

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

**Retrospektive Kohortenanalyse zum Vergleich des Einflusses
einer frühen oder späten Intervention mit
anti-Tumornekrosefaktor-alpha-Antikörper-Therapie
auf den Krankheitsverlauf bei Patienten mit Morbus Crohn**



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

vorgelegt von
Theresia Agnes Helene Seitz

aus Georgsmarienhütte

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Ochsenkühn

Mitberichterstatter: PD Dr. Matthias Angstwurm
Prof. Dr. Stephan Brand
Prof. Dr. Roland Kappler

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Fabian Schnitzler

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 30.04.2020

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	8
1.1 Hinführung zum Thema	8
1.2 Definition des Krankheitsbildes Morbus Crohn	10
1.3 Epidemiologie	11
1.4 Ätiologie	11
1.4.1 Genetik	12
1.4.2 Umwelteinflüsse	13
1.4.3 Immunologische Aspekte	14
1.5 Diagnostik	16
1.5.1 Anamnese	16
1.5.2 Klinische Symptomatik	17
1.5.3 Serologie und Stuhl Diagnostik	17
1.5.4 Endoskopie und bildgebende Verfahren	18
1.5.5 Klassifizierung	21
1.6 Komplikationen	27
1.6.1 Fisteln	27
1.6.2 Stenosen	28
1.6.3 Extraintestinale Manifestationen	29
1.7 Malignität bei Morbus Crohn	33
1.8 Therapie	33
1.8.1 Medikamentöse Therapie	35
1.8.2 Chirurgische Verfahren	45
1.8.3 Therapiestrategien im Wandel - ein Ausblick	48
2. Ziele der Arbeit	54
3. Materialien und Methoden	57
3.1 Patientenkollektiv	57
3.2. Datenbasis	59
3.2.1 Auswertung der schriftlichen und elektronischen Krankenakten	59
3.3 Zielvariablen	61
3.3.1 Mukosaheilung	62
3.3.2 Operationshäufigkeit	62
3.3.3 Klinische Remission anhand des Crohn's Disease Activity Index (CDAI)	63
3.3.4 Weitere Variablen von Interesse	63
3.4 Statistische Auswertung	66
3.4.1 Auswahl statistischer Tests zur Beantwortung der Fragestellungen	66
4. Ergebnisse	69
4.1 Ergebnisse der Betrachtung des Patientenkollektivs	70
4.1.1 Häufigkeitsverteilung der Patientencharakteristika in den Vergleichsgruppen	70
4.2 Untersuchungsergebnisse der Zielvariablen	76
4.2.1 Zielvariable „endoskopische Remission“	76
4.2.2 Zielvariable „klinische Remission“	79
4.2.3 Zielvariable „Operationsrate“	82
4.2.4 Subgruppenanalyse zur Untersuchung des Einflusses der Zielvariablen Mukosaheilung und Operationshäufigkeit untereinander	84

4.2.5 Subgruppenanalyse hinsichtlich des Einflusses der Patientencharakteristika auf die Zielvariablen Mukosaheilung, erfolgte OP und klinische Remission	85
4.2.6 Subgruppenanalyse in Abhängigkeit der eingesetzten Antikörper und in der Antikörper-Switch-Gruppe.....	89
5. Diskussion	91
5.1. Diskussion der Methoden	91
5.2 Diskussion der Ergebnisse	97
5.2.1 Wie unterscheiden sich die beiden Vergleichsgruppen hinsichtlich der Patientencharakteristika in der Ausgangssituation?	97
5.2.2 Besteht ein Einfluss des frühen Interventionszeitpunktes auf das Erreichen einer endoskopischen Remission?	100
5.2.3 Besteht ein Einfluss des frühen Interventionszeitpunktes auf das Erreichen von klinischer Remission?	103
5.2.4 Besteht ein Einfluss des frühen Interventionszeitpunktes auf die Senkung der Operationsrate?	104
5.2.5 Besteht ein Einfluss der Patientencharakteristika auf die Zielvariablen „Mukosaheilung“, „klinische Remission“ und „OP-Rate“?	107
5.2.6 Besteht ein Einfluss der Zielvariablen Mukosaheilung und Operationshäufigkeit untereinander?	109
5.2.7 Besteht ein Einfluss von Art und Anzahl der eingesetzten Antikörper auf das Therapieziel?	110
5.2.8 Ausblick	111
6. Zusammenfassung	116
7. Literaturverzeichnis	118
Eidesstattliche Versicherung.....	152
Danksagung.....	153

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Demographische Daten.....	70
Tab. 2:	Eckdaten der anti-TNF α -AK-Therapie.....	70
Tab. 3:	Genetische Prädisposition.....	70
Tab. 4:	Erkrankungsverlauf luminal versus penetrierend.....	71
Tab. 5:	Befallsmuster.....	71
Tab. 6:	Extraintestinale Manifestation.....	72
Tab. 7:	Resektive OP vor anti-TNF α -AK-Intervention.....	72
Tab. 8:	Medikation vor anti-TNF α -AK-Intervention.....	72
Tab. 9:	Prävalenz der Mukosaheilung und Stenosen vor und nach anti-TNF α -AK-Beginn.....	77
Tab. 10:	klinische Daten; Prävalenz der klinischen Remission.....	79
Tab. 11:	resektive Operationen nach Start anti-TNF α -AK.....	82
Tab. 12:	OP-Häufigkeit in Abhängigkeit der Mukosaheilung.....	84
Tab. 13:	Analyse der statistischen Assoziation relevanter Patientencharakteristika auf die Zielvariable „Mukosaheilung“.....	86
Tab. 14:	Analyse der statistischen Assoziation relevanter Patientencharakteristika auf die Zielvariable „erfolgte OP“.....	87
Tab. 15:	Analyse der statistischen Assoziation relevanter Patientencharakteristika auf die Zielvariable „Klinische Remission“.....	88
Tab. 16:	Ergebnisse der Switch Gruppe.....	89
Tab. 17:	Ergebnisse in Abhängigkeit des angewandten Antikörpers.....	90

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Übersicht über die Manifestationsorte des MC im Magen-Darm-Trakt aus Baumgart & Sandborn (2012).....	21
Abb. 2:	exemplarische Darstellung des Lémann Score (Pariante et al., 2015) aus Baumgart & Sandborn (2012).....	23
Abb. 3:	Berechnung des Crohn's Disease Activity Index (Best et al., 1976) nachempfunden aus Sostegni et al. (2003).....	24
Abb. 4:	Therapiepyramiden Step-Up vs. Top-Down, nachempfunden aus G. D'Haens et al. (2008).....	34
Abb. 5:	kumulatives Risiko für Operationen bei MC aus Mekhjian et al. (1979).....	45
Abb. 6:	Window of opportunity aus Allen & Peyrin-Biroulet (2013).....	51
Abb. 7:	Flow Chart zur Darstellung der Eingrenzung des Patientenkollektivs.....	57
Abb. 8:	Schematische Darstellung des Designs der vorliegenden retrospektiven Analyse.....	59
Abb. 9:	Graphische Darstellung ausgewählter Patientencharakteristika im Gruppenvergleich.....	74
Abb. 10:	Graphische Darstellung der Vormedikation im Gruppenvergleich.....	75
Abb. 11:	Graphische Übersicht der endoskopischen Befunde in der Kontroll-Koloskopie.....	78
Abb. 12:	Darstellung der Rate klinischer Remissionen in beiden Gruppen (CDAI < 150). Einmal unmittelbar nach Therapieinduktion (p = 0,082) und wiederholt 24 Monate nach Start der anti-TNF α -AK-Therapie (p = 0,737).....	80
Abb. 13:	Darstellung des CDAI Wertes in beiden Gruppen unmittelbar nach Induktion mit anti-TNF α -AK-Therapie (p = 0,088).....	81
Abb. 14:	Darstellung des CDAI Wertes in beiden Gruppen nach einem Follow-Up Zeitraum von 24 Monaten (p = 0,332).....	81
Abb. 15:	Anteil operierter Patienten binnen 24 Monaten unter anti-TNF α -AK Therapie in beiden Gruppen (p = 0,103).....	83
Abb. 16:	Darstellung der operationsfreien Überlebensdauer in Abhängigkeit der Therapieform...	84
Abb. 17:	Operationshäufigkeit in Abhängigkeit der Mukosaheilung (p = 0,525).....	85

Abkürzungsverzeichnis

ADA	Adalimumab
Anti-TNF α -AK	anti-Tumornekrosefaktor-alpha-Antikörper
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CU	Colitis ulcerosa
ED	Erstdiagnose
FI	Frühe Intervention
IFX	Infliximab
IOIBD	International Organization for the study of Inflammatory Bowel Disease
MC	Morbus Crohn
MW	Mittelwert
MH	Mukosaheilung
MS	Multiple Sklerose
MTX	Methotrexat
SD	Standarabweichung
SI	Späte Intervention
STRIDE	Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease
PROs	Patient Reported Outcomes
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
TRECID	TNF RELATED Chronic Inflammatory Disease
5-ASA	5-Aminosalicylsäure

1. Einleitung

1.1 Hinführung zum Thema

Morbus Crohn gehört neben Colitis ulcerosa und Colitis intermediata zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) (Price, 1978). Während sich die Inzidenzen in westlichen Ländern mittlerweile stabilisieren, steigen sie nun auch in Regionen wie Südeuropa und Asien an und geraten somit immer mehr in den Fokus der Aufmerksamkeit (Cosnes, Gower-Rousseau, Seksik, & Cortot, 2011; Kappelman et al., 2007; C. G. Loftus et al., 2007; E. V. Loftus, Jr., 2004; Ott et al., 2008). Die CED zeigen ein heterogenes Krankheitsbild noch nicht vollends geklärt, aber multifaktorieller Genese. Je nach Ausprägung werden unterschiedliche Abschnitte des Gastrointestinaltrakts durch chronisch-entzündliche Prozesse geschädigt. Ursächlich scheint ein Zusammenspiel aus Umwelteinflüssen und exogenen Faktoren, Dysregulation des Immunsystems und genetischer Prädisposition zu sein (Abraham & Cho 2009; Baumgart & Sandborn, 2012; Cosnes et al., 2011; Crohn, Ginzburg, & Oppenheimer, 2000; Podolsky, 2002; Shanahan, 2002). Die frühzeitige Diagnose und das gesamte klinische *Management* stellen eine interdisziplinäre Herausforderung für Hausärzte, Gastroenterologen und Chirurgen dar. Die Therapiemöglichkeiten umfassen – neben supportiven schmerzstillenden, psychosomatischen und psychotherapeutischen Verfahren – vor allem antientzündliche Medikamente, Immunsuppressiva, immunmodulierende Biologika und Antibiotika. Beim Auftreten von medikamentös nicht beherrschbaren Komplikationen können chirurgische Interventionen nötig sein (Gionchetti et al., 2016; Gomollon et al., 2016; Podolsky, 2002).

Der derzeitige Forschungsstand ermöglicht noch keine Heilung der Erkrankung. Allerdings unterliegen die Therapieziele einem stetigen Wandel. Über eine reine Symptomkontrolle hinausgehend ist das neue und wichtigste Therapieziel der Eingriff in den chronischen Entzündungsprozess, um diesen dadurch nachhaltig zu verändern und somit das Voranschreiten der Erkrankung zu verlangsamen und eines Tages sogar zu verhindern (S. Vermeire, Van Assche, & Rutgeerts, 2007). Das Prinzip der „*deep remission*“ mit Heilung der intestinalen Schleimhaut (Mukosa), der klinischen Remission und CRP-Normalisierung, ist dabei zum Schlüsselkonzept geworden (Colombel et al., 2015; Schnitzler et al., 2009b). Zur Schubtherapie

werden nach wie vor klassisch Steroide verwendet. Bei Steroidabhängigkeit oder steroidrefraktärem Verlauf sollte jedoch frühzeitig auf andere Immunsuppressiva gewechselt werden. Azathioprin und Biologika wie Infliximab oder Adalimumab und zuletzt auch Vedolizumab und Ustekinumab zeigen sich zur Remissionsinduktion und zum Remissionserhalt am erfolgversprechendsten (Colombel et al., 2011; Colombel et al., 2007; G. D'Haens et al., 2008; Danese, Colombel, Reinisch, & Rutgeerts, 2011; Alexander C. Ford et al., 2011; Lissner, Sonnenberg, & Siegmund, 2017; Schnitzler et al., 2009b; Schreiber et al., 2010; Van Assche, Vermeire, & Rutgeerts, 2009; S. Vermeire et al., 2007).

Die größten Herausforderungen liegen derzeit in der Wahl der richtigen Therapie und der Erfassung des dafür sinnvollsten Zeitpunktes für den individuellen Patienten. Hierbei dominieren hauptsächlich Diskussionen über Vorteile einer symptomorientierten *Step-Up* Therapie oder einer forcierten *Top-Down* Strategie, bei der potente Medikamente wie Azathioprin und Infliximab schon frühzeitig eingesetzt werden (G. D'Haens et al., 2008; Meier & Sturm, 2009). Schwierigkeiten bestehen zum einen in der Erfassung jener Patienten, die von einem aggressiveren Herangehen profitieren würden und zum anderen in dem dynamischen Krankheitsprozess, der das klinische Bild fortlaufend verändert (S. Vermeire et al., 2007). Forcierte Forschung hinsichtlich eines optimalen Therapieregimes für den individuellen Patienten ist also erforderlich, zumal aufgrund der steigenden Inzidenzen in allen ethnischen Gruppen die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen immer mehr an Bedeutung gewinnen (Ochsenkuhn, Sackmann, & Goke, 2003). In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden zwei Patientengruppen verglichen, die jeweils mit Biologika therapiert wurden. Der Unterschied bestand darin, dass in einer Gruppe das Konzept der „frühen“ Intervention angewendet wurde, während in der Vergleichsgruppe eine „späte Intervention“ erfolgte. In Anlehnung an weitere retrospektive Studien, die den Ansatz einer frühen Intervention beleuchteten (Danese, Fiorino, & Peyrin-Biroulet, 2017; Kariyawasam et al., 2014; Kim et al., 2016; Nuij et al., 2015; Qiu et al., 2015; Safroneeva et al., 2015; Schreiber et al., 2010), soll dieser direkte Vergleich zweier Therapieregimes die Effektivität der sog. „*Top-Down*“-Therapie näher betrachten.

1.2 Definition des Krankheitsbildes Morbus Crohn

Morbus Crohn (MC) ist eine Entität der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Das Krankheitsbild wurde erstmals 1932 von Burril B. Crohn, Leon Ginzburg und Gordon D. Oppenheimer als „Enteritis regionalis“ beschrieben. Der Landmark-Artikel „*Regional ileitis. A pathological and clinical entity*“ erschien am 15. Oktober 1932 im Journal der American Medical Association (Crohn, Ginzburg, & Oppenheimer, 1984). MC präsentiert sich als schubweise verlaufende Entzündung, die den gesamten Gastrointestinaltrakt betreffen kann. Klinisch kann sich abdomineller Schmerz zeigen, begleitet von unblutigen bis blutigen Durchfällen oder auch Obstipation sowie Fieber und Gewichtsverlust (Baumgart & Sandborn, 2012; Brüning, 2013; Mekhjian, Switz, Melnyk, Rankin, & Brooks, 1979; Podolsky, 2002). Neben intestinalen Beschwerden kann sich MC auch extraintestinal manifestieren, zumeist an Gelenken, Haut, Augen, Niere und hepatobiliärem sowie vaskulärem System (Danese et al., 2005).

Die Pathogenese ist noch nicht ausreichend geklärt. Angenommen wird jedoch ein multifaktorielles Zusammenspiel aus genetischer Prädisposition, Umwelteinflüssen und immunologischen Faktoren (Baumgart & Sandborn, 2012; Park et al., 2010; Podolsky, 2002). Familiäre Häufungen und Konkordanz in homozygoten Zwillingen wurden vielfach bestätigt (Baumgart & Sandborn, 2012; Bengtson et al., 2009; Spehlmann et al., 2008).

Die Diagnose des MC erfolgt anhand klinischer, histologischer und bildgebender Befunde (Baumgart & Sandborn, 2012; Gomollon et al., 2016; Preiss et al., 2014). Obgleich das heterogene Bild der Erkrankung eine Einteilung schwer macht, ist eine Klassifizierung und Beschreibung der Krankheitsaktivität vor allem hinsichtlich des zu verwendenden Therapieschemas wichtig (Baumgart & Sandborn, 2012).

Hervorzuheben ist, dass Patienten neben körperlichen vor allem auch hohen psychischen Belastungen ausgesetzt sind und in dieser Gesamtheit betrachtet und behandelt werden müssen.

1.3 Epidemiologie

Die Inzidenz von Morbus Crohn in westlichen Ländern liegt seit einigen Jahren stabil bei 6 - 15 pro 100.000 Einwohner und die Prävalenz liegt bei 50 - 200 pro 100.000 Einwohner (Cosnes et al., 2011; Friedmann & Blumberg, 2012; Kappelman et al., 2007; C. G. Loftus et al., 2007; Ott et al., 2008; Preiss et al., 2014). In Ländern mit generell niedrigeren Inzidenzraten, in Südeuropa oder Asien, ist die Neuerkrankungsrate deutlich gestiegen (Cosnes et al., 2011). Speziell in Deutschland beträgt die Inzidenz für CED 9,1 - 11,6 pro 100.000 Einwohner pro Jahr und für Morbus Crohn alleine 6,6 pro 100.000 Einwohner pro Jahr (Ott et al., 2008). Ein Häufigkeitsgipfel findet sich zwischen 16 - 24 Jahren, ein weiterer Häufigkeitsgipfel scheint zwischen 60 - 70 Jahren vorzuliegen (Cosnes et al., 2011; Ott et al., 2008; Preiss et al., 2014). Neben direkten Krankheitskosten entstehen somit, unter anderem aufgrund hoher Arbeitsausfälle, auch viele indirekte Kosten (Lichtenstein, Hanauer, Sandborn, & Practice Parameters Committee of American College, 2009; Preiss et al., 2014). Darüber hinaus sind in 7 - 20 % der Fälle Personen unter 20 Jahren betroffen (Auvin et al., 2005; Cosnes et al., 2011; Kelsen & Baldassano, 2008; C. G. Loftus et al., 2007; Preiss et al., 2014).

1.4 Ätiologie

Ogleich die Ätiologie noch nicht endgültig geklärt ist, wird ein multifaktorielles Geschehen aus endogenen und exogenen Faktoren als ursächlich für die Aufrechterhaltung eines chronisch-entzündlichen Prozesses angesehen (Baumgart & Sandborn, 2012; Danese, Sans, & Fiocchi, 2004; Mekhjian et al., 1979; Ochsenkuhn et al., 2003; Podolsky, 2002). Umwelteinflüsse, genetische Disposition, Dysregulationen des angeborenen und erworbenen Immunsystems sowie eine gestörte Barrierefunktion der intestinalen Schleimhaut (Buisine et al., 1999) bedingen sich gegenseitig und resultieren schlussendlich in einer permanenten Hochregulation des mukosalen Immunsystems (Baumgart & Sandborn, 2012; Friedmann & Blumberg, 2012; Podolsky, 2002). Auf molekularem Level zeigen sich bei den CED und bei Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis

(rheumatoide Arthritis, ankylosierende Spondylitis) sowie anderen Autoimmunerkrankungen (Multiple Sklerose, Diabetes mellitus Typ 1, Asthma) hohe Übereinstimmungen in Bezug auf Störanfälligkeiten (Baumgart & Sandborn, 2012; C. N. Bernstein, Wajda, & Blanchard, 2005), insbesondere hinsichtlich des proinflammatorischen Zytokins Tumornekrosefaktor alpha (TNF α) (Muller-Ladner et al., 2009). Es besteht also eine gewisse ätiologische Assoziation (C. N. Bernstein et al., 2005), die zur Entwicklung des Akronyms TRECID (*TNF RElated Chronic Inflammatory Disease*) geführt hat und die Wichtigkeit des interdisziplinären Austauschs von Erfahrungswerten und Therapieansätzen hervorhebt (Muller-Ladner et al., 2009).

1.4.1 Genetik

Familiäre Häufung und Antizipation bei MC-Patienten ist belegt (Bengtson et al., 2009; Orholm et al., 1991; Tysk, Lindberg, Jarnerot, & Floderus-Myrhed, 1988). Bei einem von sechs Patienten besteht eine familiäre Disposition und Geschwister von MC-Patienten weisen ein 30-fach erhöhtes Risiko auf, ebenfalls zu erkranken (Baumgart & Sandborn, 2012; Bengtson et al., 2009; Farmer, Michener, & Mortimer, 1980; Fielding, 1986; Lashner, Evans, Kirsner, & Hanauer, 1986; Monsen, Bernell, Johansson, & Hellers, 1991; Polito et al., 1996; Spehlmann et al., 2008). Genomstudien (Baumgart & Sandborn, 2012; Orholm et al., 1991; Spehlmann et al., 2008) zeigten dabei eine besonders hohe Konkordanz in monozygoten gegenüber dizygoten Zwillingen (Baumgart & Sandborn, 2012; Podolsky, 2002). Entsprechende Überlegungen hinsichtlich einer genetischen Komponente in der Krankheitsentstehung führten zur Identifizierung von über 200 sog. Suszeptibilitäts-Gen-Loci, die das Risiko erhöhen, an Morbus Crohn zu erkranken (Baumgart & Sandborn, 2012; Franke et al., 2010; Jostins et al., 2012; Khor, Gardet, & Xavier, 2011; Podolsky, 2002). Vor allem genetische Varianten des Chromosoms 16, die das Protein *NOD2/CARD15* betreffen, sind mit der Erkrankung assoziiert (Brand et al., 2005; Hugot et al., 2001; Hugot et al., 1996; Ogura et al., 2001; Podolsky, 2002) und zeigen wohl ein 20-fach erhöhtes Risiko, an MC zu erkranken (Ahmad et al., 2002; Lesage et al., 2002). *NOD2* kodiert für ein Sensor-Protein, das Oberflächenstrukturen auf bakteriellen Zellwänden erkennt. Es ist in diversen

Immunzellen exprimiert, sodass diesbezügliche Mutationen zu einer beeinträchtigten Funktion und Integrität des angeborenen Immunsystems führen (Abraham & Cho, 2006; Abraham & Cho 2009; Girardin et al., 2003; Inohara et al., 2003). Insbesondere homozygote und zusammengesetzt heterozygote Träger von Mutationen im *NOD2*-Gen sind für einen schweren und komplizierten Krankheitsverlauf, auch schon in jungen Jahren, prädisponiert (Bengtson et al., 2009; Friedmann & Blumberg, 2012; Glas et al., 2010; Schnitzler et al., 2006; Spehlmann et al., 2008). Dieser ist vor allem durch Fisteln und Fibrosen sowie den Befall des Ileum geprägt (Abraham & Cho 2009; Jurgens et al., 2010; Podolsky, 2002; Seiderer, Brand, et al., 2006; Seiderer, Schnitzler, et al., 2006). Die beschriebenen Genmutationen haben das Potenzial, im klinischen Alltag als Prädiktoren zu fungieren, die dabei helfen könnten, die Krankheitsaktivität vorherzusagen, um dementsprechend Therapieschemata zu etablieren. Deshalb beschäftigt sich die jüngste Genom-Forschung auch weiterhin mit der Suche nach Gen-Loci, die mit einem milden oder einem schweren Verlauf assoziiert sind (Schnitzler et al., 2014; Schnitzler et al., 2015).

Mit MC assoziierte Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Psoriasis, ankylosierende Spondylitis, Diabetes mellitus Typ I, Asthma bronchiale und systemischer Lupus erythematodes weisen interessanterweise viele gemeinsame genetische Risikofaktoren (Suszeptibilitäts-Gene) auf (Baumgart & Sandborn, 2012; C. N. Bernstein et al., 2005; Laukens et al., 2005).

1.4.2 Umwelteinflüsse

Nach einem dominanten Nord-Süd- sowie urban-rural-Gefälle (C. G. Loftus et al., 2007) zeigt sich mittlerweile, dass sich in südlichen Ländern (Aamodt et al., 2008), ländlichen Gegenden und anderen Niedrig-Inzidenz-Regionen (Declercq et al., 2010) die Inzidenzen angleichen (Baumgart & Sandborn, 2012). Diese Beobachtung zeigt, dass neben einem geographischen Zusammenhang auch andere Umweltfaktoren einen großen Einfluss haben müssen (Carbonnel, Jantchou, Monnet, & Cosnes, 2009). Zum Beispiel weist das Erkranken ehemaliger Immigranten aus Ländern niedriger in Länder hoher Inzidenzen (Joossens et al., 2007) auf einen Zusammenhang mit dem Lebensstil industrialisierter Länder hin (Baumgart &

Sandborn, 2012). Vor allem Rauchen stellt in diesem Zusammenhang einen starken Risikofaktor dar, MC zu entwickeln. Es ist zudem mit einem komplizierteren Verlauf, verdoppelten Rezidiv-, und höheren Hospitalisierungsraten sowie einem gesteigerten Bedarf an Steroiden assoziiert (Cosnes, 2004; Danese et al., 2004; Lindberg, Jarnerot, & Huitfeldt, 1992; Podolsky, 2002; Tuvlin et al., 2007). Unter anderem scheint Rauchen einen negativen Einfluss auf die Diversität der intestinalen Bakterienflora zu haben, worin ein kausaler Zusammenhang zur Pathogenese besteht (Parkes, Whelan, & Lindsay, 2014). Hierdurch werden auch Colitis ulcerosa-Patienten beeinträchtigt, bei denen bisher ein protektiver Einfluss des Rauchens festgestellt wurde (Cosnes, 2004; Friedmann & Blumberg, 2012).

1.4.3 Immunologische Aspekte

Interessant ist die Beobachtung, dass in vielen Fällen eine infektiöse Gastroenteritis der Diagnose Morbus Crohn vorausgeht (Baumgart & Sandborn, 2012; Garcia Rodriguez, Ruigomez, & Panes, 2006). Dies erhärtet den Verdacht, dass pathogene Keime ihren Teil zur Entstehung des sich selbst erhaltenden Entzündungsprozesses beitragen. Außerdem kommt auch der intestinalen Schleimhautflora eine Schlüsselrolle zu (Hart, Stagg, & Kamm, 2003). Es zeigt sich eine Veränderung des Mikrobienmilieus hin zu einer Reduktion seiner Diversität und ein Ungleichgewicht zugunsten intramukosaler und adhäsiver Bakterien (Baumgart & Sandborn, 2012; Darfeuille-Michaud et al., 2004; Frank et al., 2007; Joossens et al., 2011; Willing et al., 2010). Antibiotische und probiotische Therapien bedienen sich der Möglichkeit, die intestinale Flora wieder positiv zu verändern und damit möglicherweise protektiv zu wirken (Dunne & Shanahan, 2002; Hart et al., 2003). Ein definitives infektiöses Agens wurde bislang nicht identifiziert (Baumgart & Sandborn, 2012), auch wenn das *Mycobacterium avis paratuberculosis*, welches eine ähnlich Entzündungsreaktion des Darms hervorruft, weiterhin eine wichtige Differentialdiagnose darstellt und in vielen MC-Patienten kultiviert werden konnte (Baumgart et al., 2011; J. S. Lee et al., 2009). Immer wieder stehen auch virale Infektionen in der Diskussion, genetische Veränderungen zugunsten der Entwicklung von MC zu triggern (Baumgart & Sandborn, 2012; Cadwell et al., 2010). Neben der physiologischen Darmflora zeigt auch die intestinale Schleimhautbarriere

Auffälligkeiten: Über sog. Mucin-Gene (MUC 1, MUC3, MUC4, MUC 5) wird normalerweise eine ausreichende Schleim- (= Mucin-)Produktion gewährleistet, die unter anderem für die Integrität der Darmschleimhaut verantwortlich ist (Baumgart & Sandborn, 2012; Buisine et al., 1999). Bei MC-Patienten sind die Mucin-Gene herunterreguliert, sodass diese wichtige immunologische Barriere insuffizient ist (Baumgart & Sandborn, 2012; Danese et al., 2004; Franke et al., 2010; Linskens, Huijsdens, Savelkoul, Vandenbroucke-Grauls, & Meuwissen, 2001) und damit eine erhöhte Vulnerabilität besteht. Der Eintritt pathogener Keime in die Lamina propria ist vereinfacht und dort ansässige Immunzellen setzen eine Entzündungskaskade in Gang. Auf Seiten des angeborenen Immunsystems aktivieren phagozytierende Makrophagen dendritische Zellen, die das jeweilige Antigen auf ihrer Oberfläche präsentieren und so weitere T- und B-Zellen aktivieren. Diese wiederum sorgen durch Expression von $\alpha 4\beta 7$ und CCR9 für die Migration der Lymphozyten in die Lamina propria. Durch die migrierten Lymphozyten werden pro-inflammatorische Zytokine wie TNF α , IL-1, IL-17, IL-22 und Interferon γ sezerniert (Barreau et al., 2010; Baumgart & Sandborn, 2012; Clayburgh et al., 2005; Weber et al., 2010). In der Folge wird das in der Lamina propria ansässige erworbene Immunsystem aktiviert, wo im Falle von MC-Patienten eine Dysbalance zugunsten der T-Helferzellen (TH1 und TH17) besteht, die ebenfalls pro-inflammatorische Zytokine wie TNF α , IL-1, IL-17, IL-22 und Interferon γ sezernieren, wohingegen die eindämmende Funktion der T-Regulator-Zellen unterbunden wird (Baumgart & Sandborn, 2012; Torres, Mehandru, Colombel, & Peyrin-Biroulet, 2016; Weaver & Hatton, 2009).

Diese veränderten Regulationsmechanismen des intestinalen Immunsystems sind mit Polymorphismen unter anderem im *NOD2*-Gen assoziiert (Baumgart & Sandborn, 2012; Franke et al., 2010), zudem scheint nach neuesten Erkenntnissen das Onkogen *BCL3* beteiligt, welches bei MC-Patienten hochreguliert ist (Reissig et al., 2017). Es ist für die verminderte Expression und damit verminderte Aktivität von T-Regulator-Zellen verantwortlich, sodass ihr Fehlen eine unangebrachte und überschießende Immunreaktion innerhalb der Darmschleimhaut erlaubt (Baumgart & Sandborn, 2012; Carbonnel et al., 2009; Cosnes et al., 2011; Danese et al., 2004; Friedmann & Blumberg, 2012; Fuss et al., 1996; Linskens et al., 2001; Mayne & Williams, 2013; Podolsky, 2002; Torres, Mehandru, et al., 2016).

Ein sich selbst erhaltender chronischer Entzündungsprozesses auf Basis dieser übermäßigen Zytokinproduktion ist neben MC auch pathognomonisch für viele assoziierte Erkrankungen, wie Spondyloarthritiden, Psoriasis oder rheumatoide Arthritis. Da bei jeder dieser Erkrankungen das Zytokin TNF α eine Schlüsselrolle spielt, beschreiben Autoren eine Zugehörigkeit zu den sog. „TNF α Related Chronic Inflammatory Diseases“ (TRCID) (Muller-Ladner et al., 2009). In der Hoffnung, weiter voranschreitende entzündliche Aktivität zu unterbinden, setzen die Therapiemechanismen der einzelnen Biologika an den verschiedensten Schlüsselstellen des hochregulierten Entzündungsprozesses an (Torres, Mehandru, et al., 2016)

1.5 Diagnostik

Die Diagnostik des Morbus Crohn erfolgt anhand der Zusammenschau von Anamnese, klinischem Erscheinungsbild sowie endoskopischer, histologischer und serologischer Befunde (Gomollon et al., 2016; Preiss et al., 2014; Van Assche et al., 2010)

1.5.1 Anamnese

In der Anamnese sind ein schubförmiger oder langsamer Verlauf mit wiederkehrender Symptomatik, infektiöse Gastroenteritiden in naher Vergangenheit (Reiseanamnese) oder ein Zustand nach Appendektomie hinweisend (R. E. Andersson, Olaison, Tysk, & Ekblom, 2003; Garcia Rodriguez et al., 2006; Preiss et al., 2014; Schumacher, Sandstedt, & Kollberg, 1994). Außerdem gilt es, ein bestimmtes Risikoprofil hinsichtlich positiver Familienanamnese und Nikotinkonsum abzufragen (Baumgart & Sandborn, 2012; Cosnes et al., 2011; Podolsky, 2002).

Häufig sind Lebensmittelunverträglichkeiten (Laktoseintoleranz) oder Medikamentenunverträglichkeiten (NSAR) assoziiert.

1.5.2 Klinische Symptomatik

Das heterogene Krankheitsbild des MC zeichnet sich am häufigsten durch krampfartige abdominelle Schmerzen (Baumgart & Sandborn, 2012; Charpentier et al., 2014) und chronische Durchfälle (Podolsky, 2002; Sands, 2004) aus. Diese weisen in 40 - 50 % der Fälle Blut- oder Schleimbeimengungen auf (Lennard-Jones & Shivananda, 1997) und können mit Gewichtsverlust einhergehen. Extranintestinale Manifestationen (Danese et al., 2005; Harbord et al., 2016), vor allem muskuloskelettal, können der intestinalen Symptomatik vorangehen. Zum Zeitpunkt der Diagnose zeigen zudem 4 - 10 % der Patienten perianale Fisteln (Charpentier et al., 2014; Schwartz et al., 2002). MC unterliegt einem schubförmigen Verlauf unterschiedlicher Frequenz, je nach Schweregrad. Man unterscheidet: selten (1 Rückfall pro Jahr), häufig (> 2 Rückfälle pro Jahr) und persistierend (chronisch schubförmiger Verlauf) (Gomollon et al., 2016). Der individuelle Krankheitsverlauf ist schwer vorhersehbar, aber insgesamt progressiv (Cosnes et al., 2011). Ein großer Fokus der Forschung liegt daher auf der Identifizierung prädiktiver Faktoren, die mit einem schweren Verlauf assoziiert sein könnten. Bisher wurden aus Daten unterschiedlicher Kohortenstudien (Beaugerie, Seksik, Nion-Larmurier, Gendre, & Cosnes, 2006; Cosnes et al., 2002; Loly, Belaiche, & Louis, 2008) einige Parameter evaluiert, die auf eine schlechtere Prognose hindeuten (Cosnes et al., 2011). Hierunter vor allem (Beaugerie et al., 2006; Loly et al., 2008; Zallot & Peyrin-Biroulet, 2012):

- junges Alter bei Erstdiagnose
- perianale Läsion und/oder rektaler Befall
- massiver Befall von Dünndarm und/oder oberem Gastrointestinaltrakt
- frühzeitig strikturierender/penetrierender Verlauf
- die frühzeitige Notwendigkeit von Steroiden
- Rauchen

1.5.3 Serologie und Stuhldiagnostik

Die regelmäßige Untersuchung des Blutbilds kann hinweisgebend sein hinsichtlich einer möglichen Anämie oder Thrombozytopenie, welche bei CED oft begleitend

auftreten (Dignass et al., 2015). Sowohl zur Diagnose als auch zur Verlaufskontrolle werden unterschiedliche Biomarker herangezogen bzw. erforscht, um möglichst effizient die Krankheitsaktivität zu beurteilen:

Der Entzündungsmarker C-reaktives Protein (CRP) und das akute-Phase-Protein Ferritin sind zwar nicht spezifisch zur Detektion von Entzündungen im Rahmen eines Morbus Crohn, sie können aber einen Hinweis auf eine generelle entzündliche Aktivität liefern. Im Verlauf werden sie als Überwachungsparameter herangezogen, da vor allem das CRP relativ gut mit der Krankheitsaktivität korreliert (Fagan et al., 1982; Gomollon et al., 2016; S. Vermeire, Van Assche, & Rutgeerts, 2004). Bei Entzündungen im Darm wird von Neutrophilen das Protein Calprotektin gebildet. Zur Differenzierung eines nicht-entzündlichen Geschehens wird es daher häufig im Stuhl bestimmt, ebenso wie das antimikrobielle Enzym Lactoferrin. Beide Proteine sind zwar nicht MC-spezifisch, korrelieren aber mit höherer Sensitivität als CRP oder Crohn's Disease Activity Index mit der Entzündungsaktivität (Annese et al., 2013). Sie bieten sich daher ebenfalls als Verlaufsparemeter an, vor allem hinsichtlich eines möglichen Rezidivs (D'Inca et al., 2007; Gaya et al., 2005; Kane et al., 2003; Menees, Powell, Kurlander, Goel, & Chey, 2015).

Neue Biomarker, die noch günstiger und weniger invasiv zur Diagnostik und Verlaufskontrolle herangezogen werden könnten, sind Gegenstand aktueller Forschung (Ahmed et al., 2016; Sands, 2015). Zum Ausschluss infektiöser Colitiden ist immer eine Bestimmung pathogener Keime sinnvoll (Mylonaki, Langmead, Pantos, Johnson, & Rampton, 2004). Hervorzuheben sind hierbei Komplikationen wie die Cytomegalie-Colitis oder Clostridium difficile Ko-Infektion nach Antibiotikagabe (Cottone et al., 2001; Hommes, Sterringa, van Deventer, Tytgat, & Weel, 2004).

1.5.4 Endoskopie und bildgebende Verfahren

Bei Patienten, die an Morbus Crohn leiden, kann der gesamte Gastrointestinal(GI)-Trakt, von Mund- bis Analschleimhaut, entzündlich verändert sein (Friedmann & Blumberg, 2012; Laass, Roggenbuck, & Conrad, 2014; Preiss et al., 2014). Um das Befallsmuster und die Krankheitsaktivität einschätzen zu können, werden in erster Linie endoskopische Verfahren verwendet (Coremans et al., 1984). Durch

Ileokoloskopie und Ösophago-Gastroenteroskopie können aus allen Arealen Stufenbiopsien entnommen und histologisch beurteilt werden (Annese et al., 2013; Baumgart & Sandborn, 2012; Coremans et al., 1984; Marion et al., 2008). Die Endoskopie ist Goldstandard zur Beurteilung der endoskopischen Aktivität und Evaluation von Mukosaheilung. Zugleich ist sie aber auch kostspielig und invasiv, weshalb ihre Angemessenheit zur Verlaufskontrolle bei Patienten in Remission umstritten ist (Annese et al., 2013). Bei Abwesenheit von Stenosen kann bei Verdacht auf isolierten Dünndarmbefall auch eine Kapselendoskopie aufschlussreich sein (Baumgart & Sandborn, 2012; Yang, Keum, & Jeen, 2016). Um das gesamte Ausmaß der Erkrankung einschätzen zu können und mögliche Komplikationen wie Fisteln oder Abszesse und Stenosen zu erfassen, ist eine weiterführende Bildgebung notwendig (Fraquelli et al., 2005; Fraquelli & Conte, 2005; Koh et al., 2001; Louis et al., 2001; Ochsenkuhn et al., 2004). Die CT-Enterographie hat sich als sehr sensitiv in der Erfassung entzündlicher Wandveränderungen und assoziierter Komplikationen erwiesen (Wold, Fletcher, Johnson, & Sandborn, 2003), wobei aufgrund der erhöhten Strahlenbelastung die Magnetresonanz-Enterographie bevorzugt wird (Baumgart & Sandborn, 2012; Panes et al., 2011). Im klinischen Alltag ist der transabdominelle Ultraschall am schnellsten und einfachsten durchzuführen und besonders im Hinblick auf ödematöse Wandverdickungen ein hilfreiches diagnostisches Werkzeug (Baumgart & Sandborn, 2012; Calabrese, Zorzi, Lolli, & Pallone, 2015; Panes et al., 2011).

1.5.4.1 Mikroskopisches Erscheinungsbild

MC ist histologisch gekennzeichnet durch eine chronische Entzündung, die alle Schleimhautschichten betrifft (transmural). Typischerweise handelt es sich hierbei um diskontinuierlich vorkommende Entzündungsabschnitte mit fokalen lymphozytären Hyperplasien und Plasmazell-Anhäufungen (Bandzar, Gupta, & Platt, 2013; Lichtenstein, Hanauer, et al., 2009; Preiss et al., 2014; Tanaka & Riddell, 1990) sowie eine veränderte Kryptenarchitektur (Gomollon et al., 2016). In 50 % der Fälle gelingt der Nachweis nicht-verkäsender Epitheloidzellgranulome mit mehrkernigen Riesenzellen (Friedmann & Blumberg, 2012; Lennard-Jones & Shivananda, 1997).

1.5.4.2 Makroskopisches Erscheinungsbild

Charakteristischerweise zeigt sich bei MC ein diskontinuierlicher Befall der intestinalen Schleimhaut (Mukosa) unter möglichem Einbezug des gesamten Gastrointestinaltrakts. Sogenannte „*Skip Lesions*“ stellen sich als Inseln entzündlicher Aktivität zwischen gesunder Schleimhaut dar (Annese et al., 2013) und präsentieren sich als Aphten, Erosionen, Ulzera oder kleinste hämorrhagische Läsionen (Mary & Modigliani, 1989; Modigliani et al., 1990). Die Ulzera sind meist landkartenartig und länglich angeordnet („*snail trails*“) wodurch sie ein sog. „Pflastersteinrelief („*Cobblestone-Pattern*“) bilden (Annese et al., 2013; Coremans et al., 1984; Geboes, Ectors, D'Haens, & Rutgeerts, 1998; Gomollon et al., 2016; Nahon et al., 2002). Neben ödematösen Wandverdickungen finden sich zum Teil benigne Pseudopolypen aus Entzündungs- und Granulationsgewebe (Gomollon et al., 2016; Mary & Modigliani, 1989; Modigliani et al., 1990). Komplikationen der chronischen Entzündung können sich als Fisteln oder Fibrostenosen manifestieren (Annese et al., 2013; Rieder, Zimmermann, Remzi, & Sandborn, 2013). Zum Zeitpunkt der Diagnose zeigen ca. 15 % der Patienten einen penetrierenden Verlauf mit Fisteln und Abszessen oder Stenosen (Gomollon et al., 2016; Louis et al., 2001). Im Gegensatz zur Colitis ulcerosa findet sich bei MC häufig „*rectal sparing*“, eine fehlende Entzündungsaktivität im Rektum (Annese et al., 2013). Daneben zeigt sich bei Befall des oberen Gastrointestinaltrakts meist eine diffuse Gastritis und Duodenitis mit erythematöser Schleimhautschwellung (Annese et al., 2013; Turner & Griffiths, 2007).

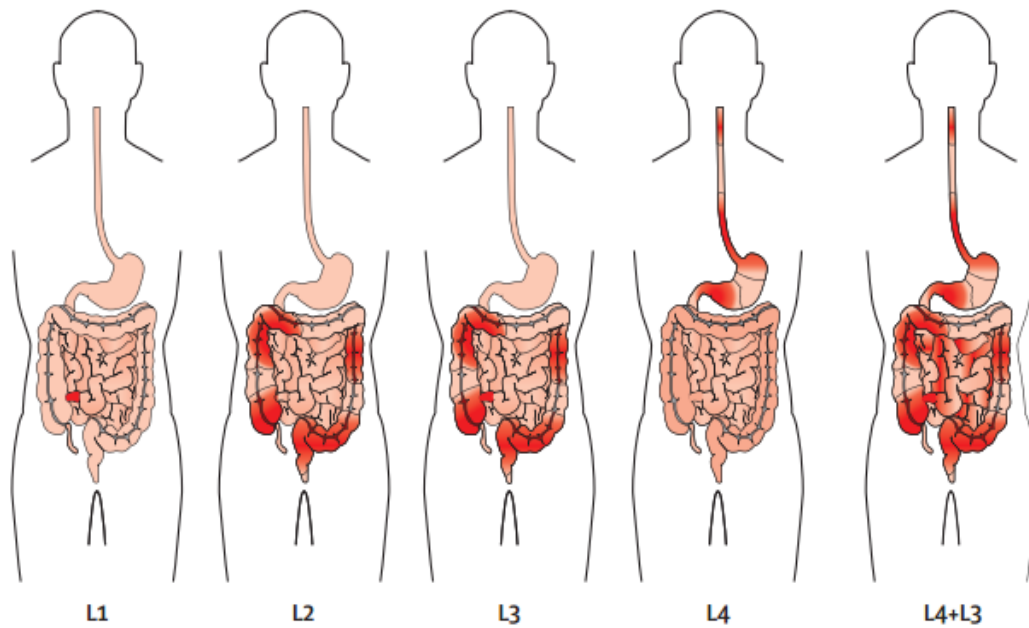


Abb. 1: Übersicht über die Manifestationsorte des MC im Magen-Darm-Trakt aus Baumgart & Sandborn (2012)

1.5.5 Klassifizierung

Vor allem in Hinblick auf die Auswahl des optimalen Therapieschemas für den individuellen Patienten ist eine genaue Einordnung der Krankheitsaktivität wichtig. Der Trend hin zu frühzeitig intensivierter Therapie bei Risiko-Patienten erfordert die möglichst genaue Einschätzung des potentiellen Krankheitsverlaufs anhand unterschiedlicher Klassifikationssysteme. Aufgrund des unvorhersehbaren und dynamischen Verlaufs der Erkrankung besteht weiterhin die Schwierigkeit in der Prognose des individuellen Krankheitsverlaufs, sodass eine klinische Umsetzung in strengen Rastern häufig nicht möglich ist und bestehende Klassifikationssysteme immer wieder hinterfragt werden (Peyrin-Biroulet et al., 2016). Neben o.g. Kriterien, die wohl mit einem komplizierteren und schwereren Krankheitsverlauf assoziiert sind (Beaugerie et al., 2006; Cosnes et al., 2002; Loly et al., 2008; Thia, Sandborn, Harmsen, Zinsmeister, & Loftus, 2010), liegt der Fokus der Forschung auf der Identifizierung weiterer Prädiktoren. Vor allem molekulare und pharmakologische Marker spielen eine immer größere Rolle (Festen & Weersma, 2014; Spekhorst et al., 2014).

1.5.5.1 Krankheitsausmaß

Im Rahmen der Diagnosestellung wird unterschieden zwischen lokalisierter Erkrankung mit < 30 cm Darm-Befall und extensiver Erkrankung, bei der die Summe aller befallenen Segmente > 100 cm beträgt (Gomollon et al., 2016). Der individuelle Krankheitsverlauf ist stark abhängig von der initialen Lokalisation im Gastrointestinaltrakt (Cosnes et al., 2011; Thia et al., 2010).

1.5.5.2 Phänotyp und Krankheitsverhalten

Die **Montréal-Klassifikation** (Silverberg et al., 2005), die sich aus der Vienna-Klassifikation von 1998 (Gasche et al., 2000) entwickelte, beschreibt folgende Merkmale (Baumgart & Sandborn, 2012; Gasche et al., 2000; Silverberg et al., 2005; Thia et al., 2010):

- das Alter bei Diagnose: A1 ≤ 16 y; A2 = 17 - 40 y; A3 ≥ 40 y.
- die Krankheitsverhalten: B1 = nicht penetrierend, nicht stenosierend; B2 = stenosierend; B3 = penetrierend. Zusätzlich können perianale Fisteln oder Abszesse bestehen (+/- p).
- Die Krankheitslokalisation: L1 = Ileum; L2 = Colon; L3 = Ileocolon; L4 = oberer Gastrointestinaltrakt.

Insgesamt scheint der primäre Manifestationsort stabil zu bleiben, das Krankheitsverhalten allerdings präsentiert sich sehr dynamisch und die meisten Patienten entwickeln im Laufe der Zeit Komplikationen wie Stenosen oder Fisteln (Cosnes et al., 2002; Cosnes et al., 2011; Gomollon et al., 2016; Louis et al., 2001). Um das Voranschreiten der Erkrankung zu evaluieren, wurde jüngst der **Lémann-Score** vorgestellt, anhand dessen der kumulative Strukturschaden im Darm gemessen werden kann (Pariante et al., 2011; Pariante et al., 2015). Hierbei wird der Krankheitsverlauf graphisch dargestellt, wobei Lokalisation, Schweregrad und Reversibilität des Strukturschadens berücksichtigt werden sowie bereits notwendig gewordene chirurgische Interventionen. Anhand des exemplarischen Graphen in Abb. 2 wird der natürliche Verlauf der Erkrankung ersichtlich. Zum Zeitpunkt der Diagnose und im frühen Krankheitsverlauf bestimmen vor allem inflammatorische

Prozesse das Krankheitsbild und im Laufe der Zeit dominieren Komplikationen, die zu strukturellen Schäden im Darm führen und häufig Operationen erfordern (Cosnes et al., 2011)

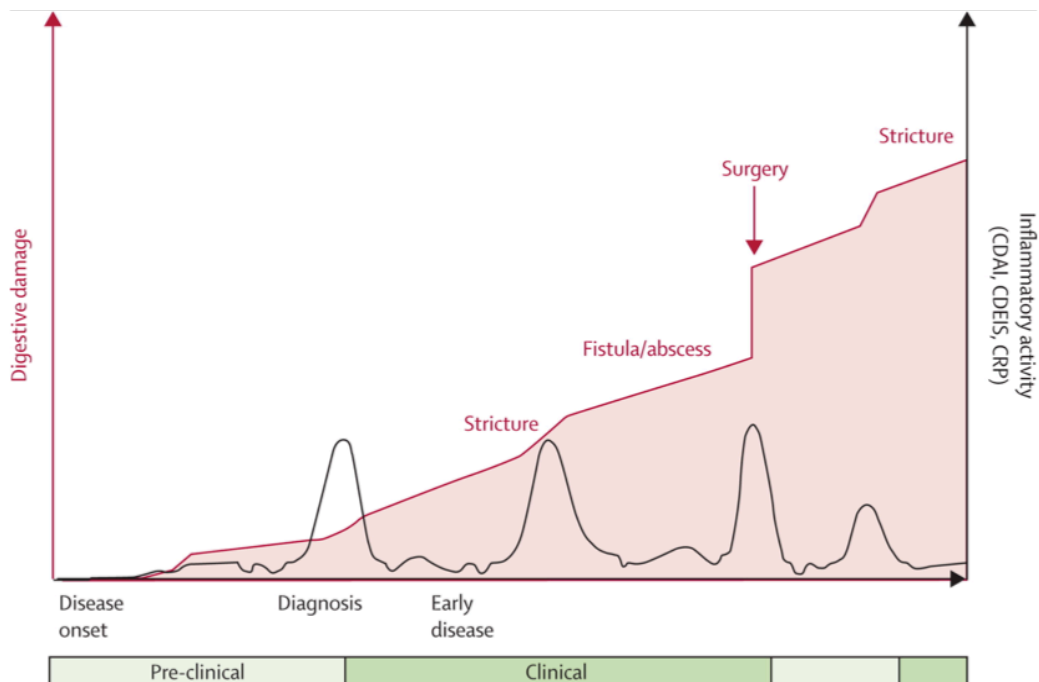


Abb. 2: exemplarische Darstellung des Lémann Score (Pariente et al., 2015)
aus Baumgart & Sandborn (2012)

1.5.5.3 Klinische Symptomatik: Crohn's Disease Activity Index (CDAI)

Mit dem Crohn's Disease Activity Index (Best, Bectel, Singleton & Kern, 1976), der 1976 von Best et al. entwickelt wurde, hat sich ein Tool bewährt, das regelmäßig im klinischen Kontext verwendet wird um den aktuellen Allgemeinzustand des Patienten zu erfassen. Anhand verschiedener klinischer Parameter, bezogen auf die sieben Tage der letzten Woche, wird ein Score zwischen 0 und 600 errechnet (Best et al., 1976). Man definiert klinische Remission, also weitgehende Symptom- und Beschwerdefreiheit, mit einem CDAI von <150 Punkten. 150 - 220 Punkte beschreiben eine milde bis moderate Erkrankung. Scores von 220 - 450 sind hinweisend auf moderate bis schwere, Scores >450 Punkte auf fulminante Krankheitsverläufe (Best, Bectel, & Singleton, 1979; Lichtenstein, Hanauer, et al., 2009; W. J. Sandborn et al., 2002). Ein generelles Therapieansprechen liegt vor, wenn der CDAI um 100 Punkte dezimiert werden kann (Freeman, 2008; Mekhjian et al., 1979; Severine Vermeire, Schreiber, Sandborn, Dubois, & Rutgeerts, 2010).

Einige Studien haben gezeigt, dass problematischerweise nur eine geringe Korrelation zwischen CDAI und endoskopischen Befunden besteht (Baars, Nuij, Oldenburg, Kuipers, & van der Woude, 2012; C Cellier et al., 1994) und die Parameter sehr subjektiv und manipulierbar sind (Freeman, 2008). Außerdem sind komplexe Berechnungen im klinischen Alltag oft nicht durchführbar, sodass Harvey et al. 1980 den Harvey-Bradshaw-Index vorstellten, der insgesamt weniger komplex ist und gleichzeitig sehr gut mit dem CDAI korreliert (Severine Vermeire et al., 2010).

Variable	Beschreibung	Gewichtung
Anzahl flüssiger Stühle	Summe der letzten 7 Tage	X 2
Abdominal-Schmerzen	Summe der letzten 7 Tage (0-3 je nach Schweregrad)	x5
Generelles Wohlbefinden	Summe der letzten 7 Tage (0= gut bis 4= sehr schlecht)	X 7
Extraintestinale Manifestationen	Anzahl folgender: Arthritis/Arthralgien, Iritis/Uveitis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, aphthöse Stomatitis, Analfistel,-Fissur,-Abszess, Fieber > 37,8°C	X 20
Medikamentöse Durchfall-Therapie	Verwendung in den letzten 7 Tagen (0=nein, 1 = ja)	x30
Tastbare Resistenz	0= nein, 2= fraglich, 5= ja	x10
Hämatokrit-Wert	Männer: < 47 Frauen: <42	x6
Körpergewicht (kg)	$[1-(\text{Idealgewicht}/\text{gemessenes Gewicht})] \times 100$	X1 (nicht < -10)

Abb. 3: Berechnung des Crohn's Disease Activity Index (Best et al., 1976), nachempfunden aus Sostegni et al. (2003)

1.5.5.4 Der WHO Inflammatory Bowel Disease Disability Index

Der *Inflammatory Bowel Disease (IBD)-Disability Index* ist ein neuer Score, um die mehrdimensionalen Auswirkungen der Erkrankung auf das Leben des Patienten erfassen zu können. Es handelt sich um einen komplexen Fragebogen mit 28 Fragen, die nach Richtlinien der „*International Classification of Functioning, Disability and Health*“ (ICF) formuliert wurden. Sie adressieren die generelle Gesundheit,

Körperfunktionen und -Strukturen, gesellschaftliche Teilhabe sowie den positiven oder negativen Einfluss von Umweltfaktoren auf den Patienten. Dieser Index ist hilfreich, um die individuelle Auffassung von Lebensqualität zu evaluieren, in das Therapiemanagement miteinzubeziehen und so ein für den Patienten optimales Versorgungskonzept zu schaffen bzw. Therapieerfolge besser bewerten zu können (Peyrin-Biroulet, Cieza, et al., 2012).

1.5.5.5 Beurteilung der endoskopischen Aktivität

Als kostspieliges und invasives Verfahren ist die Ileokoloskopie zur Verlaufskontrolle umstritten, weshalb Marker herangezogen werden, die eine möglichst hohe Korrelation mit der endoskopischen Aktivität vorweisen. Diesbezüglich spielen das fäkale Calprotectin und Lactoferrin die größten Rollen in der Routinediagnostik (Annese et al., 2013; G. D'Haens et al., 2012; Fefferman & Farrell, 2005; Gisbert et al., 2009). Zur initialen Diagnostik oder bei symptomatischen Patienten stellt jedoch die Endoskopie den Goldstandard dar, um die intestinale Schleimhaut und Krankheitsaktivität zu beurteilen. Die *Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif* (GETAID) entwickelte 1989 im Rahmen einer prospektiven multizentrischen Studie den *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity* (CDEIS). Der CDEIS beurteilt die endoskopische Aktivität indem der Gastrointestinaltrakt in fünf Segmente unterteilt wird (Ileum, Colon rechts, Colon transversum, Colon links, Rektum) und dann die Anzahl und Ausdehnung tiefer und oberflächlicher Ulzerationen und anderer Läsionen berücksichtigt wird (Mary & Modigliani, 1989). Alternativ existiert der *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD)* (Daperno et al., 2004). Endoskopische Remission ist erreicht, wenn < 3 Punkte, bzw. < 5 Punkte vergeben werden können, wobei neuerdings sogar ein CDEIS von 0 angestrebt wird (Hebuterne et al., 2013; Louis et al., 2012).

Ein weiteres Instrument zur endoskopischen Evaluierung ist der Rutgeerts Score, der im postoperativen Setting Anwendung findet. *Follow-Up* Endoskopien sind hier erforderlich, da besonders im Bereich der Anastomosen hohe Rezidivraten bestehen (Annese et al., 2013; P. Rutgeerts et al., 1984). Anhand des Rutgeerts Score können Rezidiv-Läsionen bewertet und der weitere Verlauf mit hohem

prognostischem Wert eingeschätzt werden (Annese et al., 2013; P. Rutgeerts et al., 1984).

Endoskopische Remission: Mukosaheilung

Neben der klinischen Symptombefreiheit und normalisierten Entzündungswerten (CRP) ist die Abheilung und Rekonstruktion der intestinalen Schleimhaut ein wichtiger Bestandteil der sog. *deep remission* (Allen & Peyrin-Biroulet, 2013) und damit Endziel der meisten Studien über das Remissionsverhalten (Meier & Sturm, 2009). Die Mukosaheilung ist noch nicht eindeutig definiert, erfordert aber nach Annese et al. eine Abwesenheit jeglicher Ulzerationen bzw. einen CDEIS von 0 (Annese et al., 2013). Sie hat einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf (Meier & Sturm, 2009), denn sie ist mit höheren Steroid-freien Remissionsraten (Baert et al., 2010) sowie niedrigeren Rückfall-, Hospitalisierungs- (P. Rutgeerts, Diamond, et al., 2006; Schnitzler et al., 2009b) und Operationsraten (Schnitzler et al., 2009b) assoziiert. Die Abwesenheit von Mukosaheilung im endoskopischen Befund stellt damit einen aussagekräftigen Prädiktor für einen schwereren Verlauf dar (Gomollon et al., 2016; Meier & Sturm, 2009), während ihr Vorhandensein für eine kontrollierte, langfristige Remission prädisponiert (Arts et al., 2004; Baert et al., 2010; G. D'Haens et al., 2008; Gomollon et al., 2016). Dank dieser Beobachtungen geht man mittlerweile davon aus, dass das Abheilen der Mukosa den natürlichen Verlauf der Erkrankung ändert und somit einen positiven Einfluss auf das Langzeit-Outcome hat. Deshalb ist es elementar, so früh wie möglich gesunde Schleimhautverhältnisse und damit die Voraussetzung für einen langfristig positiven Krankheitsverlauf zu schaffen (Allen & Peyrin-Biroulet, 2013; G. D'Haens et al., 2008). Die regelmäßige Erfolgskontrolle erfordert jedoch eine endoskopische Untersuchung des Gastrointestinaltrakts, da klinische Aktivitätsindices wie der CDAI meist nicht mit der Entzündungsaktivität korrelieren (Baars et al., 2012).

1.6 Komplikationen

MC ist eine progressive Erkrankung und ca. die 50 % der MC-Patienten werden innerhalb von 20 Jahren nach Diagnose intestinale Komplikationen erleiden (Baumgart & Sandborn, 2012). Neben Komplikationen, die direkt durch intestinale Entzündungsmechanismen hervorgerufen werden, kann sich der MC auch in vielen anderen Körpersystemen manifestieren und führt nicht zuletzt aufgrund der Malnutrition und gestörten Absorption zu erheblichem Gewichtsverlust und assoziierten Mangelerscheinungen (Cosnes et al., 2011; Danese et al., 2005). Aufgrund dieses Krankheitsverlaufs ist die Mortalität bei MC-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung leicht erhöht (Baumgart & Sandborn, 2012; Canavan, Abrams, & Mayberry, 2007; Cosnes et al., 2011).

1.6.1 Fisteln

Fisteln sind definiert als Gänge aus Granulationsgewebe zwischen zwei epithelialen Oberflächen, die aufgrund einer chronischen Entzündung entstanden sind (W. J. Sandborn, Fazio, Feagan, & Hanauer, 2003). 20 - 40 % aller MC-Patienten entwickeln im Laufe ihres Lebens Fisteln (Farmer, Hawk, & Turnbull, 1975; Rankin, Watts, Melnyk, & Kelley, 1979; Steinberg, Cooke, & Alexander-Williams, 1973), wobei Schwartz et al. in einer Studie 2002 darstellten, dass das kumulative Risiko der Fistelentstehung mit zunehmenden Krankheitsjahren steigt, sodass es nach 20 Jahren bei 50 % liegt (Schwartz et al., 2002).

Das Vorhandensein von Fisteln ist mit einer hohen Komorbidität assoziiert (K. Gecse et al., 2013) und beeinträchtigt den Patienten physisch und psychisch sehr. Je nachdem, welche Umgebungsstrukturen in den Entzündungsprozess miteinbezogen werden, zeigt sich eine unterschiedliche Symptomatik mit entweder perianaler, vesikaler, vaginaler oder kutaner Drainage von Darminhalt und entsprechenden Komplikationen (Schwartz et al., 2002). In 55 % der Fälle, und damit am häufigsten, finden sich perianale Fisteln (K. Gecse et al., 2013; W. J. Sandborn, Fazio, et al., 2003; Schwartz et al., 2002). Es folgen entero-enterale (24 %), recto-vaginale (9 %), enterocutane (6 %), enterovesikale (3 %) und entero-intraabdominelle Fisteln (3 %) (Schwartz et al., 2002). Entsprechend der Fisteldrainierung kann es zu Abszessen

(vor allem bei blind endenden Fisteln), Harnwegsinfekten und anderen Infektionen des kleinen Beckens kommen (Friedmann & Blumberg, 2012; K. Gecse et al., 2013; Steinberg et al., 1973). Fisteln müssen immer therapiert werden, da sie von allein nicht abheilen. Neben chirurgischen Verfahren (Williamson, Hellinger, Larach, & Ferrara, 1995) und medikamentöser Intervention mit Antibiotika (L. H. Bernstein, Frank, Brandt, & Boley, 1980), Thiopurinen (Korelitz, Adler, Mendelsohn, & Sacknoff, 1993) oder Biologika (Bouguen et al., 2013; Present et al., 1999) stellen im Fall der perianalen Fisteln auch nicht-resezierende Operationen eine wichtige Therapieoption dar. Hierunter versteht man vor allem die Inzision und Drainage von Abszessen, Fistulektomien und Einlage von Seton-Drainagen in den Fistelgang (Schwartz et al., 2002).

1.6.2 Stenosen

Stenosen entstehen meistens im Ileum oder ileozökalen Übergang, dem häufigsten Manifestationsort der Entzündung (Freeman, 2003; Gasche et al., 2000). Es handelt sich um fortschreitende lokale Verengungen des Darmlumens, aufgrund akuter ödematöser Inflammation und postentzündlicher Fibrosierungsprozesse (Burke et al., 2007; Latella, Sferra, Specia, Vetuschi, & Gaudio, 2013; Rieder et al., 2013). Ein entzündlicher Schleimhautdefekt im Darm triggert die Aktivierung, Proliferation und Migration mesenchymaler Zellen (Flier et al., 2010; Lawrance, Maxwell, & Doe, 2001; Rieder et al., 2010). Diese produzieren extrazelluläre Matrix in großem Ausmaß, um eine Defektheilung zu erreichen (Pucilowska, Williams, & Lund, 2000). Schlussendlich resultiert aus der Verengung des Darmlumens eine klinische Symptomatik, die durch Obstipation mit krampfhaften Abdominalschmerzen gekennzeichnet ist. 10 Jahre nach Diagnose hat ca. die Hälfte aller MC-Patienten stenosierende Komplikationen erfahren (Cosnes et al., 2002) und 40 - 70 % eine diesbezügliche chirurgische Intervention (Agrez et al., 1982; Farmer, Whelan, & Fazio, 1985; Rieder et al., 2013; Wolters et al., 2006). Stenosen sind damit eine Hauptindikation für chirurgische Interventionen, allerdings tragen endoskopische Interventionsverfahren zur Dilatation oder Strikturoplastiken sowie medikamentöse Therapieoptionen dazu bei, Operationen und Darmverlust zu minimieren (Rieder et al., 2013).

1.6.3 Extraintestinale Manifestationen

Es besteht ein Risiko von 50 %, im Verlauf der MC-Erkrankung auch extraintestinale Manifestationen zu entwickeln (C. N. Bernstein, Blanchard, Rawsthorne, & Yu, 2001; Harbord et al., 2016; Vavricka et al., 2011). Extraintestinale Manifestationen können Komplikationen darstellen, die mit der intestinalen Entzündung der CED assoziiert sind oder direkt aus ihr resultieren. Sie können sich aber auch als Erkrankungen zeigen, die im Rahmen der erhöhten Immunogenität einer ähnlichen Pathogenese unterliegen (Danese et al., 2005). Die beobachtete familiäre Häufung (Satsangi, Grootsoorten, Holt, & Jewell, 1996) zeigt, dass ebenfalls eine starke genetische Komponente vorliegt. Hierbei spielt vor allem das HLA-System eine große Rolle (Danese et al., 2005). Sie zeigen sich häufig schon vor der MC-Diagnose, können sich aber auch erst im Verlauf der Erkrankung entwickeln und sind meist direkt von der Krankheitsaktivität abhängig (Danese et al., 2005; Das, 1999).

1.6.3.1 Blutbild

Eine häufige Komplikation, die bei bis zu einem Drittel (Danese et al., 2005) der CED-Patienten auftritt, ist die Anämie. Sie ist definiert als ein Hämoglobin (Hb)-Wert von < 11g/dl bei schwangeren und < 12 g/dl bei nicht-schwangeren Frauen sowie < 13 g/dl bei Männern (Dignass et al., 2015). Ursächlich sind häufig Eisenmangel bei chronischen Blutungen sowie Malnutrition, ungenügende Absorption von Eisen, Vitamin B12 oder Folsäure im terminalen Ileum und die chronische Entzündung an sich (Danese et al., 2005; Dignass et al., 2015; Faquin, Schneider, & Goldberg, 1992). Des Weiteren neigen Patienten mit CED zu einer erhöhten Gerinnbarkeit des Blutes (Lichtenstein, Hanauer, et al., 2009) und haben ein höheres Risiko für das Auftreten thrombotischer Ereignisse (Miehsler et al., 2004), meist in Form von tiefen Beinvenenthrombosen oder pulmonaler Thromboembolien (Danese et al., 2005).

1.6.3.2 Gelenke

In 7 - 25 % der Fälle manifestieren sich Arthropathien (De Vos, 2004; Veloso, Carvalho, & Magro, 1996). Hervorzuheben hierbei sind die periphere Arthritis, die 15 - 20 % der CED Patienten betrifft und häufig mit der intestinalen Krankheitsaktivität korreliert (Veloso et al., 1996). Eine weitere Rolle spielen die Spondylarthritiden mit asymptomatischer Sacroiliitis bei bis zu 52 % (Dekker-Saeys et al., 1978) oder ankylosierender Spondylitis bei 3 % der Patienten (Danese et al., 2005; F. I. Lee, Bellary, & Francis, 1990; Muller-Ladner et al., 2009; Rudwaleit & Baeten, 2006; Veloso et al., 1996).

1.6.3.4 Augen

In 1 - 10 % der Fälle besteht eine Augenbeteiligung, meist in Form einer Konjunktivitis, Uveitis oder Episkleritis (Danese et al., 2005; Harbord et al., 2016; Mintz, Feller, Bahr, & Shah, 2004; Veloso et al., 1996).

1.6.3.5 Haut und Schleimhaut

Zu den reaktiven Hauterscheinungen zählen mit 10 % Prävalenz am häufigsten die aphthöse Stomatitis (Danese et al., 2005), gefolgt vom Erythema nodosum, das sich bei 3 - 8 % der MC-Patienten findet und sich als reversible Hauterkrankung mit schmerzhaften Knötchen aus lympho-histiozytären Infiltraten an der Streckseiten der unteren Extremitäten manifestiert (Veloso et al., 1996). Eine weitere reaktive Hautmanifestation ist, mit einer Prävalenz von 1 - 2 %, das chronisch ulzerierende Pyoderma gangränosum (Menachem & Gotsman, 2004; Veloso et al., 1996) oder seltener das sog. Sweet Syndrom, das sich ebenfalls durch schmerzhaften, rötlichen Knoten an der oberen Extremität und ggf. Fieber äußert (Harbord et al., 2016). Häufige kutane Manifestation der Malnutrition bzw. Malabsorption ist die Acrodermatitis enteropathica, bei der es sich um eine Zinkmangeldermatose mit Aphten und psoriasiformen Hauterscheinungen handelt (Danese et al., 2005; Harbord et al., 2016). Zu den sog. granulomatösen Hauterscheinungen zählen, neben oralen und kutanen granulomatösen Ulzera der unteren Extremitäten

(Tavarela Veloso, 2004), auch o.g. Fisteln, die sich unter Umständen zu komplexen Fistelsystemen perianal oder peristomal entwickeln können (Danese et al., 2005; Schwartz et al., 2002).

1.6.3.6 Hepatobiliärer Trakt

Eine schwerwiegende immunmodulierte Erkrankung des hepatobiliären Trakts, die sich allerdings vornehmlich bei Colitis ulcerosa-Patienten entwickelt (2 - 7 %), stellt die Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC) dar (Veloso et al., 1996). Es handelt sich um eine chronische Entzündung und Sklerosierung der intra- und extrahepatischen Gallenwege, was sich in erhöhten Transaminasen und pathologischen Cholestaseparametern widerspiegelt (Broome, Hauzenberger, & Klominek, 1996; Danese et al., 2005; Okolicsanyi et al., 1996; Talwalkar & Lindor, 2005). PSC-Patienten haben ein 10-fach erhöhtes Risiko Darmkrebs (Bergquist et al., 2002) und Cholangiokarzinome (Boberg et al., 2002) zu entwickeln (Danese et al., 2005). Häufiger können sich sog. nicht-PSC Lebererkrankungen manifestieren (Harbord et al., 2016) wie beispielsweise die nicht-alkoholische Fettleber (Gizard, Ford, Bronowicki, & Peyrin-Biroulet, 2014), medikamenteninduzierte Leberschäden (Khokhar & Lewis, 2010), Leberabszesse (Mir-Madjlessi, McHenry, & Farmer, 1986) oder Amyloidose (Greenstein et al., 1992). Durch chronische Entzündungsprozesse im terminalen Ileum oder nach Resektion desselben kann es insbesondere zu einer gestörten Rückresorption von Gallensäuren kommen. Diese ermöglichen normalerweise die Resorption von Fetten und fettlöslichen Vitaminen. Wird dies nicht gewährleistet, so entsteht das Bild des sogenannten Gallensäureverlustsyndroms mit Fettstühlen und Diarrhoe (Hofmann & Poley, 1972). Des Weiteren sorgt der Gallensäureverlust für eine erhöhte Lithogenität und erhöht damit das Risiko für die Entwicklung von Gallensteinen, die mit einer Prävalenz von 10 % bei CED-Patienten zu finden sind (Bargiggia et al., 2003; Danese et al., 2005).

1.6.3.7 Knochenstoffwechsel

Osteopenie und Osteoporose zeigen sich bei 40 - 50 % bzw. 2 - 30 % der MC-Patienten. Neben einer länger andauernden Glukokortikoid-Therapie stellen auch hohes Alter, Dünndarmbefall, Grad der Entzündungsaktivität und stattgehabte Darmresektionen (C. N. Bernstein, Blanchard, Metge, & Yogendran, 2003; Danese et al., 2005) ein erhöhtes Risiko für Knochendestruktion dar und erhöhen somit auch das Frakturrisiko bei MC-Patienten (Danese et al., 2005; van Staa et al., 2003).

1.6.3.8 Niere und ableitende Harnwege

Mit einer Prävalenz von 2 - 6 % leiden CED-Patienten an Nierensteinen (Danese et al., 2005), zumeist handelt es sich dabei um Oxalatsteine. Ursächlich dafür ist unter anderem die Akkumulation von ungebundenem Oxalat, welches normalerweise mit Kalzium ausscheidbare Komplexe bildet. Kalzium bindet stattdessen an freie Fettsäuren, die aufgrund der mangelnden Resorptionsfläche, durch die chronische Entzündung im Dünndarm oder nach Dünndarmresektionen, nicht aufgenommen werden können. Freies Oxalat wird dann renal eliminiert und kann in der Niere Nierensteine bilden (Caudarella et al., 1993; Kreisel, Wolf, Grotz, & Grieshaber, 1996). Eine weitere Komplikation stellen entero-vesikale Fisteln dar, die unweigerlich zu Entzündungen der Harnwege und des kleinen Beckens führen (Solem et al., 2002). Die chronischen Entzündungsprozesse führen nicht zuletzt zu tubulären Schäden und möglicher Niereninsuffizienz (Danese et al., 2005), in 1 % der Fälle kann sich auch eine renale Amyloidose entwickeln (Fernandez-Castroagudin, Brage Varela, Lens Neo, Martinez Castro, & Abdulkader, 2002).

1.7 Malignität bei Morbus Crohn

Morbus Crohn stellt durch den langwierigen, chronischen Entzündungsprozess im Darm einen Risikofaktor für intra-epitheliale Neoplasien und damit das kolorektale Karzinom dar (Annese et al., 2015; Freeman, 2003; Gomollon et al., 2016). Deshalb sollten Patienten mittels Kontrollkoloskopien überwacht und dabei nachgewiesene Neoplasien reseziert werden. Ebenso ist das Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome, Leukämien und myelodysplastische Syndrome erhöht (Friedmann & Blumberg, 2012) und durch komplizierende Erkrankungen wie PSC auch das für Cholangiokarzinome und Pankreastumore (Bergquist et al., 2002; Boberg et al., 2002). Darüber hinaus stellt die immunsuppressive Therapie des Morbus Crohn einen Risikofaktor für das Auftreten lymphoproliferativer Erkrankungen dar (Lichtenstein, Feagan, et al., 2012; Osterman et al., 2014), wenngleich Metaanalysen keine Erhöhung der absoluten Auftretenshäufigkeit feststellen konnten (Siegel, Marden, Persing, Larson, & Sands, 2009).

1.8 Therapie

Bis heute ist eine vollständige Heilung des Morbus Crohn nicht möglich, zumal die genetische Komponente nicht modifiziert werden kann (Baumgart & Sandborn, 2012). Ziel der modernen MC-Therapie ist aber die langfristige klinische und endoskopische Remission (Baert et al., 2010; Colombel et al., 2011; Danese et al., 2011; Lichtenstein, Hanauer, et al., 2009; P. J. Rutgeerts, 1999), also klinische Beschwerde- und Steroidfreiheit sowie Heilung der intestinalen Schleimhaut. Dieses Prinzip der *deep remission* (Allen & Peyrin-Biroulet, 2013; Colombel et al., 2015) ist in den Mittelpunkt gerückt, weil man den positiven Einfluss auf das Langzeit-Outcome der Patienten erkannt hat (Baert et al., 2010; Colombel et al., 2011; Schnitzler et al., 2009b) und sich von der Mukosaheilung verspricht, kausal in den destruktiven Krankheitsprozess eingreifen zu können (G. D'Haens et al., 2008; Peyrin-Biroulet et al., 2011; S. Vermeire et al., 2007). Darüber hinaus gilt es, Komplikationen zu verhindern und chirurgische Eingriffe zu minimieren (C. N. Bernstein et al., 2012; Cohen, Tsang, & Hanauer, 2000; Cullen et al., 2007; Schlüssel,

Steele, & Alavi, 2016). Unter bestimmten Umständen müssen chirurgische Verfahren allerdings in Betracht gezogen werden (Gionchetti et al., 2016), auch wenn die MC-Therapie primär medikamentös erfolgt. Derzeit eingesetzte Therapeutika wirken antientzündlich, immunsuppressiv sowie immunmodulierend und entstammen hauptsächlich den Gruppen der 5-Aminosalicylate, Kortikosteroide, Thiopurine und der Biologika (de Bruyn et al., 2014; Gomollon et al., 2016; Summers et al., 1979). Die Therapie ist bei dem sehr heterogenen Krankheitsbild des Morbus Crohn individuell anzupassen und ist abhängig von Krankheitsaktivität und -lokalisation sowie dem individuellem Ansprechen auf die Therapieversuche (Lynen Jansen et al., 2013; Ochsenkuhn et al., 2003; Preiss et al., 2014). Die beiden sich derzeit gegenüberstehenden Therapiestrategien (Hanauer, 2003) sind die konventionelle *Step-up*-Strategie mit schrittweiser, symptomorientierter Eskalation und die sog. *Top-Down*-Strategie (G. D'Haens et al., 2008), bei der ein frühzeitige Einsatz von Biologika in Kombination mit Thiopurinen vor allem bei Hochrisikopatienten befürwortet wird (Abb. 4).

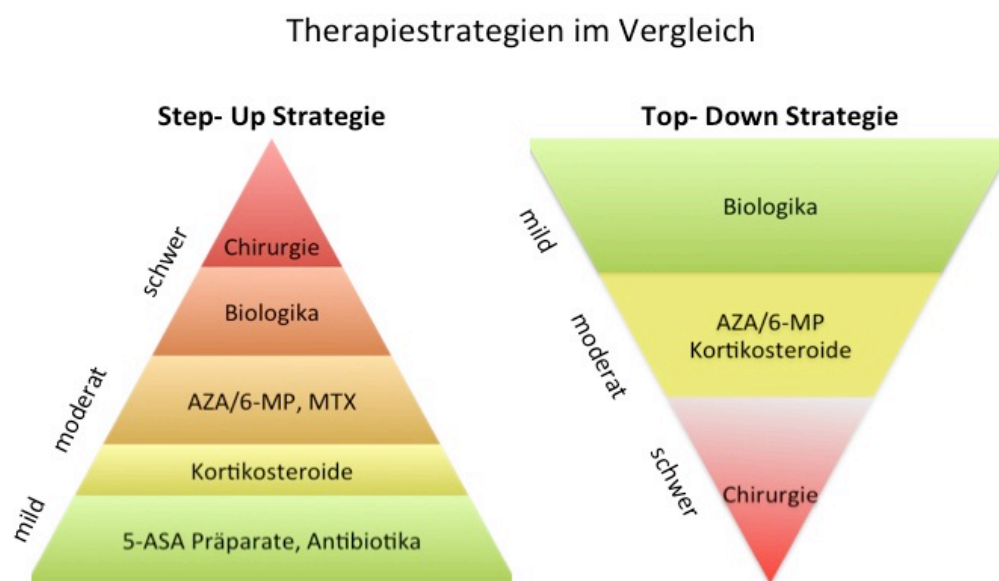


Abb. 4: Therapiepyramiden Step-Up vs. Top-Down, nachempfunden aus G. D'Haens et al. (2008)

Eine initiale Klassifizierung und Einordnung des Patienten entsprechend ihres Risikoprofils ist folglich wichtig (Baumgart & Sandborn, 2012) und stellt aufgrund des unberechenbaren Krankheitsverlaufs eine der größten Herausforderungen dar.

1.8.1 Medikamentöse Therapie

Zur Induktion und Aufrechterhaltung einer Remission eignen sich vor allem die Biologika Infliximab, Adalimumab, Ustekimumab, Natalizumab, Certolizumab und Vedolizumab sowie die Thiopurine Azathioprin oder 6-Mercaptopurin. Andere Immunsuppressiva wie Steroide finden zwar in der Akutsituation breite Anwendung, eignen sich allerdings nicht für eine Dauertherapie. Antibiotika sind nur unter besonderen Umständen effektiv. Medikamentengruppen wie Calcineurininhibitoren oder 5-Aminosalicylate haben insgesamt ihre Bedeutung in der MC-Therapie eingebüßt (Gomollon et al., 2016; Talley et al., 2011).

Die Forschung bietet Ausblick in Richtung weiterer Immunmodulatoren (Monteleone et al., 2015) und beschäftigt sich bereits seit längerem mit vielversprechenden Verfahren wie der autologen Blut-Stammzelltransplantation (Burt, Traynor, Oyama, & Craig, 2003; Oyama et al., 2005). Um das optimale Therapieregime für den einzelnen Patienten auszuwählen, orientieren sich gegenwärtige Leitlinien der Therapiewahl an Lokalisation, Krankheitsaktivität und individuellem Therapieansprechen.

1.8.1.2 Biologika

Biologika werden biotechnologisch hergestellt und können im Körper gezielt in bestimmte molekulare Abläufe eingreifen. Bei Morbus Crohn-Patienten haben sie das Potential, die proinflammatorische Kaskade zu blockieren, durch die es in der intestinalen Schleimhaut zur Hyperaktivierung des Immunsystems kommt (Bandzar et al., 2013). Eine Schlüsselrolle in der Entzündungskaskade spielen proinflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor alpha (TNF α) oder Interleukin-12/23 sowie α 4-Integrine, die die Leukozyteneinwanderung erleichtern (Bandzar et al., 2013). Deshalb stellen diese Moleküle die Zielstrukturen der Biologika-Wirkstoffe dar. Üblicherweise werden in der MC-Therapie monoklonale Antikörper verwendet. Dazu zählen die anti-TNF α -AK Infliximab, Adalimumab und Certolizumab-Pegol, wobei letzterer nicht in Deutschland zugelassen ist. Des Weiteren der anti- Interleukin 12/23p40-AK Ustekimumab, der α 4 β 7Integrin-Inhibitor Vedolizumab sowie der α 4Integrin-Inhibitor Natalizumab (Bandzar et al., 2013). Alle genannten Biologika sind effektiv hinsichtlich der Induktion und dem

Erhalt klinischer Remission (Danese, Vuitton, & Peyrin-Biroulet, 2015). Die anti-TNF α -AK Adalimumab und Infliximab sind die potentesten Wirkstoffe, um eine Mukosaheilung zu erreichen, vor allem in Kombination mit Azathioprin (Allen & Peyrin-Biroulet, 2013; Cote-Daigneault, Bouin, Lahaie, Colombel, & Poitras, 2015). Bei extensiver Erkrankung und steroidrefraktären Verläufen (aktive Entzündung > 4 Wochen trotz Prednisolontherapie) oder bei steroidabhängigen Patienten (Reduktion von Prednisolon > 10mg/d nicht möglich, ohne einen Rückfall zu provozieren) kann ebenfalls eine Biologika Therapie eingeleitet werden (G. R. D'Haens et al., 2011).

Die European Medicines Agency hat 2014 mehrere sog. *Biosimilars* (Weise et al., 2012) des anti-TNF α -AK Infliximab unter den Namen Remsima®, Inflectra® und zuletzt Flixabi® freigegeben. Es handelt sich um wirkstoff-ähnliche, nicht jedoch identische Produkte. Gegenwärtige Daten zeigen eine äquivalente Wirkung zu Infliximab (Remicade®)(K. B. Gecse et al., 2016; Jahnsen, 2016; Papamichael et al., 2015).

Infliximab (Remicade®)

Der monoklonale IgG 1 anti-TNF α -AK Infliximab (IFX) ist einer der effektivsten (Singh et al., 2016; Stidham et al., 2014) Induktoren von klinischer Remission (Hazlewood et al., 2015) bei moderaten und schweren sowie fistulierenden Verläufen und erreicht Ansprechraten von bis zu 89 % (Schnitzler et al., 2009b). IFX wurde in der EU 1999 zuerst für schwere und 2007 auch für moderate bis schwere Verläufe der Erkrankung zugelassen (European Medicines Agency, 2009a). IFX ist zudem steroidsparend (G. R. D'Haens et al., 2011; Kane, Jaganathan, Bedenbaugh, Palmer, & Schwartz, 2014) und bei Rückfällen unter Thiopurintherapie effektiv. Aber auch bei therapienaiven Patienten zeigt Infliximab einen Vorteil, was unter anderem in der „Top-Down-Studie“ von D'Haens et al. gezeigt werden konnte. Darin wurden Patienten in zwei Therapiearme randomisiert, wobei eine Patientengruppe konventionell (*Step-Up*) mit Steroiden und Thiopurinen anbehandelt wurde und die andere Patientengruppe sofort mit IFX. Nach einem Jahr waren die Remissionsraten zwar ähnlich, aber signifikant mehr Patienten der „Top-Down-Studie“ zeigten auch endoskopische Remission und waren steroidfrei. Diese Ergebnisse haben zu

Überlegungen geführt, bei schweren oder steroidfreien Verläufen eine frühzeitige Intervention mit Biologika zu erwägen (G. D'Haens et al., 2008; Danese et al., 2011). Der ACCENT I und II Trial konnte die Effektivität von IFX auch für den Remissionserhalt nachweisen (Hanauer et al., 2002; Sands, Blank, Patel, van Deventer, & Study, 2004). Die Erhaltungstherapie sollte in regelmäßigen Abständen erfolgen, denn dieses sog. „*scheduled treatment*“ ist einem episodischen „*on-demand treatment*“ überlegen (P. Rutgeerts, Diamond, et al., 2006; P. Rutgeerts, Feagan, et al., 2004).

Im SONIC Trial konnte gezeigt werden, dass die kombinierte Immunsuppression aus IFX und Azathioprin signifikant bessere steroidfreie klinische und endoskopische Remissionsraten erreichen kann, als IFX oder AZA allein (Colombel et al., 2015; Colombel et al., 2010). Unter kombinierter Immunsuppression steigt allerdings das Risiko für opportunistische Infektionen und möglicherweise auch die Entwicklung lymphoproliferativer Erkrankungen (Fidder et al., 2009; Lichtenstein, Feagan, et al., 2012; Siegel et al., 2009), sodass dies gegenüber dem großen Benefit der kombinierten Therapie abgewogen werden muss. Metaanalysen haben bei Langzeittherapien unter IFX alleine keine Zunahme von Mortalität oder Malignität feststellen können (Fidder et al., 2009; Lichtenstein, Feagan, et al., 2012; Lichtenstein, Rutgeerts, et al., 2012; Nyboe Andersen et al., 2014; Siegel et al., 2009) und auch die Nebenwirkungsrate scheint gegenüber Placebo nicht erhöht (Zhang, Xiong, Li, Xu, & Yu, 2013). Die häufigsten Nebenwirkungen unter IFX Therapie sind Infusionsreaktionen (P. Rutgeerts, Van Assche, & Vermeire, 2004), anaphylaktische Sofort-Reaktionen (Colombel et al., 2004) oder Spätreaktionen wie generelles Unwohlsein, Gelenkschmerz und Fieber. Gefürchtet ist die Zunahme von Infektionen (Colombel et al., 2004; Lichtenstein, Feagan, et al., 2012; P. Rutgeerts, Van Assche, et al., 2004) sowie die Reaktivierung latenter Infektionen wie Tuberkulose (Rahier et al., 2014). Des Weiteren sind psoriasiforme Hauterscheinungen (Freling et al., 2015) und andere neurologische, kardiale und hepatische Nebenwirkungen (Sehgal, Colombel, & Narula, 2016) beschrieben. Unter IFX Therapie konnte die Produktion von anti-IFX-Antikörpern beobachtet werden (Baert et al., 2003), die mit einer gesteigerten Unverträglichkeit und dem frühen Verlust des Therapieansprechens („*Loss of Response*“) assoziiert sind (Baert et al.,

2016). Das Monitoring dieser Antikörper gegen IFX sowie der IFX-Level an sich könnte möglicherweise zur Therapieoptimierung beitragen und helfen, frühzeitig das Risiko eines Response-Verlusts zu erkennen (Chaparro, Guerra, Munoz-Linares, & Gisbert, 2012; Steenholdt, Bendtzen, Brynskov, Thomsen, & Ainsworth, 2014; Vande Casteele, Khanna, et al., 2015). Ein Ansatz zur Verhinderung des Auftretens von Antikörpern gegen IFX und dem „*Loss of Response*“ ist die Favorisierung einer regelmäßigen Biologika Therapie gegenüber der Behandlung „*on-demand*“ (Danese et al., 2015) sowie das Vermeiden zu großer Infusionsintervalle (P. Rutgeerts, Diamond, et al., 2006).

Adalimumab (Humira®)

Adalimumab (ADA) ist ein voll humanisierten anti-TNF α -AK der seit Juni 2007 in der EU für die Therapie von moderaten bis schweren, aktiven MC- Erkrankungen zugelassen ist und subkutan verabreicht wird. In der CLASSIC I- Studie (Hanauer et al., 2006) konnte ADA hinsichtlich der Remissionsinduktion (Baert et al., 2013; Ma et al., 2014; Panaccione et al., 2013; Peters et al., 2014), in der CHARM- Studie hinsichtlich des Remissionserhalts (Colombel et al., 2007) und in der GAIN- Studie als Zweitlinientherapie nach Wirkverlust von IFX (W. J. Sandborn, Rutgeerts, et al., 2007) überzeugen. Des Weiteren zeigt sich unter ADA eine hohe Rate mukosaler Heilung, also endoskopischer Remission (Colombel et al., 2014; P. Rutgeerts et al., 2012).

Certolizumab Pegol (Cimzia®)

Certolizumab Pegol ist ein monoklonaler, pegylierter anti-TNF Fab-Fragment Antikörper (Choy et al., 2002), der in Europa bisher nur in der Schweiz zur Behandlung von MC zugelassen ist. Der Wirkstoff wird subkutan verabreicht und konnte Effektivität bezüglich klinischem Ansprechen (W. J. Sandborn, Feagan, et al., 2007) und in den PRECISE II und III Studien (W. J. Sandborn et al., 2014; Schreiber et al., 2010) bezüglich Remissionserhalt zeigen. Insgesamt scheint die Wirkung zwar der von IFX unterlegen zu sein (Hazlewood et al., 2015; Moon et al., 2015), aber eine gute Wirkung nach sekundärem Wirkverlust von IFX wurde beschrieben (W. J. Sandborn et al., 2010).

Natalizumab (Tysabri®)

Natalizumab ist ein humanisierter monoklonaler $\alpha 4$ -Integrin-Inhibitor, der Leukozytenadäsion und Migration in die intestinale Schleimhaut verhindert (MacDonald & McDonald, 2007). Allerdings ist Natalizumab in Europa nur zur Behandlung von Multipler Sklerose (MS) zugelassen und birgt außerdem das Risiko zur Entwicklung von Progressiver Multifokaler Leukenzephalopathie (PML), weshalb es aktuell nur bei MC-Patienten mit begleitender MS eine Rolle spielt (Langer-Gould, Atlas, Green, Bollen, & Pelletier, 2005; W. J. Sandborn et al., 2005; Scott et al., 2013; Van Assche et al., 2005). Durch die ENACT-I Studie und die ENCORE Studie (W. J. Sandborn et al., 2005; Targan et al., 2007) konnte bei moderat bis schwer erkrankten MC-Patienten vor allem eine gute Wirksamkeit in der Erhaltungstherapie nachgewiesen werden.

Vedolizumab (Entyvio®)

Der $\alpha 4\beta 7$ Integrin-Inhibitor Vedolizumab ist seit Mai 2014 von der Europäischen Arzneimittelbehörde zur Behandlung von moderat bis schwerem MC zugelassen, bei Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit konventioneller oder anti-TNF α -AK-Therapien (Bryant, Sandborn, & Travis, 2015). Vedolizumab ist effektiv zur Induktion und zum Erhalt klinischer Remission (Chandar, Singh, Murad, Peyrin-Biroulet, & Loftus, 2015; Mosli & Feagan, 2013), was auch durch die GEMINI II- Studie gezeigt werden konnte (W. J. Sandborn et al., 2013). In der nachfolgenden GEMINI III- Studie wurde sogar das Ansprechen nach initialem Misserfolg unter anti-TNF α -AK-Therapie hervorgehoben (Sands et al., 2014). Vedolizumab scheint auch aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils eine erfolgsversprechende Alternative zu den herkömmlichen Biologika zu sein, allerdings stehen aktuell Vergleichsstudien zwischen anti-TNF α -AK und dem Integrin-Inhibitor noch aus (Bryant et al., 2015).

Ustekimumab (Stelara®)

Bei dem anti-IL12/23p40 Antikörper Ustekimumab handelt es sich um einen Antikörper gegen die Zytokine Interleukin 12 und 23, der bisher in Europa nur zur Behandlung schwerer Psoriasis oder Psoriasis- Arthritis zugelassen ist (European Medicines Agency, 2009b). Eine Marktzulassung in Europa für den mittelschweren bis schweren MC ist bisher nur empfohlen aber noch nicht erfolgt. In Studien zeigt

sich Ustekinumab feststellbar wirksam zur Remissionsinduktion (W. J. Sandborn et al., 2008; Tuskey & Behm, 2014), vor allem bei Patienten, die bisher refraktär auf jegliche Immunsuppression reagiert hatten (Harris et al., 2016; Kopylov et al., 2014; W. Sandborn et al., 2016).

1.8.1.3 Weitere Therapeutika

5-Aminosalicylate (Sulfasalazin, Mesalazin)

5-Aminosalicylsäure ist ein anti-entzündlicher Wirkstoff, der seine Wirkung dosisabhängig direkt an der Darmschleimhaut entfaltet. Neben oralen Präparaten ist deshalb vor allem auch eine topische Anwendung in Form von Klysmen, Suppositorien oder Schäumen, vor allem bei distaler Colitis, sinnvoll. Allerdings konnten 5-ASA Produkte keine relevante Verbesserung der Entzündung zeigen (A. C. Ford et al., 2011; Hanauer & Stromberg, 2004; Lim & Hanauer, 2010), bei gleichzeitig eher ungünstigem Nebenwirkungsprofil (Ransford & Langman, 2002), weshalb sie nur noch zurückhaltend eingesetzt werden (Van Assche et al., 2010).

Glukokortikoide

Ihren Einsatz finden Glukokortikoide vor allem zur Behandlung des akuten Schubes (Summers et al., 1979). Systemischer Einsatz von bspw. Prednisolon zeigt nach Induktion dosisabhängig Remissionsraten von 60 – 80 % (Malchow et al., 1984; Summers et al., 1979). Das oral wirksame Glukokortikoid Budesonid spielt hauptsächlich bei Ileum-Befall eine Rolle (Seow, Benchimol, Griffiths, Otley, & Steinhart, 2008). Es gilt zu beachten, dass Steroide zwar eindrucksvoll klinische Symptome mildern, aber keinen positiven Effekt auf die Entzündungsaktivität in der Darmschleimhaut ausüben können (P. Rutgeerts, 2003). Generell dienen Glukokortikoide aufgrund des hohen Nebenwirkungspotenzials nicht einer längerfristigen Erhaltungstherapie (Kuenzig et al., 2014), sondern lediglich der Remissionsinduktion und sollten nach Erreichen dieser schrittweise abgesetzt werden (Lichtenstein, Bengtsson, Hapten-White, & Rutgeerts, 2009; Steinhart, Ewe, Griffiths, Modigliani, & Thomsen, 2003). Neben frühen Nebenwirkungen (Striae, Mondgesicht, Glucoseinoleranz u.a.) (Kuenzig et al., 2014; P. Rutgeerts et al., 1994), besteht die größte Limitation dieser Medikamentengruppen in

Langzeitnebenwirkungen wie Osteoporose (Compston, 2003), Katarakt und erhöhter Infektanfälligkeit (Lichtenstein, Feagan, et al., 2012; Toruner et al., 2008).

Thiopurine

Purinanaloga wie Azathioprin (AZA) oder 6-Mercaptopurin (6-MP) bewirken eine direkte Hemmung des Immunsystems durch Inhibierung der Zellproliferation und Induktion von T-Zell Apoptose (McCarthy et al., 2015; Tiede et al., 2003) (345,346). Sie werden in Dosen von 2,0 – 2,5 mg/kg/Tag bzw. 1,0 – 1,5 mg/kg/Tag verordnet. Aufgrund ihres verspäteten Wirkeintritts, werden Purinanaloga in erster Linie zur Erhaltungstherapie (Pearson, May, Fick, & Sutherland, 2000; Prefontaine, Sutherland, Macdonald, & Cepoiu, 2009) bei schwerer Erkrankung mit initialem Ansprechen auf Glukokortikoide eingesetzt und zeigen einen steroidsparenden Effekt (Hazlewood et al., 2015; Pearson et al., 2000). Bezüglich einer Remissionsinduktion dienen sie vor allem der Therapieeskalation bei Rückfällen und steroidabhängigen oder –refraktären Verläufen (Prefontaine, Macdonald, & Sutherland, 2009; W. Sandborn et al., 2000), wobei anti-Tumornekrosefaktor alpha-Antikörper (anti-TNF α -AK) eine effektivere Alternative darstellen (Hazlewood et al., 2015).

Im Rahmen des Nebenwirkungsprofils spielen vor allem gastrointestinale Beschwerden, Pankreatitis, Leberzellschäden und Leukopenie limitierende Rollen (Chande, Patton, Tsoulis, Thomas, & MacDonald, 2015; Lewis, Schwartz, & Lichtenstein, 2000). Außerdem weisen Patienten, die mit Purinanaloga therapiert werden ein erhöhtes Hautkrebsrisiko und ein 4-fach erhöhtes Risiko für Lymphome auf (Beaugerie et al., 2009; Kandiel, Fraser, Korelitz, Brensinger, & Lewis, 2005), was aber nach Beendigung der Therapie wieder rückläufig ist (Kotlyar et al., 2015; Pearson et al., 2000; Preiss et al., 2014; W. Sandborn et al., 2000). Im SONIC Trial wird der Kombinationstherapie mit Azathioprin und Infliximab die höchste Wirksamkeit im Bezug auf das Erreichen einer Remission bescheinigt (Colombel et al., 2015; Colombel et al., 2010). Durch kombinierte Immunsuppression ist das Lymphom- und Infektionsrisiko natürlich noch gesteigert und muss gegenüber dem Benefit des herausragenden Therapieerfolgs abgewogen werden (Meier & Sturm, 2009; Osterman et al., 2015; Osterman et al., 2014).

Methotrexat (MTX)

MTX hat aufgrund seiner Wirkung als Folsäureantagonist einen zytotoxischen Effekt und kann diverse inflammatorische Zytokine inhibieren (Chan et al., 2013). Es ist als Therapiealternative zu Thiopurinen einsetzbar oder wenn anti-TNF α -AK und Thiopurine versagen (Fraser, 2003; Herfarth, Kappelman, Long, & Isaacs, 2016). MTX zeichnet sich ebenfalls durch einen steroidsparenden Effekt aus und eignet sich mit einer Erhaltungsdosis von 15mg/ Woche s.c. zum Remissionserhalt (Feagan et al., 1995). Das Absetzen einer MTX-Erhaltungstherapie ist jedoch mit hohen Rückfallraten assoziiert (Fraser, Morton, McGovern, Travis, & Jewell, 2002; Lemann et al., 2000) und in 10-15 % der Fälle führt das Auftreten von Nebenwirkungen zum Abbruch der Therapie (Gomollon et al., 2015; Te et al., 2000).

Calcineurininhibitoren

Ciclosporin hemmt die humorale und zelluläre Immunantwort durch Hemmung von T-Helferzellen und zeigt zumindest intravenös verabreicht eine Effektivität in der Behandlung von schwerem MC (Egan, Sandborn, & Tremaine, 1998; Santos et al., 1995). Diese ist allerdings nicht durch kontrollierte Studien bestätigt, weshalb derzeit auch keine generelle Empfehlung für die Verwendung ausgesprochen wird (Gomollon et al., 2016).

Tacrolimus ist ein Makrolidantibiotikum mit immunmodulierender Wirkung, das sich bei therapierefraktärem Dünndarmbefall, steroidrefraktärem/-abhängigem oder fistulierendem Verlauf als wirksam erwies (Fellermann, Ludwig, Stahl, David-Walek, & Stange, 1998; Ierardi et al., 2001; W. J. Sandborn, 1997; W. J. Sandborn, Present, et al., 2003). Aufgrund geringer Erfahrungswerte spielt es aktuell allerdings keine große Rolle in der MC-Therapie (Gomollon et al., 2016).

Antibiotika

Metronidazol, Ciprofloxacin oder die Kombination wird nur bei septischen Komplikationen oder fistulierenden Verläufen eingesetzt (Khan et al., 2011), da sie bezüglich der Remissionsinduktion oder -Erhaltung nicht effektiv sind (Colombel et al., 1999; Nitzan, Elias, Peretz, & Saliba, 2016; Prantera et al., 1996).

Therapeutika in Studien

Aktuell noch im Rahmen von Studien eingesetzte Wirkstoffe sind der Janus-Kinase Inhibitor Tofacitinib, der aktuell keine Wirksamkeit bei MC-Patienten zeigt und hauptsächlich in der Colitis ulcerosa-Therapie nützlich sein könnte (W. J. Sandborn et al., 2012), anti-IL-6 AK und antiMadCam-AK, sowie das SMAD7 antisense Nukleotid Mongersen. Mongersen zeigte initial gute und anhaltende Ansprechraten (Monteleone et al., 2015), die Phase III Studie musste jedoch am 19. Oktober 2017 aufgrund unzureichender Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo beendet werden (Sands et al., 2019).

1.8.1.2 Orientierung an Lokalisation und Krankheitsaktivität zur Therapiewahl

Milde Erkrankungsaktivität im terminalen Ileum

Zur Remissionsinduktion eignet sich orales Budesonid (Greenberg et al., 1994; P. Rutgeerts et al., 1994), das sich auch durch sein günstiges Nebenwirkungsprofil auszeichnet. Es ist zudem 5-ASA Präparaten wie Mesalazin überlegen (Thomsen et al., 1998), die aufgrund unklarer klinischer Relevanz nicht mehr empfohlen werden (A. C. Ford et al., 2011).

Moderate Erkrankungsaktivität im terminalen Ileum

Bei steigender Krankheitsaktivität sollten Patienten initial mit Budesonid oder systemisch wirkenden Glukokortikoiden (1mg/kg/Tag) therapiert werden, wobei bei letzteren die hohe Nebenwirkungsrate beachtet werden muss (Seow et al., 2008) und Glukokortikoide deshalb zur Aufrechterhaltung der Remission nicht geeignet sind (Kuenzig et al., 2014). Um Glukokortikoide einzusparen ist in diesem Szenario auch der frühe Einsatz von anti-TNF α -AK möglich, vor allem beim steroid-refraktären, -abhängigen oder -intoleranten Patienten (G. R. D'Haens et al., 2011).

Schwere Erkrankungsaktivität im terminalen Ileum

Bei starker Entzündung fällt die erste Wahl zur Remissionsinduktion auf systemisch wirkende Steroide wie Prednisolon oder Hydrocortison (Gomollon et al., 2016). Als Zweitlinientherapie eignen sich anti-TNF α -AK, die bei schwerer Erkrankung und Wirkungslosigkeit der Erstlinientherapie, nachweislich anhaltendes

Therapieansprechen ermöglichen (Lichtenstein, Hanauer, et al., 2009; Lichtenstein, Yan, Bala, & Hanauer, 2004; Stidham et al., 2014). Auch hier etabliert sich der Gedanke, mithilfe von Prädiktoren einen solch schweren Krankheitsverlauf frühzeitig vorauszusagen und somit einen frühzeitigen Einsatz von Biologika zu rechtfertigen (Baert, Caprilli, & Angelucci, 2007). Bei lokalisierten Prozessen und Wirkungslosigkeit der medikamentösen Therapie sollte auch eine chirurgische Intervention in Betracht gezogen werden (Gionchetti et al., 2016; Schlüssel et al., 2016).

Colitis

Bei leichter bis mäßiger Entzündungsaktivität sind initial Sulfasalazine wirksam (Summers et al., 1979), wobei ein relativ hohes Nebenwirkungspotenzial bei 30% der Patienten zum Abbruch der Therapie führt und daher ineffizient ist (Preiss et al., 2014). Überlegen ist der initiale Einsatz systemisch wirksamer Glukokortikoide (Summers et al., 1979), insbesondere bei hoher Entzündungsaktivität. Bei Therapieversagen und zur Erhaltungstherapie werden steroideinsparende anti-TNF α -AK empfohlen sowie der Integrin-Inhibitor Vedolizumab, der vor allem bei Nichtansprechen auf anti-TNF α -AK wirksam sein kann (Mosli & Feagan, 2013; W. J. Sandborn et al., 2013).

Befall von Dünndarm und oberem Gastrointestinaltrakt

Initial kommen systemisch Steroide zum Einsatz. Da diese Patientengruppe aber einem größeren Risiko unterliegt, einen schwereren und komplikationsreicheren Verlauf zu entwickeln (Turner & Griffiths, 2007), sollte eine rasche Eskalation mittels des Einsatzes von anti-TNF α -AK, Azathioprin oder 6-Mercaptopurin im Sinne einer kombinierter Immunsuppression erwogen werden, insbesondere wenn weitere Risikofaktoren vorliegen (De Cruz, Kamm, Hamilton, Ritchie, Krejany, Gorelik, Liew, Prideaux, Lawrance, Andrews, Bampton, Jakobovits, et al., 2015; De Cruz, Kamm, Prideaux, Allen, & Desmond, 2012; Regueiro, Kip, Baidoo, Swoger, & Schraut, 2014). Zusätzlich werden bei Befall des oberen Gastrointestinaltraktes Protonenpumpeninhibitoren (PPI) eingesetzt (Gomollon et al., 2016).

1.8.2 Chirurgische Verfahren

Aufgrund des diskontinuierlichen Befalls des gesamten Gastrointestinaltrakts stellt der Morbus Crohn eine sehr tückische Erkrankung dar, die jederzeit an unterschiedlichsten Lokalisationen aufflammen kann. Daher ist man zurückhaltend beim Ergreifen chirurgischer Maßnahmen (Heuman, Boeryd, Bolin, & Sjodahl, 1983). Die Operationshäufigkeit korreliert dabei mit der Lokalisation und der Krankheitsdauer. Der progressive Verlauf führt dazu, dass nach 20 Jahren 75 % der Patienten an Stenosen oder Fisteln leiden (Cosnes et al., 2011). 60-80 % der MC-Patienten werden sich innerhalb von 20 Jahren einer chirurgischen Intervention unterziehen müssen (Cosnes et al., 2011; Mekhjian et al., 1979; Sands et al., 2003), was die Graphik in Abb. 5 veranschaulicht.

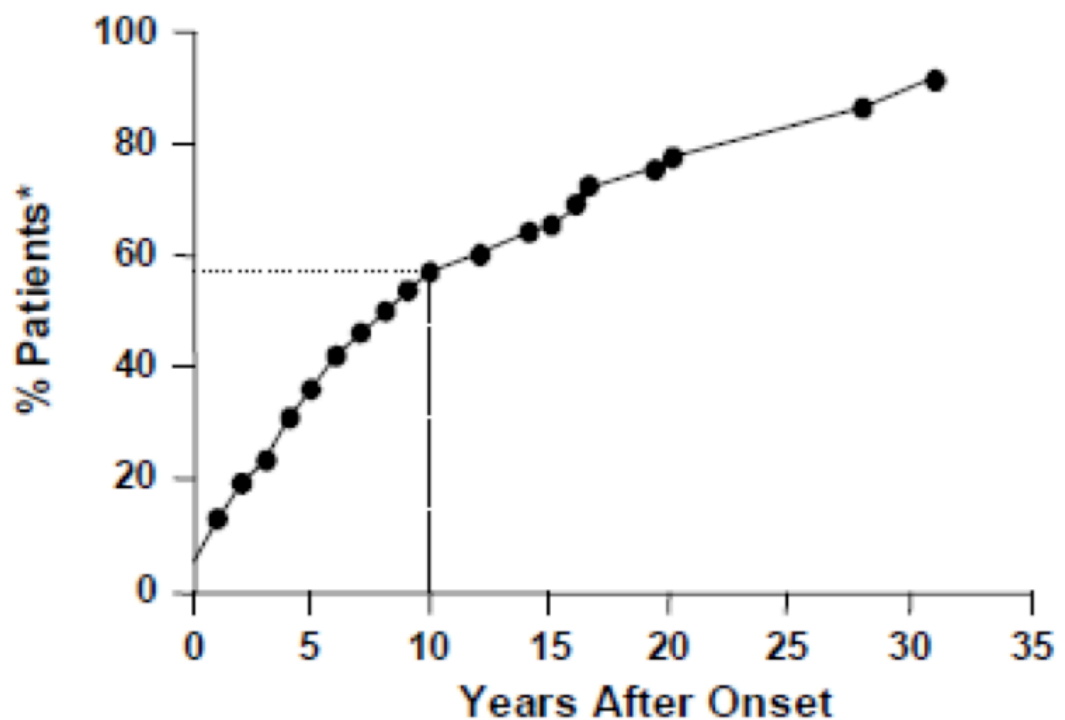


Abb. 5: kumulatives Risiko für Operationen bei MC aus (Mekhjian et al., 1979)

Operationsindikationen sind (Garcia, Persky, Bonis, & Topazian, 2001; Schlussek et al., 2016):

- Fulminante Verläufe
- Therapieresistente Fisteln und Strikturen oder Obstruktionen
- Abszesse
- Komplexe perianale Fisteln
- Prophylaxe eines Kolonkarzinoms oder hochgradige Dysplasie

Stenosen stellen hierbei die Hauptindikation für chirurgische Interventionen dar (Latella et al., 2013; Van Assche et al., 2003). Das Risiko für chirurgische Eingriffe erhöht sich durch Risikofaktoren (Bernell, Lapidus, & Hellers, 2000) wie Rauchen, penetrierendes und strikturierendes Krankheitsverhalten, frühzeitige Notwendigkeit für Steroide (Peyrin-Biroulet, Harmsen, et al., 2012) oder Thiopurine (Lakatos et al., 2012), Dünndarmbefall (Lazarev et al., 2013) und junges Alter bei Erstdiagnose. Patienten mit einer isolierten Manifestation im terminalen Ileum haben ein Risiko von 90 % im Verlauf ihrer Erkrankung operiert zu werden (Bemelman & Allez, 2014; Cullen et al., 2007; Farmer et al., 1985). In diesen Fällen wird – nach initial medikamentöser Therapie – frühzeitig eine chirurgische Intervention erwogen (Gionchetti et al., 2016), denn bei isoliert obstruierender Symptomatik kann eine Resektion effizient die Symptome lindern (Bemelman & Allez, 2014; Solem et al., 2005).

Dabei kommt es allerdings bei ca. 50 % der Patienten zu Rückfällen (Nordgren, Fasth, Oresland, & Hultén, 1994; Weston et al., 1996). Insgesamt liegt die postoperative Rückfallrate bei 61 % nach 10 Jahren (Gionchetti et al., 2016). Höhere Rückfallraten sind beispielsweise mit Rauchen (De Cruz, Kamm, Hamilton, Ritchie, Krejany, Gorelik, Liew, Prideaux, Lawrance, Andrews, Bampton, Gibson, et al., 2015; Reese et al., 2008), vorangegangenen Operationen oder penetrierender Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose (Greenstein et al., 1988) assoziiert (Bernell et al., 2000). Dahingegen kann das Risiko reduziert werden, indem eine medikamentöse Prophylaxe mit Thiopurinen (G. R. D'Haens et al., 2008; Peyrin-Biroulet et al., 2009) oder anti-TNF α -AK (Regueiro et al., 2014; Savarino et al., 2013; Singh et al., 2015; Sorrentino et al., 2010) vorgenommen wird.

Aufgrund der hohen Rezidivgefahr sollten extensive Resektionen vermieden werden (Heuman et al., 1983), sonst besteht die Gefahr des sogenannten Kurzdarmsyndroms (De Cruz et al., 2012). Die Strikturoplastik ist eine darmerhaltende und sichere Alternative zur chirurgischen Resektion (Reese et al., 2007; Yamamoto, Fazio, & Tekkis, 2007), die hauptsächlich zur Beseitigung kurzer (< 10 cm) Stenosen im Dünndarm angewendet wurde, aber mittlerweile auch bei längeren Stenosen gute Resultate zeigt (Campbell, Ambe, Weaver, Marcus, & Cagir, 2012).

Bei einer Colitis sind operative Eingriffe in 50 % der Fälle nötig (C. N. Bernstein et al., 2012). Je nach Ausdehnung werden Segmentresektionen (Martel, Betton, Gallot, & Malafosse, 2002; Tekkis et al., 2006) oder Resektionen des gesamten Kolons, mit oder ohne Mitnahme des Rektums (P. Andersson, Olaison, Bodemar, Nystrom, & Sjodahl, 2002; P. Andersson, Olaison, Hallbook, & Sjodahl, 2002; Longo, Ballantyne, & Cahow, 1988) vorgenommen. Entsprechend ist die Anlage eines ileoanal Pouches möglich, bei dessen Versagen oder anderen Kontraindikationen jedoch die Anlage eines künstlichen Darmausgangs (Ileostoma) notwendig wird (Fazio et al., 2013; Sagar & Pemberton, 2012).

Bei milder Stenosierung, im Colon oder auch im terminalen Ileum kann eine endoskopische Ballon-Dilatation erfolgreich sein, um chirurgische Eingriffe zu verzögern (Breysem et al., 1992; Hassan et al., 2007; Thienpont et al., 2010).

Darüber hinaus besteht bei therapieresistenten, komplexen Fistelsystemen auch die Möglichkeit der temporäre Anlage eines Ileostomas und somit Ruhigstellung der entzündlichen Darmareale (Friedmann & Blumberg, 2012; Gionchetti et al., 2016). Es gilt jedoch zu beachten, dass in den letzten Jahren mit dem Wandel der medikamentösen Möglichkeiten das Auftreten von Operationsereignissen deutlich zurückgegangen ist, wie eine Kohortenstudie von 1979 bis 2011 zeigen konnte (Rungoe et al., 2014).

1.8.3 Therapiestrategien im Wandel - ein Ausblick

Das unberechenbare Krankheitsbild mit seinem dynamischen Verlauf stellt den Kliniker und seinen Patienten vor die Herausforderung, mithilfe des aktuellen Stands der Forschung die individuell beste Strategie zu erarbeiten. Eine optimale Therapiestrategie gibt es nicht und viele Fragen werden noch kontrovers diskutiert (Trinquart, Attiche, Bafeta, Porcher & Ravaud, 2016).

Ist die Mukosaheilung das ultimative Therapieziel für alle Patienten?

Das Konzept der *deep remission* mit vollständig abgeheilter Schleimhaut, Abwesenheit klinischer Symptome und normwertigen Entzündungswerten (Colombel et al., 2010; Zallot & Peyrin-Biroulet, 2013) konnte in der EXTEND Studie mit weniger Rückfällen und Hospitalisierungen im Vergleich zu Mukosaheilung allein sowie einer verbesserten Lebensqualität und gesteigerter Aktivität im privaten und beruflichen Umfeld assoziiert werden (Colombel et al., 2014).

Die positiven Effekte auf das Langzeit-Outcome, die schon durch die Mukosaheilung allein erreicht werden können, lassen vermuten, dass hier ein Schlüssel zum kausalen Therapieansatz liegt und dass der natürliche Krankheitsverlauf positiv verändert werden kann (Allen & Peyrin-Biroulet, 2013; Peyrin-Biroulet et al., 2011). Ebenso zeigt sich mit dem Abheilen der intestinalen Schleimhaut auch ein Rückgang intra-epithelialer Neoplasien (Neurath & Travis, 2012), was die Wichtigkeit dieses Therapieziels unterstreicht.

Eine große Limitation der Mukosaheilung besteht hauptsächlich in ihrer unklaren Definition, was ein großes Problem hinsichtlich der Vergleichbarkeit von Studien darstellt (Osterman, 2013). Ebenso korreliert die endoskopische Aktivität oft nicht mit dem klinischen Wohlbefinden (Baars et al., 2012), sodass beispielsweise beschwerdefreie Patienten hohe endoskopische Aktivitätsindices aufweisen können.

Uneinigkeit besteht, ob Mukosaheilung als ultimates Therapieziel auch für diese Patienten gelten soll, bzw. ob die zur Evaluation der Schleimhautaktivität notwendigen Kontrollendoskopien bei Patienten in klinischer Remission vertretbar sind (Allen & Peyrin-Biroulet, 2013).

Trotz allem besteht der allgemeine Konsens, dass für jene Patienten, die klinisch symptomatisch sind, die alleinige Symptomkontrolle nicht mehr das Ziel der Therapie sein kann, sondern das Erreichen einer *deep remission* zur Modifikation des natürlichen und selbst-destruktiven Krankheitsprozesses angestrebt werden sollte (Allen & Peyrin-Biroulet, 2013; P. Rutgeerts, 2003).

Welche Therapeutika sind geeignet, um dieses Ziel zu erreichen?

Als sog. *disease-modifying anti-inflammatory bowel disease drugs* (DMAIDs) werden jene Medikamente bezeichnet, die effizient Mukosaheilung induzieren und erhalten können, also potentiell dazu in der Lage sind, in den krankheitsbestimmenden Entzündungsprozess kausal einzugreifen. Dazu zählen hauptsächlich die anti-TNF α -AK Infliximab und Adalimumab sowie das Thiopurin Azathioprin (Allen & Peyrin-Biroulet, 2013; Feagan et al., 2012; P. Rutgeerts, 2003), wobei am effektivsten und zugleich umstrittensten die Kombination beider Substanzklassen ist (Colombel et al., 2010).

Als Monotherapie scheint, bei insgesamt vergleichbarer Wirkung, eine leichte Überlegenheit von Infliximab gegenüber Adalimumab und Certolizumab Pegol zu bestehen (Hazlewood et al., 2015; Singh et al., 2016; Stidham et al., 2014).

Letzten Endes sind das Patientenumfeld und die individuelle Präferenz für die Wahl des Agens entscheidend (Trinquart et al., 2016). Im Falle eines Wirkverlusts (Danese et al., 2015) kann eine Remissions-Reinduktion durch den Wechsel („Switch“) der Antikörper erfolgen (Gisbert, Marin, McNicholl, & Chaparro, 2015; Van Assche et al., 2012) oder durch die Kombination mit dem Integrin-Inhibitor Vedolizumab (Hirten, Longman, Bosworth, Steinlauf, & Scherl, 2015).

Welche Therapiestrategie ist zielführend oder was ist der optimale Zeitpunkt für die Einleitung einer Biologika-Therapie?

Mukosaheilung stellt einen prädiktiven Wert für ein verbessertes klinisches Outcome dar und der Gewinn ist umso größer, je früher diese erreicht wird (Feagan et al., 2012). Im Frühstadium der Erkrankung scheinen die DMAIDS außerdem effektiver zu wirken als im vorangeschrittenen Stadium (Allen & Peyrin-Biroulet, 2013; Schreiber et al., 2010). Als Schlussfolgerung daraus besteht der Trend zu intensivierten Therapieschemata, um frühzeitig modulierend in den Krankheitsprozess eingreifen und spätere Komplikationen zu vermeiden (Allen & Peyrin-Biroulet, 2013). Davon sollen vor allem jene Patienten profitieren, bei denen mit einem komplizierteren Verlauf zu rechnen ist (Baumgart & Sandborn, 2012; Peyrin-Biroulet, Billioud, et al., 2012).

Verfechter dieser frühen Intervention befürworten den frühen Einsatz potenter Medikamente wie Biologika, weil der zu erwartenden Krankheitsverlauf am effektivsten im Frühstadium durch die DMAIDS positiv modulierbar ist (Baert et al., 2010; Colombel et al., 2015; Colombel et al., 2011; Feagan et al., 2012). Sind die Schäden an der Schleimhaut erst einmal gesetzt, dann sind der Remissionserhalt und die langfristige Reduktion von Komplikationen, auch durch die potentesten Therapeutika, schwierig. Allen et al. beziffert das „*Window of opportunity*“, indem eine frühzeitige Intervention mit DMAIDS die größten Effekte zeigt, auf 18 Monate (siehe Abb. 6).

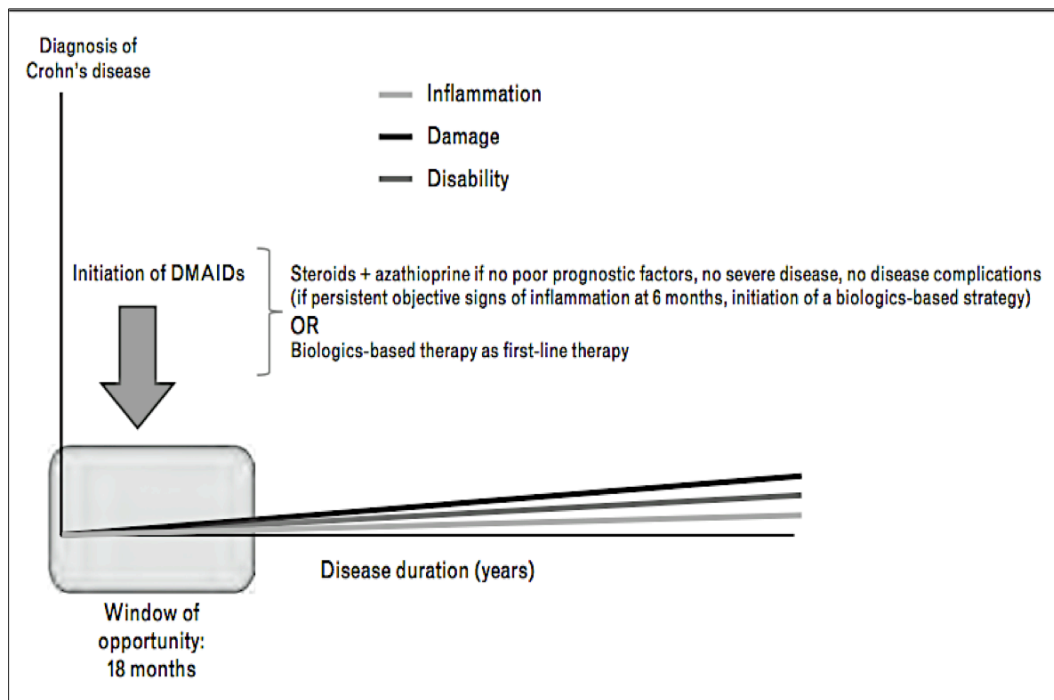


Abb. 6: Window of opportunity aus(Allen & Peyrin-Biroulet, 2013)

Diesen Gedanken aufgreifend untersuchten D'Haens et al. die Effektivität einer frühen Intervention mit kombinierter Immunsuppression mit IFX und AZA im Vergleich zum herkömmlichen *Step-Up*-Regime. Sie konnten zeigen, dass therapienaive Patienten vom *Top-Down*-Ansatz profitierten, da sie deutlich schneller in klinische und endoskopische Remission gelangten, bei gleichzeitig schnellerem Rückgang der CRP-Konzentrationen und niedrigeren CDAI-Scores. Außerdem zeigten sich ein steroidsparender Effekt und deutlich weniger und spätere Rezidive bei insgesamt vergleichbarem Nebenwirkungspotenzial (G. D'Haens et al., 2008). Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass in dieser Studie erreichte Remissionsraten höher waren, als in anderen Studien, bei denen IFX erst später hinzugegeben wurde (Hanauer et al., 2002; P. Rutgeerts et al., 1999), was wieder für den frühen Einsatz im „*Window of opportunity*“ spricht.

Es ist umstritten, ob die „*Top-down*“-Strategie für alle Patienten adäquat ist oder ob die konventionelle, schrittweise Eskalation hinsichtlich potentieller Nebenwirkungen zumindest für Patienten mit niedrigerem Risikoprofil sinnvoller ist (Hanauer, 2003; Su, Lichtenstein, Krok, Brensinger, & Lewis, 2004). Ein Kompromiss, der sich in diesem Zusammenhang ergeben hat ist ein „akzeleriertes *step-up* Regime“, bei dem eine Therapieeskalation zügig durchgeführt wird (Allen & Peyrin-

Biroulet, 2013; Gomollon et al., 2016), unter der Beachtung, dass eine Erstlinientherapie mit anti-TNF α -AK Risikopatienten und komplikationsreichen Verläufen vorbehalten bleiben sollte, während bei milder Erkrankung und niedrigem Risikoprofil Kortikosteroide und Thiopurine initial verwendet werden sollten (Van Assche et al., 2010; Zallot & Peyrin-Biroulet, 2012). Es gilt also, Patienten mit einem höherem Risiko für fulminante Verläufe herauszufiltern und entsprechend zu intervenieren, ohne dabei andere Patienten zu übertherapieren (Su et al., 2004). Eben diese Identifizierung der Hochrisikopatienten bleibt, trotz aktuell identifizierter Prädiktoren, schwierig (Zallot & Peyrin-Biroulet, 2012).

Die nächste Frage, die sich stellt ist, ob eine kombinierte Immunsuppression in Erwägung gezogen werden sollte. Diese ist laut der SONIC-Studie nachweislich wirksamer, als eine alleinige Therapie mit IFX oder AZA, um eine steroidfreie Remission zu induzieren und aufrechtzuerhalten (Colombel et al., 2010; Hazlewood et al., 2015). Ihr Einsatz muss aber mit dem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen und Infektionen abgewogen werden (Melmed et al., 2010; Osterman et al., 2015; Osterman et al., 2014).

Welche ist die optimale Therapiedauer?

Die meisten Kliniker sind der Überzeugung, dass eine Langzeitbehandlung notwendig ist, um Rückfälle zu vermeiden (Talley et al., 2011). So zeigte der STORI-trial (Louis et al., 2012), dass bei Absetzten von anti-TNF α -AK ein Drittel aller Patienten innerhalb von 12 Monaten rückfällig wird.

Es bleibt schwierig vorherzusagen, welche Patienten ohne anti-TNF α -AK ein geringes Rückfallrisiko hätten und damit von einer Therapiepause profitieren könnten, allerdings bleibt die Option der Reinduktion, welche in 80 % der Fälle gelingt (Gisbert, Marin, & Chaparro, 2016).

Wird schlussendlich eine Erhaltungstherapie angestrebt, sollte sie zum wirksameren Remissionserhalt in regelmäßigen Abständen erfolgen (Danese et al., 2015). Zudem kann durch eine Therapie *on-demand* ein Wirkverlust (Fidder et al.,

2009) und Antikörperbildung gegen den Wirkstoff riskiert werden (Hanauer et al., 2004; P. Rutgeerts, Feagan, et al., 2004).

Aktueller Konsens ist, dass ein Absetzen der Therapie bei Patienten versucht werden kann, die mukosale Heilung aufweisen und bei denen kein Hinweis auf sonstige entzündliche Aktivität besteht (G. R. D'Haens et al., 2011). Generell kann aber derzeit keine eindeutige Therapieempfehlung gegeben werden. Das Abwägen einer Fortführung der Therapie gegen mögliche Nebenwirkungen muss zusammen mit dem Patienten erfolgen, um ein passendes Konzept zu erarbeiten.

2. Ziele der Arbeit

Die steigende Inzidenz (Cosnes et al., 2011) des Morbus Crohn erfordert eine vertiefte Auseinandersetzung mit dem klinischen Management dieser Erkrankung und die Erarbeitung klarer Therapierichtlinien. Diese sind im Rahmen der Leitlinien (Gomollon et al., 2016) zwar vorgegeben, verfügen aber aufgrund des heterogenen und unvorhersehbaren Krankheitsverlaufs jedoch über Limitationen, zumal das vielfältig beeinflusste Krankheitsbild individuell und personalisiert anzugehen ist. Aufgrund dessen befinden sich sowohl Therapie-Regime als auch primäre Therapieziele in einem ständigen Wandel.

Während die alleinige Symptomkontrolle über lange Zeit das primäre Therapieziel darstellte, hat man mittlerweile durch die therapeutischen Möglichkeiten, welche vor allem die Biologika mit sich brachten, festgestellt, dass die Reparatur der durch chronische Entzündungsprozesse entstandenen Schäden der intestinalen Schleimhaut zu einer nachhaltigeren Remission führt (G. R. D'Haens et al., 2011). Diese sog. „Mukosaheilung“ scheint Grundvoraussetzung für die Kontrolle des Entzündungsgeschehens zu sein, weshalb man sich durch sie erhofft, kausal den natürlichen Krankheitsverlauf aufzuhalten oder verlangsamen zu können und irreparablen Strukturschäden vorzubeugen (Allen & Peyrin-Biroulet, 2013). Nachweislich geht damit die Reduktion von Komplikationen, Hospitalisierungen sowie Operationen einher (Osterman, 2013; Peyrin-Biroulet et al., 2011; Schnitzler et al., 2009b), sodass neben der Symptomkontrolle vorrangig auch ein präventiver Aspekt besteht.

Der Begriff der *deep remission* wurde schlussendlich als erweitertes Therapieziel geprägt. Darunter wird sowohl die endoskopische Remission (Mukosaheilung) als auch die klinische Remission und die Abwesenheit jeglicher Entzündungsparameter verstanden (Colombel et al., 2014; Zallot & Peyrin-Biroulet, 2013). Durch Modulation des natürlichen destruktiven Krankheitsverlaufs wird von diesem Konzept ein positives Langzeit-Outcome für den Patienten und die Wiederherstellung seiner Lebensqualität erhofft (Allen & Peyrin-Biroulet, 2013).

Uneinig ist man sich bislang über die optimale Vorgehensweise, um *deep remission* zu erreichen und dann auch zu erhalten. Eine bahnbrechende prospektive Studie von D'Haens et al., die 2008 im Lancet Journal veröffentlicht wurde, konnte einen signifikant besseren Effekt einer frühzeitigen Immunsuppression gegenüber konservativen Therapien bezüglich Remissionsinduktion und -Erhalt zeigen. Sie läutete damit einen Paradigmenwechsel ein, denn ihre Ergebnisse zeigten, dass eine aggressivere, präventive „*Top-Down*“- Strategie mit frühem Einsatz der potenten Biologika und Thiopurine selbst bei schwer erkrankten und therapierefraktären Patienten erfolgsversprechend ist (G. D'Haens et al., 2008).

Mit ihrem präventiven Aspekt, durch frühzeitige Mukosaheilung positiv auf den natürlichen Krankheitsverlauf einzuwirken, steht sie der konservativen, symptomorientierten *Step-Up*-Therapie gegenüber. Kritiker der *Top-Down*-Strategie befürchten eine Übertherapie jener Patienten, die nur ein geringes Risiko für komplikationsreiche Verläufe aufweisen sowie eine unnötige Konfrontation mit Nebenwirkungen der Immunsuppression. Entsprechend wird auch über den generellen Nutzen einer *deep remission* als ultimatives Therapieziel für **alle** Patienten debattiert (Allen & Peyrin-Biroulet, 2013).

Deshalb die frühzeitige Immunsuppression mit Biologika und Thiopurinen nach wie vor Risikopatienten sowie schweren und/oder fistulierenden Verläufen vorbehalten. Jedoch besteht auch weiterhin die Schwierigkeit, eben diese Risikopatienten herauszufiltern, denn trotz wachsenden Verständnisses über die molekularen Mechanismen und ätiologischen Zusammenhänge der Erkrankung, bleibt der Verlauf unvorhersehbar. Somit existiert ein Spannungsfeld zwischen leitliniengerechter und patientenindividuell angepasster Medizin, was eine fortwährende Auseinandersetzung mit der **optimalen Therapie** erfordert und den Wandel vorantreibt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, in Anlehnung an die Ergebnisse der von D'Haens, Ochsenkühn und anderen durchgeführten prospektiven *Top-Down*-Studie (D'Haens et al., 2008) sowie weiteren darauffolgenden Studien zum Thema *early intervention* (Colombel et al., 2015; Colombel et al., 2014; G. D'Haens et al., 2008; Hanauer,

2003; Khanna et al., 2015; Kim et al., 2016; Safroneeva et al., 2015) den Effekt einer frühen Intervention mit anti-TNF α -AK retrospektiv zu evaluieren.

Die Arbeitshypothese lautet, dass Patienten, die früh nach Erstdiagnose (ED) mit anti-TNF α -AK behandelt wurden, eher eine mukosale Heilung erreichen und weniger resezierende Operationen benötigen als Patienten, die nach dem herkömmlichen *Step-Up*-Regime behandelt wurden. Neben den Erkenntnissen der erwähnten *Top-Down*-Studie waren auch Beobachtungen im klinischen Alltag Grundlage dieser Hypothese.

In zwei spezialisierten CED-Zentren in München stand einem älteren, über einen langen Zeitraum therapierten Patientenkollektiv, ein jüngeres, neu diagnostiziertes Patientenkollektiv gegenüber. In beiden Kollektiven fanden sich Risikopatienten oder Patienten mit schweren Verläufen, die nach aktuellem Konsens für eine frühe Biologika-Intervention infrage kommen. Es bestand der Eindruck, dass das jüngere Kollektiv, das nach modernen Richtlinien therapiert wurde, eher eine Mukosaheilung erzielte und weniger operative Interventionen aufwies, als das ältere Patientenkollektiv.

Anhand der Prävalenz mukosaler Heilung und resezierender operativer Ereignisse sollte daher die Effizienz einer frühzeitigen Biologika-Intervention analysiert und damit die Beobachtungen aus dem klinischen Alltag überprüft werden.

Die vorliegende Arbeit soll zur derzeitigen Diskussion über den angemessenen Zeitpunkt einer Therapieintensivierung bei Patienten mit schweren Krankheitsverläufen oder bestimmten Hochrisikomerkmale beitragen. Während im klinischen Alltag diese Entscheidung anhand des dynamischen und uneinheitlichen Verlaufs des Morbus Crohn meist individuell gefällt wird, wird in dieser Arbeit eine frühe Intervention in den Fokus gerückt und ihre Vor- und Nachteile im Vergleich zu anderen Therapieformen beleuchtet.

3. Materialien und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Von Februar bis November 2015 wurden in der Ambulanz für Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) in Großhadern 1077 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erfasst, sowie weitere 232 Patienten im Crohn- und Kolitis-Zentrum des ISAR Klinikums in München. Die Patienten wurden in einem Zeitraum zwischen 2007 und 2015 behandelt. Genauer untersucht werden sollte die Auswirkung der anti-TNF α -AK-Therapie auf Patienten mit Morbus Crohn, wofür schlussendlich 450 Patienten mit Morbus Crohn in einer retrospektiven Analyse erfasst werden konnten. Um darzustellen, inwieweit die Wahl des Zeitpunkts der Biologika-Gabe einen Einfluss auf den Therapieerfolg ausübt, wurden zwei Patientengruppen definiert. Patienten der Gruppe „späte Intervention“ (SI) sind später als 24 Monate nach Erstdiagnose mit anti-TNF α -AK in Kontakt gekommen. Dem gegenüber standen Patienten, die schon innerhalb von 24 Monaten nach Erstdiagnose mit anti-TNF α -AK therapiert wurden und somit der Gruppe „frühe Intervention“ zugeordnet wurden.

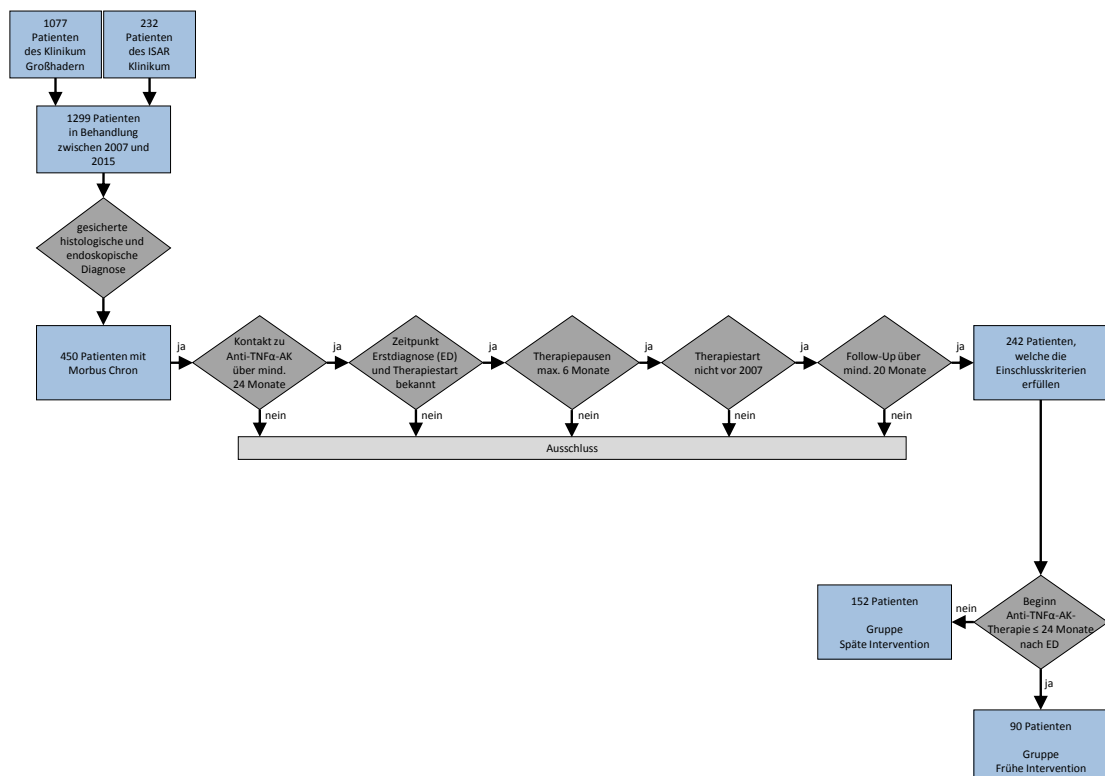


Abb. 7: Flow Chart zur Darstellung der Eingrenzung des Patientenkollektivs

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns mit zwar großen, jedoch sehr unvollständigen Datensätzen, wurden folgende Einschlusskriterien definiert, um Homogenität in den Gruppen zu schaffen und den Bias möglichst gering zu halten:

- eine gesicherte histologische und endoskopische Diagnose
- der stattgehabte Kontakt zu anti-TNF α -AK von mindestens 24 Monaten
- Vorhandensein Datum der Erstdiagnose und Datum des Starts der anti-TNF α -AK-Therapie, um die Patienten einer der beiden Gruppen zuordnen zu können
- Keine Therapiepausen und anderweitige Unterbrechungen über mehr als sechs Monate innerhalb des Beobachtungszeitraums
- Die anti-TNF α -AK-Therapie sollte nach 2007 begonnen worden sein, da in Deutschland vor diesem Zeitpunkt Infliximab nur im Rahmen von Studien als Induktionstherapie und dann *on-demand* verabreicht wurde oder zur Überbrückung bei der Umstellung auf eine andere immunsuppressive Therapie. Unser Kriterium war aber eine kontinuierliche Langzeitgabe mit Induktionsschema und remissionserhaltender Therapie, bei der das Infusionsintervall Schwankungen zwischen 2 - 10 Wochen aufweisen kann
- Für eingeschlossene Patienten musste ein *Follow-Up* unter anti-TNF α -AK-Therapie von mindestens 20 Monaten bestehen.
- Die Daten der durchgeführten Darmresektionen wurden berücksichtigt, sofern sie im Zeitraum des Follow-Ups von 24 Monaten nach Start lagen.
- Die Daten der durchgeführten Endoskopien wurden berücksichtigt, sofern sie im Zeitraum des Follow-Ups von 24 Monaten nach Start lagen.

Schlussendlich haben 152 Patienten in der Gruppe „späte Intervention“, und 90 Patienten in der Gruppe „frühe Intervention“ die erforderlichen Kriterien erfüllt und wurden im Rahmen von sieben Fragestellungen weiter analysiert:

1. Wie unterscheiden sich die beiden Vergleichsgruppen hinsichtlich der Patientencharakteristika in der Ausgangssituation?
2. Kann durch frühe Intervention häufiger eine endoskopische Remission erreicht werden?
3. Kann durch frühe Intervention häufiger eine klinische Remission erreicht werden?

4. Kann durch frühe Intervention die Operationsrate gesenkt werden?
5. Besteht ein Einfluss der Patientencharakteristika auf das Therapieziel Mukosaheilung?
6. Besteht ein Einfluss der Zielvariablen Mukosaheilung und Operationshäufigkeit untereinander?
7. Besteht ein Einfluss von Art und Anzahl der eingesetzten Antikörper auf das Therapieoutcome?

Design der retrospektiven Analyse

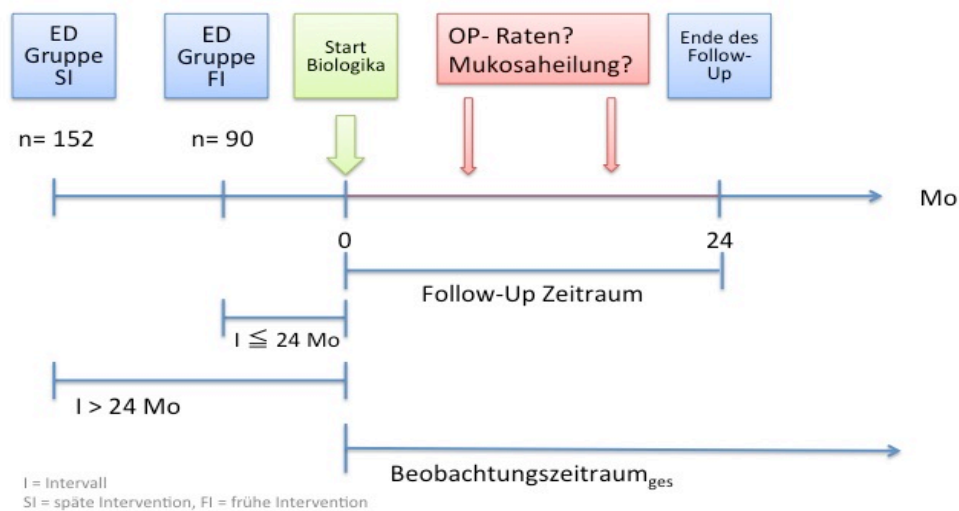


Abb. 8: Schematische Darstellung des Designs der vorliegenden retrospektiven Analyse.

3.2. Datenbasis

Patientendaten, Krankheitsverlauf und Befunde wurden den Krankenakten der CED-Ambulanz Großhadern entnommen. Bezüglich der Patienten des ISAR Klinikums konnte auf die elektronische Krankenakte und die darin archivierten, mitgebrachten Befunde der Patienten zurückgegriffen werden. Fehlende Informationen wurden, sofern möglich, durch persönliche Befragung der Patienten vervollständigt.

3.2.1 Auswertung der schriftlichen und elektronischen Krankenakten

Beobachtungszeitraum der Studie (*Follow-Up*)

Um vergleichbare Aussagen hinsichtlich der Unterschiede in beiden Gruppen treffen zu können, wurde der Beobachtungszeitraum auf 24 Monate ab Start der anti-

TNF α -AK-Therapie reduziert. Alle Patienten, die der finalen Analyse unterlagen, mussten dieses Kriterium erfüllen. Ein längerer Beobachtungszeitraum wäre wünschenswert, aber derzeit aufgrund der noch recht geringen Anzahl von Patienten mit einer frühen Intervention nicht realisierbar.

Gesamter Beobachtungszeitraum

Während in dieser Arbeit Untersuchungsergebnisse verglichen wurden, die innerhalb eines gemeinsamen Zeitraums von 24 Monaten lagen, sind die meisten Patienten darüber hinaus beobachtet worden, wobei mit November 2015 die Beobachtung beendet wurde. Hierbei gesammelte Daten sollen nicht zuletzt als Ausblick für weiterführende prospektive Studien über das Kollektiv der frühen Intervention dienen.

Anamnesedaten

Der Patientennamen wurde mittels Nummerierung verschlüsselt. Anhand des Geburtsdatums und Datums bei Erstdiagnose konnte das Alter bei Erstdiagnose errechnet werden, sowie das aktuelle Alter und die gesamte Erkrankungsdauer.

Medikamentenanamnese

Es wurde dokumentiert, ob die Patienten eine bisherige Medikation mit 5-ASA, Glukokortikoiden, Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Methotrexat erhalten hatten und wie lange diese als Begleitmedikation zu den anti-TNF α -AK dienten. Außerdem wurde dokumentiert, ob beim letzten *Follow-Up* eine Monotherapie mit anti-TNF α -AK gegeben wurde oder unterstützend andere Immunsuppressiva eingenommen wurden. Nebenwirkungen wurden ebenfalls untersucht, wobei sich leider eine sehr lückenhafte Dokumentation mit unzureichendem Datensatz zeigte, sodass auf eine weitere Analyse verzichtet werden musste.

Informationen zur anti-TNF α -AK-Therapie

Das Datum des Erstkontakts mit anti-TNF α -AK erlaubte die Errechnung des verstrichenen Zeitintervalls von Erstdiagnose bis Start der Therapie. Anhand der vorangehenden Endoskopie oder der dokumentierten Anamnese wurde ersichtlich, weshalb eine Therapieeskalation mittels anti-TNF α -AK eingeleitet wurde. Gründe

für einen Therapieabbruch wurden dokumentiert. Ebenso wurde dokumentiert, ob im Verlauf ein Wechsel eines Antikörperpräparates auf ein anderes stattfand.

Endoskopien

Um den Therapieerfolg nicht nur anhand der Anzahl operativer Eingriffe unter anti-TNF α -AK zu beurteilen, wurden zwei Endoskopien in der Patientengeschichte festgehalten. Die erste Kolo- oder Gastroskopie erfolgte vor Intervention mit anti-TNF α -AK und diente der Bestandsaufnahme. Hierbei wurde die Indikation zur Therapieeskalation gestellt sowie Stenosen und Grad der Entzündung dokumentiert. Vergleichend diente eine weitere Kontrollkoloskopie nach einem Median von 14 Monaten der Erfolgsdokumentation. Anhand der endoskopischen und histologischen Befunde wurde das Ansprechen der Dün- und Dickdarmschleimhaut im Sinne einer mukosalen Heilung sowie das Vorliegen von Fisteln oder Stenosen bewertet.

Operationen

Für jeden Patienten wurde die genaue Anzahl an Operationen dokumentiert, die mithilfe der Operationsberichte auch zeitlich eingeordnet werden konnten. Dabei wurde zwischen darmresezierenden und nicht-resezierenden Operationen unterschieden, sowie zwischen Operationen vor und nach Beginn der anti-TNF α -AK-Therapie. Aufgrund des eingeschränkten *Follow-Up* Zeitraums von 24 Monaten, wurden nur jene Operationen berücksichtigt, die ebenfalls in diesem Zeitraum lagen. Dokumentiert wurde hierbei auch, ob es sich um „Re-Operationen“ handelt.

3.3 Zielvariablen

Ziel dieser Arbeit ist es, die Effizienz einer frühen Intervention mit anti-TNF α -AK gegenüber einer späten Intervention zu analysieren. Die Häufigkeit notwendiger operativer Eingriffe stellt somit eine der Zielvariablen dieser Arbeit dar, da untersucht werden sollte, ob durch die frühzeitige Intervention die Operationsrate gesenkt werden kann.

Daneben spielen das endoskopische und klinische Ansprechen auf diese Therapieform im Sinne einer *deep remission* eine wesentliche Rolle. Nach Allen & Peyrin-Biroulet (2013) handelt es sich bei der *deep remission* um eine kombinierte klinische, endoskopische Remission mit Abwesenheit von Entzündungsmarkern (CRP). Während die Datenlage für die Evaluation der Biomarker nicht ausreichte, wurden jedoch Endoskopien vor und nach Start der anti-TNF α -AK sowie regelmäßige CDAI-Bestimmungen herangezogen, um das Ausmaß an *deep remission* innerhalb der beiden Patientengruppen zu erfassen. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine frühzeitige Intervention häufiger zu endoskopischer und klinischer Remission führe.

3.3.1 Mukosaheilung

Anhand durchgeführter Koloskopien mit einem Median von 14 Monaten nach Start der anti-TNF α -AK-Therapie wurde der endoskopischen Therapieerfolg in beiden Patientengruppen beurteilt. Entsprechend der Ausführungen in der Einleitung besteht die Hoffnung, dass durch die Heilung der Mukosa die Komplikations- und Hospitalisierungsraten gesenkt werden kann (P. Rutgeerts, Van Assche, & Vermeire, 2006; Schnitzler et al., 2009a; Van Assche et al., 2009). Anti-TNF α -AK werden erfolgreich zur Induktion und zum Erhalt der Mukosaheilung eingesetzt (Allen & Peyrin-Biroulet, 2013; Danese et al., 2015). Dementsprechend wurde erwartet, dass Patienten der Gruppe „frühe Intervention“ frühzeitig von diesem Effekt profitieren und daher eher eine Mukosaheilung in der Endoskopie vorwiesen, als Patienten der Gruppe „späte Intervention“.

3.3.2 Operationshäufigkeit

Insgesamt benötigen ca. 60 - 80 % aller MC-Patienten innerhalb von 20 Jahren einen operativen Eingriff (C. N. Bernstein et al., 2012; Cosnes et al., 2011; Mekhjian et al., 1979; Sands et al., 2003). Vor allem der ileozoekale Befall erfordert bei 90 % der Patienten eine operative Intervention (Bemelman & Allez, 2014; Cullen et al., 2007; Gionchetti et al., 2016). Man erhofft sich, dass die Heilung der Darmschleimhaut entzündlichen Stenosen vorbeugt und damit weniger Operationen von Nöten sind

(Schnitzler et al., 2009a; Van Assche et al., 2009). Der Gedanke dieser Untersuchung war, dass bei Patienten mit frühzeitiger Intervention durch anti-TNF α -AK bereits im frühen Krankheitsstadium kausal in den Entzündungsprozess eingegriffen und somit ein Voranschreiten der Schleimhautveränderung verhindert und Mukosaheilung induziert wird. Folglich wäre bei diesen Patienten mit einer niedrigeren Operationsrate zu rechnen, als bei Patienten mit später Intervention.

3.3.3 Klinische Remission anhand des Crohn's Disease Activity Index (CDAI)

Der CDAI dient als diagnostisches Werkzeug um die klinische Aktivität der Erkrankung zu bewerten (Best et al., 1976). Eines der primären Ziele jeder Crohn-Therapie ist die klinische Beschwerdefreiheit und damit das Wohlbefinden des Patienten, weshalb der Index auch im Rahmen dieser Arbeit besonders relevant ist. Er wurde sowohl unmittelbar vor und nach der ersten Gabe von anti-TNF α -AK bestimmt, sowie nach 24 Monaten, also am Ende des *Follow-Up*. Es ist anzunehmen, dass Patienten mit frühzeitiger anti-TNF α -AK Intervention eher eine mukosale Heilung erreichen und dadurch weniger klinische Symptome zeigen. Es gilt zu beachten, dass die Korrelation zwischen endoskopischen Befunden und der klinischen Aktivität anhand des CDAI in einigen Studien als gering bewertet wird (Gomes, du Boulay, Smith, & Holdstock, 1986). Allerdings stellt er aktuell noch das verbeiteste Mittel zur Beurteilung der objektivierbaren individuellen Befindlichkeit der Patienten dar, weshalb er auch für den hier vorliegenden Vergleich herangezogen wurde.

3.3.4 Weitere Variablen von Interesse

Des Weiteren wurden auch die im Folgenden vorgestellten Parameter betrachtet, um ihren potenziellen Einfluss auf den Erfolg der Therapie zu analysieren:

Alter bei Erstdiagnose

Im Durchschnitt erfolgt die Erstdiagnose eines Morbus Crohn im Alter von 16 bis 30 Jahren und ein weiterer Höhepunkt zeigt sich um 50 Jahre (Cosnes et al., 2011; Kappelman et al., 2007; Polito et al., 1996). Es gibt Untersuchung, dass unter

anderem hohes Alter ein Risikofaktor für schlechteres Ansprechen der Infliximab-Therapie darstelle, wohingegen junges Alter die Ansprechrate erhöhe (S. Vermeire et al., 2002). Auf der anderen Seite ist eine Diagnose in jungen Jahren mit erhöhter Krankheitsaktivität, vermehrten Strikturen und erhöhter Operationsrate sowie einer positiven Familienanamnese assoziiert (Polito et al., 1996). Daher ist das Alter im Rahmen dieser Analyse hinsichtlich des Eintretens mukosaler Heilung und des Senkens der Operationsrate unter anti-TNF α -AK Therapie ein wichtiger Ko-Faktor.

Geschlecht

In der Literatur besteht Uneinigkeit bezüglich der Auftretenswahrscheinlichkeit von Morbus Crohn bei einem bestimmten Geschlecht, am ehesten zeigt sich eine Prädominanz bei Frauen (Calkins, Lilienfeld, Garland, & Mendeloff, 1984; Wagtmans, Verspaget, Lamers, & van Hogezaand, 2001). In mehreren epidemiologischen Studien gilt dies vor allem für Gegenden mit hoher Inzidenzrate wie Europa und Nord-Amerika. Insgesamt scheint die Erkrankungswahrscheinlichkeit unter Männern jedoch zuzunehmen (C. N. Bernstein et al., 2006; Cosnes et al., 2011; Gearry et al., 2006; Molinie et al., 2004; Wagtmans et al., 2001). Wagtmans et al. zeigte 2001 außerdem, dass Frauen im Vergleich häufiger ileozökale Resektionen benötigen und die rezidivfreie Zeit nach OP kürzer ist. Außerdem zeigen sich öfter extraintestinale Manifestationen und eine positive Familienanamnese (Wagtmans et al., 2001). Aus diesem Grund wurde auch in dieser Analyse ein möglicher Zusammenhang mit dem Geschlecht berücksichtigt.

Krankheitsdauer bis zur Intervention mit Biologika

Diese Dauer errechnet sich aus dem Datum der Erstdiagnose und dem Startzeitpunkt der Biologika-Therapie. Kürzere Krankheitsdauern sind mit einer höheren Wahrscheinlichkeit assoziiert, eine Remission zu erreichen (Allen & Peyrin-Biroulet, 2013; Kiss et al., 2011; Schreiber et al., 2010). In diesem Sinne ist es von großem Interesse, ob unter frühzeitiger anti-TNF α -AK-Therapie, bei Patienten mit kürzerer Krankheitsdauer, eine höhere Wahrscheinlichkeit der mukosalen Heilung gezeigt werden kann und weniger resezierende Darmoperationen nötig sind.

Genetik

Es ist bekannt, dass bestimmte genetische Varianten mit dem Auftreten von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert sind. Ferner scheinen vor allem homozygote oder zusammengesetzt-heterozygote Mutationen im *NOD2*-Gen auf einen schwereren, fistulierenden und stenosierenden Krankheitsverlauf hinzuweisen (Glas et al., 2010; Hugot et al., 1996; Lesage et al., 2002; Ogura et al., 2001; Schnitzler et al., 2006; Schnitzler et al., 2015; Schnitzler, Seiderer, Stallhofer, & Brand, 2012). Obwohl die genetische Untersuchung noch keinen Einzug in die Standarddiagnostik gefunden hat (Gomollon et al., 2016), wird sie in dieser Arbeit berücksichtigt und ein möglicher Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und positiver Genetik untersucht.

Befallsmuster

Die Therapie der Morbus Crohn richtet sich ganz wesentlich nach dem Befallsmuster des Patienten (Bandzar et al., 2013; Lynen Jansen et al., 2013; Preiss et al., 2014; W. J. Sandborn, 2007; Van Assche et al., 2010). So ist beispielsweise der Befall des Dünndarms mit einem komplizierteren Verlauf assoziiert. Die isolierte Ileitis stellt einen Risikofaktor für ein geringes oder fehlendes Ansprechen auf IFX dar, während eine isolierte Colitis ein besonders gutes Ansprechen zeigt (S. Vermeire et al., 2002).

Extraintestinale Manifestationen (EM)

Um ein möglichst komplettes Bild über die Krankheitsaktivität zu erlangen, ist auch das Vorhandensein extraintestinaler Manifestationen überprüft, welche Zeichen einer schwereren Erkrankung sind (Danese et al., 2005). Aufgrund sehr lückenhafter Datenlage konnte die Dynamik der extraintestinalen Manifestation unter anti-TNF α -AK-Therapie nicht verfolgt werden. Zur Statuserhebung vor Beginn der anti-TNF α -AK Therapie war es aber durchaus sinnvoll, einen Eindruck von der Verteilung in beiden Gruppen zu gewinnen, auch weil davon ausgegangen werden konnte, dass jene Patienten mit EM seltener eine mukosale Heilung erreichen (Danese et al., 2005; Zallot & Peyrin-Biroulet, 2012).

Vorangegangene medikamentöse Therapie

Einer der großen Unterschiede in beiden Gruppen war das unterschiedliche Therapieregime vor Beginn der anti-TNF α -AK-Therapie. Es war von Interesse, ob die Effektivität der Biologika-Therapie auf so unterschiedlich vorthherapierte Patienten auch verschiedenartig ausfällt.

3.4 Statistische Auswertung

Bei dieser retrospektiven Analyse zum Vergleich zweier Patientengruppen kam vor allem die deskriptive Analyse zum Einsatz. Minimum, Maximum, Mittelwert, Median, Standardabweichung und Standardfehler, sowie Absolut- und Prozentwerte dienten dem direkten Vergleich zwischen beiden Gruppen. Danach erfolgte eine explorative Auswertung der identifizierten Unterschiede. Die erforderlichen Berechnungen wurden einerseits im Tabellenkalkulationsprogramm Excel® für Mac® 2011 von Microsoft® errechnet und andererseits mithilfe des Statistikprogramms *Statistic package for Social Science (SPSS®) Version 22.0* von IBM® für Windows®. Des Weiteren kamen für diese Arbeit Mac OS X Version 10.7.5, Microsoft Word® für Mac 2011 Version 14.0 und EndNote® X7.1 zum Einsatz. Bezüglich der statistischen Analyse wurden sechs Fragestellungen formuliert und mittels unterschiedlicher statistischer Verfahren beantwortet:

3.4.1 Auswahl statistischer Tests zur Beantwortung der Fragestellungen

Fragestellung 1: Wie unterscheiden sich die beiden Vergleichsgruppen hinsichtlich der Patientencharakteristika in der Ausgangssituation?

Zur Ermittlung der Häufigkeitsverteilung der Patientencharakteristika in beiden Gruppen wurden Methoden der deskriptiven Statistik verwendet. Mithilfe des ***Chi Quadrat Tests*** wurde die Häufigkeitsverteilung nominaler und qualitativer Merkmale beschrieben. Es wurde untersucht, ob die beiden Vergleichsgruppen signifikante Unterschiede hinsichtlich bestimmter Charakteristika wie Geschlecht, Genetik, Befallsmuster oder Krankheitsaktivität aufwiesen. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt.

Des Weiteren diene der ***T- Test für unverbundene Stichproben*** dem Vergleich der Mittelwerte metrischer Merkmale wie Alter, Erkrankungsdauer oder Therapiedauer. Auch hier wurde das Signifikanzniveau auf 0,05 festgelegt.

Fragestellung 2: Kann durch frühe Intervention häufiger eine endoskopische Remission erreicht werden?

Zur Ermittlung des Effekts der Therapie auf die Darmschleimhaut wurden Befunde der Ausgangskoloskopie und der Kontrollkoloskopie nach einem Median von 14 Monaten herangezogen. Die Prävalenz der Mukosaheilung in beiden Gruppen wurde mithilfe von ***Kreuztabellen*** und des ***Chi Quadrat Tests*** berechnet. Damit konnte gezeigt werden, ob ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Erreichens einer Mukosaheilung bestand. Dieselben Berechnungen wurden für alle weiteren Befunde der endoskopischen Untersuchungen durchgeführt.

Fragestellung 3: Kann durch frühe Intervention häufiger eine klinische Remission erreicht werden?

Zur Beantwortung dieser Frage wurde erneut eine Kreuztabelle erstellt und mithilfe des ***Chi Quadrat Tests*** die Häufigkeit des nominalen Merkmals „Patient in klinischer Remission“ (= CDAI < 150) in beiden Gruppen verglichen. Ergänzend wurden die CDAI-Werte vor und unmittelbar nach Induktion der Biologika-Therapie sowie nach 24 Monaten dokumentiert. Anhand des ***T-Tests für unverbundene Stichproben*** konnten auch hier diesbezügliche Unterschiede in beiden Gruppen analysiert werden.

Fragestellung 4: Kann durch frühe Intervention die Operationsrate gesenkt werden?

Auch bei dieser Fragestellung konnte anhand des ***Chi Quadrat Tests*** die Häufigkeitsverteilung des Ereignisses „stattgehabte Operation“ dargelegt und Unterschiede mit einem Signifikanzniveau von 0,05 interpretiert werden. Da der verstrichene Zeitraum zwischen Biologika-Induktion und Operation der Datensammlung entnommen werden konnte, war die Durchführung eines ***Logrank-Tests*** möglich. Mithilfe dieses Hypothesentests wird normalerweise anhand einer Ereigniszeitanalyse das Gesamtüberleben geschätzt. In dieser retrospektiven Betrachtung konnten damit allerdings die beiden Gruppen hinsichtlich Zeitpunkt

und Häufigkeit des Auftretens operativer Eingriffe vergleichen und damit die Beantwortung der Fragestellung 4 untermauert werden.

Fragestellung 5: Besteht ein Einfluss der Patientencharakteristika auf die Therapieziele Mukosaheilung, klinische Remission und OP- Rate?

In Kapitel 3.3.4. wird das Potenzial bestimmter Patientencharakteristika bezüglich ihres Einflusses auf den Krankheitsverlauf beschrieben. Neben dem rein deskriptiven Vergleich der Patientenmerkmale im Ergebnisteil 4.2.3 sollte untersucht werden, ob zwischen diesen und den Zielvariablen „Mukosaheilung“, „endoskopische Remission“ sowie „erfolgte OP“ eine statistische Assoziation besteht. Hierzu wurde eine Subgruppenanalyse mit erneuter Durchführung eines **Chi-Quadrat Tests nach Pearson** vorgenommen.

Fragestellung 6: Besteht ein Einfluss der Zielvariablen Mukosaheilung und Operationshäufigkeit untereinander?

In einer Subgruppenanalyse all jener Patienten, die innerhalb des Beobachtungszeitraums in endoskopische Remission gelangten, sollte den Einfluss der Mukosaheilung auf die Operationshäufigkeit untersucht werden. Dadurch sollte die Hypothese, dass das frühe Erreichen von Mukosaheilung die Operations- und Hospitalisierungsrate senke, auch im Rahmen dieser retrospektiven Betrachtung gestützt werden. Zur Darstellung eines potenziellen statistischen Einflusses der Mukosaheilung auf die abhängige Variable „stattgehabte Operation“ kam der **Chi Quadrat Test** zum Einsatz.

Fragestellung 7: Besteht ein Einfluss von Art und Anzahl der eingesetzten Antikörper auf das Therapie- Outcome?

In einer Subgruppen-Analyse all jener Patienten, die singular IFX oder ADA erhalten hatten, wurde anhand des Chi- Quadrat Tests der Einfluss des gewählten Antikörpers auf den Therapie- Outcome untersucht. Ebenso erfolgte mittels Chi- Quadrat Test ein Vergleich zwischen den Patienten, die einen Antikörperwechsel erfahren hatten und jenen, die nur mit einer Antikörperklasse therapiert worden waren.

4. Ergebnisse

In dieser retrospektiven Analyse wurde der Einfluss einer frühzeitigen anti-TNF α -AK Intervention < 2 Jahre nach Erstdiagnose Morbus Crohn mit einer späten Intervention > 2 Jahre nach Erstdiagnose verglichen. Insgesamt konnten 242 Patienten über einen Beobachtungszeitraum von 24 Monaten nach Beginn der anti-TNF α -AK-Therapie untersucht werden.

152 MC-Patienten (63 %) erhielten eine späte Intervention (SI) > 24 Monate nach Erstdiagnose und wurden demnach der Gruppe „Späte Intervention“ zugeordnet. In die Gruppe „Frühe Intervention“ konnten 90 MC-Patienten (37 %) eingeschlossen werden. In einem festgelegten Beobachtungszeitraum von 24 Monaten nach Start der Biologika-Therapie wurden die beiden Gruppen hinsichtlich des endoskopischen und klinischen Ansprechens sowie der Operationshäufigkeit verglichen.

Mit dem 29. November 2015 endet die Datenerhebung. Im patientenindividuellen gesamten Beobachtungszeitraum erhielten Patienten der Gruppe „frühe Intervention“ eine Therapie mit anti-TNF α -AK über einen medianen Zeitraum von 42 Monaten und Patienten der Gruppe „späte Intervention“ über einen medianen Zeitraum von 55 Monaten ($p = 0,335$).

Im Folgenden werden die Beobachtungsergebnisse hinsichtlich der Operationszahlen und der endoskopischen sowie klinischen Remission getrennt nach Gruppenzugehörigkeit dargestellt. Zuvor erfolgt eine Gegenüberstellung der Patientencharakteristika beider Gruppen, um die jeweiligen Ausgangssituationen zu vergleichen. Abschließend wird eine mögliche Assoziation bestimmter Patientenmerkmale mit dem Erfolg einer frühzeitigen anti-TNF α -AK-Therapie analysiert, sowie die Assoziation der Mukosaheilung, Operationshäufigkeit und frühen Intervention untereinander.

4.1 Ergebnisse der Betrachtung des Patientenkollektivs

4.1.1 Häufigkeitsverteilung der Patientencharakteristika in den Vergleichsgruppen

Tab. 1: Demographische Daten

	Frühe Intervention (n = 90)	Späte Intervention (n = 152)	p-Wert
Weibliches Geschlecht (%)	52,2	49,3	0,665
Erkrankungsalter (y) (MW)[SD]	28,64 [10,3]	24,20 [10,2]	0,001

Tab. 2: Eckdaten der anti-TNF α -AK-Therapie

	Frühe Intervention (n = 90)	Späte Intervention (n = 152)	p-Wert
Alter (y) bei Start Biologika (MW) [SD]	29,6 [10,3]	34,21 [11,3]	0,001
Mediane Dauer (Monate) von ED bis Biologika-Start (min;max)	12 (0;24)	98,5 (26;486)	0,001
Patienten, die nur Infliximab erhielten (%)	N= 40 (44,4)	N=91 (59,)	0,010
Patienten, die nur Adalimumab erhielten (%)	N= 12 (13,3)	N= 6 (3,9)	0,024
Anteil der Patienten mit beiden Biologika	N= 38 (42,2%)	N= 55 (36,2%)	0,412

Tab. 3: Genetische Prädisposition

	Frühe Intervention (n = 90)	Späte Intervention (n = 152)	p-Wert
<i>NOD2/CARD 15</i> positiv (%)	46,2	40,5	0,457

Tab. 4: Erkrankungsverlauf luminal versus penetrierend

	Frühe Intervention (n = 90)	Späte Intervention (n = 152)	p-Wert
Luminaler MC (%)	70,9	76,6	0,377
Fistulierender MC (%)	29,1	23,4	0,377
Anale Fisteln (%)	25,3	35,1	0,149
Enterokutane Fisteln (%)	3,8	7,2	0,321
Enteroenterale Fisteln (%)	13,9	15,3	0,790
Andere (%)	2,5	7,2	0,155
Abszesse (%)	29,1	36,9	0,261

Tab. 5: Befallsmuster

	Frühe Intervention (n = 90)	Späte Intervention (n = 152)	p-Wert
Oberer GI-Trakt (%)	23,3	4,6	0,001
Dünndarm (%)	13,3	8,6	0,238
Terminaler Dünndarm (%)	45,6	43,4	0,747
Dünn- und Dickdarm (%)	36,7	38,2	0,834
Dickdarm (%)	16,7	18,4	0,730
perianal (%)	24,4	26,3	0,747

Tab. 6: Extraintestinale Manifestation

	Frühe Intervention (n = 90)	Späte Intervention (n = 152)	p-Wert
Prävalenz EM (%)	28	34	0,420

Tab. 7: Resektive OP **vor** anti-TNF α -AK-Intervention

	Frühe Intervention (n = 90)	Späte Intervention (n = 152)	p-Wert
Patienten mit OP vor anti-TNF Beginn (%)	n = 7 (6)	n = 65 (43)	0,001
Mediane Erkrankungsdauer (Monate)bis 1. OP vor anti-TNF Beginn (min;max)	6 (2;16)	48 (0;253)	0,001
Operationsrate pro Monat gemessen an Erkrankungsdauer	0,005	0,0043	
Operationsrate pro Jahr	0,06	0,052	

Tab. 8: Medikation **vor** anti-TNF α -AK-Intervention

	Frühe Intervention (n = 90)	Späte Intervention (n = 152)	p-Wert
5-ASA Präparate (%)	27,8	58,3	0,001
Glukokortikoide (%)	84,4	94,0	0,014
Purinanaloga (%)	48,9	79,2	0,001
MTX (%)	3,4	10,1	0,057

Zu Beginn der Auswertung wurden die gegebenen Ausgangssituationen in beiden Gruppen gegenübergestellt.

Die Geschlechterverteilung war mit einem Anteil weiblicher Patienten von 52,2 % in der Gruppe „frühe Intervention“ und einem Anteil weiblicher Patienten von 49,3 % in der Gruppe „späte Intervention“ ausgeglichen.

Hinsichtlich der genetischen Variationen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden. Etwa die Hälfte aller Patienten in beiden Gruppen wies eine, mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen assoziierte (Franke et al., 2010; Hugot et al., 1996; Ogura et al., 2001; Seiderer, Brand, et al., 2006), *NOD2/CARD15* positive Genetik auf ($p = 0,457$).

Ebenso wurde bezüglich luminaler und penetrierender Krankheitsverläufe vor Applikation von anti-TNF α -AK kein signifikanter Unterschied festgestellt. Ca. drei Viertel der Patienten in beiden Gruppen wiesen einem luminalen, das heißt nicht fistulierenden, sondern auf die intraluminalen Schleimhaut begrenzten Morbus Crohn auf. Ein Viertel in beiden Gruppen wies einen fistulierenden Verlauf auf, wobei perianale Fisteln mit 25-35 % den größten Anteil hatten. Extraintestinale Manifestationen zeigten sich in beiden Gruppen in 27-34 % der Fälle ($p = 0,420$).

Das Befallsmuster unterschied sich in beiden Gruppen nur hinsichtlich der Lokalisation im oberen Gastrointestinaltrakt signifikant. Hier wiesen 23 % der Patienten der Gruppe „frühe Intervention“ einen Befall auf, im Vergleich zu 5 % der Patienten in der Gruppe „späte Intervention“ ($p < 0,001$)(Abb.9).



Abb. 9: Graphische Darstellung ausgewählter Patientencharakteristika im Gruppenvergleich, mit einem signifikanten Unterschied bezüglich des Merkmals „Befall oberer Gastrointestinaltrakt“ ($p < 0,001$).

Das mittlere Alter bei Erstdiagnose betrug in der Gruppe „frühe Intervention“ 28 und in der Gruppe „späte Intervention“ 24 Jahre, worin ein signifikanter Unterschied bestand ($p < 0,001$). Auch das Alter bei Start der Biologika-Intervention in den beiden Gruppen unterschied sich signifikant und betrug in der Gruppe „frühe Intervention“ 29 und in der Gruppe „späte Intervention“ 34 Jahre ($p < 0,001$).

Zudem resultierte aus dem Design der Studie ein signifikanter Unterschied bezüglich der Erkrankungsdauer bis hin zur ersten Applikation von anti-TNF α -AK. In der Gruppe „späte Intervention“ lag die mediane Erkrankungsdauer bei 98,5 Monaten, in der Gruppe „frühe Intervention“ bei 12 Monaten ($p < 0,001$). In der Gruppe „frühe Intervention“ erhielten die Patienten signifikant häufiger Adalimumab (13,3 % vs. 3,9 %; $p = 0,023$), in der Gruppe „späte Intervention“ jedoch signifikant häufiger Infliximab (59,9 % vs. 44,4 %; $p = 0,010$).

Signifikant mehr Patienten der Gruppe „späte Intervention“ (43 %) waren zum Zeitpunkt der anti-TNF α -AK Intervention voroperiert im Vergleich zur Gruppe „frühe Intervention“ (6 %; $p < 0,001$). Die errechneten 43 % operierter Patienten der Gruppe „späte Intervention“ verteilen sich auf eine mediane Erkrankungsdauer von 98 Monaten, was eine Operationsrate von 0,052 pro Jahr ergibt. Die 6 % voroperierter Patienten der Gruppe „frühe Intervention“ verteilen sich auf eine mediane Erkrankungsdauer von 12 Monaten, was eine ähnliche Operationsrate von 0,06 pro Jahr ergibt. Es zeigt sich, dass aufgrund des gewählten Studiendesigns in der Gruppe „späte Intervention“ zum Startzeitpunkt zwar mehr Operationsereignisse aufgezeigt werden konnten, gemessen an der Erkrankungsdauer in beiden Gruppen dieser Unterschied jedoch wieder entfiel.

Bis zur Intervention mit anti-TNF α -AK wurden Patienten der Gruppe „späte Intervention“ signifikant häufiger sowohl mit 5-Aminosalicylsäure (5-ASA), Glukokortikoiden, Purinanaloga (Azathioprin oder 6-Mercaptopurin) als auch Methotrexat (MTX) behandelt, als Patienten der Gruppe „frühe Intervention“ ($p < 0,001$; $p = 0,014$; $p < 0,001$; $p = 0,057$) (Abb.10).

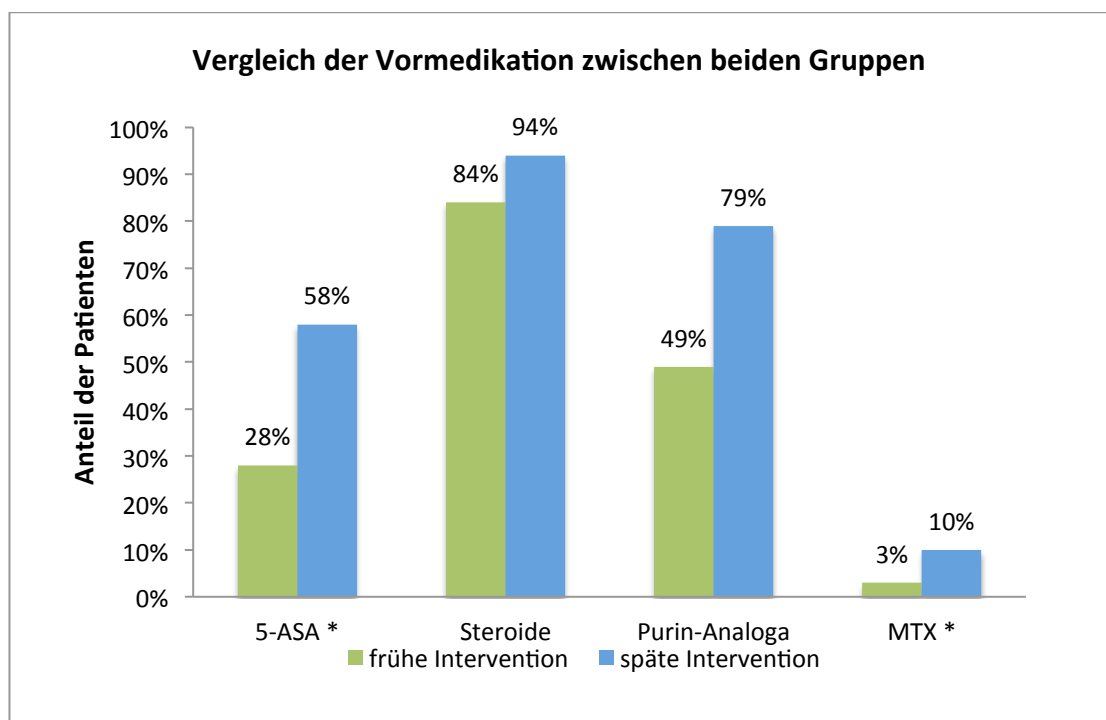


Abb. 10: Graphische Darstellung der Vormedikation im Gruppenvergleich; Signifikanzen durch *-Symbol markiert

4.2 Untersuchungsergebnisse der Zielvariablen

Ziel der Arbeit war es, zwischen den beiden Behandlungsgruppen „späte Intervention“ und „frühe Intervention“ Unterschiede im Krankheitsverlauf unter anti-TNF α -AK Therapie herauszuarbeiten. Bezüglich des Krankheitsverlaufs definierten wir folgende Zielvariablen:

- Die Heilung der Schleimhaut (Mukosa) im Sinne der endoskopischen Remission unter Beachtung anderer endoskopischer Befunde wie fistulierende oder stenosierende Prozesse.
- Das Erreichen einer klinischen Beschwerdefreiheit anhand des Crohn's Disease Activity Index (CDAI)
- Die Rate notwendiger Darmresektionen

4.2.1 Zielvariable „endoskopische Remission“

Im Folgenden werden die Ergebnisse der deskriptiven Statistik sowie der logistischen binären Regressionsanalyse im Hinblick auf die Zielvariable „Mukosaheilung“ vorgestellt.

4.2.1.1 Prävalenz der Mukosaheilung

Anhand mehrerer dokumentierter endoskopischer Untersuchungen wurde die Prävalenz der Schleimhautheilung (endoskopischen Remission) in beiden Behandlungsgruppen erfasst.

Als Ausgangspunkt diente die Koloskopie unmittelbar vor Start der anti-TNF α -AK-Therapie, welche Auskunft über Befallsmuster, Ausprägung der Entzündung, Zustand nach Operation und Vorhandensein von Stenosen bot. Hierbei konnte festgestellt werden, dass nahezu alle Patienten eine therapierelevante Entzündung vorwiesen ($p = 1,000$) und in beiden Gruppen in ca. 36 % ein stenosierender Verlauf vorlag ($p = 0,178$).

Tab. 9: Prävalenz der Mukosaheilung und Stenosen vor und nach anti-TNF α -AK-Beginn

	Frühe Intervention (n = 59 Kolos)	Späte Intervention (n = 88 Kolos)	p- Wert
Patienten mit Mukosaheilung vor anti-TNF Beginn (%)	N = 1 (1,2)	N = 1 (0,8)	1,000
Patienten mit Stenose vor anti-TNF Beginn (%)	N = 26 (30,6)	N = 53 (39,6)	0,178
Zeit (Monate) bis Kontroll-Kolo nach anti-TNF Beginn (MW) [Min; Max]	14,32 [6;24]	14,26 [6;23]	0,749
Patienten mit Mukosaheilung nach anti-TNF Beginn (%)	N = 28 (47,5)	N = 22 (25,0)	0,005
Patienten mit Stenose nach anti-TNF Beginn (%)	N = 6 (10,2)	N = 25 (28,4)	0,008
Patienten ohne Mukosaheilung oder mit Vorhandensein einer Stenose oder beides (%)	N = 32 (53,3)	N = 70 (79,5)	0,001

Verglichen wurde die Ausgangssituation nun mit Ergebnissen der ersten Kontrollkoloskopie nach Start der anti-TNF α -AK-Therapie, welche nach einem Median von 14 Monaten durchgeführt wurde ($p = 0,749$)(Abb.11). In der Gruppe „frühe Intervention“ lagen Befunde von 59 Patienten vor, von denen 28 (48 %) eine komplette mukosale Heilung und damit endoskopische Remission in der ersten Kontrollkoloskopie nach Beginn der Intervention aufwiesen. In der Gruppe „späte Intervention“ ergab sich mit 22 von 88 endoskopierte Patienten eine Remissionsrate von 25 %. Patienten der Gruppe „frühe Intervention“ zeigten somit ein signifikant besseres endoskopisches Ansprechen der Darmschleimhaut als Patienten, die dieselbe Therapie vergleichsweise später erhielten ($p = 0,005$).

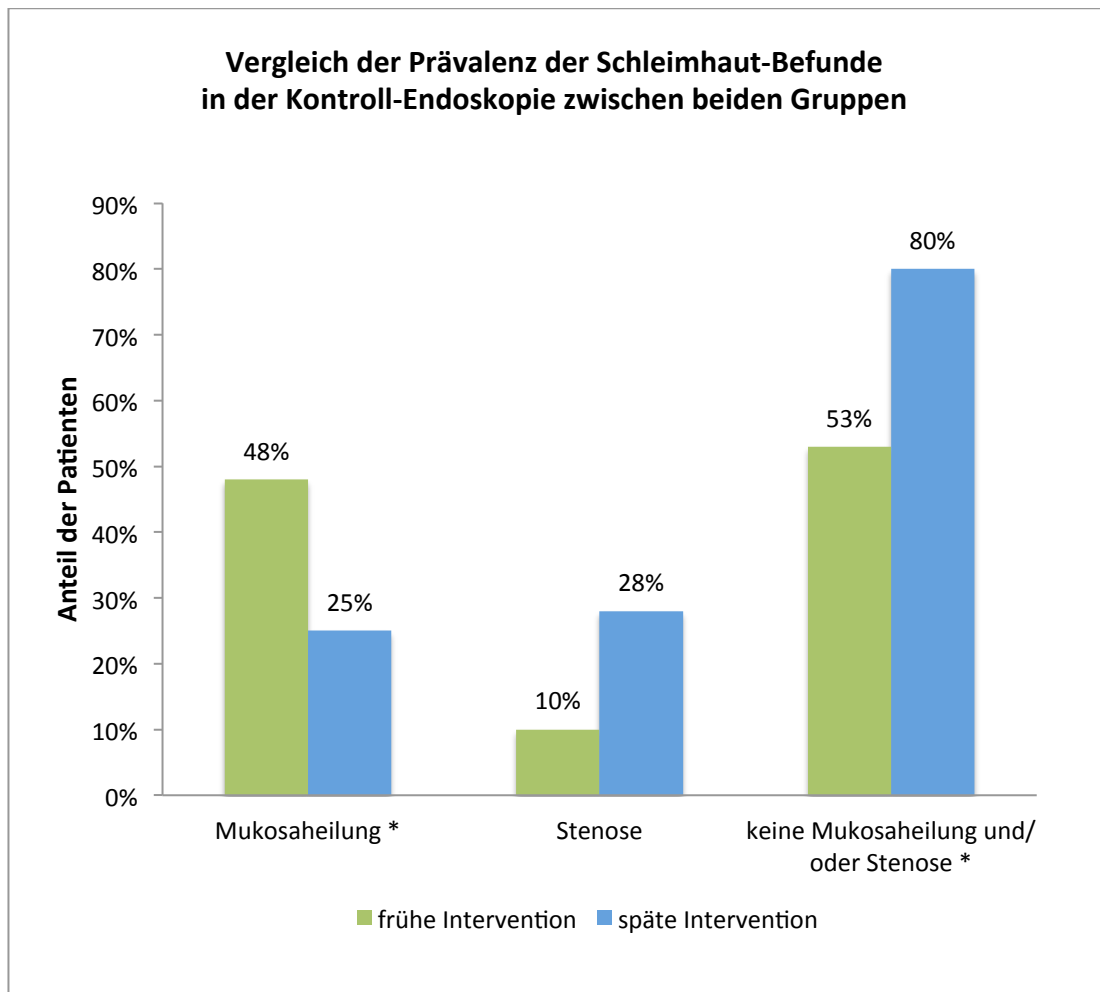


Abb. 11: Graphische Übersicht der endoskopischen Befunde in der Kontroll-Koloskopie; Signifikanzen durch *-Symbol markiert

Weiterhin zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Entwicklung entzündlicher Strikturen innerhalb der ersten 24 Therapiemonate. In der Gruppe „frühe Intervention“ zeigten sich in der Kontrollkoloskopie in 10 % der Fälle Stenosen, im Vergleich zu 28 % in der Gruppe „späte Intervention“ ($p = 0,008$).

Ein besonders deutlicher Unterschied zeigt sich bei der Betrachtung all jener Patienten, die entweder *keine* Mukosaheilung und/oder eine Stenose in der Kontrollkoloskopie aufwiesen. Dies war bei 80 % der Patienten der Gruppe „späte Intervention“ der Fall, im Vergleich zu 53 % der Patienten der Gruppe „frühe Intervention“, was einen signifikanten Unterschied darstellte ($p = 0,001$).

4.2.2 Zielvariable „klinische Remission“

Im Folgenden werden die Ergebnisse der deskriptiven Statistik im Hinblick auf die Zielvariable „klinische Remission“ vorgestellt.

Bei jedem Arztkontakt füllten die Patienten krankheitsorientierte Fragebögen aus, die dann anhand des gültigen CDAI-Score Systems ausgewertet wurden, um die klinische Symptomatik zu quantifizieren. Zum Vergleich der klinischen Remission in beiden Gruppen wurden die CDAI-Bögen unmittelbar vor und nach Start der Biologika-Therapie sowie am Ende des Beobachtungszeitraums von 24 Monaten herangezogen. Zum Startzeitpunkt lag ein signifikanter Unterschied bezüglich des CDAI Scores vor ($p = 0,002$). Unmittelbar nach der Induktionstherapie mit anti-TNF α -AK erreichten sowohl 90 % der Patienten in der Gruppe „frühe Intervention“ als auch 79 % der Gruppe „späte Intervention“ einen CDAI < 150 Punkte und damit eine klinische Remission ($p = 0,082$).

Tab. 10: klinische Daten; Prävalenz der klinischen Remission

	Frühe Intervention (n = 90)	Späte Intervention (n = 152)	p-Wert
Mittlerer CDAI vor Start anti-TNF [Min; Max] (SA)	133,03 [0; 403](89,9)	188,4 [0; 400](90,7)	0,002
Mittlerer CDAI nach Induktion [Min; Max] (SA)	62,5 [0; 240](61,8)	88,25 [0; 400](90,2)	0,088
Mittlerer CDAI nach 24 Mo [Min; Max] (SA)	55 [0; 300](72,4)	65,4 [0; 330](82,0)	0,332
Patienten mit klinischer Remission nach Induktion (%)	N= 66 (90,4)	N= 38 (79,2)	0,082
Patienten mit klinischer Remission nach 24 Mo (%)	N = 76 (89,4)	N= 109 (87,9)	0,737

24 Monate nach Beginn der Intervention mit der anti-TNF α -AK-Therapie war der CDAI in beiden Gruppen weiterhin abgesunken. In der Gruppe „frühe Intervention“ fand sich bei 89 %, in der Gruppe „späte Intervention“ bei 88 % der Patienten eine klinische Remission, sodass im Hinblick auf das klinische Ansprechen kein signifikanter Unterschied gezeigt werden konnte ($p = 0,737$) (Abb.12).

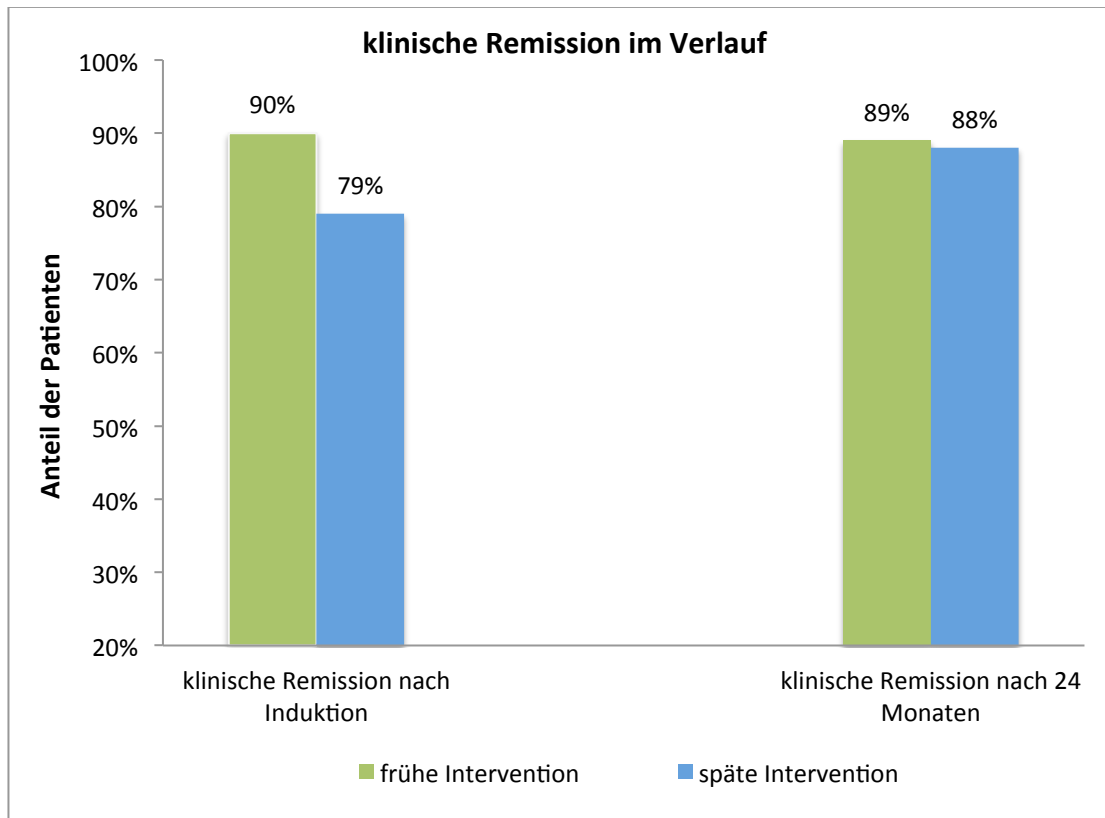


Abb. 12: Darstellung der Rate klinischer Remissionen in beiden Gruppen (CDAI < 150). Einmal unmittelbar nach Therapieinduktion ($p = 0,082$) und wiederholt 24 Monate nach Start der anti-TNF α -AK-Therapie ($p = 0,737$).

Gemessen an absoluten CDAI-Werten zeigt sich zwischen den beiden Interventionsgruppen sowohl unmittelbar nach Induktion mit anti-TNF α -AK als auch nach 24 Monaten kein signifikanter Unterschied ($p = 0,088$ und $p = 0,332$). Das Boxplot Diagramm veranschaulicht aber, dass Patienten der Gruppe „frühe Intervention“ im Mittel einen niedrigeren CDAI Wert angegeben haben als Patienten der Gruppe „späte Intervention“ (Abb. 13, 14).

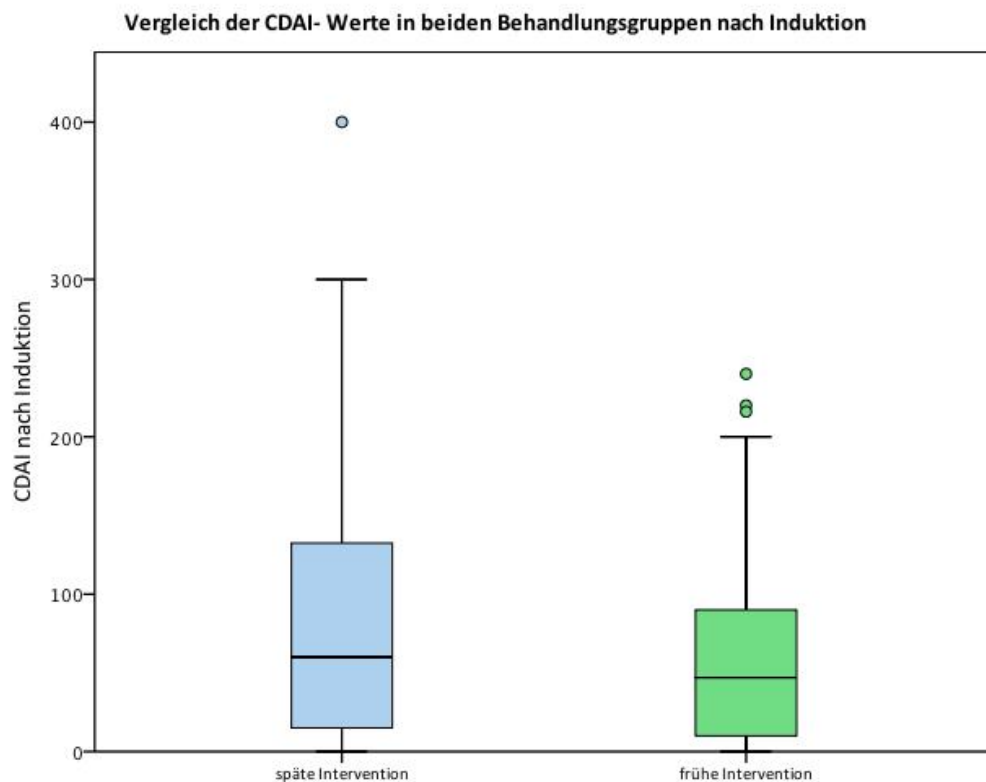


Abb. 13: Darstellung des CDAI Wertes in beiden Gruppen unmittelbar nach Induktion mit anti-TNF α -AK-Therapie ($p = 0,088$).

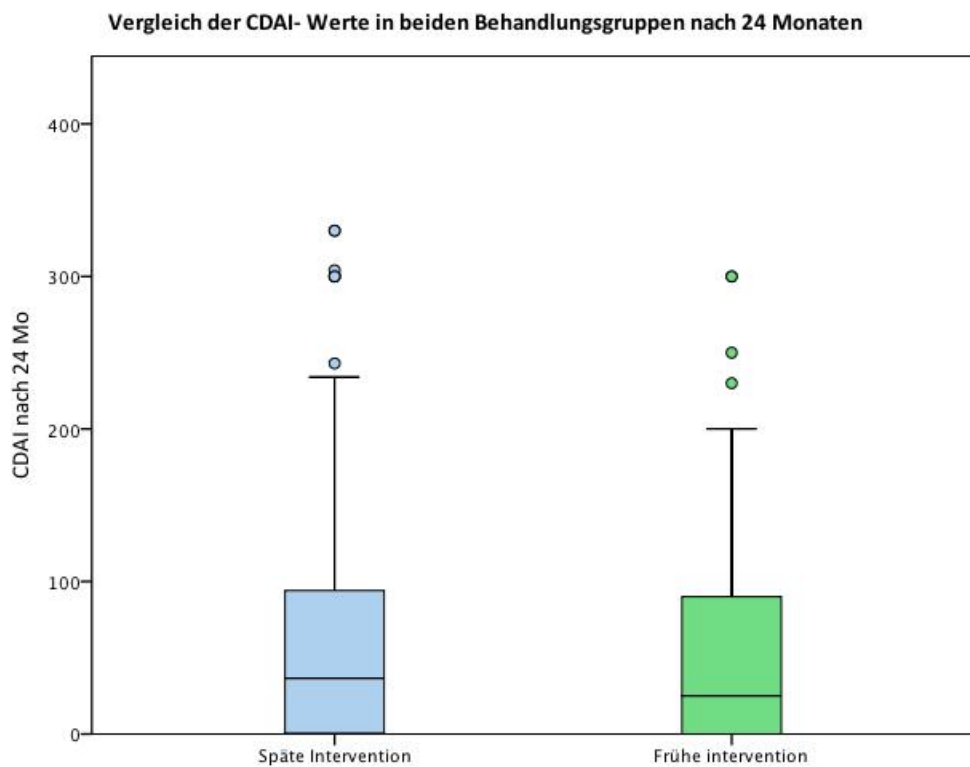


Abb. 14: Darstellung des CDAI Wertes in beiden Gruppen nach einem *Follow-Up* Zeitraum von 24 Monaten ($p = 0,332$).

4.2.3 Zielvariable „Operationsrate“

In einem weiteren Schritt der Analyse wurden die beiden Behandlungsgruppen „Späte Intervention“ und „Frühe Intervention“ bezüglich der Operationshäufigkeit im Beobachtungszeitraum von 24 Monaten nach Biologika-Induktion verglichen. Im Folgenden werden die Ergebnisse der deskriptiven Statistik für die Zielvariable „Operation“ dargestellt sowie der Ereigniszeitanalyse hinsichtlich der Häufigkeit des Eintretens operativer Interventionen (Log rank-Test). Abschließend erfolgt die Durchführung der binären logistischen Regressionsanalyse, um potentielle statistische Einflüsse zu ergründen.

4.2.3.1 Prävalenz der Operationsereignisse

Die Häufigkeit notwendiger Darmresektionen wurde in einem Beobachtungszeitraum von 24 Monaten nach Start der anti-TNF α -AK-Therapie untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass weniger Patienten der frühen Interventionsgruppe operiert werden mussten, als Patienten der späten Interventionsgruppe. 16 von insgesamt 90 Patienten (18 %) der Gruppe „frühe Intervention“ wurden unter anti-TNF α -AK-Therapie operiert, im Vergleich zu 41 von 152 Patienten (27 %) der Gruppe „späte Intervention“. Eine statistische Signifikanz konnte jedoch nicht nachgewiesen werden ($p = 0,103$) (Abb.15).

Tab. 11: resektive Operationen **nach** Start anti-TNF α -AK

	Frühe Intervention (n = 90)	Späte Intervention (n = 152)	p-Wert
Patienten mit OP nach anti-TNF Start (%)	n = 16 (17,8)	n = 41 (26,9)	0,103
Verstrichene Zeit (Monate) von anti-TNF Start bis 1. OP (MW) [SD] (min; max)	11 [8,6] (0; 24)	8,6 [7,4] (0; 24)	0,308

Das Zeitintervall zwischen Start der anti-TNF α -AK-Therapie und Operationszeitpunkt betrug in der Gruppe „frühe Intervention“ im Mittel 11 Monate und in der Gruppe „späte Intervention“ 8,6 Monate ($p=0,308$).

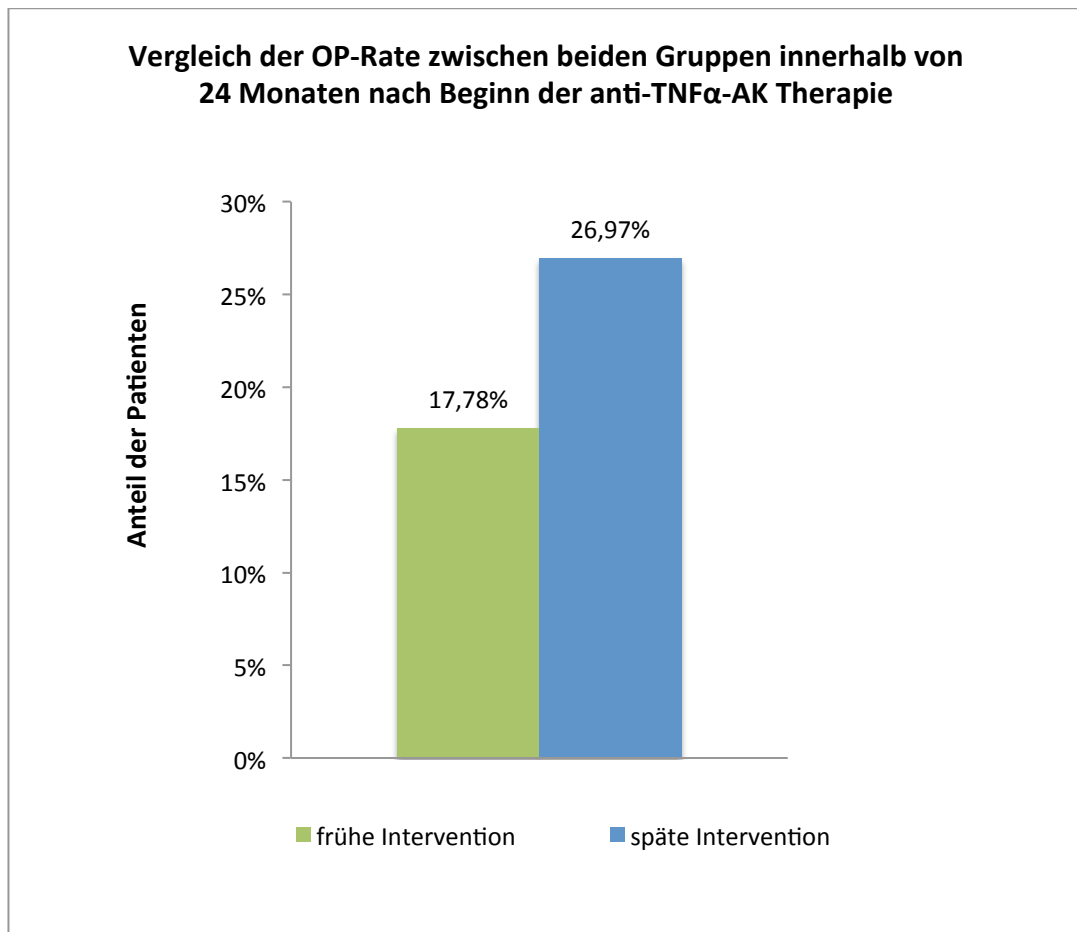


Abb. 15: Anteil operierter Patienten binnen 24 Monaten unter anti-TNF α -AK Therapie in beiden Gruppen ($p = 0,103$).

4.2.3.2 Ereigniszeitanalyse hinsichtlich der Häufigkeit operativer Eingriffe

In der Gruppe „späte Intervention“ waren insgesamt 41 Operationen innerhalb des Beobachtungszeitraums nötig, während in der Gruppe „frühe Intervention“ nur 16 Operationen verzeichnet wurden.

Mithilfe einer Kaplan-Meier Kurve konnte dieser Unterschied in der operationsfreien Überlebenszeit anschaulich dargestellt werden: Abbildung 19 zeigt, dass Patienten der Gruppe „frühe Intervention“ seltener und später im Beobachtungszeitraum operiert werden mussten, als Patienten der Gruppe „späte Intervention“. Allerdings konnte der Unterschied nicht als statistisch signifikant erwiesen werden (log rank $p = 0,095$) (Abb.16).

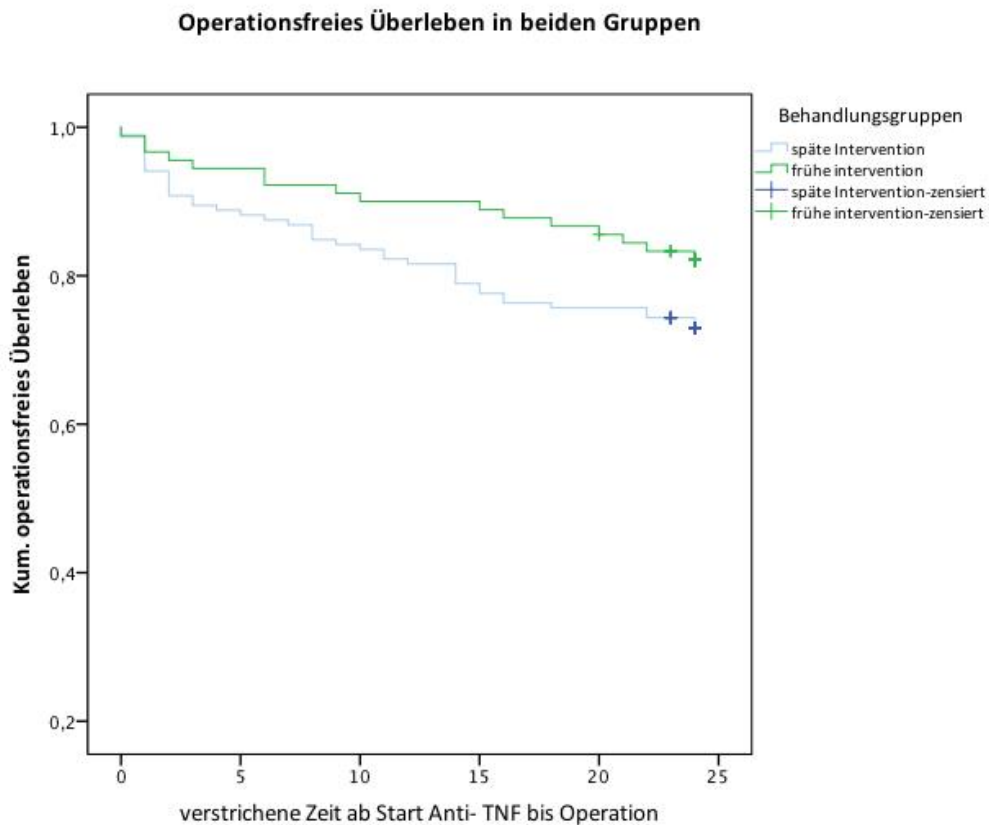


Abb. 16: Darstellung der operationsfreien Überlebensdauer in Abhängigkeit der Therapieform

4.2.4 Subgruppenanalyse zur Untersuchung des Einflusses der Zielvariablen Mukosaheilung und Operationshäufigkeit untereinander

Betrachtet man die Subgruppe all jener Patienten, die eine Mukosaheilung erreichten, zeigt sich, dass in dieser Gruppe im Beobachtungszeitraum weniger häufig eine chirurgische Intervention verzeichnet wurde als bei Patienten ohne Mukosaheilung (22 % vs. 27 %). Ein signifikanter Unterschied lässt sich anhand dieses Kollektivs allerdings nicht darstellen ($p = 0,525$) (Abb. 17).

Tab. 12: OP-Häufigkeit in Abhängigkeit der Mukosaheilung

	Mukosaheilung (n = 50)	Keine Mukosaheilung (n = 97)	p-Wert
Patienten mit Operationen innerhalb 24 Monate nach Biologika-Intervention (%)	n = 11 (22)	n = 26 (26,8)	0,525

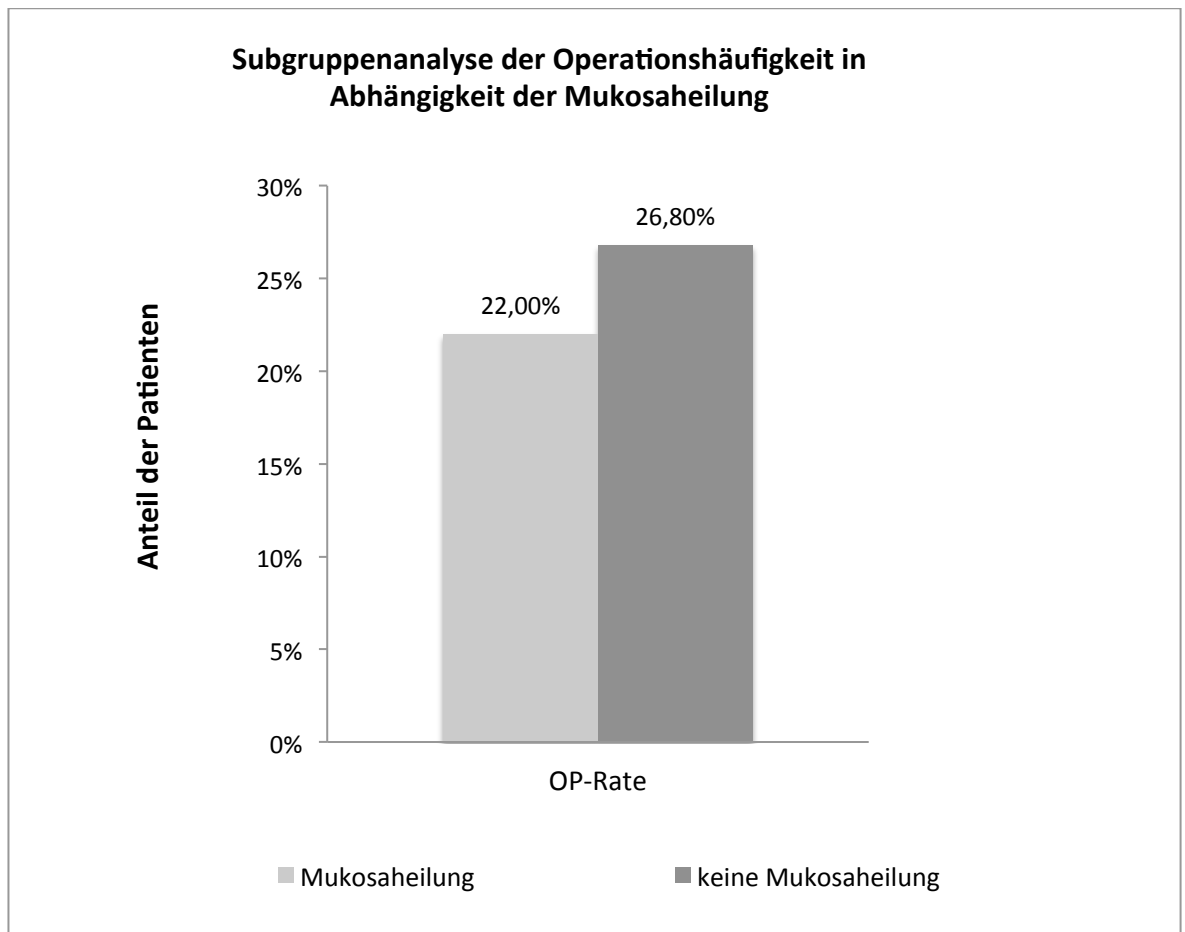


Abb. 17: Operationshäufigkeit in Abhängigkeit der Mukosaheilung ($p = 0,525$)

4.2.5 Subgruppenanalyse hinsichtlich des Einflusses der Patientencharakteristika auf die Zielvariablen Mukosaheilung, erfolgte OP und klinische Remission

In dieser Subgruppenanalyse sollte der Einfluss der Patientencharakteristika auf das Therapioutcome beleuchtet werden. Hierzu erfolgte die Berechnung einer möglichen statistische Assoziation zwischen den Patientenmerkmalen und den abhängigen Variablen „Mukosaheilung“, „erfolgte OP“ und „klinische Remission“ mithilfe des Chi Quadrat Test nach Pearson unter Angabe des p-Wertes und Festlegung des Signifikanzniveaus auf $< 0,005$ (Tab. 13, 14, 15).

Nach diesem Modell konnte eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Manifestationsort „Ileitis terminalis“ und der Zielvariablen „erfolgte OP“ gezeigt werden.

Eine weitere statistische Assoziation bestand zwischen dem Geschlecht und der Zielvariablen „klinische Remission“. Darüber hinaus zeigen alle anderen Patientenmerkmale keine signifikante Assoziation zum Therapieoutcome.

Tab. 10: Analyse der statistischen Assoziation relevanter Patientencharakteristika auf die Zielvariable „Mukosaheilung“

	Alle Patienten ohne Mukosaheilung innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der anti-TNF α -Therapie (n = 22)	Alle Patienten mit Mukosaheilung innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der anti-TNF α -Therapie (n = 28)	Chi- Quadrat nach Pearson (p-Wert)
Weibliches Geschlecht (%)	49,5	48	0,868
Vs. Männliches Geschlecht (%)	50,5	52,0	
Alter bei anti-TNF α -Start < 30 Jahre (%)	51,6	52	0,964
Vs. Alter bei anti-TNF α -Start > 30 Jahre (%)	48,4	48,0	
Befall oberer GI-Trakt (%)	15,1	14,0	0,865
Positive Genetik (%)	38,2	45,0	0,490
Ileitis (%)	9,7	10,0	0,951
Ileitis terminalis (%)	44,1	50	0,499
Ileocolitis (%)	44,1	32	0,159
Colitis (%)	18,3	12,0	0,330
Proktitis (%)	22,7	24	0,857

Tab. 11: Analyse der statistischen Assoziation relevanter Patientencharakteristika auf die Zielvariablen „erfolgte OP“

	Alle Patienten ohne OP innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der anti-TNF α -Therapie (n = 185)	Alle Patienten mit OP innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der anti-TNF α -Therapie (n = 57)	Chi- Quadrat nach Pearson (p-Wert)
Weibliches Geschlecht (%)	48,1	57,9	0,196
Vs. Männliches Geschlecht (%)	51,9	42,1	
Alter bei anti-TNF α -Start < 30 Jahre (%)	51,4	38,6	0,092
Vs. Alter bei anti-TNF α -Start > 30 Jahre) (%)	48,6	61,4	
Positive Genetik (%)	42,7	41,9	0,926
Befall oberer GI-Trakt (%)	11,9	10,5	0,778
Ileitis (%)	9,2	14,0	0,293
Ileitis terminalis (%)	40,5	56,1	0,038
Ileocolitis (%)	38,4	35,1	0,654
Colitis (%)	20,0	10,5	0,102
Proktitis (%)	28,1	15,8	0,052

Tab. 12: Analyse der statistischen Assoziation relevanter Patientencharakteristika auf die Zielvariable „klinische Remission“

	Alle Patienten ohne klinische Remission innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der anti-TNF α -Therapie (n = 57)	Alle Patienten mit klinischer Remission innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der anti-TNF α -Therapie (n = 185)	Chi- Quadrat nach Pearson (p-Wert)
Weibliches Geschlecht (%)	70,8	46,5	0,025
Vs. Männliches Geschlecht (%)	29,2	53,5	
Alter bei anti-TNF α -Start < 30 Jahre (%)	37,5	49,7	0,259
Vs. Alter bei anti-TNF α -Start > 30 Jahre (%)	62,5	50,3	
Befall oberer GI-Trakt (%)	4,2	11,9	0,255
Positive Genetik (%)	47,4	42,6	0,691
Ileitis (%)	8,3	11,9	0,607
Ileitis terminalis (%)	41,7	45,4	0,729
Ileocolitis (%)	37,5	35,7	0,861
Colitis (%)	12,5	20	0,380
Proktitis (%)	29,2	27,0	0,825

4.2.6 Subgruppenanalyse in Abhängigkeit der eingesetzten Antikörper und in der Antikörper-Switch-Gruppe

Im Rahmen der Analysen fiel auf, dass bei einem Großteil der Patienten bereits ein Antikörperwechsel durchgeführt worden war, sodass wir diesbezüglich einen Einfluss auf das Therapie-Outcome berücksichtigen wollten.

Es zeigte sich, dass sich Patienten, bei denen ein Antikörperwechsel vollzogen worden ist und Patienten, die nur eine Antikörperklasse erhalten hatten, nicht signifikant im Erreichen der Therapieziele unterschieden. Allerdings schienen tendenziell mehr Patienten ohne Antikörperwechsel Mukosaheilung zu erreichen ($p = 0,052$).

Tab. 16: Ergebnisse der Switch Gruppe

	AK-Wechsel (n = 93)	Kein AK-Wechsel (n = 149)	p-Wert
Patienten mit Mukosaheilung nach anti-TNF Beginn (%)	n = 15 (24,6)	n = 35 (40,7)	0,052
Patienten mit Stenose nach anti-TNF Beginn (%)	n = 15 (28,6)	n = 16 (24,6)	0,416
Patienten ohne Mukosaheilung oder mit Stenose oder beides (%)	n = 47 (77,0)	n = 55 (63,2)	0,104
Patienten mit klinischer Remission nach Induktion (%)	n = 36 (85,7)	n = 68 (86,1)	1,000
Patienten mit klinischer Remission nach 24 Mo (%)	n = 61 (85,9)	n = 124 (89,9)	0,492
Patienten mit OPs innerhalb von 24 Monaten nach Biologika-Intervention (%)	n = 22 (32,7)	n = 35 (23,5)	1,000

Zuletzt wurde eine Subgruppenanalyse unter Beachtung der jeweils eingesetzten Antikörper durchgeführt, um zu belegen, dass kein relevanter Einfluss des gewählten Antikörpers auf das Ergebnis bestand. Unabhängig davon, ob ADA, IFX oder beide Antikörper zum Einsatz kamen zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Erreichens der Therapieziele.

Tab. 17: Ergebnisse in Abhängigkeit des angewandten Antikörpers

	Nur Adalimumab (n = 18)	Nur Infliximab (n = 131)	Beide Antikörper (n = 93)	p-Wert
Mukosaheilung nach anti-TNF Beginn (%)	n = 5 (55,6)	n = 30 (39,0)	n = 15 (24,4)	0,078
Stenose nach anti- TNF Beginn (%)	n = 1 (11,1)	n = 15 (19,5)	n = 14 (24,6)	0,575
keine Mukosaheilung, Vorhandensein einer Stenose oder beides (%)	n = 5 (50,0)	n = 50 (64,9)	n = 97 (77)	0,127
Klinische Remission nach Induktion (%)	n = 13 (100)	n = 55 (83,3)	n = 36 (35,7)	0,286
Klinische Remission nach 24 Mo (%)	n = 16 (94,14)	n = 108 (89,3)	n = 61 (85,9)	0,588
Operationen innerhalb 24 Monate nach Biologika- Intervention (%)	n = 3 (16,7)	n = 32 (29,4)	n = 22 (23,7)	0,767

5. Diskussion

Mit der vorliegenden retrospektiven Studie wurde der Effekt einer frühen Intervention mit anti-TNF α -AK bei Morbus Crohn auf das Erreichen von endoskopischer und klinischer Remission, die Entwicklung von Stenosen und die Notwendigkeit resektiver Operationen im Vergleich zur späten Intervention untersucht.

Hierzu wurden zwei Patientengruppen über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren verglichen. 90 Patienten der Gruppe „frühe Intervention“ erhielten anti-TNF α -AK innerhalb von 24 Monaten nach Erstdiagnose und 152 Patienten der Gruppe „späte Intervention“ später als 24 Monate nach ED. Die zugrundeliegende Hypothese war, dass durch eine frühe Intervention mit anti-TNF α -AK häufiger endoskopische und klinische Remission sowie eine Reduktion resektiver Operationen erreicht werden können. Im Zeitraum von zwei Jahren nach Start der anti-TNF α -AK-Therapie zeigten Patienten der Gruppe „frühe Intervention“ signifikant häufiger eine endoskopische Remission. Darüber hinaus zeigten sie signifikant seltener Darmstenosen. Signifikante Unterschiede bezüglich der OP-Prävalenz und der klinischen Remission konnten nicht nachgewiesen werden.

Im Folgenden werden in Abschnitt 5.1 die zugrundeliegenden Methoden sowie in den Abschnitten 5.2 bis 5.7 die Ergebnisse von sechs Fragestellungen bezüglich des Therapieerfolges kritisch diskutiert.

5.1. Diskussion der Methoden

Als Grundlage der Analyse dienten die elektronischen und schriftlichen Krankenakten der Patienten, die seit 2007 in den CED-Ambulanzen im Klinikum der LMU in Großhadern und im ISAR-Klinikum in München behandelt wurden. Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen unterteilt, Patienten der Gruppe „frühe Intervention“ wurden innerhalb von 24 Monaten nach Erstdiagnose mit Biologika behandelt. Alle Patienten, die später Erstkontakt zu diesem Wirkstoff hatten, wurden der Gruppe „späte Intervention“ zugeordnet.

Die Wahl dieses Zeitraums fußte einerseits auf klinischer Erfahrung, andererseits auf Erkenntnissen weiterer retrospektive Studien, denen zufolge der Zeitraum von zwei Jahren nach Erstdiagnose eine Art Fenster der Möglichkeiten, ein sog. *window of opportunity* darzustellen scheint (Allen et al. 2013). Es konnte gezeigt werden, dass 40 % aller Patienten mit Morbus Crohn bereits nach zwei Jahren Komplikationen aufweisen, sodass die ersten 24 Monate kritisch und prägend im Hinblick auf den weiteren Krankheitsverlauf erscheinen (Danese et al., 2017; Fiorino et al., 2017; Thia et al., 2010). Pariente et al. konnten ebenfalls zeigen, dass Patienten mit einer Erkrankungsdauer von unter zwei Jahren weniger Komplikationen aufwiesen als Patienten mit einer längeren Erkrankungsdauer (Pariente et al., 2015). In anderen Studien zum Thema *early intervention* konnte unter Biologika-Therapie eine deutlich erhöhte Remissionsrate von 60 % bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer von unter zwei Jahren gegenüber 40 % bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer von über zwei Jahren festgestellt werden (Colombel et al., 2007; Schreiber et al., 2010). Darüber hinaus konnten bei dieser Wahl des Zeitraums eine vergleichbare Gruppengröße hergestellt werden.

Da das Konzept der „frühen Intervention“ mit Biologika insgesamt deutlich weniger Patienten betrifft, lag die Schwierigkeit in der Bildung einer repräsentativen Patientenkohorte. Ein noch früherer Interventionszeitpunkt hätte beispielsweise eine noch weitere Verringerung der infrage kommenden Patienten zur Folge gehabt. Weiterhin bedingte das zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch relativ neue Konzept der „frühen Intervention“ die Limitierung des Beobachtungszeitraums auf zwei Jahre, da erst vergleichsweise wenige Patienten behandelt worden waren und dementsprechend keine längeren Zeithorizonte betrachtet werden konnten.

In der aus diesen Faktoren resultierenden geringen Fallzahl von 242 Patienten lag eine der größten Limitationen dieser Analyse. Dadurch bestand eine hohe Anfälligkeit und Sensibilität der Daten für zufällige Ergebnisse der gewählten statistischen Tests. Zur statistischen Analyse kamen der Chi-Quadrat Test und der T-Test für unverbundene Stichproben zum Einsatz. Es handelt sich dabei um gängige statistische Tests zur Feststellung der Häufigkeitsverteilung qualitativer und quantitativer Merkmale. Zur Beurteilung der statistischen Assoziation zwischen

einer abhängigen nominalen Variablen und unabhängigen Variablen wurde ebenfalls der Chi-Quadrat Test eingesetzt.

Vor Beginn der Analysen wurde die Vergleichbarkeit zwischen den Patientengruppen überprüft. Das gewählte Studiendesign und die zugrundeliegende Fragestellung bedingten eine signifikant unterschiedliche Erkrankungsdauer, weshalb die Patienten der Gruppe „späte Intervention“ viel therapieerfahrener waren. Durch den chronisch-progressiven Verlauf der Erkrankung waren sie möglicherweise gegenüber den therapienaiven Patienten benachteiligt, da die Schleimhaut über einen längeren Zeitraum Schäden davongetragen haben könnte. Dieser Umstand bestätigte die Notwendigkeit eines Vergleichs beider Gruppen, denn nur so konnte die Hypothese überprüft werden, dass anti-TNF α -AK bei frühem Einsatz potenter wirken, den Krankheitsverlauf nachhaltig positiv verändern und Langzeitschäden reduzieren können.

Aufgrund der signifikant unterschiedlichen Erkrankungsdauer wurden in der Gruppe „späte Intervention“ entsprechend mehr resektive Operationen ($n = 65$ (43 %)) vor Beginn der anti-TNF α -Therapie registriert als in der Gruppe „frühe Intervention“ ($n = 7$ (6 %)). Allerdings besteht dennoch Vergleichbarkeit, da sich bezogen auf die Erkrankungsdauer eine ähnliche Operationsrate ergibt. 43 % der Patienten der Gruppe „späte Intervention“ wurden im Verlauf einer medianen Erkrankungsdauer von 98 Monaten operiert, was einer durchschnittlichen jährlichen Operationsrate von 0,052 entspricht. Im Vergleich hierzu wurden 6 % der Patienten der Gruppe „frühe Intervention“ im Verlauf einer medianen Erkrankungsdauer von 12 Monaten operiert, woraus sich eine ähnliche durchschnittliche jährliche Operationsrate von 0,06 ergibt. Gemessen an der jeweiligen Erkrankungsdauer werden die im Falle der Gruppe „späte Intervention“ zum Startzeitpunkt häufiger auftretenden Operationsereignisse also wieder relativiert.

Auch in seiner sonstigen Zusammensetzung stellte das Kollektiv eine homogene Patientengruppe dar. Mittels Vierfelder-Tafel und Chi-Quadrat Test konnte ein relevanter Einfluss der Patientencharakteristika auf die Therapieziele ausgeschlossen werden.

In der retrospektiven Analyse wurde keine Unterscheidung hinsichtlich der eingesetzten anti-TNF α -AK gemacht, da sowohl Adalimumab (ADA) als auch Infliximab (IFX) effizient zur Induktion und zum Erhalt von Remission in der CED-Therapie eingesetzt werden (Colombel et al., 2014; Colombel et al., 2007; Hanauer et al., 2006; P. J. Rutgeerts, 1999; Singh et al., 2016; Targan et al., 1997). 44,4 % der Patienten der Gruppe „frühe Intervention“ erhielten singular Infliximab im Vergleich zu 59,9 % der Patienten der Gruppe „späte Intervention“ ($p = 0,010$) und 13,3 % erhielten singular Adalimumab im Vergleich zu 3,9 % ($p = 0,024$). Daher wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt, um zu errechnen, ob ein Einfluss des gewählten Antikörpers auf das Therapieergebnis besteht. Hierbei zeigte sich, dass unabhängig vom eingesetzten Medikament ähnlich häufig Mukosaheilung ($p = 0,078$) oder klinische Remission erreicht wurde ($p = 0,588$), Stenosen vorlagen ($p = 0,575$) oder Operationen notwendig wurden ($p = 0,767$). In beiden Gruppen wurde gleich häufig ein Antikörperwechsel vollzogen („frühe Intervention“: 42,2 % vs. „späte Intervention“: 36,2 %). Grund für einen Antikörperwechsel war zumeist die Unverträglichkeit gegenüber der primären Substanz oder ein Wirkverlust. Um auch hier potenzielle Einflüsse auf die Therapieziele zu analysieren, wurde wiederum ein Subgruppe (sog. „Switch Gruppe“) gebildet und hinsichtlich des Therapieoutcomes verglichen. Unabhängig davon, ob eine Antikörperklassenwechsel vollzogen worden war oder nicht, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Erreichens der Therapieziele. Allerdings scheint eine Tendenz dahingehend zu bestehen, dass Patienten, bei denen kein Wechsel nötig gewesen war, eher Mukosaheilung erreichen. Dies könnte durch den für den Wechsel verantwortlichen Wirkverlust im Beobachtungszeitraum erklärbar sein. Diese Beobachtung ähnelt Ergebnissen einer prospektiven randomisierten Studie von Van Assche et al., die zeigen konnten, dass der Antikörperwechsel oftmals mit einem verminderten Ansprechen einhergeht, sodass bei Komplikationslosigkeit von einem Wechsel abgesehen werden sollte (Van Assche et al., 2012). Bei Unverträglichkeit oder Wirkverlust ist der Wechsel jedoch indiziert und laut einer Metaanalyse von Gisbert et al. scheint der auslösende Grund Einfluss auf das Therapieoutcome zu haben. So sind die Remissionsraten bei einer primär vorliegenden Unverträglichkeit höher als wenn aufgrund von Wirkverlust ein Antikörperwechsel stattfinden musste (Gisbert et al., 2015).

Da in dieser Studie primär keine Daten bezüglich eines Antikörperwechsel erhoben wurden, sind die Gründe für einen Wechsel im Nachhinein nicht nachvollziehbar. Auch ist retrospektiv nicht zu eruieren, ob von IFX auf ADA gewechselt wurde oder vice versa. Dementsprechend wäre eine genauere Untersuchung dieser Patientenklientel in Abhängigkeit der unterschiedlich eingesetzten Biologika interessant. In Betrachtungsrahmen dieser Studie konnte kein relevanter Einfluss der Art und Anzahl angewandter Antikörper nachgewiesen werden.

Mukosaheilung stellt ein wichtiges Therapieziel in der Behandlung des Morbus Crohn dar, weshalb dies auch in der vorliegenden Analyse als Zielparameter aufgeführt wurde. Allerdings besteht aktuell noch keine einheitliche Definition für das Ausmaß des genauen Heilungsgrades, durch den der größtmögliche Nutzen erreicht werden kann (Shah, Colombel, Sands & Narula, 2016), weshalb die in großen Studien (Colombel et al., 2015; Ferrante et al., 2013; Schnitzler et al., 2009b) gängige Definition einer Abwesenheit von Ulzerationen als Orientierung für diese Arbeit dienten.

Zur Evaluation von Mukosaheilung wurde die erste Kontroll-Endoskopie innerhalb von zwei Jahren nach Beginn der anti-TNF α -Therapie herangezogen. Aufgrund des retrospektiven Designs dieser Arbeit waren im Beobachtungszeitraum keine festen Kontrollzeitpunkte zur Erhebung endoskopischer Befunde vorgeschrieben, worin eine Limitation dieser Arbeit besteht und weshalb sie prospektiven Studien unterlegen ist. So konnte nur in 65 % der Fälle in der Gruppe „frühe Intervention“ und in 58 % der Fälle in der Gruppe „späte Intervention“ auf Endoskopiebefunde zurückgegriffen werden.

Da eine Betrachtung nach der Hälfte des Gesamtbeobachtungszeitraums sinnvoll erschien, wurde ein Median von 14 Monaten nach Therapiebeginn für die Kontrolluntersuchung herangezogen. In diesem Zeitraum fand sich auch der größte Datensatz. Leider waren somit von ca. einem Drittel der Patienten dieser Kohorte keine endoskopischen Ergebnisse einschussfähig, sodass sie in den Berechnungen auch nicht berücksichtigt wurden. Weitere Gründe für das Fehlen von endoskopischen Daten sind zum einen, dass endoskopische Kontrollen trotz

klinischer und histologischer Indikation nicht wahrgenommen wurden, etwa aufgrund privater oder organisatorischer Gründe. Zum anderen ist denkbar, dass nur von jenen Patienten Befunde vorlagen, bei denen aufgrund klinischer Symptomatik eine Indikation zur Endoskopie bestanden hatte. Damit wurden ggf. Daten jener Patienten vernachlässigt, die keinerlei klinische Symptomatik aufgewiesen hatten. Da die mithilfe des CDAI gemessene Symptomatik aber schlecht mit den tatsächlichen Schleimhautverhältnissen korreliert (Baars et al., 2012; C Cellier et al., 1994), besteht generell in der MC-Therapie die Gefahr, Patienten zu übersehen, bei denen die Entzündungsprozesse asymptomatisch voranschreiten. An dieser Stelle kann also aufgrund einer fehlenden Endoskopieindikation oder eines schlichten Nichterfolgens nicht auf den endoskopischen Remissionsstatus der Patienten geschlossen werden. Aus diesem Grund wird aktuell ein Paradigmenwechsel des Therapiemonitorings diskutiert, wonach die Krankheitsaktivität engmaschiger in vorgegebenen Zeitrahmen anhand endoskopischer und bildgebender Verfahren sowie Biomarkerkontrollen evaluiert werden soll (Bouguen et al., 2015). Diesbezüglich sind prospektive Studien erforderlich, die auf die Erfassung günstiger Zeitfenster zur Evaluation des Therapieerfolgs abzielen.

Des Weiteren wäre ein längerer Beobachtungszeitraum zur Generierung eines Langzeiterfahrungswertes wünschenswert, der zum Zeitpunkt der Datenerhebung aufgrund der niedrigen Patientenzahl jedoch nicht realisiert werden konnte. Dennoch kann der hier gewählte Beobachtungszeitraum von 24 Monaten nach Erstdiagnose als repräsentativ angesehen werden, um Unterschiede in der Komplikationshäufigkeit festzustellen, da schon in diesem Zeitraum ein Großteil der Schleimhautschäden und Komplikationen aufzutreten scheinen (Danese et al., 2017; Fiorino et al., 2017).

Der Effekt einer frühen Intervention mit anti-TNF α -AK wurde anhand gut evaluierbarer Kriterien wie Mukosaheilung, Stenose-Rate, CDAI und OP-Rate untersucht. Weitere wichtige Parameter, die aufgrund unzureichender Datenlage in dieser Analyse nicht berücksichtigt werden konnten, umfassen beispielsweise die Abstinenz vom Arbeitsplatz oder Hospitalisierung sowie die Bestimmung von

fäkalem Calprotectin. Letzteres hat sich zuletzt in der CALM-Studie in Kombination mit Endoskopie und klinischer Symptomatik als geeigneter Parameter zur Optimierung des Therapiemonitorings erwiesen, was langfristig zu einem besseren Krankheitsverlauf führt (Colombel et al., 2018). Wichtig wäre auch die Berücksichtigung unerwünschter Nebenwirkungen unter anti-TNF α -AK-Therapie gewesen, insbesondere im Vergleich früher zu später Intervention. Leider lagen auch hier unzureichende Daten vor, sodass diese Analyse nicht vorgenommen werden konnte. Zur Beurteilung der Effektivität beider Therapieformen wäre die Ermittlung der Nebenwirkungsrate jedoch zukünftig wünschenswert.

Die vorliegende Analyse fügt sich in eine Reihe von Studien zum Thema *early intervention* (Danese et al., 2017; Kariyawasam et al., 2014; Qiu et al., 2015; Safroneeva et al., 2015) ein, die in ihrem retrospektiven Design eine gemeinsame Schwäche aufweisen, aber in ihrer Gesamtheit den Nutzen einer frühen Therapieintervention unterstreichen können. Der prospektive Vergleich einer frühen oder späten Intervention mit anti-TNF α -AK wäre angesichts der bereits vorliegenden Erkenntnisse ethisch nicht vertretbar. Jedoch sind hinsichtlich der Optimierung des Therapiemonitorings solche weiteren prospektiven Studien unerlässlich, da durch regelmäßige Statuserhebung und engmaschige Therapieadjustierung das volle Potenzial ausgeschöpft und das Krankheitsverhalten positiv beeinflusst werden kann (Bouguen et al., 2015; Colombel et al., 2018).

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Wie unterscheiden sich die beiden Vergleichsgruppen hinsichtlich der Patientencharakteristika in der Ausgangssituation?

Durch das gewählte Studiendesign besteht zum Startzeitpunkt der anti-TNF α -AK-Therapie in den Vergleichsgruppen ein signifikanter Unterschied bezüglich der Krankheitsdauer (12 Monate vs. 98,5 Monate). In der Annahme, dass mit zunehmender Krankheitsdauer auch die Komplikations- und Operationshäufigkeit steigt (Cosnes et al., 2011; Mekhjian et al., 1979; Torres, Mehandru, et al., 2016) erklärt sich auch die hohe Rate voroperierter Patienten der Gruppe „späte

Intervention“ (43 %) im Vergleich zur Gruppe „frühe Intervention“ (6 %) ($p = 0,001$). In Relation zur Erkrankungsdauer zeigen beide Gruppen jedoch eine ähnliche Operationsrate pro Jahr (0,05 vs. 0,06). Dass in der Gruppe „frühe Intervention“ bereits 6 % der Patienten innerhalb eines Median von 6 Monaten operiert werden mussten, wurde dadurch erklärt, dass Patienten, bei denen die Indikation zur frühen Intervention mit anti-TNF α -AK besteht, in der Regel einen fulminanteren Krankheitsverlauf aufweisen (Peyrin-Biroulet, Fiorino, Buisson, & Danese, 2013) und sich wahrscheinlich schon initial mit stärksten Symptomen präsentieren, die eine sofortige Operation notwendig machen. Andererseits war vor allem die Fallzahl in der Gruppe „frühe Intervention“ mit sechs voroperierten Patienten so gering, dass ein zufälliges Ergebnis möglich und Repräsentativität womöglich nicht gegeben ist.

Bezüglich der Krankheitsmanifestation zeigten sich in beiden Gruppen ähnlich häufig Stenosen und Fisteln, in beiden Gruppen überwog der intraluminale Befall. Extraintestinale Erscheinungsformen traten ebenfalls ähnlich häufig auf. Trotz des längeren Krankheitsverlaufs in der Gruppe „späte Intervention“, aufgrund dessen komplikationsreichere Verläufe zu erwarten wären, lag zum Startzeitpunkt der Untersuchung hinsichtlich des endoskopischen Befundes in beiden Gruppen ein ähnlicher moderater bis schwerer Verlauf vor. Dass es sich bei den Patienten der Gruppe „frühe Intervention“ wie oben ausgeführt häufig um „Hochrisikopatienten“ mit frühzeitig aggressivem Verlauf und entsprechender Indikation zur Therapieeskalation mit anti-TNF α -AK entsprechend Peyrin-Biroulet et al. (2013) gehandelt haben könnte, spiegelte sich nicht im CDAI wider. In der dort dokumentierten endoskopischen Aktivität zeigte sich zu Beginn ein signifikant niedrigerer Wert in der Gruppe „frühe Intervention“. Dies könnte zum einen an der zweifelhaften Korrelation zwischen CDAI und endoskopischer Aktivität liegen, zum anderen an der relativ geringen Anzahl endoskopischer Untersuchungen. Oben wurde bereits dargelegt, dass wahrscheinlich hauptsächlich Untersuchungsergebnisse jener wenigen Patienten vorlagen, die ausgeprägte klinische Symptome aufwiesen wohingegen solche mit niedrigem CDAI vernachlässigt wurden, obwohl diese gegebenenfalls gleichzeitig eine höhergradige entzündliche Aktivität vorwiesen (vgl. Abschnitt 5.1).

Patienten der Gruppe „frühe Intervention“ zeigten signifikant häufiger einen Befall des oberen Gastrointestinaltrakts (Mundschleimhaut bis Duodenum), was einen Risikofaktor für einen fulminanten Verlauf darstellt (Beaugerie et al., 2006; Loly et al., 2008; Zallot & Peyrin-Biroulet, 2012). Das Risikoprofil für einen schwereren Verlauf wird wie erwähnt wahrscheinlich in der Gruppe „frühe Intervention“ häufiger erfüllt. Gleichzeitig kann ein methodischer Fehler im möglichen Umstand bestehen, dass in der frühen Interventionsgruppe häufiger Spiegelungen des oberen Gastrointestinaltraktes durchgeführt wurden, die diesen sehr großen Unterschied erklären könnten.

Das mittlere Alter in beiden Gruppen bei Start der Biologika-Therapie betrug 26 bzw. 32 Jahre, worin sie sich signifikant unterschieden ($p < 0,001$). Dies ist dadurch erklärbar, dass die Patienten der Gruppe „frühe Intervention“ wahrscheinlich von verbesserter Früherkennung und schnelleren Erstdiagnosen profitierten und zudem aufgrund zunehmender Sicherheit und Therapieerfahrung mit Biologika früher Zugang zur anti-TNF α -AK Therapie erhielten. Entsprechend waren diese Patienten zum Zeitpunkt einer Therapieintervention jünger.

Vor Beginn der Therapie mit anti-TNF α -AK wurden Patienten der Gruppe „späte Intervention“ signifikant häufiger mit 5-ASA, Glucocortikoiden oder MTX behandelt. Dies ist dem Studiendesign geschuldet, da in der Gruppe „späte Intervention“ über den langengen Zeitraum, in dem Biologika noch nicht angewandt wurden, andere Therapeutika ihren Einsatz fanden.

Keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigten sich im Geschlecht, der genetischen Prädisposition mit *NOD2/CARD15*, dem Vorhandensein von Darmstenosen oder der entzündlichen Aktivität bei Start der Biologika-Intervention. Alle weiteren Patientencharakteristika hatten zudem keinen signifikanten Einfluss auf die Therapieziele. All dies begünstigte die Vergleichbarkeit zwischen den Patientengruppen.

5.2.2 Besteht ein Einfluss des frühen Interventionszeitpunktes auf das Erreichen einer endoskopischen Remission?

Aktueller Wissens- und Forschungsstand ist, dass das Abheilen der Darmschleimhaut (Mukosaheilung) den Krankheitsprozess modulieren und verlangsamen, Komplikationen wie Fisteln oder Stenosen vermindern und somit konsekutiv zu einer Reduktion von Hospitalisierungs- und Operationsraten führen kann (Colombel et al., 2007; G. D'Haens et al., 2008; Hanauer et al., 2002; Hanauer et al., 2006; Sands, Anderson, et al., 2004; Schnitzler et al., 2009a, 2009b; Shah et al., 2016; Torres, Mehandru, et al., 2016). Aus diesen Gründen zählt die Mukosaheilung zu einem der angestrebten Ziele klinischer Studien (Pineton de Chambrun, Blanc, & Peyrin-Biroulet, 2016), wenn auch eine endgültige Definition noch nicht feststeht und der Grad an Schleimhautheilung, der den Krankheitsverlauf positiv beeinflusst, noch unklar ist (Ferrante et al., 2013; Schnitzler et al., 2009b; Shah et al., 2016).

In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurde die Prävalenz der Mukosaheilung untersucht, die im Beobachtungszeitraum von 24 Monaten erreicht werden konnte. Es wurde davon ausgegangen, dass sich der positive Effekt einer frühen Intervention im häufigeren Erreichen der Schleimhautheilung niederschlagen könnte. Anhand der ersten Kontrollkoloskopie, die mindestens sechs Monate nach Beginn der anti-TNF- α -Therapie stattfand (Median 14 Monate) konnten gezeigt werden, dass in der Gruppe „frühe Intervention“ 47,5 % der Patienten eine endoskopische Remission erreichten, im Vergleich zu 25,0 % in der Gruppe „späte Intervention“ - dieser Unterschied war hochsignifikant ($p = 0,005$). Leider konnten wie in Abschnitt 5.1 erörtert nicht für alle Patienten endoskopische Befunde aus diesem Zeitraum herangezogen werden, sodass sich die Ergebnisse auf nur 65 % der Gruppe „frühe Intervention“ und 58 % der Gruppe „späte Intervention“ beziehen. Da von einem Drittel der Patienten aus o.g. Gründen keine Daten vorlagen, wurden sie nicht in die Errechnung der Prävalenz von Mukosaheilung eingeschlossen. Ob in diesem Patientendrittel ein Mukosabefall vorlag ist letztlich nicht zu klären. Mutmaßlich wurde in vielen Fällen bei klinischer Beschwerdefreiheit auf eine Kontrollendoskopie verzichtet. Jedoch lässt sich dadurch nicht automatisch auf eine gesunde Schleimhaut schließen, da hier, wie zuvor beschrieben, häufig eine

schlechte Korrelation besteht (Baars et al., 2012; C. Cellier et al., 1994). Auch wenn die Daten für die Zielvariable „Mukosaheilung“ nur bei zwei Dritteln der Patienten anwendbar sind, ist das Ergebnis hinsichtlich der erhöhten Mukosaheilungsrate in der Gruppe „frühe Intervention“ für diese dezimierte Kohorte dennoch signifikant.

Diese Ergebnisse unterstützen Beobachtungen aus anderen Studien, wie der *Top-Down*-Studie von D’Haens, Ochsenkühn und anderen, bei der das herkömmliche *Step-Up*-Regime mit einer frühen Kombinationstherapie aus Biologika und Thiopurinen verglichen wurde. Dort erreichten 73 % der Patienten endoskopische Remission, die eine frühe Intervention erhalten hatten, im Vergleich zu 30,4 % der Patienten im *Step-Up*-Arm (G. D’Haens et al., 2008). Dies hebt die Wichtigkeit einer frühzeitigen Applikation von Biologika mit dem Ziel Mukosaheilung hervor, da therapienaive Patienten schneller und erfolgreicher von einer Kombinationstherapie mit IFX profitieren.

Bestätigt wurden diese Befunde durch eine post-hoc Analyse im Rahmen der SONIC-Studie. Hier konnte gezeigt werden, dass das Therapieziel *deep remission* (Mukosaheilung, klinische Remission und Biomarker-Remission) insbesondere unter Kombinationstherapie und im frühzeitigen Krankheitsstatus erfolgreich erreicht werden konnte (Colombel et al., 2015). Im EXTEND-Trial wurde bestätigt, dass Patienten mit einer Krankheitsdauer unter zwei Jahren und Therapie mit Adalimumab in 33 % der Fälle *deep remission* erreichten, im Vergleich zu Patienten mit einer Krankheitsdauer über zwei (20 %) oder fünf (16 %) Jahren (Colombel et al., 2014). Auch einige retrospektive Studien konnten zuletzt zeigen, dass eine frühe Intervention in den ersten 18-24 Monaten effektiver im Erreichen von Mukosaheilung ist und die Operationsrate senkt (Danese et al., 2017; Qiu et al., 2015; Safroneeva et al., 2015).

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie ähneln diesen Erkenntnissen. Vor allem in den ersten 24 Monaten nach Induktion scheint die frühe Intervention mit anti-TNF α -AK größte Erfolge hinsichtlich der Schleimhautheilung aufzuweisen. Ergänzend konnte in einer Subgruppenanalyse der *Top-Down*-Studie (G. D’Haens et al., 2008) der protektive Einfluss der Mukosaheilung bei Patienten mit früher

Biologikaintervention auch auf den Langzeitverlauf bestätigt werden: 70,8 % der Patienten, die im frühen Krankheitsverlauf Mukosaheilung erreicht hatten, waren auch noch nach vier Jahren in klinischer Remission, im Vergleich zu 27,3 % jener Patienten, die keine Mukosaheilung erreicht hatten (Baert et al., 2010).

Weiterhin konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass in der Gruppe „frühe Intervention“ signifikant seltener Stenosen auftraten (10,2 % vs. 28,4 %; $p = 0,008$). Aufgrund der komplexen Pathogenese der Stenosen bleibt unklar, ob Stenosen allein durch die frühe Therapie der Inflammation behandelt werden können (Rieder et al., 2013). Allerdings scheinen die chronische Entzündung und Reparaturmechanismen wesentlich zur Fibrose- und konsekutiv Stenosebildung beizutragen (Danese et al., 2017). Daher erscheint das Erreichen von Mukosaheilung als wichtiger Faktor, um Komplikationen wie Stenosen und daraus resultierende resektive Operationen zu vermeiden (Pariante et al., 2015). Zudem weisen 40 % der Patienten bereits innerhalb von zwei Jahren strukturelle Darmschäden auf, zum Teil auch ohne klinische Symptome (Fiorino et al., 2017), sodass eine Intervention mit potenten Therapeutika in genau diesem Zeitraum notwendig erscheint.

Hochsignifikant war in dieser Analyse zudem, dass 79,5 % der Patienten der Gruppe „späte Intervention“ keine Mukosaheilung und/oder das Vorhandensein von Stenosen zeigten, im Vergleich zu 53,3 % der Gruppe „frühe Intervention“ ($p < 0,001$). Damit wird die Schlussfolgerung unterstrichen, dass den Krankheitsverlauf positiv modulierende *Disease-modifying anti-inflammatory bowel disease drugs (DMAIDs)*, umso erfolgreicher sind, je früher sie eingesetzt werden und je geringer der zu diesem Zeitpunkt bestehende Schaden ist (Allen & Peyrin-Biroulet, 2013; Baert et al., 2010; Colombel et al., 2015; Feagan et al., 2012; Schreiber et al., 2010).

Da Mukosaheilung eindeutig mit einem verbesserten klinischen Outcome assoziiert ist (Pineton de Chambrun et al., 2016; Schnitzler et al., 2009b; Shah et al., 2016), scheint dieses Therapieziel ein logischer Ansatzpunkt, um der Krankheit kausal zu begegnen (Allen & Peyrin-Biroulet, 2013; Danese et al., 2017; Peyrin-Biroulet et al., 2011).

5.2.3 Besteht ein Einfluss des frühen Interventionszeitpunktes auf das Erreichen von klinischer Remission?

Wichtiges Therapieziel und Teilaspekt der *deep remission* ist das Erreichen klinischer Symptombefreiheit. Klinische Remission, gemessen am CDAI, stellt den Endpunkt der meisten Studien dar und wird direkt durch den Patienten reflektiert. In einer Subgruppenanalyse des CHARM-Trials konnten festgestellt werden, dass Patienten unter Adalimumab umso höhere Remissionsraten erzielten, je kürzer ihre Erkrankungsdauer war. Dieser Unterschied zeigte sich auch noch nach drei Jahren (Colombel et al., 2007; Schreiber et al., 2013). Abweichend von diesem Ergebnis zeigte sich in der vorliegenden Analyse nach 24 Monaten eine fast 90-prozentige Remissionsrate sowohl in der Gruppe „frühe Intervention“ als auch in der Gruppe „späte Intervention“ (89,4 % vs. 87,9 %; $p = 0,737$). Insbesondere innerhalb der ersten Wochen kam es zu einer sprunghaften Verbesserung der klinischen Symptomatik mit einem konstanten Remissionserhalt über den gesamten Beobachtungszeitraum. Es konnte also kein Unterschied bezüglich eines besseren Therapieansprechens bei früher Intervention im Vergleich zur späten Intervention festgestellt werden. Dies war nicht kongruent zu den Befunden der endoskopischen Kontrollendoskopien, bei denen in beiden Gruppen nur 48 % bzw. 25 % der Patienten endoskopische Remission erreichten. Damit wird der allgemeine Eindruck bestätigt, dass klinische und endoskopische Aktivitätsindizes nicht gut miteinander korrelieren (Baars et al., 2012; C Cellier et al., 1994). Es ist daher nicht sinnvoll, allein die klinische Symptomatik anhand des CDAI zu bewerten (Baars et al., 2012; Falvey et al., 2015; Peyrin-Biroulet et al., 2014), zumal er zumeist hohe Schwankungen aufweist und sehr subjektiv geprägt und manipulierbar ist (Freeman et al., 2008).

In einer großen randomisierten Studie (REACT-Trial) wurde der Effekt einer frühen kombinierten Immunsuppression unter Beachtung eines festen Therapiealgorithmus mit dem konventionellen *Step-up*-Schema untersucht (Khanna et al., 2015). Hierzu wurden 1.982 Patienten aus 60 niedergelassenen gastroenterologischen Praxen bezüglich klinischer und endoskopischer Remission sowie Operations- und Hospitalisierungsrate verglichen. Eine Gruppe erhielt eine frühe kombinierte Immunsuppression mit Adalimumab und Azathioprin verbunden

mit festgelegten Dosissteigerungen in Abhängigkeit der engmaschig kontrollierten Entzündungsaktivität. In der anderen Gruppe wurde nach herkömmlichem, praxisindividuellem Schema therapiert. Bezüglich der Symptomkontrolle zeigte die frühe Intervention in dieser Kohorte auch in dieser Studie keine Überlegenheit: Nach 12 Monaten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Erreichen einer klinischen Remission. Allerdings konnten nach 24 Monaten in der frühen Interventionsgruppe signifikant niedrigere Komplikations- und Operationsraten beobachtet werden. Damit postulierten Khanna et. al. einerseits, dass frühe Intervention zu einer niedrigen Komplikationsrate führt und andererseits, dass das Monitoring im klinischen Alltag anhand des CDAI nicht ausreicht, um das wahre Ausmaß der Erkrankung zu erfassen, da dieser nicht mit der eigentlichen Entzündungsaktivität korreliert.

Die in dieser Analyse erfassten hohen klinischen Remissionsraten in beiden Gruppen zeigen, dass anti-TNF- α -AK auch bei spätem Einsatz noch einen positiven Effekt auf die Symptomkontrolle auswirken können. In Anlehnung an die Beobachtungen der REACT-Studie stellt die Symptomkontrolle allerdings einen unzureichenden Verlaufsparemeter dar und erlaubt keine Aussage über die tatsächliche Krankheitsaktivität. Damit wird die Wichtigkeit eines ganzheitlicheren Therapiemonitorings unterstrichen, dessen Algorithmus es noch zu definieren gilt (Bouguen et al., 2015; Peyrin-Biroulet et al., 2015; Singh & Loftus, 2015; Torres, Mehandru, et al., 2016).

5.2.4 Besteht ein Einfluss des frühen Interventionszeitpunktes auf die Senkung der Operationsrate?

Der neue präventive Therapieansatz, jenseits der Symptomkontrolle eine *deep remission* zu erreichen, die das Abheilen von Schleimhautulzera und die Senkung von Entzündungsmarkern beinhaltet, soll der Verhinderung späterer Komplikationen und Operationen dienen. Deshalb ist die Operationsrate eine wichtige Variable, um die Bedeutung einer frühen Intervention zu analysieren.

Die erhobenen Daten zeigen, dass mehr Patienten der Gruppe „späte Intervention“ (26,9 %) innerhalb des Beobachtungsraums operiert wurden, als Patienten der

Gruppe „frühe Intervention“ (17,8 %). Statistisch konnte allerdings, im Gegensatz zu anderen vergleichbaren Studien, kein signifikanter Unterschied bezüglich der Operationshäufigkeit nachgewiesen werden ($p = 0,103$), was möglicherweise auf die geringe Fallzahl sowie die geringe Ereignishäufigkeit innerhalb des relativ kurzen Beobachtungszeitraum zurückzuführen sein könnte. Zwar treten allgemein bei 20 % der MC-Patienten bereits nach zwei Jahren Komplikationen auf, diese erfordern jedoch bei 50 – 70 % der MC-Patienten erst nach ca. 10 Jahren eine Operation (Agrez et al., 1982; Cosnes et al., 2002; Farmer et al., 1985; Flier et al., 2010; Rieder et al., 2013; Wolters et al., 2006), weshalb ein solcher Beobachtungszeitraum wünschenswert wäre, um aussagekräftige Ergebnisse bezüglich der OP-Rate präsentieren zu können.

Obwohl in dieser Arbeit kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Operationsrate gezeigt werden konnte, ist in Zusammenschau mit anderen Studien ein positiver Effekt der frühen Intervention auf die Operationsrate erkennbar. Safroneeva et al. verglichen in einer ähnlich aufgebauten retrospektive Studie aus dem Jahr 2015 ebenfalls Patienten mit früher Intervention (< 2 Jahre nach ED) und später Intervention (> 2 Jahre nach ED) und konnten hoffnungsvolle Ergebnisse liefern, wonach durch eine Biologika-Therapie innerhalb von zwei Jahren nach ED eine Reduktion der Darmschäden und intestinalen sowie perianalen Operationen erreicht werden konnte (Safroneeva et al., 2015). Eine neuere retrospektive Studie kam ebenfalls zu dem Schluss, dass beim Vergleich zweier Gruppen, die Biologika innerhalb der ersten sechs Monate nach ED oder später erhalten hatten, die frühe Intervention mit einer besseren Prognose und niedrigeren Operationsraten assoziiert war (Kim et al., 2016).

Wie die meisten Morbus-Crohn-Studien bezog sich auch diese Analyse auf Patienten aus hochspezialisierten Zentren. Um die Übertragbarkeit des Therapieerfolgs und des Therapieregimes auch dezentral aufzuzeigen, untersuchten Khanna et al. in der erwähnten REACT-Studie Patienten von insgesamt 60 peripheren gastroenterologischen Praxen. Dabei konnte gezeigt werden, dass „frühe Intervention“ in Kombination mit einem festen Therapiemonitoring mit einer niedrigeren Komplikations- und OP-Rate assoziiert war, im Vergleich zu einer

„späten Intervention“. Anhand dieser Studie wurde postuliert, dass „frühe Intervention“ nicht nur effektiver ist als konventionelle Verfahren, sondern dass diese Therapieform anhand fest definierter Therapiealgorithmen auch außerhalb spezialisierter Zentren gut durchzuführen und sicher ist (Khanna et al., 2015).

In dieser Analyse konnte weiterhin festgestellt werden, dass Patienten der Gruppe „frühe Intervention“ nach Biologika-Start im Mittel 1,5 Monate später operationspflichtig wurden als Patienten der Gruppe „späte Intervention“ (9,5 vs. 8 Monate). Statistische Signifikanz konnte hierbei zunächst nicht festgestellt werden ($p = 0,308$), was wahrscheinlich durch die geringe Patientenzahl und Ereignishäufigkeit zu erklären ist. Entsprechend könnten die hier vorliegenden Daten anfällig für zufällige Ergebnisse sein. Naheliegender wäre auch, dass durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume der beiden Gruppen signifikant mehr Voroperationen in der Gruppe „späte Intervention“ zu verzeichnen waren. Bei diesen Patienten wurden also bereits vor Biologikastart ein großer Inflammationsherd entfernt. Dies könnte einen Bias zugunsten der Gruppe „späte Intervention“ darstellen, da der Zeitraum bis zur erneuten Operation länger ausfallen könnte als derjenige zur primären von nicht voroperierten Patienten.

Während Nuij et al. (2015) in ihrer Studie keinen Vorteil der frühen Intervention bezüglich MC-assoziiierter Komplikationen beschreiben konnten, wird in der Mehrzahl der Studien (Danese et al., 2017; Kim et al., 2016; Kwak et al., 2014; Ordas, Feagan, & Sandborn, 2011; Safroneeva et al., 2015; Torres, Mehandru, et al., 2016) die konsequente Therapie im frühen Krankheitsstadium mit einem positiven *Outcome* und niedrigeren OP-Raten assoziiert. Diese zum Teil kontroversen Ergebnisse bekräftigen die Notwendigkeit, eine geeignete Patientenklientel zu selektieren, die am meisten von einer frühen Intervention profitiert (Danese et al., 2017). Darauf aufbauend müssen nach dem Vorbild der Studie von Khanna et al. (2015) weitere prospektive Studien etabliert werden, um die bisherigen Ergebnisse retrospektiver Studien bezüglich des Themas „frühe Intervention“ zu überprüfen. Für die vorliegende retrospektive Analyse wäre darüber hinaus ein längerer Beobachtungszeitraum wünschenswert, um herauszufinden, ob sich im

Langzeitverlauf die Operationsraten der beiden Gruppen doch noch signifikant ändern.

Eine Populationsstudie aus Schweden, die 2016 im *Scandinavian Journal of Medicine* veröffentlicht wurde, verglich drei Patientenkohorten, die sich im Zeitpunkt ihrer Erstdiagnose zwischen 1963 und 2005 unterschieden. Ziel war es, die Abhängigkeit ihres Krankheitsverlaufs von unterschiedlichen Therapietrends und –Entwicklungen im Wandel der Zeit zu analysieren. Es konnte gezeigt werden, dass in den letzten Jahren ein Rückgang der Operationsraten bei gleichzeitig vermehrtem Gebrauch von Immunmodulatoren und Biologika zu verzeichnen war. So fiel das kumulative 5-Jahres Risiko, sich einer Operation unterziehen zu müssen, von 65,8 % bei Patienten, die zwischen 1963 und 1975 diagnostiziert wurden auf 34,6 % bei Patienten mit Erstdiagnose zwischen 1991 und 2005 (Zhulina, Udumyan, Tysk, Montgomery, & Halfvarson, 2016). Diese Beobachtung konnte durch weitere Populationsstudien in Großbritannien und Dänemark bestätigt werden (Ramadas, Gunesh, Thomas, Williams, & Hawthorne, 2010; Vester-Andersen et al., 2014; Vind et al., 2006). Es zeigte sich also, dass jüngere Generationen vom gesteigerten Einsatz der Biologika profitieren. Allerdings sank gleichzeitig auch die Zahl der Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose einen schwereren Krankheitsverlauf aufwiesen. Wahrscheinlich, weil es heutzutage insgesamt früher zur Diagnosestellung und somit früher zum Therapiebeginn kommt (Zhulina et al., 2014). Neben einer frühen, aggressiven immunmodulatorischen Therapiestrategie, scheinen auch die Fortschritte bei der Früherkennung des Morbus Crohn zur verminderten Operationsrate beizutragen, insbesondere in den ersten Krankheitsmonaten (Zhulina et al., 2016).

5.2.5 Besteht ein Einfluss der Patientencharakteristika auf die Zielvariablen „Mukosaheilung“, „klinische Remission“ und „OP-Rate“?

Im Rahmen dieser Arbeit lautete die Hypothese, dass eine Intervention mit anti-TNF α -AK im frühen Krankheitsstadium einen Vorteil gegenüber einer späten Intervention darstellt. Aufgrund des aktuellen Forschungsstands wurde der Therapieerfolg mit dem Erreichen von Mukosaheilung assoziiert. In diesem Kontext sollte auch untersucht werden, ob neben der Erkrankungsdauer bestimmte

Patientenmerkmale wie Geschlecht, Alter, Genetik und Befallsmuster einen Einfluss auf die Mukosaheilung haben könnten. Ein wesentlicher Zusammenhang konnte sich im vorliegenden Kollektiv nicht aufzeigen lassen und kein Befallsmuster konnte mit einer höheren Rate an mukosaler Heilung assoziiert werden. Hingegen wird in der Literatur insbesondere der Befall des oberen Gastrointestinaltraktes oder der isolierte Dünndarmbefall mit einem schwereren Krankheitsverlauf in Verbindung gebracht (Cosnes et al., 2011; Thia et al., 2010). Auch bei isolierter Betrachtung der Patienten der Gruppe „späte Intervention“, die insgesamt schon eine längere Krankheitsdauer aufwiesen, konnte kein Patientenmerkmal mit der Auftretenswahrscheinlichkeit „Mukosaheilung“ assoziiert werden. Aufgrund der geringen Datenmenge in dieser Subgruppenanalyse ist eine allgemeingültige Aussage hierzu nicht zu treffen, es ist gut möglich, dass es sich um ein Zufallsergebnis handelt.

In einem weiteren Schritt erfolgte auch die Analyse der statistischen Assoziation zwischen den Patientenmerkmalen und der weiteren Zielvariablen „klinische Remission“ und „OP-Rate“. Hier zeigte sich eine statistische Assoziation zwischen dem Manifestationsort „terminales Ileum“ und der Operationshäufigkeit. Dies ließe sich dadurch erklären, dass beim isolierte Befall am terminalen Ileum häufig durch eine Ileozökalresektion Linderung verschafft werden kann, sodass die Indikation zur OP bei dieser Manifestation also besonders häufig gestellt wird.

Zuletzt bot sich eine statistische Assoziation zwischen dem Erreichen von klinischer Remission und dem weiblichen Geschlecht, wofür die im Rahmen dieser Untersuchung möglichen Erhebungen keine bestimmte Hypothese zulassen.

Die insgesamt ähnlichen Merkmalsstrukturen im vorliegenden Patientenkollektiv und der nur geringe Einfluss auf das Therapieoutcome konnten bestätigen, dass der Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich des Therapieerfolgs sinnvoll war.

5.2.6 Besteht ein Einfluss der Zielvariablen Mukosaheilung und Operationshäufigkeit untereinander?

2009 publizierten Schnitzler et al. eine prospektive Studie, die das Langzeit-Outcome jener Patienten beleuchtete, die unter Erhaltungstherapie mit Biologika Mukosaheilung erreichen konnten. Dabei wurde die durch IFX-Therapie erreichte Mukosaheilung mit einem signifikant geringeren Risiko für operative Eingriffe assoziiert (Schnitzler et al., 2009b). Dieser Zusammenhang bildete die Grundlage für tiefgreifende Forschung bezüglich des primären Therapieziels Mukosaheilung. Hintergrund der vorliegenden retrospektiven Studie war der Gedanke, dass durch eine frühe Biologika-Therapie frühzeitig endoskopische Remission erreicht werden könnte und dadurch modulierend in den Krankheitsverlauf eingegriffen wird, was konsekutiv die Komplikations- und Operationsrate senken könnte. Neben der Assoziation zwischen früher Intervention und besserem Therapieoutcome sollten auch die direkte Beziehung zwischen dem Erreichen von Mukosaheilung und Operationshäufigkeit im gesamten Patientenkollektiv beleuchtet werden. Von all jenen Patienten, die unter anti-TNF α -AK-Therapie innerhalb von 24 Monaten Mukosaheilung erreicht hatten, mussten 22 % operiert werden im Vergleich zu 27 % der Patienten, die in diesem Zeitraum keine Mukosaheilung aufwiesen. Dieser Unterschied stellte sich als nicht signifikant dar ($p = 0,525$). Hiernach konnte im Unterschied zu Schnitzler et al. kein statistischer Zusammenhang zwischen den beiden Variablen in dem untersuchten Patientenkollektiv nachgewiesen werden. Allerdings zeigte sich eine Tendenz, die die Hypothese bestätigt, dass Patienten mit Mukosaheilung seltener operationsbedürftig sind.

Eine andere große Metaanalyse des Langzeit-Outcomes von Patienten mit Mukosaheilung konnte kürzlich ebenfalls zeigen, dass Mukosaheilung mit signifikant höheren Langzeitremissionsraten assoziiert war und sich eine Tendenz zu verminderten Operationsraten unter jenen Patienten zeigte (Shah et al., 2016). Dass lediglich eine Tendenz und keine Signifikanz festgestellt werden konnte, begründeten die Autoren durch den Mangel an Studien, die die Operationsrate als primäres Therapieziel definiert hatten und durch die insgesamt geringe Häufigkeit an dokumentierten Operationen in den Studienkollektiven.

Bezüglich der in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse gilt zu beachten, dass aufgrund des kurzen *Follow-Ups* und der geringen Patientenzahl nur wenige Operationsereignisse stattgefunden hatten und somit die Statistik sensibel für Zufälle ist. Es wäre demnach sehr interessant, diese junge Patientenklientel weiter zu beobachten und langfristig die Entwicklung unter Mukosaheilung zu evaluieren.

In Zusammenschau der deutlich erhöhten Raten an Mukosaheilung in der Gruppe „frühe Intervention“ kann geschlussfolgert werden, dass ein zügiger Therapiebeginn mit anti-TNF α -AK dazu verhelfen könnte, das Therapieziel Mukosaheilung schneller und häufiger zu erreichen. Dadurch könnte kausal in den Krankheitsprozess eingegriffen und ein Voranschreiten des Entzündungsprozesses, Auftreten von Komplikationen und Operationen vermindert werden.

Wie in den Ausführungen zur Diskussion der Methoden beschrieben, bedarf es bei den meisten Studien einer genauen Definition von Mukosaheilung bzw. eines Heilungsgrades, der mit dem größtmöglichen Nutzen assoziiert werden kann (Ferrante et al., 2013; Schnitzler et al., 2009b; Shah et al., 2016). Jüngst interessiert diesbezüglich auch die REACT-II-Studie, bei der die Therapieeskalation der Patienten entweder abhängig von ihrer Symptomatik oder rein nach endoskopischen Befunden erfolgt (Singh & Loftus, 2015). Von diesen Ergebnissen erhofft man sich einmal mehr Klarheit über den Wert der Schleimhautheilung für den Therapieerfolg, außerdem könnte sie richtungsweisend für Optimierungen des Therapie-Monitorings sein.

5.2.7 Besteht ein Einfluss von Art und Anzahl der eingesetzten Antikörper auf das Therapieziel?

Retrospektiv zeigte sich beim Sichten der Daten, dass in beiden Interventionsgruppen signifikant verschieden häufig IFX oder ADA zum Einsatz kamen. Des Weiteren wurde bei ähnlich vielen Patienten in beiden Gruppen ein Antikörperklassenwechsel vollzogen. Zum Ausschluss eines relevanten Einflusses von Art und Anzahl der eingesetzten Antikörper wurden in dieser Arbeit entsprechende Subgruppen-Analysen durchgeführt und konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Erreichen der Therapieziele aufgezeigt werden. Da

es sich dabei um ein methodisches Problem handelte, wird dieser Punkt ausführlich im Abschnitt „Diskussion der Methoden“ abgehandelt.

5.2.8 Ausblick

Die Therapie des Morbus Crohn unterliegt aktuell einem Paradigmenwechsel hin zu frühzeitiger Intervention mit anti-TNF α -AK sowie deren ebenso wirksamen *Biosimilars* (Papamichael et al., 2015). Die Biologika-Therapie hat sich als besonders effektiv erwiesen, Mukosaheilung und Remission zu erreichen und zwar umso besser, je früher im Krankheitsgeschehen sie eingesetzt wird (Colombel et al., 2015; Colombel et al., 2010; G. D'Haens et al., 2008; Danese et al., 2017; W. J. Sandborn et al., 2013; Schreiber et al., 2010). Die Herausforderung besteht aktuell in der Etablierung eines optimalen Therapiemonitorings. Da klinische Symptomatik und endoskopischen Befunde schlecht korrelieren (Peyrin-Biroulet et al., 2014), birgt ein rein symptomorientiertes Monitoring die Gefahr der Über- bzw. Untertherapie bestimmter Patientengruppen. Neben einer verbesserten Identifizierung von Hochrisikopatienten (Danese et al., 2017; Zallot & Peyrin-Biroulet, 2012) ist deshalb auch die Weiterentwicklung des Krankheitsassessments unter Einbezug regelmäßiger endoskopischer Kontrollen Gegenstand aktueller Forschung.

2015 wurde von der IOIBD (*International Organization for the study of Inflammatory Bowel Disease*) das sogenannte STRIDE Programm (*Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease*) initiiert, um mithilfe eines evidenzbasierten Konsens potenzielle Behandlungsziele zu definieren, an denen sich die Behandler orientieren können (Colombel et al., 2018; Danese et al., 2017; Peyrin-Biroulet et al., 2015). Diese neue Behandlungsstrategie nach dem Vorbild des Managements der rheumatoiden Arthritis wird als *treat-to-target*-Therapie bezeichnet (Grigor et al., 2004; Smolen et al., 2010). Das Konzept besteht darin, in regelmäßigen, zeitlich festgelegten Kontrollen die Krankheitsaktivität anhand objektivierbarer Parameter (Calprotectin, CRP, Endoskopie) sowie der klinischen Symptomatik zu evaluieren. Einbezogen werden auch sog. „PROs“ (*Patient Reported Outcomes*). Entsprechend der Befunde soll die schrittweise Adjustierung der anti-TNF α -AK-Therapie nach einem standardisierten Protokoll bis zum Erreichen eines definierten Therapieziels

(*target*) erfolgen (Bouguen et al., 2015). Aktuell wird Mukosaheilung als geeignetes Therapieziel angesehen und auch von der *Food and Drug Administration (FDA)* als Endpunkt von klinischen Studien anerkannt, da sie mit einer höheren Rate an klinischer und endoskopischer Remission im Langzeitverlauf assoziiert ist sowie mit einer verminderten Operations- und Hospitalisierungsrate (Baert et al., 2010; Hanauer et al., 2002; Schnitzler et al., 2009b; Shah et al., 2016).

Ergänzend zur regelmäßigen Bestimmung von Biomarkern wie Calprotectin und CRP sowie der klinischen Symptomatik sind zur Beurteilung der Mukosaheilung regelmäßige endoskopische Kontrollen notwendiger Teil des Monitorings (Bouguen et al., 2015). Ein Nachteil besteht im erhöhten Risiko der invasiven Diagnostik und der Gefahr einer verminderten Patienten-Compliance. Bisher konnte kein Therapie-Algorithmus validiert werden, der beweist, dass endoskopiebasierte Entscheidungsfindung das Outcome verbessert. Allerdings konnten Colombel et al. nun in der CALM Studie erstmals zeigen, dass ein positiver Einfluss einer *treat-to-target* Therapie auf den Krankheitsverlauf besteht. Unter engmaschiger Kontrolle der klinischen Symptome, endoskopischen Befunde, sowie der Biomarker Calprotectin und CRP wurde eine schrittweise Eskalation der anti-TNF α -AK-Therapie vorgenommen, woraufhin sich ein verbessertes Outcome im Vergleich zum symptomorientierten Therapiemonitoring abzeichnete (Colombel et al., 2018). Die REACTII- Studie vergleicht aktuell ebenfalls die *treat-to-target* Strategie mit dem konventionellen symptomorientierten Therapieregime in Bezug auf das Erreichen von Mukosaheilung. Die ausstehenden Ergebnisse könnten zur Validierung eines neuen Therapiealgorithmus beitragen (Khanna et al., 2015).

Das in dieser Arbeit nicht berücksichtigte Nebenwirkungsprofil sollte zur Evaluation der Therapieeffektivität zukünftig unbedingt herangezogen werden und selbstverständlich Teil des engmaschigen Therapiemonitorings sein, durch das Vor- und Nachteile einer eingeleiteten Therapie in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden können.

Eine weitere Möglichkeit der Feineinstellung und Optimierung moderner Biologika-Therapien stellt das Messen der Medikamenten-Serum-Level dar sowie dagegen

gerichteter Antikörper, die einen Wirkverlust herbeiführen können. Somit bestünde die Möglichkeit, frühzeitig bei drohendem Therapieversagen einen Antikörperwechsel durchzuführen oder gar individuell die Dosis anzupassen, um damit möglicherweise Nebenwirkungen zu vermeiden. Auf der anderen Seite könnten bei guter Symptomkontrolle Biologika-Dosen mit gutem Effekt nach und nach reduziert werden (Danese et al., 2017; Drobne et al., 2015; Martelli, Olivera, Roblin, Attar, & Peyrin-Biroulet, 2017) oder bei Kombinationstherapien eine Deeskalation auf eine Monotherapie sicher durchgeführt werden (Louis et al., 2012).

Ein genaues Reduktionsprotokoll ist aktuell noch Gegenstand von Studien und bisher nur patientenindividuell beurteilbar (Amiot et al., 2016; Martelli et al., 2017; Papamichael, Karatzas, & Mantzaris, 2016; Torres et al., 2015; Vande Casteele, Ferrante, et al., 2015). Ein neuer Therapieansatz zur Verhinderung eines Wirkverlusts, der derzeit noch in klinischen Studien getestet wird, besteht in einer aktiven Immunotherapie mit TNF-Kinoiden, welche die Produktion körpereigener anti-TNF α -AK provozieren sollen (Amiot & Peyrin-Biroulet, 2015; Delavallee et al., 2008).

Während seit der Jahrtausendwende vor allem anti-TNF α -AK weiterentwickelt und optimiert wurden, so kamen 2014 mit Vedolizumab ein Integrin-Antikörper und 2016 der Interleukin-IL12/IL-23-AK Ustekimumab auf den Markt (Lissner et al., 2017). Durch diese breite Auswahl an Therapeutika zeigt sich aktuell auch die Herausforderung das passende Medikament für den individuellen Patienten zu wählen. Da Vedolizumab aufgrund seiner Wirkweise kein sofortiges Ansprechen zeigt, ist es beispielsweise in einer hochakuten Entzündungsphase Infliximab unterlegen, könnte aber durchaus bei milderem Verlauf oder zum langfristigen Erhalt von Vorteil sein (Lissner et al., 2017; W. J. Sandborn et al., 2013). Der Vorteil von Ustekimumab besteht neben dem möglicherweise günstigen Nebenwirkungsprofil vor allem darin, auch bei vorausgegangenem anti-TNF α -AK-Wirkverlust, noch hohe Remissionsraten zu erreichen (W. Sandborn et al., 2016).

Insgesamt sollen zukünftige Algorithmen den bestmöglichen Nutzen für den Patienten im klinischen *Setting* ermöglichen. Damit steht auch die Lebensqualität an erster Stelle, weshalb die Herausforderung weiterhin darin besteht herauszufinden, ob tatsächlich **alle** Patienten von einem aggressiveren, krankheitsverändernden und präventiven Therapieschema profitieren (Danese et al., 2017). Im Rahmen der Abwägung von Nutzen und Risiko etablierte sich der Trend in Richtung personalisierter Medizin, sodass beispielsweise die Vision besteht, dass zukünftig individuelle Therapiealgorithmen angewendet werden könnten, die auf die jeweilige Biomarker-Konstellation oder genetische Ausstattung des Patienten zugeschnitten ist (Amiot & Peyrin-Biroulet, 2015; Mosli et al., 2014; Song et al., 2015; Velez et al., 2016)

Eine kurze Erkrankungsdauer gilt als prädiktiver Marker für das Ansprechen einer anti-TNF α -AK-Therapie (Laharie et al., 2005), was die Ergebnisse dieser Analyse bekräftigen können. Vor allem therapienaive Patienten profitieren davon, deutlich schneller in Remission zu gelangen und einen Rückgang der Entzündungswerte zu verzeichnen (G. D'Haens et al., 2008). Mukosaheilung sollte in dem von Allen et al. beschriebenen *window of opportunity*, erreicht werden, das auf 18 Monate nach Erstdiagnose beziffert ist und in dem *disease modifying anti-inflammatory bowel disease drugs* (DMAIDs) am potentesten wirken (Allen & Peyrin-Biroulet, 2013). Denn die Darmschleimhaut nimmt lange vor den ersten Symptomen unbemerkt Schäden, die später nur schwierig reparabel und zum Teil irreversibel sind (Cosnes et al., 2002; Torres, Burisch, Riddle, Dubinsky, & Colombel, 2016).

Diese Beobachtungen bilden die Basis jüngster Bestrebungen, Morbus Crohn in seiner frühesten Krankheitsphase zu erkennen und in der sog. *preclinical phase* Therapiemöglichkeiten zu schaffen, die darauf zielen, den Schritt der prä-klinischen zur klinischen (= symptomatischen) Phase zu verhindern (Torres, Burisch, et al., 2016). In retrospektiven Studien zu rheumatoider Arthritis konnten Biomarker detektiert werden, die schon primär und ohne nachweisliche Entzündungen vorlagen (Aho, Palosuo, Raunio, & Tuomi, 1987; Demoruelle, Deane, & Holers, 2014). Analog dazu sollen auch für chronisch entzündliche Darmerkrankungen Faktoren identifiziert werden, die schon präklinisch messbar sind und auf einen

entzündlichen Verlauf hinweisen könnten (Torres, Burisch, et al., 2016; Torres, Hu, & Côté-Daigneault, 2016). Aktuelle Kohortenstudien, die gesunde Individuen mit erhöhtem Morbus-Crohn-Risiko einschließen, sind noch sehr limitiert (Torres, Burisch, et al., 2016), aber Ziel ist es, präventive Therapiestrategien zu entwickeln, um in die Früh- bzw. Vorphase der Erkrankung einzugreifen und das Risiko eines Progresses oder sogar der Krankheitsmanifestation zu vermindern (Dominguez-Bello et al., 2016; Gomez de Agüero et al., 2016; Torres, Burisch, et al., 2016).

6. Zusammenfassung

Durch ihren potenziell positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf von Morbus Crohn-Patienten werden Anti-TNF α -AK mittlerweile bereits in frühen Krankheitsstadien eingesetzt (Colombel et al., 2015; Colombel et al., 2007; G. D'Haens et al., 2008; Danese et al., 2017; Kim et al., 2016; Kwak et al., 2014; Safroneeva et al., 2015; Schreiber et al., 2010; Schreiber et al., 2013; Seitz et al., 2018). Wie auch in der Zeitschrift für Gastroenterologie vorgestellt (Seitz et al., 2018) war es das Ziel dieser Arbeit, die Auswirkungen einer frühen oder späten Intervention mit anti-TNF α -AK-Therapie auf Mukosaheilung, klinische Remission, Stenose- und Operationsraten bei MC-Patienten zweier CED-Zentren in München zu vergleichen. Insgesamt wurden 242 Patienten eingeschlossen, die mindestens zwei Jahre lang Infliximab oder Adalimumab erhalten hatten. 90 Patienten wurden der Gruppe „frühe Intervention“ zugeordnet (anti-TNF α -AK < 24 Monate nach Erstdiagnose) und 152 Patienten der Gruppe „späte Intervention“ (> 24 Monate), woraufhin klinische Remissionsraten (CDAI-Score < 150), Mukosaheilung sowie Stenose- und OP-Raten innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 2 Jahren nach Therapiebeginn verglichen wurden.

Innerhalb von 2 Jahren erreichten Patienten mit früher Intervention nicht nur eine signifikant höhere Mukosaheilungsrate als Patienten mit später Intervention (47,5 % vs. 25,0 %; $p = 0,005$), sondern zeigten auch signifikant weniger Darmstenosen (10,2 % vs. 28,4 %; $p = 0,008$). Darüber hinaus traten das gleichzeitige Fehlen einer Mukosaheilung und der Nachweis von Stenosen im Vergleich signifikant häufiger bei Patienten mit später Intervention auf (79,5 % vs. 53,3 %; $p = 0,001$).

Der CDAI 24 Monate nach anti-TNF α -AK-Erstgabe unterschied sich in den beiden Gruppen nicht (89,4 % vs. 87,9 %; $p = 0,737$). Weniger Patienten mit früher Intervention benötigten eine resektive OP, jedoch erwies sich dieser Unterschied als nicht signifikant (17,8 % ($n = 16$) vs. 26,9 % ($n = 41$); $p = 0,103$), was an der insgesamt niedrigen Fallzahl und dem eingeschränkten Beobachtungszeitraum liegen könnte.

Somit konnte, wie auch in Seitz et al. (2018) erläutert, anhand der vorliegenden Arbeit bestätigt werden, dass die frühzeitige Intervention mit anti-TNF α -AK innerhalb von 2 Jahren nach Diagnosestellung mit einer höheren mukosalen Heilungsrate assoziiert ist sowie mit einer niedrigeren Stenosenentwicklung im Vergleich zur späten Intervention. Möglicherweise wird auch die Notwendigkeit resektiver Operationen vermindert und somit der Krankheitsverlauf nachhaltig verändert

Aktuelle Herausforderung ist es, ein optimales Therapiemonitoring zu entwickeln, mit festgesetzten Kontrollzeitpunkten und definierten Therapiezielen im Sinne einer *treat-to-target*-Therapie. *Deep remission*, also endoskopische Heilung, klinische Beschwerdefreiheit und fehlende Entzündungswerte, scheint aufgrund des damit einhergehenden positiven Krankheitsverlaufs als Therapieziel gut geeignet zu sein.

Der Nutzen einer frühen Intervention unter Beachtung eines engmaschigen Monitorings mit individueller Dosissteigerung der anti-TNF α -AK konnte auch bereits durch die REACT- und CALM-Studien gezeigt werden (Colombel et al., 2018; Danese et al., 2017; Khanna et al., 2015).

Im Spannungsfeld von angestrebter Prävention und Übertherapievermeidung kann die Erforschung prädiktiver Faktoren dazu beitragen, diejenige Patientenklientel zu identifizieren, welche vom neuen Therapiekonzept der „frühen Intervention“ am meisten profitiert (Colombel et al., 2014; Danese et al., 2017; Feagan et al., 2008).

Zusammenfassend stellt die „frühe Intervention“ mit anti-TNF α -AK also ein zukunftsweisendes und nachhaltiges Therapiekonzept dar.

7. Literaturverzeichnis

- Aamodt, G., Jahnsen, J., Bengtson, M. B., Moum, B., Vatn, M. H., & Group, I. S. (2008). Geographic distribution and ecological studies of inflammatory bowel disease in southeastern Norway in 1990-1993. *Inflamm Bowel Dis*, 14(7), 984-991. doi:10.1002/ibd.20417
- Abraham, C., & Cho, J. H. (2006). Functional consequences of NOD2 (CARD15) mutations. *Inflamm Bowel Dis*, 12(7), 641-650. doi:10.1097/01.MIB.0000225332.83861.5f
- Abraham, C., & Cho, J. H. (2009). Inflammatory Bowel Disease. *New England Journal of Medicine*, 361(21), 2066-2078. doi:10.1056/NEJMra0804647
- Agrez, M. V., Valente, R. M., Pierce, W., Melton, L. J., 3rd, van Heerden, J. A., & Beart, R. W., Jr. (1982). Surgical history of Crohn's disease in a well-defined population. *Mayo Clin Proc*, 57(12), 747-752.
- Ahmad, T., Armuzzi, A., Bunce, M., Mulcahy-Hawes, K., Marshall, S. E., Orchard, T. R., . . . Jewell, D. P. (2002). The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 122(4), 854-866.
- Ahmed, I., Fayyaz, F., Nasir, M., Niaz, Z., Furnari, M., & Perry, L. (2016). Extending landscape of volatile metabolites as novel diagnostic biomarkers of inflammatory bowel disease - a review. *Scand J Gastroenterol*, 51(4), 385-392. doi:10.3109/00365521.2015.1105286
- Aho, K., Palosuo, T., Raunio, V., & Tuomi, T. (1987). The timing of rheumatoid factor seroconversions. *Arthritis Rheum*, 30(6), 719-720.
- Allen, P. B., & Peyrin-Biroulet, L. (2013). Moving towards disease modification in inflammatory bowel disease therapy. *Curr Opin Gastroenterol*, 29(4), 397-404. doi:10.1097/MOG.0b013e3283622914
- Amiot, A., Hulin, A., Belhassan, M., Andre, C., Gagniere, C., Le Baleur, Y., . . . Hue, S. (2016). Therapeutic drug monitoring is predictive of loss of response after de-escalation of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 40(1), 90-98. doi:10.1016/j.clinre.2015.05.019
- Amiot, A., & Peyrin-Biroulet, L. (2015). Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Therap Adv Gastroenterol*, 8(2), 66-82. doi:10.1177/1756283X14558193
- Andersson, P., Olaison, G., Bodemar, G., Nystrom, P. O., & Sjodahl, R. (2002). Surgery for Crohn colitis over a twenty-eight-year period: fewer stomas and the replacement of total colectomy by segmental resection. *Scand J Gastroenterol*, 37(1), 68-73.
- Andersson, P., Olaison, G., Hallbook, O., & Sjodahl, R. (2002). Segmental resection or subtotal colectomy in Crohn's colitis? *Dis Colon Rectum*, 45(1), 47-53.
- Andersson, R. E., Olaison, G., Tysk, C., & Ekbom, A. (2003). Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 124(1), 40-46. doi:10.1053/gast.2003.50021
- Annese, V., Beaugerie, L., Egan, L., Biancone, L., Bolling, C., Brandts, C., . . . Ecco. (2015). European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis*, 9(11), 945-965. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv141
- Annese, V., Daperno, M., Rutter, M. D., Amiot, A., Bossuyt, P., East, J., . . . Colitis, O. (2013). European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory

- bowel disease. *J Crohns Colitis*, 7(12), 982-1018.
doi:10.1016/j.crohns.2013.09.016
- Arts, J., D'Haens, G., Zeegers, M., Van Assche, G., Hiele, M., D'Hoore, A., . . . Rutgeerts, P. (2004). Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 10(2), 73-78.
- Auvin, S., Molinie, F., Gower-Rousseau, C., Brazier, F., Merle, V., Grandbastien, B., . . . Turck, D. (2005). Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 41(1), 49-55.
- Baars, J. E., Nuij, V. J., Oldenburg, B., Kuipers, E. J., & van der Woude, C. J. (2012). Majority of patients with inflammatory bowel disease in clinical remission have mucosal inflammation. *Inflamm Bowel Dis*, 18(9), 1634-1640.
doi:10.1002/ibd.21925
- Baert, F., Caprilli, R., & Angelucci, E. (2007). Medical therapy for Crohn's disease: top-down or step-up? *Dig Dis*, 25(3), 260-266. doi:10.1159/000103897
- Baert, F., Glorieux, E., Reenaers, C., D'Haens, G., Peeters, H., Franchimont, D., . . . Bird. (2013). Adalimumab dose escalation and dose de-escalation success rate and predictors in a large national cohort of Crohn's patients. *J Crohns Colitis*, 7(2), 154-160. doi:10.1016/j.crohns.2012.03.018
- Baert, F., Kondragunta, V., Lockton, S., Vande Casteele, N., Hauenstein, S., Singh, S., . . . Vermeire, S. (2016). Antibodies to adalimumab are associated with future inflammation in Crohn's patients receiving maintenance adalimumab therapy: a post hoc analysis of the Karmiris trial. *Gut*, 65(7), 1126-1131.
doi:10.1136/gutjnl-2014-307882
- Baert, F., Moortgat, L., Van Assche, G., Caenepeel, P., Vergauwe, P., De Vos, M., . . . North-Holland Gut, C. (2010). Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*, 138(2), 463-468; quiz e410-461. doi:10.1053/j.gastro.2009.09.056
- Baert, F., Noman, M., Vermeire, S., Van Assche, G., G, D. H., Carbonez, A., & Rutgeerts, P. (2003). Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*, 348(7), 601-608. doi:10.1056/NEJMoa020888
- Bandzar, S., Gupta, S., & Platt, M. O. (2013). Crohn's disease: A review of treatment options and current research. *Cellular Immunology*, 286(1-2), 45-52.
doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.cellimm.2013.11.003
- Bargiggia, S., Maconi, G., Elli, M., Molteni, P., Ardizzone, S., Parente, F., . . . Bianchi Porro, G. (2003). Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. *J Clin Gastroenterol*, 36(5), 417-420.
- Barreau, F., Madre, C., Meinzer, U., Berrebi, D., Dussallant, M., Merlin, F., . . . Hugot, J. P. (2010). Nod2 regulates the host response towards microflora by modulating T cell function and epithelial permeability in mouse Peyer's patches. *Gut*, 59(2), 207-217. doi:10.1136/gut.2008.171546
- Baumgart, D. C., Bernstein, C. N., Abbas, Z., Colombel, J. F., Day, A. S., D'Haens, G., . . . Yamamoto-Furusho, J. K. (2011). IBD Around the world: comparing the epidemiology, diagnosis, and treatment: proceedings of the World Digestive Health Day 2010--Inflammatory Bowel Disease Task Force meeting. *Inflamm Bowel Dis*, 17(2), 639-644. doi:10.1002/ibd.21409
- Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). Crohn's disease. *Lancet*, 380(9853), 1590-1605. doi:10.1016/s0140-6736(12)60026-9
- Beaugerie, L., Brousse, N., Bouvier, A. M., Colombel, J. F., Lemann, M., Cosnes, J., . . . Group, C. S. (2009). Lymphoproliferative disorders in patients receiving

- thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*, 374(9701), 1617-1625. doi:10.1016/S0140-6736(09)61302-7
- Beaugerie, L., Seksik, P., Nion-Larmurier, I., Gendre, J. P., & Cosnes, J. (2006). Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 130(3), 650-656. doi:10.1053/j.gastro.2005.12.019
- Bemelman, W. A., & Allez, M. (2014). The surgical intervention: earlier or never? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 28(3), 497-503. doi:10.1016/j.bpg.2014.04.013
- Bengtson, M. B., Solberg, C., Aamodt, G., Sauar, J., Jahnsen, J., Moum, B., . . . group, I. s. (2009). Familial aggregation in Crohn's disease and ulcerative colitis in a Norwegian population-based cohort followed for ten years. *J Crohns Colitis*, 3(2), 92-99. doi:10.1016/j.crohns.2008.11.002
- Bergquist, A., Ekbom, A., Olsson, R., Kornfeldt, D., Loof, L., Danielsson, A., . . . Broome, U. (2002). Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*, 36(3), 321-327.
- Bernell, O., Lapidus, A., & Hellers, G. (2000). Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg*, 231(1), 38-45.
- Bernstein, C. N., Blanchard, J. F., Metge, C., & Yogendran, M. (2003). The association between corticosteroid use and development of fractures among IBD patients in a population-based database. *Am J Gastroenterol*, 98(8), 1797-1801. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07590.x
- Bernstein, C. N., Blanchard, J. F., Rawsthorne, P., & Yu, N. (2001). The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*, 96(4), 1116-1122. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x
- Bernstein, C. N., Loftus, E. V., Jr., Ng, S. C., Lakatos, P. L., Moum, B., Epidemiology, & Natural History Task Force of the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel, D. (2012). Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. *Gut*, 61(4), 622-629. doi:10.1136/gutjnl-2011-301397
- Bernstein, C. N., Wajda, A., & Blanchard, J. F. (2005). The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*, 129(3), 827-836. doi:10.1053/j.gastro.2005.06.021
- Bernstein, C. N., Wajda, A., Svenson, L. W., MacKenzie, A., Koehoorn, M., Jackson, M., . . . Blanchard, J. F. (2006). The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol*, 101(7), 1559-1568. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00603.x
- Bernstein, L. H., Frank, M. S., Brandt, L. J., & Boley, S. J. (1980). Healing of perineal Crohn's disease with metronidazole. *Gastroenterology*, 79(3), 599.
- Best, W. R., Bectel, J. M., & Singleton, J. W. (1979). Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). *Gastroenterology*, 77(4 Pt 2), 843-846.
- Best, W. R., Bectel, J. M., Singleton, J. W., & Kern, F., Jr. (1976). Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*, 70(3), 439-444.
- Boberg, K. M., Bergquist, A., Mitchell, S., Pares, A., Rosina, F., Broome, U., . . . Schrumpf, E. (2002). Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: risk factors and clinical presentation. *Scand J Gastroenterol*, 37(10), 1205-1211.
- Bouguen, G., Levesque, B. G., Feagan, B. G., Kavanaugh, A., Peyrin-Biroulet, L., Colombel, J. F., . . . Sandborn, W. J. (2015). Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 13(6), 1042-1050 e1042. doi:10.1016/j.cgh.2013.09.006

- Bouguen, G., Siproudhis, L., Gizard, E., Wallenhorst, T., Billioud, V., Bretagne, J. F., . . . Peyrin-Biroulet, L. (2013). Long-term outcome of perianal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11(8), 975-981 e971-974. doi:10.1016/j.cgh.2012.12.042
- Brand, S., Staudinger, T., Schnitzler, F., Pfennig, S., Hofbauer, K., Dambacher, J., . . . Ochsenkuhn, T. (2005). The role of Toll-like receptor 4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms and CARD15/NOD2 mutations in the susceptibility and phenotype of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 11(7), 645-652.
- Breysem, Y., Janssens, J. F., Coremans, G., Vantrappen, G., Hendrickx, G., & Rutgeerts, P. (1992). Endoscopic balloon dilation of colonic and ileo-colonic Crohn's strictures: long-term results. *Gastrointest Endosc*, 38(2), 142-147.
- Broome, U., Hauzenberger, D., & Klominek, J. (1996). Adhesion molecules in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Hepatogastroenterology*, 43(11), 1109-1112.
- Brüning, A. H., N. (2013). Chronisch- entzündliche Darmerkrankungen *Basislehrbuch Innere Medizin* (Vol. 5, pp. 549 - 558): Elsevier GmbH, München.
- Bryant, R. V., Sandborn, W. J., & Travis, S. P. (2015). Introducing vedolizumab to clinical practice: who, when, and how? *J Crohns Colitis*, 9(4), 356-366. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv033
- Buisine, M. P., Desreumaux, P., Debailleul, V., Gambiez, L., Geboes, K., Ectors, N., . . . Porchet, N. (1999). Abnormalities in mucin gene expression in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 5(1), 24-32.
- Burke, J. P., Mulsow, J. J., O'Keane, C., Docherty, N. G., Watson, R. W., & O'Connell, P. R. (2007). Fibrogenesis in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 102(2), 439-448. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.01010.x
- Burt, R. K., Traynor, A., Oyama, Y., & Craig, R. (2003). High-dose immune suppression and autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn disease. *Blood*, 101(5), 2064-2066. doi:10.1182/blood-2002-07-2122
- Cadwell, K., Patel, K. K., Maloney, N. S., Liu, T. C., Ng, A. C., Storer, C. E., . . . Virgin, H. W. (2010). Virus-plus-susceptibility gene interaction determines Crohn's disease gene Atg16L1 phenotypes in intestine. *Cell*, 141(7), 1135-1145. doi:10.1016/j.cell.2010.05.009
- Calabrese, E., Zorzi, F., Lolli, E., & Pallone, F. (2015). Positioning Ultrasonography Into Clinical Practice for the Management of Crohn's Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 11(6), 384-390.
- Calkins, B. M., Lilienfeld, A. M., Garland, C. F., & Mendeloff, A. I. (1984). Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci*, 29(10), 913-920.
- Campbell, L., Ambe, R., Weaver, J., Marcus, S. M., & Cagir, B. (2012). Comparison of conventional and nonconventional strictureplasties in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*, 55(6), 714-726. doi:10.1097/DCR.0b013e31824f875a
- Canavan, C., Abrams, K. R., & Mayberry, J. F. (2007). Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 25(8), 861-870. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03276.x
- Carbonnel, F., Jantchou, P., Monnet, E., & Cosnes, J. (2009). Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: an update. *Gastroenterol Clin Biol*, 33 Suppl 3, S145-157. doi:10.1016/s0399-8320(09)73150-1
- Caudarella, R., Rizzoli, E., Pironi, L., Malavolta, N., Martelli, G., Poggioli, G., . . . Miglioli, M. (1993). Renal stone formation in patients with inflammatory bowel disease. *Scanning Microsc*, 7(1), 371-379; discussion 379-380.

- Cellier, C., Sahmoud, T., Froguel, E., Adenis, A., Belaiche, J., Bretagne, J. F., . . . Modigliani, R. (1994). Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gut*, 35(2), 231-235.
- Cellier, C., Sahmoud, T., Froguel, E., Adenis, A., Belaiche, J., Bretagne, J. F., . . . Modigliani, R. (1994). Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gut*, 35(2), 231-235. doi:10.1136/gut.35.2.231
- Chan, E. S., Liu, H., Fernandez, P., Luna, A., Perez-Aso, M., Bujor, A. M., . . . Cronstein, B. N. (2013). Adenosine A(2A) receptors promote collagen production by a Fli1- and CTGF-mediated mechanism. *Arthritis Res Ther*, 15(3), R58. doi:10.1186/ar4229
- Chandar, A. K., Singh, S., Murad, M. H., Peyrin-Biroulet, L., & Loftus, E. V., Jr. (2015). Efficacy and Safety of Natalizumab and Vedolizumab for the Management of Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*, 21(7), 1695-1708. doi:10.1097/MIB.0000000000000373
- Chande, N., Patton, P. H., Tsoulis, D. J., Thomas, B. S., & MacDonald, J. K. (2015). Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*(10), CD000067. doi:10.1002/14651858.CD000067.pub3
- Chaparro, M., Guerra, I., Munoz-Linares, P., & Gisbert, J. P. (2012). Systematic review: antibodies and anti-TNF-alpha levels in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 35(9), 971-986. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05057.x
- Charpentier, C., Salleron, J., Savoye, G., Fumery, M., Merle, V., Laberenne, J. E., . . . Gower-Rousseau, C. (2014). Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut*, 63(3), 423-432. doi:10.1136/gutjnl-2012-303864
- Choy, E. H., Hazleman, B., Smith, M., Moss, K., Lisi, L., Scott, D. G., . . . Isenberg, D. A. (2002). Efficacy of a novel PEGylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with rheumatoid arthritis: a phase II double-blinded, randomized, dose-escalating trial. *Rheumatology (Oxford)*, 41(10), 1133-1137.
- Clayburgh, D. R., Barrett, T. A., Tang, Y., Meddings, J. B., Van Eldik, L. J., Watterson, D. M., . . . Turner, J. R. (2005). Epithelial myosin light chain kinase-dependent barrier dysfunction mediates T cell activation-induced diarrhea in vivo. *J Clin Invest*, 115(10), 2702-2715. doi:10.1172/JCI24970
- Cohen, R. D., Tsang, J. F., & Hanauer, S. B. (2000). Infliximab in Crohn's disease: first anniversary clinical experience. *Am J Gastroenterol*, 95(12), 3469-3477. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.03363.x
- Colombel, J. F., Lemann, M., Cassagnou, M., Bouhnik, Y., Duclos, B., Dupas, J. L., . . . Mary, J. Y. (1999). A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Am J Gastroenterol*, 94(3), 674-678. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.935_q.x
- Colombel, J. F., Loftus, E. V., Jr., Tremaine, W. J., Egan, L. J., Harmsen, W. S., Schleck, C. D., . . . Sandborn, W. J. (2004). The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*, 126(1), 19-31.

- Colombel, J. F., Panaccione, R., Bossuyt, P., Lukas, M., Baert, F., Vanasek, T., . . . D'Haens, G. (2018). Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*, 390(10114), 2779-2789. doi:10.1016/S0140-6736(17)32641-7
- Colombel, J. F., Reinisch, W., Mantzaris, G. J., Kornbluth, A., Rutgeerts, P., Tang, K. L., . . . Sandborn, W. J. (2015). Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naive patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther*, 41(8), 734-746. doi:10.1111/apt.13139
- Colombel, J. F., Rutgeerts, P., Reinisch, W., Esser, D., Wang, Y., Lang, Y., . . . Sandborn, W. J. (2011). Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 141(4), 1194-1201. doi:10.1053/j.gastro.2011.06.054
- Colombel, J. F., Rutgeerts, P. J., Sandborn, W. J., Yang, M., Camez, A., Pollack, P. F., . . . Chao, J. (2014). Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 12(3), 414-422 e415. doi:10.1016/j.cgh.2013.06.019
- Colombel, J. F., Sandborn, W. J., Reinisch, W., Mantzaris, G. J., Kornbluth, A., Rachmilewitz, D., . . . Group, S. S. (2010). Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 362(15), 1383-1395. doi:10.1056/NEJMoa0904492
- Colombel, J. F., Sandborn, W. J., Rutgeerts, P., Enns, R., Hanauer, S. B., Panaccione, R., . . . Pollack, P. F. (2007). Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*, 132(1), 52-65. doi:10.1053/j.gastro.2006.11.041
- Compston, J. (2003). Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Gut*, 52(1), 63-64.
- Coremans, G., Rutgeerts, P., Geboes, K., Van den Oord, J., Ponette, E., & Vantrappen, G. (1984). The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*, 30(3), 167-172.
- Cosnes, J. (2004). Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 18(3), 481-496. doi:10.1016/j.bpg.2003.12.003
- Cosnes, J., Cattan, S., Blain, A., Beaugerie, L., Carbonnel, F., Parc, R., & Gendre, J. P. (2002). Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 8(4), 244-250.
- Cosnes, J., Gower-Rousseau, C., Seksik, P., & Cortot, A. (2011). Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 140(6), 1785-1794. doi:10.1053/j.gastro.2011.01.055
- Cote-Daigneault, J., Bouin, M., Lahaie, R., Colombel, J. F., & Poitras, P. (2015). Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data? *United European Gastroenterol J*, 3(5), 419-428. doi:10.1177/2050640615590302
- Cottone, M., Pietrosi, G., Martorana, G., Casa, A., Pecoraro, G., Oliva, L., . . . Pagliaro, L. (2001). Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol*, 96(3), 773-775. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03620.x
- Crohn, B. B., Ginzburg, L., & Oppenheimer, G. D. (1984). Landmark article Oct 15, 1932. Regional ileitis. A pathological and clinical entity. By Burril B. Crohn, Leon Ginzburg, and Gordon D. Oppenheimer. *JAMA*, 251(1), 73-79.
- Crohn, B. B., Ginzburg, L., & Oppenheimer, G. D. (2000). Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. 1932. *Mt Sinai J Med*, 67(3), 263-268.

- Cullen, G., O'Toole, A., Keegan, D., Sheahan, K., Hyland, J. M., & O'Donoghue D, P. (2007). Long-term clinical results of ileocecal resection for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 13(11), 1369-1373. doi:10.1002/ibd.20220
- D'Haens, G., Baert, F., van Assche, G., Caenepeel, P., Vergauwe, P., Tuynman, H., . . . North-Holland Gut, C. (2008). Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*, 371(9613), 660-667. doi:10.1016/S0140-6736(08)60304-9
- D'Haens, G., Ferrante, M., Vermeire, S., Baert, F., Noman, M., Moortgat, L., . . . Rutgeerts, P. (2012). Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 18(12), 2218-2224. doi:10.1002/ibd.22917
- D'Haens, G. R., Panaccione, R., Higgins, P. D., Vermeire, S., Gassull, M., Chowers, Y., . . . Travis, S. (2011). The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol*, 106(2), 199-212; quiz 213. doi:10.1038/ajg.2010.392
- D'Haens, G. R., Vermeire, S., Van Assche, G., Noman, M., Aerden, I., Van Olmen, G., & Rutgeerts, P. (2008). Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology*, 135(4), 1123-1129. doi:10.1053/j.gastro.2008.07.010
- D'Inca, R., Dal Pont, E., Di Leo, V., Ferronato, A., Fries, W., Vettorato, M. G., . . . Sturniolo, G. C. (2007). Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis*, 22(4), 429-437. doi:10.1007/s00384-006-0159-9
- Danese, S., Colombel, J. F., Reinisch, W., & Rutgeerts, P. J. (2011). Review article: infliximab for Crohn's disease treatment--shifting therapeutic strategies after 10 years of clinical experience. *Aliment Pharmacol Ther*, 33(8), 857-869. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04598.x
- Danese, S., Fiorino, G., & Peyrin-Biroulet, L. (2017). Early intervention in Crohn's disease: towards disease modification trials. *Gut*, 66(12), 2179-2187. doi:10.1136/gutjnl-2017-314519
- Danese, S., Sans, M., & Fiocchi, C. (2004). Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev*, 3(5), 394-400. doi:10.1016/j.autrev.2004.03.002
- Danese, S., Semeraro, S., Papa, A., Roberto, I., Scaldaferri, F., Fedeli, G., . . . Gasbarrini, A. (2005). Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 11(46), 7227-7236.
- Danese, S., Vuitton, L., & Peyrin-Biroulet, L. (2015). Biologic agents for IBD: practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 12(9), 537-545. doi:10.1038/nrgastro.2015.135
- Daperno, M., D'Haens, G., Van Assche, G., Baert, F., Bulois, P., Maunoury, V., . . . Rutgeerts, P. (2004). Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*, 60(4), 505-512.
- Darfeuille-Michaud, A., Boudeau, J., Bulois, P., Neut, C., Glasser, A. L., Barnich, N., . . . Colombel, J. F. (2004). High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 127(2), 412-421.

- Das, K. M. (1999). Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci*, 44(1), 1-13.
- de Bruyn, M., Machiels, K., Vandooren, J., Lemmens, B., Van Lommel, L., Breynaert, C., . . . Arijs, I. (2014). Infliximab restores the dysfunctional matrix remodeling protein and growth factor gene expression in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 20(2), 339-352. doi:10.1097/01.MIB.0000438430.15553.90
- De Cruz, P., Kamm, M. A., Hamilton, A. L., Ritchie, K. J., Krejany, E. O., Gorelik, A., . . . Desmond, P. V. (2015). Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet*, 385(9976), 1406-1417. doi:10.1016/S0140-6736(14)61908-5
- De Cruz, P., Kamm, M. A., Hamilton, A. L., Ritchie, K. J., Krejany, E. O., Gorelik, A., . . . Desmond, P. V. (2015). Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients - a POCER study analysis. *Aliment Pharmacol Ther*, 42(7), 867-879. doi:10.1111/apt.13353
- De Cruz, P., Kamm, M. A., Prideaux, L., Allen, P. B., & Desmond, P. V. (2012). Postoperative recurrent luminal Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*, 18(4), 758-777. doi:10.1002/ibd.21825
- De Vos, M. (2004). Review article: joint involvement in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 20 Suppl 4, 36-42. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.02044.x
- Declercq, C., Gower-Rousseau, C., Vernier-Massouille, G., Salleron, J., Balde, M., Poirier, G., . . . Colombel, J. F. (2010). Mapping of inflammatory bowel disease in northern France: spatial variations and relation to affluence. *Inflamm Bowel Dis*, 16(5), 807-812. doi:10.1002/ibd.21111
- Dekker-Saeys, B. J., Meuwissen, S. G., Van Den Berg-Loonen, E. M., De Haas, W. H., Meijers, K. A., & Tytgat, G. N. (1978). Ankylosing spondylitis and inflammatory bowel disease. III. Clinical characteristics and results of histocompatibility typing (HLA B27) in 50 patients with both ankylosing spondylitis and inflammatory bowel disease. *Ann Rheum Dis*, 37(1), 36-41.
- Delavallee, L., Le Buanec, H., Bessis, N., Assier, E., Denys, A., Bizzini, B., . . . Boissier, M. C. (2008). Early and long-lasting protection from arthritis in tumour necrosis factor alpha (TNFalpha) transgenic mice vaccinated against TNFalpha. *Ann Rheum Dis*, 67(9), 1332-1338. doi:10.1136/ard.2007.079137
- Demoruelle, M. K., Deane, K. D., & Holers, V. M. (2014). When and where does inflammation begin in rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol*, 26(1), 64-71. doi:10.1097/BOR.0000000000000017
- Dignass, A. U., Gasche, C., Bettenworth, D., Birgegard, G., Danese, S., Gisbert, J. P., . . . Colitis, O. (2015). European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*, 9(3), 211-222. doi:10.1093/ecco-jcc/jju009
- Dominguez-Bello, M. G., De Jesus-Laboy, K. M., Shen, N., Cox, L. M., Amir, A., Gonzalez, A., . . . Clemente, J. C. (2016). Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med*, 22(3), 250-253. doi:10.1038/nm.4039
- Drobne, D., Bossuyt, P., Breynaert, C., Cattaert, T., Vande Casteele, N., Compernelle, G., . . . Van Assche, G. (2015). Withdrawal of immunomodulators after co-treatment does not reduce trough level of infliximab in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 13(3), 514-521 e514. doi:10.1016/j.cgh.2014.07.027
- Dunne, C., & Shanahan, F. (2002). Role of probiotics in the treatment of intestinal infections and inflammation. *Curr Opin Gastroenterol*, 18(1), 40-45.

- Egan, L. J., Sandborn, W. J., & Tremaine, W. J. (1998). Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol*, 93(3), 442-448. doi:10.1111/j.1572-0241.1998.00442.x
- European Medicines Agency. (2009a, 19/07/2016). EMA/MB/69923/2010 - Annual report of the European Medicines Agency. *Infliximab (Remicade)*. Retrieved from http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000240/human_med_001023.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- European Medicines Agency. (2009b, 13/08/2015). EMA/MB/69923/2010 - Annual report of the European Medicines Agency. *Stelara (Ustekinumab)*. Retrieved from http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000958/human_med_001065.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- Fagan, E. A., Dyck, R. F., Maton, P. N., Hodgson, H. J., Chadwick, V. S., Petrie, A., & Pepys, M. B. (1982). Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest*, 12(4), 351-359.
- Falvey, J. D., Hoskin, T., Meijer, B., Ashcroft, A., Walmsley, R., Day, A. S., & Gearry, R. B. (2015). Disease activity assessment in IBD: clinical indices and biomarkers fail to predict endoscopic remission. *Inflamm Bowel Dis*, 21(4), 824-831. doi:10.1097/MIB.0000000000000341
- Faquin, W. C., Schneider, T. J., & Goldberg, M. A. (1992). Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood*, 79(8), 1987-1994.
- Farmer, R. G., Hawk, W. A., & Turnbull, R. B., Jr. (1975). Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology*, 68(4 Pt 1), 627-635.
- Farmer, R. G., Michener, W. M., & Mortimer, E. A. (1980). Studies of family history among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol*, 9(2), 271-277.
- Farmer, R. G., Whelan, G., & Fazio, V. W. (1985). Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology*, 88(6), 1818-1825.
- Fazio, V. W., Kiran, R. P., Remzi, F. H., Coffey, J. C., Heneghan, H. M., Kirat, H. T., . . . Martin, S. T. (2013). Ileal pouch anal anastomosis: analysis of outcome and quality of life in 3707 patients. *Ann Surg*, 257(4), 679-685. doi:10.1097/SLA.0b013e31827d99a2
- Feagan, B. G., Lemann, M., Befrits, R., Connell, W., D'Haens, G., Ghosh, S., . . . Rutgeerts, P. (2012). Recommendations for the treatment of Crohn's disease with tumor necrosis factor antagonists: an expert consensus report. *Inflamm Bowel Dis*, 18(1), 152-160. doi:10.1002/ibd.21870
- Feagan, B. G., Panaccione, R., Sandborn, W. J., D'Haens, G. R., Schreiber, S., Rutgeerts, P. J., . . . Mulani, P. (2008). Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology*, 135(5), 1493-1499. doi:10.1053/j.gastro.2008.07.069
- Feagan, B. G., Rochon, J., Fedorak, R. N., Irvine, E. J., Wild, G., Sutherland, L., . . . et al. (1995). Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*, 332(5), 292-297. doi:10.1056/NEJM199502023320503
- Fefferman, D. S., & Farrell, R. J. (2005). Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 3(1), 11-24.

- Fellermann, K., Ludwig, D., Stahl, M., David-Walek, T., & Stange, E. F. (1998). Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus (FK506). *Am J Gastroenterol*, 93(10), 1860-1866. doi:10.1111/j.1572-0241.1998.539_g.x
- Fernandez-Castroagudin, J., Brage Varela, A., Lens Neo, X. M., Martinez Castro, J., & Abdulkader, I. (2002). [Renal amyloidosis as initial clinical manifestation of Crohn's disease]. *Gastroenterol Hepatol*, 25(6), 395-397.
- Ferrante, M., Colombel, J. F., Sandborn, W. J., Reinisch, W., Mantzaris, G. J., Kornbluth, A., . . . International Organization for the Study of Inflammatory Bowel, D. (2013). Validation of endoscopic activity scores in patients with Crohn's disease based on a post hoc analysis of data from SONIC. *Gastroenterology*, 145(5), 978-986 e975. doi:10.1053/j.gastro.2013.08.010
- Festen, E. A., & Weersma, R. K. (2014). How will insights from genetics translate to clinical practice in inflammatory bowel disease? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 28(3), 387-397. doi:10.1016/j.bpg.2014.04.002
- Fidler, H., Schnitzler, F., Ferrante, M., Noman, M., Katsanos, K., Segaert, S., . . . Rutgeerts, P. (2009). Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut*, 58(4), 501-508. doi:10.1136/gut.2008.163642
- Fielding, J. F. (1986). The relative risk of inflammatory bowel disease among parents and siblings of Crohn's disease patients. *J Clin Gastroenterol*, 8(6), 655-657.
- Fiorino, G., Morin, M., Bonovas, S., Bonifacio, C., Spinelli, A., Germain, A., . . . Danese, S. (2017). Prevalence of Bowel Damage Assessed by Cross-Sectional Imaging in Early Crohn's Disease and its Impact on Disease Outcome. *J Crohns Colitis*, 11(3), 274-280. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw185
- Flier, S. N., Tanjore, H., Kokkotou, E. G., Sugimoto, H., Zeisberg, M., & Kalluri, R. (2010). Identification of epithelial to mesenchymal transition as a novel source of fibroblasts in intestinal fibrosis. *J Biol Chem*, 285(26), 20202-20212. doi:10.1074/jbc.M110.102012
- Ford, A. C., Kane, S. V., Khan, K. J., Achkar, J. P., Talley, N. J., Marshall, J. K., & Moayyedi, P. (2011). Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 106(4), 617-629. doi:10.1038/ajg.2011.71
- Ford, A. C., Sandborn, W. J., Khan, K. J., Hanauer, S. B., Talley, N. J., & Moayyedi, P. (2011). Efficacy of Biological Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*, 106(4), 644-659.
- Frank, D. N., St Amand, A. L., Feldman, R. A., Boedeker, E. C., Harpaz, N., & Pace, N. R. (2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(34), 13780-13785. doi:10.1073/pnas.0706625104
- Franke, A., McGovern, D. P., Barrett, J. C., Wang, K., Radford-Smith, G. L., Ahmad, T., . . . Parkes, M. (2010). Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet*, 42(12), 1118-1125. doi:10.1038/ng.717
- Fraquelli, M., Colli, A., Casazza, G., Paggi, S., Colucci, A., Massironi, S., . . . Conte, D. (2005). Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology*, 236(1), 95-101. doi:10.1148/radiol.2361040799
- Fraquelli, M., & Conte, D. (2005). The role of CT in coeliac disease. Methodology of the studies assessing diagnostic accuracy. *Dig Liver Dis*, 37(6), 389-390. doi:10.1016/j.dld.2005.02.001

- Fraser, A. G. (2003). Methotrexate: first-line or second-line immunomodulator? *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 15(3), 225-231.
doi:10.1097/01.meg.0000049994.68425.dd
- Fraser, A. G., Morton, D., McGovern, D., Travis, S., & Jewell, D. P. (2002). The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 16(4), 693-697.
- Freeman, H. J. (2003). Natural history and clinical behavior of Crohn's disease extending beyond two decades. *J Clin Gastroenterol*, 37(3), 216-219.
- Freeman, H. J. (2008). Use of the Crohn's disease activity index in clinical trials of biological agents. *World J Gastroenterol*, 14(26), 4127-4130.
- Freling, E., Baumann, C., Cuny, J. F., Bigard, M. A., Schmutz, J. L., Barbaud, A., & Peyrin-Biroulet, L. (2015). Cumulative incidence of, risk factors for, and outcome of dermatological complications of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease: a 14-year experience. *Am J Gastroenterol*, 110(8), 1186-1196.
doi:10.1038/ajg.2015.205
- Friedmann, S., & Blumberg, R. S. (2012). Chronisch entzündliche Darmerkrankungen . In N. Dietel, N. Suttorp, & M. Zeitz (Eds.), *Harrisons Innere Medizin* (Vol. 18, pp. 2327 - 2341). Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH, Berlin.
- Fuss, I. J., Neurath, M., Boirivant, M., Klein, J. S., de la Motte, C., Strong, S. A., . . . Strober, W. (1996). Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol*, 157(3), 1261-1270.
- Garcia, J. C., Persky, S. E., Bonis, P. A., & Topazian, M. (2001). Abscesses in Crohn's disease: outcome of medical versus surgical treatment. *J Clin Gastroenterol*, 32(5), 409-412.
- Garcia Rodriguez, L. A., Ruigomez, A., & Panes, J. (2006). Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 130(6), 1588-1594. doi:10.1053/j.gastro.2006.02.004
- Gasche, C., Scholmerich, J., Brynskov, J., D'Haens, G., Hanauer, S. B., Irvine, E. J., . . . Sutherland, L. R. (2000). A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis*, 6(1), 8-15.
- Gaya, D. R., Lyon, T. D., Duncan, A., Neilly, J. B., Han, S., Howell, J., . . . Mackenzie, J. F. (2005). Faecal calprotectin in the assessment of Crohn's disease activity. *QJM*, 98(6), 435-441. doi:10.1093/qjmed/hci069
- Gearry, R. B., Richardson, A., Frampton, C. M., Collett, J. A., Burt, M. J., Chapman, B. A., & Barclay, M. L. (2006). High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis*, 12(10), 936-943. doi:10.1097/01.mib.0000231572.88806.b9
- Geboes, K., Ectors, N., D'Haens, G., & Rutgeerts, P. (1998). Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol*, 93(2), 201-206. doi:10.1111/j.1572-0241.1998.00201.x
- Gecse, K., Khanna, R., Stoker, J., Jenkins, J. T., Gabe, S., Hahnloser, D., & D'Haens, G. (2013). Fistulizing Crohn's disease: Diagnosis and management. *United European Gastroenterol J*, 1(3), 206-213. doi:10.1177/2050640613487194
- Gecse, K. B., Lovasz, B. D., Farkas, K., Banai, J., Bene, L., Gasztonyi, B., . . . Lakatos, P. L. (2016). Efficacy and Safety of the Biosimilar Infliximab CT-P13 Treatment in Inflammatory Bowel Diseases: A Prospective, Multicentre, Nationwide Cohort. *J Crohns Colitis*, 10(2), 133-140. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv220

- Gionchetti, P., Dignass, A., Danese, S., Magro Dias, F. J., Rogler, G., Lakatos, P. L., . . . Gomollon, F. (2016). 3. EUROPEAN Evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations. *J Crohns Colitis*. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw169
- Girardin, S. E., Boneca, I. G., Viala, J., Chamaillard, M., Labigne, A., Thomas, G., . . . Sansonetti, P. J. (2003). Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem*, 278(11), 8869-8872. doi:10.1074/jbc.C200651200
- Gisbert, J. P., Bermejo, F., Perez-Calle, J. L., Taxonera, C., Vera, I., McNicholl, A. G., . . . Mate, J. (2009). Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis*, 15(8), 1190-1198. doi:10.1002/ibd.20933
- Gisbert, J. P., Marin, A. C., & Chaparro, M. (2016). The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*, 111(5), 632-647. doi:10.1038/ajg.2016.54
- Gisbert, J. P., Marin, A. C., McNicholl, A. G., & Chaparro, M. (2015). Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther*, 41(7), 613-623. doi:10.1111/apt.13083
- Gizard, E., Ford, A. C., Bronowicki, J. P., & Peyrin-Biroulet, L. (2014). Systematic review: The epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 40(1), 3-15. doi:10.1111/apt.12794
- Glas, J., Seiderer, J., Tillack, C., Pfennig, S., Beigel, F., Jurgens, M., . . . Brand, S. (2010). The NOD2 single nucleotide polymorphisms rs2066843 and rs2076756 are novel and common Crohn's disease susceptibility gene variants. *PLoS One*, 5(12), e14466. doi:10.1371/journal.pone.0014466
- Gomes, P., du Boulay, C., Smith, C. L., & Holdstock, G. (1986). Relationship between disease activity indices and colonoscopic findings in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Gut*, 27(1), 92-95. doi:10.1136/gut.27.1.92
- Gomez de Aguero, M., Ganai-Vonarburg, S. C., Fuhrer, T., Rupp, S., Uchimura, Y., Li, H., . . . Macpherson, A. J. (2016). The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science*, 351(6279), 1296-1302. doi:10.1126/science.aad2571
- Gomollon, F., Dignass, A., Annesse, V., Tilg, H., Van Assche, G., Lindsay, J. O., . . . Gionchetti, P. (2016). 3. EUROPEAN Evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw168
- Gomollon, F., Rubio, S., Charro, M., Garcia-Lopez, S., Munoz, F., Gisbert, J. P., . . . En Representacion de, G. (2015). [Recomendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of methotrexate in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol*, 38(1), 24-30. doi:10.1016/j.gastrohep.2014.10.002
- Greenberg, G. R., Feagan, B. G., Martin, F., Sutherland, L. R., Thomson, A. B., Williams, C. N., . . . Persson, T. (1994). Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med*, 331(13), 836-841. doi:10.1056/NEJM199409293311303
- Greenstein, A. J., Lachman, P., Sachar, D. B., Springhorn, J., Heimann, T., Janowitz, H. D., & Aufses, A. H., Jr. (1988). Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. *Gut*, 29(5), 588-592.

- Greenstein, A. J., Sachar, D. B., Panday, A. K., Dikman, S. H., Meyers, S., Heimann, T., . . . Janowitz, H. D. (1992). Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. *Medicine (Baltimore)*, 71(5), 261-270.
- Grigor, C., Capell, H., Stirling, A., McMahon, A. D., Lock, P., Vallance, R., . . . Porter, D. (2004). Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 364(9430), 263-269. doi:10.1016/S0140-6736(04)16676-2
- Hanauer, S. B. (2003). Crohn's disease: step up or top down therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 17(1), 131-137.
- Hanauer, S. B., Feagan, B. G., Lichtenstein, G. R., Mayer, L. F., Schreiber, S., Colombel, J. F., . . . Group, A. I. S. (2002). Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*, 359(9317), 1541-1549. doi:10.1016/S0140-6736(02)08512-4
- Hanauer, S. B., Sandborn, W. J., Rutgeerts, P., Fedorak, R. N., Lukas, M., MacIntosh, D., . . . Pollack, P. (2006). Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*, 130(2), 323-333; quiz 591. doi:10.1053/j.gastro.2005.11.030
- Hanauer, S. B., & Stromberg, U. (2004). Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2(5), 379-388.
- Hanauer, S. B., Wagner, C. L., Bala, M., Mayer, L., Travers, S., Diamond, R. H., . . . Rutgeerts, P. (2004). Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2(7), 542-553.
- Harbord, M., Annesse, V., Vavricka, S. R., Allez, M., Barreiro-de Acosta, M., Boberg, K. M., . . . Colitis, O. (2016). The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*, 10(3), 239-254. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv213
- Harris, K. A., Horst, S., Gadani, A., Nohl, A., Annis, K., Duley, C., . . . Schwartz, D. A. (2016). Patients with Refractory Crohn's Disease Successfully Treated with Ustekinumab. *Inflamm Bowel Dis*, 22(2), 397-401. doi:10.1097/MIB.0000000000000624
- Hart, A. L., Stagg, A. J., & Kamm, M. A. (2003). Use of probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*, 36(2), 111-119.
- Hassan, C., Zullo, A., De Francesco, V., Ierardi, E., Giustini, M., Pitidis, A., . . . Morini, S. (2007). Systematic review: Endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 26(11-12), 1457-1464. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03532.x
- Hazlewood, G. S., Rezaie, A., Borman, M., Panaccione, R., Ghosh, S., Seow, C. H., . . . Kaplan, G. G. (2015). Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology*, 148(2), 344-354 e345; quiz e314-345. doi:10.1053/j.gastro.2014.10.011
- Hebuterne, X., Lemann, M., Bouhnik, Y., Dewit, O., Dupas, J. L., Mross, M., . . . Colombel, J. F. (2013). Endoscopic improvement of mucosal lesions in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease following treatment with certolizumab pegol. *Gut*, 62(2), 201-208. doi:10.1136/gutjnl-2012-302262
- Herfarth, H. H., Kappelman, M. D., Long, M. D., & Isaacs, K. L. (2016). Use of Methotrexate in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*, 22(1), 224-233. doi:10.1097/MIB.0000000000000589

- Heuman, R., Boeryd, B., Bolin, T., & Sjodahl, R. (1983). The influence of disease at the margin of resection on the outcome of Crohn's disease. *Br J Surg*, 70(9), 519-521.
- Hirten, R., Longman, R. S., Bosworth, B. P., Steinlauf, A., & Scherl, E. (2015). Vedolizumab and Infliximab Combination Therapy in the Treatment of Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol*, 110(12), 1737-1738. doi:10.1038/ajg.2015.355
- Hofmann, A. F., & Poley, J. R. (1972). Role of bile acid malabsorption in pathogenesis of diarrhea and steatorrhea in patients with ileal resection. I. Response to cholestyramine or replacement of dietary long chain triglyceride by medium chain triglyceride. *Gastroenterology*, 62(5), 918-934.
- Hommes, D. W., Sterringa, G., van Deventer, S. J., Tytgat, G. N., & Weel, J. (2004). The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a systematic review and evidence-based recommendations for future research. *Inflamm Bowel Dis*, 10(3), 245-250.
- Hugot, J. P., Chamaillard, M., Zouali, H., Lesage, S., Cezard, J. P., Belaiche, J., . . . Thomas, G. (2001). Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 411(6837), 599-603. doi:10.1038/35079107
- Hugot, J. P., Laurent-Puig, P., Gower-Rousseau, C., Olson, J. M., Lee, J. C., Beaugerie, L., . . . Thomas, G. (1996). Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature*, 379(6568), 821-823. doi:10.1038/379821a0
- Ierardi, E., Principi, M., Francavilla, R., Pisani, A., Rendina, M., Panella, C., & Francavilla, A. (2001). Long-term tacrolimus: a promising therapeutic approach for Crohn's disease. *Transplant Proc*, 33(3), 2107-2109.
- Inohara, N., Ogura, Y., Fontalba, A., Gutierrez, O., Pons, F., Crespo, J., . . . Nunez, G. (2003). Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem*, 278(8), 5509-5512. doi:10.1074/jbc.C200673200
- Jahnsen, J. (2016). Clinical experience with infliximab biosimilar Remsima (CT-P13) in inflammatory bowel disease patients. *Therap Adv Gastroenterol*, 9(3), 322-329. doi:10.1177/1756283X16636764
- Joossens, M., Huys, G., Cnockaert, M., De Preter, V., Verbeke, K., Rutgeerts, P., . . . Vermeire, S. (2011). Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut*, 60(5), 631-637. doi:10.1136/gut.2010.223263
- Joossens, M., Simoons, M., Vermeire, S., Bossuyt, X., Geboes, K., & Rutgeerts, P. (2007). Contribution of genetic and environmental factors in the pathogenesis of Crohn's disease in a large family with multiple cases. *Inflamm Bowel Dis*, 13(5), 580-584. doi:10.1002/ibd.20086
- Jostins, L., Ripke, S., Weersma, R. K., Duerr, R. H., McGovern, D. P., Hui, K. Y., . . . Cho, J. H. (2012). Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 491(7422), 119-124. doi:10.1038/nature11582
- Jurgens, M., Brand, S., Laubender, R. P., Seiderer, J., Glas, J., Wetzke, M., . . . Ochsenkuhn, T. (2010). The presence of fistulas and NOD2 homozygosity strongly predict intestinal stenosis in Crohn's disease independent of the IL23R genotype. *J Gastroenterol*, 45(7), 721-731. doi:10.1007/s00535-010-0231-7
- Kandiel, A., Fraser, A. G., Korelitz, B. I., Brensinger, C., & Lewis, J. D. (2005). Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut*, 54(8), 1121-1125. doi:10.1136/gut.2004.049460

- Kane, S. V., Jaganathan, S., Bedenbaugh, A. V., Palmer, L., & Schwartz, D. A. (2014). Anti-tumor necrosis factor agents reduce corticosteroid use compared with azathioprine in patients with Crohn's disease. *Curr Med Res Opin*, 30(9), 1821-1826. doi:10.1185/03007995.2014.928273
- Kane, S. V., Sandborn, W. J., Rufo, P. A., Zholudev, A., Boone, J., Lyster, D., . . . Hanauer, S. B. (2003). Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol*, 98(6), 1309-1314. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07458.x
- Kappelman, M. D., Rifas-Shiman, S. L., Kleinman, K., Ollendorf, D., Bousvaros, A., Grand, R. J., & Finkelstein, J. A. (2007). The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5(12), 1424-1429. doi:10.1016/j.cgh.2007.07.012
- Kariyawasam, V. C., Selinger, C. P., Katelaris, P. H., Jones, D. B., McDonald, C., Barr, G., . . . Leong, R. W. (2014). Early use of thiopurines or methotrexate reduces major abdominal and perianal surgery in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 20(8), 1382-1390. doi:10.1097/MIB.0000000000000119
- Kelsen, J., & Baldassano, R. N. (2008). Inflammatory bowel disease: the difference between children and adults. *Inflamm Bowel Dis*, 14 Suppl 2, S9-11. doi:10.1002/ibd.20560
- Khan, K. J., Ullman, T. A., Ford, A. C., Abreu, M. T., Abadir, A., Marshall, J. K., . . . Moayyedi, P. (2011). Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 106(4), 661-673. doi:10.1038/ajg.2011.72
- Khanna, R., Bressler, B., Levesque, B. G., Zou, G., Stitt, L. W., Greenberg, G. R., . . . Investigators, R. S. (2015). Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet*, 386(10006), 1825-1834. doi:10.1016/S0140-6736(15)00068-9
- Khokhar, O. S., & Lewis, J. H. (2010). Hepatotoxicity of agents used in the management of inflammatory bowel disease. *Dig Dis*, 28(3), 508-518. doi:10.1159/000320410
- Khor, B., Gardet, A., & Xavier, R. J. (2011). Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 474(7351), 307-317. doi:10.1038/nature10209
- Kim, B., Cheon, J. H., Moon, H. J., Park, Y. R., Ye, B. D., Yang, S. K., . . . Kim, W. H. (2016). Crohn's disease prognosis and early immunomodulator therapy: Results from the CONNECT study. *J Gastroenterol Hepatol*, 31(1), 126-132. doi:10.1111/jgh.13169
- Kiss, L. S., Szamosi, T., Molnar, T., Miheller, P., Lakatos, L., Vincze, A., . . . Hungarian, I. B. D. S. G. (2011). Early clinical remission and normalisation of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 34(8), 911-922. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04827.x
- Koh, D. M., Miao, Y., Chinn, R. J., Amin, Z., Zeegen, R., Westaby, D., & Healy, J. C. (2001). MR imaging evaluation of the activity of Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol*, 177(6), 1325-1332. doi:10.2214/ajr.177.6.1771325
- Kopylov, U., Afif, W., Cohen, A., Bitton, A., Wild, G., Bessissow, T., . . . Seidman, E. (2014). Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease--the McGill experience. *J Crohns Colitis*, 8(11), 1516-1522. doi:10.1016/j.crohns.2014.06.005
- Korelitz, B. I., Adler, D. J., Mendelsohn, R. A., & Sacknoff, A. L. (1993). Long-term experience with 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 88(8), 1198-1205.

- Kotlyar, D. S., Lewis, J. D., Beaugerie, L., Tierney, A., Brensinger, C. M., Gisbert, J. P., . . . Lichtenstein, G. R. (2015). Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 13(5), 847-858 e844; quiz e848-850. doi:10.1016/j.cgh.2014.05.015
- Kreisel, W., Wolf, L. M., Grotz, W., & Grieshaber, M. (1996). Renal tubular damage: an extraintestinal manifestation of chronic inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 8(5), 461-468.
- Kuenzig, M. E., Rezaie, A., Seow, C. H., Otley, A. R., Steinhart, A. H., Griffiths, A. M., . . . Benchimol, E. I. (2014). Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*(8), CD002913. doi:10.1002/14651858.CD002913.pub3
- Kwak, M. S., Kim, D. H., Park, S. J., Kim, T. I., Hong, S. P., Kim, W. H., & Cheon, J. H. (2014). Efficacy of early immunomodulator therapy on the outcomes of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol*, 14, 85. doi:10.1186/1471-230X-14-85
- Laass, M. W., Roggenbuck, D., & Conrad, K. (2014). Diagnosis and classification of Crohn's disease. *Autoimmun Rev*, 13(4-5), 467-471. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.029
- Laharie, D., Salzmann, M., Boubekur, H., Richy, F., Amouretti, M., Quinton, A., . . . Zerbib, F. (2005). Predictors of response to infliximab in luminal Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol*, 29(2), 145-149.
- Lakatos, P. L., Golovics, P. A., David, G., Pandur, T., Erdelyi, Z., Horvath, A., . . . Lakatos, L. (2012). Has there been a change in the natural history of Crohn's disease? Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977-2009. *Am J Gastroenterol*, 107(4), 579-588. doi:10.1038/ajg.2011.448
- Langer-Gould, A., Atlas, S. W., Green, A. J., Bollen, A. W., & Pelletier, D. (2005). Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med*, 353(4), 375-381. doi:10.1056/NEJMoa051847
- Lashner, B. A., Evans, A. A., Kirsner, J. B., & Hanauer, S. B. (1986). Prevalence and incidence of inflammatory bowel disease in family members. *Gastroenterology*, 91(6), 1396-1400.
- Latella, G., Sferri, R., Specia, S., Vetusch, A., & Gaudio, E. (2013). Can we prevent, reduce or reverse intestinal fibrosis in IBD? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17(10), 1283-1304.
- Laukens, D., Peeters, H., Marichal, D., Vander Cruyssen, B., Mielants, H., Elewaut, D., . . . De Vos, M. (2005). CARD15 gene polymorphisms in patients with spondyloarthropathies identify a specific phenotype previously related to Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*, 64(6), 930-935. doi:10.1136/ard.2004.028837
- Lawrance, I. C., Maxwell, L., & Doe, W. (2001). Altered response of intestinal mucosal fibroblasts to profibrogenic cytokines in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 7(3), 226-236.
- Lazarev, M., Huang, C., Bitton, A., Cho, J. H., Duerr, R. H., McGovern, D. P., . . . Brant, S. R. (2013). Relationship between proximal Crohn's disease location and disease behavior and surgery: a cross-sectional study of the IBD Genetics Consortium. *Am J Gastroenterol*, 108(1), 106-112. doi:10.1038/ajg.2012.389
- Lee, F. I., Bellary, S. V., & Francis, C. (1990). Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. *Am J Gastroenterol*, 85(8), 962-963.

- Lee, J. S., Shin, S. J., Collins, M. T., Jung, I. D., Jeong, Y. I., Lee, C. M., . . . Park, Y. M. (2009). Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis fibronectin attachment protein activates dendritic cells and induces a Th1 polarization. *Infect Immun*, 77(7), 2979-2988. doi:10.1128/IAI.01411-08
- Lemann, M., Zenjari, T., Bouhnik, Y., Cosnes, J., Mesnard, B., Rambaud, J. C., . . . Colombel, J. F. (2000). Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity. *Am J Gastroenterol*, 95(7), 1730-1734. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.02190.x
- Lennard-Jones, J. E., & Shivananda, S. (1997). Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 9(4), 353-359.
- Lesage, S., Zouali, H., Cezard, J. P., Colombel, J. F., Belaiche, J., Almer, S., . . . Group, G. (2002). CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet*, 70(4), 845-857. doi:10.1086/339432
- Lewis, J. D., Schwartz, J. S., & Lichtenstein, G. R. (2000). Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology*, 118(6), 1018-1024.
- Lichtenstein, G. R., Bengtsson, B., Hapten-White, L., & Rutgeerts, P. (2009). Oral budesonide for maintenance of remission of Crohn's disease: a pooled safety analysis. *Aliment Pharmacol Ther*, 29(6), 643-653. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03891.x
- Lichtenstein, G. R., Feagan, B. G., Cohen, R. D., Salzberg, B. A., Diamond, R. H., Price, S., . . . Sandborn, W. J. (2012). Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. *Am J Gastroenterol*, 107(9), 1409-1422. doi:10.1038/ajg.2012.218
- Lichtenstein, G. R., Hanauer, S. B., Sandborn, W. J., & Practice Parameters Committee of American College of, G. (2009). Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*, 104(2), 465-483; quiz 464, 484. doi:10.1038/ajg.2008.168
- Lichtenstein, G. R., Rutgeerts, P., Sandborn, W. J., Sands, B. E., Diamond, R. H., Blank, M., . . . Colombel, J. F. (2012). A pooled analysis of infections, malignancy, and mortality in infliximab- and immunomodulator-treated adult patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 107(7), 1051-1063. doi:10.1038/ajg.2012.89
- Lichtenstein, G. R., Yan, S., Bala, M., & Hanauer, S. (2004). Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *Am J Gastroenterol*, 99(1), 91-96.
- Lim, W. C., & Hanauer, S. (2010). Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*(12), CD008870. doi:10.1002/14651858.CD008870
- Lindberg, E., Jarnerot, G., & Huitfeldt, B. (1992). Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. *Gut*, 33(6), 779-782.
- Linskens, R. K., Huijsdens, X. W., Savelkoul, P. H., Vandenbroucke-Grauls, C. M., & Meuwissen, S. G. (2001). The bacterial flora in inflammatory bowel disease: current insights in pathogenesis and the influence of antibiotics and probiotics. *Scand J Gastroenterol Suppl*(234), 29-40.
- Lissner, D., Sonnenberg, E., & Siegmund, B. (2017). Aktuelle therapeutische Strategien beim Morbus Crohn *Gastroenterologe*

- Springer Medizin Verlag Berlin 2017, 12, 155-163. doi:DOI 10.1007/s11377-017-0146-4
- Loftus, C. G., Loftus, E. V., Jr., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R., Tremaine, W. J., Melton, L. J., 3rd, & Sandborn, W. J. (2007). Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis*, 13(3), 254-261. doi:10.1002/ibd.20029
- Loftus, E. V., Jr. (2004). Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, 126(6), 1504-1517.
- Loly, C., Belaiche, J., & Louis, E. (2008). Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*, 43(8), 948-954.
- Longo, W. E., Ballantyne, G. H., & Cahow, C. E. (1988). Treatment of Crohn's colitis. Segmental or total colectomy? *Arch Surg*, 123(5), 588-590.
- Louis, E., Collard, A., Oger, A. F., Degroote, E., Aboul Nasr El Yafi, F. A., & Belaiche, J. (2001). Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*, 49(6), 777-782.
- Louis, E., Mary, J. Y., Vernier-Massouille, G., Grimaud, J. C., Bouhnik, Y., Laharie, D., . . . Groupe D'etudes Therapeutiques Des Affections Inflammatoires, D. (2012). Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology*, 142(1), 63-70 e65; quiz e31. doi:10.1053/j.gastro.2011.09.034
- Lynen Jansen, P., Preiss, J. C., Muche-Borowski, C., Zeuzem, S., German Society for, D., & Metabolic, D. (2013). [The guidelines program of the DGVS]. *Z Gastroenterol*, 51(7), 643-650. doi:10.1055/s-0033-1335775
- Ma, C., Huang, V., Fedorak, D. K., Kroeker, K. I., Dieleman, L. A., Halloran, B. P., & Fedorak, R. N. (2014). Adalimumab dose escalation is effective for managing secondary loss of response in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 40(9), 1044-1055. doi:10.1111/apt.12940
- MacDonald, J. K., & McDonald, J. W. (2007). Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*(1), Cd006097. doi:10.1002/14651858.CD006097.pub2
- Malchow, H., Ewe, K., Brandes, J. W., Goebell, H., Ehms, H., Sommer, H., & Jesdinsky, H. (1984). European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*, 86(2), 249-266.
- Marion, J. F., Waye, J. D., Present, D. H., Israel, Y., Bodian, C., Harpaz, N., . . . Chromoendoscopy Study Group at Mount Sinai School of, M. (2008). Chromoendoscopy-targeted biopsies are superior to standard colonoscopic surveillance for detecting dysplasia in inflammatory bowel disease patients: a prospective endoscopic trial. *Am J Gastroenterol*, 103(9), 2342-2349. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.01934.x
- Martel, P., Betton, P. O., Gallot, D., & Malafosse, M. (2002). Crohn's colitis: experience with segmental resections; results in a series of 84 patients. *J Am Coll Surg*, 194(4), 448-453.
- Martelli, L., Olivera, P., Roblin, X., Attar, A., & Peyrin-Biroulet, L. (2017). Cost-effectiveness of drug monitoring of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Gastroenterol*, 52(1), 19-25. doi:10.1007/s00535-016-1266-1
- Mary, J. Y., & Modigliani, R. (1989). Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study.

- Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut*, 30(7), 983-989.
- Mayne, C. G., & Williams, C. B. (2013). Induced and natural regulatory T cells in the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 19(8), 1772-1788. doi:10.1097/MIB.0b013e318281f5a3
- McCarthy, N. E., Hedin, C. R., Sanders, T. J., Amon, P., Hoti, I., Ayada, I., . . . Stagg, A. J. (2015). Azathioprine therapy selectively ablates human Vdelta2(+) T cells in Crohn's disease. *J Clin Invest*, 125(8), 3215-3225. doi:10.1172/JCI80840
- Meier, J., & Sturm, A. (2009). [Top-down versus Step-Up: new strategies in the treatment of Crohn's disease]. *Z Gastroenterol*, 47(2), 240-242. doi:10.1055/s-0028-1109073
- Mekhjian, H. S., Switz, D. M., Melnyk, C. S., Rankin, G. B., & Brooks, R. K. (1979). Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 77(4 Pt 2), 898-906.
- Melmed, G. Y., Spiegel, B. M., Bressler, B., Cheifetz, A. S., Devlin, S. M., Harrell, L. E., . . . Siegel, C. A. (2010). The appropriateness of concomitant immunomodulators with anti-tumor necrosis factor agents for Crohn's disease: one size does not fit all. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8(8), 655-659. doi:10.1016/j.cgh.2010.04.023
- Menachem, Y., & Gotsman, I. (2004). Clinical manifestations of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Isr Med Assoc J*, 6(2), 88-90.
- Menees, S. B., Powell, C., Kurlander, J., Goel, A., & Chey, W. D. (2015). A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol*, 110(3), 444-454. doi:10.1038/ajg.2015.6
- Miehlsler, W., Reinisch, W., Valic, E., Osterode, W., Tillinger, W., Feichtenschlager, T., . . . Novacek, G. (2004). Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut*, 53(4), 542-548.
- Mintz, R., Feller, E. R., Bahr, R. L., & Shah, S. A. (2004). Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 10(2), 135-139.
- Mir-Madjlessi, S. H., McHenry, M. C., & Farmer, R. G. (1986). Liver abscess in Crohn's disease. Report of four cases and review of the literature. *Gastroenterology*, 91(4), 987-993.
- Modigliani, R., Mary, J. Y., Simon, J. F., Cortot, A., Soule, J. C., Gendre, J. P., & Rene, E. (1990). Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology*, 98(4), 811-818.
- Molinie, F., Gower-Rousseau, C., Yzet, T., Merle, V., Grandbastien, B., Marti, R., . . . Cortot, A. (2004). Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut*, 53(6), 843-848.
- Monsen, U., Bernell, O., Johansson, C., & Hellers, G. (1991). Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*, 26(3), 302-306.
- Monteleone, G., Neurath, M. F., Ardizzone, S., Di Sabatino, A., Fantini, M. C., Castiglione, F., . . . Pallone, F. (2015). Mongersen, an oral SMAD7 antisense oligonucleotide, and Crohn's disease. *N Engl J Med*, 372(12), 1104-1113. doi:10.1056/NEJMoa1407250
- Moon, W., Pestana, L., Becker, B., Loftus, E. V., Jr., Hanson, K. A., Bruining, D. H., . . . Kane, S. V. (2015). Efficacy and safety of certolizumab pegol for Crohn's

- disease in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*, 42(4), 428-440. doi:10.1111/apt.13288
- Mosli, M. H., & Feagan, B. G. (2013). Vedolizumab for Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther*, 13(3), 455-463. doi:10.1517/14712598.2013.770835
- Mosli, M. H., Sandborn, W. J., Kim, R. B., Khanna, R., Al-Judaibi, B., & Feagan, B. G. (2014). Toward a personalized medicine approach to the management of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 109(7), 994-1004. doi:10.1038/ajg.2014.110
- Muller-Ladner, U., Alten, R., Heiligenhaus, A., Kekow, J., Koletzko, S., Mrowietz, U., . . . Schreiber, S. (2009). ["TRECID", TNFalpha related chronic inflammatory diseases - a new multiple diseases bridging concept]. *Dtsch Med Wochenschr*, 134(42), 2132-2136. doi:10.1055/s-0029-1242011
- Mylonaki, M., Langmead, L., Pantès, A., Johnson, F., & Rampton, D. S. (2004). Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 16(8), 775-778.
- Nahon, S., Bouhnik, Y., Lavergne-Slove, A., Bitoun, A., Panis, Y., Valleur, P., . . . Rambaud, J. C. (2002). Colonoscopy accurately predicts the anatomical severity of colonic Crohn's disease attacks: correlation with findings from colectomy specimens. *Am J Gastroenterol*, 97(12), 3102-3107. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.07106.x
- Neurath, M. F., & Travis, S. P. (2012). Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut*, 61(11), 1619-1635. doi:10.1136/gutjnl-2012-302830
- Nitzan, O., Elias, M., Peretz, A., & Saliba, W. (2016). Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 22(3), 1078-1087. doi:10.3748/wjg.v22.i3.1078
- Nordgren, S. R., Fasth, S. B., Oresland, T. O., & Hultén, L. A. (1994). Long-term follow-up in Crohn's disease. Mortality, morbidity, and functional status. *Scand J Gastroenterol*, 29(12), 1122-1128.
- Nuij, V., Fuhler, G. M., Edel, A. J., Ouwendijk, R. J., Rijk, M. C., Beukers, R., . . . Dutch Delta, I. B. D. G. (2015). Benefit of Earlier Anti-TNF Treatment on IBD Disease Complications? *J Crohns Colitis*, 9(11), 997-1003. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv130
- Nyboe Andersen, N., Pasternak, B., Basit, S., Andersson, M., Svanström, H., Caspersen, S., . . . Jess, T. (2014). Association between tumor necrosis factor-alpha antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA*, 311(23), 2406-2413. doi:10.1001/jama.2014.5613
- Ochsenkuhn, T., Herrmann, K., Schoenberg, S. O., Reiser, M. F., Goke, B., & Sackmann, M. (2004). Crohn disease of the small bowel proximal to the terminal ileum: detection by MR-enteroclysis. *Scand J Gastroenterol*, 39(10), 953-960. doi:10.1080/00365520410003218
- Ochsenkuhn, T., Sackmann, M., & Goke, B. (2003). [Inflammatory bowel diseases (IBD) -- critical discussion of etiology, pathogenesis, diagnostics, and therapy]. *Radiologe*, 43(1), 1-8. doi:10.1007/s00117-002-0844-9
- Ogura, Y., Bonen, D. K., Inohara, N., Nicolae, D. L., Chen, F. F., Ramos, R., . . . Cho, J. H. (2001). A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 411(6837), 603-606. doi:10.1038/35079114
- Okolicsanyi, L., Fabris, L., Viaggi, S., Carulli, N., Podda, M., & Ricci, G. (1996). Primary sclerosing cholangitis: clinical presentation, natural history and prognostic variables: an Italian multicentre study. The Italian PSC Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 8(7), 685-691.

- Ordas, I., Feagan, B. G., & Sandborn, W. J. (2011). Early use of immunosuppressives or TNF antagonists for the treatment of Crohn's disease: time for a change. *Gut*, 60(12), 1754-1763. doi:10.1136/gutjnl-2011-300934
- Orholm, M., Munkholm, P., Langholz, E., Nielsen, O. H., Sorensen, T. I., & Binder, V. (1991). Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*, 324(2), 84-88. doi:10.1056/NEJM199101103240203
- Osterman, M. T. (2013). Mucosal healing in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*, 47(3), 212-221. doi:10.1097/MCG.0b013e3182732ff5
- Osterman, M. T., Haynes, K., Delzell, E., Zhang, J., Bewtra, M., Brensinger, C. M., . . . Lewis, J. D. (2015). Effectiveness and Safety of Immunomodulators With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 13(7), 1293-1301 e1295; quiz e1270, e1272. doi:10.1016/j.cgh.2015.02.017
- Osterman, M. T., Sandborn, W. J., Colombel, J. F., Robinson, A. M., Lau, W., Huang, B., . . . Lewis, J. D. (2014). Increased risk of malignancy with adalimumab combination therapy, compared with monotherapy, for Crohn's disease. *Gastroenterology*, 146(4), 941-949. doi:10.1053/j.gastro.2013.12.025
- Ott, C., Obermeier, F., Thieler, S., Kemptner, D., Bauer, A., Scholmerich, J., . . . Timmer, A. (2008). The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 20(9), 917-923. doi:10.1097/MEG.0b013e3282f97b33
- Oyama, Y., Craig, R. M., Traynor, A. E., Quigley, K., Statkute, L., Halverson, A., . . . Burt, R. K. (2005). Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn's disease. *Gastroenterology*, 128(3), 552-563.
- Panaccione, R., Colombel, J. F., Sandborn, W. J., D'Haens, G., Zhou, Q., Pollack, P. F., . . . Robinson, A. M. (2013). Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. *Aliment Pharmacol Ther*, 38(10), 1236-1247. doi:10.1111/apt.12499
- Panes, J., Bouzas, R., Chaparro, M., Garcia-Sanchez, V., Gisbert, J. P., Martinez de Gueren, B., . . . Rimola, J. (2011). Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 34(2), 125-145. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04710.x
- Papamichael, K., Karatzas, P., & Mantzaris, G. J. (2016). De-escalation of Infliximab Maintenance Therapy from 8- to 10-week Dosing Interval Based on Faecal Calprotectin in Patients with Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*, 10(3), 371-372. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv206
- Papamichael, K., Van Stappen, T., Jairath, V., Gecse, K., Khanna, R., D'Haens, G., . . . Vande Casteele, N. (2015). Review article: pharmacological aspects of anti-TNF biosimilars in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. doi:10.1111/apt.13402
- Pariente, B., Cosnes, J., Danese, S., Sandborn, W. J., Lewin, M., Fletcher, J. G., . . . Lemann, M. (2011). Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lemann score. *Inflamm Bowel Dis*, 17(6), 1415-1422. doi:10.1002/ibd.21506
- Pariente, B., Mary, J. Y., Danese, S., Chowers, Y., De Cruz, P., D'Haens, G., . . . Cosnes, J. (2015). Development of the Lemann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 148(1), 52-63 e53. doi:10.1053/j.gastro.2014.09.015
- Park, J. H., Wacholder, S., Gail, M. H., Peters, U., Jacobs, K. B., Chanock, S. J., & Chatterjee, N. (2010). Estimation of effect size distribution from genome-wide

- association studies and implications for future discoveries. *Nat Genet*, 42(7), 570-575. doi:10.1038/ng.610
- Parkes, G. C., Whelan, K., & Lindsay, J. O. (2014). Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J Crohns Colitis*, 8(8), 717-725. doi:10.1016/j.crohns.2014.02.002
- Pearson, D. C., May, G. R., Fick, G., & Sutherland, L. R. (2000). Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD000067. doi:10.1002/14651858.CD000067
- Peters, C. P., Eshuis, E. J., Toxopeus, F. M., Hellemons, M. E., Jansen, J. M., D'Haens, G. R., . . . North Holland, G. U. T. c. (2014). Adalimumab for Crohn's disease: long-term sustained benefit in a population-based cohort of 438 patients. *J Crohns Colitis*, 8(8), 866-875. doi:10.1016/j.crohns.2014.01.012
- Peyrin-Biroulet, L., Billioud, V., D'Haens, G., Panaccione, R., Feagan, B., Panes, J., . . . Sandborn, W. J. (2012). Development of the Paris definition of early Crohn's disease for disease-modification trials: results of an international expert opinion process. *Am J Gastroenterol*, 107(12), 1770-1776. doi:10.1038/ajg.2012.117
- Peyrin-Biroulet, L., Cieza, A., Sandborn, W. J., Coenen, M., Chowers, Y., Hibi, T., . . . International Programme to Develop New Indexes for Crohn's Disease, g. (2012). Development of the first disability index for inflammatory bowel disease based on the international classification of functioning, disability and health. *Gut*, 61(2), 241-247. doi:10.1136/gutjnl-2011-300049
- Peyrin-Biroulet, L., Deltenre, P., Ardizzone, S., D'Haens, G., Hanauer, S. B., Herfarth, H., . . . Colombel, J. F. (2009). Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 104(8), 2089-2096. doi:10.1038/ajg.2009.301
- Peyrin-Biroulet, L., Ferrante, M., Magro, F., Campbell, S., Franchimont, D., Fidder, H., . . . Colitis, O. (2011). Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO. I: Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 5(5), 477-483. doi:10.1016/j.crohns.2011.06.009
- Peyrin-Biroulet, L., Fiorino, G., Buisson, A., & Danese, S. (2013). First-line therapy in adult Crohn's disease: who should receive anti-TNF agents? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 10(6), 345-351. doi:10.1038/nrgastro.2013.31
- Peyrin-Biroulet, L., Harmsen, W. S., Tremaine, W. J., Zinsmeister, A. R., Sandborn, W. J., & Loftus, E. V., Jr. (2012). Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004). *Am J Gastroenterol*, 107(11), 1693-1701. doi:10.1038/ajg.2012.298
- Peyrin-Biroulet, L., Panes, J., Sandborn, W. J., Vermeire, S., Danese, S., Feagan, B. G., . . . Rycroft, B. (2016). Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 14(3), 348-354 e317. doi:10.1016/j.cgh.2015.06.001
- Peyrin-Biroulet, L., Reinisch, W., Colombel, J. F., Mantzaris, G. J., Kornbluth, A., Diamond, R., . . . Sandborn, W. J. (2014). Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut*, 63(1), 88-95. doi:10.1136/gutjnl-2013-304984
- Peyrin-Biroulet, L., Sandborn, W., Sands, B. E., Reinisch, W., Bemelman, W., Bryant, R. V., . . . Colombel, J. F. (2015). Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*, 110(9), 1324-1338. doi:10.1038/ajg.2015.233
- Pineton de Chambrun, G., Blanc, P., & Peyrin-Biroulet, L. (2016). Current evidence supporting mucosal healing and deep remission as important treatment goals

- for inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 10(8), 915-927. doi:10.1586/17474124.2016.1174064
- Podolsky, D. K. (2002). Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*, 347(6), 417-429. doi:10.1056/NEJMr020831
- Polito, J. M., 2nd, Childs, B., Mellits, E. D., Tokayer, A. Z., Harris, M. L., & Bayless, T. M. (1996). Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology*, 111(3), 580-586.
- Prantera, C., Zannoni, F., Scribano, M. L., Berto, E., Andreoli, A., Kohn, A., & Luzi, C. (1996). An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol*, 91(2), 328-332.
- Prefontaine, E., Macdonald, J. K., & Sutherland, L. R. (2009). Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*(4), CD000545. doi:10.1002/14651858.CD000545.pub2
- Prefontaine, E., Sutherland, L. R., Macdonald, J. K., & Cepoiu, M. (2009). Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD000067. doi:10.1002/14651858.CD000067.pub2
- Preiss, J. C., Bokemeyer, B., Buhr, H. J., Dignass, A., Hauser, W., Hartmann, F., . . . German Society of, G. (2014). [Updated German clinical practice guideline on "Diagnosis and treatment of Crohn's disease" 2014]. *Z Gastroenterol*, 52(12), 1431-1484. doi:10.1055/s-0034-1385199
- Present, D. H., Rutgeerts, P., Targan, S., Hanauer, S. B., Mayer, L., van Hogezaand, R. A., . . . van Deventer, S. J. (1999). Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*, 340(18), 1398-1405. doi:10.1056/NEJM199905063401804
- Price, A. B. (1978). Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease--'colitis indeterminate'. *J Clin Pathol*, 31(6), 567-577.
- Pucilowska, J. B., Williams, K. L., & Lund, P. K. (2000). Fibrogenesis. IV. Fibrosis and inflammatory bowel disease: cellular mediators and animal models. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 279(4), G653-659.
- Qiu, Y., Chen, B. L., Mao, R., Zhang, S. H., He, Y., Zeng, Z. R., & Chen, M. H. (2015). Early Thiopurines Versus Conventional Step-Care Therapy for Modifying the Disease Course of Early Crohn's Disease: A Tertiary Referral Center Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*, 94(31), e1148. doi:10.1097/MD.0000000000001148
- Rahier, J. F., Magro, F., Abreu, C., Armuzzi, A., Ben-Horin, S., Chowers, Y., . . . Colitis, O. (2014). Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 8(6), 443-468. doi:10.1016/j.crohns.2013.12.013
- Ramadas, A. V., Gunesh, S., Thomas, G. A., Williams, G. T., & Hawthorne, A. B. (2010). Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut*, 59(9), 1200-1206. doi:10.1136/gut.2009.202101
- Rankin, G. B., Watts, H. D., Melnyk, C. S., & Kelley, M. L., Jr. (1979). National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology*, 77(4 Pt 2), 914-920.
- Ransford, R. A., & Langman, M. J. (2002). Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut*, 51(4), 536-539.
- Reese, G. E., Nanidis, T., Borysiewicz, C., Yamamoto, T., Orchard, T., & Tekkis, P. P. (2008). The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-

- analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis*, 23(12), 1213-1221. doi:10.1007/s00384-008-0542-9
- Reese, G. E., Purkayastha, S., Tilney, H. S., von Roon, A., Yamamoto, T., & Tekkis, P. P. (2007). Strictureplasty vs resection in small bowel Crohn's disease: an evaluation of short-term outcomes and recurrence. *Colorectal Dis*, 9(8), 686-694. doi:10.1111/j.1463-1318.2006.01114.x
- Regueiro, M., Kip, K. E., Baidoo, L., Swoger, J. M., & Schraut, W. (2014). Postoperative therapy with infliximab prevents long-term Crohn's disease recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 12(9), 1494-1502 e1491. doi:10.1016/j.cgh.2013.12.035
- Reissig, S., Tang, Y., Nikolaev, A., Gerlach, K., Wolf, C., Davari, K., . . . Hovelmeyer, N. (2017). Elevated levels of Bcl-3 inhibits Treg development and function resulting in spontaneous colitis. *Nat Commun*, 8, 15069. doi:10.1038/ncomms15069
- Rieder, F., Georgieva, M., Schirbel, A., Artinger, M., Zugner, A., Blank, M., . . . Rogler, G. (2010). Prostaglandin E2 inhibits migration of colonic lamina propria fibroblasts. *Inflamm Bowel Dis*, 16(9), 1505-1513. doi:10.1002/ibd.21255
- Rieder, F., Zimmermann, E. M., Remzi, F. H., & Sandborn, W. J. (2013). Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut*, 62(7), 1072-1084. doi:10.1136/gutjnl-2012-304353
- Rudwaleit, M., & Baeten, D. (2006). Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 20(3), 451-471. doi:10.1016/j.berh.2006.03.010
- Rungoe, C., Langholz, E., Andersson, M., Basit, S., Nielsen, N. M., Wohlfahrt, J., & Jess, T. (2014). Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979-2011. *Gut*, 63(10), 1607-1616. doi:10.1136/gutjnl-2013-305607
- Rutgeerts, P. (2003). Modern therapy for inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*(237), 30-33.
- Rutgeerts, P., D'Haens, G., Targan, S., Vasiliauskas, E., Hanauer, S. B., Present, D. H., . . . Van Deventer, S. J. (1999). Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 117(4), 761-769.
- Rutgeerts, P., Diamond, R. H., Bala, M., Olson, A., Lichtenstein, G. R., Bao, W., . . . Hanauer, S. B. (2006). Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*, 63(3), 433-442; quiz 464. doi:10.1016/j.gie.2005.08.011
- Rutgeerts, P., Feagan, B. G., Lichtenstein, G. R., Mayer, L. F., Schreiber, S., Colombel, J. F., . . . Hanauer, S. B. (2004). Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 126(2), 402-413.
- Rutgeerts, P., Geboes, K., Vantrappen, G., Kerremans, R., Coenegrachts, J. L., & Coremans, G. (1984). Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut*, 25(6), 665-672.
- Rutgeerts, P., Lofberg, R., Malchow, H., Lamers, C., Olaison, G., Jewell, D., . . . et al. (1994). A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med*, 331(13), 842-845. doi:10.1056/NEJM199409293311304
- Rutgeerts, P., Van Assche, G., Sandborn, W. J., Wolf, D. C., Geboes, K., Colombel, J. F., . . . D'Haens, G. (2012). Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology*, 142(5), 1102-1111 e1102. doi:10.1053/j.gastro.2012.01.035

- Rutgeerts, P., Van Assche, G., & Vermeire, S. (2004). Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 126(6), 1593-1610.
- Rutgeerts, P., Van Assche, G., & Vermeire, S. (2006). Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease--seven years on. *Aliment Pharmacol Ther*, 23(4), 451-463. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02786.x
- Rutgeerts, P. J. (1999). Review article: efficacy of infliximab in Crohn's disease--induction and maintenance of remission. *Aliment Pharmacol Ther*, 13 Suppl 4, 9-15; discussion 38.
- Safroneeva, E., Vavricka, S. R., Fournier, N., Pittet, V., Peyrin-Biroulet, L., Straumann, A., . . . Swiss, I. B. D. C. S. G. (2015). Impact of the early use of immunomodulators or TNF antagonists on bowel damage and surgery in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 42(8), 977-989. doi:10.1111/apt.13363
- Sagar, P. M., & Pemberton, J. H. (2012). Intraoperative, postoperative and reoperative problems with ileoanal pouches. *Br J Surg*, 99(4), 454-468. doi:10.1002/bjs.8697
- Sandborn, W., Gasink, C., Blank, M., Lang, Y., Johanns, J., Gao, L. L., . . . Rutgeerts, P. (2016). O-001 A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase3 Study of Ustekinumab, a Human IL-12/23P40 mAB, in Moderate-to-Severe Crohn's Disease Refractory to Anti-TFNa: UNITI-1. *Inflamm Bowel Dis*, 22 Suppl 1, S1. doi:10.1097/MIB.0000000000000720
- Sandborn, W., Sutherland, L., Pearson, D., May, G., Modigliani, R., & Prantera, C. (2000). Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD000545. doi:10.1002/14651858.CD000545
- Sandborn, W. J. (1997). Preliminary report on the use of oral tacrolimus (FK506) in the treatment of complicated proximal small bowel and fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 92(5), 876-879.
- Sandborn, W. J. (2007). Clinical perspectives in Crohn's disease: now and in the future. Introduction. *Rev Gastroenterol Disord*, 7 Suppl 2, S1-2.
- Sandborn, W. J., Abreu, M. T., D'Haens, G., Colombel, J. F., Vermeire, S., Mitchev, K., . . . Rutgeerts, P. (2010). Certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8(8), 688-695 e682. doi:10.1016/j.cgh.2010.04.021
- Sandborn, W. J., Colombel, J. F., Enns, R., Feagan, B. G., Hanauer, S. B., Lawrance, I. C., . . . Evaluation of Natalizumab as Continuous Therapy Trial, G. (2005). Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 353(18), 1912-1925. doi:10.1056/NEJMoa043335
- Sandborn, W. J., Fazio, V. W., Feagan, B. G., & Hanauer, S. B. (2003). AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*, 125(5), 1508-1530.
- Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Fedorak, R. N., Scherl, E., Fleisher, M. R., Katz, S., . . . Ustekinumab Crohn's Disease Study, G. (2008). A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology*, 135(4), 1130-1141. doi:10.1053/j.gastro.2008.07.014
- Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Hanauer, S. B., Lochs, H., Lofberg, R., Modigliani, R., . . . Sutherland, L. R. (2002). A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 122(2), 512-530.
- Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Rutgeerts, P., Hanauer, S., Colombel, J. F., Sands, B. E., . . . Group, G. S. (2013). Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 369(8), 711-721. doi:10.1056/NEJMoa1215739

- Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Stoinov, S., Honiball, P. J., Rutgeerts, P., Mason, D., . . . Schreiber, S. (2007). Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*, 357(3), 228-238. doi:10.1056/NEJMoa067594
- Sandborn, W. J., Ghosh, S., Panes, J., Vranic, I., Su, C., Rousell, S., . . . Study, A. I. (2012). Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 367(7), 616-624. doi:10.1056/NEJMoa1112168
- Sandborn, W. J., Lee, S. D., Randall, C., Gutierrez, A., Schwartz, D. A., Ambarkhane, S., . . . Lichtenstein, G. R. (2014). Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in the treatment of Crohn's disease: 7-year results from the PRECiSE 3 study. *Aliment Pharmacol Ther*, 40(8), 903-916. doi:10.1111/apt.12930
- Sandborn, W. J., Present, D. H., Isaacs, K. L., Wolf, D. C., Greenberg, E., Hanauer, S. B., . . . Sandler, R. S. (2003). Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, 125(2), 380-388.
- Sandborn, W. J., Rutgeerts, P., Enns, R., Hanauer, S. B., Colombel, J. F., Panaccione, R., . . . Pollack, P. F. (2007). Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 146(12), 829-838.
- Sands, B. E. (2004). From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*, 126(6), 1518-1532.
- Sands, B. E. (2015). Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 149(5), 1275-1285 e1272. doi:10.1053/j.gastro.2015.07.003
- Sands, B. E., Anderson, F. H., Bernstein, C. N., Chey, W. Y., Feagan, B. G., Fedorak, R. N., . . . van Deventer, S. J. (2004). Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*, 350(9), 876-885. doi:10.1056/NEJMoa030815
- Sands, B. E., Arsenault, J. E., Rosen, M. J., Alsahli, M., Bailen, L., Banks, P., . . . Zawacki, J. K. (2003). Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment strategies. *Am J Gastroenterol*, 98(12), 2712-2718. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.08674.x
- Sands, B. E., Blank, M. A., Patel, K., van Deventer, S. J., & Study, A. I. (2004). Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2(10), 912-920.
- Sands, B. E., Feagan, B. G., Rutgeerts, P., Colombel, J. F., Sandborn, W. J., Sy, R., . . . Hanauer, S. (2014). Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*, 147(3), 618-627 e613. doi:10.1053/j.gastro.2014.05.008
- Sands, B. E., Feagan, B. G., Sandborn, W. J., Schreiber, S., Peyrin-Biroulet, L., Frederic Colombel, J., . . . D'Haens, G. (2019). Mongsersen (GED-0301) for Active Crohn's Disease: Results of a Phase 3 Study. *Am J Gastroenterol*. doi:10.14309/ajg.0000000000000493
- Santos, J. V., Baudet, J. A., Casellas, F. J., Guarner, L. A., Vilaseca, J. M., & Malagelada, J. R. (1995). Intravenous cyclosporine for steroid-refractory attacks of Crohn's disease. Short- and long-term results. *J Clin Gastroenterol*, 20(3), 207-210.
- Satsangi, J., Grootsholten, C., Holt, H., & Jewell, D. P. (1996). Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut*, 38(5), 738-741.
- Savarino, E., Bodini, G., Dulbecco, P., Assandri, L., Bruzzzone, L., Mazza, F., . . . Savarino, V. (2013). Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*, 108(11), 1731-1742. doi:10.1038/ajg.2013.287

- Schlusssel, A. T., Steele, S. R., & Alavi, K. (2016). Current challenges in the surgical management of Crohn's disease: a systematic review. *Am J Surg*, 212(2), 345-351. doi:10.1016/j.amjsurg.2015.12.027
- Schnitzler, F., Brand, S., Staudinger, T., Pfennig, S., Hofbauer, K., Seiderer, J., . . . Lohse, P. (2006). Eight novel CARD15 variants detected by DNA sequence analysis of the CARD15 gene in 111 patients with inflammatory bowel disease. *Immunogenetics*, 58(2-3), 99-106. doi:10.1007/s00251-005-0073-2
- Schnitzler, F., Fidder, H., Ferrante, M., Noman, M., Arijs, I., Van Assche, G., . . . Rutgeerts, P. (2009a). Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut*, 58(4), 492-500. doi:10.1136/gut.2008.155812
- Schnitzler, F., Fidder, H., Ferrante, M., Noman, M., Arijs, I., Van Assche, G., . . . Rutgeerts, P. (2009b). Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 15(9), 1295-1301. doi:10.1002/ibd.20927
- Schnitzler, F., Friedrich, M., Wolf, C., Angelberger, M., Diegelmann, J., Olszak, T., . . . Brand, S. (2014). The NOD2 p.Leu1007fsX1008 mutation (rs2066847) is a stronger predictor of the clinical course of Crohn's disease than the FOXO3A intron variant rs12212067. *PLoS One*, 9(11), e108503. doi:10.1371/journal.pone.0108503
- Schnitzler, F., Friedrich, M., Wolf, C., Stallhofer, J., Angelberger, M., Diegelmann, J., . . . Brand, S. (2015). The NOD2 Single Nucleotide Polymorphism rs72796353 (IVS4+10 A>C) Is a Predictor for Perianal Fistulas in Patients with Crohn's Disease in the Absence of Other NOD2 Mutations. *PLoS One*, 10(7), e0116044. doi:10.1371/journal.pone.0116044
- Schnitzler, F., Seiderer, J., Stallhofer, J., & Brand, S. (2012). Dominant disease-causing effect of NOD2 mutations in a family with all family members affected by Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 18(2), 395-396. doi:10.1002/ibd.21882
- Schreiber, S., Colombel, J. F., Bloomfield, R., Nikolaus, S., Scholmerich, J., Panes, J., . . . Investigators, P. R. S. (2010). Increased response and remission rates in short-duration Crohn's disease with subcutaneous certolizumab pegol: an analysis of PRECiSE 2 randomized maintenance trial data. *Am J Gastroenterol*, 105(7), 1574-1582. doi:10.1038/ajg.2010.78
- Schreiber, S., Reinisch, W., Colombel, J. F., Sandborn, W. J., Hommes, D. W., Robinson, A. M., . . . Pollack, P. F. (2013). Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease. *J Crohns Colitis*, 7(3), 213-221. doi:10.1016/j.crohns.2012.05.015
- Schumacher, G., Sandstedt, B., & Kollberg, B. (1994). A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Clinical findings and early diagnosis. *Scand J Gastroenterol*, 29(3), 265-274.
- Schwartz, D. A., Loftus, E. V., Jr., Tremaine, W. J., Panaccione, R., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R., & Sandborn, W. J. (2002). The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*, 122(4), 875-880.
- Scott, F. I., Osterman, M. T., McConnell, R. A., Lorusso, M., Abera, F., Kerner, C., . . . Lewis, J. D. (2013). Impact of JC virus antibody testing in patients with Crohn's disease with loss of response to infliximab: a Markov model. *Inflamm Bowel Dis*, 19(12), 2625-2633. doi:10.1097/01.MIB.0000437043.36338.21
- Sehgal, P., Colombel, J. F., & Narula, N. (2016). Adverse Events During Anti-TNFalpha Therapies in IBD (Excluding Infections and Malignancies): When to Stop,

- Continue, or Switch Therapies. *Inflamm Bowel Dis*, 22(5), 1239-1245.
doi:10.1097/MIB.0000000000000703
- Seiderer, J., Brand, S., Herrmann, K. A., Schnitzler, F., Hatz, R., Crispin, A., . . . Ochsenkuhn, T. (2006). Predictive value of the CARD15 variant 1007fs for the diagnosis of intestinal stenoses and the need for surgery in Crohn's disease in clinical practice: results of a prospective study. *Inflamm Bowel Dis*, 12(12), 1114-1121. doi:10.1097/01.mib.0000235836.32176.5e
- Seiderer, J., Schnitzler, F., Brand, S., Staudinger, T., Pfennig, S., Herrmann, K., . . . Ochsenkuhn, T. (2006). Homozygosity for the CARD15 frameshift mutation 1007fs is predictive of early onset of Crohn's disease with ileal stenosis, entero-enteral fistulas, and frequent need for surgical intervention with high risk of re-stenosis. *Scand J Gastroenterol*, 41(12), 1421-1432.
doi:10.1080/00365520600703900
- Seitz, T. S., F.; Borchardt, J.; Howaldt, S.; Janelidze, S.; Ochsenkuhn, T. (2018). Früher vs. später Einsatz von Anti-TNFalpha- Antikörpern bei Morbus Crohn: Effekt auf Mukosaheilung, Stenosenbildung und Operationshäufigkeit. Eine retrospektive Kohortenanalyse. *Z Gastroenterol*(56(08)), 216 - 216.
doi:10.1055/s-0038-1668696
- Seow, C. H., Benchimol, E. I., Griffiths, A. M., Otley, A. R., & Steinhart, A. H. (2008). Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*(3), CD000296. doi:10.1002/14651858.CD000296.pub3
- Shah, S. C., Colombel, J. F., Sands, B. E., & Narula, N. (2016). Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 43(3), 317-333.
doi:10.1111/apt.13475
- Shanahan, F. (2002). Crohn's disease. *Lancet*, 359(9300), 62-69. doi:10.1016/S0140-6736(02)07284-7
- Siegel, C. A., Marden, S. M., Persing, S. M., Larson, R. J., & Sands, B. E. (2009). 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*, 7(8), 874-881.
doi:10.1016/j.cgh.2009.01.004
- Silverberg, M. S., Satsangi, J., Ahmad, T., Arnott, I. D., Bernstein, C. N., Brant, S. R., . . . Warren, B. F. (2005). Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*, 19 Suppl A, 5A-36A.
- Singh, S., Garg, S. K., Pardi, D. S., Wang, Z., Murad, M. H., & Loftus, E. V., Jr. (2015). Comparative efficacy of pharmacologic interventions in preventing relapse of Crohn's disease after surgery: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology*, 148(1), 64-76 e62; quiz e14.
doi:10.1053/j.gastro.2014.09.031
- Singh, S., Heien, H. C., Sangaralingham, L. R., Schilz, S. R., Kappelman, M. D., Shah, N. D., & Loftus, E. V., Jr. (2016). Comparative Effectiveness and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Biologic-Naive Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 14(8), 1120-1129 e1126.
doi:10.1016/j.cgh.2016.03.038
- Singh, S., & Loftus, E. V., Jr. (2015). Crohn's disease: REACT to save the gut. *Lancet*, 386(10006), 1800-1802. doi:10.1016/S0140-6736(15)00069-0
- Smolen, J. S., Landewe, R., Breedveld, F. C., Dougados, M., Emery, P., Gaujoux-Viala, C., . . . van der Heijde, D. (2010). EULAR recommendations for the management of

- rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*, 69(6), 964-975. doi:10.1136/ard.2009.126532
- Solem, C. A., Loftus, E. V., Jr., Tremaine, W. J., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R., & Sandborn, W. J. (2005). Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 11(8), 707-712.
- Solem, C. A., Loftus, E. V., Jr., Tremaine, W. J., Pemberton, J. H., Wolff, B. G., & Sandborn, W. J. (2002). Fistulas to the urinary system in Crohn's disease: clinical features and outcomes. *Am J Gastroenterol*, 97(9), 2300-2305. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05983.x
- Song, G. G., Seo, Y. H., Kim, J. H., Choi, S. J., Ji, J. D., & Lee, Y. H. (2015). Association between TNF-alpha (-308 A/G, -238 A/G, -857 C/T) polymorphisms and responsiveness to TNF-alpha blockers in spondyloarthropathy, psoriasis and Crohn's disease: a meta-analysis. *Pharmacogenomics*, 16(12), 1427-1437. doi:10.2217/pgs.15.90
- Sorrentino, D., Paviotti, A., Terrosu, G., Avellini, C., Geraci, M., & Zarifi, D. (2010). Low-dose maintenance therapy with infliximab prevents postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8(7), 591-599 e591; quiz e578-599. doi:10.1016/j.cgh.2010.01.016
- Sostegni, R., Daperno, M., Scaglione, N., Lavagna, A., Rocca, R., & Pera, A. (2003). Crohn's disease: monitoring disease activity. *Aliment Pharmacol Ther*, 17, 11-17. doi:10.1046/j.1365-2036.17.s2.17.x
- Spehlmann, M. E., Begun, A. Z., Burghardt, J., Lepage, P., Raedler, A., & Schreiber, S. (2008). Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis*, 14(7), 968-976. doi:10.1002/ibd.20380
- Spekhorst, L. M., Visschedijk, M. C., Alberts, R., Festen, E. A., van der Wouden, E. J., Dijkstra, G., . . . Colitis. (2014). Performance of the Montreal classification for inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*, 20(41), 15374-15381. doi:10.3748/wjg.v20.i41.15374
- Steenholdt, C., Bendtzen, K., Brynskov, J., Thomsen, O. O., & Ainsworth, M. A. (2014). Clinical implications of measuring drug and anti-drug antibodies by different assays when optimizing infliximab treatment failure in Crohn's disease: post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*, 109(7), 1055-1064. doi:10.1038/ajg.2014.106
- Steinberg, D. M., Cooke, W. T., & Alexander-Williams, J. (1973). Abscess and fistulae in Crohn's disease. *Gut*, 14(11), 865-869.
- Steinhart, A. H., Ewe, K., Griffiths, A. M., Modigliani, R., & Thomsen, O. O. (2003). Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*(4), CD000301. doi:10.1002/14651858.CD000301
- Stidham, R. W., Lee, T. C., Higgins, P. D., Deshpande, A. R., Sussman, D. A., Singal, A. G., . . . Waljee, A. K. (2014). Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 39(12), 1349-1362. doi:10.1111/apt.12749
- Su, C., Lichtenstein, G. R., Krok, K., Brensinger, C. M., & Lewis, J. D. (2004). A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease. *Gastroenterology*, 126(5), 1257-1269.
- Summers, R. W., Switz, D. M., Sessions, J. T., Jr., Bectel, J. M., Best, W. R., Kern, F., Jr., & Singleton, J. W. (1979). National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*, 77(4 Pt 2), 847-869.

- Talley, N. J., Abreu, M. T., Achkar, J. P., Bernstein, C. N., Dubinsky, M. C., Hanauer, S. B., . . . Force, A. C. o. G. I. T. (2011). An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 106 Suppl 1, S2-25; quiz S26. doi:10.1038/ajg.2011.58
- Talwalkar, J. A., & Lindor, K. D. (2005). Primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis*, 11(1), 62-72.
- Tanaka, M., & Riddell, R. H. (1990). The pathological diagnosis and differential diagnosis of Crohn's disease. *Hepatogastroenterology*, 37(1), 18-31.
- Targan, S. R., Feagan, B. G., Fedorak, R. N., Lashner, B. A., Panaccione, R., Present, D. H., . . . Remission Trial, G. (2007). Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology*, 132(5), 1672-1683. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.024
- Targan, S. R., Hanauer, S. B., van Deventer, S. J., Mayer, L., Present, D. H., Braakman, T., . . . Rutgeerts, P. J. (1997). A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*, 337(15), 1029-1035. doi:10.1056/NEJM199710093371502
- Tavarella Veloso, F. (2004). Review article: skin complications associated with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 20 Suppl 4, 50-53. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.02055.x
- Te, H. S., Schiano, T. D., Kuan, S. F., Hanauer, S. B., Conjeevaram, H. S., & Baker, A. L. (2000). Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 95(11), 3150-3156. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.03287.x
- Tekkis, P. P., Purkayastha, S., Lanitis, S., Athanasiou, T., Heriot, A. G., Orchard, T. R., . . . Darzi, A. W. (2006). A comparison of segmental vs subtotal/total colectomy for colonic Crohn's disease: a meta-analysis. *Colorectal Dis*, 8(2), 82-90. doi:10.1111/j.1463-1318.2005.00903.x
- Thia, K. T., Sandborn, W. J., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R., & Loftus, E. V., Jr. (2010). Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*, 139(4), 1147-1155. doi:10.1053/j.gastro.2010.06.070
- Thienpont, C., D'Hoore, A., Vermeire, S., Demedts, I., Bisschops, R., Coremans, G., . . . Van Assche, G. (2010). Long-term outcome of endoscopic dilatation in patients with Crohn's disease is not affected by disease activity or medical therapy. *Gut*, 59(3), 320-324. doi:10.1136/gut.2009.180182
- Thomsen, O. O., Cortot, A., Jewell, D., Wright, J. P., Winter, T., Veloso, F. T., . . . Pettersson, E. (1998). A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. *N Engl J Med*, 339(6), 370-374. doi:10.1056/NEJM199808063390603
- Tiede, I., Fritz, G., Strand, S., Poppe, D., Dvorsky, R., Strand, D., . . . Neurath, M. F. (2003). CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest*, 111(8), 1133-1145. doi:10.1172/JCI16432
- Torres, J., Boyapati, R. K., Kennedy, N. A., Louis, E., Colombel, J. F., & Satsangi, J. (2015). Systematic Review of Effects of Withdrawal of Immunomodulators or Biologic Agents From Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 149(7), 1716-1730. doi:10.1053/j.gastro.2015.08.055
- Torres, J., Burisch, J., Riddle, M., Dubinsky, M., & Colombel, J. F. (2016). Preclinical disease and preventive strategies in IBD: perspectives, challenges and opportunities. *Gut*, 65(7), 1061-1069. doi:10.1136/gutjnl-2016-311785

- Torres, J., Hu, J., & Côté-Daigneault. (2016). Exploring mechanisms of inflammatory bowel disease transmission in utero through the microbiome: the MECONIUM Study Pilot. *J Crohns Colitis*, 10(supplement 1), 482-483. doi:http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw019.854
- Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J. F., & Peyrin-Biroulet, L. (2016). Crohn's disease. *Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(16)31711-1
- Toruner, M., Loftus, E. V., Jr., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R., Orenstein, R., Sandborn, W. J., . . . Egan, L. J. (2008). Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 134(4), 929-936. doi:10.1053/j.gastro.2008.01.012
- Trinquart, L., Attiche, N., Bafeta, A., Porcher, R., & Ravaud, P. (2016). Uncertainty in Treatment Rankings: Reanalysis of Network Meta-analyses of Randomized Trials. *Ann Intern Med*, 164(10), 666-673. doi:10.7326/M15-2521
- Turner, D., & Griffiths, A. M. (2007). Esophageal, gastric, and duodenal manifestations of IBD and the role of upper endoscopy in IBD diagnosis. *Curr Gastroenterol Rep*, 9(6), 475-478.
- Tuskey, A., & Behm, B. W. (2014). Profile of ustekinumab and its potential in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Clin Exp Gastroenterol*, 7, 173-179. doi:10.2147/CEG.S39518
- Tuvlin, J. A., Raza, S. S., Bracamonte, S., Julian, C., Hanauer, S. B., Nicolae, D. L., . . . Cho, J. H. (2007). Smoking and inflammatory bowel disease: trends in familial and sporadic cohorts. *Inflamm Bowel Dis*, 13(5), 573-579. doi:10.1002/ibd.20043
- Tysk, C., Lindberg, E., Jarnerot, G., & Floderus-Myrhed, B. (1988). Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut*, 29(7), 990-996.
- Van Assche, G., Dignass, A., Reinisch, W., van der Woude, C. J., Sturm, A., De Vos, M., . . . Colitis, O. (2010). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis*, 4(1), 63-101. doi:10.1016/j.crohns.2009.09.009
- Van Assche, G., Van Ranst, M., Sciot, R., Dubois, B., Vermeire, S., Noman, M., . . . Rutgeerts, P. (2005). Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 353(4), 362-368. doi:10.1056/NEJMoa051586
- Van Assche, G., Vanbeckevoort, D., Bielen, D., Coremans, G., Aerden, I., Noman, M., . . . Rutgeerts, P. (2003). Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 98(2), 332-339. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07241.x
- Van Assche, G., Vermeire, S., Ballet, V., Gabriels, F., Noman, M., D'Haens, G., . . . Rutgeerts, P. (2012). Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut*, 61(2), 229-234. doi:10.1136/gutjnl-2011-300755
- Van Assche, G., Vermeire, S., & Rutgeerts, P. (2009). Infliximab therapy for patients with inflammatory bowel disease: 10 years on. *Eur J Pharmacol*, 623 Suppl 1, S17-25. doi:10.1016/j.ejphar.2009.10.025
- van Staa, T. P., Cooper, C., Brusse, L. S., Leufkens, H., Javaid, M. K., & Arden, N. K. (2003). Inflammatory bowel disease and the risk of fracture. *Gastroenterology*, 125(6), 1591-1597.
- Vande Casteele, N., Ferrante, M., Van Assche, G., Ballet, V., Compennolle, G., Van Steen, K., . . . Vermeire, S. (2015). Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 148(7), 1320-1329 e1323. doi:10.1053/j.gastro.2015.02.031

- Vande Casteele, N., Khanna, R., Levesque, B. G., Stitt, L., Zou, G. Y., Singh, S., . . . Feagan, B. G. (2015). The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut*, 64(10), 1539-1545. doi:10.1136/gutjnl-2014-307883
- Vavricka, S. R., Brun, L., Ballabeni, P., Pittet, V., Prinz Vavricka, B. M., Zeitz, J., . . . Schoepfer, A. M. (2011). Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*, 106(1), 110-119. doi:10.1038/ajg.2010.343
- Velez, G., Roybal, C. N., Colgan, D., Tsang, S. H., Bassuk, A. G., & Mahajan, V. B. (2016). Precision Medicine: Personalized Proteomics for the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Inflammatory Disease. *JAMA Ophthalmol*, 134(4), 444-448. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.5934
- Veloso, F. T., Carvalho, J., & Magro, F. (1996). Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol*, 23(1), 29-34.
- Vermeire, S., Louis, E., Carbonez, A., Van Assche, G., Noman, M., Belaiche, J., . . . Belgian Group of Infliximab Expanded Access Program in Crohn's, D. (2002). Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 97(9), 2357-2363. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05991.x
- Vermeire, S., Schreiber, S., Sandborn, W. J., Dubois, C., & Rutgeerts, P. (2010). Correlation Between the Crohn's Disease Activity and Harvey-Bradshaw Indices in Assessing Crohn's Disease Severity. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 8(4), 357-363. doi:10.1016/j.cgh.2010.01.001
- Vermeire, S., Van Assche, G., & Rutgeerts, P. (2004). C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 10(5), 661-665.
- Vermeire, S., Van Assche, G., & Rutgeerts, P. (2007). Review article: altering the natural history of Crohn's disease – evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther*, 25(1), 3-12. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03134.x
- Vester-Andersen, M. K., Prosberg, M. V., Jess, T., Andersson, M., Bengtsson, B. G., Blixt, T., . . . Vind, I. (2014). Disease course and surgery rates in inflammatory bowel disease: a population-based, 7-year follow-up study in the era of immunomodulating therapy. *Am J Gastroenterol*, 109(5), 705-714. doi:10.1038/ajg.2014.45
- Vind, I., Riis, L., Jess, T., Knudsen, E., Pedersen, N., Elkjaer, M., . . . group, D. s. (2006). Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol*, 101(6), 1274-1282. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00552.x
- Wagtmans, M. J., Verspaget, H. W., Lamers, C. B., & van Hogezaand, R. A. (2001). Gender-related differences in the clinical course of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 96(5), 1541-1546. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03755.x
- Weaver, C. T., & Hatton, R. D. (2009). Interplay between the TH17 and TReg cell lineages: a (co-)evolutionary perspective. *Nat Rev Immunol*, 9(12), 883-889. doi:10.1038/nri2660
- Weber, C. R., Raleigh, D. R., Su, L., Shen, L., Sullivan, E. A., Wang, Y., & Turner, J. R. (2010). Epithelial myosin light chain kinase activation induces mucosal interleukin-13 expression to alter tight junction ion selectivity. *J Biol Chem*, 285(16), 12037-12046. doi:10.1074/jbc.M109.064808

- Weise, M., Bielsky, M. C., De Smet, K., Ehmann, F., Ekman, N., Giezen, T. J., . . . Schneider, C. K. (2012). Biosimilars: what clinicians should know. *Blood*, 120(26), 5111-5117. doi:10.1182/blood-2012-04-425744
- Weston, L. A., Roberts, P. L., Schoetz, D. J., Jr., Collier, J. A., Murray, J. J., & Rusin, L. C. (1996). Ileocolic resection for acute presentation of Crohn's disease of the ileum. *Dis Colon Rectum*, 39(8), 841-846.
- Williamson, P. R., Hellinger, M. D., Larach, S. W., & Ferrara, A. (1995). Twenty-year review of the surgical management of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*, 38(4), 389-392.
- Willing, B. P., Dicksved, J., Halfvarson, J., Andersson, A. F., Lucio, M., Zheng, Z., . . . Engstrand, L. (2010). A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology*, 139(6), 1844-1854 e1841. doi:10.1053/j.gastro.2010.08.049
- Wold, P. B., Fletcher, J. G., Johnson, C. D., & Sandborn, W. J. (2003). Assessment of small bowel Crohn disease: noninvasive peroral CT enterography compared with other imaging methods and endoscopy--feasibility study. *Radiology*, 229(1), 275-281. doi:10.1148/radiol.2291020877
- Wolters, F. L., Russel, M. G., Sijbrandij, J., Schouten, L. J., Odes, S., Riis, L., . . . European Collaborative Study Group On Inflammatory Bowel, D. (2006). Disease outcome of inflammatory bowel disease patients: general outline of a Europe-wide population-based 10-year clinical follow-up study. *Scand J Gastroenterol Suppl*(243), 46-54. doi:10.1080/00365520600664250
- Yamamoto, T., Fazio, V. W., & Tekkis, P. P. (2007). Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*, 50(11), 1968-1986. doi:10.1007/s10350-007-0279-5
- Yang, D. H., Keum, B., & Jeen, Y. T. (2016). Capsule Endoscopy for Crohn's Disease: Current Status of Diagnosis and Management. *Gastroenterol Res Pract*, 2016, 8236367. doi:10.1155/2016/8236367
- Zallot, C., & Peyrin-Biroulet, L. (2012). Clinical risk factors for complicated disease: how reliable are they? *Dig Dis*, 30 Suppl 3, 67-72. doi:10.1159/000342608
- Zallot, C., & Peyrin-Biroulet, L. (2013). Deep remission in inflammatory bowel disease: looking beyond symptoms. *Curr Gastroenterol Rep*, 15(3), 315. doi:10.1007/s11894-013-0315-7
- Zhang, D., Xiong, B., Li, X., Xu, T., & Yu, M. (2013). Meta-analysis: serious adverse events in Crohn's disease patients treated with TNF-alpha inhibitors. *Hepatogastroenterology*, 60(126), 1333-1342. doi:10.5754/hge121057
- Zhulina, Y., Udumyan, R., Henriksson, I., Tysk, C., Montgomery, S., & Halfvarson, J. (2014). Temporal trends in non-stricturing and non-penetrating behaviour at diagnosis of Crohn's disease in Orebro, Sweden: a population-based retrospective study. *J Crohns Colitis*, 8(12), 1653-1660. doi:10.1016/j.crohns.2014.07.006
- Zhulina, Y., Udumyan, R., Tysk, C., Montgomery, S., & Halfvarson, J. (2016). The changing face of Crohn's disease: a population-based study of the natural history of Crohn's disease in Orebro, Sweden 1963-2005. *Scand J Gastroenterol*, 51(3), 304-313. doi:10.3109/00365521.2015.1093167

Dr arbeit

Eidesstattliche Versicherung

Seitz, Theresia

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation:

**“Retrospektive Kohortenanalyse zum Vergleich des Einflusses einer frühen oder
späten Intervention mit Tumor-Nekrose Faktor alpha Antikörper- Therapie
auf den Krankheitsverlauf bei Patienten mit Morbus Crohn”**

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.

München, den 04.05.2020

Ort, Datum

Theresia Seitz

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Thomas Ochsenkühn, der mich als mein Doktorvater über viele Jahre hinweg gefordert und gefördert hat. Durch seine engagierte Betreuung hat er maßgeblich an der Entstehung dieser Arbeit mitgewirkt und mich zudem als Mentor auf meinem Weg in das Berufsleben prägend begleitet.

Ebenfalls danke ich Herrn PD Dr. med. Fabian Schnitzler für seinen fachlichen und technischen Input. Für die geduldige und ausführliche Beratung hinsichtlich der Statistik danke ich Herrn Jens Borchardt.

Von ganzem Herzen möchte ich an dieser Stelle meinen Eltern danken, die mich zu jedem Zeitpunkt meines Lebens und in jeder Form unterstützt und motiviert haben und mir Anhaltspunkt und größtes Vorbild sind. Ohne ihren bedingungslosen Rückhalt wäre mein bisheriger Lebensweg nicht möglich gewesen.

Weiterer Dank gilt meinen Brüdern Ferdinand und Leopold Seitz für ihr Vertrauen und ihre Verbundenheit und nicht zuletzt Niclas-Alexander Mauß für sein Verständnis, seinen Zuspruch und seine Unterstützung, wodurch er außerordentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.