienten mit einer linksseitigen Colitis, der auf Infliximab klinisch ansprach, wurde eine Laparotomie durchgeführt, nachdem er sehr starke Schmerzen und 20 Stühle pro Tag angab. Intraoperativ zeigte sich das gesamte Sigma sowie das tastbare Rektum deutlich entzündlich infiltriert, ebenso die Appendix. Es wurde bei ihm ein doppelläufiges Ileostoma angelegt. Der Allgemeinzustand des Patienten besserte sich im Verlauf, allerdings klagte er nach wie vor über blutig schleimige Abgänge.

Wegen des großen Leidensdruckes mit über zehn Stuhlgängen pro Tag wurde einem weiteren Patienten mit einer linksseitigen Colitis ein doppelläufiges Ileostoma angelegt. Da zudem der Tumormarker CA 19-9 erhöht war, empfahl man dem Patienten eine Proktokolektomie im Verlauf. Der weitere Verlauf war komplikationsfrei. Die Infliximab-Therapie war nicht wieder aufgenommen worden. Es wurde ein Versuch zur Remissionserhaltung mit Purinethol angestrebt.

5 Diskussion

5.1 Beurteilung der Datenerhebung und des Patientenkollektivs

Durch diese retrospektiven Analysen wollten wir die Erfahrungen, die mit dem TNF- α -Antikörper Infliximab in der CED-Ambulanz Großhadern gemacht worden waren, beschreiben und mögliche Prädiktoren für das Ansprechen auf Infliximab bei Patienten mit Colitis ulcerosa identifizieren.

Das Patientenkollektiv mit 88 Patienten in Woche zwei ist an sich klein, jedoch für eine single-center Erfahrung ein großes Kollektiv. In der multi-center Studie ACT 1 und 2 wurden jeweils 364 Patienten eingeschlossen (157). Auch die von Ferrante et al. publizierte Studie mit 100 Colitis ulcerosa Fällen zählt zu den größten zu diesem Thema (59). Alle übrigen Studien weisen geringere Patientenzahlen als in dieser Arbeit auf: Kohn A. et al. berichtet von 83 Patienten (95), Jarnerot G. et al. von 45 Patienten (86), Chinyu Su et al. von 27 Patienten (191) und Ljung T. et al. von 22 Patienten (114).

Nach Woche zwei schlossen wir 21 Patienten aus, da sie in Woche 14 aus folgenden Gründen kein Infliximab erhalten hatten:

- Anaphylaxie
- Unregelmäßige Gabe bei Bedarf
- Therapieregime (Bridgingtherapie)
- Abbruch aufgrund ärztlicher Entscheidung (keine klinische Verbesserung des Gesundheitszustandes)

Die ungleiche Patientenzahl in den einzelnen Wochen erschwert natürlich den Vergleich zwischen den Wochen null, zwei und 14. Deshalb wurden unter 4.5.1 drei Analysemethoden verwendet, um möglichst einen umfassenden Eindruck von der Infliximabwirkung auf den Krankheitsverlauf der Colitis ulcerosa zu bekommen.

5.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

In dieser Arbeit waren von den 88 Patienten mit Colitis ulcerosa 41% weiblich (n = 36) und 59% männlich (n = 52). Der Median des Alters betrug 39,5 Jahre (Bereich: 18 - 70), der Median der Erkrankungsdauer acht Jahre.

Ferrante et al. (59) hatten in ihrer Studie 45 Frauen und 55 Männer eingeschlossen. Der Median des Alters betrug 38 Jahre (Bereich: 9 - 82), der Median der Erkrankungsdauer 5,8 Jahre (Bereich: 0,3 - 35). Auch Gornet et al. (75) wies ein ähnliches Patientenkollektiv auf: Der Median des Alters der 13 Frauen und 17 Männer war 43 Jahre (Bereich: 14 - 71), der Median der Erkrankungsdauer betrug 3 Jahre (Bereich: 0,3 - 32). Dadurch, dass in diesen und auch in den anderen Studien (84; 86; 190) eine ähnliche Alters- und Geschlechtsverteilung beschrieben wurde, sind die jeweiligen Ergebnisse gut vergleichbar.

5.3 Raucherstatus

Von den 88 eingeschlossenen Patienten waren 63 Nichtraucher (72%), elf Raucher (13%) und 14 ehemalige Raucher (16%).

Ähnliche Zahlen wiesen auch vergleichbare Studien (59; 75; 86; 95) auf: Die Raucherquote variierte von 8% bzw. 9% bis 17%. Im Allgemeinen sind es also wenig Raucher. Diese Tatsache wirft die Frage auf, ob Raucher eher vor einer Colitis ulcerosa geschützt sind. Nach Aussagen von Lindberg et al. (112) und Tuvlin et al. (196) haben Nichtraucher und ehemalige Raucher ein vergleichsweise höheres Risiko für die Entstehung einer Colitis ulcerosa als Raucher. In einer Metaanalyse von 22 Studien wurde berichtet, dass die Odds Ratio für die Korrelation zwischen ehemaligen Rauchern und der Colitis ulcerosa 1,79 (95% CI: 1,37 - 2,34) ist. Aktuelles Rauchen hatte in dieser Analyse einen protektiven Effekt für die Entstehung einer Colitis ulcerosa (OR: 0,58; 95% CI: 0,45 - 0,75) (117). Nach van der Heide et al. (199) reduziert aktives Rauchen die Kolektomie-, Primär sklerosierende Cholangitis- und Backwash-Ileitis-Raten. Zudem korreliert eine höhere tägliche Zigarettenanzahl mit einem geringeren Entzündungsausmaß der Colitis und dem geringeren Bedarf an Therapie (199).

5.4 Medikamentenanamnese

3% der Patienten hatten nie Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Methotrexat erhalten. 93% der Patienten hatten Azathioprin, 27% 6-Mercaptopurin und 15% Methotrexat eingenommen.

Ähnliche Zahlen beschrieb auch Gornet et al. (75): 100% seines Patientenkollektivs hatten 5-Aminosalicylsäure eingenommen, 67% Azathioprin oder 6-Mercaptopurin, 10% Methotrexat und 7% Cyclosporin. In einem amerikanischen Patientenkollektiv hatten 59% Azathioprin oder 6-Mercaptopurin, 4% Cyclosporin und 4% Methotrexat erhalten (191).

5.5 Einfluss von Infliximab auf den Krankheitsverlauf der Colitis ulcerosa

5.5.1 Ergebnisse der Woche zwei

Remission und klinisches Ansprechen

59% (52 von 88 Patienten) sprachen in Woche zwei klinisch auf die Infliximab-Therapie an. 19% (17 von 88 Patienten) zeigten zwar in Woche zwei ein klinisches Ansprechen, hatten jedoch keine Remission. 4% (4 von 88 Patienten) waren bereits vor der Infliximab-Therapie in Remission. Grund für die Behandlung mit Infliximab und die Aufnahme dieser Patienten in die Studie war die Tatsache, dass diese Patienten zum Zeitpunkt der Indikation in einer steroidinduzierten Remission waren und mit Hilfe der Infliximab-Therapie eine steroidfreie Remission erreichen sollten. Insgesamt erreichten nach der ersten Infusion 48% (42 von 88 Patienten) eine Remission ($p < 0,001$) (siehe Abb. 18). 67% (42 von 88 Patienten) haben bereits nach der ersten Infliximab-Gabe von diesem Medikament profitiert (d.h. Remission oder klinisches Ansprechen) (Abb. 19).

An den Ergebnissen dieser Arbeit sieht man die Effizienz von Infliximab: Über die Hälfte des Patientenkollektivs sprach klinisch auf Infliximab an. Somit ist Infliximab nicht nur bei Morbus Crohn (78), sondern auch bei der Colitis ulcerosa deutlich in Woche zwei wirksam. In der großen ACT 1- Studie sprachen 69% von 364 Patienten in Woche acht auf 5 mg Infliximab an und 61% auf 10 mg Infliximab. Lediglich 37% sprachen auf das Placebo an. Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch in ACT 2 (157). Auch Su et al. (191)

veröffentlichte hierzu eine Studie, in der 44% (12 von 27 Patienten) in Remission waren, 22% (6 von 27 Patienten) klinisch auf Infliximab ansprachen und folglich profitierten auch hier mit 66% die Mehrheit von diesem Medikament. Diese Studie klassifizierte die Schwere der Erkrankung und somit auch das Ansprechen der Therapie anhand des Mayo-Scores und nicht mit Hilfe des CAI. Beim Mayo-Score ist allerdings eine endoskopische Untersuchung nötig, um das Abheilen der Darmschleimhaut zu dokumentieren. Da in dieser Arbeit das frühe Ansprechen in den Wochen null, zwei und 14 analysiert wurde, hätten die Patienten jedes Mal endoskopiert werden müssen, was nicht zumutbar gewesen wäre. Die Wirksamkeit von Infliximab bei Colitis ulcerosa bestätigte auch Ochsenkühn T. et al., allerdings an einer kleineren Patientenkollektiv. Hier sprachen nämlich fünf von sechs Patienten auf Infliximab klinisch an, drei Patienten hiervon waren in Woche 13 in Remission (132).

CAI-Verlauf

Die Wirksamkeit von Infliximab bei Colitis ulcerosa ist auch im CAI-Verlauf erkennbar: Vor Beginn der Therapie lag der durchschnittliche CAI-Wert bei 10,4. Nach der ersten Infusion sank er bereits auf 5,3 ($p < 0,001$) (siehe Abb. 20).

Die durch den CAI-Abfall dokumentierte Wirksamkeit von Infliximab konnte auch in verschiedenen Studien nachgewiesen werden. Auch Kohn et al. (95) beschrieben in ihrer Studie einen CAI-Abfall von 15 auf 13 Punkte nach der ersten Infusion. Su et al. verwendeten in ihrer Studie den Disease Activity Index, eine modifizierte Form des CAI. Hier werden nur die Stuhlfrequenz, eine rektale Blutung und die ärztliche Einschätzung der Erkrankungsaktivität abgefragt. Dieser Index fiel ebenfalls von einem Median von acht Punkten (Bereich: 3 - 9) vor Beginn der Therapie auf zwei Punkte (Bereich 0 - 8) zwei Wochen nach der ersten Infliximab-Gabe.

CRP-Verlauf

Einen ähnlichen Verlauf zeigte das CRP. Vor der Infusions-Therapie betrug der Wert 1,63 mg/dl. Bereits nach der ersten Infusion fiel er signifikant auf 0,72 mg/dl ($p = 0,014$) (siehe Abb. 21).

Das CRP war schon oft Gegenstand mehrerer Untersuchungen. Vermeire et al. (208) fanden z. B. heraus, dass erhöhte CRP-Werte mit einem besseren Ansprechen assoziiert

sind und normale CRP-Werte mit hohen Placeboansprechraten in Studien mit Biologika in Verbindung gebracht werden können. Zudem korreliert die Höhe des CRP mehr mit der Morbus Crohn Krankheitsaktivität als mit der der Colitis ulcerosa. Auch Henriksen et al. (79) bestätigen, dass bei Morbus Crohn Patienten die Krankheitsaktivität stärker mit dem CRP korreliert als bei der Colitis ulcerosa. Dennoch steht fest, dass bei diesen Patienten das CRP parallel zu zunehmender Schwere der Krankheit anstieg.

Leukozyten-Verlauf

Ebenso signifikant fielen die Leukozyten von 8,85 G/l vor der Therapie auf 7,03 G/l nach der Therapie ($p < 0,001$) (siehe Abb. 22).

Die Leukozyten sind wie das CRP ein unspezifischer Entzündungsmarker. Am Abfall der Entzündungsparameter sieht man deutlich, dass Infliximab die Entzündung unterdrücken kann. Ob sich der Rückgang der Entzündungsparameter in der Abheilung der Mukosa widerspiegelt, bleibt spekulativ. Sowohl in ACT 1 als auch in ACT 2 konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer Infliximab-Therapie signifikant öfters eine Mukosabheilung zeigten als die Vergleichsgruppe (157). In der Accent 1 Studie (156) konnte beim Morbus Crohn mit Hilfe von Infliximab, das in den Wochen null, zwei und sechs gegeben wurde, bei 29% die Darmmukosa abheilen. Die systematische Erhaltungstherapie mit einer Infliximab-Gabe im achtwöchigen Rhythmus konnte beim Morbus Crohn innerhalb eines Jahres bei 44% der Patienten die Darmmukosa komplett abheilen lassen (159).

Einfluss von Infliximab auf die begleitende Cortisontherapie

51 von 88 Patienten (58%) begannen die Infliximab-Therapie unter Steroiden. Die durchschnittlich eingenommene Menge betrug 18 mg. Von diesen Patienten mit Colitis ulcerosa konnten 32 während ihrer Infusions-Therapie die Steroide absetzen.

Der steroideinsparende Effekt von Infliximab konnte in mehreren Studien bewiesen werden (156; 157). In ACT 1 hatten 61% (222 von 364 Patienten), in ACT 2 51% (186 von 364 Patienten) der Patienten Kortikosteroide während der Infliximab-Therapie erhalten (157). Die durchschnittlich eingenommene Menge war in beiden Studien 20 mg pro Tag. Der Anteil der Patienten, die in klinischer Remission waren und die die Kortikosteroide

absetzen konnten, war in beiden Studien höher als in den Placebogruppen. Auch der Anteil der Patienten, die die durchschnittliche Cortisondosis senken konnten, war in den Verum-Gruppen größer als in den Placebogruppen (157). In einer weiteren Studie konnte bei neun von zehn (90%) steroidabhängigen Patienten die Dosis entweder reduziert oder abgesetzt werden (191).

5.5.2 Ergebnisse der Woche 14

Zwischen Woche zwei und 14 schlossen wir von den 88 Patienten 21 Patienten (Anaphylaxie, Gabe bei Bedarf, Therapieregime, ärztliche Entscheidung) aus. In Woche 14 standen somit 67 Patienten zur Verfügung. Um die Langzeitwirkung von Infliximab richtig widerzuspiegeln, wurden drei verschiedene Analysemethoden für die Errechnung der Remissions- und Ansprechraten gewählt (siehe Ergebnisteil).

Unabhängig von der Analysemethode profitierten sowohl in Woche zwei als auch in Woche 14 mehr als die Hälfte der Patienten von Infliximab (54% - 73%). Auch sprachen in Woche zwei mehr als 50% der Patienten (59% - 66%) klinisch an, in Remission waren 45% - 49% der Patienten. Die Ansprech- und Remissionsraten (40% - 58% bzw. 40% - 48%) sind in Woche 14 geringer. In den multizentrischen Studien ACT 1 und 2 konnte gezeigt werden, dass Infliximab nicht nur ein frühes klinisches Ansprechen induzieren kann, sondern auch ein lang anhaltendes Ansprechen und eine Remission (157). In beiden Studien sprachen Patienten, die Infliximab erhielten, besser in Woche 30 an als mit Placebo behandelte Patienten ($p \leq 0,002$). Auch in Woche 54 hatten die Patienten mit Infliximab eher ein klinisches Ansprechen als in der Placebogruppe ($p < 0,001$) (157). Weitere Studien konnten ebenfalls zeigen, dass Infliximab effizient ein Ansprechen und eine Remission bei therapierefraktärer Colitis ulcerosa induzieren kann (36; 75). Bei Chey et al. (36) fiel der CAI statistisch signifikant ($p < 0,01$). Ebenso konnten Gornet et al. (75) gute Remissions- und Ansprechraten feststellen: Eine Woche nach der Erstgabe von Infliximab haben 75% der Patienten angesprochen. Nach einem Monat waren es 50%. Eine weitere Studie rät allerdings von der Anwendung von Infliximab bei steroid-refraktärer Colitis ulcerosa ab (147). Diese Studie aus Europa konnte nach zwei Wochen keine statistische Signifikanz zwischen der Infliximab- und Placebo-Gruppe feststellen. Auch nach sechs Wochen waren die Remissionsraten ähnlich (39% bzw. 30%).

In unserer Arbeit konnte festgestellt werden, dass Infliximab im Verlauf der Therapie bei Patienten, die anfangs sehr gut von Infliximab profitierten, nicht mehr die gleiche Wirkung und Effizienz hatte wie zuvor. Die Frage, warum sich manche Patienten gesundheitlich verschlechtern, obwohl sie initial auf Infliximab gut ansprachen, ist noch nicht hinreichend geklärt. Ein theoretischer Erklärungsansatz ist gegebenenfalls die unterschiedliche Regulation von NFκB p65. Patienten, deren NFκB p65 herunterreguliert ist, kommen eher in Remission als diejenigen, deren NFκB p65 im Verlauf wieder ansteigt (126). Auch kann die Entwicklung von Antikörpern gegen Infliximab dazu beitragen, dass neben der Entwicklung von Infusionsreaktionen die Dauer des Ansprechens geringer ist als bei Patienten, die keine Antikörper entwickeln (11). Beim Morbus Crohn ist die geregelte Gabe der Infusionen zu den Wochen null, zwei, sechs und anschließend alle acht Wochen besser, als die episodische Behandlung (156; 158). Bei der episodischen Behandlung entwickelt der Patient mit höherer Wahrscheinlichkeit Antikörper gegen Infliximab (158).

CAI-, CRP- und Leukozyten-Verlauf unter der Infliximab-Therapie

Auch in Woche 14 konnte anhand des CAI, des CRP und anhand der Leukozyten erkannt werden, dass Infliximab die Entzündungsaktivität bei Patienten mit Colitis ulcerosa vermindert. Alle drei Parameter fielen in den Wochen zwei und 14 signifikant (siehe Abb. 52, 53 und 54).

5.6 Prädiktoren für das Ansprechen auf die Infliximab-Therapie

Da immerhin 40 - 50% der Patienten nicht auf Infliximab ansprachen, war es wichtig zu prüfen, ob es potentielle Prädiktoren für das Ansprechen auf die Infliximab-Therapie gibt. Diese Prädiktoren könnten im klinischen Alltag helfen, diejenigen Patienten zu identifizieren, die besser oder schlechter von der teuren und zum Teil mit Nebenwirkungen verbundenen Substanz profitieren könnten.

Die Prädiktoren für Woche zwei wurden mit 88 Patienten berechnet, die Prädiktoren für Woche 14 mit 67 Patienten.

Alter

Das Alter kann in dieser Arbeit nicht als Prädiktor für das Ansprechen auf Infliximab gewertet werden. Weder in Woche zwei noch in Woche 14 zeigten die beiden Altersgruppen 17 – 40 Jahre und über 40 Jahre ein signifikantes Ansprechen bzw. signifikante Remissionsraten.

In Studien wird das Alter als potenzieller Prädiktor für das Ansprechen kontrovers beurteilt. Zum einen fand eine große prospektive Studie heraus, dass ältere Patienten schlechter auf Infliximab ansprechen ($OR = 0,791$, 95% CI = 0,947 - 0,995, $p = 0,018$) (207). In einer weiteren Studie waren die Patienten, die ein frühes klinisches Ansprechen auf Infliximab zeigten, signifikant jünger als diejenigen, die nicht auf die Therapie ansprachen ($p = 0,041$) (59). Andere Studien zeigen keine Korrelation zwischen dem Alter und dem Ansprechen auf die Infliximab-Therapie (8; 140).

Geschlecht

Das Geschlecht wäre ein potenzieller Prädiktor für das Ansprechen in Woche zwei, der in einer randomisierten, kontrollierten prospektiven Studie bestätigt werden müsste. Nach der ersten Infliximab-Gabe sprachen nämlich Frauen mit 75% (27 von 36 Patientinnen) signifikant besser auf die Therapie an als die Männer mit 48% (25 von 52 Patienten) ($p = 0,015$) (siehe Abb. 25). In Woche 14 konnte kein eindeutiger Unterschied festgestellt werden. Auch in der Remissionsrate zeigten sich in beiden Wochen keine signifikanten Unterschiede.

In der Literatur finden sich bisher keine eindeutigen Studien, die belegen, dass Frauen besser auf Infliximab ansprechen. Su et al. (191) konnten in ihrer Arbeit keine Signifikanz feststellen ($p = 0,36$). Zu demselben Ergebnis kommt eine weitere Studie: In Woche zwei nach der Infusion sprachen die Frauen mit 94% besser an als die Männer mit 73% ($p = 0,09$). In Woche acht allerdings verliert sich dieser Effekt ($p = 1,00$). Männer und Frauen sprachen hier nämlich mit jeweils 64% an (103).

Body-Mass-Index

Der BMI spielt als Prädiktor für das klinische Ansprechen auf Infliximab keine Rolle. In dieser Arbeit fanden sich in allen zwei BMI-Klassen sowohl in Woche zwei als auch in

Woche 14 nahezu gleich viele Patienten, die klinisch ansprachen bzw. in Remission waren (siehe Abb. 27, 28, 59 und 61).

Auch in aktuellen Studien findet man keine Hinweise, ob das Gewicht, die Größe und somit der BMI die klinische Antwort auf Infliximab beeinflussen.

Familienanamnese

Ebenso findet man in der Literatur keine Belege über die Familienanamnese als positiven Prädiktor für das Ansprechen auf Infliximab. In dieser Studie wurde der Frage nachgegangen, ob Patienten mit einer positiven Familienanamnese evtl. einen schwereren Krankheitsverlauf aufweisen bzw. besser auf Infliximab ansprechen. In der vorliegenden Arbeit konnte weder in Woche zwei noch in Woche 14 bei der Ansprechraten ($p = 0,774$ bzw. $p = 1,000$) und der Remissionsrate ($p = 0,778$ bzw. $p = 0,529$) ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Raucherstatus

Der Raucherstatus eignet sich in vorliegender Arbeit nicht als potentieller Prädiktor. Die Unterschiede für die einzelnen Ansprechraten waren jeweils nicht signifikant. Ebenso konnte kein deutlicher Unterschied in der Remissionsrate festgestellt werden.

Allerdings bestätigen mehrere Studien, dass Nichtraucher besser auf Infliximab ansprechen. Rauchen bei Morbus Crohn Patienten war nicht nur mit einer geringeren Ansprechraten assoziiert, sondern auch mit einer kürzeren Dauer des klinischen Erfolges von Infliximab (190). Eine weitere Studie bestätigte dieses Ergebnis (8). Eine große europäische Studie konnte jedoch diesen Zusammenhang nicht bestätigen (207).

Krankheitsdauer

Die Frage war, ob die Krankheitsdauer die Ansprech - und Remissionsraten beeinflusst. Falls dies der Fall wäre, hätte es eine entscheidende Konsequenz: Man würde je nach Ergebnis Infliximab früher oder später in der Therapie einsetzen. In unserem Patientenkollektiv sprachen die Patienten mit einer Krankheitsdauer über 5 Jahre in Woche 14 signifikant besser an als in der Gruppe mit einer Krankheitsdauer weniger als fünf Jahre

($p = 0,032$) (siehe Abb. 65). Die Ansprech- und Remissionsraten in den übrigen jeweiligen Wochen waren in unserem Patientenkollektiv nicht signifikant.

In anderen Studien konnte nicht nachgewiesen werden, dass Patienten mit einer Krankheitsdauer > 5 Jahre besser in Woche 14 ansprechen. In allen Studien hatte die Krankheitsdauer keinen Einfluss auf die Ansprechraten ($p: 0,19 - 0,994$) (59; 74; 191; 199). Das Ergebnis dieser Arbeit lässt sich evtl. dadurch erklären, dass die Gruppen nicht gleichverteilt waren. Bei Berechnung mit einer Krankheitsdauer kleiner gleich bzw. größer zehn Jahre konnte kein Unterschied festgestellt werden ($p = 0,075$).

Erkrankungsaktivität

Die Erkrankungsaktivität, gemessen an der Höhe des CAI vor der ersten Infliximab-Gabe, konnte als Prädiktor für das Ansprechen in Woche zwei und 14 identifiziert werden. Patienten mit einem CAI > 10 Punkte sprachen in diesen Wochen signifikant besser an ($p = 0,05$ bzw. $p = 0,001$) als Patienten mit einem CAI ≤ 10 Punkte. Die Höhe des CAI war aber nicht ein ausschlaggebender Faktor bei der Frage, welche Patienten eher in Remission kamen.

Dieses Ergebnis stützt das Konzept, dass Infliximab vor allem Patienten mit einer gemäßigten bis schweren oder akuten Entzündungsaktivität erfolgreich ist (36; 132). Esters et al. konnten allerdings dieses Ergebnis nicht bestätigen: Bei den untersuchten Morbus Crohn Patienten, die auch Infliximab bekamen, konnte der Crohn Disease Activity Index (CDAI) nicht als Prädiktor gewertet werden (52). Um dieses Ergebnis aus der Münchener Kohorte zu bestätigen, wurde in dieser Arbeit zusätzlich eine multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt (siehe 4.12 und 5.11).

Cortisongabe während der Infliximab-Therapie

Die Patienten, die kein Cortison während der Infliximab-Therapie einnahmen, sprachen in Woche zwei nicht besser auf Infliximab an, als diejenigen, die Cortison während der Therapie erhalten hatten ($p = 0,082$). Auch in Woche 14 war kein signifikanter Unterschied ($p = 0,140$) festzustellen. Ebenso war die Cortisoneinnahme nicht entscheidend bei der Frage, welche Patienten eher in Remission kamen.

Die Studie von Su et al. (191) zeigte, dass steroidrefraktäre Patienten schlechter auf Infliximab ansprechen als diejenigen, die nicht steroidrefraktär sind (33% bzw. 83%,

$p = 0,026$). Außerdem sprachen mehr steroidabhängige Patienten (90%) auf Infliximab an als nicht Steroidabhängige (53%). Die Cortisondosis konnte zudem statistisch signifikant ($p = 0,006$) gesenkt werden. Su et al. (191) konnten darüber hinaus das Ergebnis dieser Arbeit bestätigen, dass eine begleitende Cortisontherapie nicht mit einer höheren Ansprechraten auf Infliximab assoziiert ist. Auch in ACT 1 und 2 konnte festgestellt werden, dass die Ansprechraten bei steroidrefraktären Patienten ähnlich sind wie bei nicht steroidrefraktären Patienten (157).

Immunsuppressiva-Einnahme während der Infliximab-Therapie

In unserer Kohorte war eine parallele Immunsuppressiva-Einnahme nicht mit signifikant besseren Ansprech- und Remissionsraten assoziiert.

In der Literatur wird die Rolle der Immunsuppressiva als Prädiktoren kontrovers diskutiert. In einer randomisierten, Placebo kontrollierten Studie mit 73 Morbus Crohn Patienten, sprachen 75% der Patienten mit paralleler Immunsuppressiva-Gabe auf Infliximab an - im Vergleich zu 50% der Patienten ohne Immunsuppressiva (155). Bei zwei retrospektiven und drei prospektiven Kohortenstudien bei Patienten mit aktiven Morbus Crohn erkennt man, dass Patienten mit paralleler Immunsuppressiva-Gabe eher auf Infliximab ansprechen (8; 38; 93; 140). In zwei dieser Studien wurde sogar eine statistische Signifikanz erreicht (8; 207). Dieses Ergebnis konnte in einer Studie mit Patienten mit Colitis ulcerosa nicht bestätigt werden (59). In einer weiteren Studie konnte festgestellt werden, dass Patienten mit paralleler Immunsuppressiva-Einnahme weniger wahrscheinlich einen Rückfall erleiden (8). Darüber hinaus ist bekannt, dass begleitende immunsupprimierende Therapie das Risiko, Antikörper gegen Infliximab zu bilden, senkt (11). Die Antikörperbildung ist darüber hinaus mit einer höheren Wahrscheinlichkeit, eine Infusionsreaktion zu entwickeln, assoziiert. Im Gegensatz dazu konnte eine Studie mit 100 Morbus Crohn Patienten nicht beweisen, dass die begleitende Einnahme von Azathioprin oder 6-Mercaptopurin mit einem besseren Ansprechen auf Infliximab korreliert (54).

ANCA- und ASCA-Status

In die Berechnung wurde der ASCA-Status nicht mit einbezogen, da nur ein Patient von 79 ASCA positiv war.

Der ANCA-Status war von 79 der 88 Patienten (90%) bestimmt worden. In Woche zwei sprachen ANCA negative Patienten signifikant besser an als ANCA positive Patienten ($p = 0,037$) (siehe Abb. 41). In Woche 14 sprachen weder ANCA negative noch ANCA positive Patienten besser an. Sowohl in Woche zwei als auch in Woche 14 konnte zudem kein signifikanter Unterschied in den Remissionsraten festgestellt werden.

Diese Arbeit konnte das Ergebnis aus Studien bestätigen, die jeweils eine Korrelation zwischen diesem serologischen Marker und dem Ansprechen auf Infliximab nachweisen konnten (52; 59; 192). Ferrante und seine Kollegen fanden heraus, dass Patienten mit positiven ANCA-Status ein signifikant schlechteres frühes Ansprechen auf Infliximab zeigten (55% gegen 76%, Odds Ratio (OR) = 0,40, $p = 0,049$) (59). Ähnliche Ergebnisse wurden auch beim Morbus Crohn berichtet: Hier sprachen auch ANCA positive Patienten schlechter auf Infliximab an (52; 192). Eine Studie allerdings konnte die Assoziation zwischen dem ANCA-Status und der Ansprechraten nicht bestätigen (8).

Berechnung der Prädiktoren in der multivariaten Regressionsanalyse

In dieser Analyse konnten der CAI vor der IFX-Therapie, also die Schwere der Erkrankung, und die pANCA-Seropositivität als eindeutige unabhängige Prädiktoren für das Ansprechen auf die Infliximab-Therapie dargestellt werden (($p = 0,01$) bzw. ($p = 0,011$)).

Auch Ferrante et al. (59) fanden in ihrer Studie heraus, dass Patienten, die pANCA+/ASCA- waren, signifikant schlechter auf Infliximab ansprachen ($p = 0,049$). Ähnliche Ergebnisse konnten auch beim Morbus Crohn festgestellt werden. Diejenigen Patienten, die pANCA positiv und ASCA negativ waren, hatten in der von Leuven koordinierten Studie schlechtere ($p = 0,067$) Ansprechraten auf Infliximab (52). Eine weitere Studie bestätigte dieses Resultat ebenfalls (192). Arnott et al. (8) widersprechen dem: Diese Arbeitsgruppe behauptet, dass der pANCA/ASCA-Status nicht die Ansprechraten beim Morbus Crohn beeinflusst.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Frauen besser, jedoch nicht signifikant besser ($p = 0,054$) auf Infliximab ansprechen. Su et al. (191) konnten ebenfalls keine Signifikanz feststellen ($p = 0,36$).

Allerdings konnte in der Multivarianzanalyse nicht wie bei Ferrante et al. (59) gezeigt werden, dass jüngere Patienten besser auf die Infusions-Therapie ansprechen.

Übereinstimmend mit dieser Studie (59) ist aber die Tatsache, dass eine begleitende immunsupprimierende Therapie keinen Einfluss auf die Ansprechraten hat.

5.7 Klinisches Ansprechen in Abhängigkeit von *IL23R* und *IL2/IL21*

Anlass, die Genetik in dieser Arbeit zu untersuchen war die Tatsache, dass Th17-Zellen, die bei der Entzündungsreaktion bei Morbus Crohn Patienten beteiligt sind, Produzenten von TNF- α -Antikörpern sind. *IL23R*-Varianten sind in Th17-Zellen exprimiert und sind für deren Differenzierung notwendig. Auch die *IL2/IL21*-Varianten scheinen autokrine Regulatoren der Th17-Zellfunktion zu sein (129). Sowohl die *IL23R*-Varianten (50; 72) als auch die *IL2/IL21*-Varianten (188) sind mit Colitis ulcerosa assoziiert. Die Überlegung war deshalb, ob die Genvarianten evtl. als Prädiktoren in Frage kommen.

Die Genotypen für vier Varianten in der *IL2/IL21* Region (rs 13151961, rs13119723, rs6822844, rs6840978) und die zehn *IL23R* SNPs (rs1004819, rs7517847, rs10489629, rs2201841, rs11465804, rs11209026, rs1343151, rs1088967, rs11209032, rs1495965) wurden bereits in früheren Studien genotypisiert (72; 188). In vorhergehenden Studien (50; 72) konnte bereits gezeigt werden, dass diese Genvarianten die Wahrscheinlichkeit an einer Colitis ulcerosa zu erkranken, erhöhen. Vermutlich sind diese auch mit der Th17-Zellfunktion verbunden. Da Th17-Zellen TNF- α produzieren, wurde untersucht, ob diese Genvarianten das klinische Ansprechen auf Infliximab beeinflussen.

Tatsächlich sprechen homozygote Träger der *IL23R*-Varianten, die das Risiko für eine chronisch entzündliche Darmerkrankung steigern, signifikant besser an als homozygote Träger der *IL23R*-Varianten, die das Risiko für eine chronisch entzündliche Darmerkrankung senken (siehe Abb. 74 und Abb. 75). In Anbetracht dessen, dass das klinische Ansprechen auf Infliximab nur in homozygoten Trägern dieser Genvarianten und nicht in heterozygoten Trägern signifikant verändert war, ist der klinische Nutzen als Prädiktor für ein gutes Ansprechen auf Infliximab gering. Als bessere Alternativen gelten die Bestimmung des ANCA-Status und die Ermittlung der Krankheitsaktivität anhand des CAI.

5.8 Nebenwirkungen und Komplikationen der Infliximab-Therapie

Neben dem überwiegend positiven Einfluss von Infliximab auf den Krankheitsverlauf, traten bei vier von 88 Patienten (5%) Nausea mit Emesis auf. Zehn von 88 Patienten (11%) hatten eine allergische Infusionsreaktion auf Infliximab. Drei Patienten (3%) bekamen eine virale Infektion und zwei Patienten (2%) eine Arthralgie. Bei jeweils einem Patienten trat ein Herpes zoster und eine Verschlimmerung der vorbestehenden Depression auf. Zwei Patienten entwickelten ein Ekzem.

Cheifetz et al. (34) beschrieben die möglichen Nebenwirkungen von Infliximab genauer. Insgesamt würden diese selten (5 - 10%) auftreten und seien meist sehr gut unter Kontrolle zu bekommen. Laut Cheifetz et al. kann man eine akute von einer verzögerten Infusionsreaktion unterscheiden. Eine akute Infusionsreaktion tritt innerhalb der ersten 24 Stunden nach Infusionsgabe auf, meist jedoch nach zehn Minuten bis vier Stunden. Von einer verzögerten Infusionsreaktion spricht man demnach, wenn eine Reaktion 24 Stunden bis 14 Tage nach der Therapie auftritt.

In einer Studie mit 734 Patienten wurde bestätigt, dass Infliximab auch im Langzeitgebrauch ein relativ sicheres Medikament ist. Fidder et al. (61) beschreiben in ihrer Studie, dass nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 58 Monaten 13% Nebenwirkungen auftraten. In der Kontrollgruppe traten in 19% der Fälle Nebenwirkungen auf. Die häufigste unerwünschte Reaktion waren Hautveränderungen (20%). Zu 6% traten Infektionen auf und 17% hatten eine allergische Reaktion auf Infliximab (61). Es konnte auch festgestellt werden, dass eine Induktionstherapie in den Wochen null, zwei und sechs ($p = 0,03$), eine regelmäßige Gabe alle acht Wochen ($p = 0,03$) und eine begleitende Azathioprintherapie ($p < 0,001$) die Wahrscheinlichkeit für eine Reaktion vermindern (61). 12 von 743 (1,6%) mit Infliximab behandelten Patienten starben. Nur ein Todesfall – ein älterer Patient mit einer Aspergillus-Infektion – konnte direkt mit Infliximab in Verbindung gebracht werden. Insgesamt gesehen waren die Todes-, Malignom- und Infektionsrate nicht höher als in der Placebogruppe. Diese Feststellung konnte auch in anderen Studien gemacht werden (107; 177).

Der Mechanismus, wie Infliximab diese Reaktionen hervorruft, ist noch unverstanden. Antikörper gegen Infliximab spielen möglicherweise eine große Rolle. Patienten mit eben diesen Antikörpern haben ein höheres Risiko, Nebenwirkungen auf Infliximab zu entwickeln und die Langzeitwirksamkeit von Infliximab scheint in diesen Fällen ebenfalls

eingeschränkt zu sein (34). Die regelmäßige und zeitlich abgestimmte Gabe von Infliximab vermindert das Risiko Antikörper zu entwickeln (157). Auch die parallele Gabe von Immunmodulatoren reduziert dieses Risiko (118). Weitere Studien belegten die Sicherheit von Infliximab (34; 39; 177). Neben den erwähnten Nebenwirkungen traten in einer Studie auch Malignome und Todesfälle auf, die allerdings im niedrigen Prozentbereich lagen (39).

Wendling et al. (210) beschrieben auch bei neun von 300 Patienten einen Herpes zoster. Vier dieser neun betroffenen Patienten hatten Infliximab, die übrigen nahmen Adalimumab oder Etanercept ein. Der Autor identifizierte ein erhöhtes Serumkreatinin und das weibliche Geschlecht als mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung eines Herpes zoster unter Infliximab-Therapie.

Bei einem Patienten trat nach der ersten Infliximab-Infusion eine tiefe Beinvenenthrombose auf. Es ist schwierig zu beurteilen, ob Infliximab hier ursächlich daran beteiligt war. Zum einen handelte es sich um eine einmalig gegebene Infusion, zum anderen hatte der Patient zahlreiche Vorerkrankungen. Nguyen et al. (125) beschreiben ein generell erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Thrombose bei Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung.

Zum Thema Infliximab während der Schwangerschaft gibt es keine eindeutigen Empfehlungen in der Literatur. Angelucci und Kollegen (6) ordnen Infliximab als Therapeutikum ein, für das bisher keine dokumentierte Schädigung bei einer Schwangeren bekannt ist. Eine weitere Studie berichtet von 96 Patientinnen, von denen 67% Lebendgeburten, 15% Abgänge und 19% Abbrüche hatten. Unter den Lebendgeburten traten fünf Fälle mit fetalen Komplikationen auf (92). Mahadevan et al. (116) berichtet von zehn Frauen, die allesamt eine Lebendgeburt hatten. Drei Kinder kamen zu früh auf die Welt, ein Kind hatte ein niedriges Geburtsgewicht. Generell haben Patientinnen mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung ein höheres Risiko, Kinder mit einem niedrigen Geburtsgewicht zu gebären oder per Kaiserschnitt zu entbinden (28). Weitere Studien zeigten kein erhöhtes Risiko für eine Teratogenität bei mit Infliximab behandelten Frauen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (29; 152; 187). Aufgrund der geringen Datenlage kann noch keine klare Richtlinie festgesetzt werden. Fest steht jedoch, dass bisher unter Infliximab keine schwerwiegenden Komplikationen bei Schwangeren aufgetreten sind. In Zukunft müssen größere Studien zu diesem Thema durchgeführt werden, um einen genaueren Überblick zu erhalten.

5.9 Operationen

Sechs von 88 Patienten (7%) wurden während oder nach der Infliximab-Therapie operiert.

Sandborn et al. (164) beschrieben in ihrer Studie, dass mit Infliximab behandelte Patienten sich innerhalb von 54 Wochen weniger wahrscheinlich einer Operation unterziehen mussten als mit Placebo behandelte Patienten. Leijonmarck et al. (108) ermittelten eine allgemeine kumulative Kolektomierate nach fünf Jahren von 20%. Nach zehn Jahren betrug sie 28% und nach 25 Jahren 45%. Die meisten Patienten wurden im ersten Jahr nach der Diagnosestellung operiert. Er entschlüsselte neben der Dauer der Krankheit auch das Alter als wichtigen Faktor für das erhöhte Operationsrisiko. Jüngere Patienten wurden seltener operiert. Entscheidend war auch das Ausmaß der Entzündung: Patienten mit einer Pancolitis mussten sich eher einer Operation unterziehen. Das Durchschnittsalter der betroffenen Patienten dieses Kollektivs betrug 43 Jahre. Bei einer Patientin konnten keine genauen Operationsdaten dokumentiert werden. Zwei Patienten waren 31 Jahre und jünger, ein Patient war 40 und zwei über 55 Jahre alt. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 6 Jahre. Ein Patient wurde nach zweijähriger Krankheitsgeschichte operiert. Die übrigen erst nach sechs Jahren und mehr. Zwei Patienten erhielten begleitend eine immunsuppressive Therapie. Somit passen diese Werte zu den Ergebnissen von Leijonmarck (108) und Willert et al. (211): Sie geben an, dass Infliximab zwar eine Kolektomie bei Patienten, die bisher keine Immunmodulatoren eingenommen hatten, verhindern könnte, nicht jedoch bei Patienten mit Immunmodulatoren. Aratari et al. (7) führen an, dass Infliximab zwar eine akute Kolektomie verhindern kann, durch Infliximab konnte aber nicht eine spätere elektive Kolektomie vermieden werden. Allerdings weist Schluender et al. (169) darauf hin, dass Patienten mit Infliximab während oder nach der Operation eher Komplikationen entwickeln als Patienten, die kein Infliximab infundiert bekommen haben. Bei der Studie von Kunitake et al. (102) zeigte sich aber kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Infliximab während der Operation. Ferrante et al. (57) konnten zeigen, dass mäßig bis hohe Kortikosteroiddosen (≥ 20 mg für ≥ 2 Monate, $p = 0,003$) und eine restorative Proktokolektomie ($p = 0,001$) und nicht Infliximab unabhängige Faktoren sind, die das Risiko für eine Infektion kurz nach der Operation erhöhen. In dem Münchner Kollektiv entwickelte keiner der sechs operierten Patienten eine postoperative Komplikation.

6 Zusammenfassung

Das Ziel der Arbeit war es, ein Bild des Einflusses einer antiinflammatorischen Therapie, speziell von Infliximab, auf die Colitis ulcerosa zu erhalten.

Es wurden 88 Patienten mit einer milden bis moderaten Krankheitsaktivität der Colitis ulcerosa eingeschlossen. Diese Patienten hatten mindestens über zwei Monate hinaus im Zeitraum Januar 2000 bis Juli 2008 an der Klinik und Medizinischen Poliklinik II München – Großhadern Infliximab-Infusionen erhalten.

Anhand der schriftlichen und elektronischen Krankenakten des Klinikum Großhadern und anhand von Patienteninterviews wurden folgende Parameter erfasst:

Alters-, Geschlechts-, Gewichts- und Größenverteilung des Patientenkollektivs der CED-Ambulanz, Raucherstatus, Familienanamnese, Medikamentenanamnese, Aufschlüsselung der einzelnen Infliximab-Infusionen und Erfassung der genetischen Variationen.

Zudem wurde der Einfluss von Infliximab auf den Krankheitsverlauf der Colitis ulcerosa untersucht. Hierbei waren die Induktion der Remission und das klinische Ansprechen auf Infliximab, der CAI-, CRP- und Leukozytenverlauf wichtig. Neben der Beschreibung der Nebenwirkungen wurde darüber hinaus ein Augenmerk auf die begleitende Cortisontherapie und immunsuppressive Therapie gelegt. Zudem wurde untersucht, ob unter Infliximab Operationen verhindert werden konnten und ob es mögliche Prädiktoren für ein gutes Ansprechen auf die Infliximab-Therapie gibt.

59% (52 von 88 Patienten) der Patienten sprachen bereits nach einer Infliximab-Infusion klinisch gut an (Abfall des CAI-Wertes um mindestens fünf Punkte). In Woche 14 sprachen je nach Analysemethode 40% - 58% der Patienten an. In Remission, d.h. ein CAI-Wert kleiner gleich vier, kamen bereits nach der ersten Infusion 48% (42 von 88 Patienten) ($p < 0,001$). In Woche 14 waren es je nach Analysemethode 40% - 48%. Insgesamt haben nach der ersten Infusion 67% der Patienten und nach der dritten Infusion (Woche 14) 54% - 64% der Patienten von Infliximab profitiert (d.h. Remission oder klinisches Ansprechen).

Die überwiegend positive Wirkung von Infliximab auf den Krankheitsverlauf wurde auch sowohl am CAI-Verlauf als auch am CRP- und Leukozyten-Abfall deutlich. Von durchschnittlich 10,4 CAI-Punkten vor dem Start der Therapie sank der Wert in Woche zwei auf 5,3 Punkte ($p < 0,001$). Ebenso signifikant fielen in Woche zwei das CRP und die

Leukozyten. Auch in Woche 14 konnte man den deutlichen Abfall dieser drei Parameter nachweisen.

51 von 88 Patienten (58%) erhielten zusätzlich zu Infliximab Cortison. Während der Infusionstherapie konnten 32 Patienten (63%) das Cortison absetzen.

Außerdem traten keine ernsthaften Nebenwirkungen auf, die einen Krankenhausaufenthalt nötig gemacht hätten. Bei 10% der Patienten trat eine allergische Infusionsreaktion auf. Zudem traten in Einzelfällen ein Herpes zoster, eine Verschlimmerung einer vorbestehenden Depression und bei zwei Patienten Hautreaktionen auf.

Im Übrigen mussten 7% (sechs von 88 Patienten) der Patienten mit Colitis ulcerosa während der Infliximab-Therapie operiert werden.

Als mögliche Prädiktoren für ein gutes Ansprechen auf die Infliximab-Therapie konnten unter Prüfung aller eingegebenen Merkmale und Faktoren das Geschlecht für das Ansprechen in Woche zwei und die Krankheitsschwere (in Form des CAI vor der Infliximab-Therapie) für das Ansprechen in Woche zwei und 14 identifiziert werden. Je schwerer die Patienten an Colitis ulcerosa erkrankt waren, d.h. je höher der CAI-Wert war, desto eher sprachen sie auf Infliximab gut an. Patienten mit einem negativen ANCA-Status zeigten in Woche zwei signifikant bessere Ansprechraten als ANCA positive Patienten ($p = 0,037$). Dieses Ergebnis konnte auch in der durchgeführten multivariaten logistischen Regressionsanalyse bestätigt werden: Der CAI vor der ersten Infliximab-Gabe und der negative pANCA-Status sind unabhängige Prädiktoren für das Ansprechen auf Infliximab ($p = 0,1$ bzw. $p = 0,11$). Das Geschlecht hat möglicherweise ebenfalls Einfluss auf die Ansprechraten, der sich in unserer Studie allerdings als nicht signifikant ($p = 0,054$) erwies. Darüber hinaus zeigten homozygote Träger der *IL23R*-Varianten, die mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung einhergehen, ein signifikant besseres Ansprechen ($p = 0,001$) auf Infliximab als homozygote Träger der *IL23R*-Varianten, die das Risiko für die Entwicklung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung senken.

In der vorliegenden Arbeit konnte dargelegt werden, dass Infliximab ein wirkungsvolles und sicheres Therapeutikum bei einer milden bis moderaten Colitis ulcerosa ist. Diese Arbeit kann als Ausgangspunkt für weitere, prospektive Studien dienen.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pyoderma gangraenosum	12
Abbildung 2: Erythema nodosum	12
Abbildung 3: (oben) Normalbefund (weite Gallengänge)	13
Abbildung 4: (links) Primär sklerosierende Cholangitis	13
Abbildung 5: Colitis ulcerosa in den einzelnen Entzündungsstadien	18
Abbildung 6: Das Fahrradschlauchphänomen im Röntgen	19
Abbildung 7: a: Infliximabgruppe; b: Steroidgruppe.....	28
Abbildung 8: Patienten mit klinischem Ansprechen (A), Remission (B) und Mukosaheilung (C) in Woche acht in ACT 1 und ACT 2	30
Abbildung 9: Patient mit Colitis ulcerosa	31
Abbildung 10: Der gleiche Patient vier Wochen nach Einleitung der Infliximab-Therapie	31
Abbildung 11: Patientenzahl mit anhaltendem klinischen Ansprechen (A) und anhaltender Remission (B)	32
Abbildung 12: Gesamtübersicht über das Patientenkollektiv im Klinikum Großhadern ..	36
Abbildung 13: Alter der Patienten bei Diagnosestellung nach der Montréal-Klassifikation	43
Abbildung 14: Krankheitsdauer im Patientenkollektiv	43
Abbildung 15: Raucherstatus des Patientenkollektivs.....	44
Abbildung 16: Familienanamnese des Patientenkollektivs.....	45
Abbildung 17: Anzahl und Art der eingenommenen Immunsuppressiva.....	46
Abbildung 18: Patienten in Remission in Woche zwei.....	48
Abbildung 19: Remission und klinisches Ansprechen auf Infliximab in Woche zwei.....	49
Abbildung 20: CAI-Verlauf während der Infliximab-Therapie in Woche zwei.....	49
Abbildung 21: CRP-Verlauf während der Infliximab-Therapie in Woche zwei	50

Abbildung 22: Leukozyten-Verlauf während der Infliximab-Therapie in Woche zwei	50
Abbildung 23: Ansprechraten in Woche zwei in Abhängigkeit vom Alter	51
Abbildung 24: Remissionsrate in Woche zwei in Abhängigkeit vom Alter	52
Abbildung 25: Ansprechraten in Woche zwei in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	52
Abbildung 26: Remissionsrate in Woche zwei in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	53
Abbildung 27: Ansprechraten in Woche zwei in Abhängigkeit vom BMI.....	53
Abbildung 28: Remissionsrate in Woche zwei in Abhängigkeit vom BMI.....	54
Abbildung 29: Ansprechraten in Woche zwei in Abhängigkeit von der Familienanamnese	55
Abbildung 30: Remissionsrate in Woche zwei in Abhängigkeit von der Familienanamnese	55
Abbildung 31: Ansprechraten in Woche zwei in Abhängigkeit vom Raucherstatus.....	56
Abbildung 32: Remissionsrate in Woche zwei in Abhängigkeit vom Raucherstatus.....	57
Abbildung 33: Ansprechraten in Woche zwei in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer ..	57
Abbildung 34: Remissionsrate in Woche zwei in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer	58
Abbildung 35: Ansprechraten in Woche zwei in Abhängigkeit von der Höhe des CAI.....	59
Abbildung 36: Remissionsrate in Woche zwei in Abhängigkeit von der Höhe des CAI ..	59
Abbildung 37: Ansprechraten in Woche zwei in Abhängigkeit von der Cortisoneinnahme	60
Abbildung 38: Remissionsrate in Woche zwei in Abhängigkeit von der Cortisoneinnahme	60
Abbildung 39: Ansprechraten in Woche zwei in Abhängigkeit von der Immunsuppressiva-Einnahme	61
Abbildung 40: Remissionsrate in Woche zwei in Abhängigkeit von der Immunsuppressiva-Einnahme	62
Abbildung 41: Ansprechraten in Woche zwei in Abhängigkeit vom ANCA-Status	62
Abbildung 42: Remissionsraten in Woche zwei in Abhängigkeit vom ANCA-Status	63
Abbildung 43: Ansprechen in Woche zwei und 14	64

Abbildung 44: Remissionsraten in den Wochen 0, 2, 14	65
Abbildung 45: Wirkung von Infliximab auf die Remissions- und Ansprechraten insgesamt	65
Abbildung 46: Ansprechen in Woche zwei und 14	66
Abbildung 47: Remission in den Wochen 0, 2, 14	67
Abbildung 48: Wirkung von Infliximab auf Remission und Ansprechen insgesamt	67
Abbildung 49: Ansprechraten in Woche zwei und 14	68
Abbildung 50: Remissionsraten in den Wochen 0, 2 und 14	69
Abbildung 51: Wirkung von Infliximab auf Remission und Ansprechen insgesamt	69
Abbildung 52: CAI-Verlauf unter Infliximab-Therapie in den jeweiligen Wochen	70
Abbildung 53: CRP-Verlauf unter Infliximab-Therapie in den jeweiligen Wochen	71
Abbildung 54: Leukozyten-Verlauf unter Infliximab-Therapie in den Wochen 0, 2, 14 ..	71
Abbildung 55: Ansprechraten in Woche 14 in Abhängigkeit vom Alter	72
Abbildung 56: Remissionsrate in Woche 14 in Abhängigkeit vom Alter	73
Abbildung 57: Ansprechraten in Woche 14 in Abhängigkeit vom Geschlecht	73
Abbildung 58: Remissionsrate in Woche 14 in Abhängigkeit vom Geschlecht	74
Abbildung 59: Ansprechraten in Woche 14 in Abhängigkeit vom BMI	74
Abbildung 60: Remissionsrate in Woche 14 in Abhängigkeit vom BMI	75
Abbildung 61: Ansprechraten in Woche 14 in Abhängigkeit von der Familienanamnese ..	76
Abbildung 62: Remissionsrate in Woche 14 in Abhängigkeit von der Familienanamnese ..	76
Abbildung 63: Ansprechraten in Woche 14 in Abhängigkeit vom Raucherstatus	77
Abbildung 64: Remissionsrate in Woche 14 in Abhängigkeit vom Raucherstatus	78
Abbildung 65: Ansprechraten in Woche 14 in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer ..	78
Abbildung 66: Remissionsrate in Woche 14 in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer ..	79
Abbildung 67: Ansprechraten in Woche 14 in Abhängigkeit von der Höhe des CAI vor der 1. Infliximab-Gabe	80

Abbildung 68: Remissionsrate in Woche 14 in Abhängigkeit von der Höhe des CAI vor der 1. Infliximab-Gabe	80
Abbildung 69: Ansprechraten in Woche 14 in Abhängigkeit von der Cortisoneinnahme ...	81
Abbildung 70: Remissionsrate in Woche 14 in Abhängigkeit von der Cortisoneinnahme	81
Abbildung 71: Ansprechraten in Woche 14 in Abhängigkeit vom ANCA-Status	82
Abbildung 72: Remissionsrate in Woche 14 in Abhängigkeit vom ANCA-Status	83
Abbildung 73: Multivariate Regressionsanalyse von Prädiktoren für das Ansprechen auf Infliximab	84
Abbildung 74: Homozygote Träger der CED risikovermindernden <i>IL23R</i> SNPs	85
Abbildung 75: Homozygote Träger der CED risikoerhöhenden <i>IL23R</i> SNPs	85
Abbildung 76: Nebenwirkungen unter der Infliximab-Therapie	87

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Montréal Klassifikation	7
Tabelle 2: CAI-Score nach Lichtiger.....	14
Tabelle 3: Endoskopischer Mayo-Score.....	18
Tabelle 4: Unterschiede zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn.....	21

9 Bildquellenverzeichnis

- Abbildung 1:** Pyoderma gangraenosum
(Klinikum Großhadern, PD Dr. med. Ochsenkühn)
- Abbildung 2:** Erythema nodosum
(Klinikum Großhadern, PD Dr. med. Ochsenkühn)
- Abbildung 3:** Normalbefund einer Gallenblase
(Klinikum Großhadern, PD Dr. med. Ochsenkühn)
- Abbildung 4:** Primär sklerosierende Cholangitis
(Klinikum Großhadern, PD Dr. med. Ochsenkühn)
- Abbildung 5:** Colitis ulcerosa in den einzelnen Entzündungsstadien
(Klinikum Großhadern, PD Dr. med. Ochsenkühn)
- Abbildung 6:** Das Fahrradschlauchphänomen im Röntgen
(Klinikum Großhadern, PD Dr. med. Ochsenkühn)
- Abbildung 9:** Colitis ulcerosa vor der Infliximab-Therapie
(Klinikum Großhadern, PD Dr. med. Ochsenkühn)
- Abbildung 10:** Colitis ulcerosa nach der Infliximab-Therapie
(Klinikum Großhadern, PD Dr. med. Ochsenkühn)

10 Quellen- und Literaturverzeichnis

1. Afif W, Leighton JA, Hanauer SB, Loftus EV, Jr., Faubion WA, Pardi DS, Tremaine WJ, Kane SV, Bruining DH, Cohen RD, Rubin DT, Hanson KA, Sandborn WJ. 2009. Open-label study of adalimumab in patients with ulcerative colitis including those with prior loss of response or intolerance to infliximab. *Inflamm Bowel Dis.*
2. Ajaj WM, Lauenstein TC, Pelster G, Gerken G, Ruehm SG, Debatin JF, Goehde SC. 2005. Magnetic resonance colonography for the detection of inflammatory diseases of the large bowel: quantifying the inflammatory activity. *Gut* 54:257-263.
3. Ananthakrishnan AN, Issa M, Beaulieu DB, Skaros S, Knox JF, Lemke K, Emmons J, Lundein SH, Otterson MF, Binion DG. 2008. History of medical hospitalization predicts future need for colectomy in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.*
4. Anderson CA, Massey DC, Barrett JC, Prescott NJ, Tremelling M, Fisher SA, Gwilliam R, Jacob J, Nimmo ER, Drummond H, Lees CW, Onnie CM, Hanson C, Blaszczyk K, Ravindrarajah R, Hunt S, Varma D, Hammond N, Lewis G, Attlesey H, Watkins N, Ouwehand W, Strachan D, McArdle W, Lewis CM, Lobo A, Sanderson J, Jewell DP, Deloukas P, Mansfield JC, Mathew CG, Satsangi J, Parkes M. 2009. Investigation of Crohn's disease risk loci in ulcerative colitis further defines their molecular relationship. *Gastroenterology* 136:523-529 e523.
5. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. 2001. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 344:808-814.
6. Angelucci E, Cocco A, Viscido A, Caprilli R. 2008. Safe use of infliximab for the treatment of fistulizing Crohn's disease during pregnancy within 3 months of conception. *Inflamm Bowel Dis* 14:435-436.
7. Aratari A, Papi C, Clemente V, Moretti A, Luchetti R, Koch M, Capurso L, Caprilli R. 2008. Colectomy rate in acute severe ulcerative colitis in the infliximab era. *Dig Liver Dis* 40:821-826.
8. Arnott ID, McNeill G, Satsangi J. 2003. An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 17:1451-1457.
9. Ashorn S, Honkanen T, Kolho KL, Ashorn M, Valineva T, Wei B, Braun J, Rantala I, Luukkaala T, Iltanen S. 2009. Fecal calprotectin levels and serological responses to microbial antigens among children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 15:199-205.
10. Atreya I, Neurath MF. 2009. Understanding the delayed onset of action of azathioprine in IBD: are we there yet? *Gut* 58:325-326.
11. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, G DH, Carbonez A, Rutgeerts P. 2003. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 348:601-608.

12. **Bamias G, Nyce MR, De La Rue SA, Cominelli F.** 2005. New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 143:895-904.
13. **Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, Lennard-Jones JE, Jones AF.** 1962. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J* 2:441-443.
14. **Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE, Jones FA.** 1962. Sulphasalazine and salicylazosulphadimidine in ulcerative colitis. *Lancet* 1:1094-1096.
15. **Baumgart DC, Carding SR.** 2007. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 369:1627-1640.
16. **Baumgart DC, Metzke D, Schmitz J, Scheffold A, Sturm A, Wiedenmann B, Dignass AU.** 2005. Patients with active inflammatory bowel disease lack immature peripheral blood plasmacytoid and myeloid dendritic cells. *Gut* 54:228-236.
17. **Baumgart DC, Sandborn WJ.** 2007. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 369:1641-1657.
18. **Beigel F, Jurgens M, Tillack C, Subklewe M, Mayr D, Goke B, Brand S, Ochsenkuhn T.** 2009. Hepatosplenic T-cell lymphoma in a patient with Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 6:433-436.
19. **Benjamini Y, Hochberg Y.** 1995. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J Roy Statist Soc* 57:289-300.
20. **Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE.** 2002. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg* 184:45-51.
21. **Bernklev T, Jahnson J, Schulz T, Sauar J, Lygren I, Henriksen M, Stray N, Kjellevold O, Aadland E, Vatn M, Moum B.** 2005. Course of disease, drug treatment and health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease 5 years after initial diagnosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 17:1037-1045.
22. **Bitterling H, Rock C, Reiser M.** 2003. [Computed tomography in the diagnosis of inflammatory bowel disease -- methodology of MSCT and clinical results]. *Radiolge* 43:17-25.
23. **Blum S, Schiffrian EJ.** 2003. Intestinal microflora and homeostasis of the mucosal immune response: implications for probiotic bacteria? *Curr Issues Intest Microbiol* 4:53-60.
24. **Bouma G, Strober W.** 2003. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 3:521-533.
25. **Boyko EJ, Koepsell TD, Perera DR, Inui TS.** 1987. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *N Engl J Med* 316:707-710.
26. **Braegger CP, Nicholls S, Murch SH, Stephens S, MacDonald TT.** 1992. Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. *Lancet* 339:89-91.
27. **Brand S.** 2009. Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut*:1152-1167.
28. **Brar H, Einarson A.** 2008. Effects and treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Can Fam Physician* 54:981-983.

29. **Burt MJ, Frizelle FA, Barbezat GO.** 2003. Pregnancy and exposure to infliximab (anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody). *J Gastroenterol Hepatol* 18:465-466.
30. **Calkins BM, Mendeloff AI.** 1986. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Epidemiol Rev* 8:60-91.
31. **Cario E, Podolsky DK.** 2000. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infect Immun* 68:7010-7017.
32. **Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP.** 2004. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 53 Suppl 5:V1-16.
33. **Casati J, Toner BB, de Rooy EC, Drossman DA, Maunder RG.** 2000. Concerns of patients with inflammatory bowel disease: a review of emerging themes. *Dig Dis Sci* 45:26-31.
34. **Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, Plevy S.** 2003. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 98:1315-1324.
35. **Chew CN, Nolan DJ, Jewell DP.** 1991. Small bowel gas in severe ulcerative colitis. *Gut* 32:1535-1537.
36. **Chey WY, Hussain A, Ryan C, Potter GD, Shah A.** 2001. Infliximab for refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 96:2373-2381.
37. **Clark M, Colombel JF, Feagan BC, Fedorak RN, Hanauer SB, Kamm MA, Mayer L, Regueiro C, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Sands BE, Schreiber S, Targan S, Travis S, Vermeire S.** 2007. American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21-23, 2006. *Gastroenterology* 133:312-339.
38. **Cohen RD, Tsang JF, Hanauer SB.** 2000. Infliximab in Crohn's disease: first anniversary clinical experience. *Am J Gastroenterol* 95:3469-3477.
39. **Colombel JF, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, Zinsmeister AR, Sandborn WJ.** 2004. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 126:19-31.
40. **Cooper JD, Smyth DJ, Smiles AM, Plagnol V, Walker NM, Allen JE, Downes K, Barrett JC, Healy BC, Mychaleckyj JC, Warram JH, Todd JA.** 2008. Meta-analysis of genome-wide association study data identifies additional type 1 diabetes risk loci. *Nat Genet* 40:1399-1401.
41. **Cosnes J.** 2004. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 18:481-496.
42. **Cummings JR, Herrlinger KR, Travis SP, Gorard DA, McIntyre AS, Jewell DP.** 2005. Oral methotrexate in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 21:385-389.
43. **Cummings JR, Jewell DP.** 2005. Clinical implications of inflammatory bowel disease genetics on phenotype. *Inflamm Bowel Dis* 11:56-61.
44. **D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L, Peeters M, Vermeire S, Penninckx F, Nevens F, Hiele M, Rutgeerts P.** 2001.

- Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 120:1323-1329.
45. **de Beaucoudrey L, Puel A, Filipe-Santos O, Cobat A, Ghandil P, Chrabieh M, Feinberg J, von Bernuth H, Samarina A, Janniere L, Fieschi C, Stephan JL, Boileau C, Lyonnet S, Jondeau G, Cormier-Daire V, Le Merrer M, Hoarau C, Lebranchu Y, Lortholary O, Chandesris MO, Tron F, Gambineri E, Bianchi L, Rodriguez-Gallego C, Zitnik SE, Vasconcelos J, Guedes M, Vitor AB, Marodi L, Chapel H, Reid B, Roifman C, Nadal D, Reichenbach J, Caragol I, Garty BZ, Dogu F, Camcioglu Y, Gulle S, Sanal O, Fischer A, Abel L, Stockinger B, Picard C, Casanova JL.** 2008. Mutations in STAT3 and IL12RB1 impair the development of human IL-17-producing T cells. *J Exp Med* 205:1543-1550.
46. **de Rooy EC, Toner BB, Maunder RG, Greenberg GR, Baron D, Steinhart AH, McLeod R, Cohen Z.** 2001. Concerns of patients with inflammatory bowel disease: results from a clinical population. *Am J Gastroenterol* 96:1816-1821.
47. **Demaude J, Salvador-Cartier C, Fioramonti J, Ferrier L, Bueno L.** 2006. Phenotypic changes in colonocytes following acute stress or activation of mast cells in mice: implications for delayed epithelial barrier dysfunction. *Gut* 55:655-661.
48. **Derijks LJ, Gilissen LP, Hooymans PM, Hommes DW.** 2006. Review article: thiopurines in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 24:715-729.
49. **Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnett D, Theoret Y, Seidman EG.** 2000. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 118:705-713.
50. **Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, Abraham C, Regueiro M, Griffiths A, Dassopoulos T, Bitton A, Yang H, Targan S, Datta LW, Kistner EO, Schumm LP, Lee AT, Gregersen PK, Barmada MM, Rotter JI, Nicolae DL, Cho JH.** 2006. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 314:1461-1463.
51. **Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF.** 2001. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 48:526-535.
52. **Esters N, Vermeire S, Joossens S, Noman M, Louis E, Belaiche J, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P, Fiasse R, Pelckmans P, Reynaert H, Poulain D, Bossuyt X, Rutgeerts P.** 2002. Serological markers for prediction of response to anti-tumor necrosis factor treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 97:1458-1462.
53. **Farrell RJ, Peppercorn MA.** 2002. Ulcerative colitis. *Lancet* 359:331-340.
54. **Farrell RJ, Shah SA, Lodhavia PJ, Alsahli M, Falchuk KR, Michetti P, Peppercorn MA.** 2000. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 95:3490-3497.
55. **Faubion WA, Jr., Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ.** 2001. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 121:255-260.

56. **Fazio VW, Ziv Y, Church JM, Oakley JR, Lavery IC, Milsom JW, Schroeder TK.** 1995. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 222:120-127.
57. **Ferrante M, D'Hoore A, Vermeire S, Declerck S, Noman M, Van Assche G, Hoffman I, Rutgeerts P, Penninckx F.** 2009. Corticosteroids but not infliximab increase short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 15:1062-1070.
58. **Ferrante M, Declerck S, De Hertogh G, Van Assche G, Geboes K, Rutgeerts P, Penninckx F, Vermeire S, D'Hoore A.** 2008. Outcome after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 14:20-28.
59. **Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH, Noman M, Van Assche G, Schnitzler F, Arijs I, De Hertogh G, Hoffman I, Geboes JK, Rutgeerts P.** 2007. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 13:123-128.
60. **Festen EA, Goyette P, Scott R, Annese V, Zhernakova A, Lian J, Lefebvre C, Brant SR, Cho JH, Silverberg MS, Taylor KD, de Jong DJ, Stokkers PC, McGovern D, Palmieri O, Achkar JP, Xavier RJ, Daly MJ, Duerr RH, Wijmenga C, Weersma RK, Rioux JD.** 2009. Genetic variants in the region harbouring IL2/IL21 associated with ulcerative colitis. *Gut* 58:799-804.
61. **Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaert S, Henckaerts L, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P.** 2009. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 58:501-508.
62. **Fisher SA, Tremelling M, Anderson CA, Gwilliam R, Bumpstead S, Prescott NJ, Nimmo ER, Massey D, Berzuini C, Johnson C, Barrett JC, Cummings FR, Drummond H, Lees CW, Onnie CM, Hanson CE, Blaszczyk K, Inouye M, Ewels P, Ravindrarajah R, Keniry A, Hunt S, Carter M, Watkins N, Ouwehand W, Lewis CM, Cardon L, Lobo A, Forbes A, Sanderson J, Jewell DP, Mansfield JC, Deloukas P, Mathew CG, Parkes M, Satsangi J.** 2008. Genetic determinants of ulcerative colitis include the ECM1 locus and five loci implicated in Crohn's disease. *Nat Genet* 40:710-712.
63. **Fleshner PR, Vasiliaskas EA, Kam LY, Fleshner NE, Gaiennie J, Abreu-Martin MT, Targan SR.** 2001. High level perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody (pANCA) in ulcerative colitis patients before colectomy predicts the development of chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Gut* 49:671-677.
64. **Franke A, Balschun T, Karlsen TH, Sventoraityte J, Nikolaus S, Mayr G, Domingues FS, Albrecht M, Nothnagel M, Ellinghaus D, Sina C, Onnie CM, Weersma RK, Stokkers PC, Wijmenga C, Gazouli M, Strachan D, McArdle WL, Vermeire S, Rutgeerts P, Rosenstiel P, Krawczak M, Vatn MH, Mathew CG, Schreiber S.** 2008. Sequence variants in IL10, ARPC2 and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility. *Nat Genet* 40:1319-1323.
65. **Fraser AG, Morton D, McGovern D, Travis S, Jewell DP.** 2002. The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 16:693-697.

66. **Frolie KF, Jahnse J, Moum BA, Vatn MH.** 2007. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 133:412-422.
67. **Furlan R, Ardizzone S, Palazzolo L, Rimoldi A, Perego F, Barbic F, Bevilacqua M, Vago L, Bianchi Porro G, Malliani A.** 2006. Sympathetic overactivity in active ulcerative colitis: effects of clonidine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 290:R224-232.
68. **Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, Fichtner-Feigl S, Yang Z, Exley M, Kitani A, Blumberg RS, Mannon P, Strober W.** 2004. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest* 113:1490-1497.
69. **Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J.** 2006. New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? *Lancet* 367:1271-1284.
70. **Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J.** 2007. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 13:629-638.
71. **Gisbert JP, Luna M, Mate J, Gonzalez-Guijarro L, Cara C, Pajares JM.** 2006. Choice of azathioprine or 6-mercaptopurine dose based on thiopurine methyltransferase (TPMT) activity to avoid myelosuppression. A prospective study. *Hepatogastroenterology* 53:399-404.
72. **Glas J, Seiderer J, Wetzke M, Konrad A, Torok HP, Schmeichel S, Tonenchi L, Grassl C, Dambacher J, Pfennig S, Maier K, Griga T, Klein W, Epplen JT, Schiemann U, Folwaczny C, Lohse P, Goke B, Ochsenkuhn T, Muller-Myhsok B, Folwaczny M, Mussack T, Brand S.** 2007. rs1004819 is the main disease-associated IL23R variant in German Crohn's disease patients: combined analysis of IL23R, CARD15, and OCTN1/2 variants. *PLoS ONE* 2:e819.
73. **Glas J, Stallhofer J, Ripke S, Wetzke M, Pfennig S, Klein W, Epplen JT, Griga T, Schiemann U, Lacher M, Koletzko S, Folwaczny M, Lohse P, Goke B, Ochsenkuhn T, Muller-Myhsok B, Brand S.** 2009. Novel genetic risk markers for ulcerative colitis in the IL2/IL21 region are in epistasis with IL23R and suggest a common genetic background for ulcerative colitis and celiac disease. *Am J Gastroenterol* 104:1737-1744.
74. **Gonzalez-Lama Y, Fernandez-Blanco I, Lopez-SanRoman A, Taxonera C, Casis B, Tabernero S, Bermejo F, Martinez-Silva F, Mendoza JL, Martinez-Montiel P, Carneros JA, Sanchez F, Mate J, Gisbert JP.** 2008. Open-label infliximab therapy in ulcerative colitis: a multicenter survey of results and predictors of response. *Hepatogastroenterology* 55:1609-1614.
75. **Gornet JM, Couve S, Hassani Z, Delchier JC, Marteau P, Cosnes J, Bouhnik Y, Dupas JL, Modigliani R, Taillard F, Lemann M.** Infliximab for refractory ulcerative colitis or indeterminate colitis: an open-label multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther.*
76. **Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K.** 2006. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 12:3668-3672.

77. **Hanauer SB, Baert FJ.** 1995. The management of ulcerative colitis. *Annu Rev Med* 46:497-505.
78. **Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P.** 2002. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 359:1541-1549.
79. **Henriksen M, JahnSEN J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, Moum B.** 2008. C -Reactive Protein: A Predictive Factor And Marker Of Inflammation In Inflammatory Bowel Disease Results From A Prospective Population-Based Study. *Gut*.
80. **Hindorf U, Lindqvist M, Peterson C, Soderkvist P, Strom M, Hjortswang H, Pousette A, Almer S.** 2006. Pharmacogenetics during standardised initiation of thiopurine treatment in inflammatory bowel disease. *Gut* 55:1423-1431.
81. **Ho GT, Lee HM, Brydon G, Ting T, Hare N, Drummond H, Shand AG, Bartolo DC, Wilson RG, Dunlop MG, Arnott ID, Satsangi J.** 2009. Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 104:673-678.
82. **Hosmer D, Lemeshow S.** 2000. Applied logistic regression. *Wiley-Interscience Publication*.
83. **Itzkowitz SH, Present DH.** 2005. Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 11:314-321.
84. **Jakobovits SL, Jewell DP, Travis SP.** 2007. Infliximab for the treatment of ulcerative colitis: outcomes in Oxford from 2000 to 2006. *Aliment Pharmacol Ther* 25:1055-1060.
85. **Jani N, Regueiro MD.** 2002. Medical therapy for ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 31:147-166.
86. **Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, Vilien M, Strom M, Danielsson A, Verbaan H, Hellstrom PM, Magnuson A, Curman B.** 2005. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 128:1805-1811.
87. **Joossens S, Reinisch W, Vermeire S, Sendid B, Poulain D, Peeters M, Geboes K, Bossuyt X, Vandewalle P, Oberhuber G, Vogelsang H, Rutgeerts P, Colombel JF.** 2002. The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology* 122:1242-1247.
88. **Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, Joseph R.** 2009. Effect of extended MMX mesalamine therapy for acute, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 15:1-8.
89. **Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, Schreiber S, Jackowski L, Butler T, Lyne A, Stephenson D, Palmen M, Joseph RE.** 2007. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 132:66-75; quiz 432-433.
90. **Karagozian R, Burakoff R.** 2007. The role of mesalamine in the treatment of ulcerative colitis. *Ther Clin Risk Manag* 3:893-903.

91. **Karlinger K, Gyorke T, Mako E, Mester A, Tarjan Z.** 2000. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol* 35:154-167.
92. **Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR.** 2004. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 99:2385-2392.
93. **Kinney T, Rawlins M, Kozarek R, France R, Patterson D.** 2003. Immunomodulators and "on demand" therapy with infliximab in Crohn's disease: clinical experience with 400 infusions. *Am J Gastroenterol* 98:608-612.
94. **Kirsner JB.** 2000. Inflammatory Bowel Disease.
95. **Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, Cappello M, Biancone L, Orlando A, Viscido A, Annese V, Riegler G, Meucci G, Marollo M, Sostegni R, Gasbarrini A, Peralta S, Prantera C.** 2007. Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 26:747-756.
96. **Kornbluth A, Present DH, Lichtiger S, Hanauer S.** 1997. Cyclosporin for severe ulcerative colitis: a user's guide. *Am J Gastroenterol* 92:1424-1428.
97. **Kornbluth A, Sachar DB.** 2004. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 99:1371-1385.
98. **Kornfeld D, Ekbom A, Ihre T.** 1997. Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. *Gut* 41:522-525.
99. **Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA.** 2002. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflamm Bowel Dis* 8:277-286.
100. **Kozuch PL, Hanauer SB.** 2008. Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy. *World J Gastroenterol* 14:354-377.
101. **Kucharzik T, Maaser C, Luger A, Kagnoff M, Mayer L, Targan S, Domschke W.** 2006. Recent understanding of IBD pathogenesis: implications for future therapies. *Inflamm Bowel Dis* 12:1068-1083.
102. **Kunitake H, Hodin R, Shellito PC, Sands BE, Korzenik J, Bordeianou L.** 2008. Perioperative Treatment with Infliximab in Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis is Not Associated with an Increased Rate of Postoperative Complications. *J Gastrointest Surg*.
103. **Laharie D, Salzmann M, Boubeker H, Richy F, Amouretti M, Quinton A, Couzigou P, Lamouliatte H, Zerbib F.** 2005. Predictors of response to infliximab in luminal Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 29:145-149.
104. **Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, David G, Pandur T, Balogh M, Fischer S, Varga P, Lakatos PL.** 2006. Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: results of a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 12:205-211.
105. **Larson DW, Pemberton JH.** 2004. Current concepts and controversies in surgery for IBD. *Gastroenterology* 126:1611-1619.

106. **Laukoetter MG, Nava P, Nusrat A.** 2008. Role of the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 14:401-407.
107. **Lees CW, Ali AI, Thompson AI, Ho GT, Forsythe RO, Marquez L, Cochrane CJ, Aitken S, Fennell J, Rogers P, Shand AG, Penman ID, Palmer KR, Wilson DC, Arnott ID, Satsangi J.** 2009. The safety profile of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease in clinical practice: analysis of 620 patient-years follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 29:286-297.
108. **Leijonmarck CE, Persson PG, Hellers G.** 1990. Factors affecting colectomy rate in ulcerative colitis: an epidemiologic study. *Gut* 31:329-333.
109. **Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W.** 2006. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 130:940-987.
110. **Lichtiger S, Present DH.** 1990. Preliminary report: cyclosporin in treatment of severe active ulcerative colitis. *Lancet* 336:16-19.
111. **Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S.** 1994. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 330:1841-1845.
112. **Lindberg E, Tysk C, Andersson K, Jarnerot G.** 1988. Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. *Gut* 29:352-357.
113. **Liu Y, Helms C, Liao W, Zaba LC, Duan S, Gardner J, Wise C, Miner A, Malloy MJ, Pullinger CR, Kane JP, Saccone S, Worthington J, Bruce I, Kwok PY, Menter A, Krueger J, Barton A, Saccone NL, Bowcock AM.** 2008. A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PLoS Genet* 4:e1000041.
114. **Ljung T, Karlen P, Schmidt D, Hellstrom PM, Lapidus A, Janczewska I, Sjoqvist U, Lofberg R.** 2004. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut* 53:849-853.
115. **Loftus EV, Jr.** 2004. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 126:1504-1517.
116. **Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, Cohen RD, Hanson K, Terdiman JP, Binion DG.** 2005. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 21:733-738.
117. **Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S.** 2006. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 81:1462-1471.
118. **Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, Antoni C, Leeb B, Elliott MJ, Woody JN, Schaible TF, Feldmann M.** 1998. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 41:1552-1563.
119. **Marquez A, Orozco G, Martinez A, Palomino-Morales R, Fernandez-Arquero M, Mendoza JL, Taxonera C, Diaz-Rubio M, Gomez-Garcia M, Nieto A, Lopez-Nevot MA, de la Concha EG, Martin J, Urcelay E.** 2009. Novel

- Association of the Interleukin 2-Interleukin 21 Region With Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*.
120. **Mate-Jimenez J, Hermida C, Cantero-Perona J, Moreno-Otero R.** 2000. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 12:1227-1233.
121. **Mawdsley JE, Rampton DS.** 2005. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut* 54:1481-1491.
122. **Mudter J, Neurath MF.** 2007. Apoptosis of T cells and the control of inflammatory bowel disease: therapeutic implications. *Gut* 56:293-303.
123. **Neunlist M, Aubert P, Toquet C, Oreshkova T, Barouk J, Lehur PA, Schemann M, Galmiche JP.** 2003. Changes in chemical coding of myenteric neurones in ulcerative colitis. *Gut* 52:84-90.
124. **Ng SC, Kamm MA.** 2008. Review article: new drug formulations, chemical entities and therapeutic approaches for the management of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 28:815-829.
125. **Nguyen GC, Sam J.** 2008. Rising Prevalence of Venous Thromboembolism and Its Impact on Mortality Among Hospitalized Inflammatory Bowel Disease Patients. *Am J Gastroenterol*.
126. **Nikolaus S, Raedler A, Kuhbacher T, Sfikas N, Folsch UR, Schreiber S.** 2000. Mechanisms in failure of infliximab for Crohn's disease. *Lancet* 356:1475-1479.
127. **Nikolaus S, Schreiber S.** 2007. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 133:1670-1689.
128. **Niv Y, Abuksis G, Fraser GM.** 2000. Epidemiology of ulcerative colitis in Israel: a survey of Israeli kibbutz settlements. *Am J Gastroenterol* 95:693-698.
129. **Nurieva R, Yang XO, Martinez G, Zhang Y, Panopoulos AD, Ma L, Schluns K, Tian Q, Watowich SS, Jetten AM, Dong C.** 2007. Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature* 448:480-483.
130. **O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, Montaner B, Xu YZ, Harwood CA, McGregor JM, Walker SL, Hanaoka F, Karran P.** 2005. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 309:1871-1874.
131. **Ochsenkuhn T, Sackmann M, Goke B.** 2003. [Inflammatory bowel diseases (IBD) -- critical discussion of etiology, pathogenesis, diagnostics, and therapy]. *Radioloe* 43:1-8.
132. **Ochsenkuhn T, Sackmann M, Goke B.** 2004. Infliximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16:1167-1171.
133. **Ochsenkuhn T, Tillack C, Stepp H, Diebold J, Ott SJ, Baumgartner R, Brand S, Goke B, Sackmann M.** 2006. Low frequency of colorectal dysplasia in patients with long-standing inflammatory bowel disease colitis: detection by fluorescence endoscopy. *Endoscopy* 38:477-482.
134. **Olives JP, Breton A, Hugot JP, Oksman F, Johannet C, Ghisolfi J, Navarro J, Cezard JP.** 1997. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in children with

- inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic value. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 25:142-148.
135. **Oren R, Arber N, Odes S, Moshkowitz M, Keter D, Pomeranz I, Ron Y, Reisfeld I, Broide E, Lavy A, Fich A, Eliakim R, Patz J, Bardan E, Villa Y, Gilat T.** 1996. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology* 110:1416-1421.
136. **Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO.** 2000. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 35:1075-1081.
137. **Oussalah A, Laclotte C, Chevaux JB, Bensenane M, Babouri A, Serre AA, Boucekkine T, Roblin X, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L.** 2008. Long-term outcome of adalimumab therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: a single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 28:966-972.
138. **Paoluzi OA, Pica R, Marcheggiano A, Crispino P, Iacopini F, Iannoni C, Rivera M, Paoluzi P.** 2002. Azathioprine or methotrexate in the treatment of patients with steroid-dependent or steroid-resistant ulcerative colitis: results of an open-label study on efficacy and tolerability in inducing and maintaining remission. *Aliment Pharmacol Ther* 16:1751-1759.
139. **Papadakis KA, Targan SR.** 2000. Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. *Gastroenterology* 119:1148-1157.
140. **Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner BA, Brzezinski A.** 2002. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 123:707-713.
141. **Perrett CM, Walker SL, O'Donovan P, Warwick J, Harwood CA, Karran P, McGregor JM.** 2008. Azathioprine treatment photosensitizes human skin to ultraviolet A radiation. *Br J Dermatol* 159:198-204.
142. **Peyrin-Biroulet L, Laclotte C, Roblin X, Bigard MA.** 2007. Adalimumab induction therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. *World J Gastroenterol* 13:2328-2332.
143. **Pierik M, Rutgeerts P, Vlietinck R, Vermeire S.** 2006. Pharmacogenetics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 12:3657-3667.
144. **Podolsky DK.** 2002. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 347:417-429.
145. **Potthast S, Rieber A, Von Tirpitz C, Wruck D, Adler G, Brambs HJ.** 2002. Ultrasound and magnetic resonance imaging in Crohn's disease: a comparison. *Eur Radiol* 12:1416-1422.
146. **Powell FC, Su WP, Perry HO.** 1996. Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol* 34:395-409; quiz 410-392.
147. **Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, Kuhbacher T, Ghosh S, Arnott ID, Forbes A.** 2003. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* 52:998-1002.
148. **Reinisch W, Sandborn W., Hommes D., D'Haens G., Hanauer S., Schreiber S., Panaccione R., Fedorak R., Tighe M., Huang B., Lazar A.** 2010. Adalimumab for Induction of Clinical Remission in Moderately to Severely Active Ulcerative

- Colitis. European Crohn and Colitis Organisation. *Journal of Crohn's and Colitis*:3-12.
149. **Reinisch W, Sandborn WJ, Bala M, Yan S, Feagan BG, Rutgeerts P, Radford-Smith G, Xu S, Eisenberg D, Olson A, Colombel JF.** 2007. Response and remission are associated with improved quality of life, employment and disability status, hours worked, and productivity of patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 13:1135-1140.
150. **Ritz MA, Jost R.** 2001. Severe pneumococcal pneumonia following treatment with infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 7:327.
151. **Roses RE, Rombeau JL.** 2008. Recent trends in the surgical management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 14:408-412.
152. **Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L.** 2007. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)* 46:695-698.
153. **Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, Dubinsky M, Braun J, Seidman EG.** 1998. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 115:822-829.
154. **Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, Geboes K, Vantrappen G.** 1994. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 106:1251-1253.
155. **Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, Mayer L, Van Hogenzand RA, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Van Deventer SJ.** 1999. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 117:761-769.
156. **Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Hanauer SB.** 2004. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 126:402-413.
157. **Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF.** 2005. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 353:2462-2476.
158. **Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S.** 2004. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 126:1593-1610.
159. **Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G.** 2007. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: impossible ideal or therapeutic target? *Gut* 56:453-455.
160. **Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, Williams C, Price A, Talbot I, Forbes A.** 2004. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 126:451-459.
161. **Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C.** 2000. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*:CD000545.

162. **Sandborn WJ.** 2003. Preventing antibodies to infliximab in patients with Crohn's disease: optimize not immunize. *Gastroenterology* 124:1140-1145.
163. **Sandborn WJ, Kamm MA, Lichtenstein GR, Lyne A, Butler T, Joseph RE.** 2007. MMX Multi Matrix System mesalazine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a combined analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 26:205-215.
164. **Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Lu J, Horgan K, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF.** 2009. Colectomy Rate Comparison After Treatment of Ulcerative Colitis With Placebo or Infliximab. *Gastroenterology* 137(4):1250-1260.
165. **Sauerbrei W, Meier-Hirmer C., Benner A., Royston P.** 2006. Multivariable regression model building by using fractional polynomials: Description of SAS, STATA and R programs. *Computational Statistics & Data Analysis* 50:3464-3485.
166. **Sauerbrei W, Royston P.** 1999. Building multivariable prognostic and diagnostic models: transformation of the predictors by using fractional polynomials. *J Roy Statist Soc* 162:71-94.
167. **Sauerbrei W, Royston P.** 2002. Corrigendum: building multivariable prognostic and diagnostic models: transformation of the predictors by using fractional polynomials. *J Roy Statist Soc* 162:399-400.
168. **Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghrayeb J.** 1995. Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine* 7:251-259.
169. **Schluender SJ, Ippoliti A, Dubinsky M, Vasiliauskas EA, Papadakis KA, Mei L, Targan SR, Fleshner PR.** 2007. Does infliximab influence surgical morbidity of ileal pouch-anal anastomosis in patients with ulcerative colitis? *Dis Colon Rectum* 50:1747-1753.
170. **Schmitz H, Barmeyer C, Fromm M, Runkel N, Foss HD, Bentzel CJ, Riecken EO, Schulzke JD.** 1999. Altered tight junction structure contributes to the impaired epithelial barrier function in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 116:301-309.
171. **Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Renzulli P, Seibold F.** 2009. Ulcerative colitis: Correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, c-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis.*
172. **Scholmerich J.** 2004. Review article: systemic and topical steroids in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 20 Suppl 4:66-74.
173. **Schreiber S, Kamm MA, Lichtenstein GR.** 2008. Mesalamine with MMX technology for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2:299-314.
174. **Schreyer AG, Rath HC, Kikinis R, Volk M, Scholmerich J, Feuerbach S, Rogler G, Seitz J, Herfarth H.** 2005. Comparison of magnetic resonance imaging colonography with conventional colonoscopy for the assessment of intestinal inflammation in patients with inflammatory bowel disease: a feasibility study. *Gut* 54:250-256.

175. **Schreyer AG, Scheibl K, Heiss P, Feuerbach S, Seitz J, Herfarth H.** 2006. MR colonography in inflammatory bowel disease. *Abdom Imaging* 31:302-307.
176. **Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM.** 1987. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 317:1625-1629.
177. **Seiderer J, Goke B, Ochsenkuhn T.** 2004. Safety aspects of infliximab in inflammatory bowel disease patients. A retrospective cohort study in 100 patients of a German University Hospital. *Digestion* 70:3-9.
178. **Seiderer J, Schnitzler F., Brand S., Tillack C., Göke B. and Ochsenkühn T.** 2005. Infliximab zur Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. *Deutsches Ärzteblatt*:828-833.
179. **Shen B, Remzi FH, Lavery IC, Lashner BA, Fazio VW.** 2008. A proposed classification of ileal pouch disorders and associated complications after restorative proctocolectomy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6:145-158; quiz 124.
180. **Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus Jr EV, Pena AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF.** 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. *Can J Gastroenterol* 19 Suppl A:5-36.
181. **Singleton JW, Law DH, Kelley ML, Jr., Mekhjian HS, Sturdevant RA.** 1979. National Cooperative Crohn's Disease Study: adverse reactions to study drugs. *Gastroenterology* 77:870-882.
182. **Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, Cooper JD, Downes K, Yang JH, Howson JM, Stevens H, McManus R, Wijmenga C, Heap GA, Dubois PC, Clayton DG, Hunt KA, van Heel DA, Todd JA.** 2008. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med* 359:2767-2777.
183. **Soderholm JD, Olaison G, Peterson KH, Franzen LE, Lindmark T, Wiren M, Tagesson C, Sjodahl R.** 2002. Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease. *Gut* 50:307-313.
184. **Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ.** 1991. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* 100:143-149.
185. **Sonnenberg A, Wasserman IH.** 1991. Epidemiology of inflammatory bowel disease among U.S. military veterans. *Gastroenterology* 101:122-130.
186. **Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J, Lepage P, Raedler A, Schreiber S.** 2008. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 14:968-976.
187. **Srinivasan R.** 2001. Infliximab treatment and pregnancy outcome in active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 96:2274-2275.
188. **Stallhofer J GJ, Ripke S, Wetzke M, Pfenning S, Klein W, Epplen JT, Griga T, Schiemann u, Lacher M, Koletko S, Folwaczny M, Lohse P, Göke B, Ochsenkühn T, Müller-Myhsak B, Brand S.** 2008. Novel genetic risk markers for ulcerative colitis in the chromosome 4q27 region harboring IL2 and IL21

- suggest a common genetic background for ulcerative colitis and celiac disease. *Gut* 92.
189. **Stange EF, Travis SP.** 2008. The European consensus on ulcerative colitis: new horizons? *Gut* 57:1029-1031.
190. **Su C, Lichtenstein GR.** 2005. Are there predictors of Remicade treatment success or failure? *Adv Drug Deliv Rev* 57:237-245.
191. **Su C, Salzberg BA, Lewis JD, Deren JJ, Kornbluth A, Katzka DA, Stein RB, Adler DR, Lichtenstein GR.** 2002. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 97:2577-2584.
192. **Taylor KD, Plevy SE, Yang H, Landers CJ, Barry MJ, Rotter JI, Targan SR.** 2001. ANCA pattern and LTA haplotype relationship to clinical responses to anti-TNF antibody treatment in Crohn's disease. *Gastroenterology* 120:1347-1355.
193. **ten Hove T, van Montfrans C, Peppelenbosch MP, van Deventer SJ.** 2002. Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut* 50:206-211.
194. **Terg R, Sambuelli A, Coronel E, Mazzuco J, Cartier M, Negreira S, Munoz A, Gil A, Miguez C, Huernos S, Romero G, Goncalvez S, Levi D, Abecasis R.** 2008. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis and the risk of developing malignancies. A large prospective study. *Acta Gastroenterol Latinoam* 38:26-33.
195. **Tulchinsky H, Hawley PR, Nicholls J.** 2003. Long-term failure after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Ann Surg* 238:229-234.
196. **Tuvlin JA, Raza SS, Bracamonte S, Julian C, Hanauer SB, Nicolae DL, King AC, Cho JH.** 2007. Smoking and inflammatory bowel disease: trends in familial and sporadic cohorts. *Inflamm Bowel Dis* 13:573-579.
197. **Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B.** 1988. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 29:990-996.
198. **Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, Arts J, D'Hoore A, Penninckx F, Rutgeerts P.** 2003. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 125:1025-1031.
199. **van der Heide F, Dijkstra G, Porte RJ, Kleibeuker JH, Haagsma EB.** 2009. Smoking behavior in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 15:648-655.
200. **van Heel DA, Franke L, Hunt KA, Gwilliam R, Zhernakova A, Inouye M, Wapenaar MC, Barnardo MC, Bethel G, Holmes GK, Feighery C, Jewell D, Kelleher D, Kumar P, Travis S, Walters JR, Sanders DS, Howdle P, Swift J, Playford RJ, McLaren WM, Mearin ML, Mulder CJ, McManus R, McGinnis R, Cardon LR, Deloukas P, Wijmenga C.** 2007. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. *Nat Genet* 39:827-829.
201. **Van Limbergen J, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J.** 2007. The genetics of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 102:2820-2831.

202. **van Staa TP, Card T, Logan RF, Leufkens HG.** 2005. 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut* 54:1573-1578.
203. **Vasiliauskas EA, Kam LY, Karp LC, Gaiennie J, Yang H, Targan SR.** 2000. Marker antibody expression stratifies Crohn's disease into immunologically homogeneous subgroups with distinct clinical characteristics. *Gut* 47:487-496.
204. **Vasiliauskas EA, Plevy SE, Landers CJ, Binder SW, Ferguson DM, Yang H, Rotter JI, Vidrich A, Targan SR.** 1996. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Crohn's disease define a clinical subgroup. *Gastroenterology* 110:1810-1819.
205. **Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM.** 2005. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 100:1345-1353.
206. **Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, Locksley RM, Stockinger B.** 2006. TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity* 24:179-189.
207. **Vermeire S, Louis E, Carbonez A, Van Assche G, Noman M, Belaiche J, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P, Fiasse R, Pelckmans P, Reynaert H, D'Haens G, Rutgeerts P.** 2002. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 97:2357-2363.
208. **Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** 2006. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 55:426-431.
209. **Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** 2009. Serum sickness, encephalitis and other complications of anti-cytokine therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 23:101-112.
210. **Wendling D, Streit G, Toussirot E, Prati C.** 2008. Herpes zoster in patients taking TNFalpha antagonists for chronic inflammatory joint disease. *Joint Bone Spine*.
211. **Willert RP, Lawrence IC.** 2008. Use of infliximab in the prevention and delay of colectomy in severe steroid dependant and refractory ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 14:2544-2549.
212. **Wittekind C, Rogler G.** 2004. [Ulcerative colitis. Histological diagnosis]. *Z Gastroenterol* 42:992-994.
213. **Xiang JY, Ouyang Q, Li GD, Xiao NP.** 2008. Clinical value of fecal calprotectin in determining disease activity of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 14:53-57.
214. **Xie J, Itzkowitz SH.** 2008. Cancer in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 14:378-389.
215. **Yu ED, Shao Z, Shen B.** 2007. Pouchitis. *World J Gastroenterol* 13:5598-5604.
216. **Zhernakova A, Alizadeh BZ, Bevova M, van Leeuwen MA, Coenen MJ, Franke B, Franke L, Posthumus MD, van Heel DA, van der Steege G, Radstake TR, Barrera P, Roep BO, Koeleman BP, Wijmenga C.** 2007. Novel association in chromosome 4q27 region with rheumatoid arthritis and confirmation

of type 1 diabetes point to a general risk locus for autoimmune diseases. *Am J Hum Genet* 81:1284-1288.

11 Anhang

Anhang 1: *IL23R* Genotypen und klinisches Ansprechen auf Infliximab 132

Anhang 2: *IL2/IL21* Genotypen und klinisches Ansprechen auf Infliximab 134

Anhang 1: *IL23R* Genotypen und klinisches Ansprechen auf Infliximab

<i>IL23R</i> SNP	Genotyp (%)			p-Wert	
	-/-	+/-	+/+	-/-	-/-
				vs.	vs.
			+/- & +/+	+/+	
rs1004819					
Ansprechen auf IFX (n=42)	16 (47.1)	18 (54.5)	8 (72.7)	0.362	0.177
Kein Ansprechen auf IFX (n=36)	18 (52.9)	15 (45.5)	3 (27.3)		
rs7517847					
Ansprechen auf IFX (n=43)	19 (57.6)	21 (56.8)	3 (37.5)	0.819	0.436
Kein Ansprechen auf IFX (n=35)	14 (42.4)	16 (43.2)	5 (62.5)		
rs10489629					
Ansprechen auf IFX (n=43)	19 (61.3)	19 (54.3)	5 (41.7)	0.486	0.314
Kein Ansprechen auf IFX (n=35)	12 (38.7)	16 (45.7)	7 (58.3)		
rs2201841					
Ansprechen auf IFX (n=43)	20 (52.6)	16 (50.0)	7 (87.5)	0.820	0.115
Kein Ansprechen auf IFX (n=35)	18 (47.4)	16 (50.0)	1 (12.5)		
rs11465804					
Ansprechen auf IFX (n=43)	41 (56.2)	2 (40.0)	0 (0.0)	0.403	0.446

Kein Ansprechen auf IFX (n=36) 32 (43.8) 3 (60.0) 1 (100.0)

rs11209026 / R381Q

Ansprechen auf IFX (n=43) 41 (56.2) 2 (40.0) 0 (0.0) 0.652 1.000

Kein Ansprechen auf IFX (n=35) 32 (43.8) 3 (60.0) 0 (0.0)

rs1343151

Ansprechen auf IFX (n=43) 24 (57.1) 18 (56.3) 1 (20.0) 0.655 0.171

Kein Ansprechen auf IFX (n=36) 18 (42.9) 14 (43.7) 4 (80.0)

rs10889677

Ansprechen auf IFX (n=43) 19 (52.8) 17 (50.0) 7 (87.5) 0.820 0.115

Kein Ansprechen auf IFX (n=35) 17 (47.2) 17 (50.0) 1 (12.5)

rs11209032

Ansprechen auf IFX (n=43) 16 (48.5) 21 (56.8) 5 (71.4) 0.368 0.412

Kein Ansprechen auf IFX (n=35) 17 (51.5) 16 (43.2) 2 (28.6)

rs1495965

Ansprechen auf IFX (n=43) 11 (55.0) 21 (51.2) 11 (64.7) 1.000 0.738

Kein Ansprechen auf IFX (n=35) 9 (45.0) 20 (48.8) 6 (35.3)

Anhang 2: IL2/IL21 Genotypen und klinisches Ansprechen auf Infliximab

IL2/IL21 SNP	Genotyp (%)			p-Wert	
	-/-	+/-	+/+	-/-	-/-
				vs.	vs.
				+/- & +/+	+/+
rs13151961					
Ansprechen auf IFX (n=44)	31 (52.5)	13 (65.0)	0 (0.0)	0.437	1.000
Kein Ansprechen auf IFX (n=35)	28 (47.4)	7 (35.0)	0 (0.0)		
rs13119723					
Ansprechen auf IFX (n=44)	24 (57.1)	17 (50.0)	3 (100.0)	0.823	0.264
Kein Ansprechen auf IFX (n=35)	18 (42.9)	17 (50.0)	0 (0.0)		
rs6822844					
Ansprechen auf IFX (n=44)	32 (52.5)	12 (66.7)	0 (0.0)	0.419	1.000
Kein Ansprechen auf IFX (n=35)	29 (47.5)	6 (33.3)	0 (0.0)		
rs6840978					
Ansprechen auf IFX (n=44)	30 (55.6)	12 (52.2)	2 (100.0)	1.000	0.501
Kein Ansprechen auf IFX (n=35)	24 (44.4)	11 (47.8)	0 (0.0)		

12 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn PD Dr. med. Thomas Ochsenkühn für die Überlassung des Themas und für sein tiefgreifendes und kontinuierliches Engagement bei der Betreuung meiner Arbeit. Aus seiner kritischen und motivierten Art heraus entstanden viele Impulse und schufen ein produktives und nachhaltiges Arbeitsumfeld.

Außerdem möchte ich mich besonders bei Herrn Matthias Jürgens für seine engagierte, sehr gewissenhafte und überaus kollegiale Betreuung meiner Doktorarbeit bedanken. Trotz der örtlichen Distanz stand er mir immer zur jeder Zeit für meine Fragen zur Verfügung. Seine Ratschläge und sein persönlicher Bezug trugen zum Gelingen meiner Arbeit entscheidend bei.

Darüber hinaus gilt mein Dank der Arbeitsgruppe um Herrn PD Dr. med. Thomas Ochsenkühn (vor allem Herrn PD Dr. med. Stephan Brand, Frau Dr. med. Maria Weidinger, Frau PD Dr. med. Julia Seiderer-Nack, Frau Dr. med. Cornelia Tillack-Schreiber, Herr Dr. med. Fabian Schnitzler und Frau Simone Pfennig) für die gute Zusammenarbeit und Diskussionsbereitschaft. Besonders hervorheben möchte ich Frau Johanna Wagner, durch deren Arbeit im Labor die Ergebnisse im Bereich der Genetik nicht möglich gewesen wären.

Auch möchte ich mich bei den Schwestern der CED-Ambulanz der Medizinischen Klinik und Medizinischen Poliklinik II des Klinikums Großhadern bedanken. Sie hatten immer ein offenes Ohr für meine Fragen und zeigten sich überaus hilfsbereit.

Herrn Prof. Dr. med. Burkhard Göke danke ich, dass ich meine Arbeit in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II durchführen durfte.

Herrn Rüdiger Laubender vom ibe der LMU danke ich für seine Hilfe bei der Regressionsanalyse.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Peter Kremser, der mich in die Statistik eingeführt hat.

Zudem danke ich meiner Familie für ihre seelische und moralische Unterstützung. Vor allem meinen Vater und meiner Schwester Elisabeth danke ich für das Korrekturlesen.

Meinem Freund und seinem Bruder Georg gilt mein Dank für ihre kompromisslose Unterstützung und für ihre große Hilfe bei Behebung von meinen Computerproblemen.