

# **Technische Universität München**

**II. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Prof. Dr. R. M. Schmid)**

**Dosisintensivierte Granulozyten-/Monozytenapherese bei therapierefraktärer Colitis  
ulcerosa**

**René Christian Weischenberg**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny  
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. W. L. E. Huber  
2. Prof. Dr. R. M. Schmid

Diese Dissertation wurde am 26.04.2016 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.04.2017 angenommen.

## **Inhaltsverzeichnis**

1. Einleitung .....	3
1.1. Allgemeines zur Colitis ulcerosa .....	3
1.2. Epidemiologie .....	5
1.3. Pathogenese .....	5
1.4. Klinische Zeichen und Symptomatik .....	7
1.5. Extraintestinale Manifestation .....	7
1.6. Komplikationen .....	8
1.7. Diagnostik .....	9
1.7.1. Labordiagnostik .....	9
1.7.2. Endoskopie und bildgebende Diagnostik .....	10
1.7.3. Histopathologische Diagnostik .....	11
1.8. Therapie .....	12
1.8.1. Medikamentöse Therapie .....	12
1.8.1.1. Therapie des akuten Schubes .....	12
1.8.1.2. Remissionserhaltende medikamentöse Therapie .....	14
1.8.2. Chirurgische Therapie .....	14
1.8.3. Granulozyten-/Monozytenapherese in der Behandlung der Colitis ulcerosa ....	15
1.9. Problemstellung .....	16
2. Ziel der Studie .....	17
3. Material und Methoden .....	18
3.1. Studiendesign und Studienzeitraum .....	18
3.2. Ein- und Ausschlusskriterien .....	18
3.3. Material .....	20
3.4. Aphereseablauf .....	21
3.5. IBDQ und KAI .....	23
3.6. Labor und Endoskopie .....	23
4. Ergebnisse .....	23
4.1. Patientencharakteristika .....	23
4.2. Blutfluss und Blutvolumen .....	25
4.3. Verlauf des klinischen und endoskopischen Aktivitätsindex (KAI und EAI) nach Rachmilewitz .....	25
4.4. Verlauf des IBDQ-Wertes .....	27
4.5. Verlauf des CRP .....	28
4.6. Verlauf der Blutsenkungsgeschwindigkeit .....	29

4.7. Verlauf des Calprotektins .....	30
4.8. Verlauf der Leukozytenanzahl und deren Subpopulation .....	31
4.9. Filtereffektivität .....	32
4.10. Sicherheit .....	34
4.11. Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse .....	37
4.12. Anschlussbeobachtung .....	37
5. Diskussion .....	39
6. Zusammenfassung .....	50
7. Abbildungsverzeichnis .....	51
8. Tabellenverzeichnis.....	52
9. Literaturverzeichnis.....	53
10. Danksagung.....	60

## **1. Einleitung**

Die Colitis ulcerosa stellt eine Entität der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen dar und basiert auf einer gestörten intestinalen Immunregulation im Bereich der Kolonmukosa [4]. Es wird eine multifaktorielle Genese postuliert, die Gegenstand vieler wissenschaftlicher Arbeiten ist, bisher jedoch in ihrer Komplexität nicht vollständig erfasst werden konnte. Die Beteiligung von immunologischen, genetischen und Umwelteinflüssen erschwert dies.

### **1.1. Allgemeines zur Colitis ulcerosa**

M. Crohn und Colitis ulcerosa bilden zusammen den Großteil der Erkrankungen aus dem Formenkreis der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Den letzten Teil bilden die kollagene und lymphozytäre Kolitis, die als mikroskopische Kolitis zusammengefasst werden, sowie Krankheitsbilder, die nicht sicher zugeordnet werden können. Die Colitis ulcerosa wird einerseits nach dem Grad der Ausbreitung wie folgt unterteilt [29; 66; 74]:

Als *ulcerative Proktitis* bezeichnet man den reinen Befall des Rektums. Bei der *ulcerativen Proktosigmoiditis* ist zusätzlich das Colon sigmoideum befallen, das Colon descendens jedoch frei von Befall. Die *Linksseitenkolitis* zeichnet sich durch einen zusätzlichen Befall des Colon descendens bis zur linken Kolonflexur aus. Erstreckt sich die Entzündung proximal weiter als bis zur linken Kolonflexur und ist das Coecum ausgespart, so spricht man von einer *extensiven Colitis ulcerosa*. Ist auch das Coecum betroffen, so handelt es sich um eine *Pankolitis*. Bei der sog. „Back-Wash-Ileitis“ zeigt auch das terminale Ileum entzündliche Veränderungen.

Eine weitere Einteilung richtet sich nach dem Verlauf der Erkrankung [23]. Hierbei werden drei Verlaufsformen unterschieden: Der *chronisch-rezidivierende* oder *intermittierende* Verlauf, bei dem es zu rezidivierenden Exazerbationen mit zwischenzeitlichen kompletten Remissionen kommt, der *chronisch-kontinuierliche* Verlauf ohne zwischenzeitliche Remissionen und der *akut-fulminante* Verlauf. Der intermittierende Verlauf ist am häufigsten.

Andererseits gilt als weiteres Einteilungskriterium die Krankheitsaktivität. Man unterscheidet die milde, moderate und schwere Colitis ulcerosa. Hierzu verwendet man laut ECCO Leitlinien [68] die modifizierten Kriterien nach Truelove und Witts (Tabelle 1) [76]. Zur Objektivierung wurden diverse weitere Scores entwickelt und finden seitdem vor allem in Studien Anwendung. Exemplarisch sollen hier der klinische (KAI) und der endoskopische Aktivitätsindex (EAI) nach Rachmilewitz (Tabelle 2) [46] angeführt werden, da jene in dieser Studie verwendet wurden.

<b>Krankheitsaktivität bei Colitis ulcerosa, modifiziert nach Truelove und Witts [76]</b>			
	<b>Mild</b>	<b>Moderat</b>	<b>Schwer</b>
<b>Blutige Stühle/Tag</b>	< 4	≥ 4 wenn	≥ 6 und
<b>Puls</b>	< 90/min	≤ 90/min	> 90/min oder
<b>Temperatur</b>	< 37,5°C	≤ 37,8°C	> 37,8°C oder
<b>Hämoglobin</b>	> 11,5 g/dl	≥ 10,5 g/dl	< 10,5 g/dl oder
<b>BSG</b>	< 20 mm/h	≤ 30 mm/h	> 30 mm/h oder
<b>Oder CRP</b>	Normal	≤ 30 mg/l	> 30 mg/l

Tabelle 1: Die modifizierten Kriterien nach Truelove und Witts zur Einteilung der Krankheitsaktivität

<b>Klinischer Aktivitätsindex nach Rachmilewitz</b>	<b>Punkte</b>	<b>Endoskopischer Aktivitätsindex nach Rachmilewitz</b>	<b>Punkte</b>
<b>Anzahl wöchentlicher Stühle</b>		<b>Granulationen</b>	
< 18	0	Nein	0
18-35	1	Ja	2
36-60	2		
> 60	3		
<b>Blut im Stuhl</b>		<b>Gefäßzeichnung</b>	
Kein Blut	0	Normal	0
Wenig Blut	2	Abgeblasst	1
Viel Blut	4	Nicht vorhanden	2
<b>Einschätzung des Allgemeinzustands durch den Untersucher</b>		<b>Vulnerabilität der Mukosa</b>	
Gut	0	Keine	0
Durchschnittlich	1	Kontaktblutend	2
Reduziert	2	Spontan blutend	4
Schlecht	3		
<b>Bauchschmerzen</b>		<b>Mukosaschaden (Erosionen, Ulzera, Fibrinbeläge, Schleim...)</b>	
Keine	0	Keiner	0
Wenig	1	Wenig	2
Mäßig	2	Viel	4
Schwer	3		
<b>Extraintestinale Manifestationen</b>			
Iritis	3		
Erythema nodosum	3		
Arthritis	3		
<b>Laborparameter</b>			
BSG > 50 mm (1. Stunde)	1		
BSG > 100 mm (2. Stunde)	2		
Hb < 10 g/dl	4		

Tabelle 2: Der klinische (KAI) und endoskopische Aktivitätsindex (EAI) nach Rachmilewitz [46]: Er dient der Objektivierung der Krankheitsaktivität anhand klinischer Symptome und der makroskopisch sichtbaren Mukosaschädigung des Kolons in der Endoskopie

## **1.2. Epidemiologie**

In der *Bundesrepublik Deutschland* besteht eine mittlere Inzidenz von etwa 4/100000/J [11; 23; 42; 72] und eine Prävalenz von etwa 210/100000. Die Angaben zur Inzidenz zeigen jedoch eine hohe Variabilität je nach Zeitpunkt und Ort der Erhebungen. So schwankt die angegebene Inzidenz zwischen 1,32/100000/J im Tübingen der Jahre 1970-1984 [8] und 5,08/100000/J in Marburg/Lahn in der Zeit von 1962-1973 [5]. Ähnlich verhält es sich mit den Prävalenzen, die in den o.g. Studien wie folgt angegeben wurden: Tübingen 1984 24,8/100000 und Marburg/Lahn 1973 48,8/100000. Der Häufigkeitsgipfel wird in der Altersgruppe der 16- bis 25-Jährigen angegeben mit einer geringfügig höheren Erkrankungswahrscheinlichkeit bei Männern [11; 37; 42].

Für *Gesamteuropa* wurde von 1991 bis 1993 eine Inzidenz von 10,4/100000/J beschrieben, sowie ein Nord-Süd-Gefälle, das allerdings weniger stark ausgeprägt war, als man zuvor angenommen hatte. Diese Erkenntnis wurde hauptsächlich darauf zurückgeführt, dass die Inzidenz in Nordeuropa nur noch schwach oder gar nicht mehr anstieg, während die Inzidenz in Südeuropa einen stärkeren Wachstumstrend zeigte [65]. Neuere Studien geben die Inzidenz in Europa mit 1,5-20,3/100000/J [36] an.

Betrachtet man *Nordamerika*, so findet man Angaben zur Inzidenz von 2,2-14,3/100000/J und zur Prävalenz von 37-246/100000 [36].

In *Asien* wird die Inzidenz zwischen 0,34 und 6,02/100000/J angegeben und auch hier wird ein Anstieg beobachtet [67; 71; 80].

## **1.3. Pathogenese**

Die Darmmukosa ist als Grenzfläche zwischen Körper und Umwelt ein immunologisch aktives Organ. Sie ist verantwortlich für die Resorption exogener Substanzen wie Spurenelementen, Vitaminen, Flüssigkeiten und Nährstoffen, während sie gleichzeitig den Körper vor infektiösen und toxischen Einflüssen schützen soll. Um dieser Resorptions- und Abwehrfunktion gerecht zu werden, muss die normale Darmflora toleriert werden und pathogene Erreger und Substanzen müssen erkannt und abgewehrt werden. Bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist dieses Gleichgewicht zwischen Toleranz und Aggression gestört und führt zu einer Einwanderung von Entzündungszellen in die Darmschleimhaut, durch deren Aktivierung eine Schädigung der körpereigenen Mukosa auftritt. Man geht davon aus, dass es sich bei der noch nicht vollständig geklärten Ätiologie der Colitis ulcerosa um ein multifaktorielles Geschehen handelt, an welchem Umweltfaktoren und eine entsprechende genetische Disposition ineinandergreifen.

Die Bedeutung der genetischen Disposition wird deutlich, wenn man betrachtet, dass inzwischen nahezu 100 verschiedene Suszeptibilitätsloci für chronisch entzündliche Darmerkrankungen identifiziert worden sind [28]. Während manche sowohl an der Pathogenese des M. Crohn als auch der Colitis ulcerosa beteiligt sind, existieren auch solche, die für eine der beiden Entitäten spezifisch sein sollen. So konnte z.B. in mehreren Studien ein Zusammenhang zwischen bestimmten Varianten des Rezeptors für das proinflammatorische IL-23 und der Colitis ulcerosa nachgewiesen werden [12; 41; 75].

IL-23 bewirkt eine erhöhte  $T_H1$ - und  $T_H17$ -Antwort einhergehend mit erhöhten Spiegeln von IFN- $\gamma$ , IL-17 und IL-22, was die Differenzierung der regulatorischen T-Zellen, sog.  $T_{reg}$ -Zellen beeinflusst. Die  $T_H17$ -Zellen und die von ihnen produzierten Zytokine (IL-17A, IL-17F, IL-21 und IL-22) spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [39]. Die physiologische Aufgabe der  $T_H17$ -Zellen besteht mitunter in der Bekämpfung und Abwehr von extrazellulären Bakterien und Pilzen. Werden unter keimfreien Bedingungen gezüchtete Mäuse mit bestimmten Bakterien kolonisiert, so kommt es zu einer Anhäufung von  $T_H17$ -Zellen in der murinen intestinalen Lamina propria [39]. Diese und andere Studien [70] machen deutlich, dass die mikrobielle Flora des Magen-Darm-Traktes eine Rolle als Auslöser der Colitis ulcerosa spielt.

Hinzu kommt, dass bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ein wesentlicher Bestandteil der Barriere für Bakterien vermindert ist. Physiologisch kann durch die Sekretion von Muzinen eine Schleimschicht auf der Mukosa gebildet werden, die eine physikalische Barriere für die meisten Bakterien darstellt und zusätzlich als Matrix dienen kann, um hohe Konzentrationen an antimikrobiellen Molekülen nahe der Schleimhautoberfläche zu binden. Hierzu zählen Defensine und sekretorisches IgA. Dieser Schutz ist durch die verminderte Schleimproduktion, wie sie als Folge der Erniedrigung der Becherzellanzahl auftritt - mitunter ein histologisches Kennzeichen der Colitis ulcerosa - ebenfalls geschwächt [18; 39].

Ein weiterer wichtiger Punkt bei der Entstehung der Colitis ulcerosa ist ein Ungleichgewicht zwischen regulatorischen T-Zellen und Effektor-T-Zellen. Im Falle der Colitis ulcerosa sind dies am ehesten  $T_H2$ -Zellen. Dabei kann das Gleichgewicht zwischen diesen T-Zell-Populationen sowohl durch eine Übermaß an Effektor-T-Zellen zustande kommen, als auch durch eine Verminderung der regulatorischen T-Zellen. Beides führt zu einer überschießenden Entzündungsreaktion und kann Auslöser einer Colitis ulcerosa sein. Beide Pathogenesewege konnten in verschiedenen Versuchen an Mäusen nachgewiesen werden [4].

Unterhalten wird die Entzündungsreaktion unter anderem durch proinflammatorische

Zytokine, wie IL-6, IL-12, IL-23, Interleukin-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$ , deren Ausschüttung durch aktivierte Granulozyten, Monozyten und Makrophagen angeregt wird [43; 78].

#### **1.4. Klinische Zeichen und Symptomatik**

Die Ausprägungsform der Colitis ulcerosa ist äußerst variabel. Von einem einmaligen selbstlimitierenden Schub bis hin zur chronisch-aktiven Verlaufsform finden sich alle Zwischenformen. Ebenso mannigfaltig kann sich das klinische Erscheinungsbild darstellen. Durch den Befall der Kolonmukosa kommt es bei der Colitis ulcerosa häufiger als beim M. Crohn zu blutigen Durchfällen, die ein charakteristisches Leitsymptom der Colitis ulcerosa bilden. Zusätzlich kann dem Stuhl Schleim beigemischt sein. Beschränkt sich die Erkrankung auf eine Proktitis, so bestehen die Symptome hauptsächlich in einer Beimischung frischen Bluts im Stuhl, Tenesmen, Defäkationsdrang und manchmal auch Obstipation. Patienten mit einer weiter nach proximal reichenden Colitis ulcerosa berichten über chronische Diarrhö mit häufigem Absetzen kleiner Stuhlportionen, denen Schleim und Blut beigemischt sein kann. Ebenfalls treten Defäkationsdrang, Tenesmen und linksseitige Unterbauchkrämpfe auf, die sich nach Defäkation abschwächen. Zusätzlich kann es zu Unwohlsein, Fieber, Gewichtsverlust, wie auch der Ausscheidung eines mukopurulenten Sekretes kommen. Im Gegensatz zu funktionellen Magen-Darm-Beschwerden kommt es auch nachts zu Stuhldrang [3; 9; 34; 47; 68]. In einer Studie, die im Dezember 2012 veröffentlicht wurde, fand man zudem heraus, dass mindestens 24% aller Patienten, die an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung leiden, auch von einer fäkalen Inkontinenz betroffen sind, die nicht nur auf die Phasen akuter Schübe begrenzt ist. Bei den Patienten, die tatsächlich an der Erhebung teilgenommen haben, lag der Prozentsatz sogar bei 74% [40].

#### **1.5. Extraintestinale Manifestation**

Bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen kommt es neben den entzündlichen Veränderungen im Gastrointestinaltrakt in großer Variabilität (6-47% der Fälle [53]) zu *extraintestinalen Manifestationen*. Dies sind Erkrankungen, bei denen aufgrund pathogenetischer Mechanismen oder klinischer Assoziation ein Zusammenhang mit der Colitis ulcerosa besteht oder vermutet werden muss. Extraintestinale Begleiterkrankungen sowie nicht krankheitsspezifische Komplikationen müssen davon abgegrenzt werden [11]. Die Manifestationen können nahezu jedes Organsystem betreffen und den entzündlichen Veränderungen im Kolon vorangehen [35], was die darmspezifische Diagnosestellung



verschleiern kann.

Häufige extraintestinale Manifestationen sind Arthralgien und Arthritiden, wobei zwischen Achsenskelettbefall und peripherem Gelenkbefall unterschieden wird [11]. Die Häufigkeit wird in der Literatur mit 26% angegeben [19]. Bei den Manifestationen an Leber und Gallenwegen kommt klinisch der primär sklerosierenden Cholangitis die größte Bedeutung zu, welche bei Colitis ulcerosa-Patienten mit einer Häufigkeit von 2-10% auftritt. Diese verläuft unabhängig von der Aktivität der Colitis ulcerosa. Hautmanifestationen wie das Erythema nodosum sind meist aktivitätsassoziiert. Erythema nodosum und das Pyoderma gangraenosum werden in der Literatur mit einer Häufigkeit von 14-19% bzw. 1-2% der Patienten angegeben. Außerdem treten u.a. Iridocyclitis, Skleritis und Episkleritis als okuläre Manifestationen in 1,4-22,9% der Fälle auf [11]. Zudem gibt es noch seltenere und daher weniger gut untersuchte Manifestationen an anderen Organsystemen wie z.B. ein pulmonaler oder lymphogener Befall. Auffälligkeiten in der Lungenfunktionsprüfung, die auf eine interstitielle Lungenerkrankung hinweisen könnten, wurden signifikant öfter bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gefunden als in der Kontrollgruppe [31]. Zudem zeigten 6,25% der Colitis ulcerosa-Patienten in einer Studie eine obstruktive und/oder restriktive Lungen ventilationsstörung (25% bei M. Crohn) und 50% hatten von der Norm abweichende Befunde in HR-CT-Aufnahmen des Thorax (60% bei M. Crohn). Allerdings korrelierten diese Befunde nicht mit der Krankheitsaktivität der chronisch entzündlichen Darmerkrankung [77].

Weitere seltene extraintestinale Manifestationen finden sich an Herz, Pankreas, Niere und Nervensystem [11].

## **1.6. Komplikationen**

Zu den Komplikationen der Colitis ulcerosa gehören das toxische Megakolon, die Perforation und schwer stillbare Hämorrhagien.

Das toxische Megakolon tritt bei etwa 5% aller stationär behandelten Patienten auf [11] und ist in etwa der Hälfte der Fälle Ausgangspunkt einer freien oder gedeckten Perforation in Bauchhöhle oder Retroperitoneum. Diese muss notfallmäßig operativ behandelt werden. Die schwere Blutung kann ebenfalls Folge eines toxischen Megakolons sein oder aber nach einer Koloskopie auftreten und stellt die häufigste schwere Komplikation der Colitis ulcerosa dar.

Außerdem zeigen Patienten mit Colitis ulcerosa ein erhöhtes Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, wobei die Häufigkeit mit der Erkrankungsdauer, der

Ausdehnung und der entzündlichen Aktivität korreliert. Die Angaben zur Höhe des Risikos differieren sehr stark zwischen nur leicht erhöhten Karzinomraten und einem Risiko von 18% nach 30 Jahren [11].

Durch die Erkrankung selbst oder durch ihre Behandlung kann es zu lebensbedrohlichen Komplikationen kommen, die eine Behandlung auf einer Intensivstation nötig machen. Huber et al. [26] werteten hierzu die Daten aus, die sie über 18 Jahre auf ihrer Intensivstation erhoben hatten. Neben den krankheitsspezifischen Komplikationen, wie akuter Entzündungsschub, Perforation und Elektrolytstörungen waren v.a. septische und thromboembolische Komplikationen Grund für die Aufnahme auf eine Intensivstation. 5 der 28 in diesem Zeitraum behandelten Patienten verstarben. Bei allen diesen Patienten führte eine Sepsis unter immunsuppressiver Therapie mit Infliximab oder Azathioprin oder deren Komplikationen letztlich zum Tode. Nach uni- und multivariater Analyse stellten sich als wichtigste Risikofaktoren hohes Alter, Aufnahme auf die Intensivstation bei Erstdiagnose und vorangegangene Operationen aufgrund chronisch entzündlicher Darmerkrankungen heraus.

## **1.7. Diagnostik**

Die Diagnosestellung der Colitis ulcerosa ist mitunter schwierig. Erst durch die Zusammenschau von Anamnese, klinischer Untersuchung und typischen laborchemischen, sonografischen, endoskopischen und histologischen Befunden unter Ausschluss anderer Genesen sollte die Diagnose gestellt werden. Nicht selten muss die Diagnose im Nachhinein abgeändert oder verworfen werden, weshalb im Zweifel Untersuchungen im Intervall wiederholt werden sollten [11].

### **1.7.1. Labordiagnostik**

Derzeit existiert kein einzelner Laborwert, anhand dessen eine Colitis ulcerosa sicher diagnostiziert oder ausgeschlossen werden könnte. Wie bereits erwähnt, müssen Laborwerte in Zusammenschau mit anderen erhobenen Befunden betrachtet werden und können die Diagnose Colitis ulcerosa lediglich eingrenzen. Ihre Domäne haben die Laborwerte eher in der Verlaufsbeobachtung der Krankheitsaktivität und in der Evaluierung eines Therapieansprechens.

Initial sollte die Labordiagnostik ein Blutbild, CRP und/oder BSG, Parameter des Eisenhaushaltes, Nierenretentionswerte, Transaminasen sowie Cholestaseparameter umfassen. Zur Verlaufsbeobachtung empfehlen sich CRP, BSG, Blutbild und fäkale

Neutrophilenmarker wie das Calprotectin im Stuhl [11].

Außer bei der Proktitis, korreliert das CRP mit der klinischen Aktivität der Colitis ulcerosa [50] und kann bei erhöhten Werten als Marker für die klinische und endoskopische Aktivität herangezogen werden [44]. Als Marker für die klinische und endoskopische Aktivität kann das Calprotectin hilfreich zu sein, da es besonders bezüglich der endoskopischen Aktivität genauere Abschätzungen zuzulassen scheint als klinischer Aktivitätsindex, CRP und Leukozytenzahl [51; 62]. Calprotectin und andere fäkale Neutrophilenmarker können ebenfalls eingesetzt werden, um eine nicht entzündliche Ursache (z.B. Reizdarmsyndrom) der gastrointestinalen Beschwerden abzugrenzen [11].

Dem Leitsymptom der Diarrhö geschuldet, sollten Stuhlprobenuntersuchungen auf häufige Erreger inklusive Clostridium difficile Toxin A und B sowie Campylobacter spp. veranlasst werden, die bei entsprechender Anamnese (z.B. bzgl. Reisen) auf weitere Erreger ausgeweitet werden sollten [11]. Zur Abgrenzung einer infektiösen, selbstlimitierenden Kolitis kann auch die Bestimmung des Procalcitonins Hinweise liefern [24].

### **1.7.2. Endoskopie und bildgebende Diagnostik**

Die Endoskopie stellt den Goldstandard in der Diagnostik der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen dar. Die komplette Koloskopie mit Inspektion des terminalen Ileums gestattet die Beurteilung des Befallmusters, der Ausdehnung sowie des aktuellen Schweregrades und erlaubt bei gleichzeitiger Möglichkeit der Biopsieentnahme für histologische Untersuchungen die Diagnosestellung. Bei Wiederholung können der Verlauf der Erkrankung und das Therapieansprechen evaluiert werden. Auch die Entwicklung eines Kolonkarzinoms kann frühzeitig entdeckt werden. Ist eine komplette Koloskopie kontraindiziert (z.B. bei fulminanter Kolitis), können durch eine flexible Sigmoidoskopie wertvolle Informationen gewonnen werden [14; 32].

Zur Abklärung eines oberen gastrointestinalen bzw. Dünndarmbefalls, wie er am häufigsten bei M. Crohn vorkommt, haben die Ösophagogastroduodenoskopie und die MRT Sellinck Untersuchung ihren Stellenwert. Konventionelles Röntgen und CT haben ihre Bedeutung allenfalls in der Notfalldiagnostik.

Die abdominelle Sonografie stellt eine Untersuchungsmethode dar, die weit verbreitet, nichtinvasiv und kostengünstig ist, keine Strahlenbelastung beinhaltet und nicht mit Nebenwirkungen behaftet ist. Entzündungen im Bereich des Dickdarmes können mit einer Sensitivität von bis zu 90% erkannt werden. Die Spezifität indes ist gering, jedoch kann durch einen erfahrenen Untersucher die Aktivität und Ausdehnung der Colitis ulcerosa

zuverlässig bestimmt werden [11].

### **1.7.3. Histopathologische Diagnostik**

Bei der Colitis ulcerosa handelt es sich um eine entzündliche Erkrankung der Darmmukosa und -submukosa mit vorrangig kontinuierlicher Entzündungsausbreitung. Zur Diagnosesicherung sollten während der Koloskopie Quadrantenbiopsien aus jedem Darmabschnitt (Terminales Ileum, Coecum, Ascendens, Transversum, Descendens, Sigma, Rektum) entnommen werden. Mikroskopisches Korrelat der Erkrankung ist ein vermehrtes zelluläres Infiltrat der Lamina propria. Der gesteigerte Gehalt an mononukleären Zellen bis in die basalen Schleimhautabschnitte führt zu dem Begriff „transmukosale Entzündung“. Häufig besteht eine basale Plasmazytose in der Lamina propria oder zwischen Kryptenbasis und der Lamina muscularis mucosae. Durch die Einwanderung von neutrophilen Granulozyten in Kryptenwand bzw. Kryptenwand und -lumen kommt es zu Kryptitiden bzw. den für die Colitis charakteristischen und pathognomonischen Kryptenabszessen. In der Mehrzahl der Fälle kommt es zu einer Veränderung der Struktur im Sinne einer irregulären oder villiformen Schleimhautoberfläche, sowie einer veränderten Kryptenarchitektur. Hierzu zählen verkürzte Krypten, die sich weit von der darunterliegenden Lamina muscularis mucosae abheben, Kryptenatrophy und verzweigte, nicht mehr parallel gestellte Krypten. Mukosale Ulzerationen und Erosionen, diffuse Verbreiterung der Lamina muscularis mucosae, stark verminderte Schleimsekretion sowie Paneth-Zell-Metaplasie sind weitere Befunde, die sich mit der Diagnose der Colitis ulcerosa vereinbaren lassen. In der akuten Form finden sich dilatierte kapilläre Gefäße und petechiale Mukosaeinblutungen.

Nicht zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung lassen sich alle Befunde erheben. So kann sich zu Beginn die Kryptenarchitektur noch unverändert darstellen und lediglich die Verminderung der Schleimsekretion und die basale Plasmazytose weisen auf eine Colitis ulcerosa hin. Bei Abklingen und Remission der Erkrankung können allerdings noch lange Störungen der Kryptenarchitektur nachgewiesen werden, während sich die Schleimsekretion bereits wieder normalisiert hat. Während einer chronischen Phase finden sich mitunter lymphoide Aggregate und Lymphfollikel, hauptsächlich in den basalen Abschnitten der Mukosa.

Auch die medikamentöse Therapie hat Einfluss auf die histologischen Befunde. Veränderungen können sich zurückbilden oder normalisieren und das Ausbreitungsmuster kann sich von kontinuierlich zu diskontinuierlich wandeln, was die Differenzierung

zwischen Colitis ulcerosa und M. Crohn erschweren kann [18].

Die Intensität und Zusammensetzung des zellulären Infiltrats, Ausmaß der destruierenden Epithelläsionen sowie Veränderung der Kryptenarchitektur erlauben die Einteilung der Krankheitsaktivität in verschiedene Schweregrade.

## **1.8. Therapie**

Die Therapie der Colitis ulcerosa lässt sich in eine konservative und in eine chirurgische Therapie unterteilen. Die konservative Therapie besteht in einer medikamentösen Hemmung der Entzündungsreaktion im Kolon, die durch topischen und/oder systemischen Einsatz verschiedener Medikamente erzielt wird. Lässt sich hierdurch keine anhaltende Remission erreichen, kommt die chirurgische Therapie mit der Kolektomie als ultima ratio zum Einsatz.

### **1.8.1. Medikamentöse Therapie**

Bei der medikamentösen Therapie der Colitis ulcerosa unterscheidet man zwischen der Therapie des akuten Schubes, also der Remissionsinduktion und der Remissionserhaltung. Insbesondere bei der Remissionsinduktion richtet sich die Auswahl der Medikamente nach der Krankheitsaktivität und der Ausdehnung des Befalls.

Laut des „ECCO Consensus on UC“ [74] sollte wie folgt behandelt werden.

#### **1.8.1.1. Therapie des akuten Schubes**

Bei isolierter Proktitis sollte bei mildem oder moderatem Verlauf 1g Mesalazin pro Tag als Suppositorium verabreicht werden. Als Alternative hierzu können Schaumpräparate Verwendung finden. Zur etwaigen Therapieeskalation stehen topische Steroide, sowie orale Mesalazinpräparate zur Auswahl, welche allerdings für sich alleine genommen bei rektalem Befall weniger effektiv sind.

Besteht eine milde oder moderate Linksseitenkolitis, so sollte zuerst mit topischen Aminosalicylaten behandelt werden, die ggf. mit oralen Mesalazinen kombiniert werden können. Sollte hierdurch kein rasches Ansprechen erzielt werden, so ist der Versuch einer systemischen Therapie mit Kortikosteroiden gerechtfertigt. Bei einer schweren Linksseitenkolitis besteht gewöhnlich die Indikation zur stationären Aufnahme, um eine intensivierete systemische Therapie einzuleiten. Die Empfehlung für die Linksseitenkolitis gilt auch für die extensive Colitis ulcerosa, wobei hier ein früherer Einsatz von

systemischen Steroiden zum Tragen kommen sollte.

Jeder schwere, akute Schub kann unabhängig von der Ausdehnung stationär intensiviert behandelt werden. Standardmäßig ist nach Ausschluss infektiöser Begleiterkrankungen die Verabreichung von 1 mg/kg Körpergewicht Prednisolon(äquivalent) oder bei steroidrefraktärem Verlauf die Gabe von i.v. Ciclosporin üblich.

Bei steroidrefraktärem Verlauf ist eine schnell wirksame, immunsuppressive Therapie mit Ciclosporin oder Tacrolimus, alternativ bei Nicht-Ansprechen auf Calcineurininhibitoren eine Medikation mit anti-TNF- $\alpha$  Antikörpern angezeigt. Purinanaloga (Azathioprin und 6-Mercaptopurin) sind Mittel der Wahl bei steroidabhängigem Verlauf. Da bei diesen Präparaten erst mit einem Wirkeintritt nach drei bis sechs Monaten zu rechnen ist, spielen sie in der Akuttherapie eine untergeordnete Rolle. Bei einem chronisch aktiven Verlauf trotz Therapie mit Immunmodulatoren und/oder Steroiden kommt die Kolektomie als ultima ratio in Betracht. Abbildung 1 zeigt vereinfacht die stufenweise Therapie der Colitis ulcerosa.

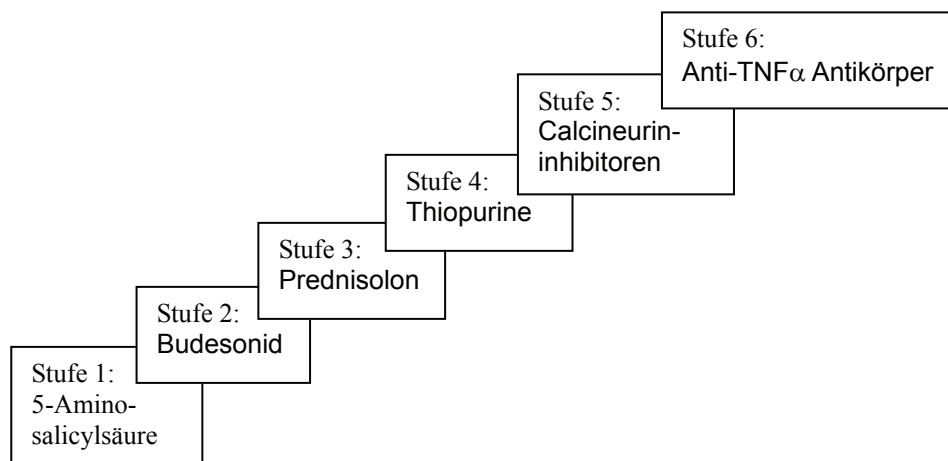


Abbildung 1: Stufentherapie der Colitis ulcerosa

Kommt es zu einem Rezidiv, so sollte unter Beachtung der Begleitumstände zunächst mit dem zuletzt wirksamen Schema therapiert werden. Bei einem frühen Rezidiv innerhalb von 3 Monaten sollte rasch eine Immunmodulation begonnen werden, um das Risiko eines weiteren Rezidivs zu vermindern. Purinanaloga und anti-TNF- $\alpha$  Antikörper wirken erwiesenermaßen steroidsparend [2; 6].

In besonderen Umständen, wie etwa während einer Schwangerschaft, sollte eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung stattfinden. Reindl et al. konnten bei Schwangeren mit einem fulminanten Schub einer steroidrefraktären Colitis ulcerosa mit Ciclosporin gute Erfolge erzielen [48].

### **1.8.1.2. Remissionserhaltende medikamentöse Therapie**

Die Auswahl der Medikamente zur Remissionserhaltung richtet sich nach Krankheitsausbreitung, Krankheitsverlauf (Rezidivfrequenz), Versagen vorheriger Erhaltungstherapien, Schweregrad und Therapieform des letzten Rezidivs, Sicherheit der Erhaltungstherapie und Krebsprävention.

Patienten, die auf 5-Aminosalicylat oder Steroide (oral oder rektal) ansprechen, sollten in erster Linie mit oraler Applikation von 5-Aminosalicylat behandelt werden, wobei im Falle einer Proktitis oder Linksseitenkolitis auch mit topisch appliziertem 5-Aminosalicylat therapiert werden kann. Alternativ kann 5-Aminosalicylat oral und rektal kombiniert werden. Die minimale effektive Dosis liegt bei ca. 1 g/d bei oraler Anwendung und 3 g/Woche bei rektaler Anwendung. Interindividuelle Dosierungsschemata sind üblich; eine Kombination mit topischer Anwendung von 5-Aminosalicylat kann sinnvoll sein. E. coli Nissle kann eine effektive Alternative zur Mesalazin Basistherapie darstellen.

Azathioprin oder Mercaptopurin werden empfohlen, wenn einer der folgenden Umstände zutrifft: Frühes Rezidiv (< 3 Monate nach dem letzten Schub), häufige Rezidive unter 5-Aminosalicylattherapie, Unverträglichkeit von 5-Aminosalicylat, steroidabhängiger- oder refraktärer Verlauf, Langzeitalternative nach erfolgreicher Induktion durch Calcineurininhibitoren. Alternativ zu den Purinanaloga kann Infliximab nach erfolgreicher Induktionstherapie auch für die Remissionserhaltung eingesetzt werden.

Langfristig scheint eine 5-Aminosalicylattherapie präventiv für das Auftreten des kolorektalen Karzinoms zu sein [13]. Demgegenüber zeigte Azathioprin in einer Studie von Ardizzone et al. [1] einen signifikant besseren Effekt bei der Induktionstherapie und dem Vermögen der raschen Senkung der Steroiddosis im Vergleich zu einer 5-Aminosalicylattherapie. Praktisch wird Azathioprin in der Therapie zur Remissionserhaltung für mindestens 3-5 Jahre eingenommen; bei früherem Absetzen scheint das Rezidivrisiko erhöht zu sein [73]. Es existieren derzeit keine klaren Empfehlungen, wie lange eine Therapie mit anti-TNF- $\alpha$  Antikörpern oder Purinanaloga zur Remissionserhaltung durchgeführt werden sollte.

### **1.8.2. Chirurgische Therapie**

Die operative Behandlung der Colitis ulcerosa gilt als potentiell kurative Therapie und besteht in einer Proktokolektomie. Diese wird heute meist mit nachfolgender ileoanaler Pouchanastomose durchgeführt. Das Ziel ist hierbei die Kontinenzhaltung. Die Indikation

ist laut „ECCO Consensus on UC“ [74] zu stellen, wenn eine medikamentöse Therapie kein Ansprechen zeigt oder ein steroidrefraktärer oder -abhängiger Verlauf besteht.

### **1.8.3. Granulozyten-/Monozytenapherese in der Behandlung der Colitis ulcerosa**

Die Granulozyten-/Monozytenapherese ist derzeit in Deutschland keine Standardtherapie der Colitis ulcerosa. Eine Kostenübernahme durch die Krankenkassen muss individuell von Fall zu Fall verhandelt werden. Im Vergleich zu einer Antikörpertherapie mit Infliximab, die Therapiekosten von etwa € 10.000,- bis 50.000,- mit sich bringt (je nach Therapieschema), stellt sich die Granulozyten-/Monozytenapherese Kosten von etwa € 23.000,- mitunter günstiger dar (siehe Punkt 5. Diskussion). Die Idee der Granulozyten-/Monozytenapherese ist die selektive Entfernung von Granulozyten und Monozyten, die im aktivierten Zustand die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- $\alpha$ , Interleukin-1 $\beta$ , IL-6, IL-12 und IL-23 anregen [43; 78] und somit die mukosale Entzündung bei der Colitis ulcerosa unterhalten. Es existieren etliche Studien, die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapieform belegen [25; 64; 69; 79], wenngleich die Anzahl an kontrollierten Studien gering ist [21; 60]. Bei den unkontrollierten Studien, die v.a. aus dem asiatischen Raum stammen, konnten Ansprechraten von bis zu 80% bei guter Verträglichkeit ohne schwere Nebenwirkungen erzielt werden. Hibi et al. erhoben die Daten von 5287 Apheresen über 7 Jahre in 53 Zentren und fanden heraus, dass es sich bei den häufigsten Nebenwirkungen um technische Probleme (8,18% der Fälle) handelt (z.B. schlechte Venenverhältnisse), gefolgt von Kopfschmerzen (1,58%), Schüttelfrost (1,29%) und Übelkeit (0,86%) [25]. Während der gesamten Beobachtungsdauer wurde keine Nebenwirkung beobachtet, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gewertet wurde. Die Behandlungsintensität, in etwa das Äquivalent zu der Dosierung bei konventionellen Pharmaka, lag in den meisten Studien bei fünf bis zehn Granulozyten-/Monozytenapheresen, welche ein- bis zweimal pro Woche durchgeführt wurden. Eine Apherese wurde über den Zeitraum von einer Stunde mit einem angestrebten Blutfluss von 30 ml/min durchgeführt.

Hanai et al. verglichen die Effektivität der Granulozyten-/Monozytenapherese mit einer systemischen Prednisolontherapie in einer Patientengruppe mit steroidabhängigem Verlauf bzw. Rezidiv unter Prednisolontherapie (Einnahmedosis im Mittel ca. 12 mg/Tag). Gruppe I der Patienten wurde mit bis zu elf Granulozyten-/Monozytenapheresen (KAI < 12: Eine Granulozyten-/Monozytenapherese/Woche, KAI  $\geq$  12: Zwei Granulozyten-/Monozytenapheresen/Woche für drei Wochen und anschließend eine Granulozyten-



/Monozytenapherese/Woche) behandelt, bei Gruppe II wurde die Prednisolondosis auf etwa 30 mg/d im Mittel erhöht. Eine Remission wurde definiert als ein KAI nach Rachmilewitz  $\leq 4$  Punkten und wurde in der Granulozyten-/Monozytenapherese-Gruppe in 85% versus 70% in der Prednisolon-Gruppe nach 24 Wochen erlangt. Nach diesem Zeitraum waren knapp 22% der Granulozyten-/Monozytenapherese-Patienten steroidfrei, verglichen mit 13% in der Prednisolon-Gruppe. Bei einer kleinen Patientenzahl von 69 (46 in Granulozyten-/Monozytenapherese-Gruppe, 23 in Prednisolon-Gruppe) waren die Ergebnisse nicht signifikant [21].

Bisher wurden nur wenige placebokontrollierte Studien in Hinblick auf die Granulozyten-/Monozytenapherese durchgeführt und veröffentlicht. 2008 publizierte die Arbeitsgruppe von Sands et al. [60] die Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 168 Patienten mit moderat bis schwer aktiver Colitis ulcerosa, die mindestens Mesalazin, Steroide oder ein Thiopurin einnahmen. 112 dieser Patienten wurden mit der GMA behandelt, 56 mit einer Scheinapherese. Pro Apherese wurde 60 Minuten bei einem Blutfluss von 30 ml/min behandelt. Es wurden zehn Apheresen innerhalb von neun Wochen durchgeführt. In den ersten zwei Wochen wurden zwei Apheresen/Woche durchgeführt, gefolgt von zwei Wochen, in denen eine Apherese/Woche durchgeführt wurde. Anschließend wurde die Behandlung für eine Woche pausiert und danach mit einer Apherese/Woche weitergeführt, bis insgesamt zehn Apheresen durchgeführt wurden. Eine klinische Remission wurde definiert als ein Mayo-Score von 0 – 2 mit einer Wertung von 0 bei rektaler Blutung und einer Wertung von 0 oder 1 bei der endoskopischen Untersuchung in Woche zwölf. 17% der GMA-Gruppe erlangten demnach eine klinische Remission, gegenüber 11% der Schein-Gruppe. Dieses Ergebnis liegt weit unterhalb derer aus den nichtkontrollierten Studien aus dem asiatischen Raum und war der Scheinapherese der Placebo-Gruppe nicht überlegen. Allerdings zeigte eine Subgruppenanalyse der Studie interessante Ergebnisse. Hierbei wurden Patienten mit schwerer aktiver Colitis ulcerosa und dazu passenden endoskopischen Schleimhautauffälligkeiten separat beurteilt. In dieser Patientengruppe war die Granulozyten-/Monozytenapherese in 24% der Fälle erfolgreich hinsichtlich einer klinischen Remission, verglichen mit 0% in der Placebo-Gruppe ( $P = 0,03$ ).

### **1.9. Problemstellung**

Die Diskrepanz der im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Ergebnisse lässt vermuten, dass es sich bei einem Teil der Remissionen in den unkontrollierten Studien

nicht um aphereseinduzierte sondern spontane Remissionen handelte. Die Studie von Sands et al. [60] impliziert, dass Patienten mit moderater bis schwerer Colitis besonders von der Apheresebehandlung profitieren könnten. Unklar ist bislang die "optimale Dosis" also Behandlungsintensität, -häufigkeit und -dauer. In einigen Studien finden sich Hinweise [20; 25; 79], dass eine Dosisintensivierung der Granulozyten-/Monozytenapherese mit höheren Ansprechraten korreliert.

## **2. Ziel der Studie**

Es war das Ziel dieser Studie, ein dosisintensiviertes Regime der Granulozyten-/Monozytenapherese bei moderaten (KAI 8 - 10) bis schweren (KAI  $\geq$  11) aktiven Verläufen einer Colitis ulcerosa hinsichtlich der Besserung des klinischen und endoskopischen Aktivitätsindex nach Rachmilewitz zu bewerten. Primärer Endpunkt in dieser Studie war die Verbesserung des KAI bzw. EAI nach Rachmilewitz. Sowohl ein klinischer wie auch ein endoskopischer Aktivitätsindex nach Rachmilewitz  $\leq$  4 Punkten galt als Remission. Als Ansprechen galt eine Verbesserung des klinischen Aktivitätsindex um 3 Punkte, sowie eine Verbesserung der Summe aus klinischem und endoskopischem Aktivitätsindex um 3 Punkte. Um Veränderungen in der Lebensqualität feststellen zu können, wurde von den Studienpatienten vor jeder Apherese der "Inflammatory bowel disease questionnaire - Deutschland" (IBDQ) ausgefüllt [81].

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

#### **3.1. Studiendesign und Studienzeitraum**

Es handelte sich um eine prospektive, nicht placebokontrollierte Beobachtungsstudie. Im Zeitraum von Januar 2011 bis April 2012 nahmen zehn Patienten mit moderatem bis schwerem Verlauf einer Colitis ulcerosa unter dauerhafter Immunsuppression und/oder Steroidtherapie an der Granulozyten-/Monozytenapherese teil. Dosisintensiviert wurden die Apheresen zwei mal pro Woche über je zwei Stunden unter Verwendung von zwei seriell benutzbaren Filtern durchgeführt (Laufzeit pro Filter eine Stunde). Bei frühzeitigem Ansprechen konnten die Patienten bereits nach der fünften Apherese optional aus der Studie ausscheiden. Binnen zwei Wochen vor der ersten und nach Beendigung der letzten Apherese wurde eine Rektoskopie sowie die Bestimmung des Calprotectins im Stuhl veranlasst.

Die Studie erfolgte monozentrisch am Klinikum Rechts der Isar der TU München. Ein positives Ethikvotum lag von der lokalen Ethikkommission der TU München vor. Entsprechend den Vorgaben des Deutschen Medizinproduktegesetzes wurde die Studie beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) angezeigt. Alle zehn Patienten wurden mündlich wie auch schriftlich durch eine Patienteninformation über Möglichkeiten und Risiken der Studie informiert. Entschieden sich die Patienten für eine Teilnahme und bestätigten dies anhand einer schriftlich unterzeichneten Einverständniserklärung, so wurden sie unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen.

#### **3.2. Ein- und Ausschlusskriterien**

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einem KAI  $\geq 8$  sowie einem EAI  $\geq 7$  Punkten, wenn der endoskopische Nachweis einer das Rektosigmoid miteinbeziehenden Linksseitenkolitis innerhalb der letzten zwei Wochen erbracht wurde.

Zusätzlich musste eine Vortherapie mit systemischen Steroiden mit oder ohne Kombination von Azathioprin/6-Mercaptopurin, Methotrexat oder Ciclosporin bestehen.

Bei Kortisonmonotherapie musste die Einnahme des Steroids seit mindestens drei Wochen erfolgen, wobei dabei die Dosierung für mindestens eine Woche 30 mg Prednisolon(äquivalent)/d oder höher betragen musste und die Dosierung bei Studieneinschluss für mindestens zwei Wochen stabil zwischen 7,5 - 30 mg Prednisolon(äquivalent)/d lag.

Für den Fall einer Kombinationstherapie von Steroiden und Immunsuppressiva musste die Dosierung von Azathioprin/6-Mercaptopurin oder Methotrexat seit drei Monaten stabil sein, im Falle von Ciclosporin seit vier Wochen.

Ebenfalls eingeschlossen wurden Patienten, die nur einer immunsuppressiven Therapie unterlagen, falls innerhalb des vorhergehenden Jahres eine Remissionsinduktion mit Steroiden frustan verlief.

Sonstige Aufnahmekriterien waren ein Alter zwischen 18 und 75 Jahren, ein negativer Clostridium difficile Toxin Nachweis und außerdem ein Calprotektinwert im Stuhl von > 400 g/kg. (vgl. Tabelle 3)

<b>Aktive Colitis ulcerosa</b>
1) Klinischer Aktivitätsindex $\geq 8$ <b>und</b> endoskopischer Aktivitätsindex $\geq 7$ <b>und</b>
2) Endoskopischer Nachweis einer Linksseitenkolitis, die mindestens das Rektosigmoid miteinbeziehen muss vor $\leq 2$ Wochen <b>und</b>
3) Vortherapie mit systemischen Steroiden allein <b>oder</b> in Kombination mit Azathioprin/6-Mercaptopurin, Methotrexat oder Ciclosporin
3a) Bei alleiniger Kortisontherapie Einnahme der Steroide über:
- einen Zeitraum von mindestens $\geq 3$ Wochen vor Studieneinschluss
- davon mindestens 1 Woche $\geq 30$ mg/Tag
- Dosis vor Studieneinschluss mindestens 2 Wochen stabil im Bereich von 7,5 – 30 mg Prednisolon(äquivalent)/Tag
3b) Bei Kombination von Steroiden und Immunsuppressiva:
- seit 3 Monaten bestehende, stabile Dosis einer immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin/Methotrexat oder seit 4 Wochen bestehende, stabile Dosis von Ciclosporin
3c) Alleinige Therapie mit Immunsuppressiva
- wenn die Therapie mit Steroiden innerhalb des letzten Jahres nicht zur Remissionsinduktion führte
4) Alter $\geq 18$ und $\leq 75$ Jahre
5) Negativer Clostridium difficile Toxin Nachweis in der Stuhluntersuchung
6) Calprotektin im Stuhl > 400 g/kg

Tabelle 3: Einschlusskriterien

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten, die innerhalb der letzten drei Monate eine Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin oder Methotrexat beendet hatten bzw. eine Ciclosporintherapie innerhalb der letzten vier Wochen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen eine Therapie mit einem TNF- $\alpha$  Antikörper weniger als acht Wochen zurücklag. Zusätzliche Ausschlusskriterien waren eine isolierte Rechtsseitenkolitis, eine fehlende Einverständniserklärung, sowie Patientinnen in Schwangerschaft oder während der Stillzeit. Aufgrund der Notwendigkeit einer antikoagulativen Therapie mittels Heparin zur Verhinderung einer Thrombosierung des Filters oder des Schlauchsystems wurden ebenfalls Patienten mit einer bekannten Heparinallergie oder Heparin-induzierten-Thrombozytopenie (HIT) in der Anamnese ausgeschlossen. Ebenso ausgeschlossen wurden Patienten mit einer akuten, Hb-wirksamen Blutbeimengung im Stuhlgang. (vgl. Tabelle 4)

1) Beendigung einer immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin/5-Mercaptopurin oder Methotrexat vor $\leq 3$ Monaten, mit Ciclosporin vor $\leq 4$ Wochen
2) Therapie mit einem TNF- $\alpha$ Antikörper vor $\leq 8$ Wochen
3) Isolierte Rechtsseitenkolitis
4) Fehlende Einverständniserklärung
5) Schwangerschaft/Stillzeit
6) Heparinallergie, Heparin-induzierte Thrombozytopenie
7) Akute, Hb-wirksame Blutbeimengungen im Stuhlgang

Tabelle 4: Ausschlusskriterien

### **3.3. Material**

Die Apheresebehandlungen wurden mit der CF 200 Hämoperfusionsmaschine (Abbildung 2) in Verbindung mit dem Immuloc<sup>®</sup>-Adsorber (Abbildung 3) als Filter und dem dazugehörigen Schlauchsystem durchgeführt (alle Komponenten hergestellt von Infomed, Chemin de la Gravière 4, CH-1227 Genf, Schweiz). Der Immuloc<sup>®</sup>-Adsorber verfügt über ein CE-Zertifikat. Er besteht aus Polykarbonat und längs der Blutflussrichtung angeordneten Zellulosefilamenten, verpackt in einem Polyurethanzylinder. Die Filter werden steril verpackt geliefert und stellen ein Einmalprodukt dar. Aktivierte Granulozyten

und Monozyten binden an den Hydroxylgruppen der Zellulosefilamente und werden so durch Adsorption dem Blutkreislauf entzogen. Um einen zweiten Filter in den Kreislauf mit einschalten zu können und die Filter einzeln auswählen zu können, wurde ein zusätzliches Y-Adapterstück zwischengeschaltet (Aquaspike, hergestellt von Haemotronic S.p.A., Via Carreri 16, Mirandola (MO), I-41037, Italien).



Abbildung 2: CF 200 Hämoperfusionsmaschine

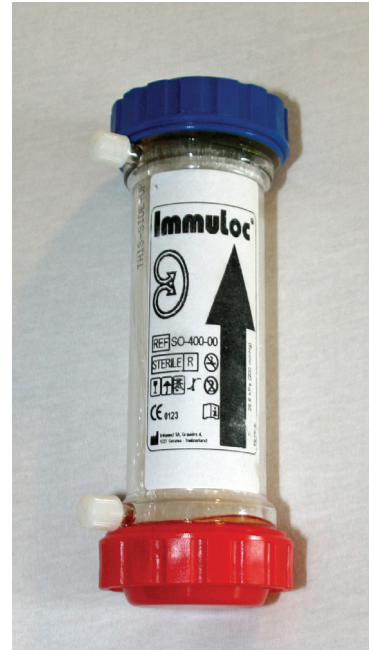


Abbildung 3: Immuloc®-Adsorber

### **3.4. Aphereseablauf**

Das Schlauchsystem wurde nach Herstellervorgaben in die CF 200 Hämoperfusionsmaschine eingelegt und mit 2 Liter PERFUFLAC® N (B. Braun Avitum AG, Kattenvenner Straße 32, D-49219 Glandorf, Deutschland), versehen mit 10.000 IE Heparin-Natrium-25000-ratiopharm® (Merckle GmbH, Ludwig-Merckle-Straße 3, D-89143 Blaubeuren, Deutschland), gespült. Die beiden mittels Y-Stück verbundenen Filter wurden während des Spülvorgangs parallel mit der Heparinlösung benetzt. Für die Apheresebehandlung konnte je ein Filter durch Klemmen am Y-Stück aus dem extrakorporalen Kreislauf ausgeschaltet werden.

Den jeweiligen Patienten wurde nun jeweils eine Venenverweilkanüle (meist der Größe 18G, Vasofix® Safety, B. Braun Melsungen AG, PfiEFFewiesen, D-34212 Melsungen, Deutschland) in beide Ellenbeugen gelegt und 0,5 ml Blut zur Ermittlung der ACT (Activated Clotting Time) abgenommen. Diese Messung der ACT erfolgte mittels ACTester™ (Quest Medical, Inc., One Allentown Parkway, Allen, Texas 75002, USA).

Anschließend wurde der Patient mittels zweier 3-Wege-Hähne (Discofix®-3, B. Braun

Melsungen AG, Pfiesswiesen, D-34212 Melsungen, Deutschland) an das Schlauchsystem angeschlossen und das Behandlungsprogramm gestartet, nachdem abhängig von der jeweilig erhobenen ACT ein Heparinbolus (Heparin-Natrium-25000-ratiopharm®, hergestellt von Merckle GmbH, Ludwig-Merckle-Straße 3, D-89143 Blaubeuren, Deutschland) von etwa 50 – 100 IU/kgKG i.v. verabreicht worden war. Die ACT wurde nach 20 und 40 min pro Filter erneut erhoben. Bei Bedarf wurde ein weiterer Heparinbolus verabreicht. Die Ziel ACT lag bei 160 s. Die Apheresesitzung wurde mit einem Blutfluss von 30 ml/min durchgeführt.

Nach 60 min wurde der Patient von der Maschine abgeklemmt und ein 500 ml-Beutel PERFUFLAC® N (B. Braun Avitum AG, Kattenvenner Straße 32, D-49219 Glandorf, Deutschland) an den zuführenden Schenkel angeschlossen, um dem Patienten das Blut aus dem Filter mittels dieser Spülung zurückzugeben. Anschließend wurde der erste Filter abgeklemmt, der zweite Filter geöffnet und der Patient wieder an die Maschine angeschlossen. Nach zwei Stunden reiner Apheresezeit wurde dem Patienten wiederum das Blut aus dem Schlauchsystem mittels PERFUFLAC® N (hergestellt von B. Braun Avitum AG, Kattenvenner Straße 32, D-49219 Glandorf, Deutschland) rückinfundiert. Diese Spülung wurde beendet, sobald die zurückgeführte Flüssigkeit einen fleischwasserfarbenen Aspekt aufwies. Anschließend wurde der Patient von der Maschine abgeklemmt und die Venenverweilkanülen wieder entfernt. Damit galt die Apherese als beendet. Den Aufbau verdeutlicht Abbildung 4. Der Begriff „Arterieller“- und „Venöser“ Drucksensor sowie die rote Darstellung des blutzuführenden Schenkels soll lediglich die Flussrichtung verdeutlichen. Es handelt sich hierbei um venöses Blut aus einer Kubitalvene.

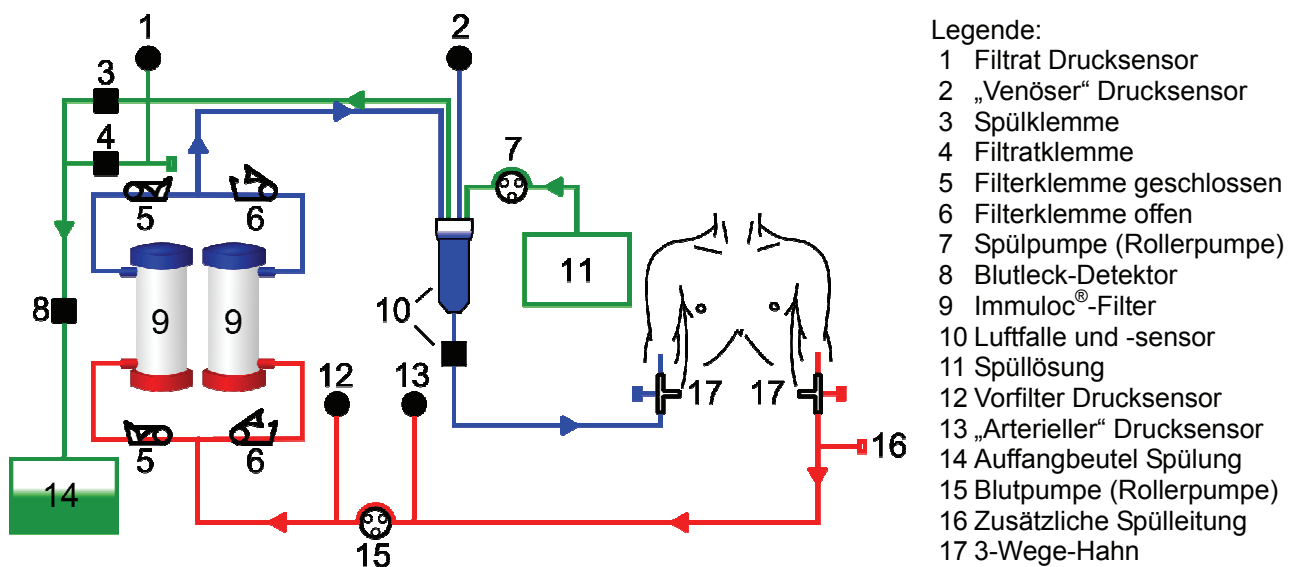


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Aphereseaufbaus  
Venöses Blut aus einer kubitalen Vene wird mittels einer Rollerpumpe durch jeweils einen der beiden Filter gepumpt.

### **3.5. IBDQ und KAI**

Zu Beginn der Studie und nach jeder Apherese wurde den Patienten ein Fragebogen zur Lebensqualität (IBDQ-Deutschland) ausgehändigt. Bei jeder Apheresesitzung wurden Körpertemperatur, Blutdruck und Puls gemessen, sowie der klinische Aktivitätsindex (KAI) nach Rachmilewitz erhoben.

### **3.6. Labor und Endoskopie**

Vor Beginn jeder Apherese wurde die erste Blutprobe zur Bestimmung von ACT, BSG, CRP und Differentialblutbild entnommen. Nach jeweils 20, 40, 60, 80, 100 und 120 min wurde die Bestimmung von ACT und Differentialblutbild wiederholt. Diese Werte wurden „prä Filter“, also aus dem zum Adsorber führenden Schlauchsystem entnommen. Der 3-Wege-Hahn war hierfür so eingestellt, dass nur Patienten- und kein Blut retrograd der Flussrichtung aus der Maschine abgenommen wurde, um Verfälschungen der Laborwerte zu vermeiden.

Nach 20, 60, 80 und 120 min wurde zusätzlich ein Differentialblutbild „post Filter“ aus dem vom Adsorber abführenden Schenkel des Schlauchsystems entnommen. Hierbei war der 3-Wege-Hahn so eingestellt, dass lediglich Blut aus dem rückführenden Schenkel und nicht retrograd der Flussrichtung aus dem Patienten abgenommen wurde, um auch hier eine Verfälschung von Laborwerten auszuschließen.

Vor der ersten und nach der letzten Apherese wurde je eine Stuhlprobe auf Calprotektin untersucht sowie eine Rektoskopie nach Standardkriterien durchgeführt.

## **4. Ergebnisse**

Alle Signifikanzniveaus wurden mit dem Wilcoxontest für verbundene Stichproben berechnet.

### **4.1. Patientencharakteristika**

Die jüngste Studienpatientin war 26 Jahre alt, der älteste Studienpatient 70 Jahre alt (Median 54,5 Jahre), davon sieben Männer und drei Frauen (Abbildung 5). Die Befallsausdehnung der Colitis ulcerosa ist in Abbildung 6 veranschaulicht.



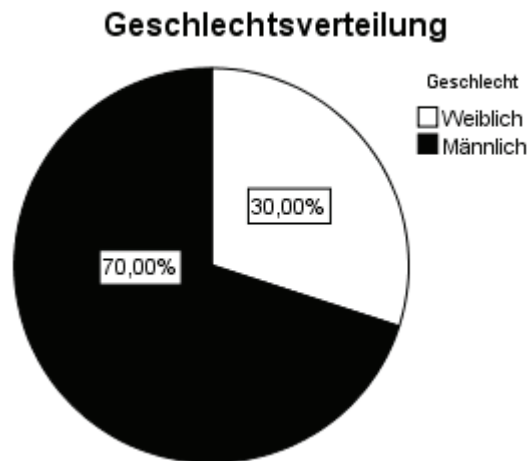


Abbildung 5: Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv

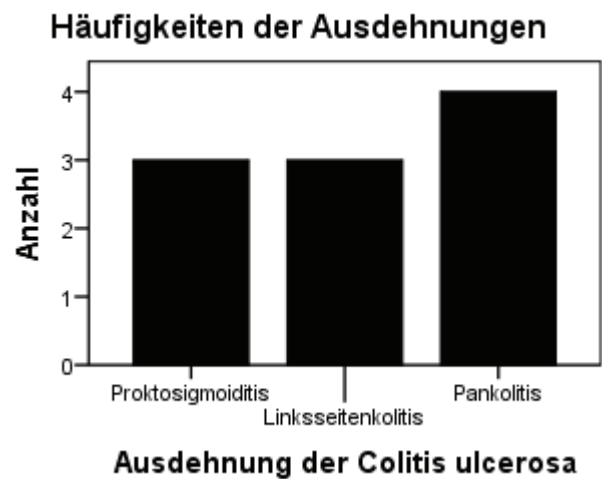


Abbildung 6: Ausdehnung im Patientenkollektiv

Die Dauer der chronischen Aktivität der Colitis ulcerosa bis zum Apherese-start lag im Median bei 2,25 Jahren. Sie wies eine Spannweite von 1 bis 20 Jahren auf. Die Erstdiagnose der Colitis ulcerosa lag zwischen 1,5 und 37 Jahren (Median 10 Jahre) vor dem Apherese-start zurück.

Alle Patienten erhielten Steroide (n=7) und/oder Immunmodulatoren (n=6) als Begleitmedikation. Der angestrebte Plasmaspiegel von Ciclosporin (n=2) lag bei 150 – 200 ng/ml. Azathioprin (n=3) wurde in einer Dosis von 2,5 mg/kg KG verabreicht. Die Dosierungen von Prednisolon und Mesalazin als Begleitmedikation sind in Tabelle 5 aufgeführt.

In dieser Studie nahmen acht von zehn Patienten an allen zehn maximal angebotenen Apheresen teil. Patient 7 brach die Studie aufgrund einer weiteren Verschlimmerung der colitisspezifischen Symptome nach der vierten Apherese ab. Patient 5 entschied sich nach der achten Apherese bei bereits bestehender klinischer Remission gegen eine Fortführung der Behandlung.

Alter	Erstdiagnose	Ausbreitung der Colitis ulcerosa	Dauer des Schubes (Jahre)	Begleitmedikation p.o. (mg/Tag)	Vorangegangene ineffektive Therapie
63	1999	Pankolitis	2.5	Prednisolon 20mg, Budesonid 3mg, Mesalazin 2g	Azathioprin
31	1999	Pankolitis	2	Ciclosporin, Prednisolon 5mg	Azathioprin, anti-TNF- $\alpha$
26	1997	Linksseitenkolitis (30 cm ab ano)	5.5	Azathioprin	Ciclosporin
70	1990	Linksseitenkolitis (60 cm ab ano)	3	Prednisolon 15mg, Mesalazin 1,5g	Azathioprin, Ciclosporin, MTX, anti-TNF- $\alpha$
54	2002	Linksseitenkolitis (20 cm ab ano)	9	Prednisolon 40mg, MTX 20mg	Azathioprin
47	2005	Linksseitenkolitis (30 cm ab ano)	1.5	Azathioprin, Mesalazin 3g	Mesalazin p.o. + Einläufe
45	2002	Linksseitenkolitis (40 cm ab ano)	1	Ciclosporin, Mesalazin 1,5g	Azathioprin, Ciclosporin, anti-TNF- $\alpha$
55	2007	Pankolitis	2	Prednisolon 30mg, Mesalazin 2g, E. coli Nissle 100mg	Azathioprin, MTX, anti-TNF- $\alpha$
67	1974	Pankolitis	20	Prednisolon 7,5mg	Azathioprin, Ciclosporin
63	2010	Linksseitenkolitis (40 cm ab ano)	1.5	Prednisolon 10mg, Azathioprin	Mesalazin p.o. + Einläufe

Tabelle 5: Epidemiologische Daten und Patientengeschichte der Colitis ulcerosa

#### **4.2. Blutfluss und Blutvolumen**

Die Blutflussrate und das gefilterte Blutvolumen wurden nach 10, 20, 40, 60, 80, 100 und 120 min abgelesen und notiert. Die Blutflussrate lag bei 30 ml/min; im Median wurden pro Apherese 3358,5 ml Blut gefiltert.

#### **4.3. Verlauf des klinischen und endoskopischen Aktivitätsindex (KAI und EAI) nach Rachmilewitz**

Primärer Endpunkt der Studie war die Verbesserung des KAI bzw. EAI nach Rachmilewitz. Sowohl ein klinischer wie auch ein endoskopischer Aktivitätsindex nach Rachmilewitz  $\leq 4$

galt als Remission. Als Ansprechen galt eine Verbesserung des klinischen Aktivitätsindex um  $\geq 3$  Punkte sowie eine Verbesserung der Summe aus klinischem und endoskopischem Aktivitätsindex um  $\geq 3$  Punkte. Nach diesen Kriterien erlangten vier Patienten vollständige Remission und drei Patienten ein klinisches Ansprechen. Zwei Patienten bemerkten keine klinische Veränderung durch die Apherese und ein Patient sogar eine klinische Verschlechterung seines Zustandes. Zu Beginn der Studie lag der Median des klinischen Aktivitätsindex bei 9 Punkten mit einem Interquartilsabstand von 8,5 - 13,5 Punkten. Sechs Patienten hatten einen moderaten, chronisch aktiven Verlauf der Colitis ulcerosa mit einem klinischen Aktivitätsindex von 8 – 10 Punkten, vier einen schweren, chronisch aktiven Verlauf mit  $\geq 11$  Punkten. Wie in Abbildung 7 zu sehen ist, erfolgte von der ersten bis zur sechsten Apherese eine Abnahme des Medians des klinischen Aktivitätsindex, was einer Besserung der Symptome gleichkommt. Anschließend stieg der Median des klinischen Aktivitätsindex ab der siebten Apherese wieder an, um dann bei der achten Apherese mit einem Median von 4 Punkten und einem Interquartilsabstand von 3 - 8,5 Punkten seinen Tiefpunkt zu erreichen. Bei der zehnten Apherese lag der Median bei 7 Punkten mit einem Interquartilsabstand von 4 - 9,75 Punkten. Der p-Wert lag für den KAI bei  $p=0,039$  und für den EAI bei  $p=0,516$ .

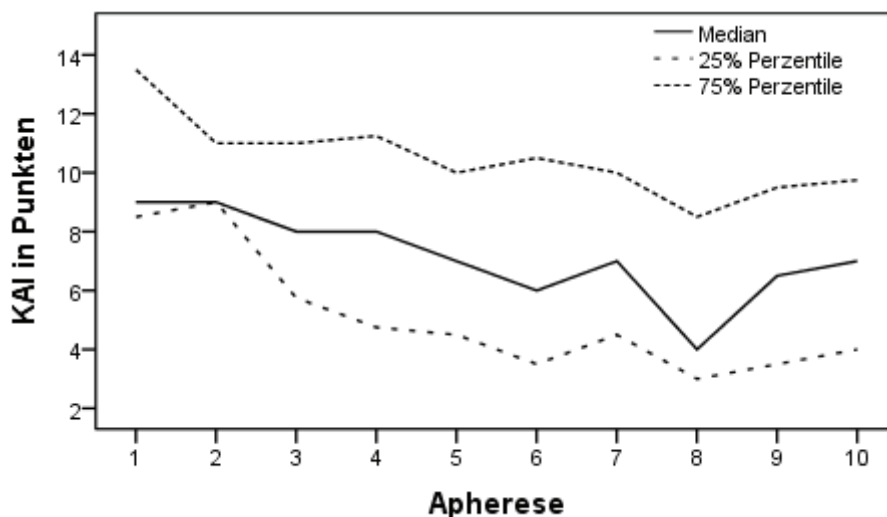


Abbildung 7: Median des klinischen Aktivitätsindex (KAI) aller 10 Patienten  
Die X-Achse repräsentiert den medianen KAI (durchgezogene Linie) über die Zeit (Apherese 1-10). 25% und 75% Perzentile sind als gestrichelte Linien dargestellt. Die Y-Achse repräsentiert die Punktezahl des KAI.

Eine Übersicht über den gesamten Verlauf des klinischen Aktivitätsindex mit Minima, Quartilen, Medianen und Maxima bietet Tabelle 6.

Verlauf des klinischen Aktivitätsindex in Punkten										
Apherese	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Minimum	8	7	5	4	4	3	2	1	1	1
25% Perzentile	8,50	9,00	5,75	4,75	4,50	3,50	4,50	3,00	3,50	4,00
Median	9,00	9,00	8,00	8,00	7,00	6,00	7,00	4,00	6,50	7,00
75% Perzentile	13,50	11,00	11,00	11,25	10,00	10,50	10,00	8,50	9,50	9,75
Maximum	17	14	17	17	13	15	17	15	15	17

Tabelle 6: KAI-Werte nach Apheresen

Entgegen den Ergebnissen des KAI, konnte für den EAI keine Veränderung zwischen dem Median vor und nach der Behandlung festgestellt werden (vor und nach Apherese 10 Punkte).

#### **4.4. Verlauf des IBDQ-Wertes**

Die Lebensqualität während der Studienteilnahme wurde anhand des "Inflammatory bowel disease questionnaire - Deutschland" (IBDQ) [81] gemessen. Bei diesem Fragebogen können minimal 32 und maximal 224 Punkte erreicht werden. Ein niedriger Punktwert korreliert mit einer geringeren Lebensqualität; ein hoher Punktwert bildet eine bessere Lebensqualität ab.

Vor Apheresebeginn lag der IBDQ im Median bei 124 Punkten (Interquartilsabstand: 105 – 138 Punkte). Wie in Abbildung 8 grafisch dargestellt ist, konnte ab Beginn der Apheresen ein kontinuierlicher Anstieg des Punktwerts im IBDQ mit einem ersten Gipfel nach vier Apheresen verzeichnet werden. Nach einem anschließenden Abfall bis zur sechsten Apherese konnte ein neuerlicher Anstieg beobachtet werden, der nach der neunten Apherese bei einem Median von 153 Punkten (Interquartilsabstand: 108 – 187 Punkte) gipfelte. Bei der zehnten Apherese lag der Median bei 150 Punkten mit einem Interquartilsabstand von 138 – 187 Punkten. Der p-Wert erreichte mit  $p=0.043$  knapp Signifikanzniveau.

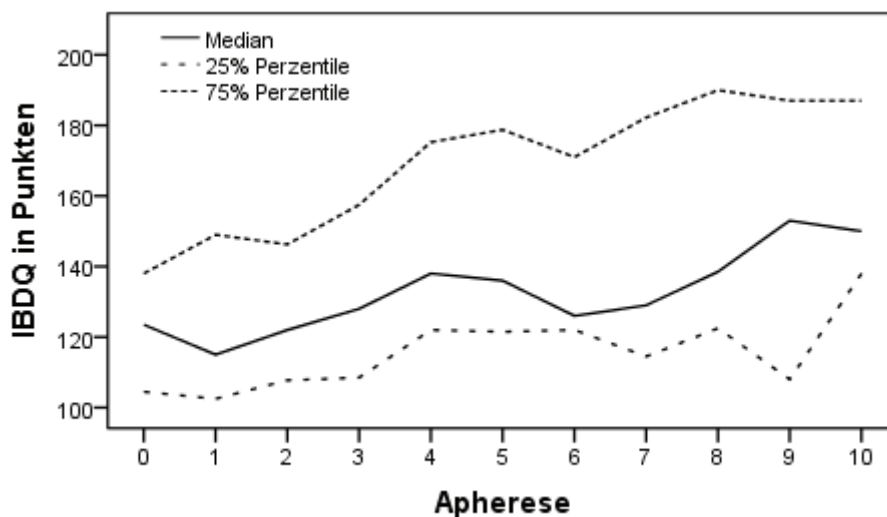


Abbildung 8: Median des IBDQ aller 10 Patienten  
 Die X-Achse repräsentiert den medianen IBDQ (durchgezogene Linie) über die Zeit (Apherese 1-10). Apherese „0“ beschreibt den IBDQ-Wert vor der ersten Apherese. 25% und 75% Perzentile sind als gestrichelte Linie dargestellt. Die Y-Achse repräsentiert die Punktezahl des IBDQ.

Aus der Betrachtung der Einzelwerte in Tabelle 7 geht hervor, dass der individuell erfasste, höchste Wert bei der siebten Apherese verzeichnet wurde und der niedrigste bei der sechsten Apherese.

Verlauf des Inflammatory bowel disease questionnaire – Deutschland in Punkten											
Apherese	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Minimum	96	99	94	101	95	95	93	109	107	98	113
25% Perzentile	104,50	102,50	107,75	108,50	122,00	121,50	122,00	114,50	122,50	108,00	138,00
Median	123,50	115,00	122,00	128,00	138,00	136,00	126,00	129,00	138,50	153,00	150,00
75% Perzentile	138,00	149,00	146,25	157,50	175,25	178,75	171,00	182,25	190,00	187,00	187,00
Maximum	173	168	175	176	181	192	194	207	198	194	197

Tabelle 7: IBDQ-Werte nach Apheresen

#### 4.5. Verlauf des CRP

Der CRP-Wert wurde in dieser Studie als objektiver Marker der entzündlichen Aktivität im Serum verwendet. Das CRP lag zu Apheresebeginn bei 0,9 mg/dl im Median mit einem Interquartilsabstand von 0,4 - 2,2 mg/dl und sank bis hin zur 10. Apherese auf 0,5 mg/dl im Median mit einem Interquartilsabstand von 0,2 - 2,7 mg/dl ab.

Bei der Betrachtung des CRPs im zeitlichen Verlauf zeigt sich ein Abfall ab der zweiten Apherese mit einem minimalen Wert zum Zeitpunkt der fünften Apherese (Median 0,3 mg/dl, Interquartilsabstand: 0,2 - 0,8 mg/dl). Anschließend stieg der CRP-Wert wieder und erreichte zum Zeitpunkt der siebten Apherese beinahe sein Höchstniveau mit einem Median von 0,9 mg/dl (Interquartilsabstand: 0,25 – 1,05 mg/dl) und fiel danach zur 10.

Apherese hin wieder ab (Abbildung 9). Der p-Wert lag bei  $p=0,075$ .

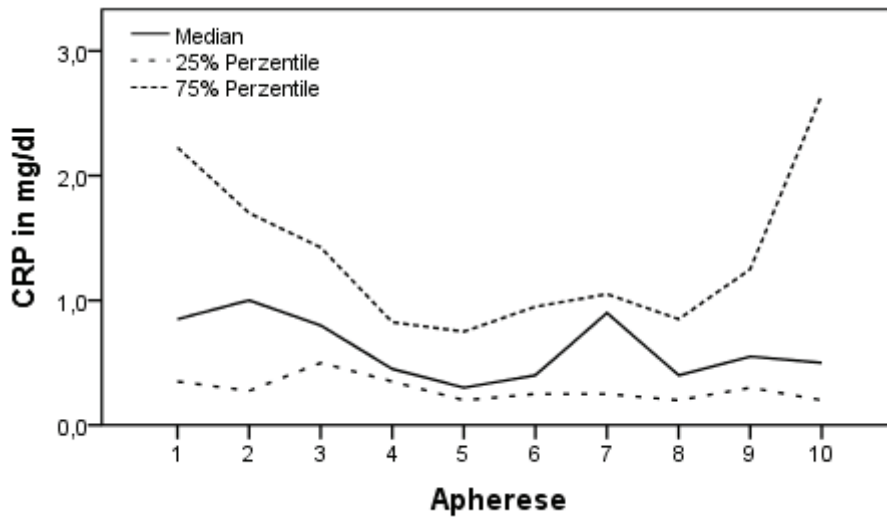


Abbildung 9: Median des CRP aller 10 Patienten

Die X-Achse repräsentiert den medianen CRP-Wert (durchgezogene Linie) über die Zeit (Apherese 1-10). 25% und 75% Perzentile sind als gestrichelte Linie dargestellt. Die Y-Achse repräsentiert die Höhe des CRP in mg/dl.

Der höchste verzeichnete Einzelwert lag mit 4,8 mg/dl bei der ersten Apherese und der niedrigste mit  $< 0,1$  mg/dl wurde mehrfach, zu unterschiedlichen Zeitpunkten erreicht (vgl. Tabelle 8).

Verlauf des CRP in mg/dl										
Apherese	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Minimum</b>	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1
<b>25% Perzentile</b>	0,350	0,275	0,500	0,350	0,200	0,250	0,250	0,200	0,300	0,200
<b>Median</b>	0,850	1,000	0,800	0,450	0,300	0,400	0,900	0,400	0,550	0,500
<b>75% Perzentile</b>	2,225	1,700	1,425	0,825	0,750	0,950	1,050	0,850	1,250	2,650
<b>Maximum</b>	4,8	3,0	1,8	1,2	0,9	1,4	1,6	1,2	2,1	4,3

Tabelle 8: CRP-Werte nach Apheresen in mg/dl

#### **4.6. Verlauf der Blutsenkungsgeschwindigkeit**

Als weiterer Parameter zur objektiven Erfassung der entzündlichen Aktivität wurde die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) nach einer und nach zwei Stunden bestimmt. Der Median der erhobenen Werte war mit 58/91 mm und einem Interquartilsabstand von 36 - 69/65 - 108 mm vor Apherese start vergleichbar hoch wie nach Abschluss der 10 Apheresen mit einem Median vom 57/95 mm und einem Interquartilsabstand von 24 - 80/55 - 112 mm. Wie in Abbildung 10 zu sehen ist, erreichten die Mediane der erhobenen Werte ihr Minimum nach der achten Apherese mit einem Wert von 30/63 mm

und einem Interquartilsabstand von 15 - 76/34 - 109 mm. Hier lag der p-Wert für den 1-Stunden-Wert bei  $p=1,000$  und für den 2-Stunden-Wert bei  $p=0,285$ .

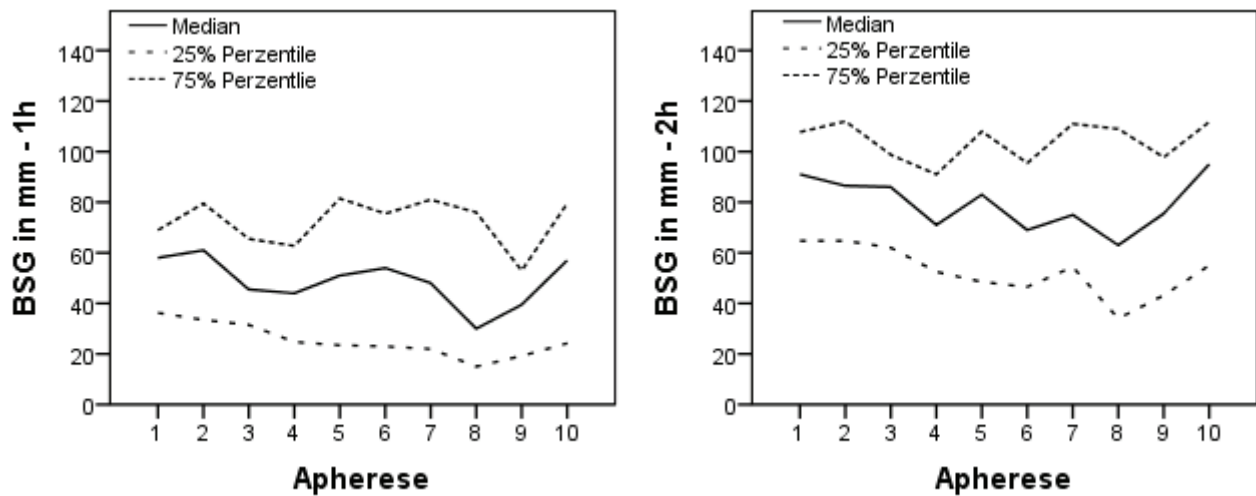


Abbildung 10: Mediane Werte der BSG aller 10 Patienten  
Das linke Diagramm zeigt den 1-Stunden-Wert der BSG, das rechte Diagramm den 2-Stunden-Wert der BSG. Die X-Achse repräsentiert den medianen BSG Wert (durchgezogene Linie) über die Zeit (Apherese 1-10). 25% und 75% Perzentile sind als gestrichelte Linie dargestellt. Die Y-Achse repräsentiert die Höhe der BSG in mm.

Der niedrigste gemessene Einzelwert war bei der sechsten Apherese zu verzeichnen, der höchste bei der zweiten sowie dritten Apherese. Bei den 2-Stunden-Werten war der niedrigste Einzelwert bei der siebten Apherese zu finden und der höchste bei der zweiten Apherese (vgl. Tabelle 9)

BSG nach 1h in mm										
Apherese	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Minimum	8	7	9	16	9	6	7	9	11	13
25% Perzentile	36,25	33,50	31,50	24,75	23,50	23,00	22,00	15,00	19,25	24,25
Median	58,00	61,00	45,50	44,00	51,00	54,00	48,00	30,00	39,50	57,00
75% Perzentile	69,00	79,50	65,50	62,75	81,50	75,50	81,00	76,00	53,00	79,50
Maximum	110	112	112	110	104	95	90	91	75	102

BSG nach 2h in mm										
Apherese	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Minimum	23	25	26	33	25	21	20	21	28	32
25% Perzentile	64,75	64,75	62,00	52,50	48,50	46,50	54,50	34,00	43,25	55,00
Median	91,00	86,50	86,00	71,00	83,00	69,00	75,00	63,00	75,50	95,00
75% Perzentile	107,75	112,00	98,75	91,00	108,00	95,50	111,00	109,00	97,75	111,75
Maximum	125	128	124	122	124	108	113	114	126	116

Tabelle 9: BSG in mm nach 1h und 2h, nach Apheresen

#### 4.7. Verlauf des Calprotectins

Calprotectin wurde im Stuhl als Neutrophilenmarker vor Studienbeginn und nach

Abschluss aller Apherese untersucht. Bei Patienten, die eine Remission erreichten, sank der gemessene Wert im Median von 1637 mg/kg (Minimum: 1063 mg/kg, Maximum: 1800 mg/kg) auf 987 mg/kg (Minimum: 131 mg/kg, Maximum: 1800 mg/kg).

Keine Veränderung des Calprotektins im Median zeigte sich hingegen bei Patienten, die lediglich ein Ansprechen ohne Remission erzielten. Hier lag der Median vor Therapiebeginn bei 1800 mg/kg (Minimum: 1800 mg/kg, Maximum: 1800 mg/kg), um nach Beendigung aller Apheresen bei 1800 mg/kg im Median konstant zu bleiben (Minimum: 366 mg/kg, Maximum: 1800 mg/kg).

Die Patienten, bei denen weder eine Remission noch ein Ansprechen verzeichnet werden konnte, zeigten sogar eine Erhöhung des Wertes. Zu Beginn lag bei ihnen der Median des Calprotektins bei 1133 mg/kg (Minimum: 921 mg/kg, Maximum: 1344 mg/kg) und nach Studienabschluss bei 1800 mg/kg (Minimum: 1800 mg/kg, Maximum: 1800 mg/kg).

#### **4.8. Verlauf der Leukozytenanzahl und deren Subpopulation**

Bei der Betrachtung der Leukozytenzahlen und deren Subpopulationen bestanden große inter- und intraindividuelle Unterschiede der Absolutwerte. Während steroidbehandelte Patienten erhöhte Leukozytenzahlen aufwiesen, waren diese bei mit Purinanaloga immunsupprimierten Patienten erniedrigt. Zur Korrektur dieser interindividuellen Variabilität wurden für die Studiauswertung nicht die Absolutwerte der Leukozyten und Subgruppen, sondern der prozentuale Anteil - bezogen auf den jeweiligen Startwert - bei jeder Apheresesitzung verwendet. Der Leukozytenstartwert wurde vor Beginn jeder Apheresesitzung als 100% angenommen.

Wie in Abbildung 11 grafisch dargestellt, sank die Leukozyten-, Granulozyten- und Monozytenzahl im Median ab Apheresezeit. Leukozyten und Granulozyten erreichten ihr Minimum nach 20 Minuten Apheresezeit (Leukozyten: Median: 78%, Interquartilsabstand: 70 - 88%; Granulozyten: Median: 80%, Interquartilsabstand: 66 - 90%). Die Monozyten erreichten ihr Minimum im Median nach 40 min Behandlungszeit (Median: 49%, Interquartilsabstand: 33 - 73%). Nach Beendigung der zweistündigen Apheresezeit erreichte die Leukozyten- und Granulozytenzahl annähernd ihr Ausgangsniveau (Leukozyten: Median: 94%, Interquartilsabstand: 86 - 119%; Granulozyten: Median: 106%, Interquartilsabstand: 85 - 136%). Die Monozyten waren im Median um 30% reduziert (Median: 71%, Interquartilsabstand: 53 - 93%).



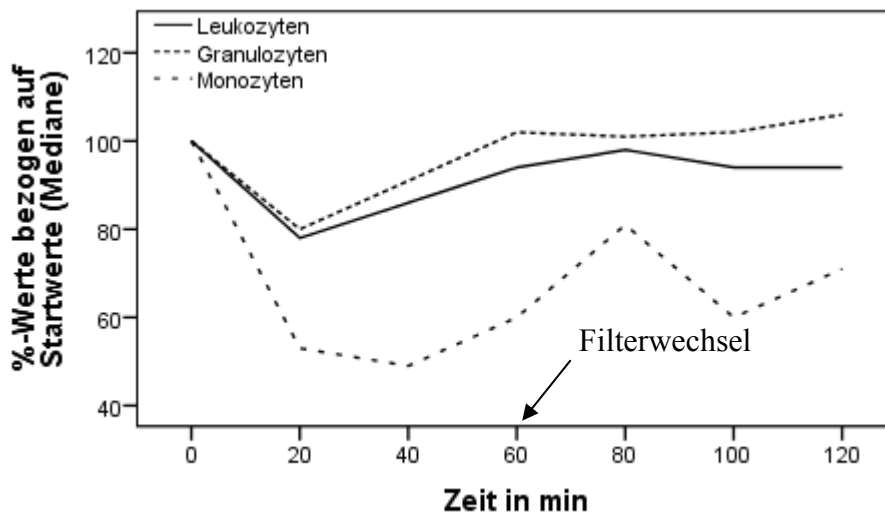


Abbildung 11: Die "prä Filter" Werte von Leukozyten, Granulozyten und Monozyten Dargestellt als Mediane über den Apheresezeitraum von insgesamt 120 Minuten. Die Werte sind in Prozent bezogen auf den Startwert (=100%) der entsprechenden Zellreihe berechnet.

#### **4.9. Filtereffektivität**

Zur Untersuchung und zum Vergleich der Adsorptionskapazität beider Filter wurden zum Zeitpunkt 20, 60, 80 und 120 min nach Apheresezeitraum die Werte der Leukozyten-, Granulozyten- und Monozytenwerte vor dem Filter („prä Filter“) und nach dem Filter („post Filter“) erhoben. Zeitpunkt 20 und 40 min dient der Bewertung des ersten Filters, die Zeitpunkte 80 und 120 min der Beurteilung des zweiten Filters. Es wurden die zum jeweiligen Zeitpunkt erhobenen, absoluten „post Filter“ Werte ins Verhältnis zu den zugehörigen, zum jeweiligen Zeitpunkt erhobenen, absoluten „prä Filter“ Werten (=100%) gesetzt und daraus die Mediane erhoben. Abbildung 12 lässt erkennen, dass erster und zweiter Filter eine ähnliche Effizienz aufweisen.

Nach 20 min Laufzeit des ersten Filters lagen die Mediane der „post Filter“-Werte für Leukozyten bei 82%, verglichen mit 78%, nach derselben Laufzeit des zweiten Filters, jeweils bezogen auf den „prä Filter“-Wert. Nach 60 min passierten 63% der Leukozyten den ersten Filter und 64% den zweiten Filter.

Nach 20 min passierten 76% der Granulozyten den ersten und zweiten Filter; nach 60 min passierten 57% der Granulozyten den ersten und 59% der Granulozyten den zweiten Filter.

Bei den Monozyten lagen die Werte bei 84% (erster Filter) und 83% (zweiter Filter) nach 20 min Laufzeit sowie bei 60% (erster Filter) und 62% (zweiter Filter) nach 60 min.

Die Eliminationskapazitäten betragen somit bei beiden Filtern nach 20 min im Median etwa 20% und nach 60 min etwa 40%.

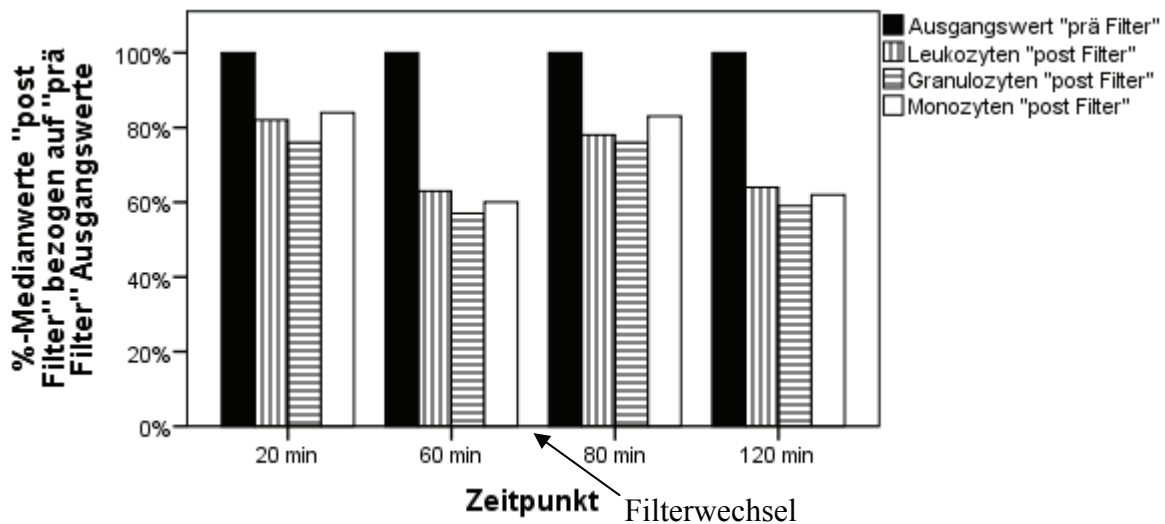


Abbildung 12: Die "post Filter" Werte von Leukozyten, Granulozyten und Monozyten Dargestellt als Mediane in Prozent zum entsprechenden "prä Filter" Wert (=100%) zum Zeitpunkt 20, 60, 80 und 120 min aufgetragen. 80 bzw. 120 min entsprechen 20 bzw. 60 min Laufzeit des 2. Filters.

Abbildungen 13-15 zeigen ergänzend Boxplot-Diagramme zur grafischen Veranschaulichung von Minimum, 25%-/75%-Perzentile und Maximum neben den medianen „prä/post Filter“ Werten der Leukozyten und einzelner Subpopulationen und verdeutlichen eine vergleichbare Effektivität der beiden Filter.

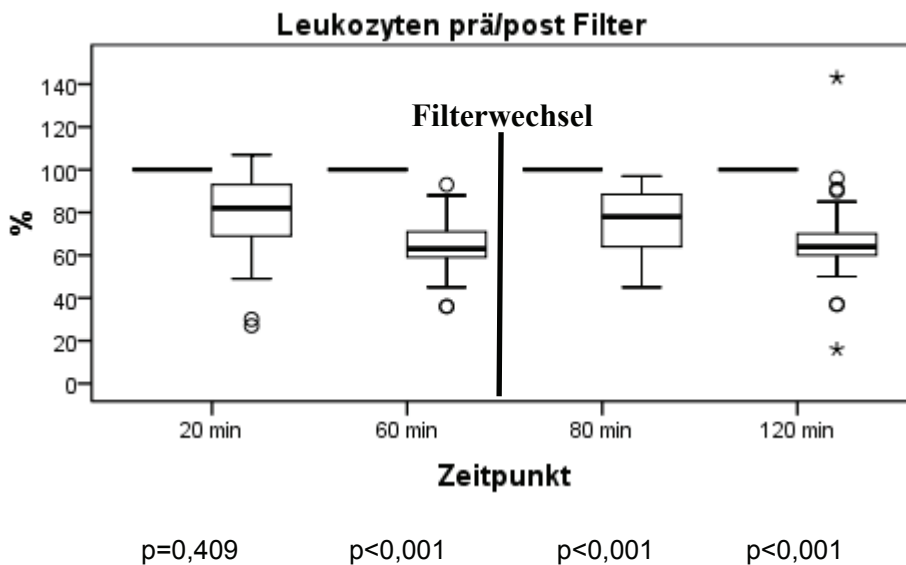


Abbildung 13: Boxplot Leukozyten prä/post Filter

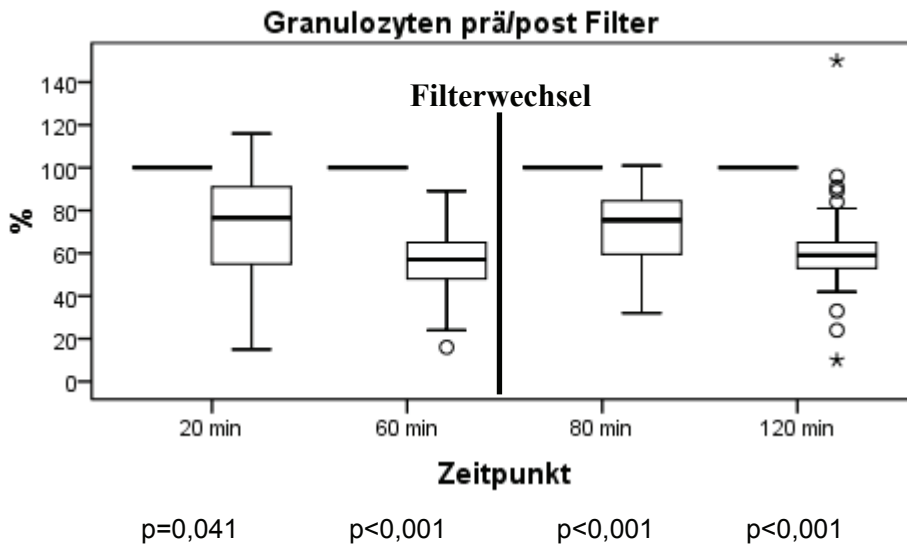


Abbildung 14: Boxplot Granulozyten prä/post Filter

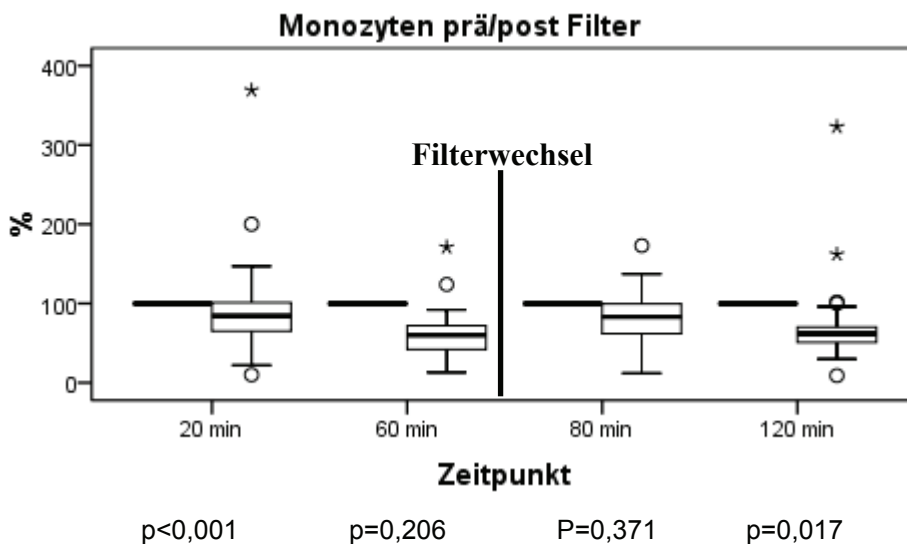


Abbildung 15: Boxplot Monozyten prä/post Filter

Abbildungen 13-15: Minimum, 25%-, Median, 75%-Perzentile und Maximum der Leukozyten-, Granulozyten- und Monozytenwerte prä/post Filter sind als Boxplot Diagramm über den 2-stündigen Apheresezeitraum aufgezeigt. Nach 60 min wurde der 2. Filter angeschlossen. Die Diagramme veranschaulichen eine vergleichbare Effektivität beider Filter.

#### **4.10. Sicherheit**

Bei Verwendung eines extrakorporalen Blutkreislaufs besteht die Gefahr der extravasalen Gerinnungsaktivierung mit Thrombozytenverbrauch. Durch adäquate Antikoagulation mit Heparin soll dieser Effekt möglichst vermieden werden. In dieser Studie wurde die Thrombozytenzahl als Sicherheitsmarker herangezogen (Normbereich  $150 - 400 \times 10^3/\mu\text{l}$ ). Zu Beginn, nach 20, 40, 60, 80, 100 und 120 min wurde daher die Thrombozytenzahl bestimmt. Der Median zu Beginn lag bei 306,5 G/l und erreichte zum Ende der Apherese einen Median bei 265 G/l. Die Werte zu den jeweiligen Zeitpunkten sind Tabelle 10 zu

entnehmen. Zur grafischen Veranschaulichung ein Vergleich von Start- zu End-Werten in Abbildung 16 und Abbildung 17. Der Abfall zeigt ein Signifikanzniveau von  $p < 0,001$ . Klinisch konnten keine Blutungskomplikationen erfasst werden. Insgesamt lag unter allen erfassten Thrombozytenwerten lediglich einer mit  $139 \times 10^3/\mu\text{l}$  unterhalb des Normbereichs.

**Verlauf der Thrombozyten in G/l**

Zeitpunkt in min	0	20	40	60	80	100	120
<b>Minimum</b>	167	150	152	152	163	156	139
<b>25% Perzentile</b>	240,75	232,00	219,00	227,25	219,50	219,00	225,00
<b>Median</b>	306,50	292,00	289,00	283,00	279,00	273,50	265,00
<b>75% Perzentile</b>	435,75	391,50	348,00	364,25	347,50	327,75	339,00
<b>Maximum</b>	682	596	532	538	522	495	488

Tabelle 10: Verlauf der Thrombozyten

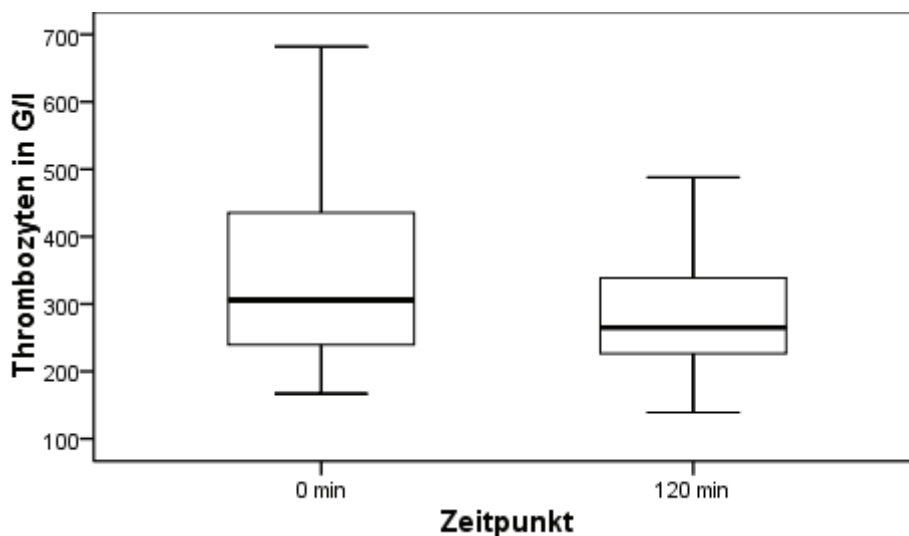


Abbildung 16: Boxplot Thrombozyten Start/Ende

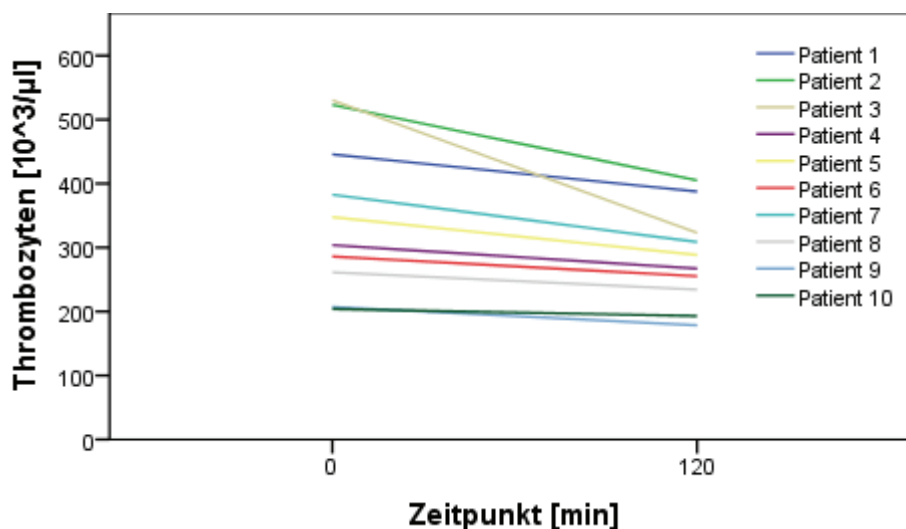


Abbildung 17: Verlauf der Thrombozyten-Zahl im Median bei den einzelnen Patienten während der Apherese

Bei einem extrakorporalen Kreislauf kann ebenfalls eine Hämolyse im Schlauchsystem oder in den Filter auftreten. Die Hämoglobinwerte (Normbereich 12,0 – 16,2 g/dl) wurden daher zu Beginn, nach 20, 40, 60, 80, 100 und 120 min analog zu den Thrombozytenwerten gemessen. Vor Beginn der Apherese lag der Median des Hämoglobinwertes bei 11,5 mg/dl und nach Beendigung der Apherese bei 10,9 mg/dl (vgl. Tabelle 11, Abbildung 18 und Abbildung 19). Die sehr niedrigen Minimalwerte des Hb nach 80 und 100 min traten bei Patient Nummer 2 auf. Nach 120 min lag der Hb-Wert bei 7,1 g/dl (Ausgangswert 7,8 g/dl). Wir gehen bei den beiden erniedrigten Werten von einer Fehlmessung aus, die eventuell durch ein Anspülen der Blutentnahmekanüle mit Kochsalzlösung geschuldet ist. Auch hier lag das Signifikanzniveau für den Abfall bei  $p < 0,001$ .

**Verlauf des Hämoglobin in mg/dl**

Zeitpunkt in min	0	20	40	60	80	100	120
<b>Minimum</b>	8,1	7,5	6,9	7,4	5,5	4,9	7,1
<b>25% Perzentile</b>	10,225	9,850	9,900	9,775	9,700	9,800	9,800
<b>Median</b>	11,500	11,000	11,000	10,950	10,800	10,900	10,900
<b>75% Perzentile</b>	12,875	12,125	12,100	12,200	11,800	12,000	12,100
<b>Maximum</b>	14,1	13,3	13,3	13,5	13,3	13,1	13,2

Tabelle 11: Verlauf des Hämoglobin

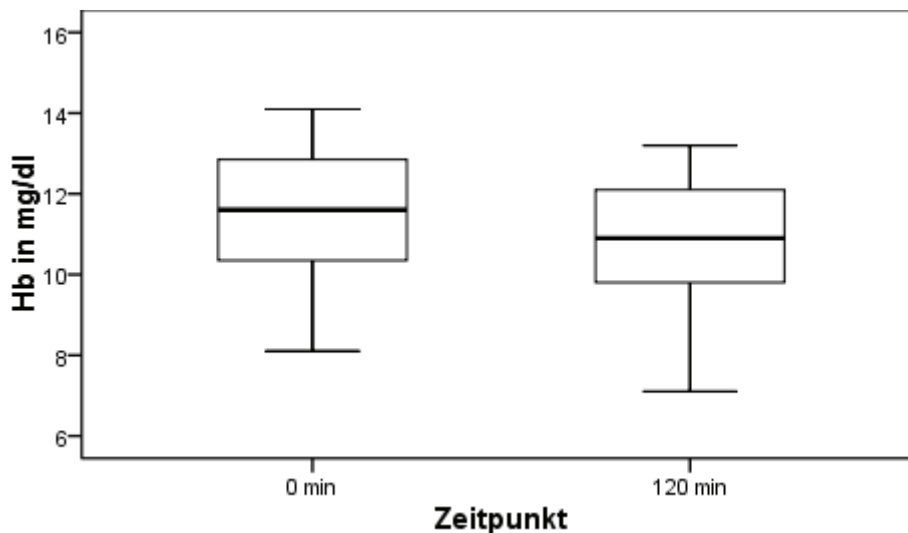


Abbildung 18: Boxplot Hämoglobin Start/Ende

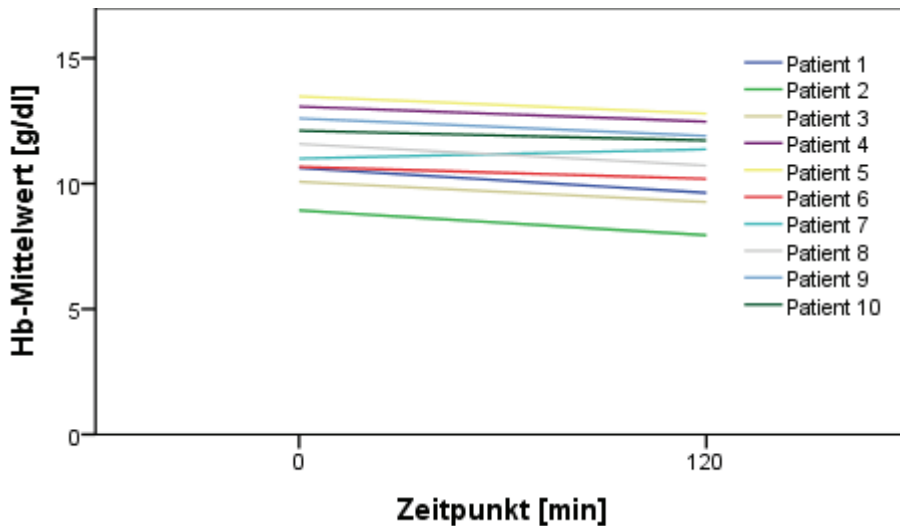


Abbildung 19: Verlauf des Hämoglobin-Wertes im Median bei den einzelnen Patienten während der Apheresen

#### **4.11. Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

Ein Patient entschied sich, seine Teilnahme an der Studie nach der achten Apherese zu beenden, da er zu diesem Zeitpunkt bereits in Remission gelangt war. Einige Tage nach seiner achten Apherese musste er, bei vorbestehender progressiver systemischer Cholangitis, wegen einer akuten Cholangitis stationär aufgenommen werden. Diese Krankenhauseinweisung wurde dem lokalen Ethikkomitee sowie Sponsor und Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gemeldet. Dieses schwerwiegende unerwünschte Ereignis wurde nicht mit der Studie in Verbindung gebracht und der Patient erholte sich vollständig. Des Weiteren zeigten sich bei drei weiteren Patienten milde Nebenwirkungen wie temporäre Kopfschmerzen, Schwindel und leichte Übelkeit.

#### **4.12. Anschlussbeobachtung**

Vier Wochen nach der letzten Apherese zeigten drei der vier Patienten, die in Remission gelangt waren, immer noch einen klinischen Aktivitätsindex  $\leq 4$  Punkten. Ein Patient erreichte aufgrund wiederaufgetretener Arthralgien einen Wert von 7 Punkten. Im Median betrug die Dauer der symptomfreien Zeit in der Gruppe der Patienten, die in Remission gelangt waren, sechs Wochen. Von den drei Patienten, die lediglich ein Ansprechen ohne Remission auf die Therapie zeigten, hatten zwei Patienten vier Wochen nach der letzten Apherese immer noch einen klinischen Aktivitätsindex, der im Vergleich zum Ausgangswert um mindestens 3 Punkte verringert war. Ein Patient erlitt bereits zwei

Wochen nach der letzten Apherese ein Rezidiv und wurde zum Zeitpunkt der Anschlussbeobachtung nach vier Wochen bereits mit Ciclosporin behandelt. Die mediane Dauer bis zum nächsten Rezidiv in der Gruppe der Patienten, die ein Ansprechen ohne Remission erzielten, lag bei 16 Wochen (vgl. Tabelle 12).

KAI Start	KAI letzte Apherese	KAI 4 Wochen nach letzter Apherese	Wochen nach der letzten Apherese bis zum Rezidiv	Rezidivtherapie
<b>Patienten, die Remission erlangten</b>				
8	4	7	4 Wochen nach der letzten Apherese wurde wegen Gelenkschmerzen die Prednisolondosis erhöht und eine Therapie mit Methotrexat begonnen	
9	1	4	4 Wochen nach der letzten Apherese wurde wegen rektalen Tenesmen und Blut im Stuhl eine Therapie mit Azathioprin begonnen.	
9	1	2	8	Ciclosporin
8	4	4	20	Eskalation der Prednisolontherapie
<b>Patienten, die ein Ansprechen ohne Remission erlangten</b>				
14	6	7	16	Mesalazin- und Budesonideinläufe
12	9	6	20	Mesalazineinläufe und Beginn einer Therapie mit Methotrexat
13	8	6	2	Ciclosporin, Kolektomie 10 Monate nach der letzten Apherese
<b>Patienten, die kein Ansprechen zeigten</b>				
17	17	17	Anhaltende Aktivität	
9	Drop out nach 4. Apherese		Kolektomie nach 4. Apherese	
10	10	7	Anhaltende Aktivität	

Tabelle 12: Anschlussbeobachtung klinischer Aktivitätsindex

## **5. Diskussion**

Zum Einsatz der Granulozyten-/Monozytenapherese bei Colitis ulcerosa existieren viele unkontrollierte Daten mit erfolgversprechenden Ansprechraten. Hanai et al. [21] zeigten an 69 Patienten mit einem steroidabhängigen Verlauf einer Colitis ulcerosa und einem KAI  $\geq 5$  Punkten eine Überlegenheit der Granulozyten-/Monozytenapherese gegenüber einer Dosiserhöhung von Prednisolon hinsichtlich der Induktion einer Remission. 83% der Granulozyten-/Monozytenapherese-Gruppe waren nach zwölf Wochen in Remission, verglichen mit 65% in der Gruppe, bei der die Prednisolondosis erhöht worden war. Hibi et al. [25] zeigten an 656 Patienten eine Remission in 71,1% der Fälle. Hier wurden ebenfalls Patienten mit einem KAI  $\geq 5$  Punkten eingeschlossen. Suzuki et al. konnten bei 85% einer Patientengruppe, die nicht mit Steroiden behandelt wurden eine Remission nachweisen, die bei 60% der in Remission gelangten Patienten auch nach acht Monaten fortbestand [69]. Bei einer 2004 von Yamamoto et al. veröffentlichten Studie erreichten 70% der eingeschlossenen Patienten eine klinische Remission [79].

Die Beurteilung der Ergebnisse dieser unkontrollierten Studie lässt allerdings keine definitiven Schlüsse zu. In den meisten Fällen bestand kein fester Behandlungsplan (Aphereseanzahl, -frequenz) und Änderungen der Begleitmedikation waren während des Studienzeitraums möglich. Des Weiteren wurden Patienten mit unterschiedlicher Colitisaktivität eingeschlossen.

Im Gegensatz dazu folgten Shimoyama et al. [64] einem Protokoll mit fünf Apheresen über fünf Wochen, während dem sie lediglich die Prednisolondosis ihrer 53 Patienten an die Krankheitsaktivität anpassten und senken konnten. Nach sieben Wochen zeigten 58,5% eine Remission oder ein Ansprechen. Diesen Studien ist gemein, dass in ihre Behandlung sowohl leicht als auch mittel und schwer erkrankte Patienten aufgenommen wurden.

Bislang ist die "richtige Dosis" mit der adäquaten Anzahl an Apheresesitzungen, die passende Frequenz und die optimale Dauer der einzelnen Sitzung entsprechend der Schwere der Colitis unklar. Sands et al. [60] publizierten mit ihrer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie ernüchternde Ergebnisse, deren Erfolgsquote weit unterhalb derer, der zuvor genannten Studien lag. Allerdings erbrachte die Granulozyten-/Monozytenapherese bei einer Subgruppe von kränkeren Patienten mit einem höheren Aktivitätsindex ein signifikant höheres Ansprechen. In vorliegender Studie wurde ein dosisintensiviertes Protokoll für moderate bis schwere Verläufe einer Colitis ulcerosa mit



Veranlassung von zwei Behandlungen pro Woche untersucht, sowie der Applikation von zwei Adsorbentien mit Wechsel der Adsorbentien nach einer Stunde Behandlungszeit. Ziel unserer Studie war es - in Anlehnung an die Sands Studie - ein dosisintensiviertes Aphereseverfahren bei moderatem bis schwerem Verlauf der Colitis hinsichtlich seiner klinischen und endoskopischen Aktivität zu untersuchen. Außerdem sollte diese Pilotstudie den „proof-of-principle“ erbringen, dass eine intensivierte Therapie Nutzen bringt, ohne dabei den Aspekt der Sicherheit zu gefährden und eine Grundlage für die Fallzahlplanung einer prospektiven, placebo-kontrollierten, randomisierten, doppelblinden Cross-over-Folgestudie liefern.

Das Konzept einer dosisintensivierten Apherese wurde bereits in anderen Studien mit unterschiedlichen Ansatzpunkten untersucht. Einen möglichen Parameter, mit dem die Dosis verändert werden kann, stellt die Apheresehäufigkeit dar. Sakuraba et al. verglichen den Effekt einer intensivierten Granulozyten-/Monozytenapherese, bei der die Patienten die ersten sechs Apheresen in zwei Wochen erhielten und anschließend vier Apheresen in vier Wochen, mit einem Protokoll, nach dem die Patienten mit zehn wöchentlichen Apheresen behandelt wurden. Eine Woche nach Therapieabschluss erreichten 80% der intensiviert behandelten Gruppe (Gruppe 1) Remission und 66,7% der wöchentlich behandelten Gruppe (Gruppe 2). Das Ergebnis wies bei einer Gruppengröße von jeweils 15 Patienten keine statistische Signifikanz auf. Die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten der Remission hingegen war statistisch signifikant und betrug bei Gruppe 1 10,7 Tage und bei Gruppe 2 27,2 Tage [57].

Ein signifikant schnelleres und besseres Ansprechen zeigte sich auch in einer Studie, die zehn wöchentlich durchgeführte Apheresen mit zehn Apheresen verglich, die über den gesamten Behandlungszeitraum zwei mal pro Woche durchgeführt wurden [55]. Hierbei erreichten 71,2% der 73 intensiviert behandelten Patienten nach einer durchschnittlichen Dauer von 14,9 Tagen Remission, verglichen mit 54,0% der 76 wöchentlich behandelten Patienten nach einer durchschnittlichen Dauer von 28,1 Tagen. Beide Ergebnisse waren statistisch als signifikant anzusehen.

Andererseits zeigte ein Vergleich von einem Therapieschema mit fünf Apheresen, die wöchentlich durchgeführt wurden kein signifikant schlechteres Ergebnis als ein Schema mit zehn Apheresen, bei dem zu Beginn zwei mal wöchentlich behandelt wurde [10].

Eine weitere Methode der Dosisintensivierung stellt die Menge des behandelten Blutvolumens dar, wie in einer Studie von Kanke et al. untersucht wurde [27]. Er beschreibt

in dieser Studie, dass zwei Apheresen pro Woche oder eine 90-minütige Behandlungseinheit einer wöchentlichen Apherese oder einer 60-minütigen Behandlungseinheit überlegen waren.

In unserer Studie waren der klinische Aktivitätsindex nach Rachmilewitz mit einem Median von 4 Punkten und die Blutsenkungsgeschwindigkeit mit einem Median von 30/63 mm bei der achten Apherese am niedrigsten (Abbildung 7 und Abbildung 10). Das CRP war bei der fünften Apherese am niedrigsten (Median vom 0,4 md/dl) (Abbildung 4). Außer dem IBDQ, der seinen Höchstwert nach der neunten Apherese erreichte (Median von 153 Punkten) (Abbildung 8), besserte sich weder der klinische Aktivitätsindex nach Rachmilewitz noch ein Entzündungsparameter nach der achten Apherese. Die neunte und zehnte Apherese zogen in dieser Studie somit keine erkennbare Besserung der Erkrankung nach sich. Wissend um die Limitationen dieser Studie wie die geringe Fallzahl, die unizentrische Durchführung und die fehlende Placebogruppe scheint entsprechend unserer eigenen Daten eine Mehrung der Anzahl über acht Apheresen in diesem Intensitätsgrad hinaus an keinen zusätzlichen Erfolg geknüpft zu sein.

Nach 20 min Behandlungszeit zeigte sich eine Abnahme der Granulozyten im Blutkreislauf um 20 Prozent. Nach 60 min Behandlungszeit waren die Granulozyten wieder etwa auf Ausgangsniveau angestiegen ohne während der zweiten Behandlungsstunde mit dem zweiten Filter erneut abzufallen. Dies ist verwunderlich, da beide Filter eine ähnliche Eliminationskapazität aufweisen. Diese beträgt nach 20 min bei jedem Filter etwa 20% und nach 60 min bei beiden Filtern etwa 40 %. Demnach wäre ein stetiger Abfall der Granulozyten mit einem steileren Abfall nach 20 Minuten auch bei Benutzung des zweiten Filters zu erwarten. Das Ausbleiben dieses Effekts ist möglicherweise durch die Neurekrutierung von Granulozyten aus anderen Kompartimenten wie z.B. Epithel oder Knochenmark zu erklären. Dieser kontinuierliche Nachschub an Granulozyten könnte zum einen erklären, warum die Granulozytenzahlen im Blut nahezu konstant bleiben, obwohl nur etwa 80% bzw. 60% den Filter zu den Messzeitpunkten nach 20 bzw. 60 min je Filter passieren und dies bei nahezu identischer Eliminationskapazität der beiden Filter und zum anderen die Hypothese unterstützen, dass der Einsatz eines zweiten Filters einen therapeutische Zugewinn erbringen kann. Unter der Prämisse, dass hauptsächlich aktivierte Granulozyten an den Filtern adsorbieren, scheint es sich bei den rekrutierten Zellen um bereits aktivierte Granulozyten zu handeln, da sonst der Anteil an adsorbierten Zellen in der zweiten Stunde sinken müsste. Würden diese Zellen aus dem

Entzündungsgebiet rekrutiert, könnte das ein Anhaltspunkt für einen Funktionsmechanismus der Granulozyten-/Monozytenapherese sein. Für zukünftige Studien wäre es daher interessant zu untersuchen, ob es sich bei den rekrutierten Granulozyten um native handelt oder um aktivierte, die Fcγ- und Komplementrezeptoren auf ihrer Oberfläche tragen.

Die Monozyten erreichten ihr Minimum erst nach 40 min Apheresezeit und stiegen während der gesamten Einzelbehandlung nicht mehr auf ihren Ausgangswert. Möglich wäre, dass hier die Rekrutierung früher beginnt, sich aber langsamer entwickelt und nicht den nötigen Umfang erreicht, um alle während der Apherese entzogenen Monozyten zeitgerecht zu ersetzen.

Betrachtet man die Effektivität der Filter, so sieht man, dass die Menge an gefilterten Granulozyten und Monozyten mit der Dauer der Filterlaufzeit zunimmt. Auch ein verlängerter Einsatz eines Filters könnte eine Form der Dosisintensivierung darstellen. Unterstützt wird diese These durch die Daten von Kanke et al. [27], welche zeigten, dass eine 90-minütige Behandlung einer 60-minütigen Behandlung überlegen ist. Fraglich ist allerdings, ob eine 120-minütige Behandlung mit einem Filter auch einer 120-minütigen Behandlung mit zwei Filtern á 60 min überlegen ist oder ob der erste Filter nach z.B. 80 min vollständig gesättigt ist und man so nur das Risiko von Komplikationen erhöht (z.B. Aktivierung des Gerinnungssystems im Filtersystem), ohne einen Effektzugewinn zu erzielen. Hierzu müsste wiederum in anderen Studien untersucht werden, ab wann der Filter an Leistung verliert, indem man bei längerer Filterlaufzeit regelmäßig Blut „prä Filter“ und „post Filter“ abnimmt und die Granulozyten- und Monozytenwerte vor und nach dem Filter vergleicht.

Das ermutigende Ergebnis hinsichtlich des klinischen Ansprechens in dieser Studie wurde durch eine fehlende Verbesserung des endoskopischen Aktivitätsindex nach Rachmilewitz nicht bestätigt. In diese Studie wurden Patienten eingeschlossen, die mit einem klinischen Aktivitätsindex von  $\geq 8$  Punkten (vier Patienten  $\geq 11$  Punkten) einen höheren Wert aufwiesen als in anderen Studien zur Granulozyten-/Monozytenapherese bei steroidrefraktärer Colitis ulcerosa [30]. Im Median erreichten die Patienten zu Beginn der Studie einen klinischen Aktivitätsindex von 9 Punkten und einen endoskopischen Aktivitätsindex von 10 Punkten.

Im Gegensatz zu den endoskopischen Ergebnissen zeigte sich bei dem Calprotektin im

Stuhl durchaus eine Veränderung. Während das Calprotektin bei Patienten, die eine Remission erreichten im Verlauf sank, blieb es bei den Patienten, die lediglich ein Ansprechen erreichten, gleich. Eine Erhöhung wurde bei den Patienten beobachtet, die keine Veränderung oder eine Verschlechterung erfuhren. Calprotektin korreliert mit der intestinalen Entzündungsaktivität und dem endoskopischen Aktivitätsindex und fungiert als Surrogatparameter bei der Voraussage eines Rezidivs der Colitis ulcerosa [7; 61]. Die abnehmenden Calprotektinspiegel könnten bei Patienten mit Remission die mukosale Heilung anzeigen und einem Sinken des endoskopischen Aktivitätsindex vorausgehen. Eventuell braucht die Regeneration des endoskopischen Aspektes bei reduzierter intestinaler Entzündungsaktivität mehr Zeit, um sich in einem niedrigeren endoskopischen Aktivitätsindex zu manifestieren. Es ist nicht auszuschließen, dass die Ergebnisse des endoskopischen Aktivitätsindex besser ausgefallen wären, wenn die Zeitspanne zwischen letzter Apherese und Rektoskopie höher gewählt worden wäre. Als nicht placebokontrollierte Studie an einer begrenzten Anzahl an Patienten unterliegen die Ergebnisse dieser Studie natürlich einer gewissen Limitation. Die Verbesserung der Punktzahl im klinischen Aktivitätsindex könnte auch einem Placeboeffekt geschuldet sein, der in Studien mit bis zu 30% angegeben wird [45].

Aufgrund der zeitlichen Limitation der rezidivfreien Zeit sowohl bei Patienten mit klinischer Remission wie auch bei klinischem Ansprechen gehen wir davon aus, diesen Effekt auf die Apheresebehandlung zurückführen zu können. Zum Einsatz der Rezidivprophylaxe und Remissionserhaltung gibt es u.a. folgende Literatur.

2008 veröffentlichten Maiden et al. ihre Ergebnisse hinsichtlich der Reduzierung von Rezidivraten bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen durch die Granulozyten-/Monozytenapherese [38]. Diese wurden an Patienten durchgeführt, die symptomfrei waren, allerdings aufgrund ihrer Calprotektinspiegel im Stuhl ein hohes Rezidivrisiko aufwiesen. Nach sechs Monaten befanden sich in der Therapiegruppe immer noch 72,4% der Patienten in Remission, verglichen mit 32,3% in der Kontrollgruppe ( $P=0,0004$ ). Allerdings wurde hier mit fünf Apheresen behandelt, die wöchentlich durchgeführt wurden. Somit entspricht die hier verwendete Rezidivprophylaxe eher der sonst durchgeführten Induktionstherapie. Sakuraba et al. verglichen die Remissionserhaltung durch die Granulozyten-/Monozytenapherese mit der durch Mercaptopurin. Es zeigten sich vergleichbare Ergebnisse, denen zufolge nach 24 Monaten 70,0% der Apheresepatienten weiterhin in Remission waren, verglichen mit 63,3% der Mercaptopurin-Gruppe ( $p=1,00$ ). Zur Remissionserhaltung wurde eine Apherese alle zwei

Wochen durchgeführt, welche gut toleriert wurde [56]. Mit einer Frequenz von einer Apherese pro Monat behandelten Fukunaga et al. [17] ihre Patienten in einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie, nachdem diese zehn wöchentliche Apheresen als Induktionstherapie erhalten hatten. Nach 48 Wochen lagen die Rezidivfreiheit für Apherese-, Scheinapherese- und Kontrollgruppe bei 40,0%, 9,1% und 18,2%. Ein statistisch signifikanter Unterschied stellte sich hierbei nicht heraus. Lediglich bei Patienten, die ihre Erhaltungstherapie mit einer Prednisolondosis unter 20 mg/d beginnen konnten, ergab sich ein signifikanter Unterschied zu Scheinapherese- ( $p < 0,03$ ) und Kontrollgruppe ( $p < 0,05$ ).

Die klinische Bedeutung der Granulozyten-/Monozytenapherese in der Behandlung der Colitis ulcerosa lässt sich bei der derzeitigen Studienlage nur schwer beurteilen. Sie wird sich anhand der Ergebnisse, die mit einer Antikörpertherapie erzielt werden können, messen lassen müssen.

Mit einer Ansprechrate von 70% in der vorliegenden Studie sind die Ergebnisse vergleichbar mit den Erfolgsraten, die etwa Rutgeerts et al. [54] für Infliximab veröffentlichten. In den zwei veröffentlichten Studien „Active Ulcerative Colitis Trials 1 and 2“ (ACT 1 und ACT 2) gelang ein Ansprechen in 61 – 69% der Fälle. In ACT 1 gelang bei einer 5 mg-Dosierung von Infliximab ein klinisches Ansprechen in 69% der Fälle gegenüber 61% in der 10 mg-Dosierungsgruppe und 37% in der Placebogruppe nach acht Wochen ( $p$  jeweils  $< 0,001$  gegenüber Placebo). In ACT 2 erreichten 64% der Patienten in der 5 mg-Dosierungsgruppe ein klinisches Ansprechen gegenüber 69% in der 10 mg-Dosierungsgruppe und 29% in der Placebogruppe (ebenfalls  $p$  jeweils  $< 0,001$  gegenüber Placebo).

In einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Multicenterstudie von Reinisch et al. [49] gelang unter der Therapie mit Adalimumab eine Remissionsinduktion in 18,5% der Fälle unter dem höher dosierten Regime, in 10,0% der Fälle unter dem niedriger dosierten Regime, verglichen mit einer Remissionsinduktion in 9,2% der Fälle unter Therapie mit einem Placebo.

Ähnliche Ergebnisse bezüglich der Remissionsinduktion zeigte auch eine Studie zu Golimumab von Sandborn et al. [58], bei der zwei Dosierungsschemata von Golimumab mit einer Placebothherapie verglichen wurden. Nach sechs Wochen erreichten in der Gruppe mit dem höheren Dosierungsschema 17,9% der Patienten eine klinische Remission, verglichen mit 17,8% der Patienten in der Gruppe der niedrigeren Dosierung. Beide Gruppen erzielten ein Signifikanzniveau  $p < 0,001$  gegenüber der Placebogruppe, die

nur in 6,4% der Fälle eine klinische Remission erreichte. Ein klinisches Ansprechen erreichten nach sechs Wochen 54,9% (hohe Dosierung), 51,0% (niedrige Dosierung) und 30,3% (Placebo) der Patienten.

Die Remissionsinduktion gelang in der hier vorliegenden Studie in 40% der Fälle.

Feagan et al. [16] zeigten für Vedolizumab ein klinisches Ansprechen in 47,1% der Fälle, verglichen mit 25,5% in der Placebogruppe ( $p < 0,001$ ) und das Erreichen einer klinischen Remission in 16,9% der Fälle unter Therapie mit Vedolizumab nach sechs Wochen, verglichen mit 5,4% in der Placebogruppe ( $p = 0,001$ ).

Die Ergebnisse liegen also durchaus im Bereich derer der Granulozyten-/Monozytenapherese in dieser Studie.

Unter ökonomischen Gesichtspunkten könnte ein Vorteil zugunsten der Granulozyten-/Monozytenapherese bestehen, da die Therapie mit Antikörpern derzeit einen nicht zu vernachlässigen Kostenfaktor darstellt. Um die Kosten für eine Antikörpertherapie zu berechnen, wurde im nachfolgenden Abschnitt für jede genannte Studie die Number-needed-to-treat (NNT) berechnet (Kehrwert der Differenz der Remissionsraten unter Antikörper bzw. Placebo) und mit den Kosten für das Medikament laut „Rote Liste 2015“ [52] multipliziert. Es wurde jeweils der günstigste Preis angenommen unter der Prämisse, dass keine Einzeldosen oder Anteile davon verworfen werden müssen, wie bei einigen Therapieschemata durchaus vorstellbar ist. Ein Problem, welches durch eine gute Patientenlogistik lösbar scheint. Nicht beachtet wurden Kosten für Infusionsbesteck und Spüllösungen, Überwachung während Medikamentengabe oder eventuell nötige Medikamentenspiegelkontrollen. Die Kostenangaben beziehen sich also lediglich auf das reine Medikament bei optimaler Ausnutzung der Packungsgrößen.

In den oben bereits genannten Studien ACT 1 und ACT 2 von Rutgeerts et al. [54] entstanden je nach Behandlungsschema und Evaluierungszeitpunkt Kosten zwischen 34.361,03 € - 293.214,12 € für die Therapie mit Infliximab. Die höchste Remissionsrate mit 38,8% wurde unter einem Therapieschema mit einer NNT von 4,2 für 41.233,24 € in ACT 1 erzielt. Dasselbe Schema erzielte in ACT 2 eine Remission in 33,9% der Fälle und erreichte ein NNT von 3,5 und somit die günstigsten Kosten von 34.361,03 €. Die bessere NNT bei geringerer Remissionsrate in ACT 2 im Vergleich zu ACT 1 ist mit der wesentlich niedrigeren Placebo-Remissionsrate in ACT 2 gegenüber ACT 1 erklärbar (vgl. Tabelle 13). Im Vergleich lassen sich mit Infliximab bessere Ergebnisse bei M. Crohn erzielen. Hier beschreiben Lemann et al. [33] Remissionsraten von bis zu 75%, wodurch sich eine NNT von 2,7 ergibt und die Therapiekosten für eine zusätzliche Remission bei 26.507,08 € liegen (vgl. Tabelle 14).

In der von Reinisch et al. [49] zu Adalimumab veröffentlichten Studie zeigt sich je nach Therapieschema eine Remissionsrate von 10,0% - 18,5% und somit eine NNT von 10,8 - 125. Dies ergibt Kosten von 75.331,58 € - 544.933,33 € für jede zusätzliche Remission durch die Therapie mit Adalimumab bei Colitis ulcerosa (vgl. Tabelle 13). Bei Adalimumab scheint im Gegensatz zu Infliximab die richtige Dosierung von höherer Bedeutung für einen Therapieerfolg zu sein. Dennoch zeigen sich auch für Adalimumab bessere Ergebnisse bei M. Crohn. In einer Studie von Hanauer et al. [22] konnten NNT von 4,2 - 16,7 berechnet werden bei Remissionsraten von 18 - 36% und dementsprechend Kosten von 21.710,14 € - 21.971,71 € pro zusätzlicher Remission bei M. Crohn (vgl. Tabelle 14).

Für Golimumab ergeben sich je nach Dosierung in der Studie von Sandborn et al. [58] Kosten in Höhe von 54.575,49 € - 107.910,62 € pro zusätzlicher Remission bei Ansprechraten von 17,8 - 17,9% und einer NNT von 8,7 bzw. 8,8 bei Colitis ulcerosa (vgl. Tabelle 13).

Feagan et al. [16] publizierten eine Studie zu Vedolizumab, in der eine Remission in 16,9% der Fälle, verglichen mit 5,4% unter Placebothherapie, erzielt werden konnte. Hierdurch ergibt sich eine NNT von 8,7 und dementsprechend Kosten in Höhe von 74.917,44 € pro zusätzlicher Remission durch die Therapie mit Vedolizumab bei Colitis ulcerosa (vgl. Tabelle 13). Zu erwähnen ist hier, dass etwa die Hälfte des Patientenkollektivs zuvor schon eine andere anti-TNF Therapie erhalten hatte und hierauf entweder kein Ansprechen zeigte oder einen sog. „loss of response“.

Zusätzlich sei noch die Therapie des M. Crohn mit Certolizumab erwähnt, durch die Sandborn et al. [59] eine Remission in 32% der Fälle gegenüber 25% unter Placebothherapie beobachten konnten. Entsprechend einer NNT von 14,3 beliefen sich so die Kosten für eine zusätzliche Remission durch Certolizumab auf 65.929,44 € (vgl. Tabelle 14).

Die Kosten für die Granulozyten-/Monozytenapherese mittels Immuloc®-Adsorber sind zum Zeitpunkt der Abgabe dieser Dissertation noch nicht sicher zu ermitteln, da ein Marktpreis bisher nicht veröffentlicht wurde. Der Vertrieb wird über Distributoren abgewickelt, die derzeit Einfluss auf die Vertriebspreise haben. Auch auf konkrete Anfrage wurde kein Preis genannt. Als vorläufiger Ersatz werden daher die Kosten für eine Behandlung mit der auf einem ähnlichen Funktionsprinzip beruhenden Granulozyten-/Monozytenapherese mittels Adacolumn®-Adsorber angeführt. Hierfür gibt Erhorn [15] die Gesamtkosten (Material-, Betriebs- und Personalkosten) mit 5.329,00 £ für 5 Apheresen an. Dies entspricht etwa 7.256,02 € (Stand Wechselkurs 02.09.2015) und somit 1.451,20 €

pro Apherese. Da nach vorliegenden Ergebnissen dieser Studie eine Remissionsinduktion acht Apheresen mit jeweils zwei Adsorbern beinhaltet, würden sich die Gesamtkosten auf  $16 \times 1.451,20 \text{ €} = \text{ca. } 23.219,26 \text{ €}$  belaufen, bzw. ein wenig darunter, unter der Prämisse, dass eine Apherese mit zwei Adsorbern weniger Kosten verursacht als zwei Apheresen mit jeweils einem Adsorber (etwa halbierte Kosten für Schlauchsysteme). Somit müsste die NNT im Vergleich zur Therapie mit Infliximab zwischen 1,5 und 12,6 liegen, um ebenbürtig zu sein. Dabei ist zu beachten, dass für Infliximab lediglich die reinen Medikamentenkosten berücksichtigt wurden.

Aufgrund ihrer geringen Nebenwirkungen und dem verglichen zu den Antikörper-Therapien ebenbürtigen Kosten besteht in der Granulozyten-/Monozytenapherese eine sinnvolle Alternative zur Remissionsinduktion, sofern weitere Studien vergleichbare Ergebnisse liefern.

Die Limitationen dieser Studie sind hinreichend bekannt (Niedrige Patientenzahl, weder placebokontrolliert noch doppelblind), weshalb nun die Ergebnisse in weiteren, doppelblinden, randomisierten und prospektiven Studien validiert werden müssen, um den Stellenwert der Granulozyten-/Monozytenapherese bei der Remissionsinduktion feststellen zu können. Sollten sich die Ergebnisse reproduzieren lassen, steht mit der Granulozyten-/Monozytenapherese eine kostengünstigere Alternative zu einigen Antikörpertherapien zur Verfügung, die bei geringen Nebenwirkungen ebenbürtige Ergebnisse hinsichtlich der Induktion einer klinischen Remission liefert.



Medikament (Studie) Dosierung	Dosierung	Remission Placebo	Remission Therapie	Evaluierungszeitpunkt	Absolute Risikoreduktion	NNT	Kosten pro zusätzlicher Remission (bei 70kg KG)[52]
Infliximab ACT1 [54]	3x5mg/kg KG	14,9%	38,8%	8 Wo nach 1. Gabe	23,9%	4,2	41 233,24€
	3x10mg/kg KG	14,9%	32,0%	8 Wo nach 1. Gabe	17,1%	5,8	113 882,27€
	5x5mg/kg KG	15,7%	33,9%	30 Wo nach 1. Gabe	18,2%	5,5	89 993,17€
	5x10mg/kg KG	15,7%	36,9%	30 Wo nach 1. Gabe	21,2%	4,7	153 806,51€
	8x5mg/kg KG	16,5%	34,7%	54 Wo nach 1. Gabe	18,2%	5,5	143 989,08€
	8x10mg/kg KG	16,5%	34,4%	54 Wo nach 1. Gabe	17,9%	5,6	293 214,12€
Infliximab ACT2 [54]	3x5mg/kg KG	5,7%	33,9%	8 Wo nach 1. Gabe	28,2%	3,5	34 361,03€
	3x10mg/kg KG	5,7%	27,5%	8 Wo nach 1. Gabe	21,8%	4,6	90 320,42€
	5x5mg/kg KG	10,6%	25,6%	30 Wo nach 1. Gabe	15,0%	6,7	109 628,05€
	5x10mg/kg KG	10,6%	35,8%	30 Wo nach 1. Gabe	25,2%	4,0	130 899,16€
Adalimumab [49]	1x80mg 3x40mg	9,2%	10,0%	8 Wo nach 1. Gabe	0,8%	125	544 933,33€
	1x160mg 1x80mg 2x40mg	9,2%	18,5%	8 Wo nach 1. Gabe	9,3%	10,8	75 331,58€
Golimumab PURSUIT-SC [58]	1x200mg 1x100mg	6,4%	17,8%	6 Wo nach 1. Gabe	11,4%	8,8	54 575,49€
	1x400mg 1x200mg	6,4%	17,9%	6 Wo nach 1. Gabe	11,5%	8,7	107 910,62€
Vedolizumab [16]	2x300mg	5,4%	16,9%	6 Wo nach 1. Gabe	11,5% (4.7%–18.3%)	8,7 (5,5– 21,3)	74 917,44€ (47 361,60€ - 183 418,56€)

Tabelle 13: Kosten pro zusätzlicher Remission durch Antikörpertherapie bei Colitits ulcerosa

Medikament (Studie) Dosierung	Dosierung	Remission Placebo	Remission Therapie	Evaluierungszeitpunkt	Absolute Risikoreduktion	NNT	Kosten pro zusätzlicher Remission (bei 70kg KG)[52]
Infliximab [33]	3x5mg/kg KG	38%	75%	12 Wo nach 1. Gabe	37%	2,7	26 507,08€
	3x5mg/kg KG	29%	57%	24 Wo nach 1. Gabe	28%	3,6	35 342,77€
	3x5mg/kg KG	22%	40%	52 Wo nach 1. Gabe	18%	5,6	54 977,65€
Adalimumab [22]	1x40mg 1x20mg	12%	18%	4 Wo nach 1. Gabe	6%	16,7	21 840,93€
	1x80mg 1x40mg	12%	24%	4 Wo nach 1. Gabe	12%	8,3	21 710,14€
	1x160mg 1x80mg	12%	36%	4 Wo nach 1. Gabe	24%	4,2	21 971,71€
Certolizumab [59]	3x400mg	25%	32%	6 Wo nach 1. Gabe	7%	14,3	65 929,44€

Tabelle 14: Kosten pro zusätzlicher Remission durch Antikörpertherapie bei M. Crohn

## **6. Zusammenfassung**

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Wirksamkeit eines intensivierten Regimes der Granulozyten-/Monozytenapherese bei Patienten mit moderater bis schwerer Colitis ulcerosa mit einem klinischen Aktivitätsindex  $\geq 8$  und einem endoskopischen Aktivitätsindex  $\geq 7$  Punkten. Primärer Endpunkt war die Besserung des klinischen und endoskopischen Aktivitätsindex nach Rachmilewitz. Die intensivierte Therapie bestand in maximal zehn Apheresen, die zweimal pro Woche mit einem Blutfluss von 30 ml/min durchgeführt worden sind. Bei jeder Apherese wurde zwei Stunden lang mit zwei seriell benutzbaren Filtern mit einer Filterlaufzeit von jeweils einer Stunde behandelt.

Kerndaten dieser Studie wurden bereits veröffentlicht [63].

Insgesamt nahmen zehn Patienten an der Studie teil. Acht von ihnen nahmen an allen zehn Apheresen teil, ein Patient beschloss die Therapie nach acht Apheresen bei bereits bestehender Remission zu beenden und ein Patient brach die Behandlung bei Verschlimmerung der Symptomatik nach der vierten Apherese ab. Vier Patienten erreichten eine Remission und drei ein klinisches Ansprechen. Der Median der Dauer der Remission bzw. des Ansprechens lag bei sechs bzw. 16 Wochen. Die Lebensqualität, gemessen mit dem „Inflammatory Bowel Disease Questionnaire“ (IBDQ) stieg im Median um 26 Punkte. Die Eliminationskapazitäten von erstem und zweitem Filter waren nahezu identisch. Es konnten keine schweren Nebenwirkungen mit der Behandlung in Zusammenhang gebracht werden. Die intensivierte Granulozyten-/Monozytenapherese führte somit bei 70% der untersuchten Patienten mit moderatem bis schwerem, chronisch aktivem Verlauf einer Colitis ulcerosa zu einem kurzfristigen Ansprechen. Die Indikation der Granulozyten-/Monozytenapherese in dieser Patientengruppe könnte damit in der Remissionsinduktion mit nachfolgender konservativer Leitlinientherapie, in der Steroideinsparung oder dem Ersatz von kostenintensiven Antikörpertherapien liegen. Bei Patienten mit OP-Notwendigkeit könnte die Granulozyten-/Monozytenapherese als überbrückende Therapie bis zur Operation denkbar sein, um so durch Dosisverringern von Steroiden und oder Immunsuppressiva die Rate an postoperativen Komplikationen zu senken.

## **7. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Stufentherapie der Colitis ulcerosa .....	13
Abbildung 2: CF 200 Hämoperfusionsmaschine .....	21
Abbildung 3: Immuloc®-Adsorber.....	21
Abbildung 4: Schematische Darstellung des Aphereseaufbaus .....	22
Abbildung 5: Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv .....	24
Abbildung 6: Ausdehnung im Patientenkollektiv.....	24
Abbildung 7: Median des klinischen Aktivitätsindex (KAI) aller 10 Patienten.....	26
Abbildung 8: Median des IBDQ aller 10 Patienten .....	28
Abbildung 9: Median des CRP aller 10 Patienten.....	29
Abbildung 10: Mediane Werte der BSG aller 10 Patienten.....	30
Abbildung 11: Die "prä Filter" Werte von Leukozyten, Granulozyten und Monozyten .....	32
Abbildung 12: Die "post Filter" Werte von Leukozyten, Granulozyten und Monozyten.....	33
Abbildung 13: Boxplot Leukozyten prä/post Filter .....	33
Abbildung 14: Boxplot Granulozyten prä/post Filter .....	34
Abbildung 15: Boxplot Monozyten prä/post Filter .....	34
Abbildung 16: Boxplot Thrombozyten Start/Ende .....	35
Abbildung 17: Verlauf der Thrombozyten-Zahl bei den einzelnen Patienten während der Apheresen .....	35
Abbildung 18: Boxplot Hämoglobin Start/Ende.....	36
Abbildung 19: Verlauf des Hämoglobin-Wertes bei den einzelnen Patienten während der Apheresen .....	37

## **8. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Die modifizierten Kriterien nach Truelove und Witts zur Einteilung der Krankheitsaktivität.....	4
Tabelle 2: Der klinische (KAI) und endoskopische Aktivitätsindex (EAI) nach Rachmilewitz [46]:.....	4
Tabelle 3: Einschlusskriterien .....	19
Tabelle 4: Ausschlusskriterien .....	20
Tabelle 5: Epidemiologische Daten und Patientengeschichte der Colitis ulcerosa.....	25
Tabelle 6: KAI-Werte nach Apherese .....	27
Tabelle 7: IBDQ-Werte nach Apherese .....	28
Tabelle 8: CRP-Werte nach Apherese in mg/dl .....	29
Tabelle 9: BSG in mm nach 1h und 2h, nach Apherese .....	30
Tabelle 10: Verlauf der Thrombozyten.....	35
Tabelle 11: Verlauf des Hämoglobin.....	36
Tabelle 12: Anschlussbeobachtung klinischer Aktivitätsindex .....	38
Tabelle 13: Kosten pro zusätzlicher Remission durch Antikörpertherapie bei Colitis ulcerosa .....	48
Tabelle 14: Kosten pro zusätzlicher Remission durch Antikörpertherapie bei M. Crohn....	49

## **9. Literaturverzeichnis**

- 1 Ardizzone, S.; Maconi, G.; Russo, A.; Imbesi, V.; Colombo, E.; Bianchi Porro, G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 55 (2006), 47–53
- 2 Blonski, W.; Lichtenstein, G. R. Safety of biologic therapy. *Inflamm Bowel Dis* 13 (2007), 769–796
- 3 Böcker, W.; Aguzzi, A. "Pathologie" Urban & Fischer, München [etc.], 2008
- 4 Bouma, G.; Strober, W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 3 (2003), 521–533
- 5 Brandes, J. W.; Lorenz-Meyer, H. Epidemiologic aspects of Crohn regional enterocolitis and ulcerative colitis in Marburg/Lahn (West Germany) between 1962 and 1975. *Z Gastroenterol* 21 (1983), 69–78
- 6 Chebli, L. A.; Chaves, L. D.; Pimentel, F. F.; Guerra, D. M.; Barros, R. M.; Gaburri, P. D.; Zanini, A.; Chebli, J. M. Azathioprine maintains long-term steroid-free remission through 3 years in patients with steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 16 (2010), 613–619
- 7 Costa, F.; Mumolo, M. G.; Ceccarelli, L.; Bellini, M.; Romano, M. R.; Sterpi, C., Ricchiuti, A.; Marchi, S.; Bottai, M. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 54 (2005), 364–368
- 8 Daiss, W.; Scheurlen, M.; Malchow, H. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the county of Tübingen (West Germany). *Scand J Gastroenterol Suppl* 170 (1989), 39–43; discussion 50–5
- 9 Danese, S.; Fiocchi, C. Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 365 (2011), 1713–1725
- 10 Dignass, A. U.; Eriksson, A.; Kilander, A.; Pukitis, A.; Rhodes, J. M.; Vavricka, S. Clinical trial: five or ten cycles of granulocyte-monocyte apheresis show equivalent efficacy and safety in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 31 (2010), 1286–1295
- 11 Dignass, A.; Preiss, J. C.; Aust, D. E.; Autschbach, F.; Ballauff, A.; Barretton, G.; Bokemeyer, B.; Fichtner-Feigl, S.; Hagel, S.; Herrlinger, K. R.; Jantschek, G.; Kroesen, A.; Kruis, W.; Kucharzik, T.; Langhorst, J.; Reinshagen, M.; Rogler, G.; Schleiermacher, D.; Schmidt, C.; Schreiber, S.; Schulze, H.; Stange, E.; Zeitz, M.; Hoffmann, J. C.; Stallmach, A. Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011. *Z Gastroenterol* 49 (2011), 1276–1341
- 12 Duerr, R. H.; Taylor, K. D.; Brant, S. R.; Rioux, J. D.; Silverberg, M. S.; Daly, M. J.; Steinhart, A.H.; Abraham, C.; Regueiro, M.; Griffiths, A.; Dassopoulos, T.; Bitton, A.; Yang, H.; Targan, S.; Datta, L. W.; Kistner, E. O.; Schumm, L. P.; Lee, A. T.; Gregersen, P. K.; Barmada, M. M.; Rotter, J. I.; Nicolae, D. L.; Cho, J. H. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 314 (2006), 1461–1463
- 13 Eaden, J.; Abrams, K.; Ekbom, A.; Jackson, E.; Mayberry, J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 14 (2000), 145–153
- 14 Early, D. S.; Ben-Menachem, T.; Decker, G. Anton; Evans, J. A.; Fanelli, R. D.; Fisher, D. A.; Fukami, N.; Hwang, J. H.; Jain, R.; Jue, T. L.; Khan, K. M.; Malpas, P. M.; Maple, J. T.; Sharaf, R. S.; Dornitz, J. A.; Cash, B. D. Appropriate use of GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 75 (2012), 1127–1131

- 15 Erhorn, S., 2011., Leukapheresis with Adacolumn® for Inflammatory Bowel Disease. Hg. v. North East Treatment Advisory Group. NHS Regional Drug & Therapeutics Centre (Newcastle). Online verfügbar unter <http://www.netag.nhs.uk/files/appraisal-reports/Adacolumn%20-%20NETAG%20appraisal%20report%20-Jan2011-%20-%20web%20version.pdf>, zuletzt geprüft am 02.09.2015
- 16 Feagan, B. G.; Rutgeerts, P.; Sands, B. E.; Hanauer, S.; Colombel, J. F.; Sandborn, W. J.; Van Assche, G.; Axler, J.; Kim, H. J.; Danese, S.; Fox, I.; Milch, C.; Sankoh, S.; Wyant, T.; Xu, J.; Parikh, A.; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 369 (2013), 699–710
- 17 Fukunaga, K.; Yokoyama, Y.; Kamokozuru, K.; Nagase, K.; Nakamura, S.; Miwa, H.; Matsumoto, T. Adsorptive granulocyte/monocyte apheresis for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: a prospective randomized, double blind, sham-controlled clinical trial. *Gut Liver* 6 (2012), 427–433
- 18 Geboes, K., Histopathology of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis., In: "Inflammatory bowel diseases", Satsangi, J. (Hg.), Churchill Livingstone, Edinburgh, New York, 2003, 255–276
- 19 Greenstein, A. J.; Janowitz, H. D.; Sachar, D. B. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)* 55 (1976), 401–412
- 20 Hanai, H.; Watanabe, F.; Takeuchi, K.; Iida, T.; Yamada, M.; Iwaoka, Y.; Saniabadi, A.; Matsushita, I.; Sato, Y.; Tozawa, K.; Arai, H.; Furuta, T.; Sugimoto, K.; Bjarnason, I. Leukocyte adsorptive apheresis for the treatment of active ulcerative colitis: a prospective, uncontrolled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 1 (2003), 28–35
- 21 Hanai, H.; Watanabe, F.; Yamada, M.; Sato, Y.; Takeuchi, K.; Iida, T.; Tozawa, K.; Tanaka, T.; Maruyama, Y.; Matsushita, I.; Iwaoka, Y.; Kikuch, K.; Saniabadi, A. R. Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis versus prednisolone in patients with corticosteroid-dependent moderately severe ulcerative colitis. *Digestion* 70 (2004), 36–44
- 22 Hanauer, S. B.; Sandborn, W. J.; Rutgeerts, P.; Fedorak, R. N.; Lukas, M.; MacIntosh, D.; Panaccione, R.; Wolf, D.; Pollack P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 130 (2006), 323-33; quiz 591
- 23 Herold, G. "Innere Medizin 2010. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis" Selbstverl, Köln, 2010
- 24 Herrlinger, K. R.; Dittmann, R.; Weitz, G.; Wehkamp, J.; Ludwig, D.; Schwab, M.; Stange, E. F.; Fellermann, K. Serum procalcitonin differentiates inflammatory bowel disease and self-limited colitis. *Inflamm Bowel Dis* 10 (2004), 229–233
- 25 Hibi, T.; Sameshima, Y.; Sekiguchi, Y.; Hisatome, Y.; Maruyama, F.; Moriwaki, K.; Shima, C.; Saniabadi, A. R.; Matsumoto, T. Treating ulcerative colitis by Adacolumn therapeutic leucocytapheresis: clinical efficacy and safety based on surveillance of 656 patients in 53 centres in Japan. *Dig Liver Dis* 41 (2009), 570–577
- 26 Huber, W.; Herrmann, G.; Schuster, T.; Phillip, V.; Saugel, B.; Schultheiss, C.; Hoellthaler, J.; Gaa, J.; Hartel, M.; Schmid, R. M.; Reindl W. Life-threatening complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a systematic analysis of admissions to an ICU during 18 years. *Dtsch Med Wochenschr* 135 (2010), 668–674

- 27 Kanke, K.; Nakano, M.; Hiraishi, H.; Terano, A. Clinical evaluation of granulocyte/monocyte apheresis therapy for active ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 36 (2004), 811–817
- 28 Khor, B.; Gardet, A.; Xavier, R. J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 474 (2011), 307–317
- 29 Kornbluth, A.; Sachar, D. B. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 99 (2004), 1371–1385
- 30 Kruis, W.; Dignass, A.; Steinhausen-Thiessen, E.; Morgenstern, J.; Mossner, J.; Schreiber, S.; Vecchi, M.; Malesci, A.; Reinshagen, M.; Löfberg R. Open label trial of granulocyte apheresis suggests therapeutic efficacy in chronically active steroid refractory ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 11 (2005), 7001–7006
- 31 Kuzela, L.; Vavrecka, A.; Prikazska, M.; Drugda, B.; Hronec, J.; Senkova, A.; Drugdova, M.; Oltman, M.; Novotna, T.; Brezina, M.; Kratky, A.; Kristufek P. Pulmonary complications in patients with inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 46 (1999), 1714–1719
- 32 Leighton, J. A.; Shen, B.; Baron, T. H.; Adler, D. G.; Davila, R.; Egan, J. V.; Faigel, D. O.; Gan, S. I.; Hirota, W. K.; Lichtenstein, D.; Qureshi, W. A.; Rajan, E.; Zuckerman, M. J.; VanGuilder, T.; Fanelli, R. D.; Standards of Practice Committee; American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 63 (2006), 558–565
- 33 Lémann, M.; Mary, J.Y.; Duclos, B.; Veyrac, M.; Dupas, J.L.; Delchier, J. C. ; Laharie, D.; Moreau, J.; Cadiot, G.; Picon, L.; Bourreille, A.; Sobahni, I.; Colombel, J. F.; Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 130 (2006), 1054–1061
- 34 Lennard-Jones, J. E.; Shivananda, S. 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 (1997), 353–359
- 35 Levine, J. S.; Burakoff, R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 7 (2011), 235–241
- 36 Loftus, E. V., JR Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 126 (2004), 1504–1517
- 37 Loftus, E. V., JR; Silverstein, M. D.; Sandborn, W. J.; Tremaine, W. J.; Harmsen, W. S.; Zinsmeister, A. R. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut* 46 (2000), 336–343
- 38 Maiden, L.; Takeuchi, K.; Baur, R.; Bjarnason, I.; O'Donohue, J.; Forgacs, I.; Chung-Faye, G.; Sanderson, J.; Bjarnason, I. Selective white cell apheresis reduces relapse rates in patients with IBD at significant risk of clinical relapse. *Inflamm Bowel Dis* 14 (2008), 1413–1418
- 39 Maloy, K. J.; Powrie, F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature* 474 (2011), 298–306
- 40 Norton, C.; Dibley, L. B.; Bassett, P. Faecal incontinence in inflammatory bowel disease: Associations and effect on quality of life. *J Crohns Colitis* (2012)



- 41 Oliver, J.; Rueda, B.; Lopez-Nevot, M. A.; Gomez-Garcia, M.; Martin, J. Replication of an association between IL23R gene polymorphism with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5 (2007), 977-81, 981.e1-2
- 42 Ott, C.; Obermeier, F.; Thiel, S.; Kemptner, D.; Bauer, A.; Schölmerich, J.; Rogler, G.; Timmer, A. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 20 (2008), 917-923
- 43 Papadakis, K. A.; Targan, S. R. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu. Rev. Med.* 51 (2000), 289-298
- 44 Prantera, C.; Davoli, M.; Lorenzetti, R.; Pallone, F.; Marcheggiano, A.; Iannoni, C.; Mariotti, S. Clinical and laboratory indicators of extent of ulcerative colitis. Serum C-reactive protein helps the most. *J Clin Gastroenterol* 10 (1988), 41-45
- 45 Probert, C. S. J.; Hearing, S. D.; Schreiber, S.; Kuhbacher, T.; Ghosh, S.; Arnott, I. D. R.; Forbes, A. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* 52 (2003), 998-1002
- 46 Rachmilewitz, D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 298 (1989), 82-86
- 47 Rao, S. S.; Holdsworth, C. D.; Read, N. W. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut* 29 (1988), 342-345
- 48 Reindl, W.; Schmid, R. M.; Huber, W. Cyclosporin A treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy: report of two cases. *Gut* 56 (2007), 1019
- 49 Reinisch, W.; Sandborn, W. J.; Hommes, D. W.; D'Haens, G.; Hanauer, S.; Schreiber, S.; Panaccione, R.; Fedorak, R. N.; Tighe, M. B.; Huang, B.; Kampman, W.; Lazar, A.; Thakkar, R. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 60 (2011), 780-787
- 50 Rodgers, A. D.; Cummins, A. G. CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 52 (2007), 2063-2068
- 51 Roseth, A. G.; Aadland, E.; Grzyb, K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 39 (2004), 1017-1020
- 52 Rote Liste Service GmbH "Rote Liste 2015. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschliesslich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte)" Rote Liste Service, Frankfurt/Main, 2015
- 53 Rothfuss, K. S.; Stange, E. F.; Herrlinger, K. R. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 12 (2006), 4819-4831
- 54 Rutgeerts, P.; Sandborn, W. J.; Feagan, B. G.; Reinisch, W.; Olson, A.; Johanns, J.; Travers, S.; Rachmilewitz, D.; Hanauer, S. B.; Lichtenstein, G. R.; de Villiers, W. J.; Present, D.; Sands, B. E.; Colombel, J. F. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* 353 (2005), 2462-2476
- 55 Sakuraba, A.; Motoya, S.; Watanabe, K.; Nishishita, M.; Kanke, K.; Matsui, T.; Suzuki, Y.; Oshima, T.; Kunisaki, R.; Matsumoto, T.; Hanai, H.; Fukunaga, K.; Yoshimura, N.; Chiba, T.; Funakoshi, S.; Aoyama, N.; Andoh, A.; Nakase, H.; Mizuta, Y.; Suzuki, R.; Akamatsu, T.; Iizuka, M.; Ashida, T.; Hibi, T. An open-label prospective randomized multicenter study shows very rapid remission of ulcerative colitis by intensive

granulocyte and monocyte adsorptive apheresis as compared with routine weekly treatment. *Am J Gastroenterol* 104 (2009), 2990–2995

- 56 Sakuraba, A.; Sato, T.; Morohoshi, Y.; Matsuoka, K.; Okamoto, S.; Inoue, N.; Takaishi, H.; Ogata, H.; Iwao, Y.; Hibi, T. Intermittent granulocyte and monocyte apheresis versus mercaptopurine for maintaining remission of ulcerative colitis: a pilot study. *Ther Apher Dial* 16 (2012), 213–218
- 57 Sakuraba, A.; Sato, T.; Naganuma, M.; Morohoshi, Y.; Matsuoka, K.; Inoue, N.; Takaishi, H.; Ogata, H.; Iwao, Y.; Hibi, T. A pilot open-labeled prospective randomized study between weekly and intensive treatment of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for active ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 43 (2008), 51–56
- 58 Sandborn, W. J.; Feagan, B. G.; Marano, C.; Zhang, H.; Strauss, R.; Johanns, J.; Adedokun, O. J.; Guzzo, C.; Colombel, J. F.; Reinisch, W.; Gibson, P. R.; Collins, J.; Järnerot, G.; Hibi, T.; Rutgeerts, P.; PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 146), 85–95
- 59 Sandborn, W. J.; Schreiber, S.; Feagan, B. G.; Rutgeerts, P.; Younes, Z. H.; Bloomfield, R.; Coteur, G.; Guzman, J. P.; D'Haens, G. R. Certolizumab pegol for active Crohn's disease: a placebo-controlled, randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9 (2011), 670-678.e3
- 60 Sands, B. E.; Sandborn, W. J.; Feagan, B.; Löfberg, R.; Hibi, T.; Wang, T.; Gustofson, L. M.; Wong, C. J.; Vandervoort, M. K.; Hanauer, S.; Adacolumn Study Group. A randomized, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 135 (2008), 400–409
- 61 Schoepfer, A. M.; Beglinger, C.; Straumann, A.; Trummler, M.; Renzulli, P.; Seibold, F. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis* 15 (2009), 1851–1858
- 62 Schoepfer, A. M.; Beglinger, C.; Straumann, A.; Trummler, M.; Renzulli, P.; Seibold, F. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis* 15 (2009), 1851–1858
- 63 Schultheiß, C.; Weischenberg, R.; Herrmann, A.; Haller, B.; Schmid, R. M.; Reindl, W.; Huber, W. Dose-intensified granulocyte-monocyte apheresis in therapy refractory ulcerative colitis. *Artif Organs* 39 (2015), 187–192
- 64 Shimoyama, T.; Sawada, K.; Hiwatashi, N.; Sawada, T.; Matsueda, K.; Munakata, A.; Asakura, H.; Tanaka, T.; Kasukawa, R.; Kimura, K.; Suzuki, Y.; Nagamachi, Y.; Muto, T.; Nagawa, H.; Iizuka, B.; Baba, S.; Nasu, M.; Kataoka, T.; Kashiwagi, N.; Saniabadi, A. R. Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: a multicenter study. *J Clin Apher* 16 (2001), 1–9
- 65 Shivananda, S.; Lennard-Jones, J.; Logan, R.; Fear, N.; Price, A.; Carpenter, L.; van Blankenstein, M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 39 (1996), 690–697
- 66 Silverberg, M. S.; Satsangi, J.; Ahmad, T.; Arnott, I.; Bernstein, C. N.; Brant, S. R.; Caprilli, R.; Colombel, J. F.; Gasche, C.; Geboes, K.; Jewell, D. P.; Karban, A.; Loftus, E. V. Jr.; Peña, A. S.; Riddell, R. H.; Sachar, D. B.; Schreiber, S.; Steinhart, A. H.; Targan, S. R.; Vermeire, S.; Warren, B. F. 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 (2005), 5–36

- 67 Sood, A.; Midha, V.; Sood, N.; Bhatia, A. S.; Avasthi, G. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India. *Gut* 52 (2003), 1587–1590
- 68 Stange, E. F.; Travis, S. P. L.; Vermeire, S.; Reinisch, W.; Geboes, K.; Barakauskiene, A.; Feakins, R.; Fléjou, J. F.; Herfarth, H.; Hommes, D. W.; Kupcinskis, L.; Lakatos, P. L.; Mantzaris, G. J.; Schreiber, S.; Villanacci, V.; Warren, B. F.; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2 (2008), 1–23
- 69 Suzuki, Y.; Yoshimura, N.; Saniabadi, A. R.; Saito, Y. Selective granulocyte and monocyte adsorptive apheresis as a first-line treatment for steroid naïve patients with active ulcerative colitis: a prospective uncontrolled study. *Dig. Dis. Sci.* 49 (2004), 565–571
- 70 Taurog, J. D.; Richardson, J. A.; Croft, J. T.; Simmons, W. A.; Zhou, M.; Fernandez-Sueiro, J. L.; Balish, E.; Hammer, R. E. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 180 (1994), 2359–2364
- 71 Thia, K. T.; Loftus, E. V., JR; Sandborn, W. J.; Yang, S.-K. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol* 103 (2008), 3167–3182
- 72 Timmer, A.; Goebell, H. Incidence of ulcerative colitis, 1980-1995--a prospective study in an urban population in Germany. *Z Gastroenterol* 37 (1999), 1079–1084
- 73 Timmer, A.; McDonald, J. W. D.; Tsoulis, D. J.; Macdonald, J. K. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 9 (2012), CD000478
- 74 Travis, S. P. L.; Stange, E. F.; Lémann, M.; Oresland, T.; Bemelman, W. A.; Chowers, Y.; Colombel, J. F.; D'Haens, G.; Ghosh, S.; Marteau, P.; Kruis, W.; Mortensen, N. J.; Penninckx, F.; Gassull, M.; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2 (2008), 24–62
- 75 Tremelling, M.; Cummings, F.; Fisher, S. A.; Mansfield, J.; Gwilliam, R.; Keniry, A.; Nimmo, E. R.; Drummond, H.; Onnie, C. M.; Prescott, N. J.; Sanderson, J.; Bredin, F.; Berzuini, C.; Forbes, A.; Lewis, C. M.; Cardon, L.; Deloukas, P.; Jewell, D.; Mathew, C. G.; Parkes, M.; Satsangi, J. IL23R variation determines susceptibility but not disease phenotype in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 132 (2007), 1657–1664
- 76 Tuelove, S. C.; WITTS, L. J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 2 (1955), 1041–1048
- 77 Tunc, B.; Filik, L.; Bilgic, F.; Arda, K.; Ulker, A. Pulmonary function tests, high-resolution computed tomography findings and inflammatory bowel disease. *Acta Gastroenterol Belg* 69 (2006), 255–260
- 78 Williams, J. G. Phagocytes, toxic oxygen metabolites and inflammatory bowel disease: implications for treatment. *Ann R Coll Surg Engl* 72 (1990), 253–262
- 79 Yamamoto, T.; Umegae, S.; Kitagawa, T.; Yasuda, Y.; Yamada, Y.; Takahashi, D.; Mukumoto, M.; Nishimura, N.; Yasue, K.; Matsumoto, K. Granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in the treatment of active distal ulcerative colitis: a prospective, pilot study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 20 (2004), 783–792

- 80 Yang, S.K.; Yun, S.; Kim, J.H.; Park, J. Yong; Kim, H. Y.; Kim, Y.H.; Chang, D. K.; Kim, J. S.; Song, I. S.; Park, J. B.; Park, E. R.; Kim, K. J.; Moon, G.; Yang, S. H. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study. *Inflamm Bowel Dis* 14 (2008), 542–549
- 81 Zahn, A.; Hinz, U.; Karner, M.; Ehehalt, R.; Stremmel, W. Health-related quality of life correlates with clinical and endoscopic activity indexes but not with demographic features in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 12 (2006), 1058–1067

## 10. Danksagung

Mein Dank geht an *Herrn Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid*, der als Leiter der II. Med. Klinik diese Arbeit erst möglich gemacht hat.

Mein größter Dank geht an *Herrn Prof. Dr. W. Huber* als Doktorvater, *Frau Dr. med. C. Schultheiß* als Betreuerin und *Sr. A. Herrmann* als Study Nurse und organisatorisches Multitalent.

Ihnen, *Herr Prof. Huber*, möchte ich für das in mich gesetzte Vertrauen, für Ihr Engagement, für Ihre Bereitschaft, Ihr unendliches Fachwissen zu teilen und für die zahlreichen motivierenden Gespräche danken.

Dir, liebe *[Dr. med.] Caro[iline Schultheiß]*, möchte ich besonders für Deine tolle und umfangreiche Betreuung vor, während und nach der Studie, für Deine ständige Präsenz, für Deine unerschöpfliche Geduld, was Fragen (schlaue und weniger schlaue) angeht, für Deine Zeit, die Du investiert hast und für Deine Art mit Patienten umzugehen, von der ich mir viel abgeschaut habe, danken!

Liebe *Andrea [Herrmann]*, Dir möchte ich insbesondere für Dein organisatorisches Talent, für Deine hervorragenden Fähigkeiten bei der Patientenkommunikation, für die zahllosen kleinen und lebenserleichternden Tricks und Kniffe rund um die Studie und Deine unverwüßlich positive Art danken!

Ich möchte an dieser Stelle auch allen Ärzten und Pflegekräften in Ambulanz und Endoskopie ganz herzlich danken, die uns so nett aufgenommen haben und deren Arbeitsablauf sicherlich das ein oder andere Mal durch diese Studie nicht unbedingt leichter wurde.

Meinen lieben Eltern, *Eva* und *Wolfgang Weischenberg*, möchte ich danken für Ihre unendliche Unterstützung in jeglicher Hinsicht und Ihre stets offenen Ohren, die geduldig alles ertragen haben, was ich Ihnen vortrug. Vielen Dank, dass Ihr immer da seid!

Und natürlich auch allen Freunden, ohne die der nötige Ausgleich einfach fehlen würde. Im Besonderen: *Ruth [Weber]* („Die Retterin der Südseeinsel“), *Max [Mühling]* („Den Leidensgenossen“) und *Beni [Mayer]* (Unsere Freundschaft darf jetzt sogar schon ins Kasino!).