

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktorin: Prof. Dr. med. Julia Mayerle

**Einfluss einer Therapie mit Thiopurinen und anti-TNF-alpha-  
Antikörpern auf die Malignomentstehung bei chronisch entzündlichen  
Darmerkrankungen**

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

vorgelegt von  
Anni Steinborn

aus Hameln  
2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Ochsenkühn  
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Eigler  
Prof. Dr. med. Max Schnurr  
Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Florian Beigel  
Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 25.07.2019

## **Publikationen**

Teile dieser Dissertation wurden in folgenden Publikationen veröffentlicht:

Risk of malignancies in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines or anti-TNF alpha antibodies.

Beigel F, Steinborn A, Schnitzler F, Tillack C, Breiteneicher S, John JM, Van Steen K, Laubender RP, Göke B, Seiderer J, Brand S, Ochsenkühn T.

*Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014 Jul;23(7):735-44.

## **Vorträge/ Kongressbeiträge:**

Mündliche Präsentation bei der United European Gastroenterology Week (UEGW) 2011 in Stockholm, veröffentlicht in *Gut* Oct 2011, 60, Suppl. 3, A35, OP 147.

Mündliche Poster-Präsentation beim 6. ECCO-Kongress in Dublin, veröffentlicht in *JCC* Feb 2011, Vol. 5, Issue 1, S134, P293.

Poster-Präsentation bei der Digestive Disease Week (DDW) 2011 in Chicago, veröffentlicht in *Gastroenterology* 2011, 140, (5), Suppl. 1, S773.

## Inhaltsverzeichnis

Publikationen .....	3
Inhaltsverzeichnis .....	4
1. Einleitung.....	6
1.1. Definition chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) .....	6
1.2. Epidemiologie der CED .....	7
1.3. Ätiologie und Pathogenese der CED.....	7
1.3.1 Immunologie.....	10
1.4. Klinische Symptomatik und Diagnostik der CED .....	13
1.4.1 Morbus Crohn.....	13
1.4.2 Colitis ulcerosa .....	14
1.4.3 Komplikationen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen.....	16
1.4.4 Diagnostik chronisch entzündlicher Darmerkrankungen .....	16
1.5. Therapie der CED.....	17
1.5.1 Medikamentöse Therapie .....	19
Aminosalicylate.....	19
Immunsuppressiva.....	21
Anti-TNF-alpha-Antikörper .....	26
Integrin-Rezeptor-Antagonisten .....	31
Interleukin-Inhibitoren.....	32
1.5.2 Chirurgische Therapiemaßnahmen.....	32
Morbus Crohn.....	32
Colitis ulcerosa .....	33
2. Zielsetzung.....	35
3. Material und Methoden .....	37
3.1. Studienkohorte .....	37
3.2. Datenerhebung .....	39
3.3. Statistische Auswertung .....	40
4. Ergebnisse.....	42
4.1. Beschreibung der Studienpopulation .....	42
4.2. Demographische Daten .....	43
4.3 Medikamentöse Therapie der Studiengruppen.....	46
4.3.1. Immunsuppressive Therapie.....	46
4.3.2. Therapie mit anti-TNF-alpha-Antikörpern.....	46
4.4 Prävalenz maligner Erkrankungen in beiden Gruppen .....	47
4.5. Malignomarten .....	48

4.6. Prädiktoren für die Entwicklung von Malignomen.....	50
5. Diskussion .....	56
5.1. Erhöhte Prävalenz maligner Erkrankungen unter immunsuppressiver Therapie.....	57
5.2. Alter und Dauer der Therapie als Prädiktoren für die Malignomraten .....	63
6. Zusammenfassung und klinischer Ausblick.....	81
7. Literaturverzeichnis .....	83
8. Abbildungsverzeichnis .....	106
9. Abkürzungsverzeichnis .....	107
Anhang.....	110
Danksagung.....	113
Eidesstattliche Versicherung.....	114

## 1. Einleitung

### 1.1. Definition chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED)

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa repräsentieren die zwei Haupttypen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen <sup>[21]</sup>. Sie zeichnen sich durch einen chronisch intermittierenden oder einen progressiven Entzündungszustand aus, der den gesamten Magen-Darm-Trakt betreffen kann <sup>[129]</sup>. Beide Erkrankungen ähneln einander so sehr, dass sie teilweise nicht einmal pathologisch voneinander abgegrenzt werden können (Colitis indeterminata). Dennoch unterscheiden sie sich ausreichend voneinander, sodass man sie als unterschiedliche Entitäten betrachten kann <sup>[127]</sup>.

Die Colitis ulcerosa ist charakterisiert durch eine nicht-transmurale Entzündung der Mukosa und Submukosa, die auf das Kolon begrenzt ist <sup>[23, 132]</sup>. Sie beginnt stets am Rektum und breitet sich kontinuierlich nach proximal aus <sup>[190]</sup>. Je nach Befallsmuster spricht man von einer Proktitis, einer Linksseitenkolitis (mit Sigmabeteiligung und mit oder ohne Beteiligung des Kolon descendens) oder einer Pankolitis <sup>[23]</sup>. Zusätzlich tritt bei ca. 10-20 % der Colitis ulcerosa-Patienten eine Beteiligung des terminalen Ileums im Sinne einer Backwash-Ileitis auf <sup>[190]</sup>.

Im Gegensatz dazu ist der Morbus Crohn durch eine transmurale Entzündung gekennzeichnet, die den gesamten Gastrointestinaltrakt vom Mund bis zum Anus befallen kann und sich diskontinuierlich ausbreitet. Fisteln, Abszesse und Strikturen treten im Vergleich zur Colitis ulcerosa häufiger auf <sup>[190]</sup>.

Der häufigste Manifestationsort ist das terminale Ileum und der ileozökale Übergang, wo zum Zeitpunkt der Diagnose bei ca. 47 % der Crohn-Patienten ein Befall festgestellt werden kann.

Beide Erkrankungen sind außerdem mit einer Vielzahl extraintestinaler Manifestationen assoziiert, wobei am häufigsten Gelenke, Augen, Haut und das Gallengangssystem betroffen sind <sup>[2, 9]</sup>.

## **1.2. Epidemiologie der CED**

Die Inzidenz chronisch entzündlicher Darmerkrankungen steigt weltweit, wobei sich deutliche geographische Unterschiede zeigen. So ist die Inzidenz in Westeuropa doppelt so hoch wie in Osteuropa <sup>[43]</sup>. Noch deutlicher konnte der Unterschied zwischen Norden und Süden aufgezeigt werden <sup>[127]</sup>.

Allgemein lässt sich feststellen, dass die höchsten Inzidenz- und Prävalenzraten in Nordeuropa und Nordamerika bestehen, während chronisch entzündliche Darmerkrankungen in Entwicklungsländern seltener auftreten <sup>[43]</sup>.

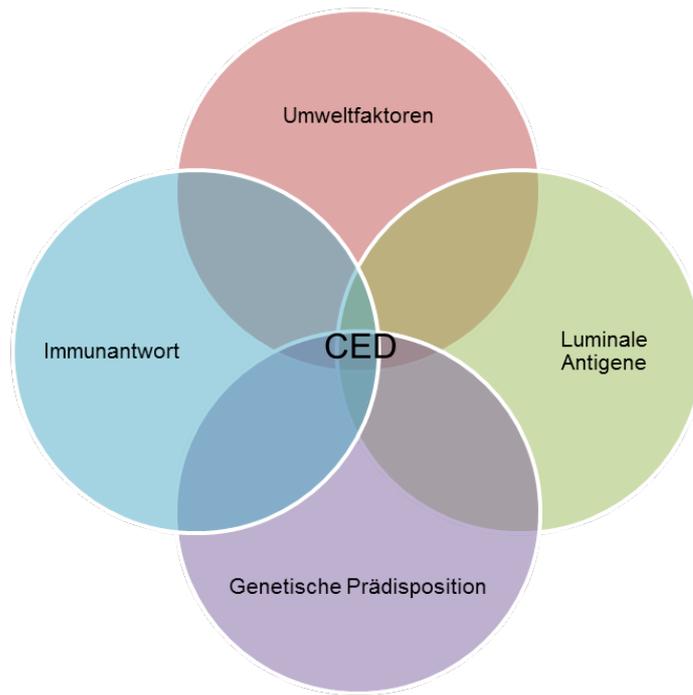
Aktuell zeigt sich jedoch auch ein Anstieg der Inzidenzraten in Asien und in anderen Entwicklungsländern, was vermuten lässt, dass der Lebensstil sowie Umweltfaktoren wichtige Cofaktoren in der Entwicklung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen darstellen <sup>[211]</sup>.

Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass sich bei Migration von einem Niedrigprävalenzgebiet in ein Hochprävalenzgebiet das persönliche Risiko an einer CED zu erkranken erhöhte <sup>[211]</sup>.

Zusätzlich fiel jedoch auf, dass unabhängig vom Wohnort vor allem Kaukasier und Menschen jüdischer Herkunft häufiger an einer CED erkranken als die Normalbevölkerung <sup>[127, 265]</sup>, was darauf schließen lässt, dass zusätzlich zu den Umweltfaktoren auch die Genetik eine wichtige Rolle in der Entwicklung einer CED spielt.

## **1.3. Ätiologie und Pathogenese der CED**

Die Ätiologie sowie die Pathogenese der CED sind bisher nicht vollständig geklärt, zusammenfassend besteht eine anhaltende Aktivierung der Darmschleimhaut als Ergebnis des Einflusses verschiedener genetischer und umweltbedingter Faktoren, die schließlich das Erscheinungsbild der CED ausmacht <sup>[210]</sup>.



**Abbildung 1** Interaktion verschiedener Faktoren bei der Entstehung einer CED, nach Sartor et al.<sup>[240]</sup>.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass sich die Inzidenzraten sowohl des Morbus Crohn als auch der Colitis ulcerosa bei Migration in ein Land bzw. in eine Region mit einem höheren Entwicklungsstandard ebenfalls erhöhen<sup>[185, 302]</sup>.

Zusätzlich zeigen sich relativ geringe Konkordanzraten bei eineiigen Zwillingen. Zwillingsgeschwister eines Morbus Crohn-Patienten erkranken laut Halfvarson et al. in nur ca. 50% der Fälle ebenfalls, während bei Zwillingsgeschwistern von Colitis ulcerosa-Patienten sogar nur in 10% betroffen sind<sup>[96]</sup>.

Diese Tatsachen lassen darauf schließen, dass Umweltfaktoren eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer CED spielen.

In Studien konnte gezeigt werden, dass chronischer Stress, Depressionen, Ernährung, gastrointestinale Infektionen, die Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika, ein höherer Hygienestandard sowie Rauchen einen Einfluss auf die Entstehung sowie die Rezidivwahrscheinlichkeit von CED haben<sup>[21, 89, 155, 168]</sup>.

Beim Morbus Crohn etwa konnte nachgewiesen werden, dass Rauchen einen Risikofaktor in der Entwicklung sowie in der Unterhaltung der Erkrankung darstellt<sup>[190]</sup>. Im Gegensatz dazu zeigt aktives Rauchen bei der Colitis ulcerosa einen protektiven Effekt im Hinblick auf die Entwicklung sowie den Schweregrad der Erkrankung<sup>[164]</sup>, während Ex-Raucher

sogar ein 70% höheres Risiko haben an einer Colitis ulcerosa zu erkranken als aktive Raucher<sup>[37]</sup>.

Zudem scheint die Darmflora einen großen Einfluss auf die Entstehung einer CED zu haben. So treten chronisch entzündliche Darmerkrankungen gehäuft nach gastrointestinalen Infekten auf und bei CED-Patienten lassen sich im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung eine vermehrte Anzahl von Schleimhautbakterien finden, deren Anzahl mit der Schwere der Erkrankung noch zunimmt<sup>[21]</sup>.

So können pathogene oder in ihrer Funktion veränderte kommensale Bakterien mit einer erhöhten Adhärenz an die Mukosa durch Invasion und intrazelluläre Persistenz pathogene T-Zellen aktivieren und eine chronische intestinale Entzündung herbeiführen<sup>[200]</sup>.

Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass Mäuse und Ratten nur bei Vorhandensein einer luminalen Flora Kolitiden entwickelten und auch bei Tieren, die eine durch Mutation hervorgerufene genetisch erhöhte Anfälligkeit gegenüber Entzündungen besaßen, keine Kolitis in keimfreier Umgebung auftrat<sup>[190, 219]</sup>.

Zudem zeigte sich, dass eine Appendektomie wohl einen protektiven Effekt auf die Entwicklung einer Colitis ulcerosa hat<sup>[6]</sup>, während beim Morbus Crohn das Gegenteil vermutet wird. Hier zeigten die Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Strikturen nach Appendektomie<sup>[7, 62]</sup>.

Wie bereits oben erwähnt, treten CED in bestimmten Bevölkerungsgruppen häufiger auf als bei der Normalbevölkerung<sup>[127, 265]</sup>. Es zeigte sich zusätzlich, dass das persönliche Erkrankungsrisiko steigt, falls ein Verwandter, vor allem ersten Grades, an einer CED leidet. Eineiige Zwillinge erkranken signifikant häufiger gleichzeitig als zweieiige Zwillinge. Das höchste Erkrankungsrisiko ergibt sich für Personen, bei denen beide Elternteile von einer CED betroffen waren (>30%)<sup>[97, 286]</sup>.

Diese epidemiologischen Untersuchungen legen den Verdacht nahe, dass CED eine genetische Basis haben, wobei der Einfluss der Gene beim Morbus Crohn ausgeprägter zu sein scheint als bei der Colitis ulcerosa<sup>[97, 127, 240]</sup>.

Es wird davon ausgegangen, dass die zugrunde liegenden Gene, die mit der Entwicklung einer CED assoziiert sind, einige wichtige biologische Funktionen, wie die Immunregulation, die Intaktheit der mukosalen Barriere, die zelluläre Homöostase sowie die Clearance von Bakterien, regulieren<sup>[240]</sup>.

In Erbgutanalysen konnten 200 Genloci identifiziert werden, die mit CED in Zusammenhang gebracht werden <sup>[109]</sup>.

Ungefähr ein Drittel der entdeckten Genorte werden sowohl mit Morbus Crohn als auch mit Colitis ulcerosa in Verbindung gebracht. Unter diesen befinden sich zahlreiche Gene, die am IL-23/Th-17-Signalweg beteiligt sind. Interleukin 23 und T-17-Lymphozyten werden mit der Aktivierung des Immunsystems und der Entwicklung einer chronischen Entzündungsreaktion im Rahmen von autoimmunen/ chronisch entzündlichen Erkrankungen wie CED, rheumatoide Arthritis und multiple Sklerose, in Verbindung gebracht <sup>[141, 278]</sup>.

Beim Morbus Crohn scheint ein zentrales Thema die fehlerhafte Verarbeitung intrazellulärer Bakterien zu sein. Passend hierzu fanden sich für den MC spezifische Gene, die für Autophagie und angeborene Immunität kodieren. Auf Chromosom 16 fand sich unter anderem ein Gen, *NOD2*, heute *CARD15* (caspase activation and recruitment domain) genannt, das ein zytoplasmatisches Protein kodiert, das mit der Erkennung bakterieller Antigenstrukturen in der Darmmukosa in Verbindung gebracht wird <sup>[141, 190, 195]</sup>.

Patienten mit einer Mutation im *NOD2/CARD15*-Genbereich hatten ein ca. 20fach erhöhtes Risiko an einem MC zu erkranken und zeigten zudem häufiger einen Befall des distalen Ileums <sup>[190, 240]</sup>.

Die Gene, deren Mutationen spezifisch mit der Entwicklung einer Colitis ulcerosa in Verbindung gebracht werden, sind hauptsächlich an der Aufrechterhaltung der intestinalen Barrierefunktion beteiligt (*HNF4A*, *LAMP1*, *CDH1* und *GNAI2*) <sup>[141]</sup>.

Diese Genanalysen helfen die Pathogenese der CED zu verstehen und eröffnen zusätzlich neue Möglichkeiten in der Entwicklung neuer Therapieansätze.

### **1.3.1 Immunologie**

Die Aufgabe des darmassoziierten Immunsystems besteht in der Protektion einer überschießenden Immunantwort gegenüber mit der Nahrung aufgenommener Antigene, sowie gegenüber Antigenen, die sich in der Darmflora befinden.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen weisen eine anhaltende Aktivierung der Immunantwort der Darmschleimhaut auf <sup>[210]</sup>. Bei beiden Erkrankungen scheint die Entzündung des Darmes durch eine unkontrollierte Aktivierung sowohl des erworbenen

als auch des angeborenen Immunsystems hervorgerufen zu werden. Grund dafür ist eine unangemessene Antwort des Immunsystems auf luminale Antigene <sup>[94]</sup>.

Eine Störung der mukosalen Barriere scheint eine wichtige Rolle bei der Pathogenese zu spielen. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen resultieren aus einer inadäquaten Antwort des Immunsystems der Mukosa gegen die eigene Darmflora oder gegen luminale Antigene. Zusätzlich können luminale Antigene aufgrund einer undichten Mukosa in das darunterliegende mukosale Epithel eindringen <sup>[21]</sup>.

Die Mukosa spielt physiologischerweise eine entscheidende Rolle darin eine Barriere zwischen dem Darmlumen und dem Interstitium zu schaffen <sup>[138]</sup>.

So konnte in Tiermodellen gezeigt werden, dass eine intestinale Entzündung durch molekulare Defekte des Mukosaepithels entstehen kann und das trotz des Vorhandenseins einer physiologischen mikrobiellen Flora und eines normalen zugrundeliegenden angeborenen (Makrophagen, Monozyten, Neutrophile) und erworbenen (B- und T-Lymphozyten) Immunsystems <sup>[171, 180, 283]</sup>.

Sowohl MC als auch CU zeichnen sich durch eine erhöhte Rekrutierung und eine erhöhte Lebensdauer von Effektor-Makrophagen, Neutrophilen und T-Lymphozyten im entzündeten Gewebe aus, wo diese proinflammatorische Zytokine aktivieren und freisetzen. Durch antigenpräsentierende Zellen des darmassoziierten Immunsystems werden T-Helferzellen der Klasse 1 und 2 aktiviert, die sich wiederum in den von ihnen sezernierten Zytokinen unterscheiden.

Die Antigenerkennung und die Antigenverarbeitung scheinen bei CED-Patienten gestört zu sein. So konnte sowohl in Tiermodellen als auch in in-vitro Studien gezeigt werden, dass dendritische Zellen kommensale Bakterien fälschlicherweise als pathogen erkennen und daraufhin eine Th1-dominierte proinflammatorische Immunantwort auslösen <sup>[86]</sup>. Typ 1 T-Helferzellen und Th17-assozierte Zytokine (z.B. IL-12, IL-23 und IL-27) sind spezifisch beim Morbus Crohn aktiviert <sup>[240]</sup>. Diese Zytokine aktivieren Makrophagen, die einerseits die Bildung der Zytokine durch Stimulation der TH1-Zellen weiter fördern und unter anderem einen sehr potenten Botenstoff für die darauffolgende Entzündungskaskade produzieren, den Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Zusätzlich wird Interleukin 1 und 6 ausgeschüttet <sup>[21, 40, 190]</sup>. In der Pathogenese der Colitis ulcerosa spielen vor allem atypische Th2-Zellen, die Zytokine wie IL-5 und IL-13 produzieren, eine wichtige Rolle <sup>[40]</sup>. Diese wirken zytotoxisch auf Epithelzellen und unterhalten die Immunreaktion weiter <sup>[272]</sup>.

Insgesamt überwiegen Effektor-T-Zellen (Th1 und Th2) gegenüber regulatorischen T-Zellen <sup>[21]</sup>. Generell kann festgehalten werden, dass bei beiden Erkrankungen ein Ungleichgewicht zwischen proinflammatorischen Zytokinen, wie Interferon-gamma, TNF- $\alpha$ , Interleukin-1, Interleukin-12, und anti-inflammatorischen Mediatoren besteht <sup>[94]</sup>. Durch die Identifikation der, im T-Zell- und Monozyten-Signalweg involvierten Zytokine, konnten spezifische therapeutische Konzepte entwickelt werden. Die bisherigen Daten sprechen dafür, dass die wirksamsten medikamentösen Therapien durch induzierte Apoptose ein Überleben der T-Zellen verhindern. So ist die Wirksamkeit der Anti-Tumornekrose-Faktor-Antikörper unter anderem auf ihre Fähigkeit eine Apoptose von T-Lymphozyten und Monozyten herbeizuführen<sup>[160]</sup>. Auch für die schon etablierten Thiopurinanaloga konnte nachgewiesen werden, dass sie antiapoptotische Wege in T-Zellen blockieren<sup>[276]</sup>. Die Daten dieser Studien unterstreichen die bedeutende Rolle der Apoptose von Lymphozyten in der Regulation des mukosalen immunologischen Gleichgewichtes.<sup>[160, 179]</sup>

Zahlreiche Zellen des angeborenen Immunsystems exprimieren Toll-like-Rezeptoren auf ihrer Oberfläche, die pathogene bakterielle Strukturen erkennen und das Immunsystem aktivieren <sup>[240]</sup>. Cario und Podolsky et al. konnten nachweisen, dass gesunde Epithelzellen vor allem TLR3 und TLR5 exprimieren, während die Expression von TLR3 bei einem aktiven Morbus Crohn signifikant herunterreguliert war. TLR4 war hingegen bei beiden Erkrankungen deutlich erhöht, was den Verdacht zulässt, dass Veränderungen des angeborenen Immunsystems zur Krankheitsentstehung beitragen <sup>[46]</sup>.

Zusätzlich treten bei Morbus Crohn Patienten in mehr als 50% der Fälle Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper (ASCA) auf, während diese bei der Colitis ulcerosa nicht nachweisbar sind. Hier können jedoch in über 70% der Fälle perinukleäre antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (pANCA) festgestellt werden. Diese Information kann vor allem in der Diagnostik Anwendung finden, die Bestimmung der Marker wird in den aktuellen Leitlinien jedoch nicht empfohlen <sup>[75, 108, 121, 288]</sup>.

## 1.4. Klinische Symptomatik und Diagnostik der CED

### 1.4.1 Morbus Crohn

Der Morbus Crohn kann im gesamten Verdauungstrakt auftreten und dort eine transmurale, diskontinuierliche Entzündung hervorrufen. Charakteristisch ist der histologische Nachweis von nichtverkäsenden Epitheloidzellgranulomen <sup>[108]</sup>. Die Symptome richten sich nach der Lokalisation des Befalles. Die Patienten leiden vor allem unter chronischer Diarrhoe, abdominellen Schmerzen, Gewichtsverlust, Fieber und klinischen Zeichen einer Obstruktion im Falle des Vorhandenseins von Strikturen <sup>[23, 190]</sup>. Abszesse und Fisteln sind beim Morbus Crohn häufiger anzutreffen als bei der CU. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt in 47% ein Befall des terminalen Ileums vor, in 28% ist das Kolon und in 21% das Ileokolon betroffen und 3% der Patienten weisen einen Befall des oberen Gastrointestinaltraktes auf <sup>[23]</sup>.

Im Falle eines aktiven Morbus Crohn wird allgemein in eine geringe, eine mäßige und eine hohe Krankheitsaktivität eingeteilt, wobei die einzelnen Stufen keiner genauen Definition unterliegen (siehe Abbildung 2). Zur genaueren Erhebung des klinischen Schweregrades steht der Crohn's disease activity index (CDAI) nach Best zur Verfügung <sup>[108]</sup>.

Parameter	Geringe Krankheitsaktivität	Mäßige Krankheitsaktivität	Hohe Krankheitsaktivität
Nahrungsaufnahme	normal	Intermittierend Erbrechen	↓
Gewichtsverlust	< 10%	> 10%	Kachexie
Ileus	nein	(+)	evtl. ja
Fieber	nein	(+)	evtl. ja
Exsikkose	nein	(+)	evtl. ja
Resistenz	nein	(+)	evtl. ja
Druckschmerzhaftigkeit	nein	(+)	evtl. ja
Abszess	nein	nein	evtl. ja
CRP	normal/(↑)	↑	↑↑
Therapieansprechen	ja	primär nein	ggf. refraktär

**Abbildung 2** Krankheitsaktivität Morbus Crohn, nach S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ <sup>[108]</sup>

Die Montréal -Klassifikation für Morbus Crohn umfasst die Krankheitslokalisation, das Auftreten von Komplikationen und das Alter des Patienten bei Erstdiagnose <sup>[20]</sup>(siehe Abbildung 3).

Einteilung	Beschreibung
A1	< 16 Jahre bei Diagnose
A2	> 17 - 40 Jahre
A3	> 40 Jahre
L1	terminales Ileum
L2	Kolon
L3	Ileokolon
L4	oberer GI-Trakt
L4+	unterer GI-Trakt und distale Erkrankung
B1	nicht strikturierend, nicht penetrierend
B2	strikturierend
B3	intern penetrierend
B3p	perianal penetrierend

**Abbildung 3** Einteilung des Morbus Crohn nach Montréal-Klassifikation, nach Bernstein et al. <sup>[20]</sup>

Extraintestinale Manifestationen treten bei ca. 30% der MC-Patienten auf. Am häufigsten zeigen sich Arthritiden, eine Augenbeteiligung im Sinne einer Uveitis oder Episkleritis, hepatobiliäre Erkrankungen und eine Osteoporose. Die Haut ist häufig extraintestinaler Manifestationsort eines Morbus Crohn, vor allem im akuten Schub kann sich ein Erythema nodosum zeigen, typischerweise an den Streckseiten der Extremitäten <sup>[108, 190]</sup>.

Doch auch die primär sklerosierende Cholangitis, die typischerweise mit der Colitis ulcerosa in Verbindung gebracht wird, kann im Rahmen eines Morbus Crohn auftreten <sup>[108]</sup>.

Bei beiden CED zeigt sich ein gehäuftes Auftreten von Gallen- und Nierensteinen <sup>[190]</sup>.

### 1.4.2 Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa Patienten stellen sich typischerweise mit blutig-schleimigen Durchfällen vor, die häufig nächtlich und postprandial auftreten und von abdominellen Krämpfen und Tenesmen begleitet werden <sup>[23]</sup>. Bei schwerem Schub können zusätzlich systemische Symptome wie Tachykardie und Gewichtsverlust sowie eine abdominelle Abwehrspannung auftreten <sup>[75]</sup>. Ein imperativer Stuhldrang gehört ebenfalls zu den

typischen Symptomen. Wie bereits erwähnt beginnt die Colitis ulcerosa stets im Rektum und breitet sich kontinuierlich nach proximal aus, wodurch eine Einteilung der Erkrankung nach der Ausdehnung naheliegt (Montréal -Klassifikation) <sup>[252]</sup>, siehe Abbildung 4. Zusätzlich kann das terminale Ileum im Rahmen einer Backwash-Ileitis betroffen sein, was in etwa 20% der Fälle vorkommt <sup>[190]</sup>.

Einteilung	Ausdehnung	Beschreibung
E1	Proktitis	limitiert auf das Rektum (distal des rektosigmoiden Übergangs)
E2	Linksseitenkolitis	Befall bis zur linken Flexur
E3	ausgedehnte Kolitis	Ausdehnung über die linke Flexur hinaus bis zur Pankolitis

**Abbildung 4** Einteilung der Colitis ulcerosa, Montréal-Klassifikation, nach Dignass et al. <sup>[75]</sup>

Klinische Aktivitätsindizes sind bei der Colitis ulcerosa weniger im klinischen Einsatz als beim Morbus Crohn, sie werden eher im Rahmen klinischer Studien verwendet. Für die Einschätzung der Schwere des Krankheitsverlaufes steht die Klassifikation nach Truelove und Witts zur Verfügung <sup>[75]</sup>, siehe Abbildung 5.

	Mild	Moderat	Schwer	
Blutiger Stuhl pro Tag	< 4	4-6	> 6	<i>und</i>
Puls	< 90/min	≤ 90/min	> 90/min	<i>oder</i>
Temperatur	< 37.5°C	≤ 37.8°C	> 37.8°C	<i>oder</i>
Hämoglobin	> 11.5 g/dL	≤ 10.5 g/dL	< 10.5 g/dL	<i>oder</i>
BSG	< 20 mm/h	≤ 30 mm/h	> 30 mm/h	<i>oder</i>
CRP	Normal	≤ 30 mg/dL	> 30 mg/dL	

**Abbildung 5** Klinische Krankheitsaktivität der CU, adaptiert nach Truelove und Witts, nach Dignass et al. <sup>[75]</sup>

Extraintestinale Symptome treten auch bei der CU bevorzugt an Gelenken, der Haut und den Augen (anteriore Uveitis, Skleritis, Episkleritis) auf. Die bedeutendste hepatobiliäre Erkrankung, die mit einer CU in Verbindung steht, ist die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), deren Häufigkeit mit 2-10% angegeben wird. An der Haut kann ein Pyoderma gangraenosum auftreten, eine tiefe und flächige Ulzeration, die sich häufig

therapierefraktär zeigt und nicht mit der Schwere der CED-Aktivität korreliert. Auch das Erythema nodosum kann in selteneren Fällen im Rahmen einer CU auftreten <sup>[75, 108, 184, 190]</sup>.

### **1.4.3 Komplikationen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen**

Das Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms ist bei Colitis ulcerosa-Patienten, im Vergleich zur Normalbevölkerung, erhöht, wobei die Angaben über das kumulative Risiko je nach Studie schwanken <sup>[80, 192, 260]</sup>. Das Risiko steigt mit der Dauer der Erkrankung an, korreliert positiv mit der Ausprägung der entzündlichen Aktivität sowie der Ausdehnung der Erkrankung. Eine zusätzlich bestehende PSC erhöht das Karzinomrisiko zusätzlich <sup>[261]</sup>. Das Auftreten von Strikturen im Rahmen einer CU ist karzinomverdächtig <sup>[231]</sup>.

Auch beim Morbus Crohn erhöht sich, in Abhängigkeit von der Dauer und der Ausdehnung der Erkrankung, das Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Adenokarzinoms (relatives Risiko ca. 2,5- bis 3-fach). Das Risiko für die Entwicklung eines Dünndarmkarzinoms ist sogar mehr als 30-fach erhöht <sup>[32, 44, 55, 117]</sup>.

Bei der Colitis ulcerosa kann als weitere schwere Komplikation ein toxisches Megakolon auftreten. Durch eine entzündungsbedingte Lähmung des Kolons kommt es zu einer massiven Dilatation des Darmlumens. Eine notfallmäßige Kolektomie ist hier in vielen Fällen notwendig <sup>[190]</sup>.

Fisteln treten beim Morbus Crohn, wie bereits erwähnt, häufiger auf als bei der Colitis ulcerosa und sind häufig assoziiert mit stenotischen Veränderungen im Bereich des terminalen Ileums oder des Rektosigmoids.

Darmperforationen können bei beiden Erkrankungen auftreten, beim Morbus Crohn entstehen sie häufig aufgrund eines Fistelleidens, sie können jedoch auch im Rahmen eines schweren Schubes oder einer Endoskopie entstehen <sup>[190]</sup>.

### **1.4.4 Diagnostik chronisch entzündlicher Darmerkrankungen**

Beweisende Kriterien zur Unterscheidung zwischen einem Morbus Crohn und einer Colitis ulcerosa sind nicht etabliert, dennoch stehen klinische, makroskopische, sowie

mikroskopische Unterscheidungsmerkmale zur Verfügung, die im Rahmen der Diagnosestellung herangezogen werden können, siehe Abbildung 6.

In ca. 20% bleibt die Diagnose einer Colitis indeterminata bestehen <sup>[190, 215]</sup>.

	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Lokalisation	Gesamter GI-Trakt	Kolon/Rektum
Dünndarmbeteiligung	Häufig	Selten (Backwash-Ileitis)
Verteilungsmuster	Diskontinuierlich	Kontinuierlich
Fisteln/Abszesse	Häufig	Selten
Strikturen	Typisch	Untypisch, verdächtig auf Vorliegen eines Karzinoms
Blutige Diarrhoen	Kaum	Häufig
Krebsrisiko	↑ Dün- und Dickdarm	↑ Dickdarm
Raucher	Häufig	Selten
Histologie	Granulome	Kryptenabszesse

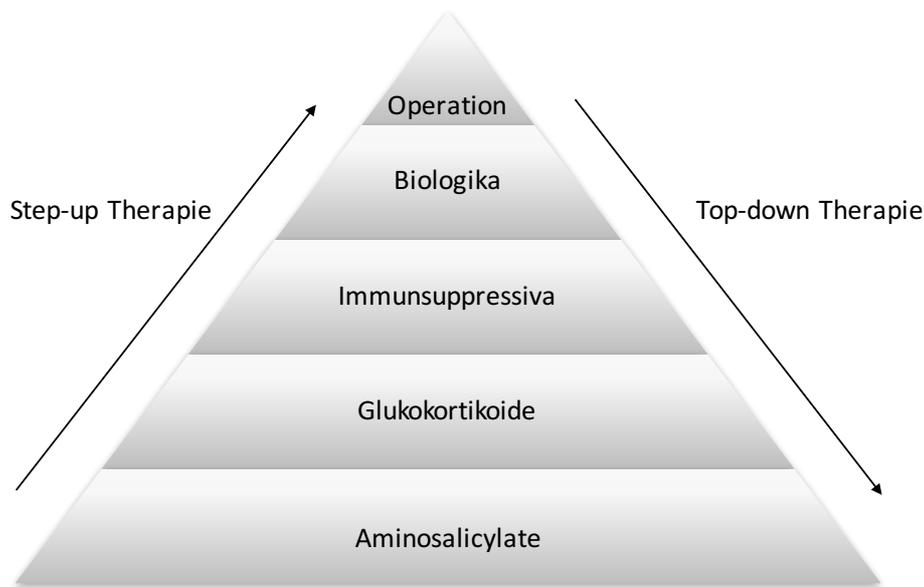
**Abbildung 6** Unterschiede zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, nach Ochsenkühn et al. <sup>[190]</sup>

Ein Goldstandard zur Diagnosestellung existiert nicht. Zur Diagnostik steht eine Kombination aus Anamnese und klinischem Erscheinungsbild sowie aus biochemischen, sonografischen, endoskopischen, histologischen und/oder radiologischen Untersuchungsmethoden und Befunden zur Verfügung <sup>[75, 108]</sup>.

## 1.5. Therapie der CED

Seit Einführung der Biologika vor einigen Jahren, stellt die Mukosaheilung das Therapieziel in der Behandlung der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen dar und hat die klinische Remission als Behandlungsziel abgelöst <sup>[197]</sup>.

In den letzten Jahren mehrten sich die Hinweise darauf, dass eine Änderung des Therapieregimes von einer ‚step-up‘ zu einer ‚top-down‘ Therapie (siehe Abbildung 7) in einigen Fällen positive Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf haben könnte. So deuten die Ergebnisse der Studie von D’Haens darauf hin, dass die frühe Gabe von Biologika in Kombination mit Immunmodulatoren mit einer schneller auftretenden Remission, einem verminderten Bedarf an Glukokortikoiden, einer schnelleren Besserung der klinischen Symptomatik sowie einem schnelleren Abfall laborchemischer Entzündungsmarker (CRP) und einer besseren mukosalen Abheilung, einhergehen <sup>[67, 153]</sup>



**Abbildung 7** Therapiepyramide der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Die Mukosaheilung ist mit einer länger andauernden klinischen Remission, einer steroidfreien Remission und einer reduzierten Hospitalisations- und Operationsrate verbunden, sowie mit einer Abnahme der Karzinomrate bei CU-Patienten [16, 58, 208, 230]. Der histologische Befund und die klinische Symptomatik korrelieren jedoch, vor allem beim Morbus Crohn, nur bedingt miteinander [90, 208].

Eine Mukosaheilung war jedoch bei MC laut mehrerer Studien mit einem benignen Krankheitsverlauf assoziiert. In weiteren Therapiestudien zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Besserung der klinischen Symptomatik und der Mukosaheilung [16, 66, 244]. Auch bei der Colitis ulcerosa zeigte sich eine höhere klinische Krankheitsaktivität bei bestehenden histopathologischen Auffälligkeiten [38].

Immunsuppressiva und anti-TNF-alpha-Antikörper, auch in Kombination, sind in der Lage eine Mukosaheilung zu induzieren [59, 228, 284].

Eine präzise Definition der Mukosaheilung existiert bisher jedoch nicht.

Die internationale CED-Organisation schlug folgende Kriterien für die Colitis ulcerosa vor: keine Blutungen, Ulzerationen und Erosionen oder leichte Verletzbarkeit der Schleimhaut in allen darstellbaren Segmenten der Kolonmukosa [65].

Eine niederländische Arbeitsgruppe befragte Gastroenterologen, welches Therapieziel sie anstreben. Hier stellte, sowohl für CU als auch für MC, eine „tiefe Remission“, definiert als klinische, endoskopische und biochemische Remission, das mehrheitlich genannte Behandlungsziel dar. Die Mehrheit der Kliniker nutzte in dieser Umfrage den Mayo Score

≤1 bei der CU (52%) und eine „makroskopisch unauffällige Mukosa“ bei MC (66%) als Hinweis auf eine Mukosaheilung <sup>[224]</sup>. Eine japanische Arbeitsgruppe <sup>[111]</sup> befand in ihrer Studie den UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) dem Mayo-Score bei CU-Patienten als überlegen, da dieser auch das frühe Stadium der Mukosaheilung, in dem Ulzera kleiner und flacher werden, berücksichtigt. So kann mithilfe des UCEIS das klinische Ansprechen deutlich besser beurteilt werden und eine mittel- bis langfristige Prognose gestellt werden.

Für den Morbus Crohn existieren bisher keine endoskopischen Score-Systeme, die helfen das Outcome vorherzusagen <sup>[131]</sup>.

Die aktuelle Behandlungsleitlinie spricht keine Empfehlung bezüglich einer Therapieeskalation bei klinisch asymptomatischen Patienten mit bestehenden endoskopischen Auffälligkeiten aus. Als Grund wird das Fehlen einer einheitlichen Definition und zusätzlich das Fehlen interventioneller Studien bezüglich des Outcomes einer medikamentösen Therapieänderung mit dem Ziel einer Mukosaheilung, angegeben <sup>[213]</sup>.

Eine nichtinvasive Methode die Krankheitsaktivität bei CED-Patienten festzustellen, besteht in der Bestimmung des fäkalen Calprotectins. Calprotectin ist ein Calcium- und Zink-bindendes Protein, das im Zytosol humaner neutrophiler Granulozyten und Makrophagen gefunden werden kann. Es wird bei Zellstress oder Zellschädigung extrazellulär freigesetzt und kann dadurch im Faeces bei intestinalen Entzündungen nachgewiesen werden. Es konnte gezeigt werden, dass Calprotectin mit dem Ausmaß der Mukosaheilung korreliert <sup>[257]</sup>.

### **1.5.1 Medikamentöse Therapie**

#### **Aminosalicylate**

5-Aminosalicylsäure (5-ASA) wird durch das Kolonepithel acetyliert und wirkt topisch entzündungshemmend auf die Mukosa des Kolons <sup>[126, 234]</sup>. 5-Aminosalicylatpräparate, sowohl topisch (z.B. in Form von Zäpfchen oder Klysma) als auch in Kombination mit einer oralen Gabe, sind Therapie der Wahl bei milder bis moderat aktiver Colitis ulcerosa, sowohl während des akuten Schubes als auch zur Remissionserhaltung <sup>[135, 210]</sup>. Mehrere Studien konnten die Wirksamkeit einer rektalen 5-ASA-Therapie bei distalem Befall belegen <sup>[166]</sup>.

Beim Morbus Crohn spielen Aminosalicylate in der medikamentösen Remissionsinduktions- und Remissionserhaltungstherapie eine eher untergeordnete Rolle [3].

Der Hauptwirkmechanismus der Aminosalicylate besteht in einer Reduktion der Prostaglandin- und Leukotrienproduktion durch Blockierung der Cyclooxygenase- und Lipooxygenasesignalwege. Zusätzlich wird die intestinale Bildung von Entzündungsmediatoren reduziert und die Bildung von antientzündlichen Faktoren gefördert [98, 124]. Der aktive Metabolit 5-Aminosalicylsäure (Mesalazin) wird im Lumen des Kolons aus dem Prodrug Sulfasalazin durch die bakterielle Azo-Reduktase abgespalten. Das dabei ebenfalls entstehende Sulfapyridin (SLP) wird, ab einer Dosierung von mehr als 50 mg/L, mit einem Großteil der schwerwiegenden Nebenwirkungen (Übelkeit, Kopfschmerzen, Erbrechen, Leukopenie, Thrombozytopenie, Leber- und Lungentoxizität und Pankreatitis) in Verbindung gebracht und wirkt dadurch dosislimitierend [68, 207]. Die neueren 5-ASA-Präparate wurden entwickelt um den aktiven Wirkstoff freizusetzen und die Nebenwirkungen zu minimieren [267].

Da 5-Aminosalicylsäure alleine bereits im Jejunum resorbiert wird, wurden unterschiedliche neuere Präparate entwickelt, um eine Freisetzung im Kolon oder distalen Ileum zu erreichen. Unter anderem entstanden so Rezepturen, die den Wirkstoff langsam und kontinuierlich, pH-abhängig freisetzen und Rezepturen, die ein Trägermolekül nutzen [112]. Eine Kopplung, zum Beispiel an ein Sulfonamid (Sulfapyridin) oder eine Säurekomponente (Olsalazin, Balsalazin) verhindert eine frühzeitige Resorption in höheren Dünndarmabschnitten [182].

Es bestehen Hinweise darauf, dass die regelmäßige Einnahme von 5-ASA das Kolonkarzinomrisiko bei CU-Patienten senken könnte [79, 289].

Das Sicherheitsprofil von 5-ASA ist vergleichbar mit dem eines Placebos und dem früher verwendeten Aminosalicylat, dem Prodrug Sulfasalazin, deutlich überlegen. In seltenen Fällen wurde 5-ASA mit nephrotoxischen Effekten, wie einer interstitiellen Nephritis, in Verbindung gebracht [2, 63, 112].

## Immunsuppressiva

### **Glukokortikoide**

Glukokortikoide werden in der Behandlung der CED in Form von parenteralen, oralen und topisch wirksamen Präparaten, zur Remissionsinduktion eingesetzt.

Beim Morbus Crohn mit Ileozökalbefall und leichter Entzündungsaktivität ist Budesonid indiziert<sup>[247]</sup>. Hierbei handelt es sich um ein potentes Steroid mit weniger systemischen Nebenwirkungen, da es einen hohen first-pass Mechanismus in der Leber hat<sup>[210]</sup>. Ab einer mäßigen Entzündungsaktivität und Befall anderer gastrointestinaler Abschnitte werden systemisch wirksame Glukokortikoide empfohlen<sup>[30, 176]</sup>. Bei aktivem MC konnte gezeigt werden, dass Glukokortikoide wirksamer sind als Sulfasalazine, Azathioprin und Placebo<sup>[100, 270]</sup>.

Zur remissionserhaltenden Therapie sind Glukokortikoide aufgrund der ausgeprägten Nebenwirkungen und mangelnder remissionserhaltender Wirksamkeit nicht geeignet<sup>[268]</sup>.

Glukokortikoide lindern effektiv die Symptome bei aktivem MC<sup>[270]</sup>. Dennoch induzieren sie in nur 13% der Fälle eine Mukosaheilung. Ein Teil der Patienten, die unter Glukokortikoidtherapie klinisch eine Remission erreichen, kann, im Gegenteil, sogar eine Verschlechterung der mukosalen Situation präsentieren<sup>[176]</sup>.

Bei der leichten bis moderaten Colitis ulcerosa sind Glukokortikoide bei Nichtansprechen auf die 5-ASA-Therapie, die die erste Wahl darstellt, indiziert<sup>[271]</sup>. Bei einem schwer verlaufenden Schub einer CU mit Zeichen einer systemischen Beteiligung stellen intravenöse Glukokortikoide die Therapie der Wahl dar<sup>[145]</sup>. Für die remissionserhaltende Therapie sind Glukokortikoide auch bei Colitis ulcerosa nicht geeignet<sup>[154, 174]</sup>.

Durch Bindung an spezifische intrazelluläre Glukokortikoidrezeptoren (GR), die dann in den Nukleus wandern, wird die Transkription von Genen entweder hoch- oder herunterreguliert. So werden antiinflammatorische Proteine, wie Interleukin-10, Lipocortin-1, Interleukin-1-Rezeptorantagonisten und die neutrale Endopeptidase vermehrt gebildet, während die Transkription inflammatorischer Gene, die Zytokine, Enzyme, Rezeptoren und Adhäsionsmoleküle kodieren, herunterreguliert werden<sup>[1, 19]</sup>.

Bei ungefähr 50% aller Patienten, die Glukokortikoide erhalten, treten Nebenwirkungen auf<sup>[256]</sup>. Zu den frühen Nebenwirkungen gehören kosmetische Auswirkungen wie Steroidakne, Striae und Ödeme, Schlaf- und Stimmungsstörungen, sowie eine Glukoseintoleranz. Ab einer längerfristigen Einnahme >12 Wochen (es kann jedoch auch früher sein) können eine Verminderung der Knochendichte, Osteonekrosen,

Bluthochdruck, Myopathien und Glaukome auftreten, die Infektanfälligkeit ist erhöht<sup>[145, 210, 256]</sup>.

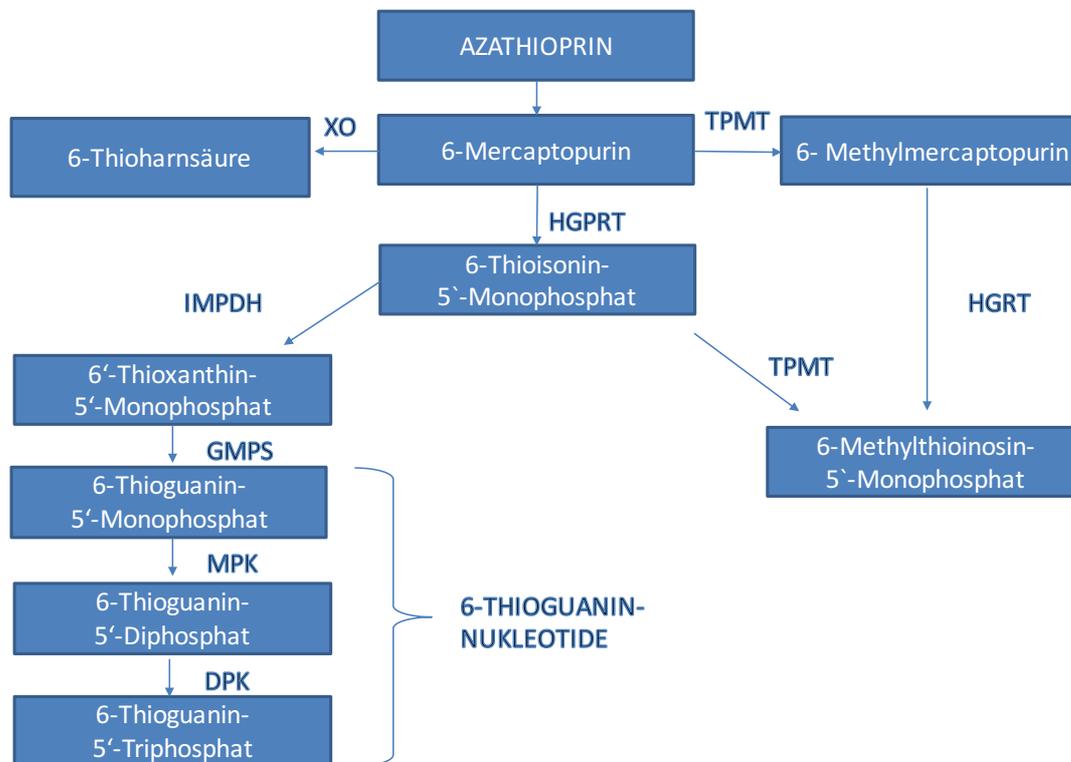
### **Azathioprin und 6-Mercaptopurin**

AZA und 6-MP sind Purinanaloga, die durch ihre Metabolite, die 6-Thioguanin Nukleotide (6-TGN), als Immunmodulatoren wirken. Üblicherweise werden AZA und 6-MP eingesetzt um steroidabhängige Patienten mit MC oder CU oder Patienten mit einem schweren Schub zu behandeln.<sup>[145]</sup> Häufig kann unter dieser Medikation die Cortikosteroiddosis reduziert oder komplett ausgeschlichen werden<sup>[210, 212]</sup> Die empfohlene Dosis wird für AZA mit 2.0-2.5 mg/kg/KG/d und für 6-MP mit 1.0-1.5 mg/kg/KG/d angegeben. Es dauert im Schnitt 3 Monate, bis sich die volle Wirkung entfaltet hat.<sup>[145, 210]</sup>

AZA wird durch das Enzym Glutathion-S-Transferase zu 6-MP abgebaut, in dem die Imidazol-Gruppe abgespalten wird. Aus 6-MP entstehen die inaktiven Metabolite 6-Thioharnsäure (durch das Enzym Xanthinoxidase) und 6-Methylmercaptopurin (durch das Enzym Thiopurinmethyltransferase). Zusätzlich wird 6-MP zu 6-Thioisonin 5'-Monophosphat umgewandelt, durch weitere enzymatische Reaktionen entstehen die therapeutisch wichtigen 6-Thioguaninnukleotide<sup>[145, 172]</sup>, Abbildung 8 verdeutlicht den Metabolismus. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt, die aktiven 6-TGN-Metabolite scheinen die DNA- und RNA-Synthese zu hemmen<sup>[144, 145]</sup>. Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass das Azathioprinderivat 6-Thiopurin-Triphosphat über eine Veränderung der Rac1-Aktivität ein costimulierendes Signal in ein apoptotisches Signal konvertiert und dadurch zur Apoptose von T-Lymphozyten führt. So bindet 6-Thiopurin-Triphosphat statt Guanintriphosphat an Rac1 (ras-related c3 botulinum toxin substrate 1) und unterdrückt so die Aktivierung der mitogen-activated protein kinase (MEK), NF-kappaß - und B-cell lymphoma 2 (bcl-2). So wird, durch zusätzliche Costimulation mit CD28, ein mitochondrialer Apoptoseweg induziert<sup>[179, 276]</sup>.

Die drei Enzyme, die 6-MP metabolisieren, befinden sich in permanenter Substratkonkurrenz. Insgesamt werden bis zu 84% des 6-MP von der Xanthinoxidase abgebaut, so bleiben nur 16% des 6-MP übrig, die von der Thiopurinmethyltransferase und der Hypoxanthinphosphoribosyltransferase zu den aktiven 6-TGN metabolisiert werden<sup>[142]</sup>. TMPT weist aufgrund eines genetischen Polymorphismus der beiden zugehörigen Allele, Schwankungen in der Enzymaktivität auf. Etwa 10% der Bevölkerung

weisen eine niedrige bis mittlere Enzymaktivität auf, nur 0,3% der Patienten sind homozygote Merkmalsträger<sup>[294]</sup>.



**Abbildung 8** AZA- und 6-MP-Metabolismus, nach Lichtenstein et al.<sup>[145]</sup>

HGPRT: Hypoxanthinguaninphosphoribosyltransferase; TPMT: Thiopurinmethyltransferase; IMPDH: Inosinmonophosphatdehydrogenase; XO: Xanthinoxidase; GMPS: Guaninmonophosphatsynthetase; MPK: Monophosphatkinase; DPK: Diphosphatkinase.

Die TPMT-Aktivität ist umgekehrt proportional zur von 6-MP abgeleiteten Thioguanin-Nukleotid-Konzentration roter Blutkörperchen. Höhere Thioguanin-Nukleotid-Konzentrationen führen zu einer stärkeren Reduktion der Anzahl weißer Blutkörperchen und neutrophiler Granulozyten. Patienten, die eine niedrige Enzymaktivität aufweisen, haben eine größere Wahrscheinlichkeit Nebenwirkungen wie die lebensbedrohliche Knochenmarksuppression zu erleiden<sup>[78]</sup>.

Eine Knochenmarkssuppression tritt bei ca. 2-5% der Patienten, die mit AZA oder 6-MP behandelt werden, auf. Der Effekt ist dosisabhängig und nach Dosisreduktion oder Beendigung der Therapie rückläufig<sup>[60, 214]</sup>. Bei Beginn der Azathioprintherapie werden regelmäßige Blutbildkontrollen empfohlen, um eine Zytopenie rechtzeitig zu diagnostizieren. Die ersten acht Wochen sollte wöchentlich eine Kontrolle erfolgen, anschließend mindestens alle drei Monate<sup>[74]</sup>. Thiopurine werden mit zahlreichen weiteren

Nebenwirkungen in Verbindung gebracht, unter anderem Arthralgien, unspezifischen gastrointestinalen Symptomen, Pankreatitiden und Hepatotoxizität. Aktuell wird in zahlreichen Studien empfohlen die TMPT-Aktivität vor Therapiebeginn zu bestimmen um Risikopatienten zu entdecken<sup>[52, 70, 273]</sup>. Dennoch können auch Patienten mit normalen TMPT-Spiegeln Nebenwirkungen entwickeln, sodass fraglich ist, inwieweit eine Bestimmung der Enzymaktivität hilfreich ist um Nebenwirkungen zu vermeiden<sup>[52, 107, 170]</sup>.

Eine Thiopurintherapie erhöht das Risiko um das 3- bis 5-fache eine lymphoproliferative Erkrankung, insbesondere Non-Hodgkin-Lymphome und hepato-splenale T-Zell-Lymphome, zu entwickeln<sup>[163]</sup>. Zusätzlich besteht ein signifikant erhöhtes Risiko für nicht-melanozytäre Hauttumoren und Basalzellkarzinome<sup>[35, 163]</sup>.

### **Methotrexat**

Methotrexat stellt bei aktivem MC eine Alternative zu AZA/6-MP dar, um eine Remission zu induzieren und zu erhalten, ein steroidsparender Effekt wurde ebenfalls beschrieben<sup>[4, 87]</sup>.

Bei einer steroid-/therapierefraktären CU mit chronischer Krankheitsaktivität stellt Methotrexat laut aktueller Leitlinie eine Behandlungsoption dar<sup>[75]</sup>, die bisher durchgeführten doppelblinden, placebokontrollierten Studien kommen zu keinen klaren Ergebnissen bezüglich der Wirksamkeit<sup>[45, 196]</sup>, so konnten Carbonnel et. al nachweisen, dass durch Methotrexat signifikant häufiger als durch Placebo eine klinische Remission erreicht wird, eine endoskopische jedoch nicht<sup>[45]</sup>.

Methotrexat ist ein Folinhibitor, der die DNA-Synthese in sich schnell teilenden Zellen stört<sup>[207]</sup>. Zusätzlich hemmt MTX das Enzym 5-Aminoimidazol-4-Carboxyamid (AICAR), das in der de-novo-Purinsynthese eine Rolle spielt. Durch die Akkumulation von AICAR steigt der Adenosinspiegel extrazellulär an. Adenosin wirkt antiinflammatorisch und antiproliferativ<sup>[86, 103, 177]</sup>.

Die möglichen schweren Nebenwirkungen von MTX, wie Knochenmarksuppression, Mukositis und gastrointestinale toxische Effekte, erklären sich durch seinen zelltötenden Effekt vor allem auf sich schnell teilende Zellen. Durch eine Supplementation mit Folsäure kann die Nebenwirkungsrate verringert werden<sup>[207, 285]</sup>.

Aufgrund seines teratogenen Potentials ist MTX in der Schwangerschaft absolut kontraindiziert, weshalb die Indikation bei Patientinnen in gebärfähigem Alter sehr streng gestellt werden sollte<sup>[145]</sup>.

## **Calcineurininhibitoren**

Ciclosporin A (CsA) und Tacrolimus gehören zur Gruppe der Calcineurininhibitoren. Sie wirken durch Bindung an Immunophiline. Ciclosporin A bindet Cyclophilin und Tacrolimus bindet an FK-bindende Proteine (FKBPs). Durch Bindung der Komplexe an Calcineurin, wird dieses gehemmt. Calcineurin spielt eine wichtige Rolle in der T-Zell-Aktivierung und –Differenzierung, indem es den Transkriptionsfaktor „nuclear factor of activating T-cells“ (NFAT) aktiviert. CsA hemmt zusätzlich die mRNA-Transkription von IFN- $\gamma$ , indem es NFAT inhibiert<sup>[217]</sup>.

CsA und Tacrolimus induzieren die Apoptose von CD4+ T-Lymphozyten<sup>[217, 300]</sup>.

Neben den Effekten auf die T-Lymphozyten, hemmt CsA die Aktivität Antigen-präsentierender Zellen und der Produktion von Faktoren, die B-Lymphozyten aktivieren<sup>[236]</sup> und inhibiert NF- $\kappa$ B, einen proinflammatorischen Transkriptionsfaktor<sup>[217]</sup>.

Bei der akuten schweren, steroidrefraktären CU kommen Infliximab, Ciclosporin A oder Tacrolimus als „Rescue-Therapie“ bei drohender Notfallproktokolektomie infrage, das Therapieansprechen auf CsA trat im Mittel innerhalb von 7 Tagen ein<sup>[75]</sup>.

D’Haens et al. konnten nachweisen, dass Ciclosporin A eine wirksame Alternative zur Standardtherapie mit systemischen Glukokortikoiden darstellt. Das Therapieansprechen trat innerhalb von 8 Tagen ein<sup>[64]</sup>. Weitere randomisierte, placebokontrollierte Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen, was den Nutzen einer CsA-Therapie gegenüber der Standardtherapie betrifft<sup>[152, 249]</sup>.

Auch die Wirksamkeit von Tacrolimus im Rahmen einer steroidrefraktären CU konnte in Studien belegt werden<sup>[22, 84, 194]</sup>.

Die aktuelle Leitlinie zur Behandlung der CU aus dem Jahr 2011<sup>[75]</sup> empfiehlt bei einer therapierefraktären CU, trotz Bestehen einer höheren Evidenz für eine Therapie mit Infliximab, zunächst einen Therapieversuch mit einem Calcineurininhibitor einzuleiten. Aufgrund der begrenzten Halbwertszeit von CsA und Tacrolimus könnte bei deren Therapieversagen schon nach 1-2 Tagen mit der Gabe von Infliximab begonnen werden, ohne dass die Gefahr einer doppelten Immunsuppression besteht.

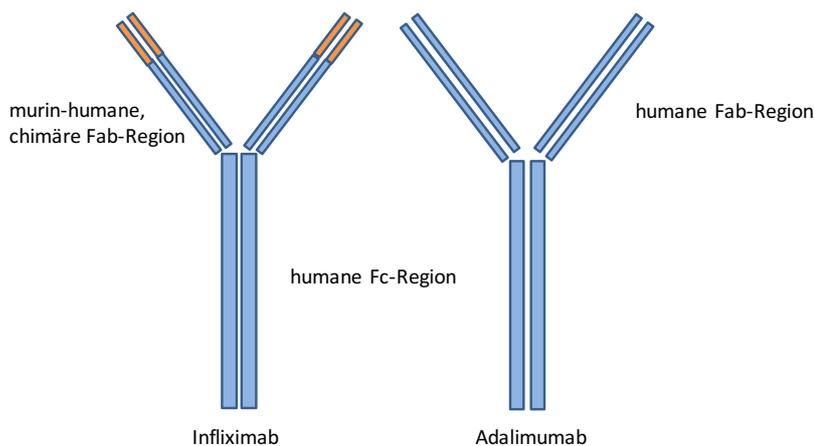
Bei MC hat sich eine Therapie mit Ciclosporin A als weniger wirksam erwiesen<sup>[169]</sup> und wird nicht empfohlen.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen, die dosisabhängig auftreten, zählen arterielle Hypertonie, Parästhesien und Tremor, bei ca. 50% der Patienten treten Nierenschädigungen, gastrointestinale Nebenwirkungen und Hypomagnesiämie auf<sup>[194]</sup>. Calcineurininhibitoren können außerdem einen Diabetes mellitus auslösen<sup>[205]</sup>.

## Anti-TNF-alpha-Antikörper

### **Infliximab**

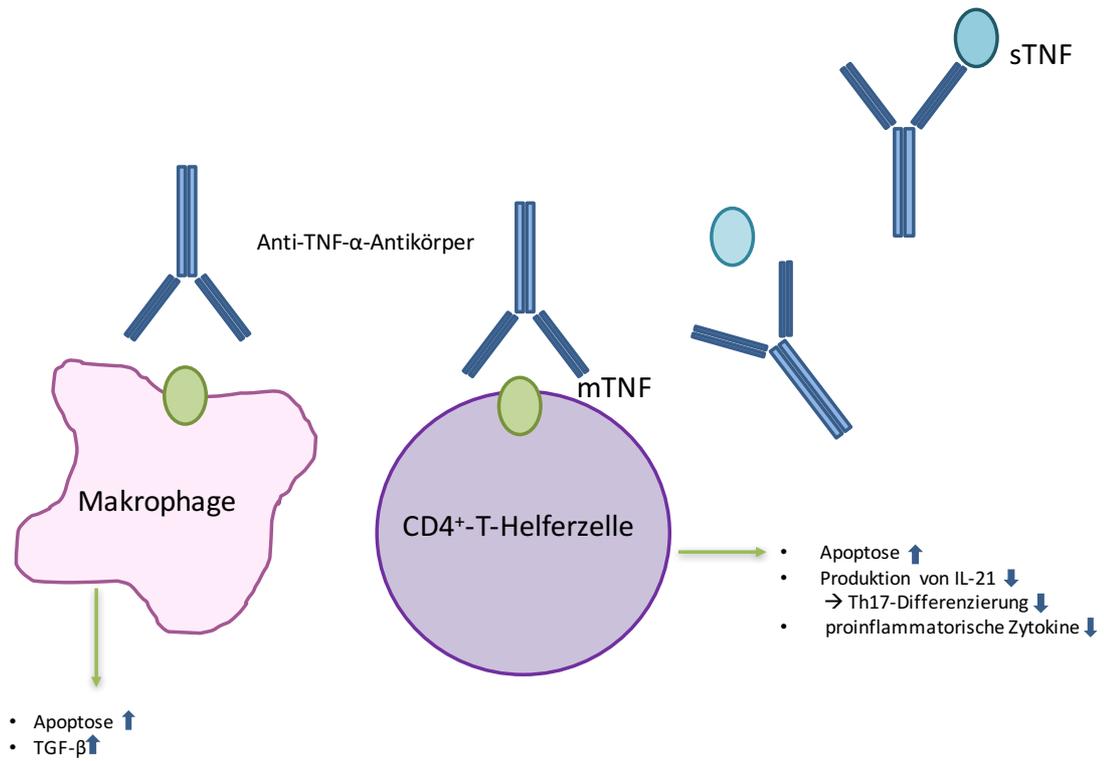
Infliximab (Remicade® und die Biosimilars Inflectra®, Remsima®, Flixabi®) ist ein chimärer, monoklonaler IgG-Antikörper gegen den proinflammatorischen Tumornekrosefaktor (TNF-)  $\alpha$ , der eine zentrale Rolle in der Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen spielt und von Monozyten, Makrophagen und T-Lymphozyten gebildet wird <sup>[217, 220]</sup>.



**Abbildung 9** Aufbau der anti-TNF-alpha-Antikörper

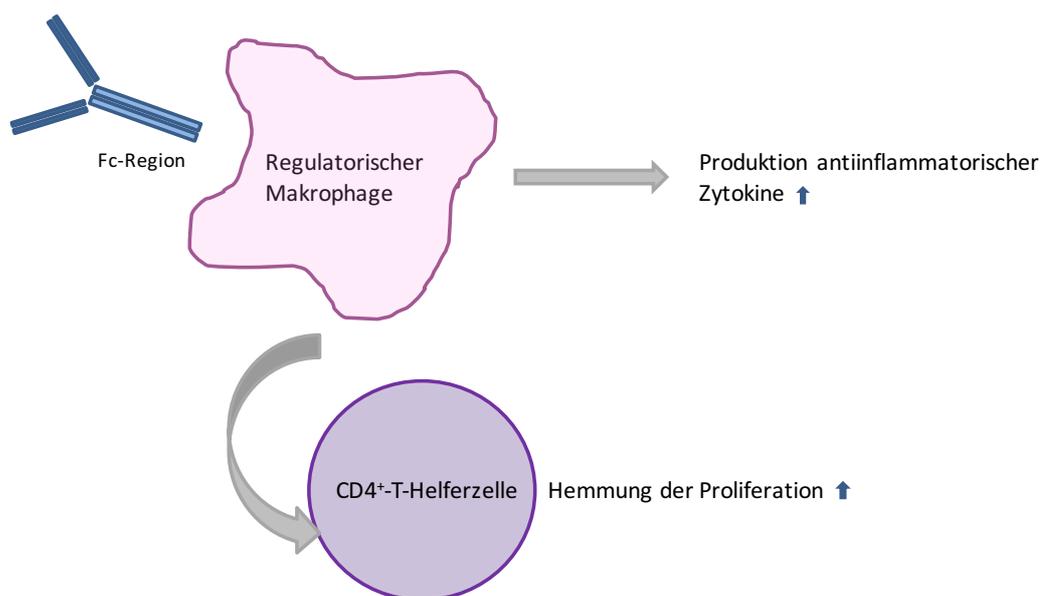
Neben der Neutralisation des löslichen TNF- $\alpha$ , bindet Infliximab auch das membranständige TNF- $\alpha$ . Die Bildung proinflammatorischer Zytokine wird reduziert und das entzündete Gewebe wird von immunologischen Zellen befreit. Dies geschieht durch Apoptoseinduktion aktivierter T-Lymphozyten und Monozyten, antikörper- und komplementvermittelter Zytotoxizität und durch Hemmung der Migration von Leukozyten in intestinales Gewebe <sup>[217, 241]</sup>. Durch das Fc-Fragment des Antikörpers wird die Bildung regulatorischer Makrophagen mit immunsuppressiven Eigenschaften gefördert. Diese hemmen die Proliferation aktivierter T-Lymphozyten und produzieren antiinflammatorische Zytokine <sup>[291]</sup>.

Abbildung 10 und Abbildung 11 stellen schematische und vereinfachte Darstellungen des Wirkmechanismus der anti-TNF-alpha-Antikörper dar.



mTNF: membrangebundenes TNF- $\alpha$   
sTNF: lösliches TNF- $\alpha$

**Abbildung 10** Schematische Darstellung des Wirkmechanismus der anti-TNF-alpha-Antikörper



**Abbildung 11** Wirkmechanismus der Fc-Region des anti-TNF-alpha-Antikörpers

Durch eine Therapie mit Infliximab kann eine Mukosaheilung erzielt werden <sup>[66]</sup>.

Seit 1999 ist Infliximab in Deutschland zugelassen. Es ist indiziert für die Remissionsinduktion und –erhaltung bei Patienten mit mäßig- bis schwergradig aktivem Morbus Crohn, die auf die konventionellen Therapien, wie Aminosalicylate, Glukokortikoide und Immunmodulatoren, unzureichend angesprochen haben. Zusätzlich wird es bei fistulierendem Morbus Crohn eingesetzt <sup>[145, 213]</sup> und scheint auch bei extraintestinalen Manifestationen eine gute Wirkung zu zeigen <sup>[104, 229]</sup>.

MC-Patienten mit steroidrefraktärem Verlauf sprachen in bis zu 70% der Fälle auf die Gabe von anti-TNF-alpha-Antikörpern an <sup>[284]</sup>. In bis zu 40% der Fälle, die initial auf die Behandlung ansprachen, blieb der Effekt langfristig bestehen <sup>[99]</sup>.

Seit 2006 ist Infliximab zudem für die Behandlung der mäßig- bis schwergradigen, therapierefraktären Colitis ulcerosa zugelassen. Infliximab kann eine Mukosaheilung erreicht und Glukokortikoide eingespart werden <sup>[75, 139, 145]</sup>.

Mehrere kleinere Studien konnten nachweisen, dass Infliximab eine wirksame und sichere Behandlungsalternative als „Rescue-Therapie“ in der schweren Colitis ulcerosa bei steroidrefraktären Patienten darstellt <sup>[42, 114, 239]</sup>.

Ochsenkühn et al. konnten in einer randomisierten Studie nachweisen, dass Infliximab auch bei nicht-steroidrefraktären CU-Patienten wirksam ist <sup>[191]</sup>. Diese Ergebnisse wurden durch Rutgeerts et al. <sup>[227]</sup> in 2 doppelt verblindeten, placebokontrollierten Studien (ACT 1 und 2) bestätigt.

Im Jahr 2015 kamen drei Biosimilars von Infliximab auf den Markt, Inflectra®, Remsima® und Flixabi®. Eine norwegische randomisierte, doppelblinde Studie konnte für die Therapie mit Infliximab-Biosimilars keine Unterschiede zwischen den Biosimilars Inflectra® und Remsima® bezüglich der Wirksamkeit und der Sicherheit im Vergleich zur Therapie mit Remicade® feststellen <sup>[122]</sup>.

Die ersten drei Infliximab-Infusionen sollten als Induktionstherapie in Woche 0, 2 und 6, und die darauffolgende Erhaltungstherapie alle 8 Wochen verabreicht werden. Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg/kg/KG mit einer Infusionsdauer über 2 Stunden <sup>[145]</sup>.

Während der Behandlung mit Infliximab kann es zur Bildung von Antikörpern gegen Infliximab kommen. Diese gehen mit einem erhöhten Risiko für Infusionsreaktionen und mit einer kürzeren klinischen Ansprechdauer auf die Behandlung aufgrund niedrigerer Infliximabkonzentrationen, einher <sup>[145, 189, 280]</sup>. Die konkomitante Gabe von

Immunmodulatoren oder eine Prämedikation mit Hydrocortison, sowie die regelmäßige Gabe alle 8 Wochen, scheinen das Risiko Antikörper zu bilden, zu minimieren <sup>[17, 99, 102]</sup>.

TNF-alpha kann die Reaktivierung einer latenten Tuberkulose verhindern, da es an der Bildung von Granulomen beteiligt ist und die Apoptose TB-infizierter Zellen fördert <sup>[299]</sup>.

Das Risiko unter einer anti-TNF-alpha-Therapie an einer Tuberkulose zu erkranken ist etwa 30-fach erhöht <sup>[279, 292]</sup>.

Auch das Risiko weiterer granulomatöser Erkrankung, wie einer Listeriose, scheint erhöht zu sein <sup>[18, 72]</sup>.

Vor Einleitung einer anti-TNF-alpha-Therapie muss ein Tuberkulosescreening durchgeführt werden, das aus einer Anamnese, einer Röntgen-Thorax-Aufnahme und einem Quantiferon-Test besteht <sup>[75]</sup>.

Auch das Risiko einer Tuberkulose-Neuinfektion unter anti-TNF-alpha-Therapie ist erhöht, die meisten Fälle treten innerhalb der ersten 6 Monate der Therapie auf <sup>[130, 292]</sup>.

Akute Infusionsreaktionen treten, laut einer systematischen Übersichtsarbeit von Lichtenstein et al. <sup>[151]</sup>, bei 5-23% der Patienten, am häufigsten während der ersten Infusionen, auf.

Die Symptome umfassen Pruritus, Flush, Dyspnoe, Brustenge, Bluthochdruck, Myalgien, Urtikaria, Kopfschmerzen und Übelkeit.

Verzögerte Infusionsreaktionen, die >24 Stunden nach der Infusion auftreten und einer Serumkrankheit entsprechen, treten in 1-3% der Fälle auf <sup>[151]</sup>.

Eine große Anzahl der Patienten entwickeln unter der anti-TNF-alpha-Therapie Autoantikörper wie anti-dsDNA-AK und ANA, in seltenen Fällen tritt ein medikamenteninduzierter Lupus auf <sup>[57, 145]</sup>.

Durch die begleitende Immunsuppression besteht unter der Therapie ein erhöhtes Risiko an einer bakteriellen, viralen und opportunistischen Infektion zu erkranken <sup>[277]</sup>.

Das Risiko steigt deutlich bei einer Kombinationstherapie mit Glukokortikoiden an <sup>[85, 243]</sup>.

Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2014 und eine Analyse mehrerer großer Safety-Studien beschrieben kein erhöhtes Malignomrisiko unter einer anti-TNF-alpha-Therapie <sup>[150, 295]</sup>.

Es besteht jedoch der Verdacht, dass das Risiko für die Entwicklung eines hepato-splenischen T-Zell-Lymphoms unter einer Kombinationstherapie mit Infliximab und Thiopurinen erhöht ist <sup>[73, 162]</sup>.

Das Risiko für Melanome scheint unter einer anti-TNF-alpha-Therapie ebenfalls erhöht zu sein <sup>[157]</sup>.

Infliximab ist absolut kontraindiziert bei Patienten mit aktiver Tuberkulose oder anderweitiger schwerwiegender Infektion, bei moderater bis schwerer Herzinsuffizienz (New York Heart Association Class III oder IV), bei bekannter Unverträglichkeit gegenüber Infliximab oder muriner Proteine und bei bekannter oder vermuteter demyelinisierender Erkrankung, sowie bei malignen Erkrankungen <sup>[53] [145]</sup>.

## **Adalimumab**

Adalimumab (Humira®) ist ein humaner, monoklonaler, rekombinanter Antikörper gegen TNF- $\alpha$ , seine Wirkweise entspricht der von Infliximab<sup>[217]</sup>.

Adalimumab ist zur Behandlung bei Morbus Crohn für dieselben Indikationen wie Infliximab zugelassen und wird zumeist bei einem Wirkungsverlust oder einer Unverträglichkeit von Infliximab eingesetzt<sup>[235]</sup>. Es kann auch bei anti-TNF-alpha-AK-naiven Patienten erfolgreich angewandt werden<sup>[101]</sup>. Seit 2012 ist Adalimumab in Deutschland ebenfalls zur Behandlung der mittelschwer-schwergradig aktiver Colitis ulcerosa bei Patienten zugelassen, die nicht auf eine konventionelle Therapie ansprechen. Die Wirksamkeit von Adalimumab konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden<sup>[101, 221, 237]</sup>.

Die empfohlene Dosis beträgt für die erste Gabe in Woche 0 160 mg subkutan, folgend von 80 mg s.c. in Woche 2. Patienten, die auf die Induktionstherapie ansprechen erhalten dann 40 mg s.c. alle zwei Wochen. Die Dosis kann bei nicht ausreichendem Ansprechen entweder wöchentlich gegeben werden oder auf 80 mg alle zwei Wochen erhöht werden<sup>[53]</sup>. Durch die subkutane Verabreichungsform des Medikaments, kann es durch den Patienten selbst appliziert werden.

Das Nebenwirkungsspektrum entspricht in etwa dem von Infliximab<sup>[175]</sup>, wobei laut einer kürzlich veröffentlichten retrospektiven Studie<sup>[254]</sup> Patienten, die mit Adalimumab und Certolizumab Pegol behandelt wurden, signifikant häufiger hospitalisiert und operiert werden mussten als Patienten, die Infliximab erhielten. Die Rate an schwerwiegenden Infektionen war bei allen anti-TNF-alpha-Antikörpern vergleichbar<sup>[254]</sup>.

## **Golimumab**

Golimumab (Simponi®) ist ein humaner monoklonaler, rekombinanter Antikörper, der sowohl an das lösliche als auch das membranständige TNF-alpha bindet. Nach einer initialen Induktionstherapie wird Golimumab monatlich subkutan injiziert. Golimumab ist seit 2013 für die Behandlung von Patienten, die an einer mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa leiden und unzureichend auf eine konventionelle Therapie mit Immunsuppressiva (Glukokortikoide und Purinanaloga) angesprochen, diese nicht vertragen oder Kontraindikationen gegen eine solche Therapie haben, zugelassen<sup>[159]</sup>. Kürzlich veröffentlichte Studien lieferten Hinweise, dass Golimumab auch bei Morbus Crohn nach Versagen einer Therapie mit Infliximab oder Adalimumab sicher und wirksam ist<sup>[92, 167]</sup>.

## **Certolizumab Pegol**

Certolizumab Pegol ist ein pegyliertes, humanisiertes Fab-Fragment eines monoklonalen anti-TNF-alpha-Antikörpers. Es hat eine höhere Affinität zu TNF-  $\alpha$ , durch das Fehlen des Fc-Fragmentes induziert es jedoch nicht die komplement- und antikörpervermittelte zelluläre Zytotoxizität und Apoptose, sowie die Bildung der regulatorischen Makrophagenpopulation [217, 245]. In Deutschland hat das Medikament für chronisch entzündliche Darmerkrankungen bisher keine Zulassung, mehrere Studien beschreiben jedoch eine Wirksamkeit in der Erhaltungstherapie des moderat- bis schwergradigen Morbus Crohn, bei Patienten, die auf die Induktionstherapie ansprachen [223, 245, 258]. Langzeitdaten sind bisher jedoch noch nicht verfügbar.

## **Integrin-Rezeptor-Antagonisten**

### **Vedolizumab**

Vedolizumab (Entyvio®) ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper, der selektiv an gastrointestinale  $\alpha 4\beta 7$ -Integrin-Rezeptoren, die von B- und T-Lymphozyten exprimiert werden, bindet [50]. Integrinrezeptoren und ihre Liganden spielen eine zentrale Rolle in der Entzündungsentstehung bei CED im Rahmen der Rekrutierung von Leukozyten in die intestinale Mukosa [123].

Vedolizumab, das im Mai 2014 von der Europäischen Kommission zugelassen wurde, kann bei CU- und MC-Patienten mit mittelschwer- bis schwergradiger Krankheitsaktivität, die nicht genügend auf konventionelle Therapiemaßnahmen und anti-TNF-alpha-Antikörper angesprochen haben, als Therapieversuch eingesetzt werden [50]. Drei große randomisierte, Phase III Studien (GEMINI 1, 2 und 3) [82, 233, 238] untersuchten die Wirksamkeit von Vedolizumab bei Patienten mit moderatem bis schwerem MC oder CU, die auf Glukokortikoide (GEMINI 1 und 2) oder anti-TNF-alpha-Antikörpern nicht ansprachen. Es zeigte sich ein klinisches Ansprechen auf den Integrin-Rezeptor-Antagonisten von 31.4% (MC) und 47.1% (CU) in Woche 6 und eine klinische Remission in Woche 52 von 39% und 41.8% [50, 82, 233, 238].

## **Interleukin-Inhibitoren**

### **Ustekinumab**

Ustekinumab (Stelara®) ist ein humaner monoklonaler IgG1 k- Antikörper, der an die p40-Proteinuntereinheit der Interleukine IL-12 und IL-23 bindet und dadurch deren Aktivität hemmt. Infolgedessen werden Typ 1 T-Helferzellen und Th17-Zellen inhibiert und dadurch die Sekretion inflammatorischer Zytokine wie TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-17 und IL-22 reduziert <sup>[31, 115]</sup>.

In Europa ist Ustekinumab seit Herbst 2016 für Morbus Crohn-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität zugelassen, die refraktär und/oder intolerant auf eine Therapie mit anti-TNF-alpha-Antikörpern reagiert haben <sup>[115]</sup>.

Drei zentrale Phase III-Studien (UNITI-1 und -2, IM-UNITI Studie) konnten zeigen, dass bei MC-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, die eine Behandlung mit Ustekinumab erhielten, nach einem Jahr signifikant häufiger eine klinische Verbesserung und eine klinische Remission beobachtet werden konnte als bei Patienten, die mit Placebo behandelt worden waren <sup>[83]</sup>.

Eine kürzlich veröffentlichte Cochrane Review kam zu dem Schluss, dass Ustekinumab effektiv ist für die Induktion einer klinischen Remission und für die klinische Verbesserung von MC-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität <sup>[161]</sup>.

Eine systematische Literaturrecherche aus dem Jahr 2016 wertete zehn randomisierte klinische Studien aus und konnte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Safety-Profile von Adalimumab, Vedolizumab, Certolizumab Pegol, Ustekinumab und Placebo feststellen <sup>[175]</sup>.

## **1.5.2 Chirurgische Therapiemaßnahmen**

### **Morbus Crohn**

Bei 70-80% der Patienten mit MC sind im Verlauf chirurgische Maßnahmen notwendig. Indiziert sind diese, wenn sie Komplikationen wie Fisteln, Abszesse, Obstruktionen, Strikturen, Perforationen und Neoplasien, entwickeln oder trotz intensiver medikamentöser Therapie Symptome haben <sup>[225]</sup>. Bei Kindern stellt eine Wachstumsretardierung unter medikamentöser Therapie eine weitere Indikation dar <sup>[269]</sup>.

Die aktuelle Leitlinie empfiehlt bei Patienten mit isoliertem Ileozökalbefall und hoher Krankheitsaktivität eine primäre Operation (Ileozökalresektion) in Betracht zu ziehen <sup>[213]</sup>.

In Bezug auf den langfristigen Verlauf können kontroverse Daten gefunden werden.

Einige Studien zeigen, dass mindestens die Hälfte der operierten Patienten auch >10 Jahr später beschwerdefrei oder sogar beschwerdefrei waren <sup>[81, 133]</sup>. In anderen Studien wurden jedoch spät auftretende Rezidive nach Resektion beschrieben <sup>[282]</sup>. Die Empfehlungen bei Nachweis einer intraepithelialen Neoplasie oder einer Dysplasie entsprechen denen der Colitis ulcerosa (siehe unten) <sup>[213]</sup>

### **Colitis ulcerosa**

Im Gegensatz zum Morbus Crohn kann die CU durch operative Maßnahmen geheilt werden <sup>[225]</sup>. Bis zu 40% der Patienten benötigen eine Operation <sup>[225]</sup>. Die restaurative Proktokolektomie stellt die Methode der Wahl dar <sup>[75]</sup>.

Dabei wird bei Patienten mit erhöhtem perioperativem Risiko ein dreizeitiges Vorgehen empfohlen. Zunächst erfolgt die subtotale Kolektomie mit endständigem Ileostoma, dann die Restproktomukosektomie mit ileoanaler Pouchanlage und doppelläufigem Ileostoma und zuletzt die Ileostomarückverlagerung <sup>[75]</sup>.

Ein erhöhtes perioperatives Risiko wird für Patienten angegeben, die langfristig (20 mg/d, mehr als 6 Wochen) mit Glukokortikoiden behandelt wurden, die mit Biologika oder Immunsuppressiva therapiert werden, Mangelernährt sind oder bei anderweitigen Begleiterkrankungen <sup>[22]</sup>.

Notfallindikationen und dringliche Indikationen zur operativen Therapie stellen eine gedeckte oder freie Perforation, therapierefraktäre Blutungen, ein toxisches Megakolon und ein fulminanter Schub dar, wenn sie sich nicht innerhalb von 48 bis 72 h durch intensivierete, medikamentöse Therapiemaßnahmen deutlich verbessern lassen <sup>[75, 225]</sup>. Indikationen für elektive Operationen stellen Kolonstenosen, die in einem Drittel der Fälle mit einem Kolonkarzinom einhergehen <sup>[95, 222]</sup>, ein trotz Einsatz von Immunsuppressiva und Biologika therapierefraktärer Verlauf und Wachstumsstörungen bei Kindern und Jugendlichen unter bestehender Therapie, dar <sup>[75]</sup>. Bei Nachweis eines Adenokarzinoms oder einer eindeutigen hochgradigen intraepithelialen Neoplasie empfiehlt die deutsche Therapieleitlinie eine Proktokolektomie <sup>[75]</sup>. Eine Metaanalyse beschreibt ein bereits 9-fach erhöhtes Karzinomrisiko bei Vorliegen von niedrig gradigen intraepithelialen Neoplasien <sup>[275]</sup>, weshalb empfohlen wird bei niedrig gradigen IEN in flacher Mukosa entweder eine Proktokolektomie mit relativer Operationsindikation durchzuführen oder engmaschig zu überwachen, mit einer endoskopisch-biopsischen Kontrolle nach 3 Monaten <sup>[75]</sup>

Dysplasie-assoziierte Massen oder Läsionen (DALM), die erhabenen Läsionen mit intraepithelialer Neoplasie entsprechen, können mit sporadischen Adenomen verwechselt werden und dann endoskopisch reseziert werden. Falls die Resektion im Kompletten erfolgt ist, kann auf eine Kolektomie verzichtet werden <sup>[22]</sup>. Das Risiko auf Vorliegen eines Kolonkarzinoms scheint jedoch bei Vorliegen einer DALM hoch zu sein <sup>[33]</sup>

Bei 95% der Patienten konnte nach Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage trotz Komplikationen eine gute Lebensqualität im Langzeitverlauf erreicht werden <sup>[106]</sup>. Komplikationen sind häufig und umfassen: Strikturen, Infektionen im Anogenitalbereich, Pouchitis, Versagen des Pouches, <sup>[61, 242]</sup> Pouchdysplasien und –karzinome, fäkale Inkontinenz, weibliche Infertilität, sexuelle Dysfunktion <sup>[110, 216, 303]</sup>.

## 2. Zielsetzung

Immunsuppressive und -modulierende Medikamente wie Thiopurine und anti-TNF-alpha-Antikörper kommen in der Langzeittherapie von CED-Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Krankheitsverlauf weitverbreitet zum Einsatz.

Daher sind Kenntnisse über die Sicherheit der Therapie und über die möglichen Nebenwirkungen von großer klinischer Relevanz.

Die am häufigsten festgestellten Nebenwirkungen dieser Medikamente sind Infektionen [218, 243, 277], Infusionsreaktionen/Allergien [232, 266], Hautreaktionen [54, 188], Autoimmunphänomene (beispielsweise das Lupus-like-Syndrom [28]) und Malignome [34, 259].

Die Mehrzahl der CED-Patienten erkrankt in jungem Alter, weshalb es aufgrund der potentiell möglichen Nebenwirkungen zu Vorbehalten in Bezug auf eine Therapieeskalation geben kann. Dies kann zu einem verzögerten Einsatz immunsuppressiver und immunmodulierender Medikamente führen.

Die Mechanismen der Malignomentwicklung bei CED-Patienten, die mit Immunsuppressiva und anti-TNF-alpha-Antikörpern behandelt werden, konnten bisher nicht vollständig geklärt werden. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass Rauchen, höheres Alter und eine Kombinationstherapie aus Thiopurinen und anti-TNF-alpha-Antikörpern das Risiko für die Entwicklung schwerer Nebenwirkungen erhöht [12, 204]. Zusätzlich scheinen Thiopurine das Risiko für die Entwicklung von Malignomen, vor allem von lymphoproliferativen Erkrankungen und dermatologischen Tumoren, zu erhöhen [12, 125, 157, 206].

Da anti-TNF-alpha-Antikörper jedoch erst seit etwas mehr als einem Jahrzehnt in klinischem Gebrauch sind, fehlen ausreichend Langzeitdaten bezüglich des Risikos der Entwicklung maligner Erkrankungen.

Da in einer Reihe von Studien Sicherheitsgefahren bezüglich neu aufgetretener Malignome bei Patienten, die mit Immunsuppressiva und/oder anti-TNF-alpha-Antikörpern behandelt wurden, aufgedeckt wurden [12, 24, 34, 125, 136, 259, 296], war das Ziel dieser Studie die Prävalenz von Malignomen bei CED-Patienten, die mit Thiopurinen

und/oder anti-TNF-alpha-Antikörpern behandelt wurden, sowie Risikofaktoren für die Malignomentstehung, zu analysieren .

Die Daten wurden in einer großen Kohortenstudie ausgewertet, die aus einem der größten deutschen, tertiären Behandlungszentren für chronisch entzündliche Darmerkrankungen stammen.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Studienkohorte**

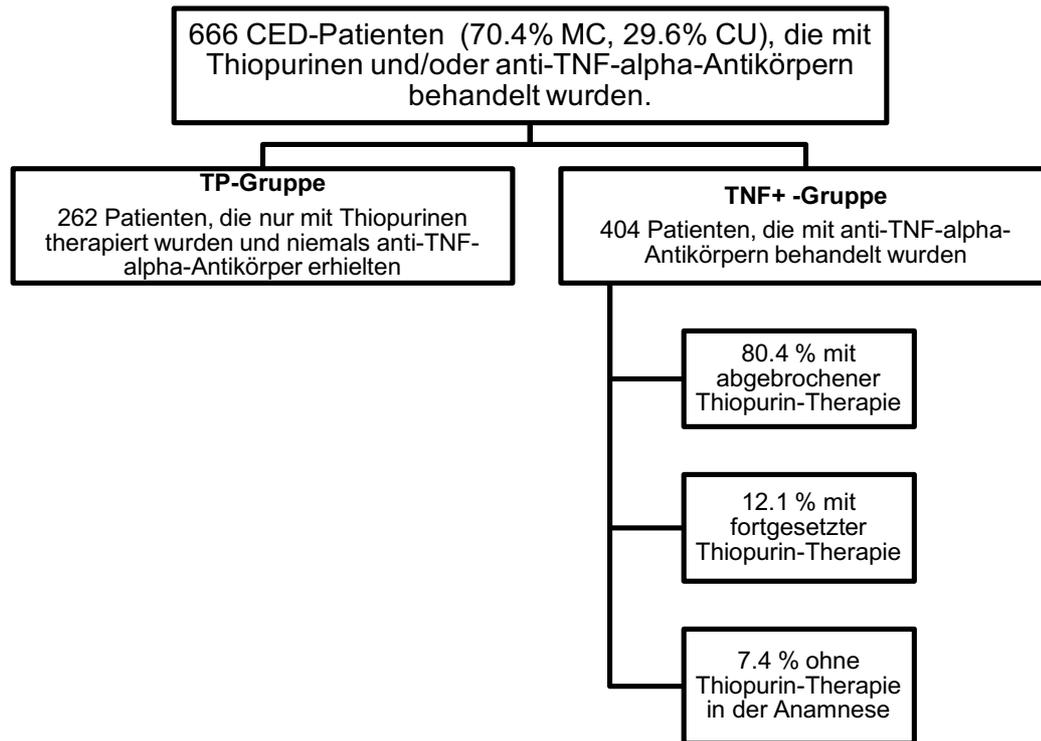
Die Daten aller Patienten, denen in der Zeit von 2002-2010 in der CED-Ambulanz der Klinik und Medizinischen Poliklinik II der Universität München- Großhadern nach aktuellen nationalen Behandlungsleitlinien eine Therapie mit Thiopurinen und/oder anti-TNF-alpha-Antikörpern (Infliximab oder Adalimumab) empfohlen worden war, wurden in einer retrospektiven Analyse erfasst.

Von diesen insgesamt 793 Patienten hatten 97 aufgrund von Incompliance oder Ablehnung der Behandlung nicht mit der empfohlenen Therapie begonnen. In 30 Fällen waren keine ausreichenden Follow-up-Daten vorhanden, sodass insgesamt die detaillierten klinischen Daten von 666 Patienten zur weiteren Analyse zur Verfügung standen.

Von der Analyse ausgeschlossen wurden Patienten, die anamnestisch vor Beginn der empfohlenen Therapie unter einer malignen Erkrankung gelitten hatten.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt, siehe Abbildung 12.

- Patienten, die mit anti-TNF-alpha-Antikörpern behandelt wurden, entweder mit oder ohne vorherige oder überlappende Thiopurintherapie (404 Patienten).
- Patienten, die nur mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin, jedoch nicht mit einem anti-TNF-alpha-Antikörper behandelt wurden (262 Patienten).



**Abbildung 12** Studiendesign

Vor Beginn der immunsuppressiven Therapie und der anti-TNF-alpha-Antikörpertherapie wurden bei allen Patienten Kontraindikationen für die Behandlung ausgeschlossen. Hierzu mussten sich die Patienten einer körperlichen Untersuchung und einer eingehenden Anamnese unterziehen um Hinweise auf Herz-und Lungenerkrankungen, Neoplasien, neurologische Leiden und akute Infektionen ausschließen zu können. Zudem mussten die Patienten in der anti-TNF-alpha-Antikörpergruppe hinsichtlich einer aktiven oder latenten Tuberkulose beurteilt werden. Dies umfasste eine detaillierte Anamnese in Hinblick auf Tuberkulosevorerkrankung oder –kontakt, eine Röntgenthoraxaufnahme und eine Tuberkulinhauttestung.

Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter wurde eine Schwangerschaft laborchemisch vor Therapiebeginn ausgeschlossen.

Die Patienten wurden in beiden Studiengruppen darauf aufmerksam gemacht, für die Zeit der Therapie und bis 6 Monate nach Therapieende, auf sichere Verhütungsmethoden zu achten.

### 3.2. Datenerhebung

Die Krankenakten der 666 Patienten wurden intensiv ausgewertet und so Anamnesedaten, bisherige und aktuelle Medikation und die neu aufgetretenen soliden oder hämatologischen malignen Erkrankungen unter der Azathioprin/6-MP- oder anti-TNF-alpha-Antikörpertherapie in eine Excel-Datenbank zusammengetragen.

Zusätzlichen zu den Angaben in den Patientenakten, wurden Befunde und Arztbriefe aus dem Intranet des Klinikums Großhadern verwendet. Fehlende Angaben wurden durch eine telefonische Patientenbefragung schließlich vervollständigt.

- *Anamnesedaten*

Die Art der Erkrankung (MC, UC, Colitis indeterminata) und das Ausbreitungsmuster, das Geschlecht, das Geburtsdatum und die Daten des ersten und des letzten Follow-up-Termins in der CED-Ambulanz des Klinikum Großhaderns wurden erfasst. Aus dem Diagnosealter und dem Geburtsdatum wurde die Erkrankungsdauer berechnet, die Angaben zu Größe und Gewicht ergaben den BMI. Zusätzlich wurde der Raucherstatus erhoben und ermittelt ob eine positive Familienanamnese bezüglich chronisch entzündlicher Darmerkrankungen vorlag und ob extraintestinale Manifestationen bestanden.

- *Medikamentenanamnese*

Mithilfe der Krankenakte wurde erfasst ob jemals Glukokortikoide oder eine immunsuppressive Therapie mit Methotrexat, Ciclosporin oder Tacrolimus im Verlauf der Erkrankung eingesetzt worden waren.

- *Thiopurintherapie*

Bei allen Patienten wurde erfasst ob jemals eine Medikation mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin bestanden hatte, wenn ja wann diese begonnen und über wie viele Monate die Therapie fortgeführt worden war. Bei bestehender Thiopurin-Therapie wurde die Therapiedauer bis zum Datum des letzten Follow-up-Termins berechnet. Die Patienten erhielten Azathioprin in einer Dosis von 2.0-2.5 mg/kg/KG/d, während 6-Mercaptopurin in einer Dosis von 1.0-1.5 mg/kg/KG/d verabreicht wurde. Zudem wurde bei beiden Patientengruppen erhoben, ob während der Therapie Nebenwirkungen aufgetreten waren.

- *Anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie*

Die Patienten erhielten jeweils die ersten drei Infliximab-Infusionen als Induktionstherapie in Woche 0, 2 und 6 und die darauffolgende Erhaltungstherapie alle 8 Wochen. Die Dosis betrug 5 mg/kg Körpergewicht und wurde über 2 Stunden infundiert.

Im Falle einer Adalimumab-Therapie wurde diese mit einer Loading dose von 160 mg begonnen, darauffolgend erhielten die Patienten einmalig 80 mg und dann 40 mg. Die Injektion erfolgte alle 2 Wochen.

Es wurde der jeweilige Startzeitpunkt der Therapie erhoben und wie viele Infusionen oder Injektionen insgesamt verabreicht wurden. Im Falle eines Wechsels von Infliximab auf Adalimumab wurde erfasst ob dies aufgrund einer Nebenwirkung oder aufgrund eines Therapieversagens geschah.

Zudem wurde erfasst ob zum Zeitpunkt des Beginns der anti-TNF-alpha-Therapie eine immunsuppressive Therapie bestand.

- *Nebenwirkungen*

Unter der Therapie neu aufgetretene solide oder hämatologische maligne Erkrankungen und assoziierte Todesfälle wurden erfasst.

### **3.3. Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit dem Programm R (R.2.13.2) für Windows durchgeführt.

Zur Darstellung der Zeit bis zur Malignomentwicklung wurden Überlebenszeitanalysetechniken verwendet. Anwendung fanden im Besonderen der Kaplan-Meier Produkt-Limit-Schätzer zur Abschätzung der medianen Überlebenszeit und das Cox Proportional- Hazards-Modell zur Überprüfung der Zusammenhänge zwischen der Zeit bis zur Malignomentwicklung und den Kovariaten (das heißt um den Zusammenhang zwischen den Überlebensverteilungen und den Kovariaten zu untersuchen).

Zum Vergleich der demographischen und klinischen Charakteristiken der beiden Studienpopulationen wurde der  $\chi^2$ -Test für kategoriale Variablen und der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für kontinuierliche Variablen angewandt.

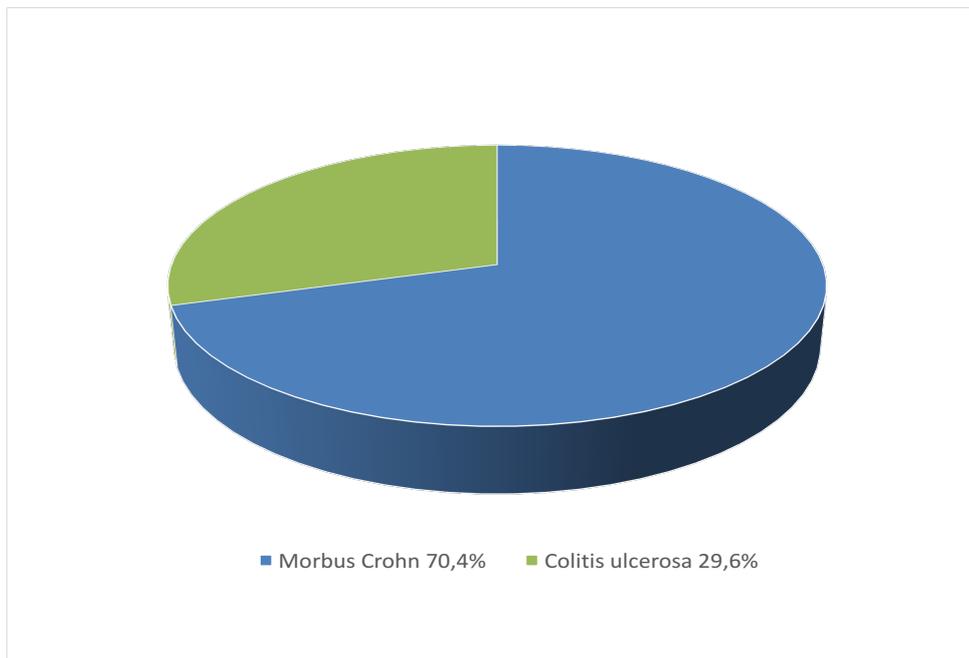
Das Signifikanzniveau zur Überprüfung der Hypothesen wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Beschreibung der Studienpopulation

Insgesamt konnten die Daten von 666 Patienten ausgewertet werden.

469 dieser Patienten (70.4%) litten an Morbus Crohn (MC) und 197 Patienten (29.6) an Colitis ulcerosa (siehe Abbildung 13).



**Abbildung 13** Übersicht über die Krankheitsverteilung des Gesamtkollektivs

Insgesamt wurden 262 Patienten (39.3%) ausschließlich mit Thiopurinen behandelt und kamen niemals mit anti-TNF-alpha-Antikörpern in Berührung (TP Gruppe).

404 der 666 Patienten wurden mit anti-TNF-alpha-Antikörpern behandelt, also mit Infliximab, Adalimumab oder beiden (TNF+ Gruppe).

Innerhalb der TNF+ Gruppe hatten 30 Patienten (7.4%) noch nie Thiopurine erhalten, bei 325 Patienten (80.4%) war die Thiopurin-Therapie vor Studienbeginn beendet worden und 49 Patienten (12.1%) wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-up-Termins noch mit Thiopurinen im Rahmen einer Kombinationstherapie behandelt.

## 4.2. Demographische Daten

- *Thiopurin-Gruppe*

137 (52%) der 262 Patienten der TP-Gruppe waren männlich, 125 (48%) weiblich.

173 (66%) litten an Morbus Crohn, 89 (34%) an Colitis ulcerosa.

Der Median der Altersverteilung des Patientenkollektivs lag bei 35 Jahren, wobei der jüngste Patient 14 und der älteste 84 Jahre alt war, der Median des Alters bei Erstdiagnose betrug 31 Jahre mit einem Bereich von 6-81 Jahren.

Der Median der Krankheitsdauer lag bei 5 Jahren (Bereich 0-38 Jahre).

- *TNF+-Gruppe*

202 (50%) der 404 Patienten waren männlich, 202 (50%) weiblich.

296 (73%) der Patienten der TNF+-Gruppe litten an Morbus Crohn, 108 (27%) an Colitis ulcerosa.

Der Median der Altersverteilung innerhalb dieses Patientenkollektivs lag bei 38 Jahren, wobei der jüngste Patient 14 und der älteste 79 Jahre alt war, der Median des Alters bei Erstdiagnose betrug 27 Jahre mit einem Bereich von 7-71 Jahren.

Der Median der Krankheitsdauer lag bei 10 Jahren (Bereich 0-51 Jahre).

Der Median des BMI lag in der TP-Gruppe bei 22.8 kg/m<sup>2</sup> (Bereich 14-41 kg/m<sup>2</sup>), in der TNF+ -Gruppe betrug der Median 22.7 kg/m<sup>2</sup> mit einem Bereich von 13-39 kg/m<sup>2</sup>.

Abbildung 14 fasst die demographischen Daten der beiden Studienpopulationen zusammen.

	TP Gruppe	TNF+ Gruppe	p-Wert
Anzahl Patienten	262	404	n/a
Alter (J) Median [Range]	35 [14-84]	38 [14-76]	0.13*
Alter bei CED-Diagnose (J) Median [Range]	31 [6-81]	27 [7-71]	0.003*
Erkrankungsdauer (J) Median [Range]	5 [0-38]	10 [0-51]	< 0.001*
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) Median [Range]	22.8 [14-41]	22.7 [13-39]	0.71*
Männliches Geschlecht (%)	137 (52)	202 (50)	0.58**
Morbus Crohn (%)	173 (66)	296 (73)	0.06**
Colitis ulcerosa (%)	89 (34)	108 (27)	0.06**
Thiopurin Behandlung jemals (%)	262 (100)	374 (93)	< 0.001*
Dauer Thiopurinbehandlung (mo) Median [Range]	19 [0-205]	12 [0-240]	0.004*
Patienten mit Infliximab Behandlung (%)	0 (0)	404 (100)	n/a
Patienten mit Adalimumab Behandlung (%)	0 (0)	123 (30)	n/a
Anzahl Infliximab Infusionen Median [Range]	0 [0]	7 [1-63]	n/a
Anzahl Adalimumab Injektionen Median [Range]	0 [0]	8 [1-230]	n/a
Follow-up (wo) Median [Range]	68 [0-447]	140 [0-465]	<0.001**

**Abbildung 14** Demographische und klinische Charakteristika der beiden Studienpopulationen (n=666)

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht, BMI und MC/CU-Verteilung festgestellt werden, jedoch fand sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Alters bei Erstdiagnose (31 Jahre in der TP-Gruppe vs. 27 Jahre in der TNF+-Gruppe; p=0.003) und der Erkrankungsdauer (5 Jahre in der TP-Gruppe vs. 10 Jahre in der TNF+-Gruppe; p<0.001), siehe Abbildung 15. Die

mediane Follow-up-Zeit war mit 68 Wochen in der TP-Gruppe signifikant kürzer als mit 140 Wochen in der TNF+-Gruppe ( $p < 0.001$ ), siehe Abbildung 16.

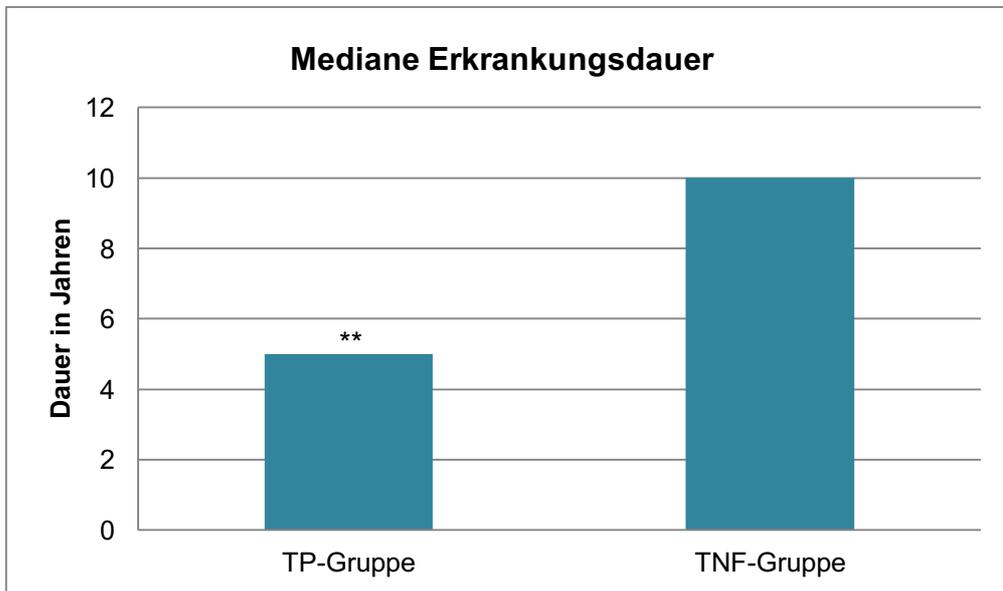


Abbildung 15 Mediane Erkrankungsdauer innerhalb der Studiengruppen, \*\*  $p < 0.001$

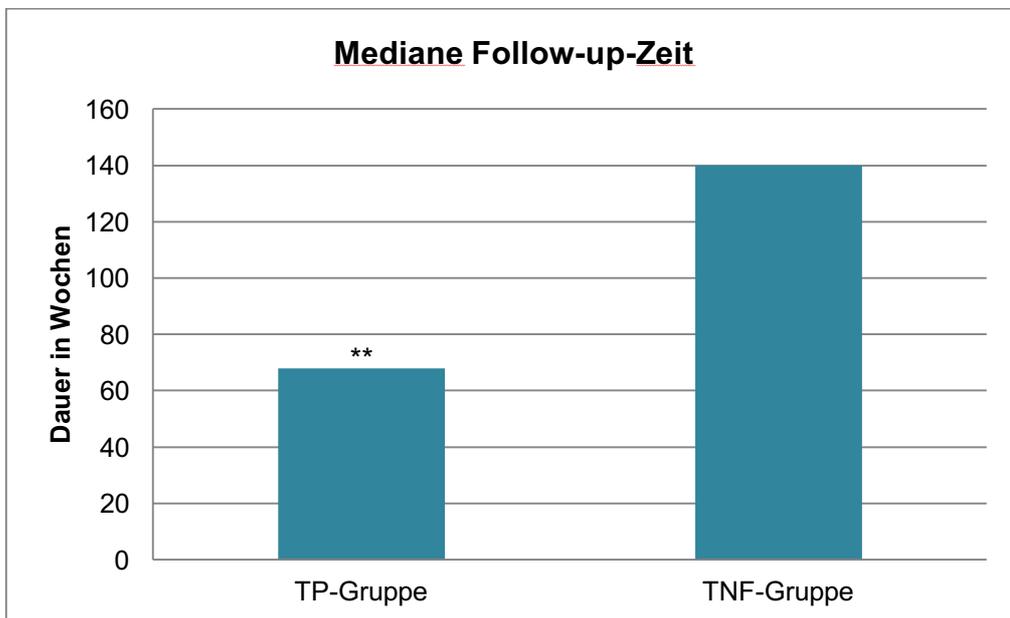


Abbildung 16 Mediane Follow-up Zeit in Wochen, \*\*  $p < 0.001$

## 4.3 Medikamentöse Therapie der Studiengruppen

### 4.3.1. Immunsuppressive Therapie

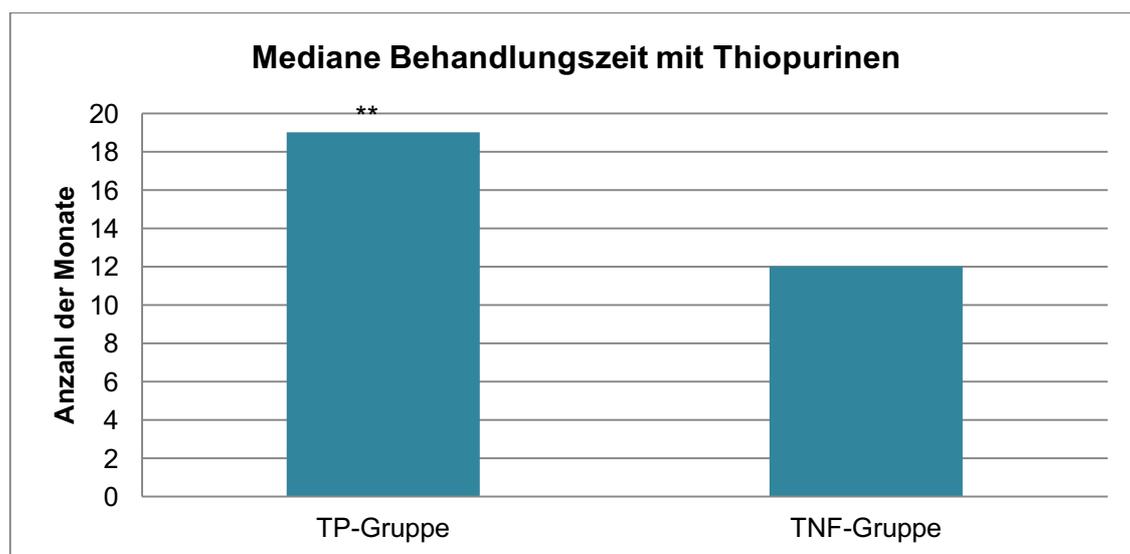
- *TP-Gruppe*

Alle Patienten in dieser Gruppe wurden mit Thiopurinen therapiert. Die mediane Behandlungszeit betrug 19 Monate (Bereich 0-205 Monate).

- *TNF+-Gruppe*

374 der 404 Patienten dieser Studiengruppe wurden insgesamt im Laufe ihrer Erkrankung mit Thiopurinen behandelt. Die mediane Behandlungszeit lag bei 12 Monaten mit einem Bereich von 0-240 Monaten.

Die mediane Behandlungsdauer mit Thiopurinen war in der TP-Gruppe signifikant länger (19 Monate) als in der TNF+ -Gruppe (12 Monate;  $p=0.004$ ), siehe Abbildung 17.



**Abbildung 17** Mediane Behandlungsdauer mit Thiopurinen innerhalb der Studiengruppen in Monaten, \*\*  $p=0.004$ .

### 4.3.2. Therapie mit anti-TNF-alpha-Antikörpern

Keiner der Patienten der TP-Gruppe hatte anti-TNF-alpha-Antikörper erhalten.

In der TNF+ -Gruppe hatten alle 404 Patienten Infliximab-Infusionen erhalten (Median  $n=7$ , Bereich 1-63). Zudem erhielten 123 Patienten Adalimumab-Injektionen,

hauptsächlich aufgrund von Unverträglichkeitsreaktionen auf Infliximab oder aufgrund von Wirkverlust. Die mediane Anzahl der Injektionen lag bei 8 mit einem Bereich von 1-230 Injektionen.

#### 4.4 Prävalenz maligner Erkrankungen in beiden Gruppen

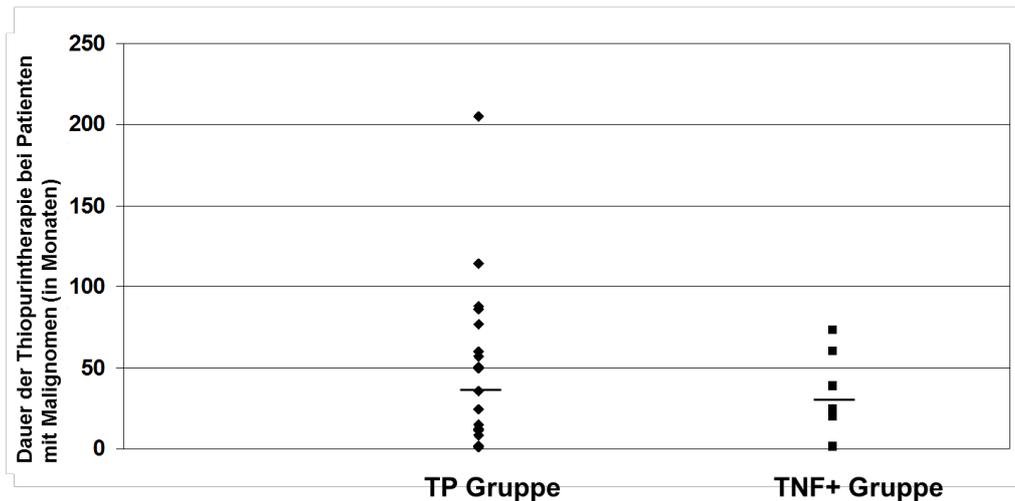
Insgesamt identifizierten wir 18 Patienten mit 20 Malignomen in der TP-Gruppe im Vergleich zu 7 Patienten mit 8 Malignomen in der TNF+-Gruppe, siehe Abbildung 18 (HR 4.15; 95% CL 1.82 – 9.44;  $p=0.0007$  in der univariaten Cox-Regressions-Analyse, siehe Abbildung 22).

	TP Gruppe	TNF+ Gruppe	p-Wert
Anzahl Patienten	262	404	n/a
Anzahl Malignompatienten	18	7	0.001**

**Abbildung 18** Anzahl der Malignompatienten in den einzelnen Behandlungsgruppen

Alle 7 Patienten der TNF+-Gruppe waren männlich und in der Vorgeschichte mit Thiopurinen behandelt worden.

Die mediane Dauer der Thiopurintherapie der 18 Malignompatienten der TP-Gruppe betrug 43 Monate (Bereich 0.5-205 Monate). Im Vergleich dazu betrug die mediane Dauer der Thiopurintherapie bei den 7 Patienten mit Malignomen in der TNF+-Gruppe 38 Monate (Bereich 1-73 Monate), was statistisch nicht signifikant war ( $p=0,506$ ; siehe Abbildung 19).



**Abbildung 19** Dauer der Thiopurintherapie bei Patienten mit Malignomen

Ein Patient in der TP-Gruppe hatte jedoch nur eine sehr kurze Dauer der Thiopurintherapie (0.5 Monate), was darauf hinweist, dass die maligne Erkrankung in diesem Falle nicht primär mit der Thiopurintherapie in Verbindung gebracht werden kann.

#### 4.5. Malignomarten

Abbildung 20 zeigt die unterschiedlichen Malignomarten auf, die in den beiden Studiengruppen beobachtet wurden.

TNF+-Gruppe	TP-Gruppe
CUP, histolog. Plattenepithelkarzinom n=1	Mammakarzinom n=2
Kolonkarzinom n=1	Kolonkarzinom n=1
Nierenzellkarzinom n=1	Mesotheliom n=1
Prostatakarzinom n=2	Prostatakarzinom n=1
Peniskarzinom n=1	Magenkarzinom n=1
Seminom n=1	Thyreoidzellkarzinom n=1
	Hodenkarzinom n=1

**Abbildung 20** Beobachtete solide Tumore in den jeweiligen Behandlungsgruppen

In der TP-Gruppe wurden am häufigsten Hautkarzinome und Lymphome festgestellt. Acht Patienten entwickelten in der TP-Gruppe Hautkarzinome, während in der TNF+-Gruppe keine Hautkarzinome auftraten. Unter den 8 Fällen mit Hautmalignomen befanden sich 3 Melanome und 5 nicht-melanozytäre-Hautkarzinome (3 Basalzellkarzinome, 1 Spinalzellkarzinom und 1 Carcinoma in situ).

In der TP-Gruppe wurden vier Fälle lymphoproliferativer Erkrankungen erfasst (2 Non-Hodgkin-Lymphome, 1 Hodgkin-Lymphom und 1 Plasmozytom), verglichen mit einem Fall einer lymphoproliferativen Erkrankung in der TNF+-Gruppe (1 hepatosplenisches T-Zell-Lymphom). Dieser Patient war jedoch vor der Anti-TNF-Therapie ebenfalls mit Thiopurinen behandelt worden.

Abbildung 21 verdeutlicht die Verteilung der Malignome in den beiden Studiengruppen. Zusätzlich zu den Hautmalignomen und den Lymphomen traten insgesamt 8 solide Tumoren in der TP-Gruppe auf (1 Mesotheliom, 2 Mammakarzinome, 1 Magenkarzinom, 1 Kolonkarzinom, 1 Hodenkarzinom, 1 Thyroidzellkarzinom und 1 Prostatakarzinom), verglichen mit 7 soliden Tumoren in der TNF+-Gruppe (1 Cancer of unknown primary, histologisch ein Plattenepithelkarzinom, 1 Nierenzellkarzinom, 2 Prostatakarzinome, 1 Peniskarzinom, 1 Kolonkarzinom, 1 Seminom).

Interessanterweise gehören 5 der 7 Malignome in der TNF+-Gruppe zur Gruppe der Urogenitalmalignome. Zwei Patienten der TP-Gruppe und ein Patient der TNF+-Gruppe verstarben aufgrund von malignomassoziierten Ereignissen.

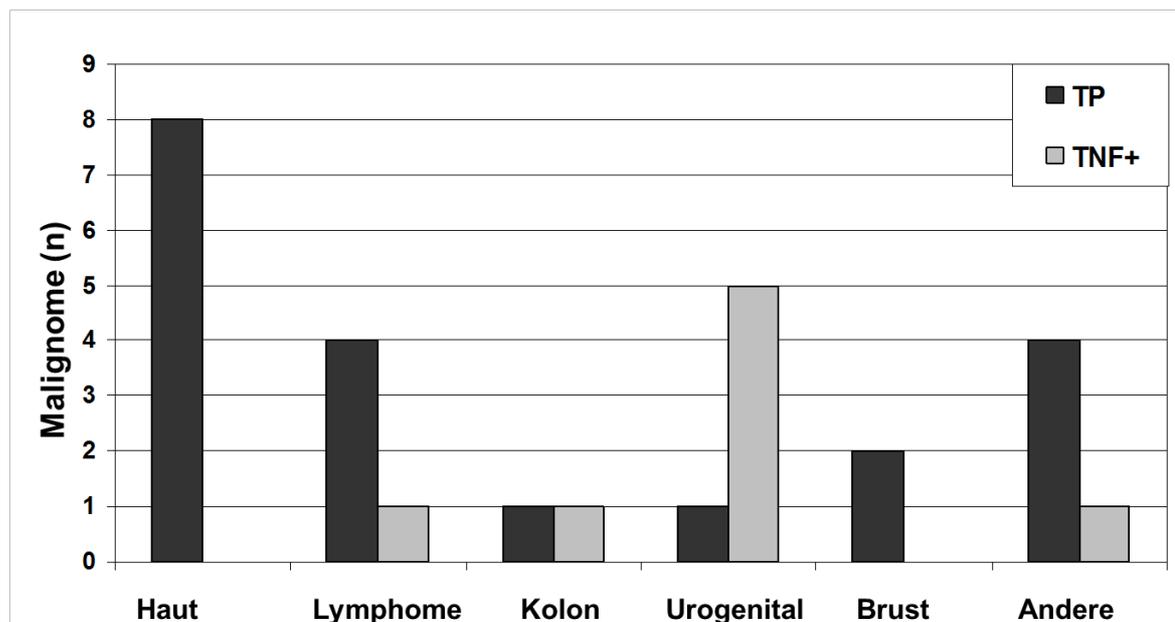


Abbildung 21 Verteilung der Malignome in den beiden Studiengruppen

#### 4.6. Prädiktoren für die Entwicklung von Malignomen

Unser nächstes Ziel war die Prädiktoren für die Malignomentwicklung in beiden Patientengruppen zu untersuchen.

In einer univariaten Analyse (Abbildung 22) waren die Variablen „TP-Gruppe“ (HR 4.15; 95% CI 1.82 – 9.44; p=0.0007), das Alter (HR 1.04; 95% CI 1.01 – 1.08; p=0.0039), das Alter bei CED-Beginn (HR 1.04; 95% CI 1.01 – 1.07; p=0.0031) und männliches Geschlecht (HR 2.38; 95% CI 0.99 – 5.88; p=0.05) statistisch signifikante Prädiktoren für die Entwicklung von Malignomen.

	Hazard Ratio	95% CI	p-Wert
TP Gruppe	4.15	1.82 - 9.44	0.0007
Alter	1.04	1.01 - 1.08	0.004
Alter bei Beginn IBD	1.04	1.01 - 1.07	0.003
Erkrankungsdauer	1.01	0.96 - 1.06	0.72
Männliches Geschlecht	2.38	0.99 - 5.88	0.05
Morbus Crohn	0.79	0.34 - 1.84	0.59
Colitis ulcerosa	1.26	0.54 - 2.94	0.59
Dauer der Thiopurin Therapie	1.00	0.99 - 1.01	0.98

**Abbildung 22** Univariates Cox-Regressionsmodell der Malignomprädiktoren

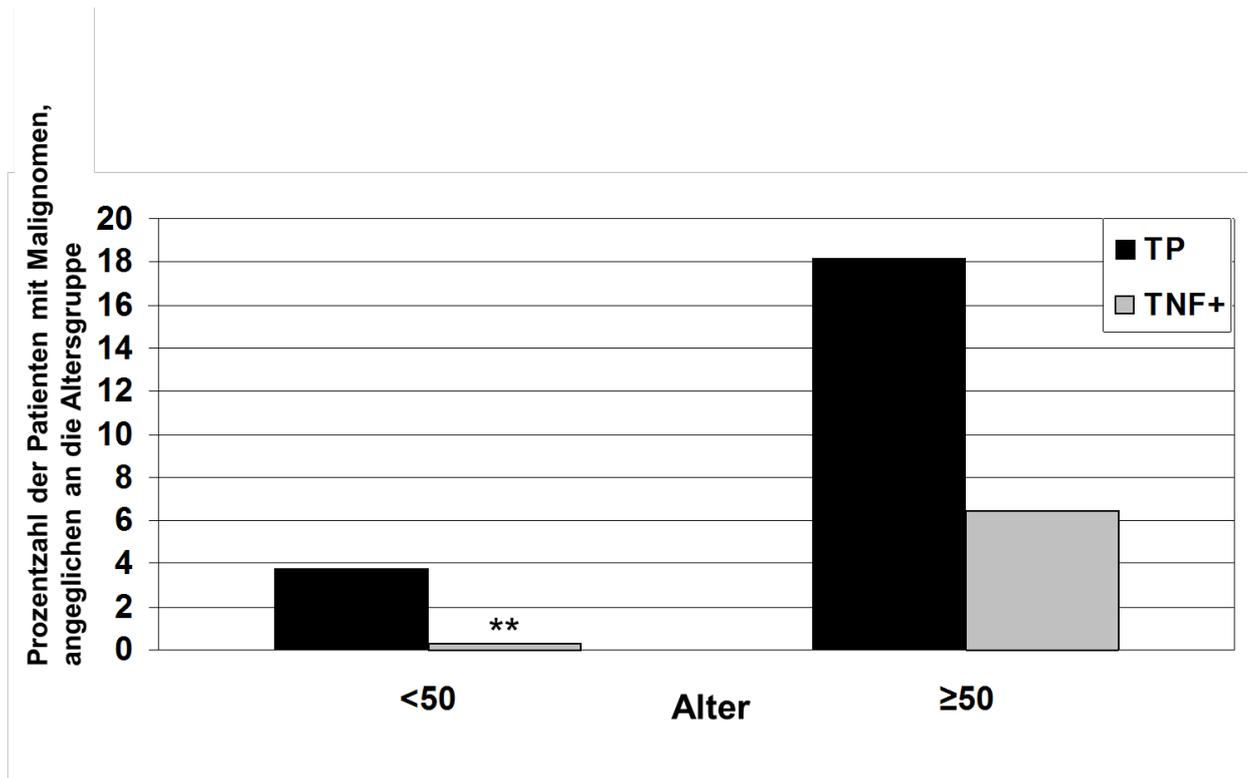
In beiden Gruppen zusammengenommen war das mediane Alter der Patienten ohne Malignome 36 Jahre (Bereich 14-82), im Vergleich dazu lag das mediane Alter der Patienten mit Malignomen bei 52 Jahren (Bereich 25-68); p=0.00004.

Das mediane Alter der Patienten mit Malignomen in der TP-Gruppe lag bei 52.5 Jahren (Bereich 27-68 Jahre), verglichen mit einem Median von 35.0 Jahren (Bereich 14-82) bei den Patienten in der TP-Gruppe, die kein Malignom entwickelten (p=0.001).

Das mediane Alter der Malignompatienten in der TNF+-Gruppe lag bei 57.0 Jahre (Bereich 30-59 Jahre), im Vergleich zu einem Median von 38.0 Jahren (Bereich 14-76 Jahre) bei den Patienten in der TNF+-Gruppe ohne Malignomnachweis (p=0.009).

Angegliehen an die Altersgruppen entwickelten 18.2% aller Patienten in der TP-Gruppe, die älter als 50 Jahre alt waren, Malignome. Allerdings entwickelten nur 3.8% der Patienten in der TP-Gruppe, die jünger als 50 Jahre alt waren, ein Malignom ( $p=0.0008$ ).

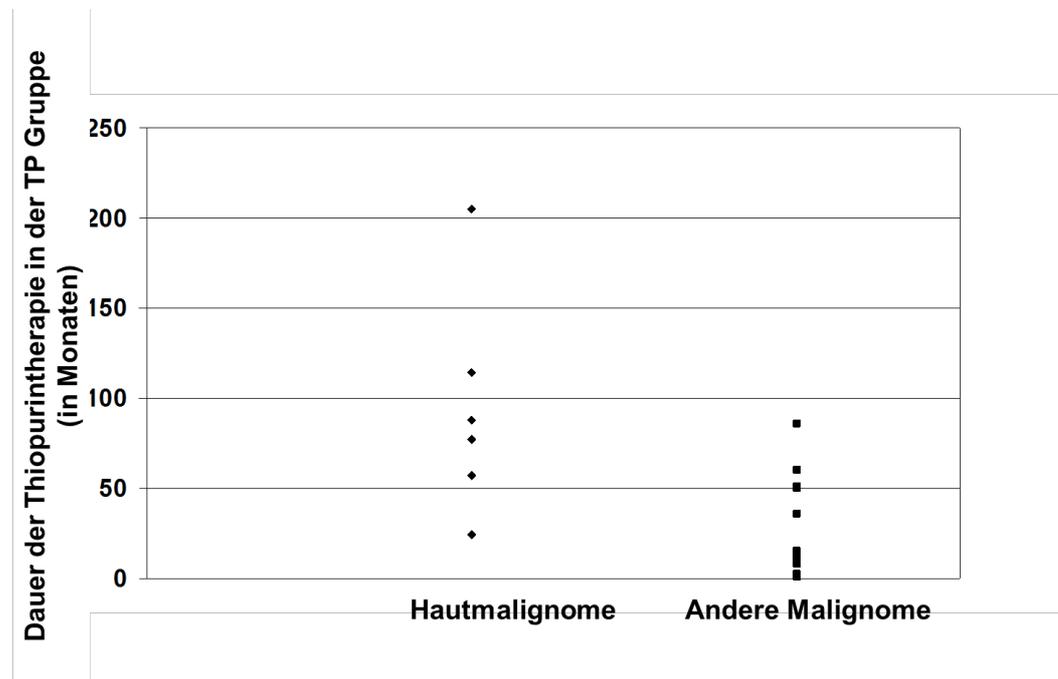
In der TNF+-Gruppe entwickelten 6.5% aller Patienten, die älter als 50 Jahre alt waren Malignome, bei den Patienten in der TNF+-Gruppe, die jünger als 50 Jahre alt waren, waren es 0.3% ( $p=0.0007$ ); siehe Abbildung 23.



**Abbildung 23** An die Altersgruppe angeglichene Prozentzahl der Patienten mit Malignomerkrankungen

Das Median der Dauer der Thiopurintherapie war in der TP-Gruppe signifikant höher als in der TNF+-Gruppe (19 Monate versus 12 Monate, Wilcoxon Mann-Whitney-Test,  $p=0.004$ ).

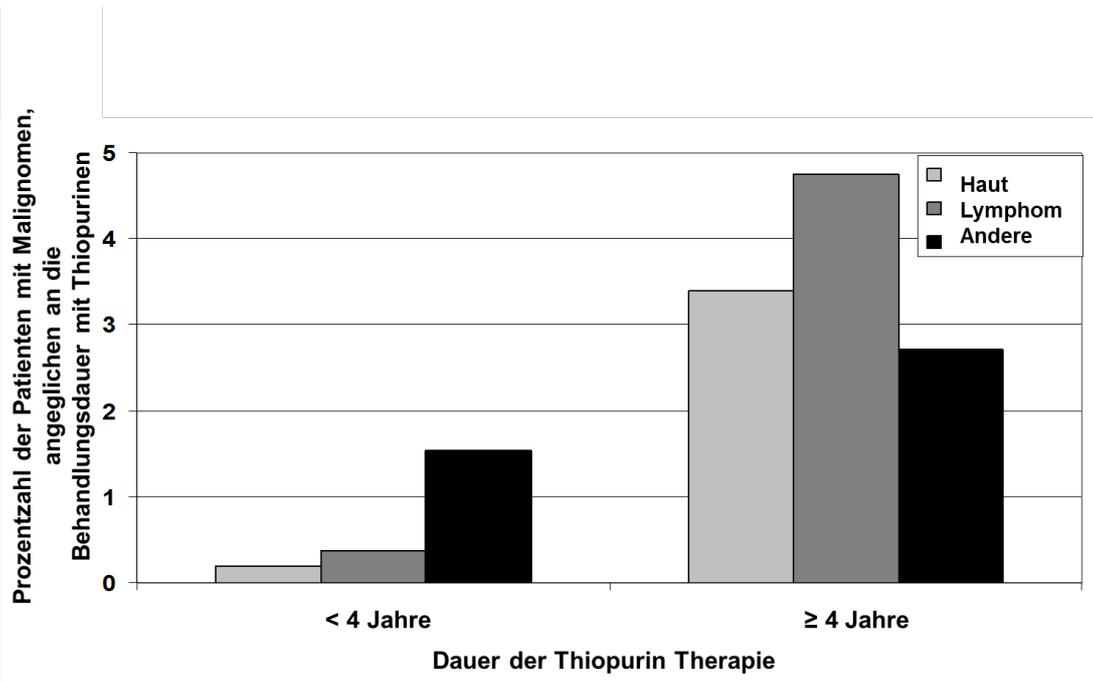
In der TP-Gruppe konnten wir bei den Patienten, die Hautmalignome entwickelten, eine längere Behandlungsdauer mit Thiopurinen feststellen als bei den Patienten, die andere Tumorarten entwickelten ( $p=0.049$ ), siehe Abbildung 24.



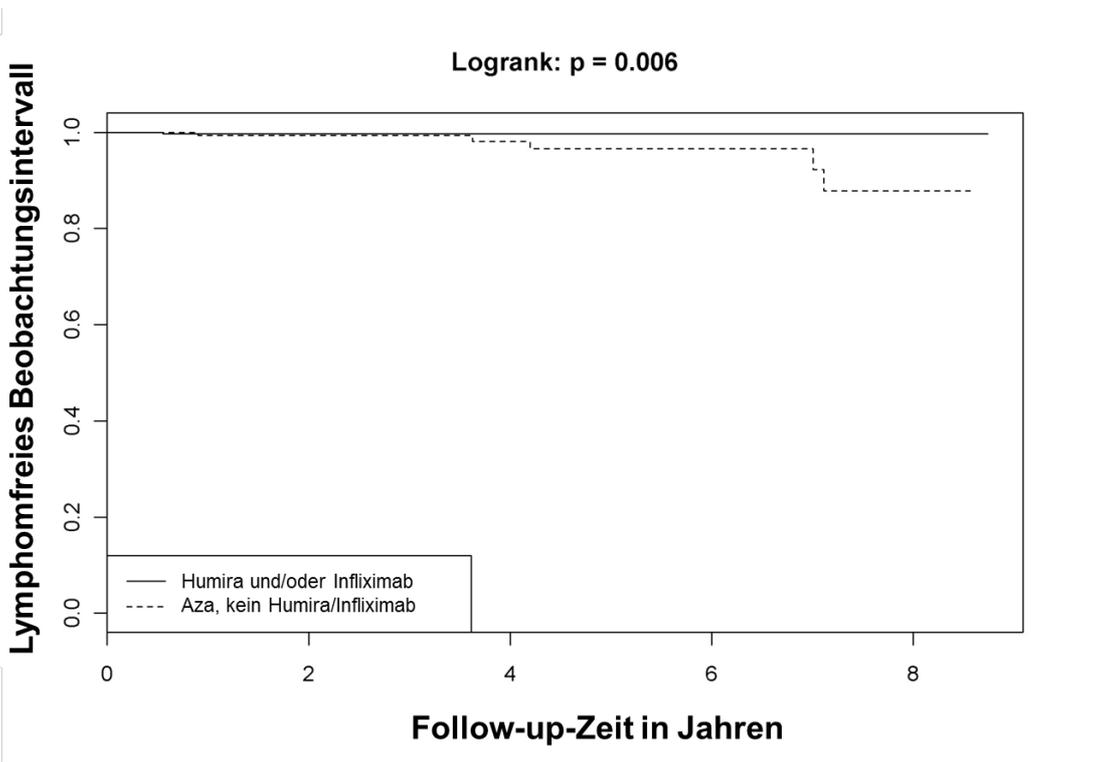
**Abbildung 24** Dauer der Thiopurintherapie in der TP Gruppe gerichtet nach der Malignomart

In beiden Gruppen betrug die Behandlungsdauer mit Thiopurinen bei einem Großteil der Patienten, die ein Malignom entwickelten, mehr als 4 Jahre (80%), siehe Abbildung 19.

In beiden Gruppen zusammengenommen, zeigte sich eine Behandlungsdauer mit Thiopurinen für > 4 Jahre als Risikofaktor für die Entwicklung eines Hauttumors ( $p=0.0024$ ) und eines Lymphoms ( $p=0.0005$ ), jedoch nicht für die Entwicklung einer anderen Malignomart ( $p=0.309$ ).



**Abbildung 25** Nach der Dauer der Thiopurintherapie gerichtete Prozentzahl der Patienten mit Malignomerkrankungen



**Abbildung 26** Kaplan-Meier-Schätzer für das Lymphom-freie Intervall in den beiden Studiengruppen während der Follow-up Zeit

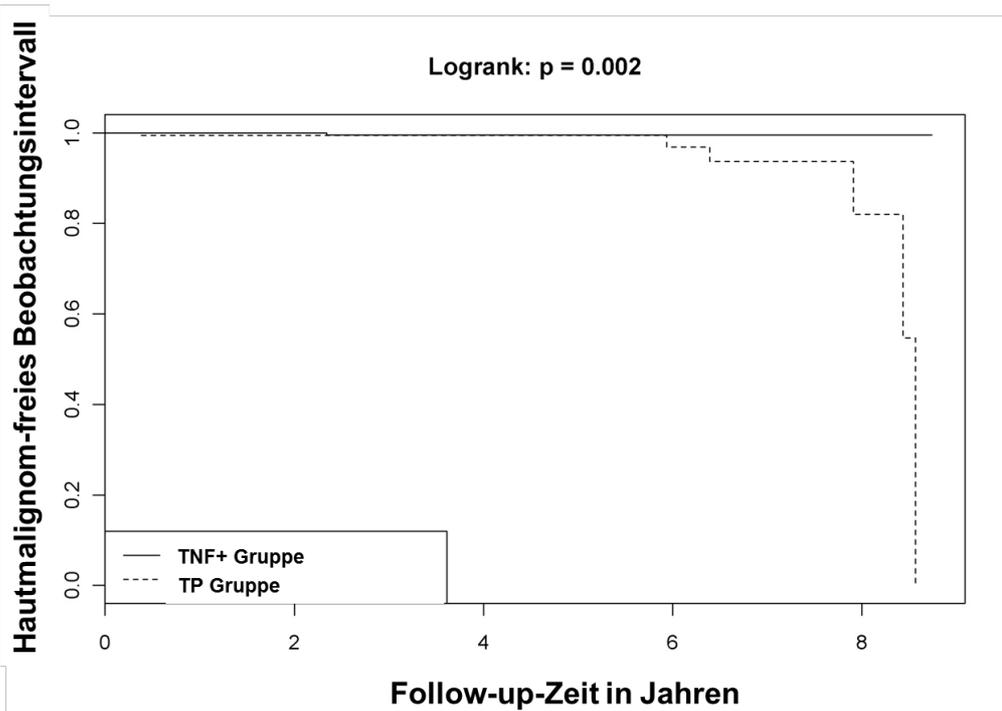


Abbildung 27 Kaplan-Meier-Schätzer für das Hautmalignom-freie Intervall in den beiden Studiengruppen während der Follow-up Zeit

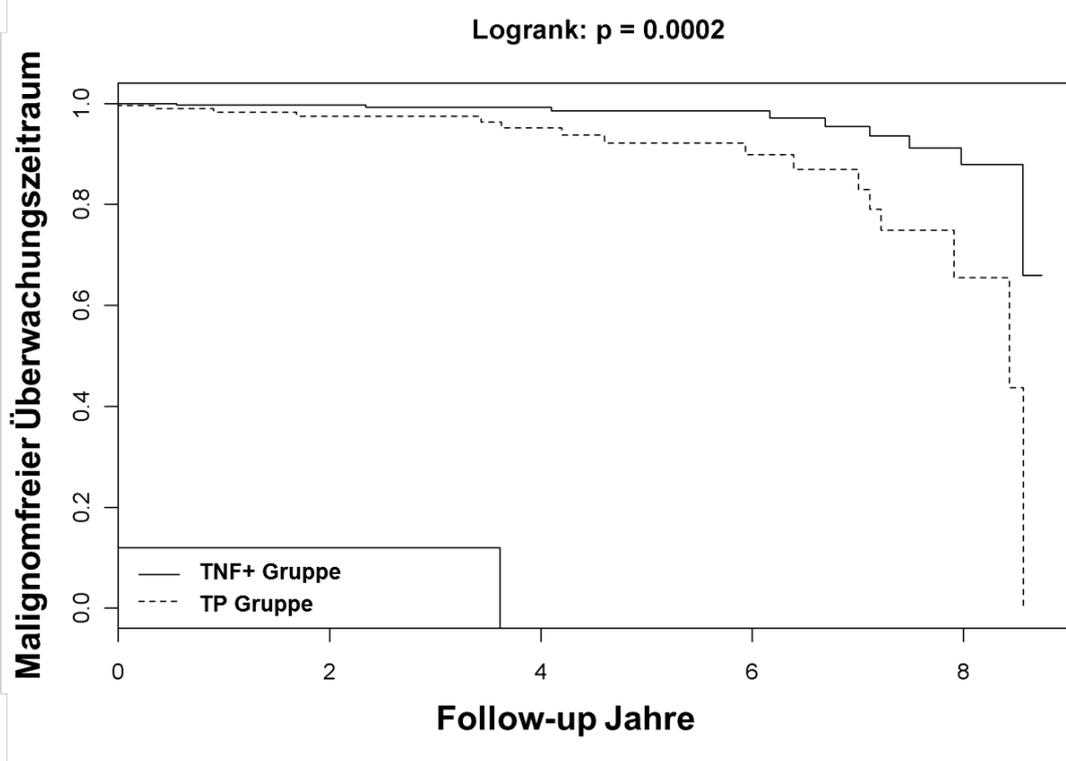


Abbildung 28 Kaplan-Meier-Schätzer für das Malignom-freie Intervall in beiden Studiengruppen während der Follow-up-Zeit

In einem multivariaten Cox-Regression-Modell identifizierten wir die Variablen „TP-Gruppe“ (HR 3.97; 95% CI 1.72 - 9.12;  $p=0.001$ ), Alter (HR 1.04; 95% CI 1.01 - 1.07;

p=0.005) und männliches Geschlecht (HR 1.98; 95% CI 0.81 - 4.76; p=0.034) als Prädiktoren für die Malignomentwicklung (Abbildung 29).

In diesem multivariaten Modell stellten die Erkrankungsdauer und das Alter bei Erkrankungsbeginn keine signifikanten Vorhersagewerte für die Entwicklung eines Malignoms dar.

Variable	HR	95% CI	p-Wert
TP Gruppe	3.97	1.72 - 9.12	0.001
Alter	1.04	1.01 - 1.07	0.005
Männliches Geschlecht	1.98	0.81 - 4.76	0.034

**Abbildung 29** Multivariates Cox-Regressions-Modell der Malignomprädiktoren

## 5. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es durch eine retrospektive Analyse die Prävalenz von Malignomen bei CED-Patienten zu erfassen, die mit Thiopurinen und/oder mit anti-TNF-alpha-Antikörpern behandelt wurden, sowie eventuell vorhandene Risikofaktoren zu identifizieren.

Die Auswertung der Daten ergab ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Malignomen bei CED-Patienten, die eine Langzeittherapie mit Thiopurinen erhalten hatten. Vor allem waren ältere, männliche Patienten betroffen.

Die Daten von insgesamt 666 Patienten konnten ausgewertet werden. Die Patienten wurden in dieser Studie in zwei Gruppen eingeteilt. Die 262 (39.3%) Patienten der TP-Gruppe wurden mit Thiopurinen behandelt und hatten niemals anti-TNF-alpha-Antikörper erhalten. In der TNF+-Gruppe wurden 404 (60.7%) Patienten ausgewertet, die zusätzlich zur immunsuppressiven Therapie oder ausschließlich mit anti-TNF-alpha-Antikörpern behandelt worden waren.

Das ausgewertete Patientenkollektiv ist für eine single-center Kohorte sehr groß. Das CED-Zentrum des Klinikums Großhadern ist eines der größten, tertiären Behandlungszentren in Deutschland. Fidder et al. beschrieben ihrer Studie ein noch größeres Patientenkollektiv eines belgischen Universitätsklinikums<sup>[85]</sup>. Sie verglichen 743 Patienten, die mit Infliximab behandelt wurden, mit 666 CED-Patienten, die kein Infliximab erhalten hatten. Weitere retrospektive Safety-Studien weisen jedoch ähnliche Patientenzahlen wie unsere Studie auf<sup>[187, 301]</sup>, die Kohortengrößen scheinen somit gut miteinander vergleichbar zu sein.

Da unser Patientenkollektiv in einem tertiären Behandlungszentrum rekrutiert wurde, in dem mehrheitlich mittelschwere bis schwere Krankheitsverläufe behandelt werden, ist ein Bias in dieser Hinsicht zwar nicht auszuschließen, andererseits werden viele Patienten, die in nicht-spezialisierten Behandlungszentren behandelt wurden, nicht dokumentiert.

Eingeschlossen wurden alle Patienten, denen im Zeitraum von 8 Jahren (2002-2010) eine Therapie mit Thiopurinen oder anti-TNF-alpha-Antikörpern empfohlen worden war. Anti-

TNF-alpha-Antikörper sind in Deutschland erst seit etwas mehr als einem Jahrzehnt zur Behandlung zugelassen, sodass unsere Analyse einen großen Teil dieser Zeit abdeckt. Zum Zeitpunkt der Analyse der vorliegenden Daten waren Langzeitdaten zur Therapiesicherheit noch nicht verfügbar. Ein kürzlich veröffentlichtes systematisches Review kam zu dem Schluss, dass unter einer anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie von keiner erhöhten Malignomrate auszugehen ist <sup>[49]</sup>.

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, bei der bereits vorhandene klinische Daten, Befunde und Untersuchungsergebnisse ausgewertet wurden, ohne dass darauf Einfluss genommen werden konnte.

Als Methode zur Datenerhebung wurden die Krankenakten intensiv ausgewertet. Die Informationen wurden durch Befunde und Arztbriefe aus dem Intranet des Klinikums Großhadern ergänzt. Fehlende Angaben wurden durch eine telefonische Patientenbefragung schließlich vervollständigt.

Bei der retrospektiven Auswertung von Daten besteht generell die Möglichkeit für Fehler und Unvollständigkeit, in diesem Fall vor allem aufgrund möglicher Dokumentationsfehler in der Krankenakte, Unvollständigkeiten in der Anamnese oder ungenügender Follow-up-Daten. Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden jedoch gewissenhaft und vollständig ausgewertet. Aufgrund unzureichender anamnestischer Daten war die Analyse des Raucherstatus nicht möglich. Da die Lunge jedoch den primären Risikoort für Malignome, die aufgrund von Rauchen entstehen, ist und in beiden Behandlungsgruppen keine pulmonalen Malignome auftraten, ist davon auszugehen, dass ein mögliches Bias auf beide Gruppen gleich verteilt wäre.

### **5.1. Erhöhte Prävalenz maligner Erkrankungen unter immunsuppressiver Therapie.**

Bezüglich der Geschlechtsverteilung und des Alters der Patienten ergaben sich in dieser Studie keine statistischen Auffälligkeiten und sind in diesem Punkt mit anderen Sicherheitsstudien vergleichbar <sup>[59, 301]</sup>. Fidler et. al beschrieben ein signifikant höheres Alter in der Kontrollgruppe, die nicht mit IFX behandelt worden war<sup>[85]</sup>, auch in einer großen, prospektiven US-amerikanischen Beobachtungsstudie (TREAT-registry) waren die Patienten, die IFX erhalten hatten signifikant jünger als die Patienten in der other-treatments-only-Gruppe <sup>[148, 149]</sup>. Worauf diese Beobachtungen beruhen, ist unklar,

möglicherweise wurde jüngeren Patienten früher eine Biologika-Therapie angeboten um eine Zunahme der Krankheitsaktivität zu verhindern oder die Krankheitsaktivität war bereits höher als bei den Patienten der Kontrollgruppe.

Mit einem Median von 22.8 kg/m<sup>2</sup> in der TP-Gruppe und 22.7 kg/m<sup>2</sup> in der TNF+-Gruppe war der BMI-Unterschied in den Gruppen nicht signifikant. Lees et al. beschreiben in ihrer retrospektiven Safety-Studie einer Patientenkohorte einer schottischen Universitätsklinik einen, im Vergleich zu dieser Studie, niedrigeren BMI von 20.8kg/m<sup>2</sup> vor Gabe der ersten IFX-Infusion <sup>[140]</sup>. Andere Safety-Studien machten keine Aussagen über den BMI ihrer Patienten und liefern somit keine Vergleichsdaten <sup>[47, 85, 140, 301]</sup>. Generell scheinen CED-Patienten einen niedrigeren BMI als die Normalbevölkerung aufzuweisen <sup>[77]</sup>.

In unserer Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der MC/CU-Verteilung festgestellt werden, jedoch waren die Patienten der TNF+-Gruppe signifikant jünger bei Erstdiagnose als die Patienten der TP-Gruppe (31 Jahre in der TP-Gruppe vs. 27 Jahre in der TNF+-Gruppe; p=0.003.). Die Erkrankungsdauer war in der TNF+-Gruppe signifikant länger (5 Jahre in der TP Gruppe vs. 10 Jahre in der TNF+-Gruppe; p<0.001), siehe Abbildung 15.

Ursache für den signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Erkrankungsdauer könnte sein, dass die meisten Patienten in der TNF+-Gruppe nach aktuellen nationalen Behandlungsleitlinien bereits im Vorfeld mit anderen Medikamenten, wie Thiopurinen, behandelt worden waren und häufig erst nach fehlendem Behandlungserfolg auf eine anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie umgestellt wurden. Zusätzlich könnte ein Grund sein, dass es im Krankheitsverlauf zu einer Zunahme der Krankheitsaktivität oder zur Entwicklung von Komplikationen kommt. Louis et al. konnten hierzu in einer retrospektiven Analyse feststellen, dass die meisten Morbus Crohn Patienten im Laufe der Jahre einen komplizierteren Krankheitsverlauf mit Strikturen oder Fisteln entwickeln oder eine penetrierende Krankheitsaktivität aufweisen <sup>[158]</sup>. In der Studie wurden 297 MC-Patienten ausgewertet, davon eine Untergruppe von 125 Patienten mit einer Follow-up-Zeit, die mehr als 10 Jahre betrug. Innerhalb von 10 Jahren kam es bei 45.9% der Patienten zu einer Änderung des Krankheitsverlaufes. Zusätzlich untersuchte die Studie den Einfluss des Alters bei Erstdiagnose auf den Krankheitsverlauf und kam zu dem Ergebnis, dass das Alter keinen signifikanten Einfluss habe. In unserer Studie hatten die Patienten der TNF+-Gruppe ein signifikant niedrigeres Alter bei ED als die TP-Gruppe. Eine Ursache dafür könnte sein, dass Patienten der TNF+-Gruppe

aufgrund ihres jüngeren Alters früher vom behandelnden Hausarzt oder Internisten in unsere universitäre Spezialambulanz überwiesen worden waren.

Jedoch beschrieben Fidder et al. in ihrer Studie auch ein höheres Alter bei Erstdiagnose in der IFX-naiven Kontrollgruppe <sup>[85]</sup>, sodass die Möglichkeit eines schwerwiegenderen Krankheitsverlaufes bei früherem Krankheitsbeginn nicht ausgeschlossen werden kann.

Die mediane Follow-up-Zeit betrug in dieser Studie mit 68 Wochen in der TP-Gruppe signifikant kürzer als mit 140 Wochen (35 Monate) in der TNF+-Gruppe ( $p < 0.001$ ).

Eine ähnliche Follow-up-Zeit für mit Infliximab behandelte Patienten wurde in der klinischen Sicherheitsstudie von Zabana et al. beschrieben <sup>[301]</sup>. Hier betrug der Median der Follow-up-Zeit 140 Wochen, die Ergebnisse sind somit gut mit unserer Studie vergleichbar.

Die größte retrospektive Sicherheitsstudie zu unserer Fragestellung, die auch gleichzeitig eine der längsten Follow-up-Zeiten beschreibt, ist von Fidder et al. <sup>[85]</sup>. Der Median der Follow-up-Zeit betrug in der IFX-Gruppe 58 Monate und in der IFX-naiven Kontrollgruppe 144 Monate. Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie war hier die Follow-up-Zeit in der Kontrollgruppe signifikant länger als in der IFX-Gruppe ( $p < 0.01$ ).

Die Ursache hierfür lässt sich am ehesten durch deren Studiendesign erklären. Fidder et al. zählten die Follow-up-Zeit der IFX-Gruppe ab dem Datum der 1. IFX-Infusion, während die Follow-up-Zeit der Patienten der Kontrollgruppe ab dem Jahr 1994 (dem Startpunkt der Analyse) oder ab dem Zeitpunkt der CED-Diagnose, falls diese später war, gezählt wurde <sup>[85]</sup>. Im Studiendesign unserer Arbeit war der Beginn der Follow-up-Zeit in beiden Gruppen das Datum der ersten Vorstellung in der CED-Ambulanz. Die signifikant längere Follow-up-Zeit der TNF+-Gruppe lässt sich dadurch erklären, dass die Patienten häufig erst nach einiger Zeit eine anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie erhielten und sich bis zum Zeitpunkt der ersten Infusion oder Infektion schon längere Zeit in unserer Behandlung befanden.

Zusätzlich war im Falle einer IFX-Therapie eine regelmäßige Vorstellung in der CED-Ambulanz zur Verabreichung der Infusionen notwendig. Im Falle einer ADA-Therapie konnte diese zwar in der häuslichen Umgebung durchgeführt werden, die Verlaufskontrollen waren dennoch meist engmaschiger als in der TP-Gruppe, häufig auch wegen des aktiveren Krankheitsverlaufes.

Langzeitstudien, die die Therapiesicherheit von Biologika untersuchen, sind bisher rar. Vor allem fehlen Langzeitstudien, die die Therapiesicherheit der unterschiedlichen

Therapieformen miteinander vergleichen. Die Studien von Fidder et al. aus Belgien <sup>[85]</sup> und de Vries et al. aus den Niederlanden <sup>[71]</sup> weisen mit 58 bzw. 59 Monaten Follow-up Zeit im Median, den längsten Zeitraum auf. Beide Studien untersuchten jedoch nur die Sicherheit von Infliximab, nicht Adalimumab.

Eine schottische Kohortenstudie von Lees et al. schloss auch Patienten mit ein, die Adalimumab erhalten hatten, wies jedoch eine kürzere Follow-up Zeit mit einem Median von 28.8 Monaten auf <sup>[140]</sup>, eine US-amerikanische retrospektive Analyse von 500 mit IFX-behandelten MC-Patienten, wies eine Follow-up-Zeit von nur 17 Monaten auf <sup>[57]</sup>.

Im oben bereits zitierten TREAT-Register wurden Sicherheitsdaten von 6273 CD-Patienten in Nordamerika gesammelt, von denen 3440 Infliximab erhalten hatten. Die mediane Follow-up Zeit betrug zum Zeitpunkt der letzten Auswertung 6 Jahre <sup>[149]</sup>. Damit weist die Langzeitstudie eine der längsten Follow-up-Zeiten auf.

Die großen klinischen, prospektiven, multi-center Phase III-Studien ACT1 und ACT2 für Colitis ulcerosa und ACCENT I und ACCENT II für Morbus Crohn verzeichneten die Nebenwirkungen nur über maximal ein Jahr <sup>[146]</sup>, auch die CHARM-Studien, die die Wirksamkeit von Adalimumab vs. Placebo bei anti-TNF-naiven MC-Patienten untersuchte, lieferte Safety-Daten über nur knapp ein Jahr <sup>[237]</sup>.

In der vorliegenden Studie war die mediane Behandlungsdauer mit Thiopurinen in der TP-Gruppe signifikant höher (19 Monate) als in der TNF+-Gruppe (12 Monate;  $p=0.004$ ).

Unter Berücksichtigung der aktuellen Behandlungsleitlinien <sup>[75, 213]</sup>, waren von 404 Patienten in der TNF+-Gruppe, 374 (93%) im Laufe ihrer Erkrankung mit Thiopurinen behandelt worden. Dadurch wird der direkte Vergleich der beiden Kohorten erschwert. Um die langfristige Auswirkung einer Thiopurin-Monotherapie und einer anti-TNF-alpha-Antikörper-Monotherapie auf das Malignomrisiko vergleichen zu können, wäre eine große, prospektive Multicenter-Studie notwendig, die jedoch allein aus medizinethischen Gründen nicht mehr verwirklicht werden wird.

Insgesamt hatten jedoch nur 48 (12.1%) Patienten der TNF+-Gruppe eine begleitende Immunsuppression mit Thiopurinen erhalten, bei der Mehrzahl der Patienten (80.4%) war die Thiopurin-Therapie bereits vor Beginn der anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie beendet worden.

Im Vergleich dazu hatten in der Infliximab-naiven Kontrollgruppe von Fidder et al. <sup>[85]</sup> nur 58% der Patienten eine Thiopurin-Therapie erhalten, 42% waren überhaupt nicht mit Immunmodulatoren (Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat oder Ciclosporin)

behandelt worden. In der Infliximab-Gruppe hatten 18% der Patienten niemals Immunmodulatoren erhalten. Zabana et al. <sup>[301]</sup> beschrieben in ihrer Studie, dass 79% ihrer IFX-Patienten eine konkomitante Thiopurintherapie erhalten hatten, ob bei diesen oder den restlichen 21% der Patienten eine Thiopurintherapie in der Vergangenheit stattgefunden hatte, wurde nicht erwähnt.

Der Einfluss einer Monotherapie mit IFX oder AZA, oder einer Kombinationstherapie wurde in einer randomisiert, doppelblinden Studie (SONIC Studie) für Morbus Crohn untersucht <sup>[59]</sup>. Von den teilnehmenden 508 Patienten hatte zuvor keiner eine immunsuppressive oder anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie erhalten. Nebenwirkungsraten waren in den drei Studiengruppen vergleichbar, 2 Patienten der Azathioprin-Monotherapie-Gruppe entwickelten während der Follow-up-Zeit ein Kolonkarzinom, ansonsten wurden keine Malignome festgestellt, die Follow-up-Zeit war mit 50 Wochen jedoch kurz <sup>[59]</sup>, sodass später aufgetretene Malignome nicht ausgeschlossen werden können.

Alle 404 Patienten unserer TNF+-Gruppe erhielten Infliximab-Infusionen (Median n=7, Bereich 1-63). Zudem erhielten 123 Patienten Adalimumab-Injektionen (Median 8, Bereich 1-230), hauptsächlich aufgrund von Unverträglichkeitsreaktionen auf Infliximab oder aufgrund von IFX-Wirkverlust.

In der Studie von Zabana et al. erhielten die Patienten im Mittel 5 IFX-Infusionen <sup>[301]</sup>, bei Fidler et al. waren es im Mittel 6 Infusionen in der IFX-Kohorte <sup>[85]</sup>. Vries et al., die vergleichbare Follow-up-Zeiten wie Fidler et al. aufweisen, berichten über im Median sogar 10 IFX-Infusionen in ihrer Kohorte <sup>[71]</sup>.

Lees et al., die zusätzlich mit Adalimumab-behandelte Patienten in ihrer retrospektiven Analyse auswerteten, beschrieben im Median 3 IFX-Infusionen bei MC-Patienten und 1 IFX-Infusion bei CU-Patienten, insgesamt 30 von 202 Patienten hatten ADA erhalten, die Anzahl der Injektionen wurde jedoch nicht beschrieben <sup>[140]</sup>.

Insgesamt ist unsere Studie im Hinblick auf die Anzahl der IFX-Infusionen, trotz der unterschiedlichen Follow-up-Zeiten, mit ähnlichen retrospektiven Kohortenanalysen vergleichbar <sup>[71, 85, 301]</sup>.

CED-Patienten haben auf dem Boden der chronischen, intestinalen Entzündung generell ein erhöhtes Risiko Malignome zu entwickeln. Hierzu zählen vor allem kolorektale

Karzinome, Adenokarzinome des Dünndarms, intestinale Lymphome, Analkarzinome und cholangiozelluläre Karzinome <sup>[26]</sup>.

Der Therapie mit Immunmodulatoren und anti-TNF-alpha-Antikörpern kommt aus diesem Grund nicht nur die Aufgabe zu, die endoskopischen, klinischen und laborchemischen Befunde der CED-Patienten zu verbessern, sondern gegebenenfalls auch das entzündungsassoziierte Malignomrisiko zu senken. Daneben besteht durch ihren Einfluss auf das Immunsystem jedoch auch die Gefahr die Karzinogenese zu fördern.

In mehreren Studien wurde über das Risiko therapieassoziiierter Malignome bei CED-Patienten berichtet. Eine retrospektive Analyse aus Dänemark berichtete über ein erhöhtes Risiko unter Azathioprin-Therapie Lymphome oder eine Neoplasie der ableitenden Harnwege zu entwickeln <sup>[125, 203]</sup>, eine französische Arbeitsgruppe konnte dagegen kein erhöhtes Karzinomrisiko unter immunsuppressiver Therapie feststellen <sup>[25]</sup>. Long et al. fanden in einer retrospektiven Analyse ein erhöhtes Risiko für nicht-melanozytäre Hauttumoren unter Thiopurintherapie und für Melanome unter Biologikatherapie <sup>[157]</sup>. Andere Studien konnten hingegen keine erhöhte Malignomrate unter anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie feststellen <sup>[85, 147, 149, 186, 301]</sup>, was sich mit unseren Daten deckt.

Insgesamt stellten wir in unserer Studie bei 18 Patienten (6,9%) in der TP-Gruppe 20 Malignome fest, und bei 7 Patienten (1,7%) der TNF+-Gruppe insgesamt 8 Malignome, der Unterschied war signifikant ( $p=0.0007$ ). Jeder der 7 Patienten der TNF+-Gruppe war männlich und in der Vorgeschichte mit Thiopurinen behandelt worden.

Fidder et al. berichteten über 21 Patienten (2,9%) mit 23 Malignome in ihrer IFX-Gruppe <sup>[85]</sup>. In der Kontrollgruppe traten bei 30 Patienten (4,5%) 42 Malignome auf <sup>[85]</sup>, der Unterschied war nicht signifikant.

Verglichen mit unserer Studie, traten hier bei einem geringeren Anteil der Kontrollpatienten Malignome auf. Dabei gilt jedoch zu beachten, dass die Patienten unserer Kontrollgruppe (TP-Gruppe) alle entweder mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin behandelt wurden, während 42% der Patienten in der Kontrollgruppe von Fidder et al. nie mit Immunmodulatoren behandelt worden waren <sup>[85]</sup>, somit sind die Ergebnisse nicht direkt miteinander vergleichbar.

Im Folgenden wird genauer auf die einzelnen malignen Erkrankungen in unserer Studienpopulation eingegangen werden.

## 5.2. Alter und Dauer der Therapie als Prädiktoren für die Malignomraten

Das Median der Dauer der Thiopurintherapie in der TP Gruppe war signifikant höher als in der TNF+ -Gruppe (19 Monate versus 12 Monate, Wilcoxon Mann-Whitney-Test,  $p=0.004$ ).

Dieses Ergebnis lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass die Thiopurin-Therapie bei denjenigen Patienten rasch beendet wurde, bei denen aufgrund eines unzureichenden klinischen Ansprechens oder aufgrund von Nebenwirkungen auf diese Substanzgruppe, eine anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie begonnen wurde. Nur 12.1% der Patienten der TNF+-Gruppe erhielten eine fortgesetzte Thiopurintherapie.

Die Mehrzahl der Patienten (80%), die ein Malignom entwickelten, hatten mehr als 4 Jahre Thiopurine eingenommen. Dies deutet darauf hin, dass eine Therapie mit Thiopurinen über einen langen Zeitraum das Malignomrisiko erhöhen könnte.

In beiden Gruppen zusammengenommen, zeigte sich eine Behandlungsdauer mit Thiopurinen für  $> 4$  Jahre als Risikofaktor für die Entwicklung eines Hauttumors ( $p=0.0024$ ) und eines Lymphoms ( $p=0.0005$ ), jedoch nicht für die Entwicklung einer anderen Malignomart ( $p=0.309$ , Abbildung 25).

Silman et al. stellten fest, dass das Risiko für lymphoproliferative Erkrankungen mit der Gesamtdosis der Thiopurintherapie assoziiert zu sein scheint <sup>[251]</sup>, und unterstützen damit unsere Aussage.

In der TP Gruppe konnte bei den Patienten, die Hautmalignome entwickelten, eine längere Behandlungsdauer mit Thiopurinen festgestellt werden als bei den Patienten, die andere Tumorarten entwickelten ( $p=0.049$ , Abbildung 24).

Auch in einer weiteren Studie wurde beobachtet, dass die Risikoerhöhung für nicht-melanozytäre Hauttumoren unter Thiopurintherapie in direktem Zusammenhang mit der Therapiedauer steht (OR = 3.56, 95%CI: 2.81-4.5 an Tag 90; OR = 4.27, 95%CI: 3.08-5.92 nach einem Jahr) <sup>[156]</sup>.

Der Wirkmechanismus der Thiopurine beruht darauf, dass sie die Proliferation von T-Lymphozyten verhindern. Dies geschieht durch den Einbau von 6-Thioguanin in die

DNA, wodurch die Synthese von Purinnukleotiden verhindert wird. Zusätzlich blockieren sie die Synthese mehrerer Enzyme, die an der DNA-, RNA-, und Proteinsynthese beteiligt sind <sup>[128]</sup>. Durch diese Mechanismen wird die Proliferation und Funktion von Lymphozyten gestört, die Antikörper-Synthese behindert und die Anzahl zirkulierender Monozyten und Granulozyten vermindert <sup>[128]</sup>.

Durch die Veränderung der DNA-Struktur wird jedoch nicht nur die Zellproliferation gehemmt, sondern gleichzeitig auch das Risiko der Mutagenese erhöht, was eine Arbeitsgruppe in vivo nachweisen konnte <sup>[183]</sup>. Laut Nguyen et al., weisen Patienten, die Thiopurine einnehmen, eine vermehrte Anzahl somatischer Mutationen in zirkulierenden Leukozyten auf. Zusätzlich konnten sie nachweisen, dass die Anzahl der Mutationen proportional mit der Dosis und der Dauer der Thiopurintherapie ansteigt <sup>[183]</sup>. Der mögliche genotoxische Wirkmechanismus der Thiopurine könnte darauf beruhen, dass ein Azathioprinmetabolit zufällig in die DNA eingebaut wird und die dadurch entstehenden DNA-Fehler zu Nebenwirkungen, wie der Entstehung von Malignomen, führen <sup>[181]</sup>.

Unsere Daten weisen darauf hin, dass ein Wechsel von Thiopurinen auf ein anderes Therapieregime nach einer Therapiezeit von 4 Jahren in Erwägung gezogen werden sollte um das Malignomrisiko, vor allem für Hauttumore und Lymphome, zu senken.

### **Maligne Hauterkrankungen**

Bei 8 Patienten der TP-Gruppe wurden während der Follow-up-Zeit Hauttumore diagnostiziert. Im Speziellen handelte es sich um 3 maligne Melanome und 5 nicht-melanozytäre Hauttumore (3 Basalzellkarzinome, 1 Spinalzellkarzinom und 1 Carcinoma in situ).

In unserer TNF+-Gruppe traten keine malignen Hauterkrankungen auf.

Aus der Transplantationsmedizin ist bekannt, dass Thiopurine, die dort als Immunsuppressiva eingesetzt werden, das Risiko für Melanome und NMSC (non melanoma skin cancer) deutlich erhöhen <sup>[116, 209]</sup>.

Azathioprin und 6-Mercaptopurin führen zu einer erhöhten Fotosensitivität, da ihr Metabolit 6-Thioguanin in die DNA eingebaut wird und dort, in Kombination mit UVA-Wellen, zu einem synergistischen toxischen Effekt führt<sup>[15]</sup>.

Aufgrund der hohen Zahl an NMSC in der TP-Gruppe (OR 1.5; 95%CI 1.2-1.8), besteht die Möglichkeit, dass Thiopurine auch bei CED-Patienten dieses Risiko erhöhen. Diese Aussage wird durch Ergebnisse anderer Studien unterstützt.

Eine große, prospektive Kohortenstudie der französischen CESAME study group untersuchte das Risiko für NMSC an einer Kohorte von 19.486 CED-Patienten, die mit Thiopurinen behandelt wurden<sup>[206]</sup>. Die höchste NMSC-Inzidenz wurde bei über 65-jährigen Kaukasiern gefunden. Das Risiko betrug bei Azathioprin-naiven Patienten 0.84/1000 Patientenjahre und stieg auf bis zu 5.7/1000 Patientenjahre unter aktueller oder zurückliegender Azathioprintherapie. Sie beschrieben ein signifikant erhöhtes Risiko, unter laufender (HR 5.9; 95% CI, 2.1-16.4; P = 0.0006) oder zurückliegender (HR 3.9; 95% CI, 1.3-12.1; P =0.02) Thiopurinmedikation, ein NMSC zu entwickeln. Anhand der HR-Werte lässt sich schlussfolgern, dass das Risiko nach Beendigung der Thiopurintherapie abzunehmen scheint. Im Gegensatz zu unserer Studie, war das NMSC-Risiko hier auch bei Patienten der <50 Jahre - Altersklasse signifikant erhöht, in der Thiopurin-naiven Kontrollgruppe hatte dagegen kein Patient <50 Jahre ein NMSC entwickelt<sup>[206]</sup>. Auch in weiteren Studien wurde ein erhöhtes Risiko für NMSC unter Thiopurintherapie beschrieben<sup>[253]</sup>.

Long et al. führten eine retrospektive Kohortenanalyse mit 108.579 CED-Patienten durch und schlossen daran eine Nested-Control-Studie an, in der jeder CED-Patient mit einem Hauttumor (NMSC oder Melanom) auf 3 CED-Patienten ohne Hauttumor gematched wurde. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass CED-Patienten generell ein erhöhtes NMSC-Risiko haben, Thiopurine das Risiko eines NMSC jedoch zusätzlich signifikant erhöhen (OR, 1.85; 95% CI, 1.66–2.05)<sup>[157]</sup>. Möglicherweise könnte das Risiko sogar noch höher liegen, als von Long et al. angegeben, da in ihrer Studie keine Daten von Patienten, die älter als 64 Jahre waren, ausgewertet wurden.

Auch eine südafrikanische Arbeitsgruppe untersuchte in einer retrospektiven Analyse das Malignomrisiko bei CED-Patienten. Von insgesamt 1084 Patienten wurden 123 Patienten mit Thiopurinen behandelt. Von diesen entwickelten 7 ein NMSC. Die Diagnose eines NMSC war in dieser Studie signifikant mit einer Thiopurintherapie assoziiert<sup>[248]</sup>. Der

Breitengrad und ein heller Hauttyp waren zusätzlich mit der Entwicklung von NMSC assoziiert <sup>[157, 248]</sup>, was die Bedeutung des persönlichen Sonnenschutzes unterstreicht.

Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse kommt hingegen zu dem Schluss, dass das Risiko für NMSC unter Thiopurintherapie nur mäßig erhöht ist <sup>[10]</sup>. Sie stellten eine deutliche Heterogenität zwischen den untersuchten Studienpopulationen fest (hospital-based vs. population-based) und schlossen daraus, dass eine Stichprobenverzerrung zu dem erhöhten Risiko beigetragen haben könnte.

Generell besteht die Möglichkeit, dass bei CED-Patienten aufgrund der regelmäßigen ärztlichen Anbindung im Schnitt mehr NMSC diagnostiziert werden als bei der Normalbevölkerung, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse beitragen könnte.

In der TNF+-Gruppe traten während der Follow-up-Zeit keine NMSC auf. In anderen retrospektiven Safety-Studien und in klinischen Studien traten NMSC unter Infliximab-Therapie zwar vereinzelt auf, es konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden <sup>[47, 85, 140, 146, 301]</sup>. Diese Beobachtung wird durch das Ergebnis von Long et al. weitgehend unterstützt, die, wie oben erwähnt, zwar für Thiopurine eine signifikante NMSC-Risikoerhöhung feststellten, nicht jedoch für Biologika. Jedoch zeigte sich in ihrer Auswertung eine signifikante Risikoerhöhung bei einer längerfristigen anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie von >1 Jahr <sup>[157]</sup>. Ein Review Artikel kam zu dem Schluss, dass eine anti-TNF-alpha-Antikörper-Monotherapie das NMSC-Risiko um das Doppelte auf eine Rate von 0,5 Fällen pro 1000 Personenjahre steigert <sup>[178]</sup>. Auch eine Metaanalyse, die 74 randomisierte, kontrollierte Studien untersuchte, in denen für mindestens 4 Wochen anti-TNF-alpha-Antikörper verabreicht wurden, kam zu dem Schluss, dass das relative Malignomrisiko unter anti-TNF-alpha-Antikörper-Monotherapie 0.99 (CI: 0.61–1.68) betrug, jedoch auf 2.02 (CI: 1.11–3.95) anstieg, als die Inzidenz von NMSC analysiert wurde <sup>[13]</sup>.

Der oben bereits erwähnte Review Artikel von Moran et al. berichtet, dass die größte Erhöhung des NMSC-Risikos im Rahmen einer laufenden (6.75-fach erhöht) oder zurückliegenden (5.85-fach erhöht) Kombinationstherapie von anti-TNF-alpha-Antikörpern und Azathioprin auftritt. Im Gegensatz dazu soll das NMSC-Risiko unter einer anti-TNF-alpha-Antikörper-Monotherapie um das 2.07-fache und unter einer Thiopurin-Monotherapie um das 4.27-fache erhöht sein <sup>[178]</sup>.

Auch wenn die Ergebnisse dieser Studie nicht für einen Zusammenhang zwischen anti-TNF-alpha-Antikörper und der Entwicklung von NMSC sprechen, kann eine Assoziation aufgrund der widersprüchlichen Studienlage aktuell nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Zusätzlich finden sich in der Literatur Hinweise darauf, dass ein Zusammenhang zwischen anti-TNF-alpha-Antikörpern und der Entwicklung von Melanomen bestehen könnte, unter anderem die oben bereits erwähnte Studie von Long et al. (OR 1.88; 95% CI, 1.08–3.29)<sup>[157]</sup>. Vergleichbare Daten liefert eine Metaanalyse, die das Karzinomrisiko unter anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie bei rheumatoider Arthritis untersuchte<sup>[165]</sup>.

Long et al. beschrieben zusätzlich dazu ein, unabhängig von der durchgeführten Therapie, erhöhtes Melanomrisiko bei CED-Patienten, vor allem war das Melanom-Risiko bei Morbus Crohn-Patienten erhöht<sup>[157]</sup>. In einer Subanalyse, die verschiedene Zeitintervalle untersuchte, zeigte sich, dass das Melanomrisiko in der CED-Kohorte im Verhältnis zur Vergleichskohorte von 1.1 (1997-2000) auf 1.5 (2005-2009) anstieg. Im selben Zeitintervall stiegen die Verordnungen für anti-TNF-alpha-Antikörper ebenfalls deutlich an, was die Autoren als Bestätigung ihrer Hypothese werteten, dass anti-TNF-alpha-Antikörper das Melanomrisiko erhöhen. Anzumerken ist jedoch, dass das absolute Melanomrisiko bei CED-Patienten mit 57/100.000 Personenjahren relativ niedrig war, während das absolute NMSC-Risiko mit 912/100.000 Personenjahren im Vergleich um ein Vielfaches höher war<sup>[157]</sup>.

Singh et al. führten 2013 eine Metaanalyse durch, die ebenfalls zu dem Ergebnis kam, dass eine CED-Erkrankung generell mit einer Risikoerhöhung für maligne Melanome assoziiert ist<sup>[255]</sup>. Interessanterweise stellten sie, im Gegensatz zu Long et al., fest, dass das Risiko in Studien, die vor Einführung von anti-TNF-alpha-Antikörpern (1998) durchgeführt wurden, höher war als in Studien, die nach 1998 durchgeführt wurden, was darauf hinweist, dass andere Faktoren als die Medikation mit anti-TNF-alpha-Antikörpern zur Melanomentwicklung geführt haben könnten.

In der vorliegenden Studie konnte ebenfalls kein Hinweis auf eine Erhöhung des Melanomrisikos unter einer anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie festgestellt werden. Auch in weiteren retrospektiven Kohortenanalysen wurde keine Risikoerhöhung für Melanome unter anti-TNF-alpha-Antikörpertherapie beschrieben<sup>[85, 246, 301]</sup>. Eine vor

kurzzeitig veröffentlichte systematische Übersichtsarbeit, die den Einfluss einer anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie auf das Malignomrisiko bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie CED und der rheumatoiden Arthritis untersuchte, kam zu dem Ergebnis, dass eine TNF-alpha-Antikörper-Therapie nicht mit einem erhöhten Risiko für Melanome assoziiert ist <sup>[48]</sup>.

Die Ergebnisse eines großen, gemeinschaftlichen Projektes, in das die Daten aus elf biologischen Registern aus neun verschiedenen europäischen Ländern einfließen, bestätigen diese Aussagen. In der Studie, die 2017 veröffentlicht wurde, wurden die Daten von insgesamt 130 315 Patienten mit rheumatoider Arthritis ausgewertet <sup>[173]</sup>. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass anti-TNF-alpha-Antikörper das Melanomrisiko nicht erhöhen <sup>[173]</sup> und widerlegt damit die oben beschriebenen Ergebnisse von Long et al. <sup>[157]</sup> und Mariette et al. <sup>[165]</sup>.

Interessanterweise traten in der Safety-Studie von Fidler et al. zwei Melanome in der IFX-Gruppe auf. Beide Patienten hatten zusätzlich AZA erhalten. In der Kontrollgruppe wurde zwar auch bei einem Patienten ein Melanom diagnostiziert, dieser hatte jedoch keine immunsuppressive Medikation erhalten.

Es bestand jedoch kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz zwischen den beiden Gruppen (OR 0.97 (95% CI 0.56 bis 1.65, p=0.91) <sup>[85]</sup>.

Dagegen entwickelten in unserer Studie 3 Patienten unter Thiopurintherapie ein Melanom, was den Verdacht nahelegt, dass ein Zusammenhang zwischen der Gabe von Thiopurinen und Melanomen besteht.

Daten zur Inzidenz maligner Melanome unter Thiopurintherapie sind bisher sehr begrenzt, die Ergebnisse unserer Studie sind neuartig, bisher liegen nur einzelne Fallberichte aus der Transplantationsmedizin (nach Nierentransplantation) und der Neurologie (bei Myasthenia gravis) vor <sup>[76, 93]</sup>. Menschen, die in der Vorgeschichte unter einem NMSC litten, haben jedoch bewiesenermaßen ein höheres Risiko ein Melanom zu entwickeln, als Menschen, die noch nie einen Hauttumor hatten <sup>[264]</sup>, sodass aufgrund der Risikoerhöhung für NMSC unter Thiopurintherapie auch eine indirekte Risikoerhöhung für Melanome vorliegen könnte.

In Anbetracht der Tatsache, dass Hauttumoren, vor allem NMSC, eine der häufigsten Krebsarten bei Menschen mit hellem Hauttyp darstellen und das Risiko bei CED-

Patienten noch erhöht ist, sowie je nach Therapie noch weiter erhöht wird, sollten Patienten über primärpräventive Maßnahmen aufgeklärt werden. Dazu zählen vor allem das Meiden von UV-Strahlung, das Tragen sonnenprotektiver Kleidung und Sonnenschutz durch Sonnencreme <sup>[157]</sup>. Engmaschige dermatologische Untersuchungen bei immunsupprimierten CED-Patienten sind sinnvoll.

## **Lymphoproliferative Erkrankungen**

Hinsichtlich des Lymphomrisikos bei CED-Patienten bestehen widersprüchliche Aussagen.

Zahlreiche Studien kommen zu dem Schluss, dass CED-Patienten ein ähnlich hohes Risiko haben wie die Normalbevölkerung, ein Lymphom zu entwickeln <sup>[24, 105, 137]</sup>.

Dennoch könnten die chronische Entzündungsreaktion und die Aktivierung des Immunsystems im Rahmen der CED zur Lymphomentstehung beitragen. Lymphoproliferative Erkrankungen entstehen bewiesenermaßen häufig in dem Organ, in dem die Autoimmunreaktion stattfindet <sup>[262]</sup>.

Die französische CESAME-Studie beschreibt, dass die Dauer der Erkrankung ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Lymphoms darstellt <sup>[24]</sup>.

In unserer TP-Gruppe entwickelten 4 Patienten während der Follow-up-Zeit eine lymphoproliferative Erkrankung (2 Non-Hodgkin-Lymphome, 1 Hodgkin-Lymphom, 1 Plasmozytom).

Die Einnahme von Thiopurinen wurde in mehreren Studien mit der Entwicklung von Lymphomen in Verbindung gebracht <sup>[24, 125, 250]</sup>, was jedoch von anderen Studien nicht belegt werden konnte <sup>[60, 88, 137, 143]</sup>.

Neben der Immunsuppression könnten Thiopurine einen spezifischen pro-carcinogenen Effekt besitzen. Es gibt Hinweise darauf, dass Azathioprin die klonale Expansion seltener Myeloidzellen mit fehlerhafter DNA-Mismatch-Reparatur begünstigt und dadurch eine Rolle in der Entwicklung einiger hämatologischer maligner Erkrankungen spielt <sup>[193]</sup>.

Wohlgemerkt ist es schwierig zwischen dem Einfluss der chronischen Entzündung und der immunsuppressiven Medikation im Rahmen der Lymphomentstehung zu

unterscheiden, da die Therapie gewöhnlich Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Krankheitsverlauf verordnet wird.

Eine Metaanalyse, die von Kandiel et al. durchgeführt wurde, schätzt, dass CED-Patienten, die mit AZA oder 6-MP behandelt werden, ein 4-fach erhöhtes Risiko haben, ein Lymphom zu entwickeln als die Normalbevölkerung<sup>[125]</sup>.

Eine britische Fall-Kontroll-Studie untersuchte ob CED-Patienten, die mit Azathioprin therapiert wurden, ein erhöhtes Malignomrisiko aufweisen. Von 15 471 in der Studie eingeschlossenen Patienten, entwickelten 435 ein Malignom, wovon 15 Lymphome waren. Die statistische Auswertung ergab, dass die Einnahme von Azathioprin mit der Erhöhung des Lymphomrisikos mit einer OR von 3.22 (95% CI, 1.01 bis 10.18) assoziiert ist, was einer statistisch signifikanten Erhöhung des Lymphomrisikos unter Thiopurintherapie entspricht<sup>[12]</sup>.

Eine französische Kohortenstudie, in der die Daten von 19486 CED-Patienten ausgewertet wurden, kam zu dem Schluss, dass Lymphome vermehrt bei Patienten unter laufender Thiopurintherapie auftreten, das Risiko nach Beendigung der Therapie jedoch wieder auf das Niveau der Thiopurin-naiven Patienten sinkt<sup>[24]</sup>. Diese Aussage passt zu den Beobachtungen, die wir in unserer Studie gemacht haben. In der TP-Gruppe traten signifikant mehr Lymphome auf als in der TNF+-Gruppe, obwohl 93% dieser Patienten im Verlauf ebenfalls mit Thiopurinen behandelt worden waren. Bei 80,4% war die Behandlung jedoch vor Beginn der anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie beendet und nur bei 12.1% fortgeführt worden.

Nach der Publikation unserer Daten<sup>[29]</sup>, die auch in diese Dissertation eingeflossen sind, führten Kotlyar et al.<sup>[134]</sup> eine Metaanalyse durch, in die die Daten ebenfalls eingegangen sind. Die Metaanalyse kam zu dem Schluss, dass das Lymphomrisiko bei CED-Patienten unter Thiopurintherapie signifikant ansteigt. Über 50-jährige Patienten wiesen das höchste absolute Lymphomrisiko auf, junge männliche Patienten unter 35 Jahren bildeten jedoch ebenfalls eine Hochrisikogruppe. Das Lymphomrisiko normalisierte sich nach Beendigung der Thiopurintherapie wieder<sup>[134]</sup>.

Das Lymphomrisiko unter Thiopurintherapie scheint mit der Gesamtdosis assoziiert zu sein<sup>[251]</sup>, was durch unsere Daten unterstützt wird. Unsere Statistik erbrachte ein signifikant erhöhtes Risiko bei einer Thiopurintherapie, die > 4 Jahre durchgeführt wurde (p=0.0005).

Eine große Anzahl der Lymphome unter Thiopurintherapie treten im Rahmen einer chronischen EBV-Infektion auf [24, 69, 263, 290]. Ursächlich für die erhöhte Inzidenz EBV-positiver Lymphome bei CED-Patienten könnte sein, dass die iatrogene Immunsuppression, die durch Immunmodulatoren hervorgerufen wird, zu einer verminderten zellulären Immunität führt und eine Proliferation EBV-infizierter Lymphozyten zur Folge hat [5, 259].

Der alleinige Einfluss von anti-TNF-alpha-Antikörpern auf die Entwicklung von Lymphomen ist retrospektiv schwer zu beurteilen, da die meisten Patienten im Laufe ihrer Erkrankung bereits mit Immunmodulatoren behandelt wurden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sprechen gegen eine generelle Erhöhung des Lymphomrisikos unter anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie.

Ein kausaler Zusammenhang zwischen Biologika und der Entwicklung lymphoproliferativer Erkrankungen und solider Tumore konnte auch in weiteren Studien, die Patienten mit rheumatoider Arthritis [14, 297] und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [13, 34] einschlossen, nicht nachgewiesen werden.

Die Analyse des 5-Jahres-Follow-ups der oben bereits erwähnten TREAT-registry erbrachte eine ähnliche Gesamtinzidenz von Lymphomen bei Patienten, die mit Infliximab behandelt wurden (0.05 pro 100 Patientenjahre) und der „other treatments only“-Gruppe (0.06 pro 100 Patientenjahre) [150].

Herrinton et al. veröffentlichten eine Studie, die das Lymphomrisiko unter CED-Therapie untersuchte. Sie beschreiben ein SIR von 5.5 (95% CI 4.5 bis 6.6) für eine zurückliegende und ein SIR von 4.4 (95% CI 3.4 bis 5.4) für eine aktuelle Therapie mit anti-TNF-alpha-Antikörpern mit oder ohne Thiopurine. Der häufigste Lymphom-Typ, der auftrat waren diffus großzellige B-Zell-Lymphome [105].

Eine Metaanalyse über anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die neun randomisierte Kontrollstudien einschloss, kam zu dem Ergebnis, dass ein erhöhtes Risiko für Malignome unter anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie besteht, das dosisabhängig ist [39]. In dieser Studie trat ein Großteil der Malignome früh nach Therapiebeginn auf, bei 19 von 34 Patienten innerhalb von 20 Wochen nach Therapiebeginn. Das ist ein relativ kurzer Zeitraum für eine Carcinogenese. Dies könnte darauf hindeuten, dass die Malignome bereits vor Gabe der anti-TNF-alpha-Antikörper präklinisch existent waren und im Verlauf klinisch manifest wurden, wobei

unklar ist ob anti-TNF-alpha-Antikörper das Wachstum der Tumorzellen direkt oder indirekt fördern oder ob die Therapie keinen Einfluss hat.

Eine schwedische populationsbasierte Beobachtungsstudie untersuchte ob sich das Malignomrisiko unter anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie im Laufe der Zeit ändert. Sie verglich 6366 RA-Patienten, die eine Therapie mit Biologika starteten, mit 61.160 Biologika-naiven RA-Patienten, mit zwei Kohorten von RA-Patienten, die eine Therapie mit Methotrexat (n = 5989) oder eine "disease-modifying antirheumatic drug combination"-Therapie neu begannen (n = 1838), sowie mit der schwedischen Allgemeinbevölkerung. Sie kamen, im Gegensatz zu Bongartz et al, zu dem Schluss, dass während der ersten 6 Jahre nach Therapiebeginn mit anti-TNF-alpha-Antikörpern keine Erhöhung des Malignomrisikos festzustellen war.

Während des ersten Jahres nach Therapiestart beobachteten sie ein jeweils unterschiedliches Malignomrisiko für Adalimumab, Etanercept und Infliximab, das in den Folgejahren jedoch nicht mehr bestand. Die Ursache hierfür war unklar <sup>[13]</sup>.

Ein Patient unserer TNF+-Gruppe entwickelte ein hepatosplenisches T-Zell-Lymphom, an dessen Folgen er im Verlauf starb. Zum Zeitpunkt der Diagnose war der Patient 58 Jahre alt und wurde aufgrund eines fistulierenden Morbus Crohn ca. 5,5 Jahre mit Azathioprin sowie Hochdosis-Steroiden therapiert. Aufgrund eines refraktären Verlaufes wurde mit einer anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie begonnen.

Es bestehen Hinweise darauf, dass vor allem bei jungen männlichen Patienten, eine langjährige Kombinationstherapie aus Immunsuppressiva und Biologika zur Entwicklung eines hepatosplenalen T-Zell-Lymphoms (HSTCL), einer seltenen und aggressiven Variante des Non-Hodgkin-Lymphoms mit einem rasant fortschreitenden Verlauf und einer ungünstigen Prognose, führen kann <sup>[27, 202, 226]</sup>.

Die Zeit von der Diagnose zum Tod liegt im Mittel bei weniger als 16 Monaten <sup>[27, 274, 293]</sup>.

Die Tumorzellen infiltrieren diffus Milz, Leber und Knochenmark und können in der Diagnostik leicht übersehen werden. Die Patienten leiden unter Fieber, Hepatosplenomegalie und Zytopenie <sup>[11]</sup>. Im Jahr 2006 wurde vom Hersteller von Remicade® (Infliximab) eine Warnung im Beipackzettel herausgegeben, dass ein Zusammenhang zwischen Remicade® und HSTCL festgestellt wurde <sup>[113]</sup>.

Eine Übersichtsarbeit, die den Zusammenhang zwischen CED und HSTCL behandelt, berichtet über eine sehr niedrige Inzidenz von 0.046 pro 100.000 Individuen bzw. 1 Fall pro 1088 Patientenjahre. Die Zahlen wurden anhand von 34 Fällen berechnet, die von

1973-2005 an das US-amerikanische National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database gemeldet wurden <sup>[274]</sup>. Trotz dieser niedrigen Inzidenz, besteht die Befürchtung, dass die Entwicklung von HSTCL mit der medikamentösen CED-Therapie zusammenhängen könnte <sup>[202]</sup>. Thai et al. berichten in ihrer Übersichtsarbeit, die HSTCL-Fälle bis zum Jahr 2009 untersuchte, dass ganze 72% der Krankheitsfälle de novo, bei vormals gesunden Patienten entstehen. 18% der Fälle treten bei Immunsupprimierten auf, zu dieser Gruppe zählen Patienten nach Herz- und Nierentransplantation, unter chronischer Steroidtherapie und anderen Infektions- und Autoimmunerkrankungen. 10% der HSTCL-Fälle treten bei CED-Patienten auf <sup>[274]</sup>.

Trotz seiner niedrigen Inzidenz ist das HSTCL, aufgrund seiner hohen Mortalität und des aggressiven Verlaufs, eine gefürchtete Komplikation der CED-Therapie und Risikofaktoren, die zur Entstehung beitragen, sind somit von großem Interesse für die behandelnden Internisten und Pädiater.

Da die Erkrankung sehr selten ist, können mögliche Risikofaktoren bisher nur anhand der retrospektiven Analyse einzelner Fallberichte und anhand von Fällen, die beispielsweise an die amerikanische Arzneimittelsicherheitsbehörde, das FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), gemeldet werden, evaluiert werden.

Thai et al., die 2010 eine Literaturrecherche veröffentlichten, die sich spezifisch mit HSTCL bei CED-Patienten befasste, beschrieben 19 HSTCL-Fälle, die mit Infliximab in Verbindung standen und 4 Fälle, die mit der Gabe von Adalimumab zusammenhingen. Jeder der Patienten hatte im Laufe seiner Erkrankung entweder Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Prednisolon erhalten. Zusätzlich beschrieben sie 6 gemeldete HSTCL-Fälle, bei denen keine anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie durchgeführt worden war, sondern die Patienten Thiopurine, Sulfasalazin und/oder Prednisolon erhalten hatten <sup>[274]</sup>. Aufgrund der niedrigen Inzidenz kamen Thai et al. zu dem Schluss, dass eindeutig ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines HSTCL und der CED-Therapie bestünde, das Risiko aufgrund der niedrigen Inzidenz jedoch nicht quantifizierbar sei.

Deepak et al. führten eine Literaturrecherche durch und suchten nach HSTCL-Fällen, die mit der Gabe von anti-TNF-alpha-Antikörpern und Thiopurinen in Zusammenhang standen und entweder an das FAERS gemeldet oder bei MEDLINE veröffentlicht wurden <sup>[73]</sup>.

Sie fanden 100 T-Zell Non-Hodgkin-Lymphome, vor allem HSTCL, die mit anti-TNF-alpha-Antikörpern in Verbindung standen (davon litten 36 Patienten an Morbus Crohn, 9 an Colitis ulcerosa, 38 an rheumatoider Arthritis, 11 an Psoriasis und 6 an ankylosierender Spondylitis). Von diesen 100 Fällen hatten 68% zusätzlich Immunmodulatoren (Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat, Leflunomid oder Cyclosporin) erhalten. Zusätzlich fanden sich 20 Fälle von T-Zell NHL, die mit der Einnahme von Thiopurinen ohne Biologika in Verbindung standen.

Die statistische Auswertung ihrer Daten ergaben, dass das T-Zell NHL-Risiko bei einer Kombinationstherapie von anti-TNF-alpha-Antikörpern und Thiopurinen (95% Konfidenzintervall (CI) 4.98-354.09;  $P < 0.0001$ ), sowie bei einer Thiopurin-Monotherapie (95% CI 8.32-945.38;  $P < 0.0001$ ) signifikant erhöht war, nicht jedoch bei einer Monotherapie mit anti-TNF-alpha-Antikörpern (95% CI 0.13-10.61;  $P = 1.00$ ).

Eine weitere Arbeit kam ebenfalls zu dem Schluss, dass HSTCL nicht ausschließlich bei Patienten, die Biologika oder eine Kombinationstherapie erhalten hatten, auftritt, sondern dass die Möglichkeit bestünde, dass auch Immunsuppressiva die Entstehung eines HSTCL begünstigen könnten <sup>[298]</sup>.

Auch unser Patient, der ein HSTCL entwickelte, erhielt über einen längeren Zeitraum Azathioprin, bevor eine Therapie mit Infliximab eingeleitet wurde, aktuell kann jedoch nicht mit Sicherheit beurteilt werden ob AZA oder IFX oder die Kombination der beiden als Primärursache für die Entwicklung des HSTCL angesehen werden kann.

Viele Faktoren könnten zu der Entwicklung eines Lymphoms bei CED-Patienten beitragen. Thiopurine und anti-TNF-alpha-Antikörpern werden bei mittelschwer-schwergradigem Krankheitsverlauf eingesetzt, sodass auch die zugrundeliegende CED-Erkrankung selbst eine Rolle bei der Malignomentstehung spielen könnte. Dosisbezogene Effekte der Therapie und ein variables Ausmaß der Immunsuppression unter der Therapie, je nach genetischer Veranlagung des Patienten, könnten zusätzlich zur Entstehung eines Malignoms beitragen.

Es stellt sich die Frage ob Thiopurine und anti-TNF-alpha-Antikörper überlappend gegeben werden sollten, oder ob es sicherer wäre, Monotherapien durchzuführen, da eine Kombinationstherapie das Malignomrisiko zu erhöhen scheint <sup>[73, 178, 199, 250]</sup>. Dagegen stehen die möglichen Vorteile einer Kombinationstherapie in der Remissionsinduktion und -erhaltung. Die Datenlage hierzu ist jedoch widersprüchlich.

Die SONIC-Studie kam zu dem Schluss, dass es bei CED-Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Thiopurinen und Biologika erhalten hatten, häufiger zu einer kortikosteroidfreien Remission und einer Mukosaheilung in Woche 26 der Studie kam, als bei einer Infliximab-Monotherapie ( $P=0.02$ ) und signifikant häufiger als bei einer Azathioprin-Monotherapie ( $P<0.001$ )<sup>[59]</sup>. Auch eine weitere Studie kam zu dem Ergebnis, dass eine Kombinationstherapie mit IFX und AZA einer Monotherapie überlegen ist<sup>[201]</sup>.

Im Gegensatz dazu konnte eine retrospektive Kohortenanalyse keine Besserung des Outcomes bei Weiterführung einer Thiopurintherapie nach Beginn einer anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie bei MC-Patienten aufzeigen. Das Risiko opportunistischer Infektionen war dagegen erhöht<sup>[198]</sup>. Auch eine Metaanalyse placebokontrollierter Studien kam zu dem Schluss, dass eine Weiterführung der Thiopurin-Therapie nach Beginn einer anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie nicht effektiver ist als eine anti-TNF-alpha-Antikörper-Monotherapie um eine Remission zu erreichen oder zu erhalten<sup>[120]</sup>.

Eine neu veröffentlichte Post-hoc-Studie analysierte sechs placebo-kontrollierte Adalimumab-Studien, in die CED-Patienten mit mäßig-schwergradigem Krankheitsverlauf eingeschlossen wurden, die refraktär auf eine Therapie mit Immunmodulatoren waren. Colombel et al. konnten keinen Effektivitätsvorteil einer Adalimumab-Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Adalimumab-Monotherapie nachweisen<sup>[56]</sup>. Die Nebenwirkungsraten der Kombinationstherapie und einer Monotherapie war in den eingeschlossenen Studien vergleichbar.

Interessanterweise kamen Colombel et al. zusätzlich zu dem Schluss, dass die Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten, höhere Adalimumab-Talspiegel aufwiesen als Patienten unter ADA-Monotherapie, sich die Werte jedoch nicht signifikant unterschieden und ein höherer ADA-Talspiegel auch kein Prädiktor für ein besseres klinisches Ansprechen war<sup>[51, 56]</sup>.

Wie bereits erwähnt, scheint die konkomitante Gabe von Immunmodulatoren im Rahmen einer Infliximabtherapie das Risiko Antikörper auf IFX zu bilden, zu minimieren und zusätzlich die IFX-Konzentration zu erhöhen<sup>[17, 102]</sup>. Dieser Effekt scheint jedoch nur bei einer Kombinationstherapie mit Infliximab aufzutreten, nicht bei einer Kombinationstherapie mit Adalimumab. Die Höhe der anti-TNF-alpha-Antikörper-Konzentrationen ist jedoch sowohl bei IFX als auch bei ADA signifikant mit dem Ausmaß der Mukosaheilung assoziiert<sup>[281]</sup>. Weitere Studien sind somit notwendig um Patienten sicher identifizieren zu können, bei denen die Vorteile einer

Kombinationstherapie die möglichen Nachteile und die Erhöhung des Malignomrisikos aufwiegen.

Bei jungen, männlichen Patienten sollte nach aktueller Datenlage eine Kombinationstherapie eher zögerlich eingesetzt werden. Auch ältere Patienten haben ein signifikant erhöhtes Risiko ein Malignom zu entwickeln, sodass auch hier eine genaue Prüfung der Indikation vor Therapiebeginn notwendig ist.

### **Solide Tumore**

Gewisse Tumorarten scheinen bei CED-Patienten, unabhängig von der medikamentösen Therapie, gehäuft aufzutreten. Morbus Crohn-Patienten weisen ein erhöhtes Risiko für Malignome des oberen Gastrointestinaltraktes, vor allem des Magens, auf (SIR 2.87). Auch Malignome der Lunge (SIR 1.82) und der Harnblase (SIR 2.03) treten gehäuft auf [204]. Fistulierende Verlaufsformen scheinen zusätzlich mit einem erhöhten Risiko für extra-intestinale Malignome einherzugehen [36]. CU-Patienten entwickeln signifikant häufiger hepatobiliäre Karzinome (SIR 2.58), sowie Leukämien (SIR 2.00), das Risiko an einem Lungentumor zu erkranken scheint dagegen erniedrigt zu sein (SIR 0.39, 95 % CI, 0.20–0.74). Tumore der Cervix, der Ovarien, des Pankreas, der Brust, der Nieren sowie des Gehirns scheinen nicht mit einer CED-Erkrankung assoziiert zu sein [204].

In beiden Gruppen unserer Studie trat jeweils ein Fall eines Kolonkarzinoms auf.

CED-Patienten haben aufgrund ihrer Erkrankung bereits ein erhöhtes Risiko ein kolorektales Karzinom (CRC) zu entwickeln.

Zwei Metaanalysen beziffern das CRC-Risiko für CED-Patienten. Patienten mit Morbus Crohn haben ein 1.9-fach erhöhtes Risiko an einem CRC zu erkranken, das Risiko für ein Dünndarmkarzinom lag sogar bei 27.1 [117]. Colitis ulcerosa-Patienten haben ein erhöhtes CRC-Risiko mit einer SIR von 2.4. Männliches Geschlecht (SIR 2.6), junges Alter bei Diagnosestellung (SIR 8.6) und eine ausgedehnte Colitis (SIR 4.8) waren die Hauptrisikofaktoren [119].

CED-Patienten scheinen außerdem in jüngerem Alter CRC zu entwickeln als Nicht-CED-Patienten. Eine Auswirkung der CED-Erkrankung auf die Überlebenszeit konnte bisher jedoch nicht sicher nachgewiesen werden [8].

Da die Entwicklung von CRC im Rahmen einer CED-Erkrankung mutmaßlich teilweise durch die intestinale Inflammation gefördert wird, besteht der Verdacht, dass

medikamentöse Therapien, die zu einer Verminderung der Entzündung führen, auch das CRC-Risiko senken könnten. Eine retrospektive Analyse einer landesweiten spanischen Datenbank kam zu dem Schluss, dass die sinkende CRC-Inzidenz bei CU-Patienten möglicherweise durch den Einsatz von Thiopurinen hervorgerufen wurde <sup>[91]</sup>. Eine dänische Studie mit einer Kohorte von 2578 CED-Patienten, bekräftigt dieses Ergebnis. Patienten, die für mindestens 6 Monate  $\geq 50$  mg Thiopurine eingenommen hatten, hatten ein signifikant erniedrigtes Risiko eine fortgeschrittene Neoplasie zu entwickeln <sup>[287]</sup>. Dagegen kamen weitere Studien, unter anderem eine Metaanalyse, zu dem Ergebnis, dass Thiopurine keinen signifikanten, protektiven Effekt auf die Entwicklung von CRC haben <sup>[12, 118, 203]</sup>. Die Metaanalyse von Jess et al. beschreibt jedoch eine Tendenz in Richtung eines protektiven Effektes in Studien, die sowohl kolorektale Dysplasien als auch CRC als Endpunkt haben und nicht ausschließlich CRC. Zusätzlich scheint sich in neueren Studien ein Trend in Richtung eines protektiven Effektes von Thiopurinen abzuzeichnen, der jedoch nicht signifikant war <sup>[118]</sup>.

5 der 7 Malignome, die in unserer TNF+-Gruppe auftraten, zählen zur Gruppe der Urogenitalmalignome (1 Nierenzellkarzinom, 2 Prostatakarzinome, 1 Peniskarzinom, 1 Seminom), in der TP-Gruppe trat keines auf.

Bourrier et al. berichteten kürzlich in einer retrospektiven Analyse, dass CED-Patienten unter Thiopurin-Therapie ein erhöhtes Risiko innehaben, Malignome des Urogenitaltraktes zu entwickeln. Vor allem bei älteren (>65 Jahre), männlichen Patienten war das Risiko erhöht <sup>[41]</sup>. Interessanterweise deuten die statistischen Daten, wie auch bei NMSC <sup>[206]</sup> und lymphoproliferativen Erkrankungen <sup>[24]</sup>, darauf hin, dass das Malignomrisiko nach Beendigung der Thiopurintherapie wieder auf das Niveau der Thiopurin-naiven Patientengruppe absinkt. Das standardisierte Inzidenzverhältnis betrug bei Patienten unter Thiopurintherapie 3.40 (95% CI: 1.47-6.71, P = 0.006), bei Patienten mit zurückliegender Thiopurintherapie 0.64 (95% CI: 0.01-3.56, P = 0.92) und 1.17 (95% CI: 0.47-12.42, P = 0.78) bei Thiopurin-naiven Patienten <sup>[41]</sup>.

Diese Aussagen stehen auf den ersten Blick im Widerspruch zu unseren Ergebnissen. Es muss jedoch beachtet werden, dass Bourrier et al. nur Nierenzellkarzinome und Harnblasenkarzinome als Urogenitaltraktmalignome auswerteten. In unserer TNF+-Gruppe trat nur ein Nierenzellkarzinom und kein Harnblasenkarzinom auf, in der TP-Gruppe keines von beiden, sodass unsere Daten keine gegenteiligen Ergebnisse liefern. Zusätzlich hatte jeder der 5 Patienten der TNF+-Gruppe, der ein Malignom des

Urogenitaltraktes entwickelte, im Verlauf Thiopurine erhalten, sodass ihr möglicher Einfluss auf die Entwicklung der Urogenitaltraktmalignome in der TNF+-Gruppe nicht quantifiziert werden kann.

Eine dänische Kohortenanalyse, die den Einfluss von Azathioprin auf die Malignomentwicklung bei CED-Patienten untersuchte, kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass AZA mit einem erhöhten Risiko für Tumore des Harntraktes assoziiert ist <sup>[203]</sup>.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten ergab, dass CED-Patienten, die eine Thiopurintherapie erhielten, signifikant häufiger Malignome entwickelten, als CED-Patienten unter anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie (mit oder ohne zusätzliche Thiopurine).

Männliches Geschlecht und höheres Alter (>50 Jahre) waren zusätzliche Prädiktoren für die Malignomentwicklung.

Patienten, die mit Thiopurinen und/oder anti-TNF-alpha-Antikörpern therapiert wurden, und älter als 50 Jahre waren, sowie Patienten, die mehr als 4 Jahre mit Thiopurinen behandelt wurden, hatten ein erhöhtes Risiko ein Malignom zu entwickeln.

Fidder et al. beobachteten in ihrer retrospektiven Kohortenanalyse 15 Malignome und 8 NMSC bei 21 Patienten, die mit IFX therapiert worden waren <sup>[85]</sup>. Bis auf einen Patienten hatten alle zusätzlich eine Therapie mit Methotrexat oder Azathioprin erhalten, eine konkomitante Immunsuppression konnte in ihrer Studie in der univariaten und multivariaten Analyse dennoch nicht als Risikofaktor für die Entwicklung von Malignomen identifiziert werden. Der Risikofaktor, der, im Unterschied zu unserer Studie, in ihrer IFX-Gruppe signifikant mit dem Auftreten einer malignen Erkrankung assoziiert war, war die Erkrankungsdauer ( $p < 0.001$ ). In der Kontrollgruppe traten dagegen 37 Malignome und 5 NMSC bei 30 Patienten auf. Das Alter bei Malignomdiagnose war signifikant höher als in der IFX-Gruppe ( $p < 0.01$ ). Es gab keinen signifikanten Unterschied der Inzidenz der Tumorarten zwischen den beiden Gruppen <sup>[85]</sup>.

Fidder et al. kommen zu dem Schluss, dass eine Langzeittherapie mit IFX sicher und gut verträglich ist und nicht mit einem erhöhten Malignom- oder Sterberisiko assoziiert ist <sup>[85]</sup>.

Auch die weiteren, oben erwähnten Safety-Studien konnten kein erhöhtes Malignomrisiko unter anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie beobachten <sup>[47, 57, 71, 140, 301]</sup> und stehen somit im Einklang mit den Beobachtungen, die wir in unserer Studie gemacht haben.

Die Malignomraten der Patienten, die mit IFX therapiert wurden, lagen in den retrospektiven Kohortenstudien zwischen 0.6-6.1% [47, 71, 85, 140]. Die Patienten in der dänischen Studie von Caspersen et al. entwickelten mit 0,6% im Vergleich zu den anderen Kohorten die wenigsten Malignome [47], was sich möglicherweise erklären lässt durch die kürzere Follow-up-Zeit (Median 29.1 Monate), im Vergleich zu den Kohorten aus Belgien und den Niederlanden (Follow-up-Zeit im Median 58 und 59 Monate) [71, 85]. Dies würde bedeuten, dass die wirkliche Malignomrate unterschätzt wurde.

Eine weitere dänische Arbeitsgruppe führte eine retrospektive Analyse durch um das Malignomrisiko unter anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie abzuschätzen [186]. Sie werteten die Daten von 56.146 CED-Patienten aus, die zwischen 1999 und 2012 an das dänische landesweite Patientenregister gemeldet wurden. Von diesen Patienten hatten 4553 (8.1%) eine anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie erhalten. Die mediane Follow-up-Zeit dieser Patienten betrug 3,7 Jahre. Es konnte kein signifikant erhöhtes Malignomrisiko festgestellt werden, weder in Bezug auf die Zeit seit der ersten anti-TNF-alpha-Antikörper-Gabe, noch in Bezug auf die Anzahl der verabreichten Dosen. Zusätzlich konnte auch keine signifikante Erhöhung eines bestimmten Malignomtypes festgestellt werden.

In dieser Studie lag die Prozentzahl der Patienten in der TNF+-Gruppe, die ein Malignom entwickelten bei 1.7% bei einer medianen Follow-up-Zeit von 35 Monaten (140 Wochen). Die Daten sprechen somit dafür, dass die Therapie mit anti-TNF-alpha-Antikörpern eine sichere Therapieoption darstellt und nicht zu einer Erhöhung des generellen Malignomrisikos führt. Im Gegensatz dazu scheint eine Therapie mit AZA und 6-MP mit einem erhöhten Malignomrisiko einherzugehen, insbesondere bei einer Therapiedauer über mehr als 4 Jahre.



## 6. Zusammenfassung und klinischer Ausblick

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Malignomprävalenzen sowie Risikofaktoren für die Malignomentwicklung bei CED-Patienten, die mit Thiopurinen und/oder anti-TNF-alpha-Antikörpern therapiert wurden, zu analysieren.

De novo Malignome wurden bei 666 CED-Patienten, denen von 2002-2010 in der CED-Ambulanz der Klinik und Medizinischen Poliklinik II München – Großhadern eine Therapie mit Thiopurinen und/oder anti-TNF-alpha-Antikörpern (Infliximab oder Adalimumab) empfohlen worden war, anhand einer retrospektiven Analyse erfasst.

Anhand der schriftlichen und elektronischen Krankenakten des Klinikums Großhadern und mithilfe telefonischer Patientenbefragung wurden folgende Parameter erfasst:

Alters-, Geschlechts-, Gewichts- und Größenverteilung des Patientenkollektivs, Medikamentenanamnese, Dauer der medikamentösen Therapie bzw. Anzahl der IFX-Infusionen/ ADA-Injektionen, Follow-up-Zeit, sowie de novo Malignome und malignomassoziierte Todesfälle.

Insgesamt wurden die Daten von 262 Patienten analysiert, die nur mit Thiopurinen behandelt worden waren und nie anti-TNF-alpha-Antikörper erhalten hatten. Zusätzlich wurden die Daten von 404 Patienten, die mit anti-TNF-alpha-Antikörpern behandelt worden waren, ausgewertet. Davon hatten 7,4% nie Thiopurine eingenommen, bei 80,4% hatte in der Vergangenheit eine Therapie mit Thiopurinen stattgefunden und 12,1% erhielten eine konkomitante Thiopurin-Therapie.

In der TP-Gruppe wurden 20 Malignome bei 18 Patienten festgestellt, in der TNF+-Gruppe traten dagegen 8 Malignome bei 7 Patienten auf (HR 4.15; 95% CI 1.82 – 9.44;  $p=0.0007$ ; univariate Cox-Regressions-Analyse).

Zwei der insgesamt 25 Malignom-Patienten verstarben an den Folgen der malignen Erkrankung.

In der TP-Gruppe entwickelten 18.2% der Patienten mit einem Alter von  $\geq 50$  Jahre eine maligne Erkrankung, während dies nur bei 3.8% der Patienten  $< 50$  Jahre der Fall war ( $p=0.0008$ ).

In der TNF+-Gruppe waren 6.5% der Patienten, bei denen ein Malignom diagnostiziert wurde,  $\geq 50$  Jahre alt, während nur 0.3% der Patienten  $< 50$  Jahre alt waren ( $p=0.0007$ ).

In beiden Gruppen zusammengenommen zeigte sich, dass eine Thiopurintherapie mit einer Dauer von  $\geq 4$  Jahren mit einem erhöhten Risiko für Hauttumore ( $p=0.0024$ ) und Lymphome ( $p=0.0005$ ) assoziiert war.

Die zusätzlich durchgeführte multivariate Cox-Regressions-Analyse bestätigte das Alter, das männliche Geschlecht, sowie die Thiopurintherapie als Prädiktoren für die Malignomentwicklung.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen auf, dass eine Thiopurintherapie bei CED-Patienten mit einer erhöhten Inzidenz von Malignomen assoziiert ist.

Vor allem männliche Patienten in fortgeschrittenem Alter ( $>50$  Jahre), die eine alleinige Therapie mit Thiopurinen oder eine Kombinationstherapie aus Thiopurinen und anti-TNF-alpha-Antikörpern erhalten, scheinen ein erhöhtes Risiko zu haben ein Malignom zu entwickeln. Die Entstehung von Hauttumoren sowie von Lymphomen war mit einer Thiopurin-Behandlungsdauer von  $\geq 4$  Jahren assoziiert.

Aufgrund der zu kleinen Fallzahl war keine adäquate Abbildung des Einflusses einer anti-TNF-alpha-Antikörper-Monotherapie und einer Kombinationstherapie aus Thiopurinen und anti-TNF-alpha-Antikörpern auf die Malignomentwicklung möglich. Hierfür werden weitere Langzeitstudien benötigt.

Ob beispielsweise für ältere Patienten eine anti-TNF-alpha-Antikörper-Monotherapie oder eine der neuen Therapieformen (darmspezifische  $\alpha 4\beta 7$ -Integrin-Rezeptoren-Antagonisten (Vedolizumab), IL-12- und IL-23 –Inhibitoren (Ustekinumab), die erst kürzlich für die CED zugelassen wurden und in den bisher verfügbaren Studien ein bezüglich Malignombildung vergleichbar gutes Nebenwirkungsprofil zeigen, langfristig empfehlenswerter sind, müssen weitere Studien und Post-Marketing-Analysen zeigen.

## 7. Literaturverzeichnis

1. **Adcock IM, Caramori G.** Cross-talk between pro-inflammatory transcription factors and glucocorticoids. *Immunol Cell Biol* 2001;79:376-84.
2. **Agrawal D, Rukkannagari S, Kethu S.** Pathogenesis and clinical approach to extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2007;53:233-48.
3. **Akobeng AK, Gardener E.** Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003715.
4. **Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG.** Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003459.
5. **Allen PB, Laing G, Connolly A, O'Neill C.** EBV-associated colonic B-cell lymphoma following treatment with infliximab for IBD: a new problem? *BMJ Case Rep* 2013;2013.
6. **Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A.** Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001;344:808-14.
7. **Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A.** Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124:40-6.
8. **Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, . . . Ecco.** European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis* 2015;9:945-65.
9. **Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB.** Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2008;40 Suppl 2:S253-9.
10. **Ariyaratnam J, Subramanian V.** Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:163-9.
11. **Armitage JO.** The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2015. *Am J Hematol* 2015;90:665-73.
12. **Armstrong RG, West J, Card TR.** Risk of cancer in inflammatory bowel disease treated with azathioprine: a UK population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1604-9.
13. **Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D.** Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:119-30.
14. **Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, . . . Klareskog L.** Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1421-6.

15. **Attard NR, Karran P.** UVA photosensitization of thiopurines and skin cancer in organ transplant recipients. *Photochem Photobiol Sci* 2012;11:62-8.
16. **Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, . . . North-Holland Gut C.** Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138:463-8; quiz e10-1.
17. **Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, G DH, Carbonez A, Rutgeerts P.** Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-8.
18. **Bakleh M, Tleyjeh I, Matteson EL, Osmon DR, Berbari EF.** Infectious complications of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Int J Dermatol* 2005;44:443-8.
19. **Barnes PJ.** Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci (Lond)* 1998;94:557-72.
20. **Baumgart DC.** The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:123-33.
21. **Baumgart DC, Carding SR.** Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007;369:1627-40.
22. **Baumgart DC, Pintoffl JP, Sturm A, Wiedenmann B, Dignass AU.** Tacrolimus is safe and effective in patients with severe steroid-refractory or steroid-dependent inflammatory bowel disease--a long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1048-56.
23. **Baumgart DC, Sandborn WJ.** Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;369:1641-57.
24. **Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lemann M, Cosnes J, . . . Carrat F.** Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374:1617-25.
25. **Beaugerie L, Carrat F, Colombel JF, Bouvier AM, Sokol H, Babouri A, . . . Group CS.** Risk of new or recurrent cancer under immunosuppressive therapy in patients with IBD and previous cancer. *Gut* 2014;63:1416-23.
26. **Beaugerie L, Itzkowitz SH.** Cancers Complicating Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med* 2015;373:195.
27. **Beigel F, Jurgens M, Tillack C, Subklewe M, Mayr D, Goke B, . . . Ochsenkuhn T.** Hepatosplenic T-cell lymphoma in a patient with Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:433-6.
28. **Beigel F, Schnitzler F, Paul Laubender R, Pfennig S, Weidinger M, Goke B, . . . Brand S.** Formation of antinuclear and double-strand DNA antibodies and frequency of lupus-like syndrome in anti-TNF-alpha antibody-treated patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:91-8.
29. **Beigel F, Steinborn A, Schnitzler F, Tillack C, Breiteneicher S, John JM, . . . Ochsenkuhn T.** Risk of malignancies in patients with inflammatory

- bowel disease treated with thiopurines or anti-TNF alpha antibodies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:735-44.
30. **Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM.** Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD006792.
  31. **Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, Heavner GA, Shealy DJ, Giles-Komar JM, Mascelli MA.** Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs* 2011;3:535-45.
  32. **Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A.** Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001;91:854-62.
  33. **Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM.** Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994;343:71-4.
  34. **Biancone L, Calabrese E, Petruzzello C, Pallone F.** Treatment with biologic therapies and the risk of cancer in patients with IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:78-91.
  35. **Biancone L, Onali S, Petruzzello C, Calabrese E, Pallone F.** Cancer and immunomodulators in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:674-98.
  36. **Biancone L, Zuzzi S, Ranieri M, Petruzzello C, Calabrese E, Onali S, . . . Pallone F.** Fistulizing pattern in Crohn's disease and pancolitis in ulcerative colitis are independent risk factors for cancer: a single-center cohort study. *J Crohns Colitis* 2012;6:578-87.
  37. **Birrenbach T, Bocker U.** Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:848-59.
  38. **Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, Niles JL, Shah S, Bousvaros A, . . . Stevens AC.** Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:13-20.
  39. **Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V.** Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.
  40. **Bouma G, Strober W.** The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2003;3:521-33.
  41. **Bourrier A, Carrat F, Colombel JF, Bouvier AM, Abitbol V, Marteau P, . . . group Cs.** Excess risk of urinary tract cancers in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:252-61.
  42. **Bressler B, Law JK, Al Nahdi Sherisher N, Atkinson K, Byrne MF, Chung HV, . . . Enns RA.** The use of infliximab for treatment of hospitalized patients with acute severe ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol* 2008;22:937-40.

43. **Burisch J, Munkholm P.** The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:942-51.
44. **Canavan C, Abrams KR, Mayberry J.** Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1097-104.
45. **Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, Katsanos KH, Peyrin-Biroulet L, Allez M, . . . Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires D.** Methotrexate Is Not Superior to Placebo for Inducing Steroid-Free Remission, but Induces Steroid-Free Clinical Remission in a Larger Proportion of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2016;150:380-8 e4.
46. **Cario E, Podolsky DK.** Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infect Immun* 2000;68:7010-7.
47. **Caspersen S, Elkjaer M, Riis L, Pedersen N, Mortensen C, Jess T, . . . Danish Crohn Colitis D.** Infliximab for inflammatory bowel disease in Denmark 1999-2005: clinical outcome and follow-up evaluation of malignancy and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1212-7; quiz 1176.
48. **Chen Y, Friedman M, Liu G, Deodhar A, Chu CQ.** Do tumor necrosis factor inhibitors increase cancer risk in patients with chronic immune-mediated inflammatory disorders? *Cytokine* 2016.
49. **Chen Y, Friedman M, Liu G, Deodhar A, Chu CQ.** Do tumor necrosis factor inhibitors increase cancer risk in patients with chronic immune-mediated inflammatory disorders? *Cytokine* 2018;101:78-88.
50. **Cherry LN, Yunker NS, Lambert ER, Vaughan D, Lowe DK.** Vedolizumab: an alpha4beta7 integrin antagonist for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Ther Adv Chronic Dis* 2015;6:224-33.
51. **Chiu YL, Rubin DT, Vermeire S, Louis E, Robinson AM, Lomax KG, . . . Paulson SK.** Serum adalimumab concentration and clinical remission in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1112-22.
52. **Chouchana L, Narjoz C, Roche D, Golmard JL, Pineau B, Chatellier G, . . . Loriot MA.** Interindividual variability in TPMT enzyme activity: 10 years of experience with thiopurine pharmacogenetics and therapeutic drug monitoring. *Pharmacogenomics* 2014;15:745-57.
53. **Clark M, Colombel JF, Feagan BC, Fedorak RN, Hanauer SB, Kamm MA, . . . Vermeire S.** American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21-23, 2006. *Gastroenterology* 2007;133:312-39.
54. **Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF.** Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008;59:996-1001.

55. **Collins PD, Mpofo C, Watson AJ, Rhodes JM.** Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD000279.
56. **Colombel JF, Jharap B, Sandborn WJ, Feagan B, Peyrin-Biroulet L, Eichner SF, . . . Thakkar RB.** Effects of concomitant immunomodulators on the pharmacokinetics, efficacy and safety of adalimumab in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis who had failed conventional therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:50-62.
57. **Colombel JF, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, . . . Sandborn WJ.** The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126:19-31.
58. **Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, . . . Sandborn WJ.** Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141:1194-201.
59. **Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, . . . Group SS.** Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95.
60. **Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE.** Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994;343:1249-52.
61. **Cornish JA, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Darzi AW, . . . Tekkis PP.** The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1128-38.
62. **Cosnes J, Seksik P, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Gendre JP.** Prior appendectomy and the phenotype and course of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:1235-42.
63. **Curkovic I, Egbring M, Kullak-Ublick GA.** Risks of inflammatory bowel disease treatment with glucocorticosteroids and aminosalicylates. *Dig Dis* 2013;31:368-73.
64. **D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L, . . . Rutgeerts P.** Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:1323-9.
65. **D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, . . . Sutherland LR.** A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763-86.
66. **D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F, . . . Rutgeerts P.** Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999;116:1029-34.

67. **D'Haens GR.** Top-down therapy for IBD: rationale and requisite evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:86-92.
68. **Das KM, Eastwood MA, McManus JP, Sircus W.** Adverse reactions during salicylazosulfapyridine therapy and the relation with drug metabolism and acetylator phenotype. *N Engl J Med* 1973;289:491-5.
69. **Dayharsh GA, Loftus EV, Jr., Sandborn WJ, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Witzig TE, . . . Burgart LJ.** Epstein-Barr virus-positive lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2002;122:72-7.
70. **de Boer NK, van Bodegraven AA, Jharap B, de Graaf P, Mulder CJ.** Drug Insight: pharmacology and toxicity of thiopurine therapy in patients with IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:686-94.
71. **de Vries HS, van Oijen MG, de Jong DJ.** Serious events with infliximab in patients with inflammatory bowel disease: a 9-year cohort study in the Netherlands. *Drug Saf* 2008;31:1135-44.
72. **Dederichs F, Pinciu F, Gerhard H, Eveld K, Stallmach A.** [Listeria meningitis in a patient with Crohn's disease--a seldom, but clinically relevant adverse event of therapy with infliximab]. *Z Gastroenterol* 2006;44:657-60.
73. **Deepak P, Sifuentes H, Sherid M, Stobaugh D, Sadozai Y, Ehrenpreis ED.** T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) inhibitors: results of the REFURBISH study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:99-105.
74. **Derijks LJ, Gilissen LP, Hooymans PM, Hommes DW.** Review article: thiopurines in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:715-29.
75. **Dignass A, Preiss JC, Aust DE, Autschbach F, Ballauff A, Barretton G, . . . Stallmach A.** [Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011]. *Z Gastroenterol* 2011;49:1276-341.
76. **Dillon P, Thomas N, Sharpless N, Collichio F.** Regression of advanced melanoma upon withdrawal of immunosuppression: case series and literature review. *Med Oncol* 2010;27:1127-32.
77. **Dong J, Chen Y, Tang Y, Xu F, Yu C, Li Y, . . . Dai N.** Body Mass Index Is Associated with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0144872.
78. **Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnott D, Theoret Y, Seidman EG.** Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;118:705-13.
79. **Eaden J, Abrams K, Ekobom A, Jackson E, Mayberry J.** Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:145-53.
80. **Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF.** The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-35.

81. **Eshuis EJ, Slors JF, Stokkers PC, Sprangers MA, Ubbink DT, Cuesta MA, . . . Bemelman WA.** Long-term outcomes following laparoscopically assisted versus open ileocolic resection for Crohn's disease. *Br J Surg* 2010;97:563-8.
82. **Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, . . . Group GS.** Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699-710.
83. **Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, . . . Group U-I-US.** Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946-1960.
84. **Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR, Witthoef T, Homann N, Bruening A, . . . Stange EF.** Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506). *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:317-24.
85. **Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaert S, . . . Rutgeerts P.** Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 2009;58:501-8.
86. **Franchimont D, Vermeire S, El Housni H, Pierik M, Van Steen K, Gustot T, . . . Rutgeerts P.** Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 2004;53:987-92.
87. **Fraser AG.** Methotrexate: first-line or second-line immunomodulator? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:225-31.
88. **Fraser AG, Orchard TR, Robinson EM, Jewell DP.** Long-term risk of malignancy after treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1225-32.
89. **Gent AE, Hellier MD, Grace RH, Swarbrick ET, Coggon D.** Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet* 1994;343:766-7.
90. **Gomes P, du Boulay C, Smith CL, Holdstock G.** Relationship between disease activity indices and colonoscopic findings in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Gut* 1986;27:92-5.
91. **Gordillo J, Cabre E, Garcia-Planella E, Ricart E, Ber-Nieto Y, Marquez L, . . . Ulcerative C.** Thiopurine Therapy Reduces the Incidence of Colorectal Neoplasia in Patients with Ulcerative Colitis. Data from the ENEIDA Registry. *J Crohns Colitis* 2015;9:1063-70.
92. **Greener T, Boland K, Steinhart AH, Silverberg MS.** The unfinished symphony: golimumab therapy for anti-TNF refractory Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2017.
93. **Guenova E, Lichte V, Hoetzenecker W, Woelbing F, Moehrle M, Roecken M, Schaller M.** Nodular malignant melanoma and multiple cutaneous neoplasms under immunosuppression with azathioprine. *Melanoma Res* 2009;19:271-3.
94. **Guidi L, Pugliese D, Armuzzi A.** Update on the management of inflammatory bowel disease: specific role of adalimumab. *Clin Exp Gastroenterol* 2011;4:163-72.

95. **Gumaste V, Sachar DB, Greenstein AJ.** Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis. *Gut* 1992;33:938-41.
96. **Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G.** Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology* 2003;124:1767-73.
97. **Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K.** Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:3668-72.
98. **Hanauer SB.** Review article: aminosalicylates in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 Suppl 4:60-5.
99. **Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, . . . Group AIS.** Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
100. **Hanauer SB, Sandborn W, Practice Parameters Committee of the American College of G.** Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2001;96:635-43.
101. **Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, . . . Pollack P.** Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33; quiz 591.
102. **Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, . . . Rutgeerts P.** Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:542-53.
103. **Hasko G, Cronstein BN.** Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity. *Trends Immunol* 2004;25:33-9.
104. **Herfarth H, Obermeier F, Andus T, Rogler G, Nikolaus S, Kuehbacher T, Schreiber S.** Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab (Remicade) in a German prospective, open-label, multicenter trial in refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2688-90.
105. **Herrinton LJ, Liu L, Weng X, Lewis JD, Hutfless S, Allison JE.** Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2146-53.
106. **Heuschen UA, Heuschen G, Rudek B, Hinz U, Stern J, Herfarth C.** [Long-term quality of life after continence-preserving proctocolectomy for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis]. *Chirurg* 1998;69:1052-8.
107. **Higgs JE, Payne K, Roberts C, Newman WG.** Are patients with intermediate TPMT activity at increased risk of myelosuppression when taking thiopurine medications? *Pharmacogenomics* 2010;11:177-88.
108. **Hoffmann JC, Preiss JC, Autschbach F, Buhr HJ, Hauser W, Herrlinger K, . . . Zeitz M.** [Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of Crohn's disease]. *Z Gastroenterol* 2008;46:1094-146.

109. **Huang H, Fang M, Jostins L, Umicevic Mirkov M, Boucher G, Anderson CA, . . . Barrett JC.** Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution. *Nature* 2017;547:173-178.
110. **Huetting WE, Buskens E, van der Tweel I, Gooszen HG, van Laarhoven CJ.** Results and complications after ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of 43 observational studies comprising 9,317 patients. *Dig Surg* 2005;22:69-79.
111. **Ikeya K, Hanai H, Sugimoto K, Osawa S, Kawasaki S, Iida T, . . . Watanabe F.** The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity More Accurately Reflects Clinical Outcomes and Long-term Prognosis than the Mayo Endoscopic Score. *J Crohns Colitis* 2016;10:286-95.
112. **Ishaq S, Green JR.** Tolerability of aminosalicylates in inflammatory bowel disease. *BioDrugs* 2001;15:339-49.
113. **Janssen Biotech I.** Highlights of prescribing information: Remicade (infliximab), 2015.
114. **Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, . . . Curman B.** Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11.
115. **Jauregui-Amezaga A, Somers M, De Schepper H, Macken E.** Next generation of biologics for the treatment of Crohn's disease: an evidence-based review on ustekinumab. *Clin Exp Gastroenterol* 2017;10:293-301.
116. **Jensen P, Hansen S, Moller B, Leivestad T, Pfeffer P, Geiran O, . . . Simonsen S.** Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:177-86.
117. **Jess T, Gamborg M, Matzen P, Munkholm P, Sorensen TI.** Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2724-9.
118. **Jess T, Lopez A, Andersson M, Beaugerie L, Peyrin-Biroulet L.** Thiopurines and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1793-1800 e1.
119. **Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L.** Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:639-45.
120. **Jones JL, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Baidoo L, Devlin S, Melmed GY, . . . Siegel CA.** Effects of Concomitant Immunomodulator Therapy on Efficacy and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Crohn's Disease: A Meta-analysis of Placebo-controlled Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2233-40 e1-2; quiz e177-8.
121. **Joossens S, Reinisch W, Vermeire S, Sendid B, Poulain D, Peeters M, . . . Colombel JF.** The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology* 2002;122:1242-7.

122. **Jorgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, . . . group N-Ss.** Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;389:2304-2316.
123. **Jovani M, Danese S.** Vedolizumab for the treatment of IBD: a selective therapeutic approach targeting pathogenic a4b7 cells. *Curr Drug Targets* 2013;14:1433-43.
124. **Kaiser GC, Yan F, Polk DB.** Mesalamine blocks tumor necrosis factor growth inhibition and nuclear factor kappaB activation in mouse colonocytes. *Gastroenterology* 1999;116:602-9.
125. **Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD.** Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121-5.
126. **Karagozian R, Burakoff R.** The role of mesalamine in the treatment of ulcerative colitis. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:893-903.
127. **Karlinger K, Gyorke T, Mako E, Mester A, Tarjan Z.** The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol* 2000;35:154-67.
128. **Karran P.** Thiopurines, DNA damage, DNA repair and therapy-related cancer. *Br Med Bull* 2006;79-80:153-70.
129. **Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS.** Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* 2010;28:573-621.
130. **Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, . . . Braun MM.** Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
131. **Ket SN, Palmer R, Travis S.** Endoscopic Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2015;17:50.
132. **Khor B, Gardet A, Xavier RJ.** Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011;474:307-17.
133. **Kim NK, Senagore AJ, Luchtefeld MA, MacKeigan JM, Mazier WP, Belknap K, Chen SH.** Long-term outcome after ileocecal resection for Crohn's disease. *Am Surg* 1997;63:627-33.
134. **Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, Tierney A, Brensinger CM, Gisbert JP, . . . Lichtenstein GR.** Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:847-58 e4; quiz e48-50.
135. **Kozuch PL, Hanauer SB.** Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy. *World J Gastroenterol* 2008;14:354-77.
136. **Krathen MS, Gottlieb AB, Mease PJ.** Pharmacologic immunomodulation and cutaneous malignancy in rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2010;37:2205-15.
137. **Lakatos PL, Lovasz BD, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, . . . Lakatos L.** The risk of lymphoma and immunomodulators in patients with

- inflammatory bowel diseases: results from a population-based cohort in Eastern Europe. *J Crohns Colitis* 2013;7:385-91.
138. **Laukoetter MG, Nava P, Nusrat A.** Role of the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:401-7.
  139. **Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK.** Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD005112.
  140. **Lees CW, Ali AI, Thompson AI, Ho GT, Forsythe RO, Marquez L, ... Satsangi J.** 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* 2009;29:286-97.
  141. **Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J.** New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut* 2011;60:1739-53.
  142. **Lennard L.** The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:329-39.
  143. **Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Deren JJ, Vaughn DJ, Strom BL.** Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2001;121:1080-7.
  144. **Lichtenstein GR.** Use of laboratory testing to guide 6-mercaptopurine/azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2004;127:1558-64.
  145. **Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W, American Gastroenterological A.** American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130:940-87.
  146. **Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner CL, Fasanmade AA, Olson AD, Marano CW, ... Sandborn WJ.** Clinical trial: benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:210-26.
  147. **Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Langholff W, ... Sandborn WJ.** Drug therapies and the risk of malignancy in Crohn's disease: results from the TREAT Registry. *Am J Gastroenterol* 2014;109:212-23.
  148. **Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, ... Sandborn WJ.** Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1409-22.
  149. **Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Safdi M, Popp JW, Jr., ... Sandborn WJ.** Infliximab for Crohn's Disease: More Than 13 Years of Real-world Experience. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:490-501.
  150. **Lichtenstein GR, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Sands BE, Diamond RH, Blank M, ... Colombel JF.** A pooled analysis of infections, malignancy, and

- mortality in infliximab- and immunomodulator-treated adult patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1051-63.
151. **Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, Ben-Horin S, Israeli E, Fraser GM, . . . Weiss B.** Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review. *J Crohns Colitis* 2015;9:806-15.
  152. **Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, . . . Hanauer S.** Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-5.
  153. **Lin MV, Blonski W, Lichtenstein GR.** What is the optimal therapy for Crohn's disease: step-up or top-down? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4:167-80.
  154. **Lindgren S, Lofberg R, Bergholm L, Hellblom M, Carling L, Ung KA, . . . Suhr OB.** Effect of budesonide enema on remission and relapse rate in distal ulcerative colitis and proctitis. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:705-10.
  155. **Loftus EV, Jr.** Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-17.
  156. **Long MD, Herfarth HH, Pipkin CA, Porter CQ, Sandler RS, Kappelman MD.** Increased risk for non-melanoma skin cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:268-74.
  157. **Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD.** Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012;143:390-399 e1.
  158. **Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J.** Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49:777-82.
  159. **Lowenberg M, de Boer N, Hoentjen F.** Golimumab for the treatment of ulcerative colitis. *Clin Exp Gastroenterol* 2014;7:53-9.
  160. **Lugering A, Schmidt M, Lugering N, Pauels HG, Domschke W, Kucharzik T.** Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology* 2001;121:1145-57.
  161. **MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A.** Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD007572.
  162. **Mackey AC, Green L, Leptak C, Avigan M.** Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease: update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:386-8.
  163. **Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, Aldeger X, Costa A, Higgins PD, . . . Beaugerie L.** Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *J Crohns Colitis* 2014;8:31-44.

164. **Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S.** Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1462-71.
165. **Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R, . . . Emery P.** Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1895-904.
166. **Marshall JK, Irvine EJ.** Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:293-300.
167. **Martineau C, Flourie B, Wils P, Vaysse T, Altwegg R, Buisson A, . . . Goli-Crohn Study G.** Efficacy and safety of golimumab in Crohn's disease: a French national retrospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:1077-1084.
168. **Mawdsley JE, Rampton DS.** Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut* 2005;54:1481-91.
169. **McDonald JW, Feagan BG, Jewell D, Brynskov J, Stange EF, Macdonald JK.** Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD000297.
170. **McGovern DP, Travis SP, Duley J, Shobowale-Bakre el M, Dalton HR.** Azathioprine intolerance in patients with IBD may be imidazole-related and is independent of TPMT activity. *Gastroenterology* 2002;122:838-9.
171. **McGuckin MA, Eri R, Simms LA, Florin TH, Radford-Smith G.** Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:100-13.
172. **Meijer B, Mulder CJ, van Bodegraven AA, de Boer NK.** How I treat my inflammatory bowel disease-patients with thiopurines? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016;7:524-530.
173. **Mercer LK, Askling J, Raaschou P, Dixon WG, Dreyer L, Hetland ML, . . . Listing J.** Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. *Ann Rheum Dis* 2017;76:386-391.
174. **Meyers S, Lerer PK, Feuer EJ, Johnson JW, Janowitz HD.** Predicting the outcome of corticoid therapy for acute ulcerative colitis. Results of a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *J Clin Gastroenterol* 1987;9:50-4.
175. **Mocko P, Kawalec P, Pilc A.** Safety profile of biologic drugs in the therapy of Crohn disease: A systematic review and network meta-analysis. *Pharmacol Rep* 2016;68:1237-1243.
176. **Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, Rene E.** Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. *Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. Gastroenterology* 1990;98:811-8.
177. **Montesinos MC, Takedachi M, Thompson LF, Wilder TF, Fernandez P, Cronstein BN.** The antiinflammatory mechanism of methotrexate depends on extracellular conversion of adenine nucleotides to adenosine by ecto-5'-

- nucleotidase: findings in a study of ecto-5'-nucleotidase gene-deficient mice. *Arthritis Rheum* 2007;56:1440-5.
178. **Moran GW, Lim AW, Bailey JL, Dubeau MF, Leung Y, Devlin SM, . . . Ghosh S.** Review article: dermatological complications of immunosuppressive and anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1002-24.
  179. **Mudter J, Neurath MF.** Apoptosis of T cells and the control of inflammatory bowel disease: therapeutic implications. *Gut* 2007;56:293-303.
  180. **Nenci A, Becker C, Wullaert A, Gareus R, van Loo G, Danese S, . . . Pasparakis M.** Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature* 2007;446:557-61.
  181. **Neurath M.** Thiopurines in IBD: What Is Their Mechanism of Action? *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2010;6:435-6.
  182. **Ng SC, Kamm MA.** Review article: new drug formulations, chemical entities and therapeutic approaches for the management of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:815-29.
  183. **Nguyen T, Vacek PM, O'Neill P, Colletti RB, Finette BA.** Mutagenicity and potential carcinogenicity of thiopurine treatment in patients with inflammatory bowel disease. *Cancer Res* 2009;69:7004-12.
  184. **Nikolaus S, Schreiber S.** Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007;133:1670-89.
  185. **Niv Y, Abuksis G, Fraser GM.** Epidemiology of ulcerative colitis in Israel: a survey of Israeli kibbutz settlements. *Am J Gastroenterol* 2000;95:693-8.
  186. **Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S, Andersson M, Svanstrom H, Caspersen S, . . . Jess T.** Association between tumor necrosis factor-alpha antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2014;311:2406-13.
  187. **O'Donnell S, Murphy S, Anwar MM, O'Sullivan M, Breslin N, O'Connor HJ, . . . O'Morain CA.** Safety of infliximab in 10 years of clinical practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:603-6.
  188. **O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, Montaner B, Xu YZ, Harwood CA, . . . Karran P.** Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 2005;309:1871-4.
  189. **O'Meara S, Nanda KS, Moss AC.** Antibodies to infliximab and risk of infusion reactions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1-6.
  190. **Ochsenkuhn T, Sackmann M, Goke B.** [Inflammatory bowel diseases (IBD) -- critical discussion of etiology, pathogenesis, diagnostics, and therapy]. *Radiologe* 2003;43:1-8.
  191. **Ochsenkuhn T, Sackmann M, Goke B.** Infliximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1167-71.
  192. **Ochsenkuhn T, Tillack C, Stepp H, Diebold J, Ott SJ, Baumgartner R, . . . Sackmann M.** Low frequency of colorectal dysplasia in patients with long-

- standing inflammatory bowel disease colitis: detection by fluorescence endoscopy. *Endoscopy* 2006;38:477-82.
193. **Offman J, Opelz G, Doehler B, Cummins D, Halil O, Banner NR, . . . Karran P.** Defective DNA mismatch repair in acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome after organ transplantation. *Blood* 2004;104:822-8.
  194. **Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y, Hibi T.** A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:1255-62.
  195. **Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, . . . Cho JH.** A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:603-6.
  196. **Oren R, Arber N, Odes S, Moshkowitz M, Keter D, Pomeranz I, . . . Gilat T.** Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology* 1996;110:1416-21.
  197. **Orlando A, Guglielmi FW, Cottone M, Orlando E, Romano C, Sinagra E.** Clinical implications of mucosal healing in the management of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2013;45:986-91.
  198. **Osterman MT, Haynes K, Delzell E, Zhang J, Bewtra M, Brensinger CM, . . . Lewis JD.** Effectiveness and Safety of Immunomodulators With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1293-1301 e5; quiz e70, e72.
  199. **Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel JF, Robinson AM, Lau W, Huang B, . . . Lewis JD.** Increased risk of malignancy with adalimumab combination therapy, compared with monotherapy, for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;146:941-9.
  200. **Packey CD, Sartor RB.** Interplay of commensal and pathogenic bacteria, genetic mutations, and immunoregulatory defects in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *J Intern Med* 2008;263:597-606.
  201. **Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Marquez JR, Scott BB, Flint L, . . . Rutgeerts P.** Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:392-400 e3.
  202. **Parakkal D, Sifuentes H, Semer R, Ehrenpreis ED.** Hepatosplenic T-cell lymphoma in patients receiving TNF-alpha inhibitor therapy: expanding the groups at risk. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:1150-6.
  203. **Pasternak B, Svanstrom H, Schmiegelow K, Jess T, Hviid A.** Use of azathioprine and the risk of cancer in inflammatory bowel disease. *Am J Epidemiol* 2013;177:1296-305.
  204. **Pedersen N, Duricova D, Elkjaer M, Gamborg M, Munkholm P, Jess T.** Risk of extra-intestinal cancer in inflammatory bowel disease: meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1480-7.
  205. **Penfornis A, Kury-Paulin S.** Immunosuppressive drug-induced diabetes. *Diabetes Metab* 2006;32:539-46.

206. **Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier AM, Chevaux JB, Simon T, . . . Cesame Study G.** Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;141:1621-28 e1-5.
207. **Pierik M, Rutgeerts P, Vlietinck R, Vermeire S.** Pharmacogenetics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:3657-67.
208. **Pineton de Chambrun G, Blanc P, Peyrin-Biroulet L.** Current evidence supporting mucosal healing and deep remission as important treatment goals for inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;10:915-27.
209. **Pinho A, Gouveia M, Cardoso JC, Xavier MM, Vieira R, Alves R.** Non-melanoma skin cancer in Portuguese kidney transplant recipients - incidence and risk factors. *An Bras Dermatol* 2016;91:455-62.
210. **Podolsky DK.** Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347:417-29.
211. **Ponder A, Long MD.** A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clin Epidemiol* 2013;5:237-47.
212. **Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M.** Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD000067.
213. **Preiss JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignass A, Hauser W, Hartmann F, . . . German Society of G.** [Updated German clinical practice guideline on "Diagnosis and treatment of Crohn's disease" 2014]. *Z Gastroenterol* 2014;52:1431-84.
214. **Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI.** 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989;111:641-9.
215. **Price AB.** Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease--'colitis indeterminate'. *J Clin Pathol* 1978;31:567-77.
216. **Prudhomme M, Dozois RR, Godlewski G, Mathison S, Fabbro-Peray P.** Anal canal strictures after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2003;46:20-3.
217. **Quetglas EG, Mujagic Z, Wigge S, Keszthelyi D, Wachten S, Masclee A, Reinisch W.** Update on pathogenesis and predictors of response of therapeutic strategies used in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2015;21:12519-43.
218. **Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, . . . Colombel JF.** European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009;3:47-91.
219. **Rath HC, Schultz M, Freitag R, Dieleman LA, Li F, Linde HJ, . . . Sartor RB.** Different subsets of enteric bacteria induce and perpetuate experimental colitis in rats and mice. *Infect Immun* 2001;69:2277-85.

220. **Reinecker HC, Steffen M, Witthoef T, Pflueger I, Schreiber S, MacDermott RP, Raedler A.** Enhanced secretion of tumour necrosis factor-alpha, IL-6, and IL-1 beta by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol* 1993;94:174-81.
221. **Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, ... Thakkar R.** Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011;60:780-7.
222. **Reiser JR, Waye JD, Janowitz HD, Harpaz N.** Adenocarcinoma in strictures of ulcerative colitis without antecedent dysplasia by colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 1994;89:119-22.
223. **Rivkin A.** Certolizumab pegol for the management of Crohn's disease in adults. *Clin Ther* 2009;31:1158-76.
224. **Romkens TE, Gijsbers K, Kievit W, Hoentjen F, Drenth JP.** Treatment Targets in Inflammatory Bowel Disease: Current Status in Daily Practice. *J Gastrointestin Liver Dis* 2016;25:465-471.
225. **Roses RE, Rombeau JL.** Recent trends in the surgical management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:408-12.
226. **Rosh JR, Gross T, Mamula P, Griffiths A, Hyams J.** Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: a cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1024-30.
227. **Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, .. Colombel JF.** Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
228. **Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, ... D'Haens G.** Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012;142:1102-1111 e2.
229. **Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S.** Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004;126:1593-610.
230. **Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, .. Forbes A.** Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004;126:451-9.
231. **Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, ... Forbes A.** Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut* 2004;53:1813-6.
232. **Sandborn WJ.** A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol* 1996;91:423-33.
233. **Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, ... Group GS.** Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711-21.
234. **Sandborn WJ, Kamm MA, Lichtenstein GR, Lyne A, Butler T, Joseph RE.** 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* 2007;26:205-15.
235. **Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, . . . Pollack PF.** Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829-38.
  236. **Sandborn WJ, Tremaine WJ.** Cyclosporine treatment of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1992;67:981-90.
  237. **Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, . . . Thakkar RB.** Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142:257-65 e1-3.
  238. **Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, . . . Hanauer S.** Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014;147:618-627 e3.
  239. **Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Hanauer SB, Mayer L, . . . Podolsky DK.** Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:83-8.
  240. **Sartor RB.** Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:390-407.
  241. **Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghrayeb J.** Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine* 1995;7:251-9.
  242. **Scarpa M, van Koperen PJ, Ubbink DT, Hommes DW, Ten Kate FJ, Bemelman WA.** Systematic review of dysplasia after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Br J Surg* 2007;94:534-45.
  243. **Schneeweiss S, Korzenik J, Solomon DH, Canning C, Lee J, Bressler B.** Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:253-64.
  244. **Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, . . . Rutgeerts P.** Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1295-301.
  245. **Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, . . . Investigators PS.** Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-50.
  246. **Seiderer J, Goke B, Ochsenkuhn T.** Safety aspects of infliximab in inflammatory bowel disease patients. A retrospective cohort study in 100 patients of a German University Hospital. *Digestion* 2004;70:3-9.

247. **Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH.** Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD000296.
248. **Setshedi M, Epstein D, Winter TA, Myer L, Watermeyer G, Hift R.** Use of thiopurines in the treatment of inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of non-melanoma skin cancer in an at-risk population: a cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:385-9.
249. **Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K.** Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD004277.
250. **Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE.** Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:874-81.
251. **Silman AJ, Petrie J, Hazleman B, Evans SJ.** Lymphoproliferative cancer and other malignancy in patients with rheumatoid arthritis treated with azathioprine: a 20 year follow up study. *Ann Rheum Dis* 1988;47:988-92.
252. **Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, . . . Warren BF.** 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* 2005;19 Suppl A:5A-36A.
253. **Singh H, Nugent Z, Demers AA, Bernstein CN.** Increased risk of nonmelanoma skin cancers among individuals with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;141:1612-20.
254. **Singh S, Heien HC, Sangaralingham LR, Schilz SR, Kappelman MD, Shah ND, Loftus EV, Jr.** Comparative Effectiveness and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Biologic-Naive Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1120-1129 e6.
255. **Singh S, Nagpal SJ, Murad MH, Yadav S, Kane SV, Pardi DS, . . . Loftus EV, Jr.** Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:210-8.
256. **Singleton JW, Law DH, Kelley ML, Jr., Mekhjian HS, Sturdevant RA.** National Cooperative Crohn's Disease Study: adverse reactions to study drugs. *Gastroenterology* 1979;77:870-82.
257. **Smith LA, Gaya DR.** Utility of faecal calprotectin analysis in adult inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2012;18:6782-9.
258. **Smith LS, Nelson M, Dolder CR.** Certolizumab pegol: a TNF- $\alpha$  antagonist for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease. *Ann Pharmacother* 2010;44:333-42.
259. **Smith MA, Irving PM, Marinaki AM, Sanderson JD.** Review article: malignancy on thiopurine treatment with special reference to inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:119-30.

260. **Soderlund S, Brandt L, Lapidus A, Karlen P, Brostrom O, Lofberg R, . . . Askling J.** Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2009;136:1561-7; quiz 1818-9.
261. **Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO.** Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:48-54.
262. **Sokol H, Beaugerie L.** Inflammatory bowel disease and lymphoproliferative disorders: the dust is starting to settle. *Gut* 2009;58:1427-36.
263. **Sokol H, Beaugerie L, Maynadie M, Laharie D, Dupas JL, Flourie B, . . . Group CS.** Excess primary intestinal lymphoproliferative disorders in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2063-71.
264. **Song F, Qureshi AA, Giovannucci EL, Fuchs CS, Chen WY, Stampfer MJ, Han J.** Risk of a second primary cancer after non-melanoma skin cancer in white men and women: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2013;10:e1001433.
265. **Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ.** Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* 1991;100:143-9.
266. **Steenholdt C, Svenson M, Bendtzen K, Thomsen OO, Brynskov J, Ainsworth MA.** Acute and delayed hypersensitivity reactions to infliximab and adalimumab in a patient with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2012;6:108-11.
267. **Stein RB, Hanauer SB.** Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. *Drug Saf* 2000;23:429-48.
268. **Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO.** Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD000301.
269. **Strong S, Steele SR, Boutros M, Bordineau L, Chun J, Stewart DB, . . . Rectal S.** Clinical Practice Guideline for the Surgical Management of Crohn's Disease. *Dis Colon Rectum* 2015;58:1021-36.
270. **Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Jr., Becktel JM, Best WR, Kern F, Jr., Singleton JW.** National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77:847-69.
271. **Sutherland L, Macdonald JK.** Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD000543.
272. **Targan SR, Karp LC.** Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis. *Immunol Rev* 2005;206:296-305.
273. **Teml A, Schaeffeler E, Herrlinger KR, Klotz U, Schwab M.** Thiopurine treatment in inflammatory bowel disease: clinical pharmacology and

- implication of pharmacogenetically guided dosing. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:187-208.
274. **Thai A, Prindiville T.** Hepatosplenic T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010;4:511-22.
275. **Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ, Mayberry JF.** Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:657-68.
276. **Tiede I, Fritz G, Strand S, Poppe D, Dvorsky R, Strand D, . . . Neurath MF.** CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest* 2003;111:1133-45.
277. **Toruner M, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, . . . Egan LJ.** Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:929-36.
278. **Toussiroit E.** The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012;11:159-68.
279. **Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Breban M, . . . Research Axed on Tolerance of Biotherapies G.** Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009;60:1884-94.
280. **Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, Har-Noy O, . . . consortium A.** The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut* 2014;63:1258-64.
281. **Ungar B, Levy I, Yavne Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, . . . Ben-Horin S.** Optimizing Anti-TNF-alpha Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:550-557 e2.
282. **Unkart JT, Anderson L, Li E, Miller C, Yan Y, Gu CC, . . . Dietz DW.** Risk factors for surgical recurrence after ileocolic resection of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1211-6.
283. **Van der Sluis M, De Koning BA, De Bruijn AC, Velcich A, Meijerink JP, Van Goudoever JB, . . . Einerhand AW.** Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology* 2006;131:117-29.
284. **van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN, Woody J.** Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995;109:129-35.
285. **van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, van de Laar MA, van Denderen CJ, . . . van de Putte LB.** Effect of folic or folinic acid

- supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2001;44:1515-24.
286. **Van Limbergen J, Wilson DC, Satsangi J.** The genetics of Crohn's disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2009;10:89-116.
  287. **van Schaik FD, van Oijen MG, Smeets HM, van der Heijden GJ, Siersema PD, Oldenburg B.** Thiopurines prevent advanced colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2012;61:235-40.
  288. **Vasiliauskas EA, Kam LY, Karp LC, Gaiennie J, Yang H, Targan SR.** Marker antibody expression stratifies Crohn's disease into immunologically homogeneous subgroups with distinct clinical characteristics. *Gut* 2000;47:487-96.
  289. **Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM.** Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1345-53.
  290. **Vos AC, Bakkal N, Minnee RC, Casparie MK, de Jong DJ, Dijkstra G, . . . Colitis.** Risk of malignant lymphoma in patients with inflammatory bowel diseases: a Dutch nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1837-45.
  291. **Vos AC, Wildenberg ME, Duijvestein M, Verhaar AP, van den Brink GR, Hommes DW.** Anti-tumor necrosis factor-alpha antibodies induce regulatory macrophages in an Fc region-dependent manner. *Gastroenterology* 2011;140:221-30.
  292. **Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO.** Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004;38:1261-5.
  293. **Weidmann E.** Hepatosplenic T cell lymphoma. A review on 45 cases since the first report describing the disease as a distinct lymphoma entity in 1990. *Leukemia* 2000;14:991-7.
  294. **Weinshilboum RM, Sladek SL.** Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980;32:651-62.
  295. **Williams CJ, Peyrin-Biroulet L, Ford AC.** Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor-alpha therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:447-58.
  296. **Wolfe F, Michaud K.** Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007;56:2886-95.
  297. **Wolfe F, Michaud K.** Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004;50:1740-51.
  298. **Yabe M, Medeiros LJ, Daneshbod Y, Davanlou M, Bueso-Ramos CE, Moran EJ, . . . Miranda RN.** Hepatosplenic T-cell lymphoma arising in patients with immunodysregulatory disorders: a study of 7 patients who did not receive tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy and literature review. *Ann Diagn Pathol* 2017;26:16-22.

299. **Yasui K.** Immunity against Mycobacterium tuberculosis and the risk of biologic anti-TNF-alpha reagents. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014;12:45.
300. **Ying S, Khan LN, Meng Q, Barnes NC, Kay AB.** Cyclosporin A, apoptosis of BAL T-cells and expression of Bcl-2 in asthmatics. *Eur Respir J* 2003;22:207-12.
301. **Zabana Y, Domenech E, Manosa M, Garcia-Planella E, Bernal I, Cabre E, Gassull MA.** Infliximab safety profile and long-term applicability in inflammatory bowel disease: 9-year experience in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:553-60.
302. **Zheng JJ, Zhu XS, Huangfu Z, Gao ZX, Guo ZR, Wang Z.** Crohn's disease in mainland China: a systematic analysis of 50 years of research. *Chin J Dig Dis* 2005;6:175-81.
303. **Ziv Y, Fazio VW, Sirimarco MT, Lavery IC, Goldblum JR, Petras RE.** Incidence, risk factors, and treatment of dysplasia in the anal transitional zone after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1281-5.

## 8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Interaktion verschiedener Faktoren bei der Entstehung einer CED, nach Sartor et al. <sup>[240]</sup> .....	8
Abbildung 2 Krankheitsaktivität Morbus Crohn, nach S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ <sup>[108]</sup> .....	13
Abbildung 3 Einteilung des Morbus Crohn nach Montréal-Klassifikation, nach Bernstein et al. <sup>[20]</sup> .....	14
Abbildung 4 Einteilung der Colitis ulcerosa, Montréal-Klassifikation, nach Dignass et al. <sup>[75]</sup> .....	15
Abbildung 5 Klinische Krankheitsaktivität der CU, adaptiert nach Truelove und Witts, nach Dignass et al. <sup>[75]</sup> .....	15
Abbildung 6 Unterschiede zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, nach Ochsenkühn et al. <sup>[190]</sup> .....	17
Abbildung 7 Therapiepyramide der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen .....	18
Abbildung 8 AZA- und 6-MP-Metabolismus, nach Lichtenstein et al. <sup>[145]</sup> .....	23
Abbildung 9 Aufbau der anti-TNF-alpha-Antikörper .....	26
Abbildung 10 Schematische Darstellung des Wirkmechanismus der anti-TNF-alpha-Antikörper .....	27
Abbildung 11 Wirkmechanismus der Fc-Region des anti-TNF-alpha-Antikörpers .....	27
Abbildung 12 Studiendesign .....	38
Abbildung 13 Übersicht über die Krankheitsverteilung des Gesamtkollektivs .....	42
Abbildung 14 Demographische und klinische Charakteristika der beiden Studienpopulationen (n=666) .....	44
Abbildung 15 Mediane Erkrankungsdauer innerhalb der Studiengruppen, ** p<0.001 .....	45
Abbildung 16 Mediane Follow-up Zeit in Wochen, ** p<0.001 .....	45
Abbildung 17 Mediane Behandlungsdauer mit Thiopurinen innerhalb der Studiengruppen in Monaten, .....	46
Abbildung 18 Anzahl der Malignompatienten in den einzelnen Behandlungsgruppen .....	47
Abbildung 19 Dauer der Thiopurintherapie bei Patienten mit Malignomen .....	48
Abbildung 20 Beobachtete solide Tumore in den jeweiligen Behandlungsgruppen .....	48
Abbildung 21 Verteilung der Malignome in den beiden Studiengruppen .....	49
Abbildung 22 Univariates Cox-Regressionsmodell der Malignomprädiktoren .....	50
Abbildung 23 An die Altersgruppe angegliche Prozentzahl der Patienten mit Malignomerkrankungen .....	51
Abbildung 24 Dauer der Thiopurintherapie in der TP Gruppe gerichtet nach der Malignomart .....	52
Abbildung 25 Nach der Dauer der Thiopurintherapie gerichtete Prozentzahl der Patienten mit Malignomerkrankungen .....	53
Abbildung 26 Kaplan-Meier-Schätzer für das Lymphom-freie Intervall in den beiden Studiengruppen während der Follow-up Zeit .....	53
Abbildung 27 Kaplan-Meier-Schätzer für das Hautmalignom-freie Intervall in den beiden Studiengruppen während der Follow-up Zeit .....	54
Abbildung 28 Kaplan-Meier-Schätzer für das Malignom-freie Intervall in beiden Studiengruppen während der Follow-up-Zeit .....	54
Abbildung 29 Multivariates Cox-Regressions-Modell der Malignomprädiktoren .....	55
Abbildung 30 Patienten mit Malignomerkrankungen in der TP Gruppe .....	111
Abbildung 31 Patienten mit Malignomerkrankungen in TNF+ Gruppe .....	112

## 9. Abkürzungsverzeichnis

<b>ADA</b>	Adalimumab
<b>AICAR</b>	5-Aminoimidazol-4-Carboxyamid Ribonukleotid
<b>ANA</b>	Antinukleärer Antikörper
<b>Anti-ds-DNA-AK</b>	Antikörper gegen doppelsträngige DANN
<b>5-ASA</b>	5-Aminosalicylsäure
<b>ASCA</b>	Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper
<b>AZA</b>	Azathioprin
<b>Bcl2</b>	B-cell lymphoma 2
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>BSG</b>	Blutsenkungsgeschwindigkeit
<b>Ca</b>	Karzinom
<b>CARD</b>	Caspase activating recruitment domain
<b>CDAI</b>	Crohn's disease activity index
<b>CDH1</b>	Cadherin 1
<b>CED</b>	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
<b>CI</b>	Konfidenzintervall
<b>CRC</b>	Kolorektales Karzinom
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>CsA</b>	Ciclosporin A
<b>CU</b>	Colitis ulcerosa
<b>CUP</b>	Cancer of unknown primary
<b>d</b>	Anzahl Tage
<b>DNA</b>	Desoxyribonukleinsäure
<b>EBV</b>	Epstein Barr Virus
<b>ED</b>	Erstdiagnose
<b>FAERS</b>	FDA Adverse Event Reporting System
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration (US)
<b>GNA12</b>	guanine nucleotide binding protein, alpha 12
<b>HGPRT</b>	Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase
<b>HNF4A</b>	hepatocyte nuclear factor 4 alpha
<b>HR</b>	Hazard Ratio

<b>HSTCL</b>	hepatosplenisches T-Zell-Lymphom
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	Interferon gamma
<b>IFX</b>	Infliximab
<b>IL</b>	Interleukin
<b>J</b>	Jahre
<b>kg</b>	Kilogramm
<b>KG</b>	Körpergewicht
<b>LAMP1</b>	lysosomal associated membrane protein 1
<b>M</b>	Männlich
<b>m<sup>2</sup></b>	Quadratmeter
<b>MC</b>	Morbus Crohn
<b>mg</b>	Milligramm
<b>MMP</b>	Methylmercaptopurin
<b>mo</b>	Monate
<b>6-MP</b>	6-Mercaptopurin
<b>mRNA</b>	messenger RNA
<b>MTX</b>	Methotrexat
<b>n</b>	Anzahl
<b>NFAT</b>	Nuclear factor activating T-cell
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
<b>NMSC</b>	nonmelanoma skin cancer
<b>NOD</b>	Nucleotide-binding-oligomerisation-domains
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>pANCA</b>	Antineutrophiler cytoplasmatischer Antikörper mit perinukleärem Fluoreszenzmuster
<b>PSC</b>	primär sklerosierende Cholangitis
<b>RA</b>	Rheumatoide Arthritis
<b>Rac1</b>	Ras-related c3 botulinum toxin substrate 1
<b>RNA</b>	Ribonukleinsäure
<b>s.c.</b>	subkutan
<b>SIR</b>	standardized incidence ratio
<b>TB</b>	Tuberkulose
<b>6-TGN</b>	6-Thioguanin

<b>Th</b>	T-Helferzelle
<b>TMPT</b>	Thiopurinmethyltransferase
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumornekrosefaktor alpha
<b>TLR</b>	Toll-like-receptor
<b>TP</b>	Thiopurin
<b>UCEIS</b>	Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity
<b>UV</b>	Ultraviolett
<b>W</b>	Weiblich
<b>wo</b>	Wochen

## **Anhang**

PatID	Diagnose	Geschlecht	Alter bei CED-Beginn (y)	CED Dauer (y)	Follow-up-Zeit (mo)	Dauer Thiopurinthherapie (mo)	Alter bei Diagnose Malignom (y)	Malignomart	Malignom-assoziiertes Tod
1	UC	M	63	5	54	50	68	Mesotheliom	Ja
2	CD	M	25	17	101	114	38	Basalzellkarzinom	Nein
3	CD	W	24	8	76	77	27	Basalzellkarzinom und Melanom	Nein
4	UC	W	57	7	20	15	64	Brustkrebs	Nein
5	CD	M	38	18	43	0.5	52	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom	Nein
6	CD	M	56	7	50	2	58	Diffus großzelliges Non-Hodgkin-Lymphom	Nein
7	CD	M	25	3	1	11	27	Testikuläres Karzinom	Nein
8	UC	M	39	6	4	57	44	Melanom	Nein
9	CD	M	32	32	102	24	47	Melanom und Carcinoma in situ	Nein
10	CD	W	28	25	95	12	43	Mamma-Karzinom	Nein
11	CD	M	28	20	41	36	47	Kolorektales Karzinom	Ja
12	UC	M	40	19	85	60	58	Hodgkin-Lymphom	Nein
13	CD	W	30	25	84	86	55	Plasmozytom	Nein
14	CD	M	36	21	86	8	57	Magenkarzinom	Nein
15	UC	W	33	10	94	88	43	Spinaliom	Nein
16	CD	W	30	25	71	205	53	Basalzellkarzinom	Nein
17	CD	W	34	25	102	12	57	Schilddrüsenkarzinom	Nein
18	UC	M	51	6	55	51	53	Prostatakarzinom	Nein

Abbildung 30 Patienten mit Malignomerkrankungen in der TP Gruppe

PatID	Diagnose	Geschlecht	Alter bei CED-Diagnose (y)	CED Dauer (y)	Follow-up Zeit (mo)	Dauer der Thiopurin Therapie (mo)	Fortgeführte Thiopurin Behandlung bei Malignombeginn	Alter bei Beginn der Malignom Erkrankung (Jahre)	Anzahl IFX Infusionen	Anzahl ADA Injektionen	Malignom	Malignom-assoziiertes Tod
1	CD	M	18	42	28	38	nein	59	9	n/a	CUP (histologisch Plattenzell-Ca)	nein
2	CD	M	50	7	85	60	nein	55	8	3	Peniskarzinom	nein
3	CD	M	36	22	89	73	nein	57	1	2	Nierenzell-Ca und Prostata-Ca	nein
4	CD	M	26	4	49	1	nein	30	11	3	Kolorektales Karzinom	nein
5	CD	M	24	34	6	60	nein	58	2	2	HSTCL	ja
6	CD	M	37	20	74	24	nein	57	30	n/a	Prostata-Ca	nein
7	UC	M	52	7	80	20	nein	58	10	n/a	Seminom	nein

Abbildung 31 Patienten mit Malignomerkrankungen in TNF+ Gruppe

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Thomas Ochsenkühn für die freundliche Überlassung des interessanten Themas und für sein kontinuierliches Engagement.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Florian Beigel für die hervorragende und zuverlässige Betreuung dieser Dissertation und die tatkräftige Unterstützung bedanken.

Frau Simone Breiteneicher danke ich ganz besonders für die Unterstützung bei der Datenauswertung, die vielen motivierenden Gespräche und die schöne Zeit.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Stephan Brand für die anregenden Diskussionen und die immer vorhandene Hilfsbereitschaft.

Herrn Rüdiger Laubender vom IBE der LMU und Frau Professor Dr. Dr. Kristel van Steen von der Universität Liège, Belgien danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Zu guter Letzt möchte ich meinen Eltern danken, die mir das Studium ermöglicht haben und mich bei der Anfertigung dieser Dissertation stets unterstützt und motiviert haben.

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich, Steinborn, Anni Ilona, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

### **Einfluss einer Therapie mit Thiopurinen und anti-TNF-alpha-Antikörpern auf die Malignomentstehung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

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

Lörrach, 19.08.2019

Anni Steinborn