

Technische Universität München

Fakultät für Medizin

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Prof. Dr. Roland M. Schmid)

Untersuchungen zur Granulozyten-Monozyten-Apherese in der Therapie der Colitis ulcerosa:

Zwischenanalyse einer prospektiven, placebokontrollierten und randomisierten
Doppelblindstudie nach 24 Patienten

Carolin Mareike Kölbl

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. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Roland M. Schmid

2. Priv.-Doz. Dr. Fabian Geisler

Die Dissertation wurde am 26.06.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.03.2021 angenommen.

IN MEMORIAM PROF. DR. WOLFGANG HUBER

Inhaltsverzeichnis

I.	Abbildungsverzeichnis	IV
II.	Tabellenverzeichnis	VII
III.	Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
1	Einleitung.....	1
1.1	Durchfallerkrankungen: ein Überblick.....	1
1.2	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Colitis ulcerosa und Morbus Crohn im Vergleich	1
1.3	Colitis ulcerosa	4
1.3.1	Epidemiologie	4
1.3.2	Pathogenese.....	6
1.3.2.1	Dendritische Zellen und die Störung der Toleranzentwicklung	7
1.3.2.2	Störungen der Barrierefunktion des Darmepithels	7
1.3.2.3	Typ-2-T-Helferzell-vermittelte Immunantwort.....	8
1.3.2.4	Interferon gamma induzierbares Protein 10.....	8
1.3.2.5	Weitere Antigene im Entzündungsprozess der CU.....	9
1.3.3	Klinik	9
1.3.4	Extraintestinale Manifestationen.....	10
1.3.5	Klassifikation nach Ausbreitungsmuster und Schweregradeinteilung	11
1.3.6	Verlaufsformen.....	12
1.3.7	Diagnostik	13
1.3.7.1	Anamnese und klinische Untersuchung	13
1.3.7.2	Labordiagnostik: Blut- und Stuhlanalyse	13
1.3.7.3	Endoskopie und Histologie	15
1.3.7.4	Weitere bildgebende Diagnostik.....	18
1.3.8	Therapie.....	19
1.3.8.1	Medikamentöse Stufentherapie	19
1.3.8.2	Chirurgische Therapie	25
1.3.8.3	Die Leukozytapherese: ein innovativer Therapieansatz.....	26
1.3.8.4	Problemstellung	33
2	Fragestellung und Zielsetzung: Zeigt sich die GMA in der Therapie der moderaten bis schweren CU gegenüber einer Scheinbehandlung überlegen? Erzielt sie vergleichbare Ergebnisse wie der Einsatz von Anti-TNF-alpha-Antikörpern bei Patienten selber Krankheits schwere? Lässt ihr Sicherheitsprofil ihren bedenkenlosen Einsatz zu? - Analyse zur Rechtfertigung ihrer Aufnahme in die Leitlinie zur Therapie der CU.....	34
3	Material und Methode	36
3.1	Studiendesign, Patientenkollektiv und Zeitrahmen	36
3.2	Zeitlicher Umfang für Studienteilnehmer	37

3.3	Erfassung der Krankheitsaktivität	38
3.3.1	Klinischer Aktivitätsindex nach Rachmilewitz	38
3.3.2	„Inflammatory Bowel Disease Questionnaire“ - Fragebogen zur Lebensqualität in deutscher Fassung	40
3.3.3	Endoskopischer Aktivitätsindex nach Rachmilewitz.....	41
3.3.4	Calprotectinkonzentration im Stuhl.....	41
3.4	Studieneinschluss	42
3.4.1	Erfassung des Status quo	42
3.4.2	Ein- und Ausschlusskriterien	43
3.4.2.1	Einschlusskriterien	43
3.4.2.2	Ausschlusskriterien	44
3.5	Behandlungsablauf und Follow-up	44
3.5.1	Material und Aufbau	45
3.5.2	Behandlungsablauf	47
3.5.2.1	Anschluss des Patienten und Start der Apherese-Behandlung.....	47
3.5.2.2	Datenerhebungen und Dokumentationspflichten während der Behandlung.	49
3.5.2.3	Laborentnahmen.....	50
3.5.2.4	Messung der „activated clotting time“	51
3.6	Follow up	52
3.7	Datenverwertung und -aufbereitung	53
4	Ergebnisse	55
4.1	Studienkollektiv	55
4.2	Blutflussrate und Blutvolumenumsatz	59
4.2.1	Blutflussrate	60
4.2.2	Blutvolumenumsatz.....	61
4.3	Klinischer Aktivitätsindex nach Rachmilewitz	63
4.3.1	Verum-Behandlung	63
4.3.2	Sham-Behandlung	65
4.3.3	Gruppenvergleich.....	67
4.4	Endoskopischer Aktivitätsindex nach Rachmilewitz	68
4.4.1	Verum-Behandlung	68
4.4.2	Sham-Behandlung	69
4.4.3	Gruppenvergleich.....	70
4.5	Therapieansprechen und Remissionsraten.....	71
4.5.1	Verum-Behandlung	71
4.5.2	Sham-Behandlung	72
4.5.3	Behandlungsgruppen im Vergleich.....	72

4.6	Entzündungsparameter: C-reaktives Protein, Blutsenkungsgeschwindigkeit und fäkales Calprotectin	74
4.6.1	C-reaktives Protein.....	74
4.6.2	Blutsenkungsgeschwindigkeit.....	78
4.6.3	Fäkales Calprotectin	83
4.7	Verbesserung der Lebensqualität gemessen an der Inflammatory Bowel Disease Questionnaire-Gesamtpunktzahl	85
4.8	Postinterventionelles Management der Begleitmedikation	88
4.9	Sicherheitsanalyse.....	90
4.9.1	Milde unerwünschte Ereignisse.....	91
4.9.2	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	93
5	Diskussion	95
5.1	Bewertung des Studiendesigns der GRACULA-Studie.....	96
5.2	Bewertung der Untersuchungsmethodik der GRACULA-Studie	98
5.3	Studienergebnisse und ihre zusammenfassende Bewertung im Kontext der Wissenschaft.....	100
5.3.1	Ergebnisse unter Verum- versus Sham-Behandlung innerhalb der GRACULA-Studie	100
5.3.2	Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der unverblindeten Pilotstudie.....	106
5.3.3	Vergleich mit Beobachtungen der kontrollierten Studie von Sawada et al., 2005	107
5.3.4	Vergleich mit Beobachtungen der kontrollierten Studie von Sands et al., 2008	109
5.3.5	Gegenüberstellung der Granulozyten-Monozyten-Apherese und der Anti-TNF-alpha-Antikörper als Therapieoptionen bei Patienten mit moderater bis schwerer Colitis ulcerosa.....	112
5.4	Ausblick	114
6	Zusammenfassung	117
7	Literaturverzeichnis.....	123
8	Anhang	135
9	Danksagung	160

I. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Medikamentöse Remissionsinduktion.</i>	24
<i>Abbildung 2: Medikamentöse Remissionserhaltung.</i>	25
<i>Abbildung 3: Hämofiltrationsmaschine CF200 mit eingesetztem Schlauchsystem unter laufender Behandlung.</i>	45
<i>Abbildung 4: Immuloc®-Cytapheresis Adsorber IM1000 ("Immuloc®-Filter")(A), Tubing for Sham devices of granulocyte adsorber („Sham-Schlauch")(B).</i>	46
<i>Abbildung 5: Verteilung der Studienteilnehmer auf die Behandlungsgruppen gemäß Randomisierung.</i>	55
<i>Abbildung 6: Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv.</i>	55
<i>Abbildung 7: Geschlechterverteilung innerhalb der Verum-Gruppe.</i>	56
<i>Abbildung 8: Geschlechterverteilung innerhalb der Sham-Gruppe.</i>	56
<i>Abbildung 9: Raucherstatus der Patienten der Verum-Gruppe.</i>	57
<i>Abbildung 10: Raucherstatus der Patienten der Sham-Gruppe.</i>	57
<i>Abbildung 11: Krankheitsaktivität der Patienten der Verum-Gruppe.</i>	57
<i>Abbildung 12: Krankheitsaktivität der Patienten der Sham-Gruppe.</i>	57
<i>Abbildung 13: Begleitmedikation der Patienten der Verum-Gruppe.</i>	57
<i>Abbildung 14: Begleitmedikation der Patienten der Sham-Gruppe.</i>	57
<i>Abbildung 15: Durchschnittliche Blutflussrate (BFR) [ml/min] einer Apherese-Behandlung im Gesamtkollektiv sowie unter Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe) bzw. Scheinbehandlung (Sham-Gruppe) im Einzelnen.</i>	60
<i>Abbildung 16: Durchschnittlicher Blutvolumenumsatz [ml] einer Apherese-Behandlung im Gesamtkollektiv sowie unter Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe) bzw. Scheinbehandlung (Sham-Gruppe) im Einzelnen.</i>	62
<i>Abbildung 17: Durchschnittlicher Gesamtumsatzes an Blutvolumen [ml] nach acht Apherese-Behandlungen für einen einzelnen Patienten des Gesamtkollektivs sowie nach Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe) bzw. Scheinbehandlung (Sham-Gruppe) im Einzelnen.</i>	62
<i>Abbildung 18: Medianer Verlauf des klinischen Aktivitätsindex nach Rachmilewitz (KAI) (in Punkten) unter Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe).</i>	65
<i>Abbildung 19: Medianer Verlauf des klinischen Aktivitätsindex (KAI) (in Punkten) unter Scheinbehandlung (Sham-Gruppe).</i>	66

Abbildung 20: Gruppenvergleich der medianen Verläufe des klinischen Aktivitätsindex (KAI) (in Punkten) unter Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe) bzw. Scheinbehandlung (Sham-Gruppe).....	67
Abbildung 21: Entwicklung des endoskopischen Aktivitätsindex nach Rachmilewitz (EAI) (in Punkten) unter Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe).	69
Abbildung 22: Entwicklung des endoskopischen Aktivitätsindex nach Rachmilewitz (EAI) (in Punkten) unter Scheinbehandlung (Sham-Gruppe).	70
Abbildung 23: Medianer Verlauf des C-reaktiven Proteins (CRP) im Blut [mg/dl] von Patienten der Verum-Gruppe.....	75
Abbildung 24: Medianer Verlauf des C-reaktiven Proteins (CRP) im Blut [mg/dl] von Patienten der Sham-Gruppe.....	76
Abbildung 25: Gruppenvergleich der medianen Verläufe des C-reaktiven Proteins (CRP) im Blut [mg/dl] von Patienten unter Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe) bzw. Scheinbehandlung (Sham-Gruppe).	77
Abbildung 26: Medianer Verlauf der Blutsenkungsgeschwindigkeit nach einer Stunde (BSG-1) [mm] unter Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe).....	78
Abbildung 27: Medianer Verlauf der Blutsenkungsgeschwindigkeit nach zwei Stunden (BSG-2) [mm] unter Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe).....	79
Abbildung 28: Medianer Verlauf der Blutsenkungsgeschwindigkeit nach einer Stunde (BSG-1) [mm] unter Scheinbehandlung (Sham-Gruppe).	80
Abbildung 29: Medianer Verlauf der Blutsenkungsgeschwindigkeit nach zwei Stunden (BSG-2) [mm] unter Scheinbehandlung (Sham-Gruppe).	80
Abbildung 30: Gruppenvergleich der medianen Verläufe der Blutsenkungsgeschwindigkeit nach einer Stunde (BSG-1) [mm] unter Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe) bzw. Scheinbehandlung (Sham-Gruppe).	82
Abbildung 31: Gruppenvergleich der medianen Verläufe der Blutsenkungsgeschwindigkeit nach zwei Stunden (BSG-2) [mm] unter Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe) bzw. Scheinbehandlung (Sham-Gruppe).	82
Abbildung 32: Medianer Verlauf der Inflammatory Bowel Disease Questionnaire-Gesamtpunktzahl (IBDQ) (in Punkten) unter Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe).....	86
Abbildung 33: Medianer Verlauf der Inflammatory Bowel Disease Questionnaire-Gesamtpunktzahl (IBDQ) (in Punkten) unter Scheinbehandlung (Sham-Gruppe).....	87
Abbildung 34: Gruppenvergleich der medianen Verläufe der Inflammatory Bowel Disease Questionnaire-Gesamtpunktzahl (IBDQ) (in Punkten) von Patienten unter Granulozyten-Monozyten-Behandlung (Verum-Gruppe) bzw. Scheinbehandlung (Sham-Gruppe).	88

Abbildung 35: Postinterventionelle situationsgemäße Anpassung der Begleitmedikation im Gesamtkollektiv der GRACULA-Studie zum Zeitpunkt des Follow-up's.89

Abbildung 36: Situationsgerechte Dosiseinstellung der Begleitmedikation nach Abschluss der Behandlungsphase mit Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe) bzw. Scheinbehandlung (Sham-Gruppe) im Rahmen des Follow-up's im Gruppenvergleich.89

II. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Differentialdiagnose Colitis ulcerosa vs. Morbus Crohn: Eine Gegenüberstellung charakteristischer Befunde (Baumgart and Sandborn 2007), (Herold 2015), (Lockhart-Mummary and Morson 1960).....</i>	<i>3</i>
<i>Tabelle 2: Montreal-Klassifikation: Schweregradeinteilung der Colitis ulcerosa nach Satsangi, Silverberg et al., 2006.....</i>	<i>12</i>
<i>Tabelle 3: Klinischer Aktivitätsindex nach Rachmilewitz (KAI).</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 4: Endoskopischer Aktivitätsindex nach Rachmilewitz (EAI).</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 5: Einschlusskriterien der GRACULA-Studie.....</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 6: Ausschlusskriterien der GRACULA-Studie.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 7: Übersicht über die Laborentnahmen der GRACULA-Studie.....</i>	<i>51</i>
<i>Tabelle 8: Patientencharakteristika der Behandlungsgruppen zu Studieneinschluss inklusive demonstrierender Kreisdiagramme (Abbildung 7-14).</i>	<i>56</i>
<i>Tabelle 9: Demographische Daten der Behandlungsgruppen zu Studieneinschluss.....</i>	<i>58</i>
<i>Tabelle 10: Ausgangswerte der Entzündungsparameter der Behandlungsgruppen zu Studieneinschluss.</i>	<i>58</i>
<i>Tabelle 11: Therapieergebnisse nach Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe) bzw. Scheinbehandlung (Sham-Gruppe) im Gruppenvergleich.</i>	<i>73</i>
<i>Tabelle 12: Konzentration des fäkalen Calprotectins [mg/kg Stuhl] von Patienten unter Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe) im Studienverlauf.</i>	<i>83</i>
<i>Tabelle 13: Konzentration des fäkalen Calprotectins [mg/kg Stuhl] von Patienten unter Scheinbehandlung (Sham-Gruppe) im Studienverlauf.....</i>	<i>84</i>

III. Abkürzungsverzeichnis

5-ASA.....	5-Aminosalicylate
ACT.....	activated clotting time
AE.....	adverse event = mildes unerwünschtes Ereignis
aPTT.....	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
BFR.....	Blutflussrate
BSG.....	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BSG-1/2.....	Blutsenkungsgeschwindigkeit mit Ablesezeitpunkt nach einer bzw. zwei Stunden
CD.....	Cluster of differentiation
CED.....	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CI.....	Colitis indeterminata
CRP.....	C-reaktives Protein
CT.....	Computertomographie
CU.....	Colitis ulcerosa
EAI.....	endoskopischer Aktivitätsindex nach Rachmilewitz
ECCO.....	European Crohn's and Colitis Organisation
EIM.....	extraintestinale Manifestationen
EN.....	Erythema nodosum
FACS.....	Fluorescence-activated cell sorting (Durchflusszytometrie)
GIT.....	Gastrointestinaltrakt
GMA.....	Granulozyten-Monozyten-Apherese
i. v.....	intravenös
IBDQ.....	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (bzw. dessen Gesamtpunktzahl)
IL.....	Interleukin
INF.....	Interferon
IP-10.....	Interferon gamma induzierbares Protein 10
KAI.....	klinischer Aktivitätsindex nach Rachmilewitz
MC.....	Morbus Crohn
MRT.....	Magnetresonanztomographie
n.....	Anzahl
NF.....	nuclear factor
p.....	p-Wert
PG.....	Pyoderma gangraenosum
PSC.....	primär sklerosierende Cholangitis
SAE.....	severe adverse event = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TLR.....	Toll-like Rezeptor
TNF.....	Tumornekrosefaktor

1 Einleitung

1.1 Durchfallerkrankungen: ein Überblick

Störungen der Darmfunktion äußern sich häufig mit dem klinischen Bild einer Diarrhoe. Laut der DEGAM S1-Leitlinie 2013 ist Durchfall definiert als das Auftreten von wenigstens drei Stühlen ungeformter Konsistenz pro Tag, eines flüssigen Stuhls mit einem Wassergehalt von mehr als 75 % oder einer Masse von über 250 g (Sander and Gerlach, 2013). Dauer der Durchfallepisode, gemeinsames Auftreten mit anderen Symptomen in Symptomclustern sowie die Situationsabhängigkeit der Manifestation geben Hinweise auf die zugrundeliegende Ätiologie und lassen eine systematische Untergliederung der Durchfallerkrankungen zu. Für eine Einteilung anhand der Krankheitsdauer wird häufig ein Cut-off Wert von vier Wochen gewählt. Durchfallepisoden von bis zu vier Wochen bezeichnet man als akute Diarrhoen, alles darüber hinaus als chronische. (Schiller et al., 2017) Während akute Diarrhoen häufig durch bakterielle oder virale Infektionen bedingt sind und sich mit kurzer, oft selbstlimitierender Krankheitsdauer präsentieren, werden bei chronischen Verläufen nichtinfektiöse Ursache wahrscheinlicher (Schiller et al., 2014). Neben wichtigen Differentialdiagnosen, wie denen einer medikamenteninduzierten Diarrhoe, Nahrungsmittelunverträglichkeiten sowie endokrinen Störungen, muss man auch die Gruppe der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) als Ursache chronischer Diarrhoen in Betracht ziehen (Schiller et al., 2014). Hierzu zählt neben dem Morbus Crohn (MC) die Colitis ulcerosa (CU), eine bevorzugt das Colon betreffende chronisch anhaltende Entzündung des Darms. (Schiller et al., 2014), (Lockhart-Mummary, 1959)

1.2 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Colitis ulcerosa und Morbus Crohn im Vergleich

Die CED stellen eine Gruppe von Erkrankungen dar, die sich mit chronischen, in Schüben auftretenden Entzündungen des Gastrointestinaltrakts (GIT) manifestieren. Als ihre zwei Hauptvertreter sind die CU und der MC (Synonyme: Ileitis terminalis, Enteritis regionalis, Enterocolitis regionalis) zu nennen. Ist die Diagnose einer CED gestellt, aufgrund fehlender charakteristischer Kriterien jedoch keine eindeutige Zuordnung dieser zu einer der genannten Hauptformen möglich, wird die Diagnose einer Colitis indeterminata (CI) konstatiert. Dabei gilt es zu beachten, dass man diese bei Anspruch auf Präzision vom Ausdruck der unklassifizierbaren Colitis abgrenzen

muss, da dieser fälschlicherweise oft synonym Verwendung findet. Fehlen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der CED eindeutige histologische oder anderweitige Kriterien für die Zuordnung zu einer der zwei Hauptformen der CED, handelt es sich um eine Colitis unklarer Klassifizierung. Die Diagnose CI hingegen bedarf der Ausschöpfung des gesamten diagnostischen Spektrums inklusive Kolektomie mit nachfolgender Untersuchung des Resektats. Erlaubt selbst die Aufarbeitung des Kolektomiepräparates durch den Pathologen keine eindeutige Zuordnung des Subtypen, dann erst darf die Diagnose einer CI gestellt werden. (Dignass et al., 2011), (Satsangi et al., 2006)

Die Ätiologie der CED ist noch nicht vollends aufgeklärt. Ursächlich in Verdacht steht eine sich unterhaltende und unangemessen starke Immunaktivität im Bereich der Darmmukosa, welche sich als Folge einer Störung der Barrierefunktion des Darmepithels und der Immunzellen selbst zu entwickeln scheint. (Podolsky, 2002)

Klinisch äußern sich die CED häufig durch ein wiederkehrendes Auftreten von Bauchschmerzen in Kombination mit vermehrten Durchfällen. Zur Diagnosesicherung und weiteren Differenzierung des Subtypen, kommen neben Anamnese und körperlicher Untersuchung weitere diagnostische Mittel, wie bildgebende Diagnostik, Laborbestimmungen und die Endoskopie, zum Einsatz. Erst die Zusammenschau aller erhobenen Untersuchungsbefunde ermöglicht eine differenzierte Diagnosestellung. Nicht immer gelingt die eindeutige Unterscheidung einer CU und eines MC. Beiden Erkrankungsbildern werden jedoch für sie charakteristische Kriterien zugesprochen, deren Nachweis einen entscheidenden Hinweis für ihre Differenzierung liefern kann. (North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology Nutrition et al., 2007)

Eine Übersicht über diese, gerade für eine der beiden CED charakteristischen Kriterien, die eine Abgrenzung der Subtypen mit großer Sicherheit zulassen, gibt die folgende Darstellung (siehe Tabelle 1):

Tabelle 1: Differentialdiagnose Colitis ulcerosa vs. Morbus Crohn: Eine Gegenüberstellung charakteristischer Befunde (Baumgart and Sandborn, 2007), (Herold, 2015), (Lockhart-Mummery and Morson, 1960). GIT= Gastrointestinaltrakt.

Differentialdiagnostische Kriterien	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn
Klinik		
Blutige Durchfälle, Schleimbeimengung	Häufig	Selten
Obstruktionen, Stenosen von Dünndarm oder Colon	Selten	Häufig
(Perianale) Fisteln, Fissuren	Nein	Häufig
Lokalisation und Ausbreitung		
Lokalisation	Colon	Gesamter GIT
Rektumbeteiligung	Immer	selten
Colonbeteiligung	-Bevorzugt Linksseitencolitis -Ausbreitung bis Pancolitis möglich	Gehäuft proximales Colon (Rechtsseitencolitis)
Ileumbeteiligung	Nein (Ausnahme: Backwash-Ileitis)	Bis 80%, häufig terminales Ileum
Ausbreitung	Kontinuierlich, von rektal nach proximal	Diskontinuierlich , segmentaler Befall („skip lesions“)
Histologie		
Tiefenausdehnung der Entzündung	Oberflächlich: Mukosa und Submukosa	Transmurale Entzündung
Gestörte Kryptenarchitektur	Ja	selten
Granulome	Nein	Ja

In der Therapie der CED greift man in erster Linie auf medikamentöse Behandlungsschienen zurück, die bei Bedarf durch operative Eingriffe ergänzt werden. Da der alleinige Einsatz medikamentöser Behandlungsansätze es nicht vermag eine Heilung der CED herbeizuführen, besteht das primäre Therapieziel in der Krankheitskontrolle. (Egan and Sandborn, 1998)

1.3 Colitis ulcerosa

Die CU stellt eine der zwei Hauptformen der CED dar (Dignass et al., 2011). Hauptmanifestationsort der Erkrankung ist das Colon. In selteneren Fällen zeigt sich ein weiteres Entzündungsareal im Bereich des Ileums. Charakteristischerweise breitet sich die Entzündung von rektal beginnend kontinuierlich nach oral aus und betrifft lediglich die oberflächlichen Schichten der Darmwand, d. h. die Mukosa und Teile der Submukosa. (Lockhart-Mummery, 1959) Ein für eine CU typisches Symptom ist das Auftreten gehäufter und blutiger Durchfälle. Diese treten häufig in Verbindung mit Tenesmen auf; bei schweren Episoden auch nachts. Unter der zu Hilfenahme weiterer Untersuchungsverfahren, wie der Endoskopie, Histologie und von Laborbestimmungen, lässt sich die klinische Verdachtsdiagnose einer CU erhärten. (Baumgart and Sandborn, 2007) Therapeutisch stehen verschiedene Substanzgruppen zur Verfügung, deren Auswahl sich nach Patient, Schwere und Ausbreitungsmaß der CU richtet (Baumgart, 2009). Hierunter sind - neben neuen Therapieansätzen im Rahmen von Studien - die konventionell verwendeten 5-Aminosalicylat (5-ASA)- Präparate, Glukokortikoide und Immunsuppressiva zu nennen. (Wan et al., 2014). Verschaffen medikamentöse Maßnahmen keine Besserung, kann ein operativer Eingriff, in Form einer Kolektomie, Abhilfe schaffen (Alves et al., 2014). Um das Spektrum der Behandlungsoptionen zu erweitern und ein solches operatives Eingreifen abzuwenden, stehen extrakorporale Aphereseverfahren als neue Therapieansätze im Interesse aktueller und der hier vorgestellten Studie.

1.3.1 Epidemiologie

Die Zusammenschau von Studien verschiedener Populationen, zu unterschiedlichen Zeitpunkten, lässt sowohl geographische Unterschiede als auch einen zeitlichen Wandel in den Inzidenzen und Prävalenzen der CED erkennen.

Shivananda S. et al. bekräftigten in ihrer Publikation 1996 die bereits in vorausgegangenen Studien deklarierte Existenz eines Nord-Süd-Gefälles in der Inzidenz der CED in Europa. Es kristallisierte sich ein Unterschied bezüglich der Neuerkrankungsrate in Nordeuropa verglichen mit Südeuropa heraus, wobei dieser geringer ausfiel, als vorangegangene Studien vermuten ließen. Insgesamt belief sich in Europa die Inzidenz der CU auf 10,4 pro 100 000 Einwohner in einem Alter von 15-64 Jahren. In den nördlichen Ländern ergaben sich hierbei um 40 % höhere alters- und geschlechtsadaptierte Inzidenzraten als in südlich gelegenen. Die höchste Inzidenzrate der CU wurde mit 24,5 pro 100 000 Einwohner in Island (Nordeuropa)

erhoben, die niedrigste hingegen im Süden Portugals (Südeuropa) mit 1,6 pro 100 000. (Shivananda et al., 1996) Zieht man weitere Studien als jeweilige Vertreter für Nord-, Mittel- und Südeuropa heran, lassen sich die von Shivananda S. et al. 1996 erhobenen Ergebnisse bezüglich der Existenz eines Nord-Süd-Gefälles im Auftreten der CU nur bedingt bestätigen. In Kopenhagen, Teil des nördlichen Europas, betrug die Inzidenz der CU im Zeitraum von 1962-1987 8,1 pro 100 000 Einwohner. Kürzere Intervalle separiert betrachtet, zeichnete sich ein Anstieg der Inzidenzen im Verlauf, von 6,9 (1962-1969) auf 9,2 pro 100 000 Einwohner (1980-1987), ab. Die Inzidenzrate der Oberpfalz, einer Region im Süden Deutschlands, lag mit 3,9 pro 100 000 entsprechend der Beobachtungen von Shivananda et al. niedriger als im nördlichen Kopenhagen; Spaniens Neuerkrankungsrate im Jahr 2010 hingegen glich mit 9,4 pro 100 000 Einwohner pro Jahr annähernd der nördlich erhobenen Rate der 1980er Jahre. In Anbetracht dieser Vergleiche ist kein Gefälle in den Inzidenzraten der CU von Nord nach Süd konstatierbar. (Langholz et al., 2009), (Ott et al., 2008), (Fernandez et al., 2015) Die aufgezeigte Varianz der Studienergebnisse könnte darin begründet liegen, dass die Inzidenzrate der CED in Südeuropa in den letzten Jahren einen Zuwachs erfuhr, während sie sich in Nordeuropa stabilisierte, woraus ein Angleich der Inzidenzen und die Abschwächung des Nord-Süd-Gefälles resultierte. Dieses Argument brachten Shivananda et al. bereits als Erklärung für den geringeren Unterschied der Inzidenzen in ihren Analysen verglichen mit denen ihrer Vorläufer an. (Shivananda et al., 1996) Auch der in den letzten 50 Jahren vernommene Anstieg der CED in den Industrienationen trug zu einem zeitlichen Wandel bei (Geary et al., 2006). Europa verlassend, zeigten sich in Nordamerika, repräsentiert durch die Staaten Canada und Minnesota, Inzidenzraten der CU von 11,8 bis 12,2 pro 100 000 Personen pro Jahr, welche mitunter zu den höchsten der Vereinigten Staaten zählten. Die Prävalenzen lagen bei 194 bis 286,3 pro 100 000 Einwohner. (Bernstein et al., 2006), (Shivashankar et al., 2017) Im Vergleich erbrachte eine prospektive Studie in Australien eine geringfügig niedrigere CU-Neuerkrankungsrate (11,2 pro 100 000 pro Jahr) (Wilson et al., 2010).

Canterbury, Neuseeland kam im Jahr 2004 auf eine altersadjustierte Inzidenz für eine CED von 25,2 pro 100 000 pro Jahr und 7,6 pro 100 000 pro Jahr speziell für eine CU, welche annähernd mit der mittleren Inzidenzrate Europas vergleichbar ist. Die Punktprävalenz für eine CU lag am 01.Juni.2005 bei 145,0 pro 100 000 Einwohner und entsprach der Häufigkeit anderer westlicher Regionen. (Geary et al., 2006)

In Asien zeigten sich, abhängig von Ort und Zeitpunkt der Erhebung, Inzidenzraten von 0,34-6,02 pro 100 000 Einwohner pro Jahr und Prävalenzen von 30,87-44,3 pro 100 000 Einwohner. Verglichen mit Nordeuropa, Amerika, Australien und Neuseeland präsentierte sich die CU in Asien zwar mit einer niedrigeren Inzidenz und Prävalenz, man konnte aber bereits einen signifikanten Anstieg der Inzidenzrate in den letzten Jahren verzeichnen. (Sood et al., 2003), (Yang et al., 2008)

Basierend auf den genannten Studien lässt sich zusammenfassend festhalten, dass sich in Abhängigkeit der geographischen und zeitlichen Gegebenheiten, weltweit eine deutliche Varianz der Inzidenzrate der CU, die sich auf einer Spanne von 0,34-24,5 Neuerkrankungen pro 100 000 pro Jahr bewegen, zu erkennen gibt. Das Alter bei Diagnosestellung einer CU liegt gemittelt um das 33. Lebensjahr. Die Prävalenz nimmt in Abhängigkeit von Ort und Zeit eine weite Spanne von 30,87-286,3 pro 100 000 Einwohner ein. (Shivananda et al., 1996), (Langholz et al., 2009), (Ott et al., 2008), (Fernandez et al., 2015), (Bernstein et al., 2006), (Shivashankar et al., 2017), (Wilson et al., 2010), (Gearry et al., 2006), (Sood et al., 2003), (Yang et al., 2008)

1.3.2 Pathogenese

Ursache und Entstehung der CU sind bis heute nicht vollends aufgeklärt. Sie beruhen auf einem komplexen Zusammenspiel vieler Faktoren.

Nachforschungen bezüglich immunologischer Prozesse und ihrer Mediatoren sowie die Ergründung der Regulation der Barrierefunktion des Darmepithels trugen zu einem besseren Verständnis der krankheitsauslösenden und -aufrechterhaltenden Mechanismen bei. Ein Circulus vitiosus scheint die Entzündung chronisch aufrecht zu erhalten. Beginnend mit dem Auftreten unspezifischer Entzündungen, die mit Schäden und einer Permeabilitätssteigerung der Darmschleimhaut einhergehen, folgt eine verstärkte Auseinandersetzung der mukosalen Immunzellen mit im Darmlumen befindlichen Bakterienantigenen und -toxinen, welche zur weiteren Schädigung der Darmschleimhaut und ihrer Integrität führen. Während bei einem Gesunden eine solche Entzündung der Darmschleimhaut in der Regel mit einer kontrollierten, zeitlich begrenzten Immunreaktion mit anschließender Heilung einhergeht, kommt es bei bestehender genetischer Suszeptibilität zu einer überschießenden, unkontrollierten und ungebremst anhaltenden Entzündungsreaktion. Ein Ungleichgewicht pro- und antiinflammatorischer Mechanismen scheint mit ursächlich für die Prädisposition zu einem solch unkontrollierten Entzündungsablauf und dessen Aufrechterhaltung zu sein. (Sartor, 1995)

Diese Arbeit greift im Nachfolgenden ein Spektrum bedeutender Schlüssel-moleküle und -mechanismen heraus, welches zum Verständnis der Pathogenese beiträgt und ihre Komplexität aufzeigt.

1.3.2.1 Dendritische Zellen und die Störung der Toleranzentwicklung

Genannt seien zum einen die dendritischen Zellen, die eine bedeutende Rolle in der Ausbildung der Toleranz des Immunsystems gegenüber der Darmflora des Menschen spielen. Laboruntersuchungen zeigten, dass an CU erkrankte Patienten, sowohl in Remission als auch im akuten Schub, eine verminderte Anzahl zirkulierender dendritischer Zellen im peripheren Blut im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe aufweisen. Der Abfall der zirkulierenden dendritischen Zellen im Rahmen einer aktiven CU erwies sich als signifikant und korrelierte mit dem Ausmaß der Krankheitsaktivität. Folge des Mangels dieser Zellen im Blut ist eine verminderte Toleranzentwicklung des Immunsystems gegenüber der physiologischen Darmflora, was Entzündungsprozesse und Gewebeschäden des Darms begünstigt und einen wichtigen Faktor in der Pathogenese der CED darstellt. (Baumgart et al., 2005)

1.3.2.2 Störungen der Barrierefunktion des Darmepithels

Neben Störungen in der Toleranzentwicklung, spielen Veränderungen auf Ebene des Epithels und dessen Barrierefunktion eine wichtige Rolle in der Entstehung der CU. Apoptosen einzelner epithelialer Zellen, Veränderungen in Epithelzellverbindungen, wie den tight-junctions, sowie Erosionen und Ulzerationen führen zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Darmwand und zu Störungen der epithelialen Barrierefunktion. (Gitter et al., 2001)

Eines der Schlüssel-moleküle in der Entstehung solcher Barriere-defekte ist das, von T-Helferzellen vom Typ 2 produzierte, Zytokin Interleukin (IL)-13. Im Rahmen einer CU wird dieses in großen Mengen von mononukleären Zellen der Lamina propria der Darmschleimhaut produziert. Dosisabhängig induziert es vermehrt Apoptosen in Epithelzellen und den verstärkten Einbau des tight-junction Proteins Claudin-2, welches zur Ausbildung von Poren in den Zellverbindungen führt. Folge sind Barriestörungen mit verstärkt ablaufenden Entzündungsreaktionen und Durchfällen, aufgrund des vermehrten Ionen- und Wasserverlusts in das Darmlumen. Hinzu kommt eine verlangsamte Regeneration des geschädigten Gewebes infolge des erhöhten IL-13 Spiegels. (Heller et al., 2005), (Heller et al., 2008)

1.3.2.3 Typ-2-T-Helferzell-vermittelte Immunantwort

Auch Untersuchungen zur Oxazolone-Colitis im Mausmodell, deren Eigenschaften und Zytokinprofil denen der CU im Menschen ähnelt, hatten bedeutende Auswirkungen auf die Weiterentwicklung des Verständnisses der Pathogenese der CU. Die durch eine rektale Instillation von Oxazolone ausgelöste Colitis im Mausmodell führte zu einer raschen Entwicklung einer Colitis im distalen Colon mit nachweisbaren Infiltrationen von bevorzugt neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten sowie klinischen Symptomen wie Diarrhoe und Gewichtsverlust. Die Entzündung präsentierte sich auf die oberflächliche Schleimhaut begrenzt und ging mit Epithelzellverlusten und der Neigung zur Ausbildung von Ulzerationen einher. Auch eine Abnahme von Muzin produzierenden Becherzellen und tubulären Drüsen war in der mikroskopischen Untersuchung des betroffenen Colonabschnitts der behandelten Mäuse zu erkennen. Vermittelt wurde dieser Entzündungsprozess von T-Helferzellen vom Typ 2. Nach Stimulation im betroffenen Gewebe, setzten diese eine große Menge der Entzündungsmediatoren IL-4 und IL-5 frei, welche die Entzündung der Darmwand begünstigten. Zusammengefasst ist festzuhalten, dass sich zwischen all den beobachteten mikroskopischen und makroskopischen Eigenschaften der Oxazolone-Colitis im Mausmodell und der im Menschen auftretenden chronischen Colitis, der CU, starke Parallelen ziehen ließen, die zum genaueren Verständnis der Pathogenese der CU des Menschen beitrugen. (Boirivant et al., 1998)

Daran anknüpfende Studien bestärkten, dass die CU auf einer atypischen Zell geleitete Immunantwort der Typ-2-T-Helferzellen beruht, welche durch nicht-klassische natürliche Killer-T-Zellen vermittelt wird. Das von ihnen in Übermaß produzierte Zytokin IL-13 verstärkt wiederum ihr eigenes zytotoxisches Potential, was in Kombination zur Entstehung von Epitheldefekten des Darms, einem Merkmal einer CU, führt. (Fuss et al., 2004)

1.3.2.4 Interferon gamma induzierbares Protein 10

Man erkannte eine Assoziation zwischen dem Interferon gamma induzierbaren Protein 10 (IP-10) und der Krankheitsaktivität der CU. Das IP-10 wird von Granulozyten und Monozyten der Lamina propria produziert. Sowohl die IP-10 produzierenden Zellen in der Colonmukosa als auch die Serumspiegel des IP-10 zeigten sich im Rahmen einer aktiven CU signifikant erhöht. Die Beobachtung einer Abnahme des Chemokins IP-10 nach Behandlung der aktiven CU mittels Granulozyten-Monozyten-Apherese (GMA) bestärkte dessen Korrelation zur Krankheitsaktivität der CU. (Lennard-Jones et al.,

1962) Die GMA filterte insbesondere die aktivierten, IP-10 produzierenden Granulozyten und Monozyten aus dem peripheren Blut des Patienten heraus. Zeigten die Patienten ein Therapieansprechen nach abgeschlossener GMA, so spiegelte sich dies in einem Abfall der Zahl IP-10 produzierender Zellen der Darmschleimhaut und der IP-10 Level im Blut wider, was auf einen Zusammenhang zwischen IP-10 Serumspiegel und Krankheitsaktivität schließen lässt. (Noguchi et al., 2007)

1.3.2.5 Weitere Antigene im Entzündungsprozess der CU

Eine Untersuchung von 56 an einer CU erkrankten Patienten und 56 Kontrollen zeigte einen Zusammenhang zwischen Expression des Toll-like Rezeptors (TLR) 4, des Antigens Cluster of differentiation (CD) 14 sowie des nuclear factors (NF) kappaBp65 und der Krankheitsaktivität der CU. Man konnte einen signifikanten Anstieg ihrer Expression in der Colonmukosa von Patienten mit aktiver CU verzeichnen und dessen positive Korrelation zum Ausmaß der klinischen Entzündungsaktivität aufzeigen. (Yu et al., 2011)

1.3.3 Klinik

Ein sich häufig zuerst manifestierendes und klassisches Symptom einer CU ist das Auftreten blutiger Durchfälle. Zu beachten ist, dass dies zwar ein sehr häufiges und charakteristisches Symptom einer CU darstellt, aber nicht obligat auftreten muss. Während die entzündlichen Irritationen im Bereich des distalen Colons zu den weitaus häufiger mit einer CU in Verbindung gebrachten Symptomen, wie beispielsweise häufiger Stuhlgang, plötzlicher Stuhldrang, Tenesmen und ein Gefühl von unvollständiger Darmentleerung nach Defäkation, führen, kann eine Mitbeteiligung des proximalen Colons eine Verlangsamung der Darmpassage bedingen. Mögliche Folge von Letztgenanntem ist ein Stuhl von geformter bis harter Konsistenz, bis hin zur Ausprägung einer Obstipation. In aller Regel treten bei diesen Patienten zusätzlich aber immer auch charakteristische Symptome wie Blut- und Schleimbeimengung des Stuhls, Tenesmen und das Gefühl einer unvollständigen Defäkation in Erscheinung. Daher ist es wichtig, nicht nur bei Anamnese von wiederholten Diarrhoen, sondern auch bei Vorstellung eines Patienten mit Obstipation und ansonsten passender Klinik, eine CU als mögliche Differentialdiagnose zu bedenken. Ein weiteres, den Verdacht auf eine CU lenkendes Symptom stellt das Auftreten nächtlicher Diarrhoen dar. Anzumerken ist, dass all die genannten Symptome bevorzugt im Rahmen der aktiven CU, d. h. in den Schubphasen, auftreten; im entzündungsfreien Intervall hingegen seltener oder gar nicht. (Rao et al., 1988)

1.3.4 Extraintestinale Manifestationen

Neben den geschilderten intestinalen Beschwerden, kann sich die Erkrankung im Verlauf mit weiteren außerhalb des Darms befindlichen Symptomen äußern. Solche, mit einer CED assoziierten Krankheitserscheinungen von Organen außerhalb des GIT's, bezeichnet man als extraintestinalen Manifestationen (EIM). Sie können sowohl im Rahmen einer CU als auch eines MC auftreten. Die Bandbreite der möglichen EIM ist groß und kann im Grunde genommen jedes Organ betreffen.

Am häufigsten betroffen sind Gelenke, Haut, Augen und Mund. Man bezeichnet sie als „Colitis-assoziierte“ EIM. Ihr Auftreten steht eng in Zusammenhang mit der Aktivität der Entzündung des Darms und den damit einhergehenden immunologischen Prozessen, wie sie im Rahmen einer CED auftreten. Deshalb führt eine erfolgreiche Therapie der aktiven CED oftmals auch zu einem Abflauen der EIM. Eine Malabsorption sowie Gallen- und Nierensteine als Ausdruck einer EIM sind besonders bei vorhandener Dünndarmbeteiligung zu beobachten. Als weitere „nicht spezifische EIM“ können sich eine Osteoporose, eine Leberbeteiligung, peptische Ulzera sowie eine Amyloidose entwickeln.

Als häufigste EIM sind Gelenkaffektionen (14,6-27 %) zu nennen. Sie manifestieren sich vornehmlich in Form peripherer Arthritiden, als Sakroiliitis oder ankylosierende Spondylarthritis. Die periphere Arthritis präsentiert sich bevorzugt als Monoarthritis, besonders im Bereich der unteren Extremitäten. Sie erwies sich in Studien in ihrem Auftreten als abhängig von der Entzündungsaktivität.

Am zweit häufigsten zeigen sich Hautmanifestationen (5,8-15 %), deren überwiegenden Anteil das Erythema nodosum (EN) und das Pyoderma gangraenosum (PG) ausmachen. Während sich das EN signifikant häufiger bei MC-Patienten zeigt, tritt das PG häufiger im Rahmen einer CU auf. Seltener ist eine Beteiligung der Augen (3,1-4 %) oder eine aphtösen Stomatitis (4-5,8 %). Keine dieser EIM zeigte in Studien eine Korrelation zum Ausmaß des Schweregrades der CED. (Greenstein et al., 1976), (Dekker-Saeys et al., 1978), (Farhi et al., 2008)

Das EN und okuläre Manifestationen betreffen gehäuft Frauen. Sie manifestieren sich bevorzugt zu Zeiten aktiver Entzündungsphasen der CED und rezidivieren in etwa 30 % der Fälle. Oft treten sie in Kombination mit einer Arthritis oder ankylosierenden Spondylarthritis auf. Am häufigsten drückt sich eine okuläre Beteiligung in Form einer Iritis, Episkleritis oder akute Uveitis aus. Gene der HLA-Region scheinen ursächlich für

die Entwicklung einer Uveitis, eines EN und einer Arthritis mit von Bedeutung zu sein; ihnen konnte man in Studien eine starke Assoziation nachweisen. (Orchard et al., 2002)

2001 veröffentlichten Bernstein C. N. et al. Ergebnisse zur Prävalenz der Iritis/Uveitis, der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC), der ankylosierenden Spondylarthritis sowie des PG und EN als EIM bei Patienten mit CED. In 6,2 % der Fälle trat mindestens eine der untersuchten EIM auf, in nur 0,3 % eine Mehrzahl davon. Entgegen der zuvor herangezogenen Studien, zeigten sich in dieser die Iritiden und Uveitiden als die häufigsten vorgefundenen EIM, welche gleichsam derer Beobachtungen auch hier bevorzugt bei weiblichen CU-Patientinnen (3,8 %) auftraten. Hingegen war eine PSC vermehrt bei Studienteilnehmern des männlichen Geschlechts (3 %) zu beobachten. (Bernstein et al., 2001)

1.3.5 Klassifikation nach Ausbreitungsmuster und Schweregradeinteilung

Charakteristisch für die CU ist ein rekto-sigmoidaler Entzündungsbeginn mit kontinuierlicher Ausbreitung nach oral im Krankheitsverlauf. Das Ausmaß der Ausbreitung variiert, wobei das Rektum in nahezu allen Fällen mitbetroffen ist. (Lockhart-Mummary, 1959) Die Montreal-Klassifikation unterscheidet drei Formen der CU anhand des Ausbreitungsmusters: Ist nur die Rektumschleimhaut betroffen spricht man von einer ulzerativen Proktitis (E1), bei weiterer Ausdehnung bis ins Sigmoid oder bis hin zur linken Colonflexur von einer Linksseitencolitis (E2). Erstreckt sich die Entzündung über den gesamten Dickdarm ist von einer ausgedehnten Colitis bzw. Pancolitis (E3) die Rede. Von Bedeutung ist diese Klassifikation in diese drei Subtypen, da sie über Applikationsweise und Ansprechen der medikamentösen Therapie entscheidet und zur Einschätzung des resultierenden Malignomrisikos beiträgt. (Satsangi et al., 2006), (Baumgart and Sandborn, 2007) Die höchste Aktivität zeigt die Entzündung zumeist in den weiter proximal gelegenen Bereichen ihrer Ausbreitung. Eine Besonderheit stellt der potentielle Mitbefall des Ileums dar, wie man ihn laut Lockhart-Mummary, 1959 in 10 % der Fälle beobachten kann. Eine solche sogenannte „backwash ileitis“ ist einer der Gründe, weshalb die Abgrenzung der CU von einer Ileitis terminalis (MC) oftmals erschwert ist. (Lockhart-Mummary, 1959), (Baumgart and Sandborn, 2007)

Neben der Klassifizierung der CU nach ihrem Befallsmuster, sieht die Montreal-Klassifikation auch eine Einteilung nach dem Schweregrad des auftretenden Schubes vor. Die Schweregradeinschätzung erfolgt durch Zuteilung zu einem der vier

vorgegebenen Schweregrade „S0-S3“. Während „S0“ einen asymptomatischen, d. h. einen in Remission befindlichen Verlauf beschreibt, stehen die Schweregrade „S1-S3“ für eine milde, moderate bis schwere Krankheitsaktivität.

Die zur Definition der Schweregrade einbezogenen Einteilungskriterien sind aus Tabelle 2 zu entnehmen:

Tabelle 2: Montreal-Klassifikation: Schweregradeinteilung der Colitis ulcerosa nach Satsangi, Silverberg et al., 2006.

CU = Colitis ulcerosa, Hb = Hämoglobinkonzentration, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit.

Montreal-Klassifikation: Schweregradeinteilung der Colitis ulcerosa		
Schweregrad		Definition
S0	Klinische Remission	<ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatisch
S1	Milde CU	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 4 Stühle/Tag (Blutbeimengung fakultativ) • keine systemische Beteiligung • unauffällige BSG
S2	Moderate CU	<ul style="list-style-type: none"> • > 4 Stühle/Tag und • minimale Anzeichen einer systemischen Beteiligung
S3	Schwere CU	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 6 blutige Stühle/Tag • Herzfrequenz ≥ 90/min. • Körpertemperatur $\geq 37,5^\circ\text{C}$ • Hb $< 10,5$ g/100 ml • und BSG ≥ 30 mm/h

1.3.6 Verlaufsformen

Mit 85 % verläuft der Großteil der CU chronisch-rezidivierend. Phasen vollständiger Beschwerdefreiheit („Remission“) werden von aktiven Entzündungsphasen („Schubphasen“) unterbrochen. In bis zu 10 % der Patienten folgt auf den ersten Krankheitsschub eine schubfreie Phase von mehreren Jahren bis zu einem nächsten Rückfall.

Gelingt kein vollständiges Abflauen der Krankheitsaktivität und persistieren die Beschwerden ununterbrochen in variabler Intensität, ist von einem chronisch-kontinuierlichem Verlauf (10 %) zu sprechen.

In selteneren Fällen (5 %) manifestiert sich die CU mit einem fulminanten, akuten Beginn, der mit plötzlich eintretenden Tenesmen und Durchfällen, Fieber und Schocksymptomatik einhergehen kann. Aufgrund des erhöhten Risikos für Komplikationen, wie ein toxisches Megacolon, eine Perforation oder eine Peritonitis, ist ein solcher akut fulminanter Verlauf mit einer Letalität von bis zu 30 % behaftet. (Herold, 2015)

1.3.7 Diagnostik

Im Prozess der Diagnosestellung der CU etablierte sich noch kein alleiniger Goldstandard. Während die Verdachtsdiagnose einer CU vorwiegend auf Basis anamnestisch erhobener klinischer Beobachtungen beruht, dienen die objektiven Untersuchungsbefunde aus Endoskopie, Histologie, laborchemischer Untersuchung und Bildgebung dazu diese zu erhärten und die Krankheitsaktivität und -ausdehnung einzuschätzen. Erst deren Zusammenschau erhöht die diagnostische Treffsicherheit und erlaubt eine endgültige Diagnosestellung. (Stange et al., 2008), (Baumgart and Sandborn, 2007), (Dejaco et al., 2003)

1.3.7.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung stellen die ersten Schritte im Prozess der Diagnosefindung dar. Die Erhebung der Krankengeschichte dient der Erfassung wegweisender Befunde einer CED und dem Ausschluss ihrer Differentialdiagnosen. Eine vollständige Anamnese sollte daher die folgenden Aspekte abdecken: Familien-, Medikamenten- und Reiseanamnese, Abklärung von Nahrungsmittelunverträglichkeiten und infektiösen Ursachen, Erhebung des Raucherstatus und der Sexualpraktiken sowie die Frage nach einer Appendektomie in der Vergangenheit. Der Ausschluss einer infektiösen und medikamenteninduzierten Colitis ist Voraussetzung für die Diagnosestellung einer CED.

Auch das Abklären extraintestinaler Manifestationen ist wichtiger Bestandteil der Anamnese und anschließenden klinischen Untersuchung. Besonders sind Gelenke, Haut, Mund und Augen auf eine systemische Mitbeteiligung zu prüfen.

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung sollte man zudem Allgemeinzustand, Vitalparameter, Körpergewicht und -größe erfragen und die abdominelle Untersuchung auf eine Inspektion des Analbereichs inklusive digital rektaler Untersuchung ausweiten. Neben Normabweichungen dieser Parameter in schweren Verläufen, können sie bei einem milden oder moderaten Ausmaß unauffällig imponieren. (Stange et al., 2008)

1.3.7.2 Labordiagnostik: Blut- und Stuhlanalyse

Die aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 empfiehlt in der initialen Labordiagnostik die Abnahme eines Blutbildes, der Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), der Transaminasen und Cholestaseparameter sowie die Abklärung von

Eisenhaushalt und Nierenfunktion. Man kann diese zur Einschätzung der Entzündungsaktivität, als Hinweis auf einhergehende Komplikationen und zum Monitoring des Therapieerfolgs heranziehen. (Dignass et al., 2011) Zur Abgrenzung einer CED von einer infektiös bedingten Colitis, kann die zusätzliche Bestimmung des Procalcitonins im Blut sinnvoll sein. Während die Procalcitoninlevel im Rahmen einer CED stets im Normalbereich liegen, weisen über die Norm erhöhte Serumspiegel auf ein infektiöses Geschehen hin. Eine Procalcitoninkonzentration von mehr als 0,4 ng/ml weist eine infektiöse Colitis mit einer Sensitivität von 92 % und einer Spezifität von 96 % nach. Damit behauptet es sich als geeigneter serologischer Marker zum Nachweis bakterieller Infektionen und deren Abgrenzung von einer CED. (Herrlinger et al., 2004) Weiterhin geben Studien Hinweise auf eine Korrelation zwischen Serum-Procalcitonin und Krankheitsaktivität der CU. Zwar zeigte sich, wie oben beschrieben, der Procalcitoninspiegel bei CED-Patienten stets im Referenzbereich, dennoch rangierte seine Höhe innerhalb von diesem in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität. Während kein signifikanter Unterschied in den Procalcitoninspiegeln von Gesunden und milder bis moderater CU bestand, so hob sich eine schwere CU durch einen signifikanten Anstieg des Procalcitonins innerhalb des Referenzbereiches ab. Die Ergebnisse dieser Studien lassen annehmen, dass das Procalcitonin einen geeigneteren und sogar besseren Marker zur Erkennung einer schweren CU darstellt als das CRP. (Herrlinger et al., 2004), (Koido et al., 2013)

Die Leitlinie spricht sich gegen den Einsatz einer routinemäßigen Bestimmung der perinukleären anti-neutrophilen cytoplasmatischen Antikörpern („pANCA“) als Screeningparameter für die Diagnose einer CU und der anti-Saccharomyces cerevisiae Antikörpern („ASCA“) für die Diagnose eines MC aus. Grund hierfür ist die in zahlreichen Studien nachgewiesene geringe Sensitivität dieser Antikörper in der Diagnose einer CED. Da sie jedoch eine hohe Spezifität aufweisen, können sie in Einzelfällen für die Diagnosestellung einer CU oder eines MC hilfreich sein. (Dignass et al., 2011), (Peeters et al., 2001), (Quinton et al., 1998), (Kiliç et al., 2004)

Ergibt sich der Verdacht auf eine CED, gehört zusätzlich auch die laborchemische und mikrobiologische Untersuchung einer Stuhlprobe zur Primärdiagnostik. Sie zielt zum einen auf den Ausschluss infektiöser Ursachen mit Hilfe der Testung auf häufige infektiöse Darmerreger, u. a. *Campylobacter* spp. und auf das *Clostridium difficile* Toxin A und B ab, zum anderen dient sie dem Nachweis einer bestehenden Entzündung des Darms und somit der Abgrenzung einer entzündlichen

Darmerkrankung zu funktionellen GIT-Beschwerden, welche durch das Fehlen organischer Korrelate, wie Entzündungszeichen, charakterisiert sind. (Dignass et al., 2011) Als geeignete im Stuhl messbare Entzündungsmarker erwiesen sich das fäkale Calprotectin und Laktoferrin, die Polymorphonuklear-Elastase („Granulozyten-Elastase“) sowie das S100A12-Protein. Die Level dieser fäkalen Entzündungsmarker steigen im Stuhl bei Vorhandensein einer Darmentzündung signifikant an. Darüber hinaus können sie Aufschluss über den Entzündungsgrad geben und somit zwischen aktiver und inaktiver Krankheitsphase unterscheiden. Schoepfer et al. stießen auf eine enge Korrelation zwischen der Höhe der Calprotectinkonzentration im Stuhl und der endoskopisch ermittelten Entzündungsaktivität und ihrer Schwere. Anhand seiner Konzentration konnte man zwischen inaktiver und aktiver sowie zwischen einer mild, moderat und stark aktiven CU unterscheiden. Dadurch kommt ihm sein Stellenwert als nützlicher, nichtinvasiver Marker zur Überwachung der Krankheitsaktivität der CU zu. Ein hervorzuhebender Vorteil all dieser Stuhluntersuchungen ist: Sie sind nicht invasiv! (Kaiser et al., 2007), (Caviglia et al., 2014), (Langhorst et al., 2008), (Schoepfer et al., 2009), (Schoepfer et al., 2013)

1.3.7.3 Endoskopie und Histologie

Der endoskopischen Untersuchung inklusive histologischer Materialgewinnung und -beurteilung kommt in der Diagnosestellung und Verlaufskontrolle der CU ebenso wie in der Krebsvorsorge betroffener Patienten eine Bedeutung zu.

Diagnostischer Stellenwert

Zur Bestätigung der klinisch gestellten Verdachtsdiagnose einer CU, erfolgt eine endoskopische Untersuchung des Darms samt Gewebeprobenentnahme. Im Rahmen der Primärdiagnostik wird die Spiegelung des gesamten Colons mitsamt des terminalen Ileums empfohlen. Aus allen Abschnitten des untersuchten Darms sind Stufenbiopsien zu entnehmen, deren histologische Untersuchung die Beurteilung des Ausbreitungsmusters und der Entzündungsaktivität und somit die Diagnosesicherung der CU, bei Ausschluss eines MC, ermöglicht. (Dignass et al., 2011), (Dejaco et al., 2003) Die Untersuchung der Schleimhaut auf ihre Verletzlichkeit, Blutungsneigung und das Vorhandensein von Ulzerationen lässt eine Einschätzung der Krankheitsschwere zu. (Stange et al., 2008) Besteht nach Ileokoloskopie Unsicherheit bezüglich der Abgrenzung der CU von einem MC, sollte mit Hilfe einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie inklusive Biopsieentnahme und einer magnetresonanztomographischen Bildgebung (MRT) auch der obere und mittlere GIT

auf einen Mitbefall untersuchen werden. Tritt im Verlauf Unsicherheit bezüglich der Diagnose einer CU auf, sind Endoskopie mitsamt histologischer Untersuchung zu wiederholen, um die gestellte Diagnose erneut auf ihre Richtigkeit zu prüfen, da sie im Verlauf der ersten fünf Jahre in etwa neun Prozent zu der eines MC berichtigt oder häufiger noch gar komplett verworfen werden muss. (Dignass et al., 2011), (Henriksen et al., 2006)

Im Mittelpunkt der histologischen Untersuchung stehen die Charakterisierung des Entzündungsinfiltrats nach dessen Art und Ausbreitung und die Untersuchung des Strukturaufbaus der Mukosa in den Gewebeproben der einzelnen Darmsegmente. Dies dient der Graduierung des Entzündungsausmaßes und der Rekonstruktion des Ausbreitungsmusters. Insbesondere Veränderungen der Kryptenarchitektur können für die Diagnosestellung einer CU wegweisend sein. Entsprechend des typischen makroskopischen Befallmusters, ist auch auf histologischer Ebene der Nachweis einer kontinuierlichen Ausbreitung von Entzündungsinfiltrat und Schleimhautveränderungen hinweisend auf das Vorliegen einer CU. Weitere, die Diagnose stützende mikroskopische Befunde sind eine diffuse Infiltration der gesamten Mukosa („transmural“) durch Entzündungszellen - mehrheitlich Lymphozyten und Plasmazellen - mit einhergehendem Becherzellverlust und einer Abnahme der Krypten in ihrer Anzahl und Tiefe. Im Anfangsstadium der CU ist oftmals alleine der Nachweis einer verstärkten Ansammlung von Plasmazellen in den basalen Anteilen der Mukosa einziger Wegweiser. All diese Veränderungen sind Ausdruck einer bestehenden chronischen Entzündung und können im Kontext mit den klinisch, labortechnisch und endoskopisch erworbenen Befunden zur Diagnosestellung einer CU beitragen. (Dignass et al., 2011)

In Zeiten der Remission zeigt sich, bis zum Beginn der Karzinomvorsorge, keine Notwendigkeit einer koloskopischen Untersuchung. Ist in der Phase eines Schubes eine erneute Evaluation des Entzündungsausmaßes notwendig, genügt hierfür zumeist eine Sigmoidoskopie. Hinsichtlich der Rechtfertigung einer vollständigen endoskopischen Untersuchung des Dickdarms bei schweren Schubverläufen stehen sich verschiedene Meinungen gegenüber. Invasive diagnostische Eingriffe, wie der einer Koloskopie, bergen Risiken für Komplikationen. Eine 2011 veröffentlichte Studie von Navaneethan et al. stellte ein signifikant erhöhtes Perforationsrisiko bei Durchführung einer Koloskopie bei bestehender CED im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe fest (Navaneethan et al., 2011). Nach kritischer Beurteilung der

Studienlage weisen auch die Leitlinien darauf hin, dass daher eine fulminant verlaufende Colitis eine relative Kontraindikation für die Durchführung einer kompletten Koloskopie darstellt. Nutzen und Risiko sind bei einer solchen Untersuchung stets abzuwägen. (Asge Standards of Practice Committee et al., 2012), (Denzer et al., 2015) Andere Studien konnten hingegen zeigen, dass in geübten Händen auch bei schweren Entzündungsverläufen kaum Komplikationen auftreten und sich ihre Durchführung besonders bei Schubepisoden mit therapierefraktärem Verlauf oder mit schwerem Ausmaß lohnt. Neben dem Ausschluss aufstrebender infektiöser Komplikationen, erlaube sie eine genauere Einschätzung von Krankheitsaktivität und Komplikationsrisiko des Schubes und helfe folglich in der Entscheidung über die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs zur Prävention schwerwiegender Komplikationen. Meist kann für diese Einschätzungen das Ausmaß der Untersuchung auf das einer Sigmoidoskopie beschränkt werden, wodurch sich das Komplikationsrisiko der Untersuchung weiter minimiert. (Dignass et al., 2011), (Carbonnel et al., 1994), (Alemayehu and Jarnerot, 1991), (Terheggen et al., 2008)

Karzinomvorsorge

Eine weitere Komplikation, die es mit Hilfe der Endoskopie frühzeitig zu erkennen und vermeiden gilt, ist die Entwicklung eines Colonkarzinoms. Patienten mit CU sind einem erhöhten Colonkarzinomrisiko ausgesetzt, das mit zunehmender Krankheitsdauer und Ausdehnung ansteigt. (Bernstein et al., 2001), (Broström et al., 2009), (Sugita et al., 1991) Daher empfiehlt die Leitlinie mit gewisser Latenz zum Symptombeginn regelmäßige Kontrollkoloskopien. Erstmalig soll eine solche Vorsorge spätestens acht Jahre nach Symptombeginn erfolgen. Das dabei vorgefundene Ausbreitungsmuster entscheidet über die Zeitspanne bis zu den nächsten Kontrollen. Besteht bereits eine Pancolitis, empfiehlt man von nun an regelmäßige Kontrollen im Abstand von höchstens zwei Jahren. Bei bestehender Linksseitencolitis oder Proktitis kann man den Beginn dieser ein- bis zweijährlich stattfindenden Vorsorgekoloskopien auf einen Zeitpunkt von etwa 15 Jahre nach Symptombeginn hinauszögern. (Dignass et al., 2011), (Asge Standards of Practice Committee et al., 2012) Eine Analyse einer der größten und langandauernden Überwachungsprogramme von CU-Patienten im Vereinigten Königreich, welche einen Betrachtungszeitraum von 40 Jahren einbezieht, unterstrich die Sinnhaftigkeit einer regelmäßigen koloskopischen Vorsorgeuntersuchung dieser Patienten. Zwar stieg durch sie die Inzidenzrate von Dysplasien in frühen Stadien aufgrund einer vorzeitigeren Erkennung an, sie erlaubte

aber eine engmaschigere Kontrolle von Hochrisikopatienten und ein früheres Eingreifen. Man konnte die Inzidenz fortgeschrittener Colonkarzinome durch diese Früherkennungsmaßnahme senken und folglich die Zahl nötiger Darmresektionen reduzieren. (Choi et al., 2015)

1.3.7.4 Weitere bildgebende Diagnostik

Der Einbezug einer ultraschallbasierten Bildgebung sowie schnittbildgebender Verfahren ist je nach Fragestellung sinnvoll. Sie können weitere Informationen liefern und die Diagnostik komplementieren.

Transabdominelle Sonographie

Ein preiswertes und in der Regel stets verfügbares diagnostisches Mittel stellt die Ultraschalluntersuchung dar. Ihr Vorteil: Sie ist transabdominell und damit nichtinvasiv durchführbar. Sie weist zwar lediglich eine geringe Spezifität in der Detektion einer CU vor, kann aber den Prozess der Diagnosestellung unterstützen, indem sie eine erste Einschätzung bezüglich des Vorhandenseins und der Lokalisation von Entzündungszeichen im Darm mit einer Sensitivität von bis zu 90 % zulässt. Sie findet daher zu Recht Anwendung in der Primärdiagnostik bei bestehendem Verdacht auf eine CED. Zu beachten ist, dass eine unauffällige Sonographie keinen sicheren Ausschluss eines pathologischen Prozesses erlaubt. Dies kommt in ihrem niedrigen negativen prädiktiven Wert zum Ausdruck. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen entzündungsbedingter Wandverdickung sowie Echogenitätsveränderung in der Sonographie und der in der Endoskopie und Histologie festgestellten Schwere der Entzündungs- und Krankheitsaktivität. Diese Argumente lassen der Sonographie einen Nutzen im Monitoring von Krankheitsverlauf und Therapieerfolg zusprechen. (Parente et al., 2003), (Haber et al., 2002), (Dignass et al., 2011)

Schnittbildgebung: Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT)

Die Schnittbildverfahren der MRT und CT kommen zumeist erst dann zum Einsatz, wenn es um die Abklärung von Komplikationen der CED, z. B. Stenosen oder einer Neoplasieentwicklung, geht oder dieselbigen die Durchführung einer Koloskopie verhindern. Das Ausweichen auf eine von extrakorporal durchgeführte bildgebende Diagnostik ermöglicht in einem solchen Fall die Beurteilung der proximal der Stenose gelegenen Darmschleimhaut. Die CT und MRT sind besonders zur Darstellung von Abszessen, Fisteln und Konglomerattumoren geeignet, weshalb sie einen höheren

Stellenwert in der MC-Diagnostik als in der CU-Abklärung einnehmen. Auch Darmwandverdickungen, wie sie im Rahmen einer Colitis vorkommen, lassen sich darin erkennen. Allerdings erweckt die MRT-Untersuchung bei einer CU oftmals den Anschein einer milderen Entzündungsausprägung als sie in Wahrheit mittels endoskopischer Untersuchung festzustellen ist, weshalb sie in Anbetracht ihres zudem hohen Kostenfaktors nicht zur Verlaufskontrolle der CU geeignet ist. Gelingt die Differenzierung der CU von einem MC in der Endoskopie nicht mit Sicherheit, erweist sich diese Beobachtung allerdings als vorteilhaft. Da sich die oberflächliche Entzündung der CU im Gegensatz zur transmuralen Entzündung eines MC in der MRT kaum abzeichnet, kann sie Aufschluss über den vorliegenden Subtypen bringen und deren Unterscheidung erleichtern. Die CT kann, unter Inkaufnahme der eingesetzten Strahlung, als Alternative zur MRT bei bestehender Kontraindikation der Koloskopie und zur Operationsplanung eingesetzt werden, wobei man ihr die strahlenfreie MRT-Untersuchung meist vorzieht. (Stange et al., 2008), (Hansmann et al., 2001), (Bitterling et al., 2003)

1.3.8 Therapie

Da konservative Therapiemaßnahmen es nicht vermögen eine Heilung herbeizuführen, liegt ihr primäres Therapieziel in der Krankheitskontrolle. Hierbei steht die medikamentöse Behandlungsschiene an erster Stelle. Erst bei deren Misserfolg oder im Zuge von auftretenden Komplikationen kommen chirurgische Eingriffe zum Einsatz. Sie stellen eine potentiell kurative Behandlungsmethode dar.

Der Zugewinn neuer Erkenntnisse in der Pathogenese der CU öffnet der Forschung Tore für die Entwicklung weiterer Therapieansätze. Neben verschiedenen Antikörpern, untersucht man derzeit auch extrakorporale Aphereseverfahren auf ihre Wirksamkeit in der Therapie der CU.

1.3.8.1 Medikamentöse Stufentherapie

In der konventionellen Therapie der CU kommen besonders folgende Medikamentengruppen zum Einsatz: 5-ASA, Glukokortikoide, Thiopurine (Azathioprin, 6-Mercaptopurin), Methotrexat und Antikörper gegen den Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha, wie Infliximab (Remicade®), Adalimumab (Humira®) und Certolizumab pegol (Cimzia®). Man wählt sie in aller Regel entsprechend eines Stufenschemas aus. Je nach Krankheitsaktivität und Ausbreitungsmuster der Colitis kommen sie in ihren unterschiedlichen Applikationsweisen alleine oder kombiniert zum Einsatz. Sie sind

Mittel der ersten Wahl, sowohl zur Remissionsinduktion im akuten Schub als auch zu ihrem Erhalt. (Girardin et al., 2012)

Bei milder bis moderater Krankheitsaktivität erfolgt die Behandlung regulär in einem ambulanten Setting, wohingegen bei Patienten mit einem schwer ausgeprägten akuten Schub eine stationäre Aufnahme zu erwägen ist (Harbord et al., 2017).

Während man bei einer Proktitis insbesondere topische Applikationsformen einsetzt, bedarf es in Fällen einer Linksseiten- bis Pancolitis einer Kombination aus topischer und systemischer Anwendung von 5-ASA u./od. Glukokortikoiden. Führt die Erstlinientherapie zu keiner ausreichenden Krankheitskontrolle, kann eine Rescue-Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus) oder TNF-alpha-Blockern weiterhelfen. (Girardin et al., 2012), (Harbord et al., 2017) Letztere stehen im medikamentösen Stufenschema oben an und kommen, wie beschrieben, zumeist erst bei Versagen einer Therapie mit konventionellen Medikamenten, wie 5-ASA, Glukokortikoiden und Immunsuppressiva zum Einsatz. Große placebokontrollierte Studien zeigten Erfolge des Einsatzes der Anti-TNF-alpha-Antikörper Infliximab, Adalimumab und Golimumab in der Therapie von Patienten mit moderater bis schwerer CU auf. Die Ansprech- und Remissionsraten von 51-69 % (Durchschnitt 57 %) und 10-39 % (Durchschnitt 22 %) verdeutlichen, dass nur ein gewisser Anteil an Patienten von einer solchen Antikörpertherapie profitiert. Die große Spannweite der Raten erklärt sich durch die Zusammenschau der Ergebnisse mehrerer verschiedener Studien, die unterschiedliche Subtypen dieser Anti-TNF-alpha-Antikörper untersuchten und deren Einsatz in unterschiedlichen Dosierungen austesteten. Dies gilt ebenso für die erhobenen Nebenwirkungsraten. In 39 % bis 85 % der Fälle trat mindestens eine milde unerwünschte Nebenwirkung (AE) auf, in wenigstens 3 % bis maximal 16 % ereigneten sich schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE). (Rutgeerts et al., 2005), (Reinisch et al., 2011), (Sandborn et al., 2014)

Erweist sich die medikamentöse Behandlung in ihrer Gesamtheit als unzureichend, besteht die Möglichkeit auf ein chirurgisches Konzept zurück zu greifen. (Girardin et al., 2012), (Harbord et al., 2017)

Die folgende Aufschlüsselung der Therapiestrategien in der Behandlung der CU richtet sich in erster Linie nach dem Konsensus der „European Crohn’s and Colitis Organisation“ (ECCO), 2017. Der Einbezug einzelner Studien dient der Untermalung der in der ECCO-Guideline 2017 empfohlenen Vorgehensweisen.

Remissionsinduktion: Therapie des akuten Schubes

Unter einer Remission wird ein Abklingen der klinischen Symptome des Schubes auf ein Maß von annähernde Beschwerdefreiheit mit höchstens drei nichtblutigen Stühlen pro Tag, bei gleichzeitig endoskopisch nachweisbarem Innehalten der Entzündung verstanden. (Stange et al., 2008), (MSD SHARP & DOHME GMBH, 2017) Ein solches Abflauen der klinischen und endoskopischen Krankheitsaktivität ist Ziel der medikamentösen Remissionsinduktion. Das Ausbreitungsmuster, die Schwere der Colitis und ebenso der Verlauf des Therapieansprechens des Patienten beeinflussen den Prozess der Entwicklung eines angemessenen Therapieregimes mit, das bei Bedarf stufenweise angepasst wird.

Besteht eine Proktitis, beginnt die Therapie mit dem topischen Einsatz von 5-ASA-Präparaten. Man wendet sie rektal in Form eines Suppositoriums („Zäpfchen“), eines Rektalschaums oder Klistiers („Einlauf“) an. Ihre rektale Anwendung als Suppositorium zeigte schnellere und bessere Wirkungsergebnisse als ihre orale Verabreichung (Gionchetti et al., 1998). Initial ist eine Dosierung von 1 g/d empfohlen. Da Suppositorien den gewünschten Wirkort gezielter erreichen und eine gute Verträglichkeit vorweisen, zieht man sie ihren topischen Alternativen (Rektalschaum bzw. Klistier) vor. Man konnte die Wirksamkeit der rektal eingesetzten 5-ASA-Präparate in der Therapie der distalen Colitis in einer Metaanalyse von Marshall J. K. & Irvine E. J., 1995 belegen und ihre Überlegenheit gegenüber rektal angewandten Glukokortikoiden in einer weiteren Metaanalyse, 1997, aufzeigen. Führt ihr alleiniger Einsatz keine ausreichende Wirkung herbei, greift man auf eine Kombination von topischen und oralen 5-ASA zurück. Alternativ finden topisch eingesetzte Glukokortikoide als Kombinationspartner der topischen 5-ASA ihre Anwendung. Zeigt sich die Proktitis trotz Kombinationstherapie als refraktär, ist der Einsatz systemischer Glukokortikoide, Immunsuppressiva und Anti-TNF-alpha-Antikörper gerechtfertigt. (Harbord et al., 2017), (Marshall and Irvine, 1995), (Marshall and Irvine, 1997)

Im Falle einer mild bis moderat verlaufenden aktiven Linksseitencolitis, beginnt der Stufenprozess direkt mit dem kombinierten Einsatz topischer und oraler 5-ASA. Ihre Kombination zeigt eine bessere Wirkung als eine der beiden Applikationsformen oder topische Glukokortikoide alleine. Um das Ziel der Remission zu erreichen, ist hierbei die Verwendung eines Klistiers in einer Dosis von mindestens 1 g/d in Kombination mit mindestens 2,4 g/d eines oralen 5-ASA-Präparats empfohlen. Bleibt trotz allem eine Remission aus oder bietet sich initial das Bild einer moderat bis schweren

Linksseitencolitis, kommt den systemischen Glukokortikoiden ihre Bedeutung zu. Verwendung finden hierunter das oral wirksame Beclomethasondipropionat, Prednisolon oder Budesonid MMX. Die initiale Dosierung einer Schubtherapie mit Prednisolon lässt sich orientierend mit 60 mg/d veranschlagen; zur präziseren Einstellung der exakten Dosierung, wird sie in aller Regel einer an das Körpergewicht adaptierten individuellen Anpassung unterzogen. Darüber hinaus gilt es bei einer schweren akuten Linksseitencolitis eine stationäre Aufnahme zu erwägen. (Harbord et al., 2017), (Herold, 2015)

Bei der weitreichenderen Entzündungsausdehnung einer Pancolitis wird prinzipiell nach denselben Prinzipien wie bei Linksseitencolitis vorgegangen. Der kombinierte Einsatz von topischen und oralen 5-ASA erwies sich bei milder bis moderater extensiver Colitis ebenfalls als effektiver als der Einsatz oraler 5-ASA alleine. (Marteau et al., 2005), (Harbord et al., 2017) Die Dosierungen von Klistier und oralen 5-ASA entsprechen denen der Linksseitencolitis. Auch hier kommen systemische Glukokortikoide zum Einsatz, wenn eine Remission einer milden Colitis unter 5-ASA ausbleibt oder eine moderat bis schwer ausgeprägte Colitis vorliegt. Ein Krankenhausaufenthalt ist ebenfalls zu erwägen. (Harbord et al., 2017) Allerdings ist bei schwerer Pancolitis mit unzureichender Wirkung der Initialtherapie ein früherer Einsatz systemischer Glukokortikoide besonders von Bedeutung.

Systemische Glukokortikoide gelten aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils als nicht zur Dauertherapie geeignet und sind daher nach erfolgreicher Schubtherapie schrittweise auszuschleichen. Initial nimmt man eine Reduktion von 10 mg pro Woche vor bis eine Dosis von 20 mg/d erreicht ist. Anschließend senkt man das Reduktionsausmaß auf 5 mg pro Woche. Zeigt sich im Verlauf des Ausschleichprozesses eine Steroidabhängigkeit, ist der Einsatz von Immunmodulatoren indiziert. (Girardin et al., 2012) Die Definition der Steroidabhängigkeit nach ECCO determiniert hierbei den Umstand, dass innerhalb eines Zeitraums von drei Monaten keine Senkung der Prednisolondosis auf unter 10 mg/d, geschweige denn dessen Absetzen möglich ist, da dies stets in einem erneuten Rezidiv mündet. (Stange et al., 2008) Neben den immunmodulatorisch wirksamen Thiopurinen Azathioprin und 6-Mercaptopurin, kommen in einem solchen Verlauf Antikörper wie Infliximab und Vedolizumab und das Zytostatikum Methotrexat zum Einsatz. Bei deren Versagen kann man einen alternativen Anti-TNF-alpha-Antikörper versuchen oder den Entschluss zur Kolektomie fassen. (Harbord et al., 2017)

Zeigt sich das Bild eines therapierefraktären Verlaufs unter oraler Glukokortikoidgabe, d. h. kein ausreichendes Ansprechen der aktiven Colitis auf eine orale Prednisoloneinnahme von mehr als 0,75 mg/kg über vier Wochen, setzt man intravenös (i. v.) verabreichte Glukokortikoide oder Anti-TNF-alpha-Antikörper (z. B. Infliximab) zur Therapie ein. Diese werden bevorzugt in Kombination mit einem Thiopurin (z. B. Azathioprin) angewendet.

Bleibt die Entzündung trotz einer angemessen dosierten Thiopuringabe über mehr als drei Monate aktiv, zeichnet sich ein immunmodulatorrefraktärer Verlauf der CU ab. In einem solchen Fall stellt der Versuch eines alternativen Anti-TNF-alpha-Antikörpers oder der von Vedolizumab eine weitere Behandlungsoption dar. Ist kein sicherer Benefit aus deren Einsatz zu erwarten, sollte rechtzeitig die Empfehlung zu einem operativen Eingriff ausgesprochen werden. (Stange et al., 2008), (Harbord et al., 2017)

Unabhängig vom Ausbreitungsmuster steigt bei akuter schwerer Colitis das Risiko für Komplikationen und die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs an, sodass eine intensive Therapie in stationärem Setting indiziert ist. Neben einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr und dem Beginn einer Thromboseprophylaxe, ist hierbei der frühe intravenöse Einsatz von Glukokortikoiden mitsamt frühzeitiger Evaluation des Therapieansprechens bedeutsam. Treten schwerwiegende Nebenwirkungen unter Glukokortikoidgabe auf, kann man auf intravenös verabreichtes Ciclosporin ausweichen. Zeigt sich nach etwa drei Tagen kein adäquates Ansprechen auf die i. v.-Gabe von Glukokortikoiden, stehen als medikamentöse Alternativoptionen das Ciclosporin, Infliximab oder Tacrolimus zur Verfügung. Der Einsatz dieser drei Substanzen, im Sinne einer Rescue-Therapie, erwies sich als sinnvolle Maßnahme im Versuch eine Notfallkolektomie im akuten schweren Schub abzuwenden. Studien teilten die Beobachtung einer Senkung der Kolektomierate in schweren akuten steroidabhängigen/-refraktären Verläufen durch deren Einsatz. Sie konnten besonders die Anzahl der Notfallkolektomien reduzieren, wohingegen sich ihre Bedeutung in der Senkung der Kolektomierate elektiver, d. h. planbarer Eingriffe auf Langzeitsicht in den Studienergebnissen noch uneinheitlich zeigte. Auch die Überlegung eines chirurgischen Eingriffs ist zu diesem Zeitpunkt bereits gerechtfertigt. Spätestens, wenn sich nach vier bis sieben Tagen keine positive Wirkung der medikamentösen Alternativtherapie zeigt, rückt die Empfehlung zur Kolektomie in den Vordergrund. (Harbord et al., 2017), (Aratari et al., 2008), (Gibson et al., 2015), (Croft et al., 2013),

(Lees et al., 2007), (Angelison et al., 2017), (Kohn et al., 2007), (Fellermann et al., 2002)

Einen schematischen Überblick über das Vorgehen in der Remissionsinduktion nach Stufenschema gibt Abbildung 1:

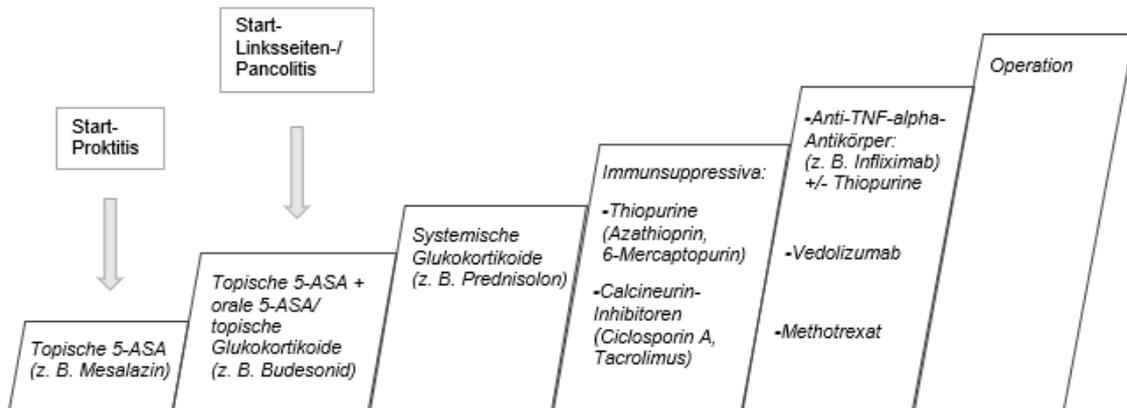


Abbildung 1: Medikamentöse Remissionsinduktion.
5-ASA = 5-Aminosalicylate.

Remissionserhaltung: Therapiestrategien in Phasen der Remission

Um den Zustand der Beschwerdefreiheit zu erhalten, schließt sich an die Schubtherapie eine remissionserhaltende Therapie an. Die Entscheidung über das geeignete Therapieregime zum Remissionserhalt wird anhand mehrerer Kriterien gefällt: Ausbreitungsmuster, Krankheitsverlauf, Therapieerfahrung und Schweregrad bisheriger Schübe, Art der nötigen Induktionstherapie sowie Sicherheit der Therapiealternativen und ihr Beitrag zur Krebsprävention fließen in den Entscheidungsprozess mit ein.

Führten bereits Präparate der 5-ASA oder Glukokortikoide in topischer oder oraler Form zur Remissionsinduktion, setzt man die 5-ASA aufgrund nachgewiesener positiver Wirkung auch in der anschließenden Remissionserhaltung ein. (Harbord et al., 2017), (Biddle et al., 1988) Ihre topischer Anwendung stellt die Erstlinientherapie bei Proktitis dar, wiederum eine Alternativoption bei Linksseitencolitis. Eine Kombination oraler und topischer 5-ASA findet in der Zweitlinientherapie Anwendung. Zum Remissionserhalt setzt man orale 5-ASA-Präparate in einer Dosierung vom 2 g/d ein, bei rektaler Anwendung empfiehlt sich die Aufteilung einer Gesamtdosis von 3 g/Woche auf tägliche Rationen.

Waren Glukokortikoide zur Remissionsinduktion nötig und zeigte sich unter deren Ausschleichen ein steroidabhängiger Verlauf, versagte die Remissionserhaltung mit 5-

ASA-Präparaten in adäquater Dosierung oder führte erst der Einsatz der Immunsuppressiva Ciclosporin oder Tacrolimus zur Remission, so empfiehlt sich der Einsatz von Thiopurinen, vornehmlich Azathioprin, zur Remissionserhaltung.

Kamen hingegen TNF-alpha-Blocker zur Schubtherapie zum Einsatz, führt man deren alleinige oder kombinierte Einnahme mit Azathioprin zur Remissionserhaltung fort. Alternativ kann auf eine Therapie mit Thiopurinen alleine ausgewichen werden. Schlug eine Remissionsinduktion mit Anti-TNF-alpha-Antikörpern fehl und führte erst der Einsatz des Antikörpers Vedolizumab zur Remission, nimmt man diesen auch zu ihrem Erhalt weiter ein. (Timmer et al., 2016), (Harbord et al., 2017)

Die Empfehlungen bezüglich der Dauer einer solchen remissionserhaltenden Therapie zeigen sich aufgrund wenig vorhandener evidenzbasierter Ergebnisse spärlich. Da eine Remissionserhaltung mit 5-ASA zugleich präventiv auf die Entstehung eines CU-basierten Colonkarzioms wirkt, empfiehlt man ihre Langzeiteinnahme. Ebenfalls vermutet man einen Nutzen einer Langzeitanwendung von Azathioprin, Anti-TNF-alpha-Antikörpern oder Vedolizumab; eine gesicherte evidenzbasierte Empfehlung besteht diesbezüglich bisher jedoch nicht. (Harbord et al., 2017)

Abbildung 2 zeigt die Stufen der medikamentösen Remissionserhaltung auf:

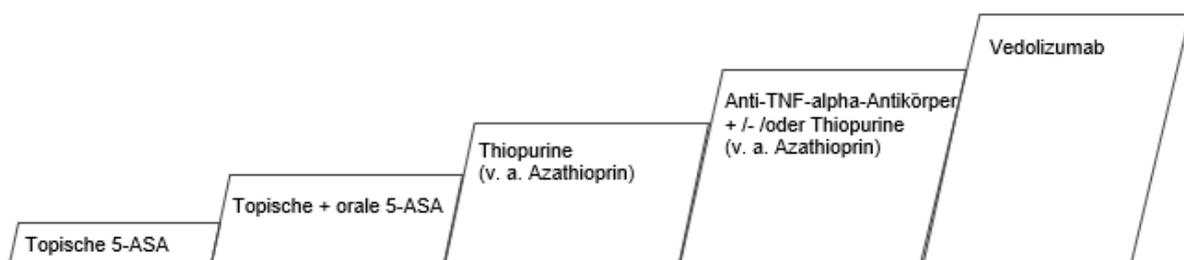


Abbildung 2: Medikamentöse Remissionserhaltung.
5-ASA = 5-Aminosalicylate.

1.3.8.2 Chirurgische Therapie

Der chirurgische Eingriff stellt ein potentiell kuratives Verfahren in der Therapie der CU dar. Zeigt sich eine für die CU charakteristische, auf den Dickdarm beschränkte Entzündungsausbreitung, kann durch ein ausreichendes Resektionsausmaß das betroffene Colorektum entfernt und die CU geheilt werden.

Therapieresistent verlaufende fulminante Schübe erhöhen das Risiko für das Auftreten von Komplikationen. Ein solcher Verlauf sowie bereits eingetretene Komplikationen, wie eine Perforation, eine therapieresistente Blutung oder ein toxisches Megacolon,

erzwingen ein dringliches bis notfallmäßiges operatives Eingreifen. Zu den Indikationen eines elektiven Eingriffs zählen therapierefraktäre Verläufe trotz Einsatz von Immunsuppressiva und Biologicals, Colonstenosen unklarer Dignität bis hin zum nachgewiesenen Colonkarzinom sowie unter Abwägung der einhergehenden Risiken auch der Patientenwunsch.

Indikation und Dringlichkeit beeinflussen die Wahl des Operationsverfahrens mit. Als Verfahren der ersten Wahl gilt die restaurative totale Proktokolektomie mit ileoanaler Pouch-Anastomose, welche in den meisten Fällen einen Kontinenzerthalt ermöglicht. Ist die Umsetzung einer solchen ileoanal Pouchanlage nicht möglich oder geht sie mit Komplikationen einher, kann die Anlage eines permanenten endständigen Ileostomas unter Inkaufnahme des Kontinenzverlusts nötig werden. In Notfallsituationen wird zur Senkung der Komplikationsrate ein mehrzeitiges Vorgehen, mit vorübergehender Ileostomaanlage, bevorzugt. Man beschränkt den Eingriff initial auf eine subtotal Proktokolektomie (Ileorektostomie), welche erst nach ausreichender Erholungsphase um eine Proktektomie erweitert und auf das Ausmaß einer totalen Proktokolektomie ausgedehnt wird. (Dignass et al., 2011), (von Flüe and Ott, 2003)

1.3.8.3 Die Leukozytapherese: ein innovativer Therapieansatz

Aufgrund des Zugewinns von Erkenntnissen bezüglich des Stellenwerts in den Darm einwandernder Granulozyten und Monozyten in der Pathogenese der CU, rückten diese Zellen als Angriffspunkt neuer Therapiemöglichkeiten in den Forschungsblickpunkt. Es wird darauf abgezielt, mit Hilfe von extrakorporalen Zytaphereseverfahren, spezieller Leukozytaphereseverfahren, die aktivierten, an der Entstehung und Aufrechterhaltung des Entzündungsprozesses beteiligten Leukozyten aus dem Blut zu entfernen und hierdurch die Entzündungsaktivität im Darm zum Abflauen zu bringen. (Hanai, 2006), (Saniabadi et al., 2014)

Subtypen extrakorporaler Leukozytaphereseverfahren und ihre Wirkprinzipien

In der Therapie der CU finden bevorzugt zwei Typen solcher Verfahren zur Entfernung von Leukozyten aus dem peripheren Blut Verwendung: die Leukozytapherese im engeren Sinne (überwiegend unter Einsatz des Cellsorba™ EX) und die GMA (vorwiegend Verwendung des Adacolumn®- oder Immuloc®-Apherese-Systems). Während die Leukozytapherese neben aktivierten Granulozyten und Monozyten auch einen großen Anteil der Lymphozyten aus dem Blut filtert, entfernt die GMA mit

Ausnahme weniger Lymphozyten nahezu ausschließlich und selektiv Granulozyten und Monozyten. (Sawada et al., 1997), (Shimoyama et al., 2001)

In einer Vergleichsstudie von Sakata et al. schnitten beide Zytaphereseverfahren als gleichermaßen effektiv in der Therapie der aktiven CU ab. Keine signifikante Unterschiede im klinischen Ansprechen, im Verlauf und den verbundenen Nebenwirkungen aufweisend, zeigten sich beide Verfahren als wirksame Option in der Therapie der aktiven CU, sowohl zur Remissionsinduktion als auch zur Einsparung des Gebrauchs von Glukokortikoiden. (Sakata et al., 2008)

Nicht nur der GMA, sondern auch der Leukozytapherese konnte zusätzlich zu ihrem Effekt der Reduktion der Anzahl der aktivierten Leukozyten, ein immunmodulatorischer Wirkmechanismus nachgewiesen werden. Tanaka et al. zeigten 2008, dass die Herunterregulation der Leukozyten im peripheren Blut eine Abnahme der neutrophilen Granulozyten in der entzündeten Darmmukosa und eine herabgesetzte Produktion der proinflammatorischen Zytokine IL-1beta, IL-8, Interferon (INF)-gamma und TNF-alpha nach sich zieht. Zudem war nach abgeschlossener Apherese-Behandlung beider Modalitäten ein vermindertes Ansprechen der mononuklearen Zellen des peripheren Bluts auf proinflammatorische Stimuli, wie TNF-alpha und IL-1beta, zu beobachten. Dies führte in der Folge zu einer abgeschwächten Sekretion von Zytokinen, wie IL-6 und IL-8, und folglich zu einer Unterdrückung der NF-kappaB-induzierten Entzündungskaskade. Als ursächlich zugrunde liegenden Mechanismus hierfür vermutet man, dass die apheretische Entfernung der aktivierten Leukozyten eine Ausschwemmung neuer, naiver Leukozyten ins periphere Blut zur Folge hat, die im Vergleich zu den aktivierten Immunzellen nur vermindert auf Zytokine ansprechen und in Folge die genannten immunmodulatorischen Effekte bedingen. (Andoh et al., 2004), (Andoh et al., 2005), (Tanaka et al., 2008)

Die Subgruppe der Monozyten genauer betrachtend, kristallisierte sich eine Assoziation zwischen Therapieansprechen und der Entfernung ihrer speziellen Subpopulation, der proinflammatorischen CD16+ Monozyten, heraus. Ausschließlich bei Patienten mit Therapieansprechen beobachtete man eine signifikante Abnahme speziell dieser, CD14+CD16+ Monozyten nach durchgeführter GMA, während solche vom Subtyp CD14+CD16- nahezu unverändert im peripheren Blut repräsentiert waren. Bei Patienten die kein Ansprechen auf die GMA zeigten, blieb ein solcher signifikanter Abfall der CD14+CD16+ Monozyten aus. Diese Erkenntnisse lassen mutmaßen, dass besonders Monozyten die den Oberflächenmarker CD16 exprimieren am

Entzündungsgeschehen beteiligt sind und der Wirkeffekt der GMA unter anderem mit dem effektiven Herausfiltern speziell dieser Zellen in Verbindung steht. (Iwakami et al., 2009).

Es existieren zahlreiche unkontrollierte Studien bezüglich der Wirksamkeit dieser Zytaphereseverfahren in der Behandlung der CU. Sie untersuchten diese in Abhängigkeit der Schwere der Krankheitsaktivität, des bisherigen medikamentösen Therapieansprechens und verschiedener Dosierungsschemata. Es zeigten sich positive Effekte hinsichtlich der Induktion einer klinischen Remission, der Einsparung von Glukokortikoiden und folglich der Abwendung von chirurgischen Eingriffen. Ein hervorragendes Sicherheitsprofil war zu verzeichnen. Im Rahmen der Behandlung aufgetretene unerwünschte Nebenwirkungen beliefen sich nahezu ausnahmslos auf ein mildes bis moderates Ausmaß. Am häufigsten manifestierte sich ein vorübergehende Kopfschmerz, gefolgt von Erschöpfung, leichtgradigem Fieber, Benommenheit bis Schwindel, Flush und Übelkeit. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung traten in nahezu keiner der Studien auf. (Hibi et al., 2009), (Hanai et al., 2004), (Kanke et al., 2004), (Naganuma et al., 2004), (Passalacqua et al., 2011), (Yamamoto et al., 2012), (Hanai et al., 2003), (Suzuki et al., 2004)

Kostenpunkt

Der hohe Kostenfaktor einer Behandlung mittels Aphereseverfahren sollte nicht unerwähnt bleiben. Dieser relativiert sich in der Gesamtheit jedoch gewissermaßen, wenn man bedenkt, dass ihr Einsatz den Glukokortikoidbedarf samt einhergehender Nebenwirkungen sowie die Rate chirurgischer Eingriffe senkt und die damit verbundenen Kosten einspart. (Tominaga et al., 2013), (Panes et al., 2007)

Wirksamkeit und Einflussfaktoren

Therapieerfolge der Leukozytapherese konnte man nicht nur in steroidabhängigen oder -refraktären Verläufen, sondern auch bei steroidnaiven Patienten verzeichnen. Neuere Studien belegen, dass glukokortikoidnaive Patienten genauso gut und teilweise sogar besser von der Durchführung einer Apherese-Behandlung profitieren als Patienten mit steroidabhängig/-refraktär verlaufender CU. Steroidnaive Patienten mit kurzer Krankheitsdauer sprachen signifikant häufiger auf eine Leukozytapherese an als Patienten mit glukokortikoidabhängigem Verlauf und bereits schwerwiegenden Schäden der Darmschleimhaut. Erster CU-Schub und eine damit verbundene kurze

Krankheitsdauer schienen geeignete Prädiktoren für ein Ansprechen auf eine Apherese-Behandlung zu sein; eine lange Krankheitsvorgeschichte mit schubförmig remittierendem Verlauf hingegen zeichnete den Großteil der Gruppe der „Non-Responder“ aus. (Tanaka et al., 2008), (Tanaka et al., 2010), (Suzuki et al., 2006) Darüber hinaus beobachteten Sakata et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des klinischen Aktivitätsindex nach Rachmilewitz (KAI) und einem resultierenden Therapieansprechen der zwei vorgestellten Leukozytaphereseverfahren. Alle „Non-Responder“ wiesen KAI-Werte von mindestens 16 Punkten auf. Ein hoher KAI und folglich eine schwere Schubaktivität erwiesen sich in dieser Studie als signifikante Risikofaktoren für das Nicht-Ansprechen der Apherese-Behandlungen. (Sakata et al., 2008)

Untersuchungen zur Abhängigkeit der Wirksamkeit der Leukozytapherese von der Schwere des CU-Schubes belegten positive Effekte dieses Verfahrens in allen Krankheitsaktivitätsklassen. Dabei galt: je geringer die Krankheitsaktivität, desto größer der Profit. Signifikant am besten profitierten Patienten mit milder CU; diejenigen mit moderater Krankheitsaktivität wiederum besser als solche mit einem schweren bis fulminanten Verlauf. (Hibi et al., 2009), (De Cassan et al., 2014), (Naganuma et al., 2004)

Ein Vergleich des Einsatzes einer intensivierten GMA mit einer intensiven i. v.-Glukokortikoidbehandlung bei Patienten mit schwerer CU, ließ in Abhängigkeit des betrachteten Therapiezeitpunkts vergleichbare bis bessere Erfolge der GMA verglichen zur Glukokortikoidtherapie erkennen. Zwar verging unter GMA-Behandlung mehr Zeit bis ein Therapieansprechen bzw. eine Remission eintrat, es hielt dann allerdings länger Bestand und ermöglichte in Folge einen ausgedehnteren glukokortikoidfreien Verlauf, als es unter Prednisolontherapie der Fall war. Im Gegensatz zur intravenösen Prednisolonbehandlung, welche bei einem Großteil der behandelten Patienten typische steroidbedingte Nebenwirkungen mit sich brachte, zeigten sich auftretende Nebenwirkungen der GMA sehr viel weniger häufig und milder in ihrem Ausmaß. (Hanai et al., 2008)

Dosierungsregime

Die ideale, als Standard empfohlene Dosierung, d. h. Häufigkeit, Frequenz, Dauer und geeignete Blutflussgeschwindigkeit der Behandlungen, gilt es noch herauszuarbeiten. Bisheriger Studien verfahren nach verschiedenen Studienprotokollen und untersuchten die Auswirkungen von diesen auf die Behandlungseffektivität und -

sicherheit. Zumeist und daher nahezu als Standard zu sehen, folgten sie einem Protokoll mit fünf Apherese-Sitzungen bei einer Behandlungsfrequenz von einmal pro Woche über einen entsprechenden Zeitraum von fünf Wochen. Eine Blutflussgeschwindigkeit von 30 ml/min über eine Dauer von 60 Minuten pro Behandlung und ein angestrebten Blutumsatz von 1800 ml waren hierbei die Regel. (Shimoyama et al., 2001), (D'Ovidio et al., 2006), (Domenech et al., 2004)

Dignass et al. verglichen unter 196 Patienten mit moderater bis schwerer CU und einem steroidabhängigen oder -refraktären Verlauf die Wirksamkeit einer GMA-Häufigkeit von zehn Behandlungen mit der von fünf. Es war kein signifikanter Unterschied im Outcome beider Gruppen bezüglich des Erreichens eines Therapieansprechens u./od. einer Remission sowie der Verbesserung des KAI's, des endoskopischen Aktivitätsindexes nach Rachmilewitz (EAI), verschiedener Laborwerte (CRP, fäkales Calprotectin) und der Inflammatory-Bowel Disease Questionnaire-Punktzahl (IBDQ) im Einzelnen festzustellen. Fünf Behandlungen zeigten sich einem Regime mit zehn Behandlungen nicht unterlegen. (Dignass et al., 2010)

Sakuraba et al. führten zwei Studien zur Untersuchung der Therapieintensität durch, in denen sie die Remissionsraten und Nebenwirkungsprofile erhöhter Behandlungsfrequenzen mit denen einer einmal wöchentlichen Behandlung verglichen. Eine Erhöhung der Behandlungsfrequenz auf drei Behandlungen pro Woche führte zu einer höheren, aber statistisch nicht signifikanten Remissionsrate unter Patienten mit moderater CU. Das Zeitintervall bis zum Eintreten der Remission war kürzer und von signifikantem Unterschied zur wöchentlichen Behandlung. Eine Steigerung der Frequenz auf lediglich zwei Behandlungen pro Woche führte bei Patienten mit milder bis moderater CU sowohl zu einer signifikant höheren Remissionsrate als auch zu einer signifikant kürzeren Dauer bis ein Patient diese erreichte. Ebenso wie der wöchentlichen Behandlung, war beiden intensivierten Behandlungsregimen ein gutes Sicherheitsprofil ohne Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nachweisbar; eine Intensivierung zog keine Zunahme der Nebenwirkungshäufigkeit nach sich. (Sakuraba et al., 2008), (Sakuraba et al., 2009)

Eine Steigerung stellt die Pilotstudie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München dar, welche zusätzlich zu einer Behandlungsfrequenz von zweimal wöchentlich die Behandlungsdauer auf zwei Stunden erhöhte. Zur weiteren Dosisintensivierung ersetzte man den Filter nach der ersten Behandlungsstunde durch

einen neuwertigen Adsorber. Man schloss Patienten mit moderater bis schwerer CU und steroid- oder immunsuppressivarefraktärem Verlauf ein. Die maximale Behandlungsanzahl betrug zehn Apheresen, durchgeführt mit einer festgesetzten Blutflussgeschwindigkeit von 30 ml/min. Ein Therapieansprechen war in sieben von zehn Patienten (70 %) festzustellen. 40 % erreichten eine Remission. Eine Verlaufsanalyse des KAI's und der inflammatorischen Parameter (BSG, CRP) zeigte auf, dass eine Verbesserung dieser Werte bis zur achten Behandlung, aber nicht darüber hinaus zu erwarten ist. Die Durchführung von mehr als acht Behandlungen erbrachte keinen weiteren Benefit. Diese Ergebnisse stützen die Annahme einer Abhängigkeit der Wirksamkeit der GMA von der Behandlungshäufigkeit, wie sie Sakuraba et al. bereits beschrieben. (Schultheiss et al., 2015)

Auch eine tägliche Apherese-Behandlung über fünf Tage mit einer Behandlungsdauer von je 90 Minuten und einem Blutfluss von 30 ml/min erbrachte in 70 % der Fälle ein schnelles Therapieansprechen mit Verbesserung der klinischen Symptome in einer 24 Stunden später erhobenen Kurzzeitanalyse. Eine Remissionsinduktion war ausschließlich bei Patienten mit moderater CU (35 %), nicht aber bei schwerer Colitis zu verzeichnen. (Yamamoto et al., 2011)

Die Abweichung von einer routinemäßig eingesetzten Blutflussgeschwindigkeit von 30 ml/min und ihre Anpassung entsprechend des Körpergewichts der behandelten Patienten, erwies sich ebenfalls als Erfolg. Es resultierte ein höherer Blutumsatz pro 60-minütiger Behandlung, welcher mit einer signifikant besseren Wirksamkeit der GMA einherging. Neben einer höheren Remissionsrate, erfuhren der KAI und EAI eine signifikant stärkere Verbesserung in der an das Körpergewicht adjustierten Gruppe als in der Vergleichsgruppe mit einheitlich festgesetzter 30 ml/min-Flussgeschwindigkeit. (Yoshimura et al., 2012) Diese Ergebnisse werden gestützt von einer Studie, die retrospektiv untersuchte wie das pro Kilogramm Körpergewicht umgesetzte Blutvolumen mit der Ansprechrate in Verbindung steht. Die Gruppe mit dem geringsten Körpergewicht erreichte prozentual zum diesem gesehen den höchsten Blutumsatz. Sie erzielte eine signifikant höhere Remissionsrate (80 %) als die Gruppen mit mittlerem (33,3 %) bis hohem Körpergewicht (27,3 %). (Kikuyama et al., 2011)

Die Leukozytaphereseverfahren in der Therapie der CU in kontrollierten Studien

Zwei bedeutsame Studien, die die beiden Leukozytaphereseverfahren unter kontrollierten Bedingungen an 19 bzw. 215 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU evaluierten, sind die von Sawada et al., 2005 und Sands et al., 2008. Deren

prospektives, randomisiertes, doppelverblindetes und sham-kontrolliertes Studiendesign erlaubte es den wahren Effekt der Behandlung unter Ausgrenzung eines möglichen Placeboeffektes zu untersuchen.

Sawada et al. untersuchten die Leukozytapherese unter Verwendung des Cellsorba™ EX-Filters (Asahi Medical Co. Ltd., Tokyo, Japan). Mit einer Behandlungsdauer von 60 Minuten pro Sitzung, bei einer Blutflussgeschwindigkeit von 50 ml/min, fanden die Behandlungen einmal wöchentlich über fünf Wochen hinweg, mit zwei weiteren Apheresen in den darauffolgenden vier Wochen statt. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme des KAI's in der Verum-Gruppe im Behandlungsverlauf. Im Gruppenvergleich schnitt die Verum-Gruppe mit einer Verbesserung des KAI's in 80 % der Fälle mit einem signifikant besseren klinischen Outcome ab als die Sham-Gruppe (33,3 %). Auch die endoskopisch und bioptisch erfasste Entzündungsaktivität erfuhr unter Leukozytapherese eine signifikante Verbesserung. Im Vergleich zur Sham-Gruppe war das endoskopische Ansprechen deutlich höher, der Unterschied jedoch nicht signifikant. Die bioptisch erhobene Entzündungsaktivität milderte sich innerhalb der Verum-Gruppe signifikant stärker als unter Scheinbehandlung. Ebenso konnte man die Glukokortikoiddosis in der Verum-Gruppe signifikant stärker reduzieren als in der Sham-Gruppe. (Sawada et al., 2005)

Gegensätzlich hierzu legte die sham-kontrollierte Studie von Sands et al. weniger erfolgversprechende Ergebnisse hinsichtlich des Einsatzes der GMA unter Verwendung des Adacolumn®-Apherese-Systems (JIMRO, Ltd, Takasaki, Japan) an den Tag. Der Zeitplan gestaltete sich wie folgt: In den ersten zwei Behandlungswochen erfolgten die Apheresen jeweils zweimal pro Woche, in den darauffolgenden zwei Wochen jeweils einmal wöchentlich, darauf folgte eine Woche Pause, an die sich vier weitere Wochen mit je einer Behandlung pro Woche anschlossen. Das machte insgesamt zehn Apherese-Sitzungen, die mit je 30 ml/min Blutflussgeschwindigkeit über eine Behandlungsdauer von 60 Minuten durchgeführt wurden. Mit einer Ansprechrate von 47 % und einer Remissionsrate von 18 % in der Verum-Gruppe, konnte keine Überlegenheit der GMA gegenüber der Sham-Behandlung mit einer Ansprech- bzw. Remissionsrate von 40 % bzw. 13 % nachgewiesen werden. Auch bezüglich des endoskopischen Ansprechens und der Veränderungen der erhobenen Lebensqualität erzielten Patienten beider Behandlungsgruppen vergleichbare Ergebnisse. Zwar konnte die gute Verträglichkeit der GMA untermauert, eine Wirksamkeit bezüglich der Induktion eines Therapieansprechens oder einer

Remission in moderater bis schwerer aktiver CU jedoch nicht bestätigt werden. (Sands et al., 2008)

1.3.8.4 Problemstellung

Neben zahlreichen unkontrollierten Studien, wies auch die kontrollierte Studie von Sawada et al. bereits positive Erfolge der GMA in der Behandlung von Patienten mit moderater bis schwerer CU nach. Die Ergebnisse der kontrollierten Studie von Sands et al. bringen hingegen den Verdacht auf, dass ein Teil dieser in unkontrollierten Studien nachgewiesenen Effekte auf der Tatsache eines Placeboeffekts oder dem Eintreten von Spontanremissionen beruht. Um den Anteil dieser Phänomene am Therapieerfolg abzugrenzen und den wahren apheresebedingten Effekt zu benennen, bedarf es der Durchführung weiterer kontrollierter Studien mit einer zur GMA möglichst ähnlichen und sicheren Behandlungsalternative als Kontrolle.

2 Fragestellung und Zielsetzung: Zeigt sich die GMA in der Therapie der moderaten bis schweren CU gegenüber einer Scheinbehandlung überlegen? Erzielt sie vergleichbare Ergebnisse wie der Einsatz von Anti-TNF-alpha-Antikörpern bei Patienten selber Krankheitsschwere? Lässt ihr Sicherheitsprofil ihren bedenkenlosen Einsatz zu? - Analyse zur Rechtfertigung ihrer Aufnahme in die Leitlinie zur Therapie der CU

Um den Stellenwert der GMA in der Behandlung der CU weiter herauszuarbeiten, setzte man sich zum Ziel die bisherige schwächliche Studienlage um eine weitere placebokontrollierte Studie zu bereichern. Dieses Anliegen fußt darauf, dass sich die Aufnahme der GMA in die Leitlinie der Therapie der CU mit Nachweis der Überlegenheit ihrer Wirksamkeit im Vergleich zu einer Placebobehandlung als Kontrolle oder deren Gleichstellung bis Überlegenheit verglichen zu einem bereits leitlinienbasierten Verfahren (z. B. Anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie) verwirklichen ließe. Aufbauend auf die unkontrollierte Pilotstudie des Klinikums rechts der Isar von Schultheiss, Huber et al., 2005, deren Analyse eine Ansprechrate von 70 % mit einer Remissionsrate von 40 % zeigte, werden im Rahmen der GRACULA-Studie die Effekte der GMA im Vergleich zu einer Scheinbehandlung bei Patienten mit moderater bis schwerer CU und zugleich immunsuppressiva- oder glukokortikoidrefraktärem bzw. -abhängigem Verlauf untersucht. Mit Hilfe des Designs einer prospektiven, randomisierten und placebokontrollierten Doppelblindstudie soll analysiert werden, in wie weit die nachgewiesenen positiven Effekte der GMA zu zuschreiben sind und welche Rolle potentielle Placeboeffekte spielen. Durch Beibehalten des generellen Behandlungsaufbaus, mit Ausnahme des Ersatzes des Apherese-Filters (Immucloc®-Adsorber) als Behandlungselement durch einen Sham-Schlauch, schafft man eine zur GMA möglichst ähnliche und als Kontrolle geeignete Scheinbehandlung. Dies erlaubt potentielle nichtadjustierbare klinische Nebeneffekte, wie mögliche in Gang gesetzte Wirkmechanismen alleine durch Kontakt des Blutes zum Fremdmaterial des Schlauchsystems oder durch Gabe eines Heparinbolus ausgelöste Einflüsse, auszuhebeln und den wahren Effekt der GMA zu untersuchen.

Zur Beurteilung der Behandlungserfolge beider Gruppen ist im Rahmen des primären Endpunkts vorgesehen die Verbesserung des KAI's und EAI's in beiden Behandlungsgruppen zu analysieren, anhand dieser die Rate an Patienten mit

Therapieansprechen und Remission zu berechnen und die Gruppenergebnisse miteinander zu vergleichen. Dabei ist ein Ansprechen auf die Therapie definiert als eine Verbesserung des KAI's im Einzelnen oder der Summe aus KAI und EAI um jeweils mindestens drei Punkte im Verlauf von erster Behandlung bis zum Follow up. Liegt der zum Follow-up bestimmte KAI u./od. EAI bei einem Wert von unter fünf Punkten erreicht ein Patient definitionsgemäß eine Remission.

Als sekundäre Endpunkte führt die GRACULA-Studie einerseits die Abnahme der Entzündungsmarker, die Verbesserung des IBDQ's und die Erfolge bezüglich einer Dosisreduktion der Begleitmedikation auf; andererseits strebt sie im Rahmen dieser die Auswertung des Sicherheitsprofils der Apherese-Behandlung an, das es als wichtige Anforderung an eine jede medizinische Behandlung stets zu prüfen.

Für die Einstufung der GMA als potentielle Therapiealternative der CU und die Legitimierung deren Aufnahme in die Leitlinie, stellt auch die Vergleichsanstellung ihrer Wirksamkeit und Sicherheitsaspekte mit denen der Anti-TNF-alpha-Antikörper einen wichtigen Aspekt dar. Letztgenannte kommen bei ausgeprägteren Krankheitsverläufen bereits als leitlinienbasierte Therapieoption der CU zum Einsatz und können daher als Messniveau für die Mindestanforderungen an die Wirksamkeit und Sicherheit der GMA herangezogen werden. Vergleichbare bis höhere Ansprech- und Remissionsraten unter GMA wären ein weiteres einschlägiges Argument für eine wenigstens gleichberechtigte Einordnung der GMA als Therapieoption der CU innerhalb der Leitlinie.

Besonders im Hinblick auf die potentielle Vermeidung chirurgischer Eingriffe, die Senkung bekannter Nebenwirkungen der Therapie mit Glukokortikoiden und Antikörpern sowie das eingeschränkte Therapieansprechen (57 % im Durchschnitt) und Remissionsausmaß (22 % im Durchschnitt) unter Anti-TNF-alpha-Antikörper-Einsatz, würde die GMA im Falle einer nachgewiesenen Wirksamkeit eine sinnvolle Therapieoption in der Behandlung der CU darstellen.

3 Material und Methode

Der Abschnitt Material und Methode stellt die Strukturierung der GRACULA-Studie mitsamt ihrer Einschluss- und Ausschlusskriterien sowie der herangezogenen Verlaufsparemeter vor. Er umfasst eine Erläuterung des Behandlungsablaufs, der verwendeten Materialien und angewandte Methodik im Studienverlauf sowie die Vorgehensweise der anschließenden Datenerhebung und -auswertung.

Ein positives Ethikvotum mit zustimmender Bewertung liegt von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München vor (Projektnummer: 5805/13, EUDAMED-Nr.: CIV-13-05-011061). Gemäß der Vorschriften des Medizinproduktegesetzes wurde die Studie bei der zuständigen Bundesoberbehörde, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, angezeigt und dessen Genehmigung eingeholt.

3.1 Studiendesign, Patientenkollektiv und Zeitrahmen

Der vollständige Titel der vorgestellten Studie lautet: „Die Granulozyten-Monozyten-Apherese in der Therapie der Colitis ulcerosa: eine randomisierte, doppelblinde, sham-kontrollierte Studie“. Durchgeführt als Single-Center-Studie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München und gesponsert von eXcorLab GmbH in 63785 Obernburg, Germany, wird sie unter dem Kurztitel „GRACULA“ geführt. Wie aus dem Titel bereits hervorgeht, ist sie als prospektive, randomisierte, doppelverblindete und sham-kontrollierte Studie konzipiert. Als Patientenkollektiv sieht das Studienprotokoll Patienten vor, die an einer moderat bis schwer verlaufenden, chronisch aktiven CU leiden und das 18. Lebensjahr bereits erreicht haben. Der ursprünglich angesetzte Zeitrahmen zur Durchführung der Studie belief sich auf eine Dauer von Februar 2014 bis Ende 2019. Der aktuelle Stand zeigt jedoch, dass sich der veranschlagte Endpunkt weiter in die Zukunft verlagert. Das kontrollierte Studiendesign ermöglicht die Untersuchung der Wirksamkeit der GMA mittels Immuloc®-Filter in einer aus diesen Patienten gebildeten Verum-Gruppe im Unterschied zu einer Scheinbehandlung in der randomisierten Kontrollgruppe, der sogenannten Sham-Gruppe. Damit die Doppelverblindung während der Behandlung gewährleistet bleibt, verschleiert man die für die Behandlungsgruppen ausschlaggebenden Behandlungselemente durch ein blickdichtes Metallgehäuse nach außen hin. Um den Analysen statistische Aussagekraft zu verleihen, wird eine Power von 80 % in einem zweiseitigen Chi-Quadrat-Test angestrebt. Diese wird durch einen Einschluss von insgesamt 51 Patienten erreicht. Die Zuteilung der

Studienteilnehmer zu einer der beiden Behandlungsgruppen erfolgt mittels 2:1-Randomisierung. Alles in allem erhalten demnach 34 der Patienten (=2/3) eine GMA und 17 Patienten (=1/3) eine Scheinbehandlung. Gegenwärtig wurden 24 entsprechende Patienten in die GRACULA-Studie eingeschlossen. Gemäß Randomisierung durchliefen 16 der Patienten eine Therapie mit GMA, acht Patienten eine Scheinbehandlung.

Vier Wochen nach Abschluss der vorgesehenen Behandlungsserie findet eine Follow-up-Untersuchung statt, in deren Anschluss die Eröffnung der Gruppenzugehörigkeit erfolgt. Patienten mit Zuteilung zur Sham-Gruppe wird freigestellt eine anschließende Verum-Behandlung in Anspruch zu nehmen. Jedem Studienteilnehmer wird somit die Behandlung mittels GMA garantiert, der Sham-Gruppe jedoch zeitlich verzögert, in einer zweiten Behandlungsrunde. Diese sekundären Verum-Behandlungen finden in Form eines unverblindeten, offenen Settings statt, d. h. Arzt und Patient sind über die Behandlung mit dem Immuloc®-Filter unterrichtet.

3.2 Zeitlicher Umfang für Studienteilnehmer

Zeitplan und Ablauf der Apherese-Behandlungen gestalten sich für beide Behandlungsgruppen identisch. Im primären, verblindeten Durchlauf sind für jeden Studienteilnehmer acht Apheresen vorgesehen. Mit einer Behandlungshäufigkeit von zweimal wöchentlich, ergibt sich für jeden Patienten ein Behandlungszeitraum von vier Wochen. Das Studienprotokoll erlaubt eine Unterbrechung der Behandlung für eine Woche, wodurch sich die Behandlungsdauer unter Umständen entsprechend auf insgesamt fünf Wochen ausdehnen kann. In einem Abstand von etwa vier Wochen zur letzten Apherese, findet eine abschließende Follow-up-Untersuchung statt. Im Rahmen dieser wird den Studienteilnehmern, nach Erhebung des derzeitigen Krankheitszustandes, ihre Gruppenzugehörigkeit eröffnet und das weitere Therapievorgehen besprochen. Entscheidet sich ein Patient der Sham-Gruppe für eine anschließende GMA-Behandlung, durchläuft er erneut eine vier- bis fünfwöchige Behandlungsdauer mit insgesamt acht Apherese-Sitzungen, diesmal unverblindet, mit Gewissheit auf eine Behandlung mittels Immuloc®-Filter.

3.3 Erfassung der Krankheitsaktivität

Zur Einschätzung des Krankheitszustandes der Patienten zieht man, neben laborchemischen Routineparametern aus Blutproben, den KAI, einen Fragebogen zur Lebensqualität, eine Enddarmspiegelung und die Untersuchung einer Stuhlprobe auf Calprotectin heran. Diese Parameter dienen einerseits dem Studieneinschluss der Patienten, andererseits einer Verlaufsbeurteilung der Krankheitsaktivität und der korrespondierenden Effektivität der GMA.

3.3.1 Klinischer Aktivitätsindex nach Rachmilewitz

Der KAI erfasst die momentane Ausprägung der CU bedingten klinischen Symptome. Dieser Index beinhaltet sieben Kategorien, die der Einschätzung der klinischen Aktivität der Colitis dienen. Neben der Anzahl wöchentlicher Stühle, der Ausprägung der Blutbeimengung im Stuhl, der Einschätzung des Allgemeinzustands des Patienten und dem Auftreten von Bauchschmerzen und -krämpfen, werden die Körpertemperatur gemessen, EIM erfragt und als Laborparameter die BSG und die Hämoglobinkonzentration erfasst. Je nach Schwere der Ausprägung erhält jede Kategorie einen Punktwert, die in Summe genommen den KAI ergeben. Maximal ist eine Punktzahl von insgesamt 31 Punkten zu erreichen. Der KAI wird jeweils zu Studieneinschluss, zu jeder Apherese-Sitzung und im Rahmen des Follow-up's erhoben. Der Vergleich der KAI-Punktzahlen im Studienverlauf erlaubt den Effekt der GMA auf die klinische Ausprägung der Colitis zu beurteilen.

Eine Übersicht über die Zusammensetzung des KAI's gibt Tabelle 3:

*Tabelle 3: Klinischer Aktivitätsindex nach Rachmilewitz (KAI).
BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, Hb = Hämoglobinkonzentration.*

Klinischer Aktivitätsindex nach Rachmilewitz		
Beurteilungskriterien	Antwortmöglichkeiten	Punktzahl
Anzahl wöchentlicher Stühle	< 18	0
	18-35	1
	36-60	2
	> 60	3
Blut im Stuhl	Kein Blut	0
	Wenig Blut	2
	Viel Blut	4
Allgemeinzustand (Einschätzung des Untersuchers)	Gut	0
	Durchschnittlich	1
	Reduziert	2
	Schlecht	3
Bauchschmerzen/-krämpfe	Keine	0
	Wenig	1
	Mäßig	2
	Schwer	3
Körpertemperatur	37-38°C	0
	> 38°C	3
Extraintestinale Manifestationen	Keine	0
	Iritis	3
	Erythema nodosum	3
	Arthritis	3
Laborparameter	BSG < 50 in der 1. Stunde	0
	BSG > 50 in der 1. Stunde	1
	BSG > 100 in der 1. Stunde	2
	Hb < 10 g/dl	4
Summe (KAI)		0-31

3.3.2 „Inflammatory Bowel Disease Questionnaire“ - Fragebogen zur Lebensqualität in deutscher Fassung

Bei dem verwendeten IBDQ-D-Fragebogen handelt es sich um die validierte deutsche Version des „Inflammatory Bowel Disease Questionnaire“, einen Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Die englische Originalversion etablierte sich international als krankheitsspezifisches Standardinstrument für deren Erfassung.

In diesem Fragebogen werden mit Hilfe von 32 Fragen das Bestehen CED-bedingter Beschwerden, deren subjektives Erleben und ihr Einfluss auf verschiedene Bereiche des alltäglichen Lebens erfragt. Jeder Frage sind abgestufte Antwortmöglichkeiten mit entsprechender Punktzahl von eins bis sieben zugeordnet. Je kleiner der Wert, desto schwerer die Beeinträchtigung der Lebensqualität. Die Punktwerte aller Einzelfragen werden zu einer Gesamtpunktzahl, dem IBDQ, addiert. Minimal sind 32 Punkte, maximal ein IBDQ von 224 erreichbar. Für klinische Studien wird ausschließlich die Verwendung des Gesamt-IBDQ-D-Scores empfohlen, da die Fragen stark interkorrelieren und den einzelnen Faktoren für sich genommen eine geringere Validität nachgewiesen wurde, als der Gesamtpunktzahl. Die Evaluation des Fragebogens hilft dabei, neben den körperlichen Beschwerden der Darmerkrankung, auch das subjektive, seelisch und soziale Befinden des Patienten einzuschätzen. (Janke et al., 2006)

Insgesamt beantwortet jeder Patient den Fragebogen zu neun festgelegten Zeitpunkten im Studienverlauf: einmal zu Studieneinschluss und jeweils ein weiteres Mal im Zeitraum bis zur Wiedervorstellung nach jeder Visite. Somit wird sowohl die Lebensqualitätsentwicklung zwischen den einzelnen Apherese-Behandlungen als auch die im behandlungsfreien Intervall nach letzter und somit abgeschlossener Behandlung bis zum Follow-up erfasst. Dies ermöglicht eine Verlaufsbeurteilung der subjektiv empfundenen Lebensqualität, gemessen am IBDQ-D-Score, über die gesamte Studiendauer und die Analyse des Einflusses der GMA auf die Lebensqualität der Patienten.

Für Interessierte findet sich der vollständige IBDQ-D-Fragebogen als Anhang (siehe Anhang F.1) beigelegt.

3.3.3 Endoskopischer Aktivitätsindex nach Rachmilewitz

Neben der subjektiven Schweregradeinschätzung mittels KAI und IBDQ-D-Fragebogen, erlaubt die Bestimmung des EAI eine objektive Beurteilung der Krankheitsaktivität. Der EAI wird endoskopisch, im Rahmen einer Enddarmspiegelung („Rektoskopie“) von einem der Studie unabhängigen Untersucher erhoben. Die Kriterien die hierfür herangezogen werden sind das Vorhandensein von Granulationen, das Ausmaß der Gefäßzeichnung und Vulnerabilität der Darmschleimhaut sowie das Bestehen von Schäden in der Mukosa des untersuchten Enddarmabschnitts. Insgesamt ist eine maximale Punktzahl von zwölf Punkten zu erreichen, die einer schwer ausgeprägten endoskopischen Entzündungsaktivität entspricht.

Man führt eine solche Rektoskopie inklusive EAI-Bestimmung einmal vor Studieneinschluss und ein weiteres Mal zum Follow-up durch. Die zweizeitige Erhebung des EAI's ermöglicht eine Verlaufsbeurteilung der endoskopisch sichtbaren Darmentzündung. Die genaue Zusammensetzung des EAI's wird aus der nachfolgenden Tabelle 4 ersichtlich:

Tabelle 4: Endoskopischer Aktivitätsindex nach Rachmilewitz (EAI).

Endoskopischer Aktivitätsindex nach Rachmilewitz		
Beurteilungskriterien	Antwortmöglichkeiten	Punktzahl
Granulationen	Nein	0
	Ja	2
Gefäßzeichnung	Normal	0
	Abgeblasst	1
	Nicht vorhanden	2
Vulnerabilität der Mukosa	Keine	0
	Kontaktblutung	2
	Spontan blutend	4
Mukosaschaden (Erosionen, Ulcera, Fibrinbeläge, Schleim)	Keiner	0
	Wenig	2
	Viel	4
Summe (EAI)		0-12

3.3.4 Calprotektinkonzentration im Stuhl

Zeitgleich zur Bestimmung des EAI's, d. h. zu Studieneinschluss und zum Follow-up, wird das fäkale Calprotektin bestimmt. Als nichtinvasiv messbarer Marker intestinaler Entzündungsprozesse, zeigt eine Abnahme seiner Konzentration im Stuhl eine Verbesserung der Entzündungsaktivität im Darm an und unterstützt die Beurteilung des Therapieerfolgs nach abgeschlossener Behandlungsphase.

3.4 Studieneinschluss

Vor potentielltem Studieneintritt wird jeder Patient ausführlich über die Studie aufgeklärt, die persönlichen Patientenstammdaten erhoben und der derzeitige Krankheitszustand ermittelt. Dies dient einerseits der Prüfung der reglementierten Ein- und Ausschlusskriterien der Studie und andererseits der Erfassung eines Status quo als Basis für anschließende Verlaufsanalysen. Eine schriftliche Einverständnis des Patienten ist Grundvoraussetzung zur Studienteilnahme.

3.4.1 Erfassung des Status quo

Neben Geschlecht, Geburtsdatum, Lebensalter, Körpergröße und -gewicht sind Raucherstatus, das Jahr der Erstdiagnose der CU und die derzeitige Dauermedikation von Interesse. Während das Körpergewicht beispielsweise zur Berechnung der für die extrakorporale Apherese-Behandlung benötigten Heparindosis dient, stellen sie allesamt potentielle Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf dar. Auch die bestehende Dauermedikation und ihre Dosierung sind für den Einschluss in die Studie von Bedeutung. Sie sind Bestandteil der Einschlusskriterien des Studienprotokolls. Einem Absetzen vor Beginn der GMA bedarf es nicht, da nicht der Vergleich der GMA mit einer bestimmten Medikamentengruppe, sondern mit einer Placebobehandlung, ungeachtet der begleitenden Dauermedikation, das Ziel der Studie ist. Um eine präzisere Einschätzung des Erreichens eines Therapieerfolgs durch die GMA zu ermöglichen und zu verhindern, dass Abänderungen der Medikation den Effekt der Apherese-Behandlung beeinflussen und den Erfolg maskieren, wird die Dosierung der Dauermedikamente bis nach Abschluss des Follow-up's unverändert beibehalten.

Darüber hinaus erfolgt eine Blutentnahme zur Kontrolle des Hämoglobinwertes und die Bestimmung eines kleinen Blutbildes inklusive morphologischer Differenzierung, des CRP's und der BSG. Als weitere Repräsentanten der Entzündungsaktivität werden die Calprotektinkonzentration einer Stuhlprobe des Patienten sowie der KAI und EAI bestimmt. Man weitet die Stuhluntersuchung auf den Ausschluss einer Clostridium-difficile-Infektion, als potentielle Differentialdiagnose der Colitissymptomatik und folglich ein relevantes Ausschlusskriterium, aus.

Die Erfassung der empfundenen Lebensqualität mit Hilfe des IBDQ-D-Fragebogens rundet die Bestandsaufnahme zu Studieneinschluss ab.

3.4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Es gilt zu Prüfen ob der Patient die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllt und eine Aufnahme in die Studie erfolgen kann.

3.4.2.1 Einschlusskriterien

Tabelle 5 führt die Einschlusskriterien der Studie auf. Für die Aufnahme eines Patienten in die Studie müssen alle Einschlusskriterien „1)–5)“ erfüllt, das heißt mit „JA“ zu beantworten sein. Die GRACULA-Studie ist Patienten mit moderater bis schwerer, chronisch aktiver CU trotz einer Einnahme von Immunmodulatoren u./od. Steroiden vorbehalten. Das zu erfüllende Einschlusskriterium „3)“, welches sich auf letzteren Aspekt - auf die Medikation des Patienten - bezieht, untergliedert sich weiter. Von drei möglichen untergeordneten Antworten „a)–c)“ muss eine zutreffen.

Tabelle 5: Einschlusskriterien der GRACULA-Studie.

Einschlusskriterien		
		Aktive Colitis ulcerosa
1)		Klinischer Aktivitätsindex ≥ 8 und endoskopischer Aktivitätsindex ≥ 7 und
2)		Endoskopischer Nachweis einer Linksseitencolitis, die mindestens das Rektosigmoid miteinbeziehen muss vor ≤ 2 Wochen und
3)		Vorthherapie mit systemischen Steroiden allein oder in Kombination mit Azathioprin/6-Mercaptopurin, Methotrexat oder Ciclosporin
3a)		Bei alleiniger Kortisontherapie Einnahme der Steroide über:
	-	einen Zeitraum von mindestens ≥ 3 Wochen vor Studieneinschluss
	-	davon mindestens 1 Woche ≥ 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 ≥ 18 und ≤ 75 Jahre
5)		Negativer Clostridium difficile Toxin Nachweis in der Stuhluntersuchung oder fehlende Hinweise eines Befundes, der für eine durch Clostridium difficile hervorgerufene Colitis typisch wäre

3.4.2.2 Ausschlusskriterien

Grundvoraussetzung der Studienteilnahme ist die unstrittige Diagnose einer CU und das Vorliegen einer unterzeichneten Einverständniserklärung zum Studienbeitritt. Liegen Befunde wie z. B. eine isolierte Rechtsseitencolitis vor, die Zweifel an der Diagnose einer CU aufkommen lassen, sieht das Studienprotokoll den Ausschluss des Patienten aus der Studie vor. Ebenso verwehrt die kürzliche Einnahme von Medikamenten mit nicht ausschließbarer Interaktion mit der GMA oder Umstände, die zu einer Risikoerhöhung für das Auftreten von Komplikationen während der Behandlung führen einem Patienten die Studienteilnahme.

Tabelle 6 listet die Ausschlusskriterien der GRACULA-Studie im Detail auf. Bereits das Erfüllen eines der genannten Kriterien führt zum Ausschluss eines Patienten aus der Studie.

*Tabelle 6: Ausschlusskriterien der GRACULA-Studie.
TNF = Tumornekrosefaktor, Hb = Hämoglobin.*

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

3.5 Behandlungsablauf und Follow-up

Alle acht Apherese-Behandlungen laufen nach demselben Konzept ab. Bereits vor Eintreffen des Patienten beginnt das Studienteam mit der Vorbereitung aller für die Behandlung benötigten Utensilien und dem Aufbau der Apheresemaschine inklusive Verblindung.

Nach in Empfangnahme des Patienten, erfolgt die Anlage zweier peripher-venöser Venenverweilkatheter an den Armen des Patienten. Diese werden mit dem Schlauchsystem der Apheresemaschine verbunden, sodass ein geschlossener extrakorporaler Kreislauf entsteht und die Behandlung beginnen kann. Nach 60-minütiger Apherese und der anschließenden Blutrückgabe durch die Maschine,

werden die Venenverweilkatheter entfernt und die Sitzung gilt für diesen Behandlungstag als abgeschlossen.

3.5.1 Material und Aufbau

Durchgeführt werden die Behandlungen mit der Hämofiltrationsmaschine CF200 und dem dazugehörigen Schlauchsystem, hergestellt von Infomed (Infomed SA, Chemin de la Gravière 4, CH-1227 Genf, Switzerland) (siehe Abbildung 3).

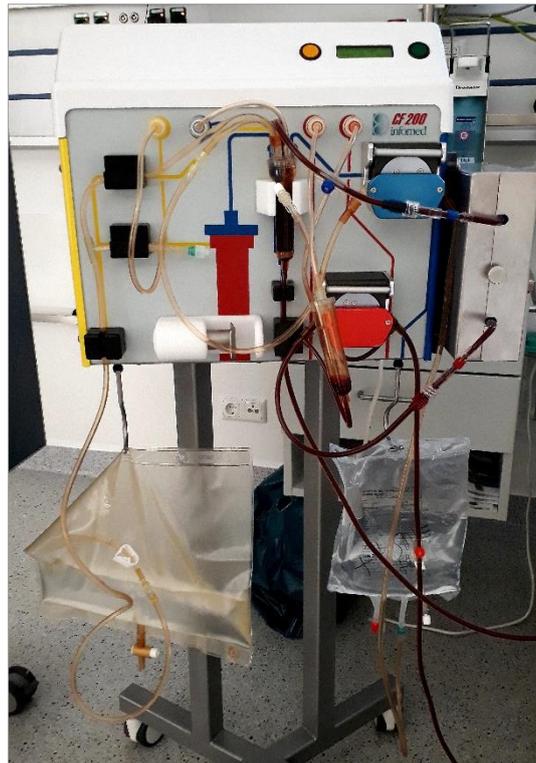


Abbildung 3: Hämofiltrationsmaschine CF200 mit eingesetztem Schlauchsystem unter laufender Behandlung.

Bei dem für die Verum-Behandlung eingesetzten Filtersystem handelt es sich um den Immuloc®-Cytapheresis Adsorber IM1000 mit CE-Zertifizierung, produziert von der Firma 3M Deutschland GmbH (Öhder Str. 28, in 42289 Wuppertal, Germany) (siehe Abbildung 4 „A“). Er setzt sich aus funktionstragenden Polycarbonat- und Cellulose-Filamenten und einem Gehäuse aus Polyurethan zusammen. Hydroxylgruppen der Cellulosefilamente bilden die Grundlage des Wirkprinzips des Filters. Sie binden aktivierte Granulozyten und Monozyten aus dem zirkulierenden Blut und entziehen sie so dem Kreislauf des Patienten. Auch der für die Behandlung der Kontrollgruppe verwendete Sham-Schlauch, mit der Artikelbezeichnung „Tubing for Sham devices of granulocyte adsorber“ von Medica S.p.A. (Via Degli Artigiani 7, 41036 Medolla, Italy), ist mit einer CE-Kennzeichnung zertifiziert (siehe Abbildung 4 „B“). Aufgrund des Fehlens von Polycarbonat- und Cellulosefilamenten, besitzt dieser im Unterschied zum

Immucor®-Cytapheresis Adsorber keine Adsorptionsfunktion, sodass das Blut ungefiltert durch ihn hindurch strömt. Mit Ausnahme des Austauschs des Immucor®-Adsorbers gegen einen Sham-Schlauch, unterliegt die Scheinbehandlung exakt demselben Behandlungskonzept wie die GMA.

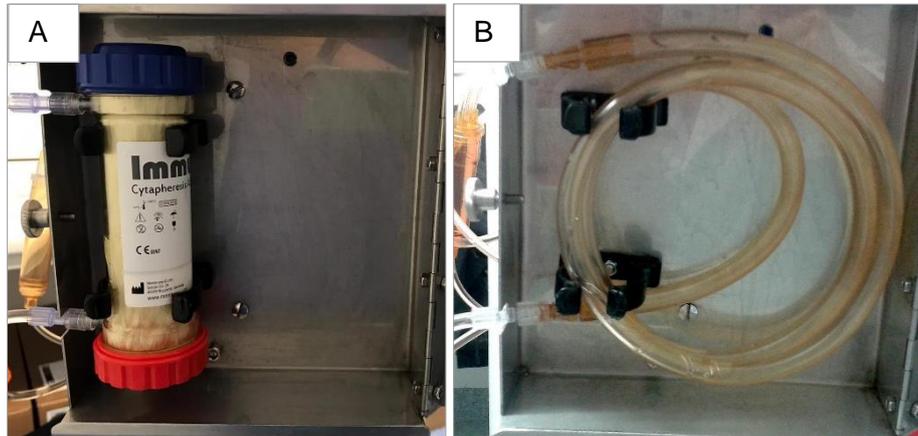


Abbildung 4: Immucor®-Cytapheresis Adsorber IM1000 (‘Immucor®-Filter’) (A), Tubing for Sham devices of granulocyte adsorber (‘Sham-Schlauch’) (B).

Aufbau und Verblindung der Apheresemaschine sind Aufgabe des Doktoranden. Ein an die Maschine angebrachter Metallkasten stellt sicher, dass das verwendete Behandlungselement von außen unerkannt bleibt und die Verblindung der Behandlung gewährleistet ist. Weder Patient noch behandelnder Arzt sind über die Behandlungsgruppe unterrichtet, um das Design einer Doppelblindstudie zu wahren.

Nach Einbau des entsprechend der Randomisierung benötigten Behandlungselements in den Verblindungskasten, legt man das Schlauchsystem nach standardisiertem Vorgehen in die Apheresemaschine ein. Man konnektiert es über zwei Verbindungsstücke des Modells AD 628.24 von meise GmbH Medizintechnik (Im Gewerbepark 6, 58579 Schalksmühle, Germany) mit dem Immucor®-Cytapheresis Adsorber oder Sham-Schlauch. Unter Verwendung eines Infusionsbeutels zu 1500 ml isotonische Natriumchlorid-Lösung 0,9 % von AlleMan Pharma GmbH (Benzstrasse 5, 72793 Pfullingen), versetzt mit 5000 Internationalen Einheiten Heparin-Natrium-25000-ratiopharm® von ratiopharm GmbH (Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, Germany), schließt sich ein etwa zehnmütiger Spülvorgang des Schlauchsystems mit 1000 ml dieser Infusionslösung an. Die Infusionslösung verdrängt die vorhandene Luft aus dem Schlauchsystem und befüllt dieses vollständig, sodass bei Behandlungsstart keine Luft, sondern ausschließlich Kochsalzlösung im Austausch mit dem Patientenblut zurück zum Patienten zirkuliert. Bei Durchfluss der mit Heparin versetzten Infusionslösung durch das Schlauchsystem, legt sich ein Film aus Heparin an dessen Innenseite an und beugt so einer Gerinnung des anschließend hindurchströmenden

Blutes bei Kontakt mit dem Fremdmaterial vor. Eine weitere Funktion des Spülvorgangs liegt in der Kontrolle der Druckpumpen auf ihre Funktionstüchtigkeit und im Prüfen der Dichtigkeit des verwendeten Materials. Nach erfolgreichem Abschluss des Spülvorgangs, ist die Maschine bereit zur Behandlung.

Neben den für die Durchführung der Apherese genannten Materialien sowie einem Blutdruck- und Temperaturmessgerät zur Überwachung des Patienten, wird für jeden Studienteilnehmer ein separates „Case Report Form“, d. h. ein Ordner mit sämtlichen Protokollunterlagen aller Visiten, zur händischen Dokumentation der erhobenen Messwerte, angelegt.

3.5.2 Behandlungsablauf

Um den Ablauf einer Behandlungsvisite und die Aufgaben des Studienteams nachvollziehen zu können, folgt eine Schilderung des Prozederes von Ankunft des Patienten bis hin zur Beendigung der Behandlung.

3.5.2.1 Anschluss des Patienten und Start der Apherese-Behandlung

Um einen gemeinsamen Kreislauf aus dem Blutkreislauf des Patienten einerseits und dem extrakorporalen Kreislauf der Apheresemaschine andererseits zu schaffen, benötigt man zwei venöse Zugänge zum Blutsystem des Patienten, über die die Verbindung der genannten erfolgt. Hierfür legt man dem Patienten an beiden Armen jeweils einen Venenverweilkatheter (Vasofix® Safety PUR von B. Braun Melsungen AG, Carl-Braun-Straße 1, 34209 Melsungen, Germany). Je nach Venenverhältnissen verwendet man zumeist Vasofix® Safety PUR grün mit Größe 18G oder rosa mit 20G. An einem der Verweilkatheter wird direkt bei dessen Anlage die erste Blutentnahme vorgenommen (Laborparameter siehe Unterpunkt 3.5.2.3, Tabelle 7). Danach werden beide Venenverweilkatheter mit isotonische Kochsalzlösung (Injektionslösung, 50 ml, von Fresenius Deutschland GmbH, 61346 Bad Homburg, Germany) gespült und über Discofix® C 3SC Dreiwegehähne von B. Braun Medical AG (Seesatz 17, 6240 Sempach, Switzerland) mit dem Schlauchsystem verbunden, sodass ein extrakorporal geschlossener Kreislauf entsteht. Einer der Venenverweilkatheter dient als sogenannter arterieller Schenkel, an dem das Blut des Patienten entnommen und der Maschine zugeführt wird. Er leitet das Blut durch den vor dem Filter befindlichen Abschnitt, auch als „prä-Filter“ bezeichnet. Am anderen, venösen Schenkel, wird dem Patienten das Blut nach Durchlaufen des Filters („post-Filter“) zurückgeführt. Zur Sicherstellung einer ausreichenden Antikoagulation und Vorbeugung von

Gerinnungskomplikationen während der extrakorporalen Blutzirkulation, erhält jeder Patient zum Startzeitpunkt der Apherese einen Heparinbolus mit Heparin-Natrium-25000-ratiopharm® von ratiopharm GmbH (Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, Germany) über den venösen Schenkel. Die Dosis berechnet sich mit 50 bis 100 Internationalen Einheiten Standardheparin pro kg Körpergewicht.

Die Behandlung wird entsprechend der Venen- und Behandlungsverhältnisse mit einer Blutflussgeschwindigkeit von 40-60 ml/min durchgeführt. Bei Bedarf wird sie während der Behandlung situativ angepasst. Je höher die Blutflussgeschwindigkeit, desto höher der Blutumsatz einer Behandlung. Bei höchster Blutflussgeschwindigkeit von 60 ml/min können, bei einer Behandlungsdauer von 60 Minuten, maximal 3600 ml Blutvolumen die Maschine passieren und gefiltert werden. Neben der Wahl einer niedrigeren Flussgeschwindigkeit bei dürrtigen Venenverhältnissen kann das kurzweilige Unterbrechen der Behandlung durch das Auftreten von Druckalarmen - bei zu großen Druckschwankungen oder -anstiegen im System - eine Verminderung des resultierenden Blutumsatzes bedingen. Gründe für solche Druckveränderungen sind unter anderem das Auftreten von Venenspasmen, das Anlegen der Öffnung des Venenverweilkatheters an die Venenwand oder der Verschluss eines solchen während der Behandlung. Während sich Venenspasmen nach Phasen der Kontraktion von selbst wieder lösen und im Verlauf der Behandlungen durch Gewöhnungsprozesse abnehmen können, kann Druckanstiegen durch Verlegung der Nadelöffnung durch Spülen des Zugangs mit Kochsalzlösung begegnet werden. Sobald der Auslöser des Alarms beseitigt ist, setzt die Zirkulation fort. Während der festgelegten Behandlungsdauer von 60 Minuten, wird in regelmäßigen Abständen die Gerinnung kontrolliert, der Patient mittels Blutdruck- und Herzfrequenzmessung überwacht und die Druckverhältnisse der Maschine inklusive des bereits zirkulierten Blutvolumens und der Flussgeschwindigkeit dokumentiert. Zur Einschätzung der momentanen Krankheitsaktivität, wird der aktuelle KAI erhoben, der Fragebogen zur Lebensqualität nach letzter Apherese ausgewertet und Laborentnahmen vorgenommen. Häufigkeit, Zeitpunkt und Zweck der Erfassung der genannten Messwerte werden im Anschluss im Einzelnen erläutert.

Nach 60 Minuten Behandlungsdauer, wird eine abschließende Gerinnungskontrolle vorgenommen. Entspricht diese der Norm, werden letztgültige Maschinendrucke, die Blutflussgeschwindigkeit und das endgültig erreichte Blutvolumen dokumentiert, die Kreislaufsituation des Patienten mittels Blutdruckmessung überprüft und eine letzte

Blutprobe entnommen. Anschließend wird die Apherese beendet. Hierfür verschließt man die Klemmen beider Schlauchsystemschenkel und stoppt die Maschine. Um dem Patienten das in der Maschine befindliche Blut zurückzuführen, wird der zuführende Venenverweilkatheter mit einer 500 ml Kochsalzlösung verbunden und die Blutrückgabe durch die Maschine gestartet. Mit zunehmender Rückgabe des Blutes klart die Flüssigkeit im Schlauchsystem aufgrund der Verdrängung und Verdünnung des darin befindlichen restlichen Blutes durch die Kochsalzlösung auf. Weist sie schließlich einen rosafarben aufgehellten - mit nur mehr geringfügigen Blutrückständen durchsetzten - Aspekt als Zeichen einer ausreichenden Blutrückgabe auf, kann der Patient von der Apheresemaschine getrennt werden. Die Behandlung endet mit der Entfernung der Venenverweilkatheter.

3.5.2.2 Datenerhebungen und Dokumentationspflichten während der Behandlung

Im Gegensatz zum EAI, der nur zu Studieneinschluss und zum Follow-up bestimmt wird, werden der KAI und die als IBDQ-D-Punktzahl abgebildete empfundene Lebensqualität an allen Behandlungstagen erhoben. Die zur Bestimmung des KAI's benötigte Körpertemperaturmessung erfolgt zu Behandlungsbeginn aurikulär, restliche Kriterien werden anamnestisch erfragt. Den bearbeiteten IBDQ-D-Fragebogen reicht der Patient zu dessen Auswertung an das Studienteam weiter.

Nach 10, 20, 40 und 60 Minuten liest das Studienteam die von der Maschine im arteriellen und venösen Schenkel gemessenen Drücke, die gegenwärtig eingestellte Blutflussgeschwindigkeit und das bereits gefilterte Blutvolumen an der Maschinenanzeige ab. Zeitgleich werden zur Überwachung des Patienten Blutdruck und Herzfrequenz kontrolliert. Die erhaltenen Werte werden im Behandlungsprotokoll des Case Report Form des Patienten notiert.

Um Nebeneffekte auf den Behandlungserfolg durch Umstellung der bisherigen Dauermedikation zu vermeiden, wird mit dem Patienten vereinbart, dass diese für den gesamten Studienzeitraum unverändert beibehalten wird. Zur Kontrolle der konstanten Einnahme, wird jeweils zu Behandlungsbeginn die derzeitig zugeführte Medikation erfragt und mit den bisherigen Angaben verglichen.

3.5.2.3 Laborentnahmen

Zum Start einer jeden Apherese-Behandlung werden den Patienten Blutproben aus den liegenden Venenverweilkathetern entnommen, um folgende Werte bestimmen zu lassen: das CRP [mg/dl], die Blutsenkungsgeschwindigkeit mit Ablesezeitpunkt nach einer bzw. zwei Stunden (BSG-1/2) [mm], die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) [s] und ein kleines Blutbild inklusive morphologischer Differenzierung.

Eine weitere Laborwertbestimmung erfolgt zu Behandlungsende, d. h. nach 60-minütiger Behandlungsdauer, aus dem venösen Schenkel („prä-Filter“). Sie dient der wiederholten Bestimmung eines kleinen Blutbildes inklusive morphologischer Differenzierung. An Behandlungstag eins und acht wird zu Behandlungsende zudem eine ebenfalls prä-Filter entnommene „Fluorescence-activated cell sorting“ (FACS)-Analyse (Durchflusszytometrie) angefordert.

Behandlungstag eins weist weitere Besonderheiten bezüglich der Laborentnahmen auf: Neben der erwähnten zusätzlichen FACS-Analyse zu Behandlungsende, erfolgt an diesem Behandlungstag eine solche auch zum Startzeitpunkt. Darüber hinaus wird nach 20 Minuten eine weitere Abnahme, post-Filter, für ein kleines Blutbild inklusive morphologischer Differenzierung vorgenommen. Nach 60 Minuten werden die prä-Filter entnommenen Proben außerdem um ein post-Filter entnommenes kleines Blutbild inklusive morphologischer Differenzierung ergänzt.

Eine graphische Übersicht über die im Studienprotokoll geregelten Zeitpunkte der Laborentnahmen an den einzelnen Behandlungstagen gibt Tabelle 7:

*Tabelle 7: Übersicht über die Laborentnahmen der GRACULA-Studie.
CRP = C-reaktives Protein, BSG-1/2 = Blutsenkungsgeschwindigkeit mit Ablesezeitpunkt nach einer bzw. zwei Stunden, aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit, kIBB = kleines Blutbild, FACS = fluorescence-activated cell sorting (Durchflusszytometrie).*

Laborentnahmen gemäß Studienprotokoll			
Behandlungstag	Zeitpunkt	Abnahmeort	Werte
Behandlungstag 01	Start	prä-Filter	-CRP -BSG-1/2 -aPTT -kIBB inkl. morphologischer Differenzierung -FACS
	20. Minute	post-Filter	-kIBB inkl. morphologischer Differenzierung
	60. Minute	prä-Filter	-kIBB inkl. morphologischer Differenzierung -FACS
		post-Filter	-kIBB inkl. morphologischer Differenzierung -FACS
Behandlungstag 02-07	Start	prä-Filter	-CRP -BSG-1/2 -aPTT -kIBB inkl. morphologischer Differenzierung
	60. Minute	prä-Filter	-kIBB inkl. morphologischer Differenzierung
Behandlungstag 08	Start	prä-Filter	-CRP -BSG-1/2 -aPTT -kIBB inkl. morphologischer Differenzierung
	60. Minute	prä-Filter	-kIBB inkl. morphologischer Differenzierung -FACS

3.5.2.4 Messung der „activated clotting time“

Für einen reibungslosen Ablauf der Behandlung ist die Gabe eines Heparinbolus, dessen Dosierung entsprechend des Körpergewichts berechnet wird, zu Start einer jeden Apherese unumgänglich. Ein regelmäßiges Monitoring der Gerinnung hilft dabei die Heparinmenge im Behandlungsverlauf dem Bedarf entsprechend anzupassen und dadurch möglichen Blutungs- und Gerinnungskomplikationen vorzubeugen. Hierzu wird nach 20, 40 und 60 Minuten die „activated clotting time“ (ACT) aus 0,6 ml Blut mit Hilfe des ACTester™, von Quest Medical Inc (One Allentown Parkway, Allen, Texas 75002-USA) bestimmt und mit den empfohlenen Referenzbereichen verglichen. Die hierfür benötigten Blutproben können über ein Punktionskissen im Bereich des

Schlauchsystems entnommen werden, sodass dem Patienten eine Punktion erspart bleibt. Die vorgegebenen ACT-Referenzwerte lauten wie folgt:

- ACT nach 20 Minuten Behandlungsdauer: 150-190 Sekunden
- ACT nach 40 Minuten Behandlungsdauer: 140-180 Sekunden

Liegen die gemessenen ACT-Werte im für den Abnahmezeitpunkt empfohlenen Referenzbereich, ist keine weitere Heparinabgabe nötig. Unterschreitet sie diesen hingegen, ist ein weiterer Heparinbolus von 500 Internationalen Einheiten Standardheparin nachzugeben, um eine ausreichende gerinnungshemmende Wirkung für die verbleibende Behandlungsdauer sicherzustellen.

Nach 60 Minuten wird ein ACT-Wert von kleiner gleich 135 Sekunden angestrebt. Dies entspricht einer normalisierten Gerinnung, mit welcher die Behandlung beendet und der Patient bedenkenlos von der Maschine getrennt und von seinen Venenverweilkathetern befreit werden kann. Überschreitet der 60-Minuten ACT-Wert den Zielwert, wird die Behandlung fortgeführt bis sich die Gerinnung normalisiert hat und eine erneute Kontrolle eine ACT von kleiner gleich 135 Sekunden bestätigt.

Die Gesamtmenge des verabreichten Heparins wird am Ende der Behandlung im Case Report Form des Patienten dokumentiert.

3.6 Follow up

Zur Einschätzung des längerfristigen Behandlungseffekts, wird den acht Behandlungen ein behandlungsfreies Intervall von etwa vier Wochen mit nachfolgendem Follow-up angeschlossen. Innerhalb dieses Zeitraums ist noch mit zeitlich verzögerten Wirkeffekten zu rechnen.

Die Follow-up-Untersuchung beinhaltet Folgendes:

- die Auswertung eines IBDQ-Fragebogens
- die Bestimmung des KAI's
- eine Rektoskopie mit Bestimmung des EAI's
- eine Blutentnahme mit Bestimmung von CRP, BSG, eines kleinen Blutbildes inklusive morphologischer Differenzierung und einer FACS-Analyse sowie
- die Bestimmung der Calprotectinkonzentration im Stuhl.

Nach Teilnahme am Follow-up gilt die Studienteilnahme als abgeschlossen. Patienten der Sham-Gruppe können auf Wunsch eine sekundäre, unverblindete GMA-Behandlung anknüpfen.

3.7 Datenverwertung und -aufbereitung

Bis Januar 2018 wurden 24 Patienten in die GRACULA-Studie eingeschlossen. Basierend auf den erhobenen Daten dieser Patienten erfolgte die vorgestellte Zwischenanalyse.

Das Computerprogramm Microsoft® Excel® 2016 erlaubte eine geordnete tabellarische Aufbereitung der Daten. Mit Hilfe des Statistikprogramms IBM® SPSS® Statistics Version 25, teilweise unterstützt durch Microsoft® Excel® 2016, erfolgte die anschließende statistische Auswertung und graphischen Aufbereitung des Datensatzes.

Das Augenmerk dieser Arbeit liegt auf dem Vergleich der Therapieergebnisse beider Behandlungsgruppen. Zuerst erfolgte stets eine separate Auswertung der Studienparameter für die Verum- bzw. Sham-Gruppe im Einzelnen; anschließend wurden die Ergebnisse miteinander verglichen.

Für die Effizienzanalyse, d. h. die Auswertung des primären und sekundären Endpunkts der Studie, wurden ausschließlich die Daten der verblindeten Behandlungen berücksichtigt, um einen Vergleich von Verum- und Scheinbehandlung unter Wahrung des potentiellen Placeboeffekts zu ermöglichen. Zur Steigerung der Sensitivität der Erfassung des Sicherheitsprofils, bezog man hierfür darüber hinaus auch die Daten der unverblindet durchgeführten Zweitbehandlungen der vorerst scheinbehandelten Patienten mit ein.

Zur Einschätzung der Entwicklung der einzelnen Verlaufparameter (KAI-, EAI-, CRP-, BSG-1/2-, Calprotektin- und IBDQ-Verbesserung) innerhalb einer Behandlungsgruppe, wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben auf die Daten angewandt.

Aufschluss über die Signifikanzen der Ergebnisse hinsichtlich eines bestehenden Gruppenunterschieds gab einerseits der Chi-Quadrat-Test bei Betrachtung nominaler Merkmale bzw. der Exakte Test nach Fisher in Anbetracht der geringen Fallzahl von 24 Patienten, andererseits der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test als Testverfahren für ordinal und metrisch skalierte Merkmale unverbundener Stichproben.

Das Signifikanzniveau alpha wurde für sämtliche statistische Berechnungen auf 5 % (p-Wert $(p) \leq 0,05$) festgelegt.

Innerhalb graphischer Abbildungen finden sich - zum Erhalt der Übersichtlichkeit - je nach Verteilungsmuster der betrachteten Variablen zumeist entweder der Mittelwert und dessen Standardabweichung oder der Median und dessen Quartile (25 %- und 75 %-Perzentile), dargestellt. Um eine vollständige Übersicht zu geben, führen die dazugehörigen Tabellen stets alle genannten statistischen Maßzahlen inklusive Minimum und Maximum der Zahlenwerte nebeneinander auf.

4 Ergebnisse

Einleitend stellt dieser Abschnitt das Studienkollektiv vor. Es folgt eine Gegenüberstellung der Behandlungsregime hinsichtlich ihrer erreichten Blutflussraten und ihres Blutvolumenumsatzes. Weitere zentrale Punkte stellen die darauffolgende Effizienzanalyse und die Auswertung des Sicherheitsprofils der GMA bzw. Scheinbehandlung dar.

4.1 Studienkollektiv

Insgesamt in die Studie eingeschlossen und therapiert wurden bis Januar 2018 24 Patienten. Gemäß Randomisierung erhielten 16 der 24 Patienten die Verum-Behandlung (66,67 %), acht Patienten (33,33 %) waren der Sham-Gruppe zugeteilt (siehe Abbildung 5).

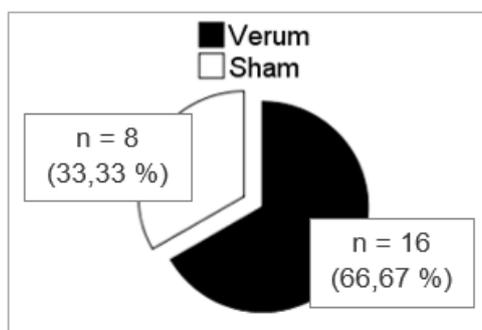


Abbildung 5: Verteilung der Studienteilnehmer auf die Behandlungsgruppen gemäß Randomisierung.
n = Anzahl an Studienteilnehmern.

Mit 15 männlichen Studienteilnehmern (62,50 %), bei 9 Frauen (37,50 %), war das männliche Geschlecht im Gesamtkollektiv zahlenmäßig stärker vertreten als das weibliche (siehe Abbildung 6).

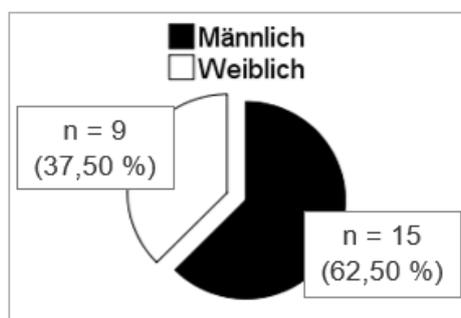


Abbildung 6: Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv.
n = Anzahl an Studienteilnehmern.

Die Geschlechterverteilung beider Behandlungsgruppen getrennt betrachtet, machten in der Verum-Gruppe die männlichen Studienteilnehmer einen Anteil von 56,25 % aus, die weiblichen 43,75 %. In der Sham-Gruppe verteilte es sich auf 75,00 % Männer und

25,00 % Frauen. Das Überwiegen männlicher Teilnehmer schlug sich im Durchschnitt der Körpermaße der Studienpopulation nieder, welche im Mittel 40,92 (+/-11,96) Jahre alt, 173,08 (+/- 8,55) cm groß und 72,27 (+/- 15,66) kg schwer war. 62,50 % aller Teilnehmer waren Nicht-Raucher, 33,33 % ehemalige Raucher und 4,17 % rauchten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Die Erstdiagnose der CU lag im Mittel 14,33 (+/- 11,32) Jahre zurück. Die Krankheitsaktivität betrachtend, manifestierte sich die CU zu Studieneinschluss in 54,17 % der Fälle mit moderater klinischer Aktivität (KAI = 8-10), in 45,83 % zeigte sie ein schweres Ausmaß (KAI \geq 11). In der Gesamtheit starteten die Patienten mit einem durchschnittlichen KAI von 10,75 (+/-2,47) Punkten, einem EAI von 9,33 (+/-1,79) Punkten, einem IBDQ von 104,08 (+/-31,17) Punkten und einer BSG-1 von 38,81 (+/-25,46) mm in die Behandlung. Vor Studienbeginn zur Schubtherapie eingesetzt wurden in 58,33 % der Fälle Glukokortikoide als Monotherapie, in 16,67 % Immunsuppressiva als solche und in 25,00 % kam deren kombinierte Anwendung zum Einsatz. Die entsprechende Medikation wurde über den gesamten Behandlungsverlauf unverändert fortgeführt. Zeigte sich nach Studienabschluss eine klinische Verbesserung wurde sie situativ angepasst und entsprechend reduziert bis abgesetzt.

Die nachfolgenden Tabellen 8, 9 und 10 bieten Übersichtsdarstellungen der erläuterten Ausgangskriterien beider Behandlungsgruppen.

Tabelle 8: Patientencharakteristika der Behandlungsgruppen zu Studieneinschluss inklusive demonstrierender Kreisdiagramme (Abbildung 7-14).

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, $n(x)$ = Anzahl an Studienteilnehmern mit Parameter x ist zutreffend, p = p -Wert des Gruppenunterschieds bezüglich des betrachteten Merkmals (Qui-Quadrat-Test/ Fisher-Exakt-Test).

Patientencharakteristika der Behandlungsgruppen		
Kriterium zu Studieneinschluss	Verum	Sham
Anzahl Gruppenmitglieder	n = 16	n = 8
Geschlechterverteilung ($p = 0,371 / 0,657$)	<p><i>Abbildung 7: Geschlechterverteilung innerhalb der Verum-Gruppe. n = Anzahl an Studienteilnehmern.</i></p>	<p><i>Abbildung 8: Geschlechterverteilung innerhalb der Sham-Gruppe. n = Anzahl an Studienteilnehmern.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • n(Männlich) • n(Weiblich) 	<p>n = 9 (56,25 %)</p> <p>n = 7 (43,75 %)</p>	<p>n = 6 (75,00 %)</p> <p>n = 2 (25,00 %)</p>

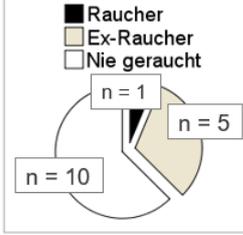
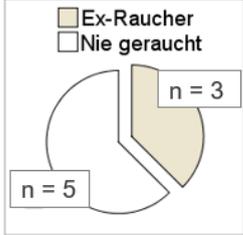
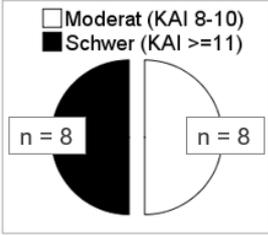
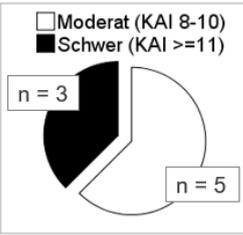
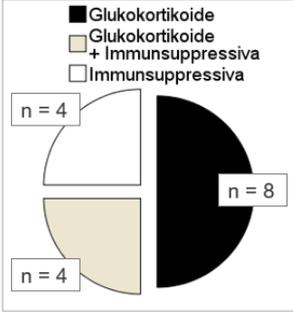
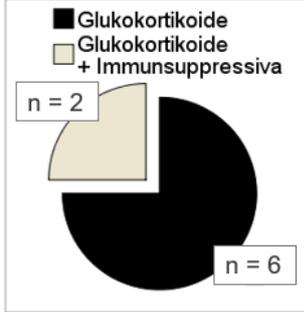
<p>Raucherstatus ($p = 0,755/ 1,000$)</p> <ul style="list-style-type: none"> • n(Raucher) • n(Ex-Raucher) • n(Nicht-Raucher) 	 <p>Abbildung 9: Raucherstatus der Patienten der Verum-Gruppe. n = Anzahl an Studienteilnehmern.</p> <p>n = 1 (6,25 %) n = 5 (31,25 %) n = 10 (62,50 %)</p>	 <p>Abbildung 10: Raucherstatus der Patienten der Sham-Gruppe. n = Anzahl an Studienteilnehmern.</p> <p>n = 0 n = 3 (37,50 %) n = 5 (62,50 %)</p>
<p>Krankheitsaktivität ($p = 0,562/ 0,679$)</p> <ul style="list-style-type: none"> • n(Moderat) • n(Schwer) 	 <p>Abbildung 11: Krankheitsaktivität der Patienten der Verum-Gruppe. n = Anzahl an Studienteilnehmern.</p> <p>n = 8 (50,0 %) n = 8 (50,0 %)</p>	 <p>Abbildung 12: Krankheitsaktivität der Patienten der Sham-Gruppe. n = Anzahl an Studienteilnehmern.</p> <p>n = 5 (62,50 %) n = 3 (37,50 %)</p>
<p>Begleitmedikation ($p = 0,276/ 0,409$)</p> <ul style="list-style-type: none"> • n(Glukokortikoide) • n(Immunsuppressiva) • n(Glukokortikoide + Immunsuppressiva) 	 <p>Abbildung 13: Begleitmedikation der Patienten der Verum-Gruppe. n = Anzahl an Studienteilnehmern.</p> <p>n = 8 (50,00 %) n = 4 (25,00 %) n = 4 (25,00 %)</p>	 <p>Abbildung 14: Begleitmedikation der Patienten der Sham-Gruppe. n = Anzahl an Studienteilnehmern.</p> <p>n = 6 (75,00 %) n = 0 n = 2 (25,00 %)</p>

Tabelle 9: Demographische Daten der Behandlungsgruppen zu Studieneinschluss. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum. p = p-Wert des Gruppenunterschieds bezüglich eines Merkmals (Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test).

Demographische Daten der Behandlungsgruppen zu Studieneinschluss										
Kriterien zu Studieneinschluss	Verum					Sham				
	MW	+/- SD	Min.	Median	Max.	MW	+/- SD	Min.	Median	Max.
Alter [Jahre] (p = 0,070)	37,50	9,40	21	37,00	52	47,75	14,18	29	46,50	71
Körpergröße [cm] (p = 0,645)	172,81	9,40	159	174,50	187	173,63	7,11	163	177,00	180
Körpergewicht [kg] (p = 0,500)	70,84	18,02	38	70,50	110	75,13	9,80	64	74,00	96
Jahre seit Erstdiagnose (p = 0,374)	12,38	9,40	1	11,00	32	18,25	14,33	5	12,50	46

Tabelle 10: Ausgangswerte der Entzündungsparameter der Behandlungsgruppen zu Studieneinschluss. KAI = klinischer Aktivitätsindex nach Rachmilewitz, EAI = endoskopischer Aktivitätsindex nach Rachmilewitz, BSG-1 = Blutsenkungsgeschwindigkeit nach einer Stunde, IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire-Punktzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum. p = p-Wert des Gruppenunterschieds bezüglich eines Merkmals (Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test).

Ausgangswerte der Entzündungsparameter der Behandlungsgruppen zu Studieneinschluss										
Kriterien zu Studieneinschluss	Verum					Sham				
	MW	+/- SD	Min.	Median	Max.	MW	+/- SD	Min.	Median	Max.
KAI in Punkten (p = 0,513)	11,00	2,61	8	10,50	17	10,25	2,25	8	9,50	14
EAI in Punkten (p = 0,849)	9,38	1,86	7	9,00	12	9,25	1,75	7	10,00	12
BSG-1 [mm] (p = 0,218)	45,00	27,40	10	35,00	84	28,75	19,48	2	32,50	63
IBDQ in Punkten (p = 0,668)	102,94	34,70	48	96,50	172	106,38	24,57	55	111,00	142
Calprotektin [mg/kg Stuhl] (p = 0,612)	1307,82	781,93	98	1425,00	2100	1506,43	839,74	215	1744,00	2500

Ziel der Randomisierung war es zwei Gruppen zu bilden, welche mit Ausnahme des Behandlungsregimes bezüglich ihrer Merkmalen weitestgehend übereinstimmten, um Störfaktoren auszublenden und den reinen Behandlungseffekt zu beurteilen. In Folge der 2:1-Randomisierung bildete die Verum-Gruppe mit etwa zwei Dritteln der eingeschlossenen Patienten im Vergleich zur Sham-Gruppe mit etwa einem Drittel der

Patienten die größere Behandlungsgruppe. Wie sehr die beiden randomisierten Behandlungsgruppen zu Studieneinschluss übereinstimmen kann den vorangestellten Tabellen 8, 9 und 10 entnommen werden. Die angegebenen p-Werte geben Aufschluss über die Signifikanzen eines möglichen Gruppenunterschieds in den einzelnen beobachteten Merkmalen. Bezüglich keines der betrachteten Merkmale bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Vergleichbarkeit beider Gruppen, als Grundlage nachfolgender Analysen, ist somit gegeben.

Für jeden Studienteilnehmer waren neben Studieneinschlussuntersuchung und Follow-up acht Apherese-Behandlungen vorgesehen. Nach Abschluss von Behandlungstag 05 blieb es jedem Studienteilnehmer freigestellt weitere Behandlungen abzulehnen und die Studie vorzeitig zu verlassen. 21 der Studienteilnehmer nahmen alle Visiten wahr und schlossen die Studie planmäßig ab. Zwei Patienten der Verum-Gruppe, Patient 13 und 14, entschieden sich für einen vorzeitigen Abbruch nach siebter Visite. Ein Patient der Sham-Gruppe, Patient 11, beendete die Studienteilnahme nach der sechsten Apherese und verzichtete auf eine anschließende offene Verum-Behandlung. Unter Berücksichtigung dieser Fälle, betrug die Anzahl durchgeführter Behandlungen im genannten Studienzeitraum 244 Apheresen in der Gesamtheit. Die GMA mittels Immuloc®-Filter (126 verblindete Verum-Behandlungen, 56 sekundäre, offene Verum-Behandlungen) machten darunter einen Anteil von 182 Apheresen und die Scheinbehandlungen mittels Sham-Schlauch 62 Behandlungen aus.

4.2 Blutflussrate und Blutvolumenumsatz

Nach jeweils 10, 20, 40 und 60 Minuten notierte man die bis zu diesem Zeitpunkt eingestellte Blutflussrate und das erreichte gefilterte Blutvolumen im Case Report Form des Patienten. Da Immuloc®-Filter und Sham-Schlauch dasselbe Volumen fassen und die Behandlungen identisch konfiguriert waren, war bei ähnlicher Blutflussrate ein sich im Durchschnitt entsprechender Blutvolumenumsatz in beiden Behandlungsgruppen zu erwarten. Um zu untersuchen, ob sich diese Annahme bewahrheiten lässt und die Behandlungsgruppen auch hinsichtlich dieses Faktors vergleichbaren Voraussetzungen unterliegen, erfolgte eine Gegenüberstellung der Blutflussraten und umgesetzten Blutvolumina beider Behandlungsgruppen.

4.2.1 Blutflussrate

Tabelle 1 im Anhang A.1 führt die durchschnittlichen Blutflussraten der einzelnen Apherese-Behandlungen in beiden Behandlungsgruppen auf. Auf deren Grundlage lässt sich zusammenfassend sagen, dass man Patienten der Verum-Gruppe an den einzelnen Visiten mit durchschnittlich ähnlichen Blutflussraten (BFR) - minimal 44,61 ml/min bis maximal 46,56 ml/min - behandeln konnte. Eine etwas größere Spannweite von 8,91 ml/min Unterschied vernahm man bei Betrachtung der BFR der Sham-Gruppe (minimale BFR 41,25 ml/min; maximal 50,16 ml/min). Der Vergleich der BFR beider Behandlungsgruppen zu den verschiedenen Behandlungsvisiten ließ eine teilweise geringfügig höhere, aber annähernd vergleichbare mittlere BFR unter Verwendung des Sham-Schlauches verglichen zur Filterbehandlung erkennen.

Die mittleren Blutflussraten der Einzelbehandlungen eines jeden Patienten finden sich im Anhang aufgeschlüsselt (siehe Anhang A.2, Tabelle 2). Im Durchschnitt betrug die BFR einer Apherese-Behandlung für einen Studienteilnehmer 45,55 (+/-7,81) ml/min. Für beide Behandlungsgruppen separiert betrachtet, lief die GMA-Behandlung im Mittel mit einer BFR von 45,40 (+/- 8,02) ml/min, die Scheinbehandlung durchschnittlich mit 45,84 (+/- 7,90) ml/min.

Wie zu erwarten, war zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der durchschnittlichen BFR pro Apherese-Behandlung kein signifikanter Unterschied zu erheben ($p\Delta = 0,806$).

Abbildung 15 stellt diese Ergebnisse graphisch dar:

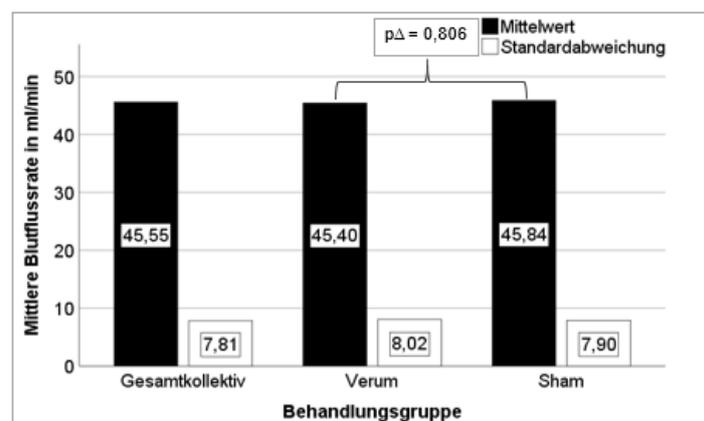


Abbildung 15: Durchschnittliche Blutflussrate (BFR) [ml/min] einer Apherese-Behandlung im Gesamtkollektiv sowie unter Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe) bzw. Scheinbehandlung (Sham-Gruppe) im Einzelnen.

$p\Delta$ = p-Wert des Gruppenunterschieds bezüglich der erreichten mittleren BFR der Behandlungsgruppen (Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test).

4.2.2 Blutvolumenumsatz

Welches Blutvolumen den Immuloc®-Filter bzw. Sham-Schlauch im Verlauf der einzelnen Apherese-Behandlungen im Mittel pro Patient passierte zeigt Tabelle 3 des Anhangs auf (siehe Anhang A.3, Tabelle 3). Der mittlere erreichte Blutvolumenumsatz in der Verum-Gruppe rangierte in einem Bereich von wenigstens 1825,81 (+/- 836,92) ml bis maximal 2197,33 (+/- 1002,79) ml. Im Durchschnitt entsprach dies einem Blutvolumenumsatz von 2047,54 (+/- 788,66) ml in einer einzelnen Apherese-Behandlung. Innerhalb der Verum-Gruppe war als minimaler Blutumsatz ein Volumen von 353,00 ml an Visite 03 bei Patient 14 zu verzeichnen, der den auffällig niedrigeren Mittelwert der Verum-Gruppe zu Visite 03 erklärt. Den höchsten Umsatz unter GMA erzielte Patient 18 an Visite 01 mit einem passiertem Blutvolumen von 3840,00 ml.

Ähnlich verhielt es sich mit dem mittleren Blutvolumenumsatz innerhalb der Sham-Gruppe, welcher in einem Bereich von mindestens 1772,38 (+/- 573,43) ml bis maximal 2447,38 (+/- 552,60) ml lag. Durchschnittlich erzielte ein Patient mit Scheinbehandlung ein Umsatz von 2178,39 (+/- 550,30) ml pro Apherese. Im Minimum wurde unter allen Scheinbehandlungen ein Blutvolumenumsatz von 814,00 ml (Visite 05, Patient 23) erreicht, im Maximum einer von 3800,00 ml (Visite 07, Patient 19).

Den Durchschnitt beider Behandlungsgruppen miteinander verglichen, ließ sich kein signifikanter Unterschied im erreichten Blutvolumenumsatz pro Apherese-Behandlung feststellen ($p\Delta = 0,806$). Das Gesamtkollektiv betrachtend, belief sich das im Durchschnitt umgesetzte Blutvolumen pro Apherese und Patient auf 2091,16 (+/- 449,65) ml.

Eine graphische Gegenüberstellung des durchschnittlichen Blutvolumenumsatzes beider Behandlungsgruppen bzw. des Gesamtkollektivs liefert Abbildung 16:

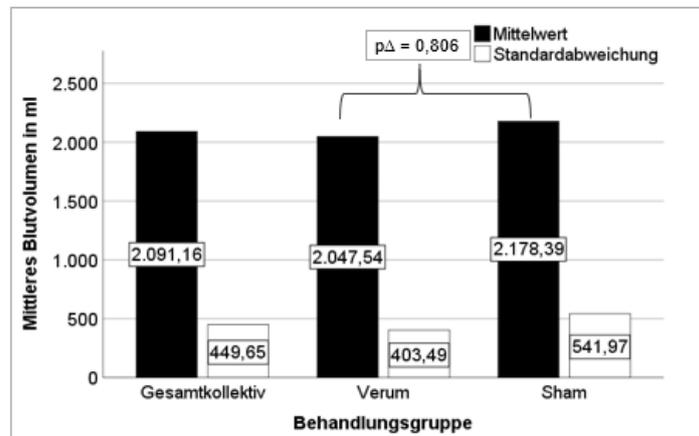


Abbildung 16: Durchschnittlicher Blutvolumenumsatz [ml] einer Apherese-Behandlung im Gesamtkollektiv sowie unter Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe) bzw. Scheinbehandlung (Sham-Gruppe) im Einzelnen. $p\Delta$ = p-Wert des Gruppenunterschieds bezüglich des durchschnittlich umgesetzten Blutvolumens eines Patienten der Verum- bzw. Sham-Gruppe pro Apherese (Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test).

Eine ausführliche Übersichtstabelle im Anhang listet die Blutvolumenumsätze einer jeden Apherese-Behandlung im Einzelnen, für alle Patienten gesondert auf (siehe Anhang A.4, Tabelle 4).

Die Umsätze aller acht Apheresen in Summe genommen, erreichte ein Studienteilnehmer im gesamten Studienverlauf durchschnittlich einen Blutvolumenumsatz von 16360,83 (+/- 5982,23) ml. Die Behandlungsgruppen getrennt betrachtet, war bei Studienteilnehmern der Verum-Gruppe nach acht Sitzungen ein durchschnittlicher Gesamt-Blutvolumenumsatz von 16095,87 (+/- 6661,82) ml zu verzeichnen, unter Scheinbehandlungen ein etwas höherer von 16890,75 (+/- 4690,95) ml ($p\Delta = 0,759$). (Siehe Abbildung 17)

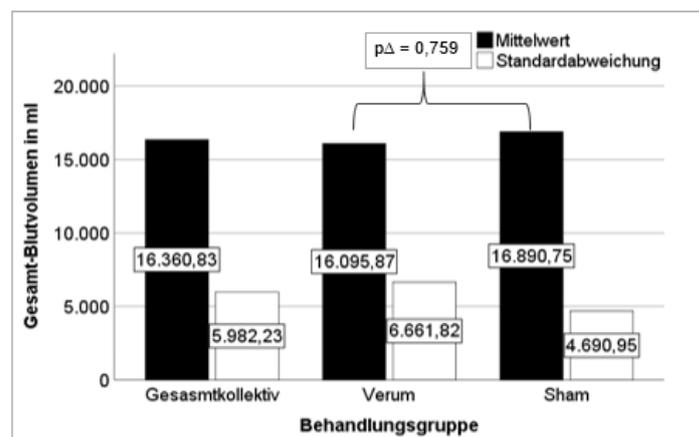


Abbildung 17: Durchschnittlicher Gesamtumsatzes an Blutvolumen [ml] nach acht Apherese-Behandlungen für einen einzelnen Patienten des Gesamtkollektivs sowie nach Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe) bzw. Scheinbehandlung (Sham-Gruppe) im Einzelnen. $p\Delta$ = p-Wert des Gruppenunterschieds bezüglich des durchschnittlichen Gesamtumsatzes der Verum- bzw. Sham-Gruppe nach acht Apherese-Behandlungen (Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test).

4.3 Klinischer Aktivitätsindex nach Rachmilewitz

Um die Krankheitsaktivität und ihre Entwicklung im Studienverlauf zu beurteilen, wurde bei jedem Patienten jeweils zu Studieneinschluss, jeder Studienvsiste und zum Follow-up der KAI erhoben. Der Vergleich der erhobenen KAI-Punktzahl zum Einschlusstag mit der zur letzten Studienvsiste bzw. zum Follow-up erlaubte eine Einschätzung des unmittelbaren Effekts der GMA auf die klinische Krankheitsaktivität im Behandlungszeitraum und eines verzögert einsetzenden Wirkeffekts in der Periode nach Behandlungsende bis zum Follow-up. Durch die zu Grunde gelegten Einschlusskriterien, die das Studienkollektiv auf Patienten mit mindestens moderater bis schwerer Krankheitsaktivität eingrenzten, lagen die KAI-Punktzahlen zu Studienbeginn bei wenigstens acht Punkten. Die maximale Punktzahl von 31 Punkten erreichte weder in der Verum-Gruppe noch in der Sham-Gruppe ein Patient. Die nachfolgenden Textabschnitte geben Aufschluss über den Verlauf und die Verbesserung des KAI's der Patienten der betrachteten Behandlungsgruppe im Einzelnen sowie der Gesamtgruppen im Mittel.

4.3.1 Verum-Behandlung

In der Verum-Gruppe rangierte der KAI zu Studieneinschluss in einem Bereich von mindestens acht Punkten (Patient 16, 21) bis höchstens 17 Punkten (Patient 13). Bei einzelnen Patienten ließ sich an Visite 08 ein Therapieerfolg im Sinne einer KAI-Abnahme von bis zu zehn Punkten (Patient 05) verzeichnen, wohingegen die anderen Studienteilnehmer mit einer geringeren (Patient 03, 06, 07, 09, 10, 12, 16, 18, 20, 21, 22, 24) bis ausbleibenden (Patient 01) KAI-Verbesserung aus der Behandlungsphase hinausgingen. Bei zwei Patienten lag, aufgrund ihres vorzeitigen Austritts aus der Studie, kein Wert zum Zeitpunkt der achten Visite vor. Im nachfolgenden Zeitintervall bis zum Follow-up konnte man bei einem Teil der Patienten weitere, in verschiedene Richtungen verlaufende Veränderungen der klinischen Aktivität beobachten. Während sich der KAI zum Follow-up bei einem Großteil der Verum-Gruppe (Patient 03, 05, 06, 07, 09, 24) unverändert im Vergleich zur achten Visite zeigte, verbesserte er sich bei drei Patienten (Patient 01, 16, 20) noch weiter und ging wiederum bei fünf Patienten (Patient 10, 12, 18, 21, 22) mit einer Verschlechterung einher. Aufgrund der fehlenden Angaben der zwei Patienten mit verfrühtem Behandlungsabbruch nach Visite 07, war kein Vergleich der Verbesserungen ihrer klinischen Aktivität in der Periode nach achter Visite bis zum Follow-up möglich. Der Vergleich ihrer KAI-Punktzahlen zum Follow-up, an dem sie trotz einer verkürzten Behandlungsphase teilnahmen, mit denen zu

Studienbeginn erbrachte bei einem von ihnen (Patient 13) eine deutliche Verbesserung von anfänglich 17 auf schließlich null Punkte, bei dem anderen (Patient 14) eine Verschlechterung um einen Punkt. Nahm man die restlichen Patienten der Verum-Gruppe hinzu und verglich die klinische Aktivität all dieser Patienten zum Zeitpunkt des Follow-up's mit der zu Studienbeginn, zeigte sich insgesamt in einem Fall keine Veränderung (Patient 22), in zwölf Fällen eine Verbesserung (Patient 01, 03, 05, 06, 07, 09, 10, 13, 16, 18, 20, 24) und bei weiteren drei Patienten eine Verschlechterung (Patient 12, 14, 21) der KAI-Punktzahl. Einen besonders starken Erfolg verzeichnete Patient 13. Er erreichte eine Abnahme des KAI's um 17 Punkte. (Siehe Anhang B.1 „Klinische Aktivitätsindizes der Einzelpatienten der Verum-Gruppe“, Tabelle 5)

Beobachtete man den mittleren KAI der Gesamtgruppe der Verum-Patienten, ließ sich im Verlauf der acht Behandlungen eine tendenzielle Verbesserung, d. h. Abnahme seines Wertes erkennen. Zu Studieneinschluss stellten sich die Patienten mit einem durchschnittlichen KAI von 11,00 (+/- 2,61) Punkten bei einem Median von 10,50 Punkten vor. Der KAI aggravierte sich vorerst bis zu Behandlungsbeginn auf durchschnittlich 12,45 (+/- 3,33) bzw. 11,00 Punkte im Median und nahm anschließend unter Einfluss der GMA bis auf einen Mittelwert von 6,50 (+/- 4,86) Punkte und einen Median von 7,50 Punkte zum Follow-up ab.

Eine detaillierte Aufschlüsselung der durchschnittlichen KAI-Werte der Verum-Gruppe zum Zeitpunkt der einzelnen Apherese-Behandlungen ist der Tabelle 6 im Anhang zu entnehmen (siehe Anhang B.2, Tabelle 6).

Mit Abbildung 18 folgt ein Liniendiagramm zur Veranschaulichung des Verlaufs des KAI's unter GMA im Median.

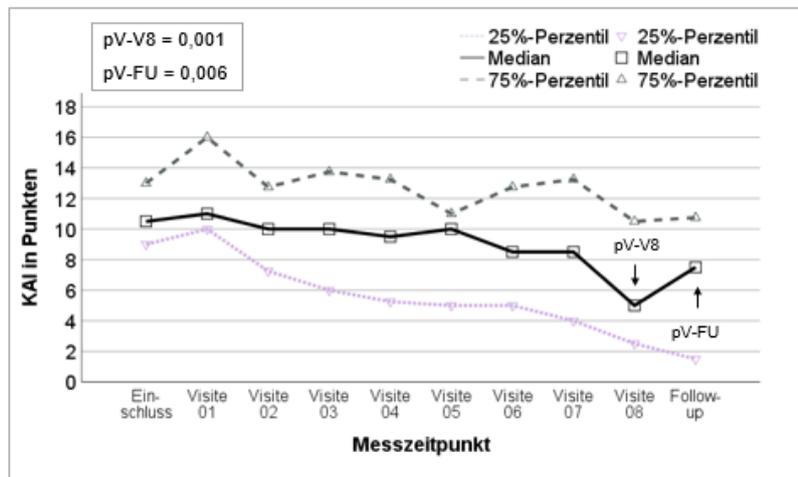


Abbildung 18: Medianer Verlauf des klinischen Aktivitätsindex nach Rachmilewitz (KAI) (in Punkten) unter Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe).
 $pV-V8/pV-FU = p$ -Wert der Verbesserung des KAI's zur letzten Apherese-Behandlung (Visite 08)/zum Follow-up in der Verum-Gruppe (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben).

Patienten der Verum-Gruppe erreichten im Studienverlauf eine durchschnittliche signifikante Verbesserung des KAI's um 4,43 Punkte (Median: 4,00 Punkte) zum Zeitpunkt der letzten Apherese-Behandlung ($pV-V8 = 0,001$) und um 4,50 Punkte (Median 3,00 Punkte) zum Follow-up ($pV-FU = 0,006$). (Siehe Anhang B.5, Tabelle 9)

4.3.2 Sham-Behandlung

In der Gruppe der Scheinbehandlung lag der KAI zu Studieneinschluss im Minimum bei acht Punkten (Patient 02, 15). Die höchste klinische Krankheitsaktivität wies Patient 04 mit 14 Punkten auf. Die restlichen Patienten der Sham-Gruppe (Patient 08, 11, 17, 19, 23) ordneten sich mit ihren KAI-Punktzahlen zwischen diesen Werten ein. Bei sieben Patienten der Sham-Gruppe vernahm man eine KAI-Verbesserung nach letzter Apherese-Behandlung im Vergleich zu Studieneinschluss. Die stärkste Abnahme fand sich bei Patient 08, mit einer Verbesserung des KAI's um 8 Punkte. Bei einem Patienten (Patient 11) lag wegen vorzeitiger Beendigung der Behandlungsphase kein Wert zur achten Visite vor. Der Patient nahm die Follow-up-Untersuchung trotz alledem termingerecht wahr und zeigte zu diesem Zeitpunkt keine Veränderung der klinischen Krankheitsaktivität verglichen zu Studieneinschluss.

Das anschließende Zeitintervall nach letzter Apherese-Behandlung bis zum Follow-up analysiert, blieb die klinische Krankheitsaktivität in einem Fall (Patient 02), mit einer Verbesserung von drei Punkten im Vergleich zu Studieneinschluss, unverändert. In drei Fällen kam es zu einer weiteren Verbesserung des KAI's (Patient 04, 17, 23),

wohingegen sich bei weiteren drei Patienten (Patient 08, 15, 19) eine erneute Verschlechterung desselben ergab.

Für den Studiengesamtverlauf, d. h. von Studieneinschluss bis hin zum Follow-up, bedeutete dies, dass sechs Patienten der Sham-Gruppe von der Behandlung im Sinne einer Abnahme des KAI's um zwei bis sechs Punkte profitierten, während Patient 11 und 15 zum Follow-up eine zu Studieneinschluss unveränderte KAI-Punktzahl aufwiesen. Keiner der Sham-Patienten verschlechterte sich klinisch im Gesamtverlauf. (Siehe Anhang B.3 „Klinische Aktivitätsindizes der Einzelpatienten der Sham-Gruppe“, Tabelle 7)

Den Verlauf des KAI's für die Sham-Gruppe gemittelt betrachtet (siehe Abbildung 19 im Fließtext sowie Anhang B.4, Tabelle 8), ließ sich eine Abnahme der durchschnittlichen KAI-Punktzahl von anfänglich 10,25 (+/- 2,25) Punkte (Median: 9,50 Punkte) auf durchschnittlich 7,14 (+/- 3,53) Punkte zur letzten Studienvisite (Median: 7,00 Punkte) bzw. 7,25 (+/- 2,19) zum Follow-up (Median: 8,00 Punkte) erheben.

Die Entwicklungskurve des KAI's im Studienverlauf zeigt folgendes Bild (siehe Abbildung 19):

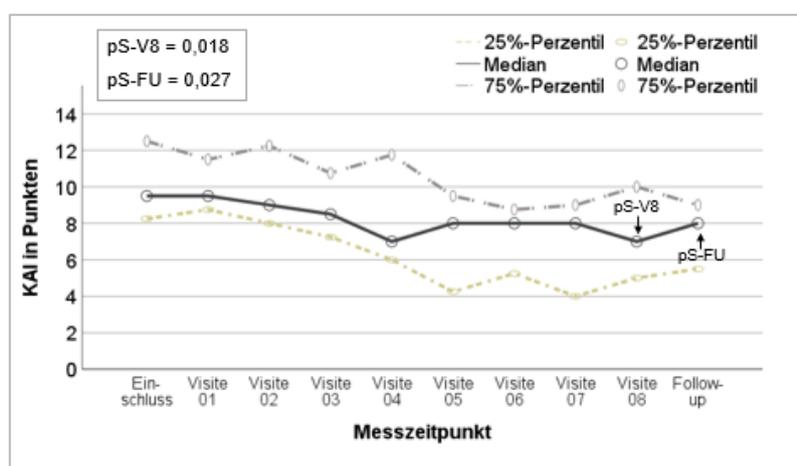


Abbildung 19: Medianer Verlauf des klinischen Aktivitätsindexes (KAI) (in Punkten) unter Scheinbehandlung (Sham-Gruppe).

$pS-V8/pS-FU = p$ -Wert der Verbesserung des KAI's zur letzten Apherese-Behandlung (Visite 08)/zum Follow-up in der Sham-Gruppe (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben).

Dies entsprach einer signifikanten Verbesserung des KAI's zum Zeitpunkt der letzten Apherese-Behandlung von 3,29 Punkten im Mittel und 3,00 Punkten im Median ($pS-V8 = 0,018$) sowie von 3,00 Punkten im Mittel und 3,50 Punkten im Median zum Follow-up ($pS-FU = 0,027$). (Siehe Anhang B.5, Tabelle 9)

4.3.3 Gruppenvergleich

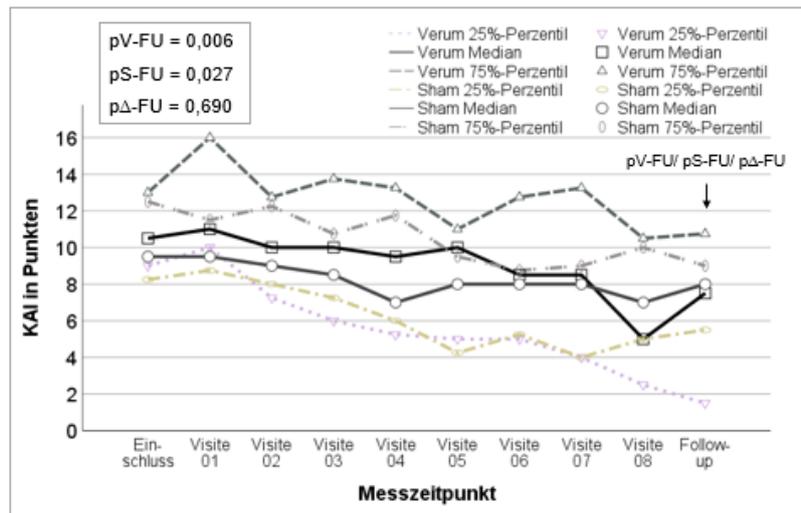


Abbildung 20: Gruppenvergleich der medianen Verläufe des klinischen Aktivitätsindex (KAI) (in Punkten) unter Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe) bzw. Scheinbehandlung (Sham-Gruppe).
 $pV-FU/pS-FU$ = Verbesserung des KAI's der Verum-Gruppe/der Sham-Gruppe zum Follow-up (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben), $p\Delta-FU$ = p-Wert des Gruppenunterschieds bezüglich der Verbesserung des KAI's zum Follow-up (Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test).

Wie aus Abbildung 20 zu entnehmen ist, war in beiden Behandlungsgruppen bei Betrachtung des KAI's zur letzten Apherese-Behandlung und zum Follow-up eine Abnahme der durchschnittlichen KAI-Punktzahl zu verzeichnen. Während Patienten der Verum-Gruppe im Mittel mit einer klinischen Krankheitsaktivität von 11,00 (+/- 2,61) Punkten und einem Median von 10,50 Punkten in die Studie eintraten, war diese bei Patienten der Sham-Gruppe, mit durchschnittlich 10,25 (+/- 2,25) Punkten (Median: 9,50 Punkte), geringfügig milder ausgeprägt.

Unter GMA reduzierte sich der KAI der Patienten bis zur achten Visite auf 6,29 (+/- 4,50) Punkte (Median von 5,00 Punkte) bzw. auf 6,50 (+/- 4,86) Punkte (Median von 7,50 Punkte) bis zum Follow-up. Die Scheinbehandlung führte zu einer Abnahme der klinischen Entzündungsaktivität auf 7,14 (+/- 3,53) Punkte (Median von 7,00 Punkte) zur achten Visite und 7,25 (+/- 2,19) Punkte (Median: 8,00 Punkte) bis zum Follow-up. Damit stand eine mittlere Verbesserung der klinischen Krankheitsaktivität von 4,43 Punkten (Median: 4,00 Punkten) zur achten Visite und 4,50 Punkten (Median: 3,00 Punkte) zum Follow-up nach GMA-Behandlung einer Verbesserung von 3,29 Punkten (Median: 3,00 Punkten) zur achten Visite bzw. 3,00 Punkten (Median von 3,50 Punkten) zum Follow-up unter Scheinbehandlung gegenüber.

Zusammenfassend ist festzuhalten: Die GMA führte zu einer signifikanten Verbesserung des KAI's im Studienverlauf; ebenso die Scheinbehandlung. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich einer

Abnahme des KAI's zur Visite 08 ($p_{\Delta-V8} = 0,428$) sowie zum Follow-up ($p_{\Delta-FU} = 0,690$) beobachten.

4.4 Endoskopischer Aktivitätsindex nach Rachmilewitz

Den EAI bestimmte man zu zwei Zeitpunkten im Studienverlauf: zu Studieneinschluss und zum Follow-up. Der Endoskopiker vergab entsprechend der in der Enddarmspiegelung vorgefundenen endoskopischen Krankheitsaktivität eine Gesamtpunktzahl von null bis 13 Punkten. Für den Einschluss in die GRACULA-Studie war ein EAI von wenigstens sieben Punkten gefordert. Die wiederholte Erhebung des EAI's zur Follow-up-Untersuchung und dessen Vergleich mit dem zu Studieneinschluss erhobenen EAI ermöglichte eine objektive Einschätzung des therapeutischen Effekts der GMA auf die Entzündungsaktivität der Darmschleimhaut.

4.4.1 Verum-Behandlung

Alle Patienten der Verum-Gruppe erfüllten die Voraussetzung eines EAI's von mindestens sieben Punkten für die Aufnahme in die Studie. Der EAI der Mehrheit war zum Einschlusszeitpunkt bei acht Punkten einzustufen (Patient 05, 14, 16, 21, 22, 24). Zwei weitere Patienten der Verum-Gruppe begannen die Studie mit einem EAI von sieben Punkten (Patient 06, 10), vier mit zehn Punkten (Patient 01, 09, 13, 20) sowie weitere vier Patienten mit nahe an die Maximalpunktzahl angrenzenden zwölf Punkten (Patient 03, 07, 12, 18).

Es ließen sich unterschiedliche Verläufe der endoskopisch sichtbaren Entzündungsaktivität bei den Patienten dieser Behandlungsgruppe beobachten. Während sich der EAI bei fünf Patienten (Patient 01, 07, 12, 14, 24) zum Follow-up unverändert im Vergleich zu Studieneinschluss zeigte, war bei acht Patienten (Patient 03, 05, 09, 13, 16, 18, 20, 22) eine Verbesserung sowie bei drei Patienten (Patient 06, 10, 21) eine Verschlechterung zu erkennen. Die stärksten Verbesserungen waren bei Patient 03 und 13 mit Abnahmen um jeweils neun Punkte zu verzeichnen, die stärkste Verschlechterung bei Patient 06 mit einer Zunahme der endoskopischen Entzündungsaktivität um drei Punkte im EAI. (Siehe Anhang C.1 „Endoskopische Aktivitätsindizes der Einzelpatienten der Verum-Gruppe“, Tabelle 10)

Die mildeste Ausprägung der Entzündungsaktivität, die man unter endoskopischer Sicht innerhalb der Verum-Gruppe registrierte, lag zu Studieneinschluss bei einem EAI von sieben Punkten, zum Follow-up bei einem Punkt. Als Höchstwert trat sowohl zu Studieneinschluss als auch zum Follow-up ein EAI von zwölf Punkten auf.

Es ergab sich in der Verum-Gruppe ein durchschnittlicher EAI von 9,38 (+/- 1,86) Punkten (Median: 9,00 Punkte, Interquartilsabstand: 3,50) zu Studieneinschluss sowie eine mittlere EAI-Punktzahl von 6,94 (+/- 3,77) Punkten (Median: 8,00 Punkte, Interquartilsabstand: 6,75) zum Zeitpunkt des Follow-up's. Insgesamt erreichte ein Patient der Verum-Gruppe eine signifikante Abnahme der endoskopischen Krankheitsaktivität im Studienverlauf um durchschnittlich 2,44 Punkte bzw. 1,00 Punkte im Median ($pV = 0,032$). (Siehe Abbildung 21)

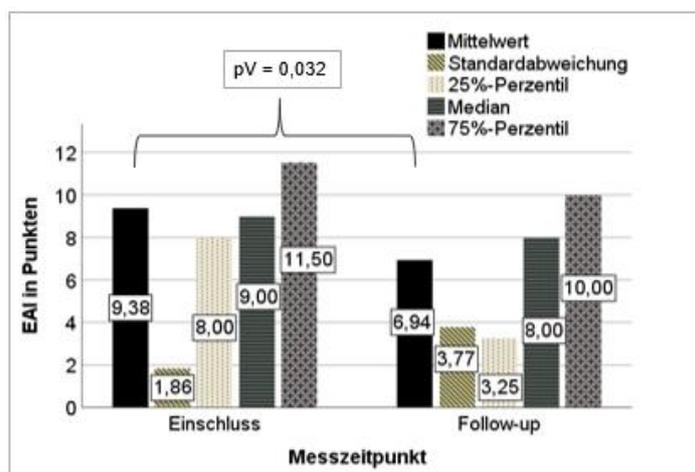


Abbildung 21: Entwicklung des endoskopischen Aktivitätsindex nach Rachmilewitz (EAI) (in Punkten) unter Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe).
 $pV = p$ -Wert der Verbesserung des EAI's zum Follow-up verglichen mit Studieneinschluss (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben).

4.4.2 Sham-Behandlung

Aus Tabelle 11 des Anhangs lassen sich die erhobenen EAI-Punktzahlen der einzelnen Patienten der Sham-Gruppe zum Zeitpunkt des Einschlusses und des Follow-up's sowie die daraus resultierenden Verbesserungen im Detail ablesen (siehe Anhang C.2, Tabelle 11).

Die Mehrheit der in die Gruppe der Scheinbehandlung randomisierten Studienteilnehmer startete mit einem EAI von zehn Punkten (Patient 04, 08, 15, 17) in die Studie. Zwei der Patienten wiesen die vorausgesetzte Mindestpunktzahl von sieben Punkten (Patient 02, 19), einer einen Index von acht Punkten (Patient 11) und ein weiterer einen hohen Ausgangswert von zwölf Punkten (Patient 23) auf. Während die Patienten 04 und 17 die Studie mit einem jeweils unveränderten EAI abschlossen, profitierten vier Patienten im Sinne einer EAI-Abnahme (Patient 02, 08, 11, 23) von einem bis zu sechs Punkten von der Scheinbehandlung. Zwei Patienten (Patient 15, 19) zeigten zum Zeitpunkt des Follow-up's einen verschlechterten Zustand ihrer

endoskopischen Krankheitsaktivität, widergespiegelt in einer Erhöhung des EAI's um zwei bzw. drei Punkte verglichen zu Studieneinschluss.

Somit lagen die EAI-Werte innerhalb der Sham-Gruppe zu Studieneinschluss im Minimum bei sieben Punkten, im Maximum bei zwölf Punkten. Im Vergleich hierzu erhob man zum Follow-up minimal vier Punkte, maximal gleichsam wie zum Einschlusszeitpunkt zwölf Punkte. Im Mittel kam es unter Scheinbehandlung zu einer Verbesserung des EAI's im Studienverlauf. Von anfänglich 9,25 (+/- 1,75) Punkten (Median: 10,00 Punkte, Interquartilsabstand: 2,75) reduzierte er sich auf 8,13 (+/- 2,95) Punkte (Median: 9,00 Punkte, Interquartilsabstand: 5,25) zum Follow-up (siehe Abbildung 22).

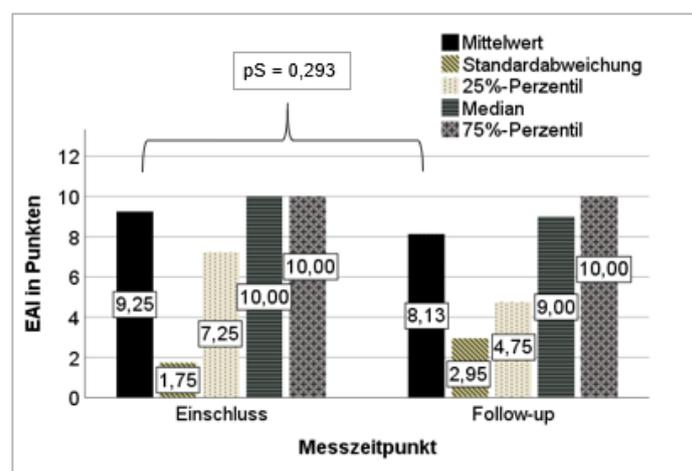


Abbildung 22: Entwicklung des endoskopischen Aktivitätsindex nach Rachmilewitz (EAI) (in Punkten) unter Scheinbehandlung (Sham-Gruppe).

$pS = p$ -Wert der Verbesserung des EAI's zum Follow-up verglichen mit Studieneinschluss (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben).

Mit einer Abnahme des EAI's um durchschnittlich 1,12 Punkte (Median: 1,00 Punkte) erreichte man als Patient der Sham-Gruppe keine signifikante Verbesserung der endoskopischen Krankheitsaktivität im Studienverlauf ($pS = 0,293$).

4.4.3 Gruppenvergleich

Zu Studieneinschluss wiesen beide Behandlungsgruppen im Durchschnitt eine ähnliche endoskopische Krankheitsaktivität auf. Der EAI der Verum-Gruppe lag zu diesem Zeitpunkt im Mittel bei 9,38 (+/- 1,86) Punkten, im Median bei neun Punkten. In der Sham-Gruppe errechnete sich im Mittel ein EAI von 9,25 (+/- 1,75) Punkten, bei einem Median von zehn Punkten.

Patienten der Verum-Gruppe gingen im Durchschnitt mit einem EAI von 6,94 (+/- 3,77) Punkten (Median: 8,00 Punkte) aus der Studie heraus, während Patienten der Sham-Gruppe einen mittleren EAI von 8,13 (+/- 2,95) Punkten (Median: 9,00 Punkte) zum

Follow-up aufwiesen (siehe Anhang C.3, Tabelle 12). Patienten mit Verum-Behandlung erreichten somit im Durchschnitt eine signifikante Abnahme des EAI's um 2,44 Punkte bzw. um 1,00 Punkte im Median ($pV = 0,032$). In der Gruppe der Scheinbehandlung zeigte sich eine geringere und nicht signifikante Abnahme der endoskopischen Entzündungsaktivität um 1,12 Punkte im Mittel und 1,00 Punkte im Median ($pS = 0,293$). Damit war nach GMA-Behandlung eine stärkere Verbesserung der endoskopischen Entzündungsaktivität zu verzeichnen als nach Scheinbehandlung, wobei dieser Unterschied kein signifikantes Ausmaß annahm ($p\Delta = 0,514$).

4.5 Therapieansprechen und Remissionsraten

Zur Beurteilung des Therapieeffekts der GMA zog man die zwei Aktivitätsindizes nach Rachmilewitz, den KAI und EAI, heran. Sie spiegeln die klinisch sich äußernde und durch den Patienten bewertete Krankheitsaktivität (KAI) sowie die objektiv erhobene endoskopisch sichtbare Krankheitsaktivität (EAI) wider. Der Begriff Therapieeffekt umfasst in dieser Arbeit die Beobachtung eines Therapieansprechens bis hin zu einer Remission. Ein Therapieansprechen war definiert als die Verbesserung des KAI's oder die der Summe aus KAI und EAI um mindestens drei Punkte im Vergleich zu Studieneinschluss. Von einer Remission war zu sprechen, wenn zum Zeitpunkt des Follow-up's, ungeachtet der Werte zu Studieneinschluss, der KAI u./od. EAI kleiner gleich vier Punkte betrug.

4.5.1 Verum-Behandlung

In der Verum-Gruppe zeigten neun Patienten (56,30 %) einen Therapieeffekt im Sinne eines Therapieansprechens u./od. einer Remission. Sie alle sprachen definitionsgemäß auf die Therapie an, wobei sieben von ihnen (43,80 %) bis in Remission gelangten. Unter Letztgenannten erfüllten fünf Patienten (Patient 03, 05, 13, 16, 20) beide Kriterien der Remissionsdefinition und zeigten zum Follow-up sowohl einen KAI von kleiner gleich vier Punkten als auch einen EAI von kleiner gleich vier Punkten; den anderen zweien (Patient 06, 09) gelang dies einzig hinsichtlich der klinischen Krankheitsaktivität. Zwei der Patienten (12,50 %) mit erkennbarem Therapieeffekt erfüllten die Kriterien eines Therapieansprechens, jedoch nicht die einer Remission.

Bei den weiteren sieben Patienten der Verum-Gruppe (43,80 %) ließ sich kein Therapieeffekt verzeichnen; sie waren als Therapieversager einzustufen.

4.5.2 Sham-Behandlung

Unter den acht Patienten der Sham-Gruppe ließ sich bei fünf (62,50 %) ein Therapieeffekt erkennen. All diese (62,50 %) sprachen auf die Therapie an, wobei drei lediglich ein Therapieansprechen (37,50 %) und zwei (25,00 %) darüber hinaus eine Remission erreichten. Unter den Patienten mit eingetretener Remission war bei einem Patienten (Patient 08) sowohl in Anbetracht des KAI's als auch des EAI's die Remissionsdefinition erfüllt, im zweiten Fall (Patient 02) zeigte sich diese nur endoskopisch, in der Abnahme des EAI's auf kleiner gleich vier Punkte in der Follow-up-Untersuchung. Bei drei Patienten (37,50 %) blieb jeglicher Therapieeffekt im Sinne eines Therapieansprechens oder einer Remission nach Scheinbehandlung aus.

4.5.3 Behandlungsgruppen im Vergleich

Folgendes lässt sich über die Auswirkungen der GMA im Vergleich zur Scheinbehandlung zusammenfassen: Unter den 16 Patienten der Verum-Gruppe beobachtete man in neun Fällen (56,30 %) ein Therapieeffekt im Sinne eines Ansprechens u./od. einer Remission. Alle neun (56,30 %) sprachen definitionsgemäß auf die GMA an. Während bei zweien von ihnen (12,50 %) ausschließlich ein Therapieansprechen festzustellen war, gelangten sieben (43,80 %) darüber hinaus in Remission. Im Vergleich hierzu vernahm man in der Sham-Gruppe einen geringfügig höheren Therapieeffekt, mit einem Therapieansprechen in fünf von acht Fällen (62,50 %). Während drei der fünf Patienten lediglich ein Ansprechen auf die Scheinbehandlung zeigten, kam in zwei Fällen (25,00 %) der Erfolg einer Remission hinzu. Im Umkehrschluss waren 43,80 % (Anzahl (n) = 7) der Verum-Gruppe sowie 37,50 % (n = 3) der Sham-Gruppe als Therapieversager einzustufen.

Diese Ergebnisse auf die Definitionen des primären Endpunkts der Studie angewandt und unter den Behandlungsgruppen verglichen, ließ sich Folgendes ableiten: Die Ansprechrate lag in der Verum-Gruppe (56,30 %, n = 9) niedriger als in der Sham-Gruppe (62,50 %, n = 5). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen beider Behandlungsgruppen ($p_{\Delta-A} = 0,770$ (Chi-Quadrat-Test)) bzw. $p_{\Delta-A} = 1,000$ (Fisher-Exakt-Test)). Hingegen erreichten Patienten nach GMA mit 43,80 % (n = 7) häufiger eine Remission als Patienten, die eine Scheinbehandlung erhielten (25,00 %, n = 2). Auch hier war kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auszumachen ($p_{\Delta-R} = 0,371$ (Chi-Quadrat-Test) bzw. $p_{\Delta-R} = 0,657$ (Fisher-Exakt-Test)). Keiner der Patienten erfüllte definitionsgemäß die Kriterien einer Remission ohne ebenso die des Therapieansprechens zu erfüllen. Alle

Patienten die in Remission gelangten zeigten folglich auch ein Therapieansprechen. Während in der Verum-Gruppe 31,25 % der Remissionsfälle beide zur Wahl gestellten Remissionskriterien erfüllten, war dies in der Sham-Gruppe lediglich bei 12,50 % der Fall.

Tabelle 11 fasst all diese Ergebnisse in einer Gesamtübersicht zusammen:

*Tabelle 11: Therapieergebnisse nach Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe) bzw. Scheinbehandlung (Sham-Gruppe) im Gruppenvergleich.
 n = Anzahl der Patienten innerhalb der Behandlungsgruppe. $p_{\Delta-E}/p_{\Delta-A}/p_{\Delta-R}$ = p -Wert des Gruppenunterschieds bezüglich des Erreichens eines Therapieeffekts/eines Therapieansprechens/einer Remission (Chi-Quadrat-Test bzw. Fisher-Exakt-Test).*

Therapieergebnisse im Gruppenvergleich			
Therapieeffekt			
($p_{\Delta-E} = 0,770$ Chi-Quadrat-Test) ($p_{\Delta-E} = 1,000$ Fisher-Exakt-Test)			
Behandlungsgruppe / Ergebnis		Absolute Anzahl	Prozentualer Anteil [%]
Verum ($n = 16$)	Therapieeffekt	9	56,30
	Therapieversagen	7	43,80
Sham ($n = 8$)	Therapieeffekt	5	62,50
	Therapieversagen	3	37,50
Therapieansprechen			
($p_{\Delta-A} = 0,770$ Chi-Quadrat-Test) ($p_{\Delta-A} = 1,000$ Fisher-Exakt-Test)			
Behandlungsgruppe / Ergebnis		Absolute Anzahl	Prozentualer Anteil [%]
Verum ($n = 16$)	Therapieansprechen	9	56,30
	Kein Therapieansprechen	7	43,80
Sham ($n = 8$)	Therapieansprechen	5	62,50
	Kein Therapieansprechen	3	37,50
Remission			
($p_{\Delta-R} = 0,371$ Chi-Quadrat-Test) ($p_{\Delta-R} = 0,657$ Fisher-Exakt-Test)			
Behandlungsgruppe / Ergebnis		Absolute Anzahl	Prozentualer Anteil [%]
Verum ($n = 16$)	(Therapieansprechen +) Remission	7	43,80
	Keine Remission	9	56,30
Sham ($n = 8$)	(Therapieansprechen +) Remission	2	25,00
	Keine Remission	6	75,00

4.6 Entzündungsparameter: C-reaktives Protein, Blutsenkungsgeschwindigkeit und fäkales Calprotectin

Zur Verlaufsüberwachung der systemischen Entzündungsaktivität zog man die im Blut messbaren Entzündungsparameter CRP und BSG heran. Auskunft speziell auf die im Darm lokalisierte Entzündung gab die wiederholte Konzentrationsbestimmung des fäkalen Calprotectins der Patienten. Ob und inwieweit die GMA bzw. Scheinbehandlung Einfluss auf die genannten Entzündungsmarker nahm und ob sie deren Ausmaß mildern konnte ist Gegenstand der folgenden Analysen.

4.6.1 C-reaktives Protein

Das CRP stellt einen im Blut messbaren Entzündungsmarker dar. Der Referenzbereich für Gesunde liegt bei kleiner 0,5 mg/dl. Ein Anstieg seiner Serumkonzentration kann auf bestehende Entzündungsprozesse im Organismus, wie sie sich beispielsweise im Rahmen einer Colitis abspielen, hinweisen. Die regelmäßige Abnahme, zu Beginn jeder Studienvisite und am Tag des Follow-up's, erlaubte eine Verlaufsbeobachtung dessen Blutkonzentration. Ob und in welchem Ausmaß sich die GMA bzw. Scheinbehandlung auf den CRP-Spiegel im Blut auswirkte, zeigen die Analyseergebnisse der folgenden Textabschnitte.

Verum-Gruppe:

Im Mittel nahm das CRP mit zunehmender Anzahl stattgehabter Apheresen im Behandlungsverlauf bis zur achten Visite tendenziell ab. An den Behandlungstagen vier bis sechs zeichneten sich Rückschläge im Sinne einer leichten Zunahme der mittleren CRP-Konzentration ab, welche sich bis zur achten Visite wieder rückläufig verhielten. Im Zeitraum von achter Visite bis zum Follow-up kam es zu einer wiederkehrenden Erhöhung der CRP-Konzentration zurück auf etwa sein Ausgangsniveau. Auch bei Betrachtung des Medians war diese geringfügige Zunahme in der Zeit von letzter Visite (0,45 mg/dl) bis zum Follow-up (0,70 mg/dl) zu vernehmen. Ebenso bei Blick auf die Behandlungsphase im Gesamten, zeigte sich auch im Median der Trend einer Abnahme der CRP-Konzentration im Vergleich zu Studieneinschluss. Zur Konkretisierung führt Tabelle 13 im Anhang (siehe Anhang D.1, Tabelle 13) die CRP-Konzentrationen im Blut eines Patienten unter GMA im Studienverlauf zahlenmäßig auf.

Mit einer Abnahme der CRP-Konzentration zur achten Visite um 0,60 mg/dl im Mittel und 1,00 mg/dl im Median, d. h. einer Reduktion des CRP's um 33,52 % bzw. 68,97 % verglichen zur ersten Visite, war in der Verum-Gruppe eine signifikante Verbesserung der CRP-Konzentration bis zur achten Visite zu beobachten ($pV-V8 = 0,041$).

Mit einer mittleren CRP-Konzentration von 1,85 mg/dl zum Zeitpunkt des Follow-up's lag die Konzentration des Entzündungsparameters im Durchschnitt leicht über der zur ersten Visite gemessenen ($pV-FU = 0,944$). Im Median endete sie mit 0,70 mg/dl um 0,75 mg/dl unterhalb des Ausgangswertes.

Das nachfolgende Kurvendiagramm in Abbildung 23 veranschaulicht den Verlauf der medianen CRP-Konzentration im Blut der Patienten unter GMA:

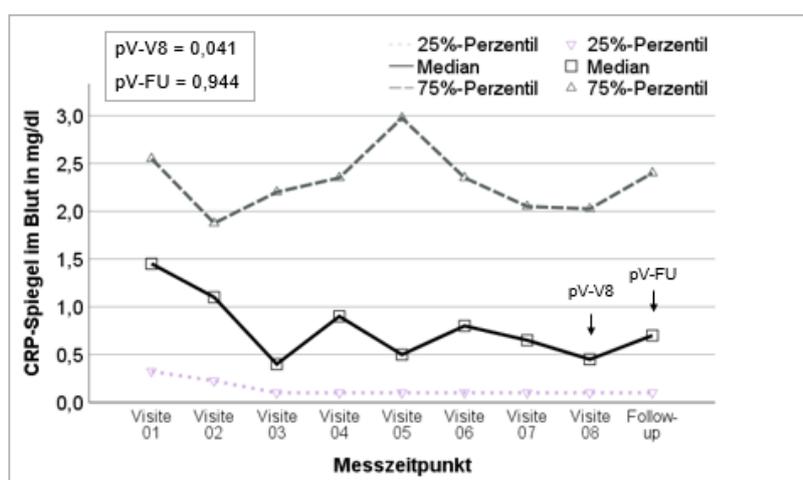


Abbildung 23: Medianer Verlauf des C-reaktiven Proteins (CRP) im Blut [mg/dl] von Patienten der Verum-Gruppe. $pV-V8/pV-FU = p$ -Wert der Verbesserung des CRP-Spiegels der Verum-Gruppe zur Visite 08/zum Follow-up verglichen mit Visite 01 (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben).

Sham-Gruppe:

Unter Scheinbehandlung nahm die mittlere CRP-Konzentration im Blut der Patienten sowohl bis zur letzten Visite ($pS-V8$) als auch bis zum Follow-up ($pS-FU$) ab. Den Verlauf abschnittsweise von Visite zu Visite betrachtend, waren schwankende CRP-Konzentrationen mit Zu- und Abnahmen zu beobachten, welche zu Studienende letztendlich in einer Abnahme im Vergleich zu Behandlungsstart resultierten. Mit einer Reduktion um 33,06 % (Visite 08) bzw. 40,32 % (Follow-up) ergab sich zu beiden Beobachtungszeitpunkten eine nicht signifikante Verbesserung der mittleren CRP-Konzentration unter Scheinbehandlung ($pS-V8 = 0,917$, $pS-FU = 0,674$). Auch bei Betrachtung des Medians war eine Abnahme des CRP-Spiegels der Sham-Gruppe erkennbar. Sie belief sich auf eine Reduktion um 57,14 % zur Visite 08 bzw. 28,57 % zum Follow-up.

Tabelle 14 im Anhang (siehe Anhang D.2, Tabelle 14) sowie die nachfolgende Abbildung 24 demonstrieren das Verhalten der medianen CRP-Konzentration unter Scheinbehandlung im Studienzeitraum.

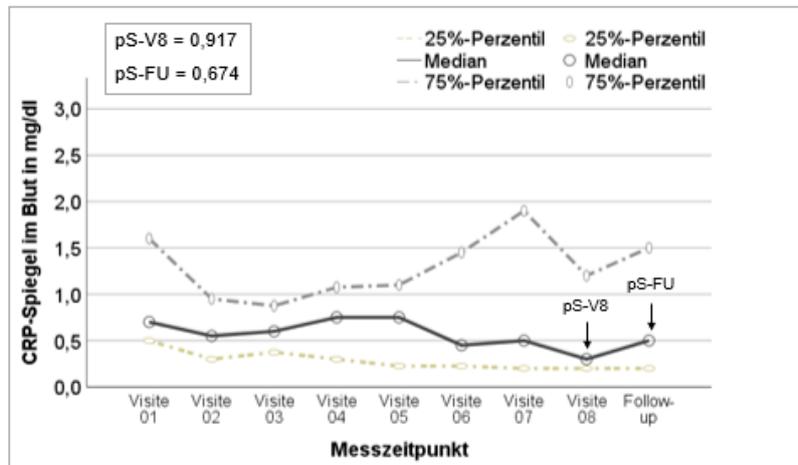


Abbildung 24: Medianer Verlauf des C-reaktiven Proteins (CRP) im Blut [mg/dl] von Patienten der Sham-Gruppe. $pS-V8/pS-FU = p$ -Wert der Verbesserung des CRP-Spiegels der Sham-Gruppe zur Visite 08/zum Follow-up verglichen mit Visite 01 (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben).

Gruppenvergleich:

Abbildung 25 zeigt den Verlauf der medianen CRP-Konzentrationen beider Behandlungsgruppen auf. Unter beiden Therapieregimen war bei Vergleich der Konzentrationen zur ersten und zur achten Studienvisite eine Abnahme dieser im Median zu vernehmen. In der Verum-Gruppe fiel diese Verbesserung höher aus als in der Kontrollgruppe. Ebenfalls zeichnete sich in beiden Gruppen im anschließenden Intervall bis zum Follow-up ein erneuter Anstieg der Konzentrationen ab, jedoch lediglich bis zu einem Level unterhalb von jenen zu Studieneinschluss.

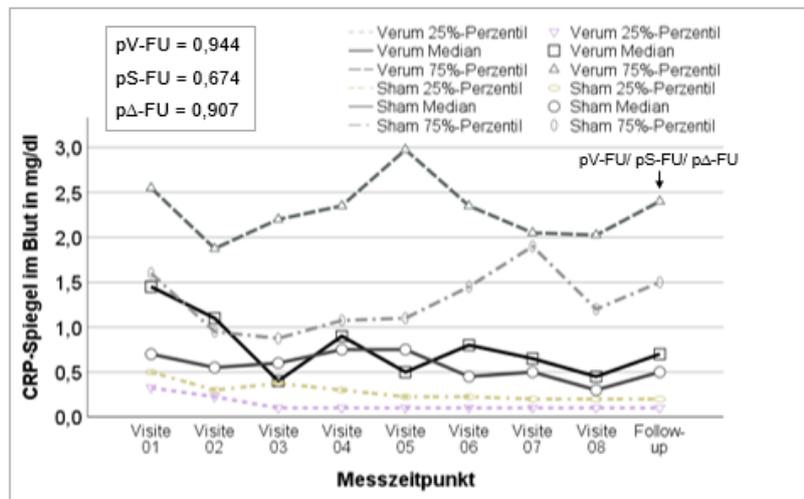


Abbildung 25: Gruppenvergleich der medianen Verläufe des C-reaktiven Proteins (CRP) im Blut [mg/dl] von Patienten unter Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe) bzw. Scheinbehandlung (Sham-Gruppe). $pV-FU/pS-FU = p$ -Wert der Verbesserung des CRP-Spiegels der Verum-Gruppe/der Sham-Gruppe zum Follow-up verglichen zu Studieneinschluss (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben), $p\Delta-FU = p$ -Wert des Gruppenunterschieds bezüglich einer Verbesserung des CRP-Spiegels zum Follow-up verglichen zu Studieneinschluss (Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test).

Insgesamt entsprach dies im Median einer Abnahme der CRP-Konzentrationen zum Follow-up um 0,75 mg/dl unter GMA ($pV-FU = 0,944$), um lediglich 0,2 mg/dl unter Scheinbehandlung ($pS-FU = 0,674$). Im Mittel kam es zu einer dezenten Zunahme der CRP-Konzentration um 0,06 mg/dl in der Verum-Gruppe bzw. zu einer geringfügigen Abnahme um 0,50 mg/dl in der Sham-Gruppe. Es war kein signifikanter Unterschied hinsichtlich einer Verbesserung des CRP's zwischen den Behandlungsgruppen zu beobachten ($p\Delta-FU = 0,907$). Die zugrundeliegende Werte im Einzelnen können in Tabelle 15 im Anhang D.3 nachgeschlagen werden.

Weder nach GMA noch nach Scheinbehandlung ließ sich eine signifikante Änderung der CRP-Konzentration zum Zeitpunkt des Follow-up's verglichen zur ersten Behandlungsvisite beobachten.

4.6.2 Blutsenkungsgeschwindigkeit

Ebenso wie das CRP stellt auch die BSG einen mittels Blutabnahme messbaren Entzündungsparameter dar. Den Verlauf der BSG unter GMA bzw. unter Scheinbehandlung stellen die nachfolgenden Textabschnitte inklusive ihrer aufgeführten Abbildungen dar.

Verum-Gruppe:

Die BSG mit Ablesezeitpunkt nach einer Stunde (BSG-1) zeigte im Median einen wechselhaften Verlauf. Zu Studieneinschluss lag sie bei 35,00 mm. Unter GMA erfuhr sie eine Abnahme um fünf Millimeter bis zum Follow-up. Diese Verbesserung, von 35,00 mm auf 30,00 mm im Median, wie sie in Abbildung 26 zum Ausdruck kommt, entsprach einer nicht signifikanten Reduktion der BSG-1 im Studienverlauf unter Einsatz des Immuloc®-Filters ($pV-1 = 0,203$). Die Entwicklung dorthin verlief nicht gleichförmig. Zu- und Abnahmen der BSG-1 wechselten sich unregelmäßig ab. (Siehe Abbildung 26 im Fließtext sowie Anhang E.1, Tabelle 16) Ein ähnliches Bild präsentierte sich bei Betrachtung des Mittelwerts, der bis zum Follow-up schlussendlich eine Abnahme um 13,38 mm verglichen zu Studieneinschluss erfuhr. ($pV-1 = 0,203$)

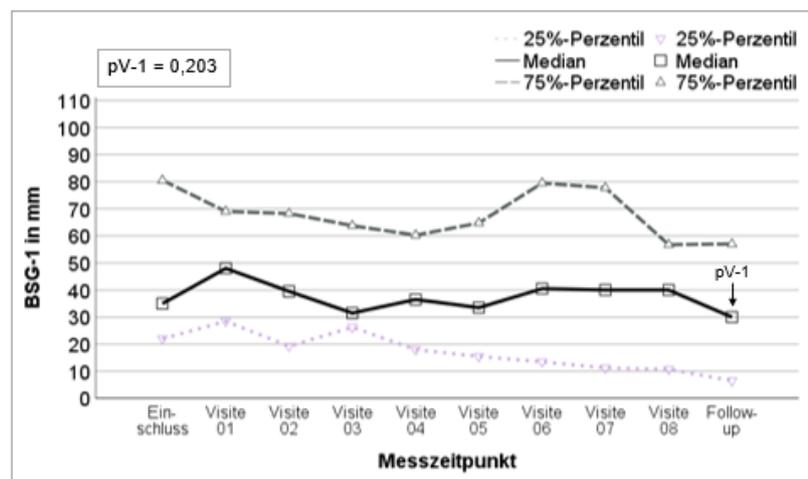


Abbildung 26: Medianer Verlauf der Blutsenkungsgeschwindigkeit nach einer Stunde (BSG-1) [mm] unter Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe).
 $pV-1$ = p -Wert der Abnahme der BSG nach einer Stunde zum Follow-up in der Verum-Gruppe (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben).

Mit der nach zwei Stunden abgelesenen BSG (BSG-2), deren Aufzeichnung das Studienprotokoll erst ab Beginn der ersten Behandlungsvisite vorsah, verhielt es sich ähnlich. Ihren Verlauf analysierend, zeichnete sich kein einheitlicher Trend im Median ab und auch im Mittel war er von Schwankungen von Visite zu Visite geprägt.

Die BSG-2 reduzierte sich im Studienverlauf im Median von 83,00 mm (Mittelwert: 78,50 mm) zur ersten Visite auf 58,00 mm (Mittelwert: 56,25 mm) zum Follow-up. Ein Vergleich der finalen BSG-2 zum Follow-up mit der zur ersten Studienvisite erhobenen, ergab im Median und im Mittel eine signifikante Verbesserung der genannten um 25,00 mm bzw. 22,25 mm. Diese Verbesserung bedeutete eine signifikante Abnahme der BSG-2 unter GMA ($pV-2 = 0,012$). Die Entwicklung der BSG-2 im Studienverlauf ist als Kurvendiagramm in Abbildung 27 dargestellt.

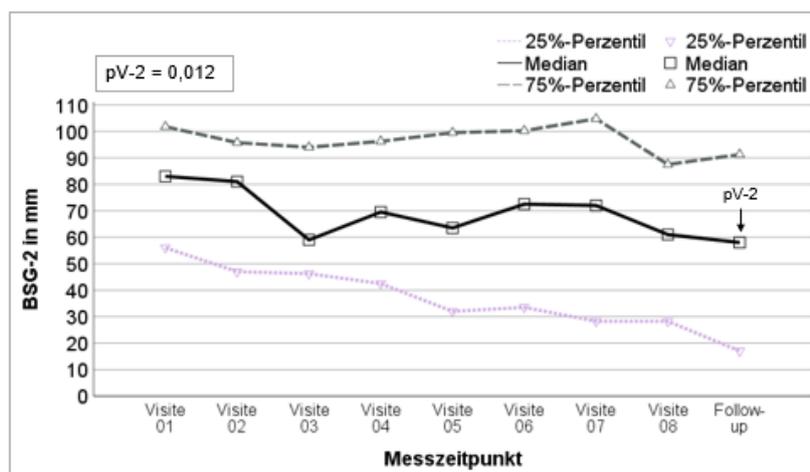


Abbildung 27: Medianer Verlauf der Blutsenkungsgeschwindigkeit nach zwei Stunden (BSG-2) [mm] unter Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe).
 $pV-2 = p$ -Wert der Abnahme der BSG nach zwei Stunden zum Follow-up in der Verum-Gruppe (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben).

Die gesamten Messwerte der BSG-1/2 der Verum-Gruppe zu den einzelnen Visiten finden sich im Anhang tabellarisch aufgeführt (siehe Anhang E.1, Tabelle 16).

Sham-Gruppe:

Die BSG-1 unter Scheinbehandlung erfuhr im Median, mit einem wechselhaften Verlauf zwischen den einzelnen Studienvisiten, eine Verschlechterung von 32,50 mm zu Studieneinschluss auf 34,00 mm zum Follow-up. Im Mittel ergaben sich zu beiden Zeitpunkten nahezu unveränderte Konzentrationen bei einer äußerst geringfügigen Reduktion der BSG-1 von 28,75 (+/- 19,48) mm zu Studieneinschluss auf 28,50 (+/- 16,02) mm zum Follow-up ($pS-1 = 0,686$).

Die nach zwei Stunden gemessene BSG-2 zeigte eine deutlichere Abnahme im Zeitraum von erster Visite bis zum Follow-up. Eingeschlossen mit einer BSG-2 von 70,50 mm im Median, gingen die Studienteilnehmer mit einer BSG-2 von 55,00 mm im Median aus der Studie heraus. Im Mittel entsprach dies einer Abnahme der BSG-2 von initial 65,25 (+/- 19,62) mm auf 47,80 (+/- 25,34) mm zum Follow-up ($pS-2 = 0,279$).

Im Verlauf der einzelnen Visiten schwankten die BSG-Werte. Zu- und Abnahmen der BSG wechselten sich unregelmäßig ab und erreichten im Median zum Follow-up eine Verschlechterung der BSG-1 um 1,50 mm ($pS-1 = 0,686$), hingegen eine Verbesserung der BSG-2 um 15,50 mm ($pS-2 = 0,279$) verglichen zu ihren Ausgangswerten (Einschluss bzw. Visite 01). Tabelle 17 des Anhangs E.2 schlüsselt die BSG-1/-2-Werte unter Scheinbehandlung nach Behandlungsvisiten auf. Ihre Entwicklung im Studienverlauf kann anhand der nachfolgenden Abbildungen 28 und 29 nachvollzogen werden.

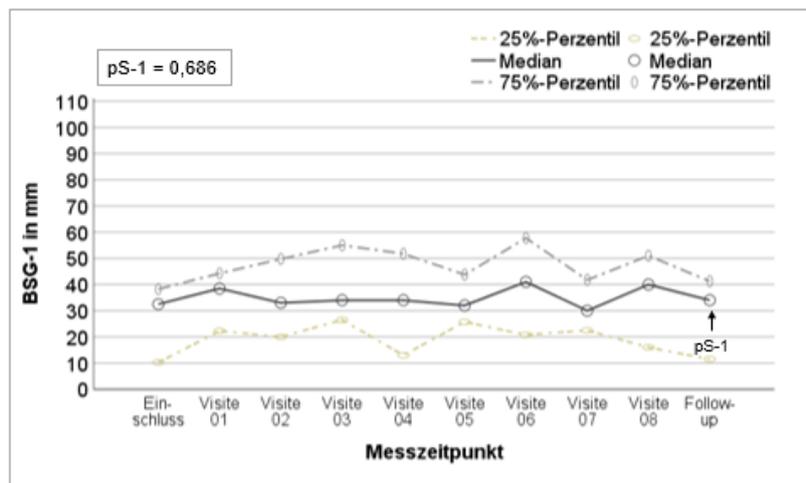


Abbildung 28: Medianer Verlauf der Blutsenkungsgeschwindigkeit nach einer Stunde (BSG-1) [mm] unter Scheinbehandlung (Sham-Gruppe).
 $pS-1$ = p -Wert der Abnahme der BSG nach einer Stunde zum Follow-up in der Sham-Gruppe (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben).

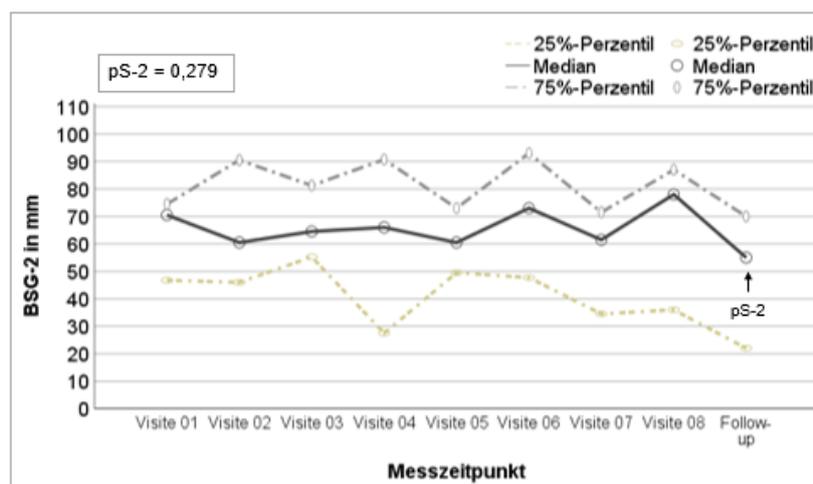


Abbildung 29: Medianer Verlauf der Blutsenkungsgeschwindigkeit nach zwei Stunden (BSG-2) [mm] unter Scheinbehandlung (Sham-Gruppe).
 $pS-2$ = p -Wert der Abnahme der BSG nach zwei Stunden zum Follow-up in der Sham-Gruppe (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben).

Gruppenvergleich:

In beiden Behandlungsgruppen ließ sich keine klare Linie der Entwicklung der Blutsenkungsgeschwindigkeiten erkennen. Während sich die BSG-1 ausschließlich unter GMA reduzierte, hingegen unter Scheinbehandlung leichtgradig zunahm, erfuhr die BSG-2 unter beiden Therapieregimen schlussendlich zum Follow-up insgesamt eine Abnahme im Median. Zahlenmäßig fiel die Verbesserung zum Follow-up unter GMA folgendermaßen aus:

- BSG-1: Abnahme um 5,00 mm im Median; um 13,38 mm im Mittel ($p_{V-1} = 0,203$)
- BSG-2: Abnahme um 25,00 mm im Median; um 22,25 mm im Mittel ($p_{V-2} = 0,012$).

Im Vergleich hierzu zeigte sich deren Entwicklung innerhalb der Sham-Gruppe in folgendem Ausmaß:

- BSG-1: Zunahme um 1,50 mm im Median; Abnahme um 0,25 mm im Mittel ($p_{S-1} = 0,686$)
- BSG-2: Abnahme um 15,50 mm im Median; um 17,45 mm im Mittel ($p_{S-2} = 0,279$).

Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der BSG-1 ergab, sowohl hinsichtlich des Medians als auch in Anbetracht der Mittelwerte, eine stärkere Abnahme dieser nach GMA als nach Scheinbehandlung ($p_{\Delta-1} = 0,329$). Die erzielte Verbesserung fiel in beiden Gruppen nicht signifikant aus.

Einen graphischen Einblick in die Entwicklung der nach einer Stunde gemessenen BSG-1 im Studienverlauf unter beiden Therapieregimen gibt Abbildung 30:

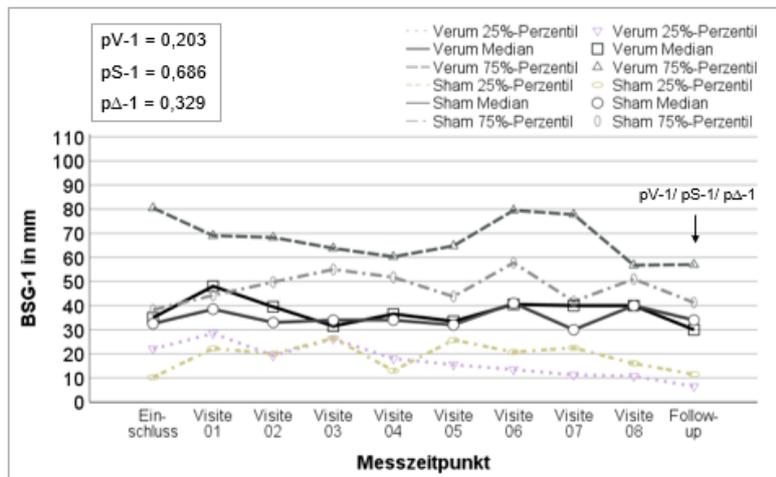


Abbildung 30: Gruppenvergleich der medianen Verläufe der Blutsenkungsgeschwindigkeit nach einer Stunde (BSG-1) [mm] unter Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe) bzw. Scheinbehandlung (Sham-Gruppe).

$pV-1/pS-1 = p$ -Wert der Verbesserung der BSG nach einer Stunde zum Follow-up innerhalb der Verum-Gruppe/der Sham-Gruppe (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben), $p\Delta = p$ -Wert des Gruppenunterschieds bezüglich einer Verbesserung der BSG nach einer Stunde zum Follow-up (Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test).

Mit der BSG-2 verhielt es sich anders: Während die Scheinbehandlung eine nicht signifikante Verbesserung im Studienverlauf erzielte, gelang es der GMA eine Abnahme der BSG nach zwei Stunden von signifikantem Ausmaß zu induzieren. Die GMA reduzierte diese und rückschließend die Entzündungsaktivität des CU-Schubes nicht signifikant stärker, als die Scheinbehandlung dies zuließ. ($p\Delta-2 = 0,170$). Abbildung 31 stellt die Gesamtentwicklung der BSG-2 beider Behandlungsgruppen gegenüber:

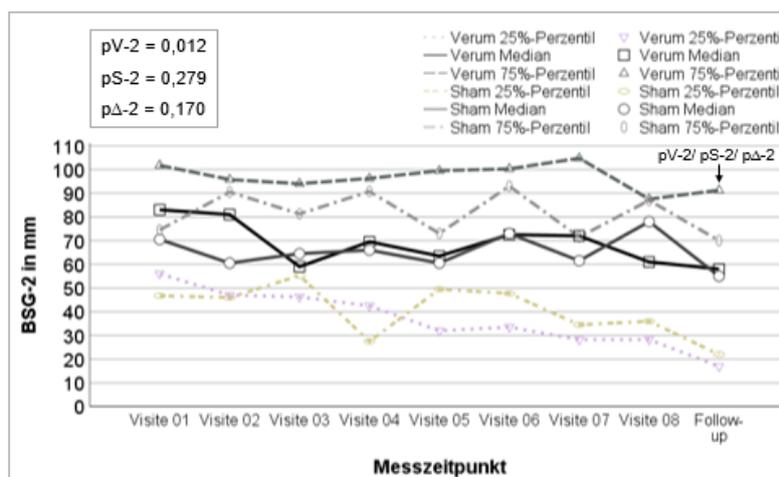


Abbildung 31: Gruppenvergleich der medianen Verläufe der Blutsenkungsgeschwindigkeit nach zwei Stunden (BSG-2) [mm] unter Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe) bzw. Scheinbehandlung (Sham-Gruppe).

$pV-2/pS-2 = p$ -Wert der Verbesserung der BSG nach zwei Stunden zum Follow-up innerhalb der Verum-Gruppe/der Sham-Gruppe (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben), $p\Delta-2 = p$ -Wert des Gruppenunterschieds bezüglich einer Verbesserung der BSG nach zwei Stunden zum Follow-up (Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test).

4.6.3 Fäkales Calprotectin

Als unspezifischer Marker intestinaler Schleimhautentzündungen findet sich das fäkale Calprotectin mitunter bei Patienten mit aktiver CED in erhöhter Konzentration im Stuhl. Der Vergleich des fäkalen Calprotectins einer Stuhlprobe der Patienten zum Follow-up mit dem zu Studieneinschluss gemessenen Referenzwert, diente der Beurteilung des Therapieerfolgs bezüglich eines Abflauens der intestinalen Entzündung nach abgeschlossener Apherese-Behandlung.

Verum-Gruppe:

Das im Studienkollektiv der Verum-Gruppe zu Studieneinschluss erhöht gemessene fäkale Calprotectin nahm bis zum Follow-up im Mittel, um 32,18 %, und noch stärker im Median, um 54,53 %, ab ($pV = 0,123$).

Tabelle 12 führt die Zahlenwerte der gemessenen Konzentrationen auf:

*Tabelle 12: Konzentration des fäkalen Calprotectins [mg/kg Stuhl] von Patienten unter Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe) im Studienverlauf.
MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum.*

Calprotectin-Konzentration im Stuhl [mg/kg] im Studienverlauf - Verum-Gruppe		
	Calprotectin Einschluss [mg/kg Stuhl]	Calprotectin Follow-up [mg/kg Stuhl]
MW	1307,82	886,93
+/- SD	781,93	866,78
Min.	98	40
25%-Perzentil	496,00	122,00
Median	1425,00	648,00
75%-Perzentil	2100,00	2100,00
Max.	2100	2100

Sham-Gruppe:

Die Konzentrationen des fäkalen Calprotectins eines Patienten der Sham-Gruppe vor und nach Apherese-Behandlung lassen sich der nachfolgenden Tabelle 13 entnehmen. Das zu Studieneinschluss im Vergleich zur gesunden Bevölkerung erhöht gemessene Calprotectin zeigte sich zum Follow-up mit einer nicht signifikanten Abnahme um durchschnittlich 3,93 % im Mittel leicht rückläufig. Bei Betrachtung des Medians wurde jedoch ein Anstieg dessen Konzentration, mit einer Zunahme um 13,33 %, ersichtlich ($pS = 0,753$).

Tabelle 13: Konzentration des fäkalen Calprotektins [mg/kg Stuhl] von Patienten unter Scheinbehandlung (Sham-Gruppe) im Studienverlauf.

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum.

Calprotektin-Konzentration im Stuhl (mg/kg Stuhl) im Studienverlauf - Sham-Gruppe		
	Calprotektin Einschluss [mg/kg Stuhl]	Calprotektin Follow-up [mg/kg Stuhl]
MW	1506,43	1447,25
+/- SD	839,74	855,73
Min.	215	231
25%-Perzentil	643,00	407,00
Median	1744,00	1976,50
75%-Perzentil	2100,00	2100,00
Max.	2500	2100

Gruppenvergleich:

Wie bei Bestehen einer intestinalen Entzündung nicht anders zu erwarten, maß man für beide Gruppen zu Studieneinschluss ein über die Norm erhöhtes fäkales Calprotektin. Es lag in der Verum-Gruppe bei 1307,82 (+/-781,93) mg/kg Stuhl im Mittel und 1425,00 mg/kg Stuhl im Median; höher noch in der Gruppe der Scheinbehandlung mit 1506,43 (+/- 839,74) mg/kg Stuhl im Mittel und 1744,00 mg/kg Stuhl im Median.

Mit einer Abnahme um 420,89 mg/kg Stuhl (32,18 %) im Durchschnitt bzw. 777,00 mg/kg Stuhl (54,53 %) im Median erreichten Patienten der Verum-Gruppe nach GMA-Behandlung einen abschließenden Wert von 886,93 (+/- 866,78) mg/kg Calprotektin im Stuhl im Mittel und 648,00 mg/kg Stuhl im Median zum Follow-up. Die GMA reduzierte das fäkale Calprotektin der Studienpatienten in einem deutlicheren Ausmaß, als es der Scheinbehandlung gelang. Letztere führte bis zum Follow-up zu einer Reduktion des fäkalen Calprotektins um 59,18 mg/kg Stuhl (3,93 %) im Mittel bzw. einer Zunahme um 232,50 mg/kg Stuhl (13,33 %) im Median. Somit erreichte ein behandelter Sham-Patient im Durchschnitt eine finale Calprotektinkonzentration von 1447,25 (+/-855,73) mg/kg Stuhl bzw. von 1976,50 mg/kg Stuhl im Median. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Abnahme der fäkalen Calprotektinkonzentration unter Behandlung mittels Immuloc®-Filter verglichen mit der unter Einsatz eines Sham-Schlauches resultierte nicht ($p\Delta = 0,716$).

4.7 Verbesserung der Lebensqualität gemessen an der Inflammatory Bowel Disease Questionnaire-Gesamtpunktzahl

Die Diagnose einer CU kann weitreichende Auswirkungen auf das Sozialleben und Wohlbefinden des Patienten mit Einbußen in der Lebensqualität haben. Die regelmäßige Bearbeitung des standardisierten IBDQ-D-Fragebogens zur Lebensqualität durch den Patienten half dabei diese zu graduieren und die Auswirkungen der Behandlung auf ihren Verlauf zu erfassen. In die Analyse ging jeweils die Gesamtpunktzahl der insgesamt 32 Fragen des Fragebogens, der sogenannte IBDQ, ein. Pro Fragebogen waren maximal 224, minimal 32 Punkte zu erreichen. Je niedriger der IBDQ, desto stärker waren die Einbußen der Lebensqualität des Patienten einzustufen; je höher, desto besser wurde diese bewertet. Angestrebtes Ziel der GMA-Behandlung war die Zunahme des IBDQ's als Spiegelbild einer verbesserten Lebensqualität des Patienten.

Verum-Gruppe:

Innerhalb der Verum-Gruppe war im Mittel und Median eine signifikante Zunahme des IBDQ's im Behandlungsverlauf zu verzeichnen. Ein Patient erreichte mit einem IBDQ von 221 Punkten zum Follow-up sogar beinahe die Maximalpunktzahl. Die Gesamtgruppe betrachtet, zeigte sich bereits nach der ersten GMA eine Verbesserung des IBDQ. Dieser positive Trend setzte sich im Mittel, mit einem Ausreißer an Visite 06, im Behandlungsverlauf fort. Der Verlauf im Median gestaltete sich wechselhafter, aber ebenfalls positiv in seiner Gesamtentwicklung. Die Verbesserung des IBDQ's von einer mittleren Punktzahl von 102,94 (+/- 34,70) Punkten zum Einschluss auf die maximal erreichte mittlere Punktzahl von 138,23 (+/-58,28) nach siebter Visite (Verbesserung um 34,28 %) und etwas geringeren Punktzahl von 136,44 (+/- 61,36) zum Follow-up (Verbesserung um 32,54 %) entsprach einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität. Auch im Median spiegelte sich diese mit einer Zunahme des IBDQ's von 96,50 auf 125,00 Punkte (Verbesserung um 29,53 %) nach siebter Visite bzw. auf 126,00 Punkte (Verbesserung um 30,57 %) zum Follow-up wider ($pV = 0,026$). Die Verbesserung kristallisierte sich bereits nach Visite 07, d. h. zum Zeitpunkt der achten Behandlung, als signifikant heraus ($pV-V8 = 0,009$). Mit einem lediglich geringfügigen Rückfall des IBDQ's um 1,79 Punkte im Mittel bzw. einem weiteren Anstieg um 1,00 Punkte im Median nach behandlungsfreiem Intervall, erwies sich die im Behandlungsverlauf erlangte Verbesserung des IBDQ's auch längerfristig (Follow-up) von Bestand.

Der Kurvenverlauf des Graphen in Abbildung 32 lässt den positiven Trend hin zur Verbesserung der empfundenen Lebensqualität der Patienten erkennen. Die zu Grunde liegenden Werte aller Messzeitpunkte finden sich im Anhang beigefügt (siehe Anhang F.2, Tabelle 18).

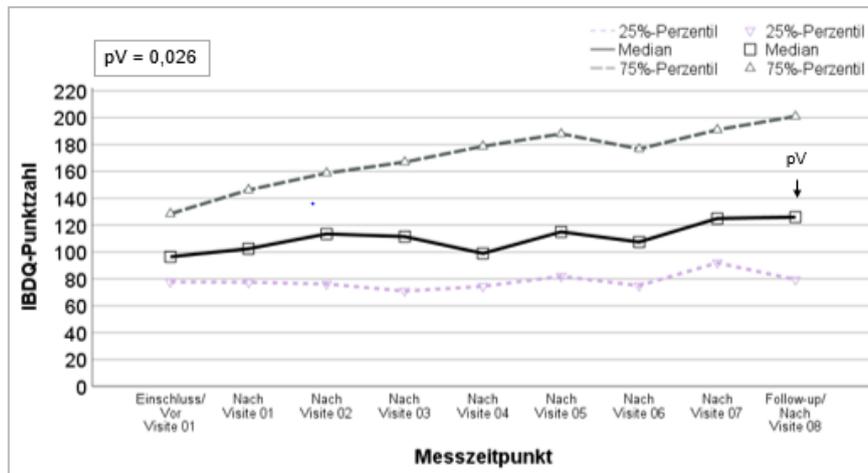


Abbildung 32: Medianer Verlauf der Inflammatory Bowel Disease Questionnaire-Gesamtpunktzahl (IBDQ) (in Punkten) unter Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe).
 $pV = p$ -Wert der Verbesserung des IBDQ's zum Follow-up verglichen zu Studieneinschluss in der Verum-Gruppe (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben).

Sham-Gruppe:

Nach Einschluss der Patienten mit 106,38 (+/- 24,57) Punkten im Mittel und 111,00 Punkten im Median, verschlechterte sich der IBDQ bis zum Start der Behandlungsphase noch geringfügig. Unter laufender Behandlung zeigte sich schließlich mit zunehmender Behandlungshäufigkeit ein Anstieg des IBDQ's bis nach siebter Visite auf eine Punktzahl von 125,71 (+/- 41,10) im Mittel bzw. auf 122,00 Punkte im Median. Im behandlungsfreien Intervall nach letzter Behandlung erfuhr er eine weitere Verbesserung auf 126,25 (+/- 39,17) Punkte im Mittel, allerdings einen Rückfall auf 117,00 Punkte im Median. Nichtsdestotrotz lag damit der zum Follow-up erhobene, finale IBDQ sowohl im Mittel als auch im Median deutlich über dem Ausgangswert von Studien- und Behandlungsbeginn. Den IBDQ von Studieneinschluss mit dem zum Follow-up verglichen, bewirkte die Behandlung in der Sham-Gruppe somit im Mittel eine nicht signifikante Verbesserung um 19,87 Punkte (Anstieg um 18,68 %) bzw. sechs Punkte im Median (Anstieg um 5,41 %) ($pS = 0,092$).

Die Entwicklung des IBDQ's im Detail, d. h. dessen Zahlenwerte nach Behandlungsvisiten aufgeschlüsselt, kann man in Tabelle 19 des Anhangs F.3 nachlesen. Das darauf basierende Kurvendiagramm in Abbildung 33 veranschaulicht diese in graphischer Form. Unter wechselhaften Punktzahlen im Behandlungsverlauf, wurde nach Visite 05 der Gruppenhöchstwert mit 127,00 Punkten erreicht, der schlussendlich in einem Endwert von nur sechs Punkten oberhalb des Ausgangswerts (111,00 Punkte) resultierte.

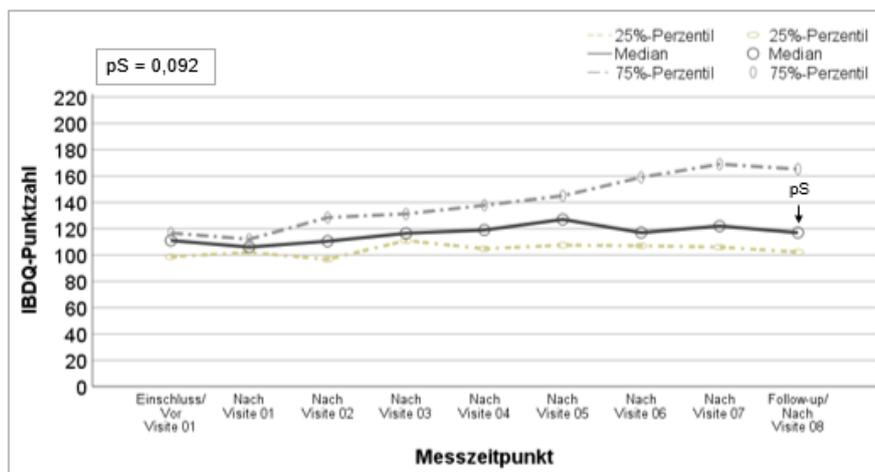


Abbildung 33: Medianer Verlauf der Inflammatory Bowel Disease Questionnaire-Gesamtpunktzahl (IBDQ) (in Punkten) unter Scheinbehandlung (Sham-Gruppe).
 p_S = p-Wert der Verbesserung des IBDQ's zum Follow-up verglichen zu Studieneinschluss in der Sham-Gruppe (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben).

Gruppenvergleich:

Im Gruppenvergleich beobachtete man zum Zeitpunkt des Follow-up's in beiden Behandlungsgruppen eine Zunahme der Lebensqualität, gemessen am IBDQ, wie Abbildung 34 aufzeigt. Unter GMA nahm diese ein signifikantes Ausmaß an und verbesserte sich um 32,54 % im Mittel bzw. 30,57 % im Median. Unter Scheinbehandlung hingegen war lediglich ein nicht signifikanter Anstieg des IBDQ's um 18,68 % im Mittel bzw. 5,41 % im Median zu beobachten. Dies bedeutete eine stärkere Verbesserung des IBDQ's unter GMA als unter Scheinbehandlung, wobei dieser Unterschied nicht signifikant ausfiel ($p\Delta = 0,581$). (Siehe Abbildung 34)

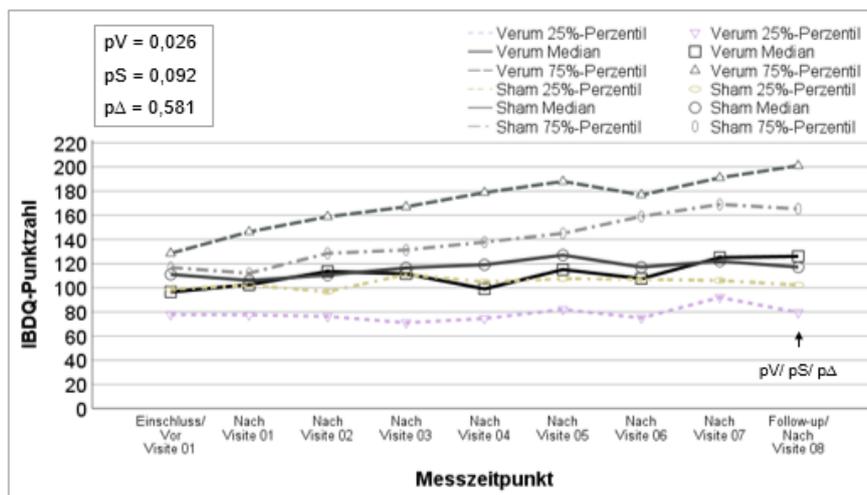


Abbildung 34: Gruppenvergleich der medianen Verläufe der Inflammatory Bowel Disease Questionnaire-Gesamtpunktzahl (IBDQ) (in Punkten) von Patienten unter Granulozyten-Monozyten-Behandlung (Verum-Gruppe) bzw. Scheinbehandlung (Sham-Gruppe).

pV/pS = p-Wert der Verbesserung des IBDQ's zum Follow-up verglichen zu Studieneinschluss innerhalb der Verum-Gruppe/der Sham-Gruppe (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben), $p\Delta$ = p-Wert des Gruppenunterschieds bezüglich einer Verbesserung des IBDQ's zum Follow-up verglichen zu Studieneinschluss (Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test).

4.8 Postinterventionelles Management der Begleitmedikation

Über den gesamten Studienzeitraum hinweg hielt man die Medikation der Patienten entsprechend der zu Studieneinschluss bestehenden Dosierung unverändert bei. Nach erneuter Erhebung des aktuellen Krankheitszustands und der Beurteilung des Behandlungserfolgs im Rahmen des Follow-up's, erfolgte die Anpassung der Medikation entsprechend der Untersuchungsergebnisse. Führte die Behandlung zu einer Verbesserung des Krankheitszustands, wurde eine schrittweise Reduktion der bisherigen Medikamentendosis eingeleitet. Zeigte er sich hingegen unverändert oder verschlechtert, führte man die Medikation fort, eskalierte sie entsprechend oder stellte auf alternative Therapieoptionen um.

In unserem Studienkollektiv wurde in sieben von 24 Fällen eine entsprechende Anpassung der Medikation zum Follow-up vorgenommen. Während bei fünf dieser Patienten ein zu verzeichnender Therapieerfolg die Reduktion der bestehenden Medikation ermöglichte, bedurfte es bei zwei Patienten einer Dosissteigerung. In insgesamt 16 Fällen setzte man die Medikation aufgrund einer lediglich gering ausgeprägten Veränderungen der Krankheitsausprägung nach Therapie mit GMA bzw. Scheinbehandlung unverändert fort. Zu einem der Patienten ging keine Information bezüglich der Medikamentenfortsetzung nach Studienabschluss ein.

Zur Illustration dieser Ergebnisse folgt Abbildung 35:

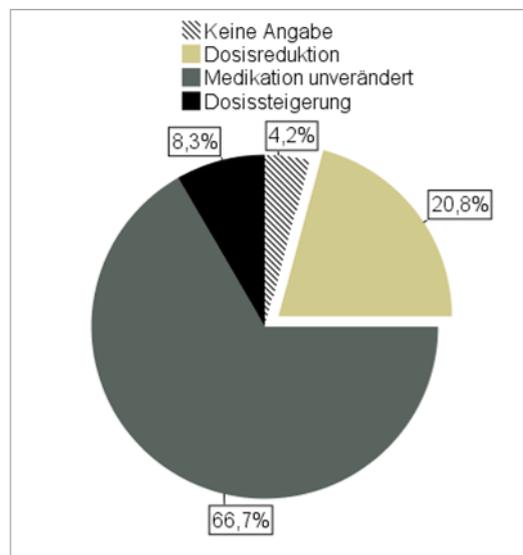


Abbildung 35: Postinterventionelle situationsgemäße Anpassung der Begleitmedikation im Gesamtkollektiv der GRACULA-Studie zum Zeitpunkt des Follow-up's.

Für die einzelnen Behandlungsgruppen separat aufgeschlüsselt, ergab sich folgende Verteilung im weiteren Prozedere der Medikationseinstellung (siehe Abbildung 36):

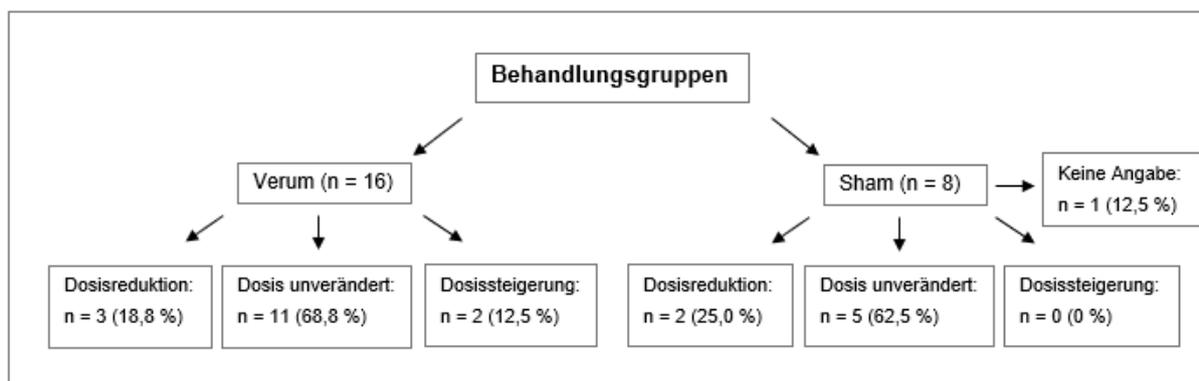


Abbildung 36: Situationsgerechte Dosiseinstellung der Begleitmedikation nach Abschluss der Behandlungsphase mit Granulozyten-Monozyten-Apherese (Verum-Gruppe) bzw. Scheinbehandlung (Sham-Gruppe) im Rahmen des Follow-up's im Gruppenvergleich.
n = Anzahl an Studienteilnehmern.

Wie der Grafik zu entnehmen ist, war es in der Mehrzahl der Fälle ($n = 11$, 68,8 %) der Verum-Gruppe indiziert, die ursprüngliche Dauermedikation auch nach Abschluss der Studie weiterhin unverändert fortzuführen. Bei drei Patienten (18,8 %) konnte man eine Medikationsreduktion einleiten, in zwei weiteren Fällen (12,5 %) war eine Dosissteigerung indiziert.

Auch innerhalb der Sham-Gruppe musste die Medikationsdosis in der überwiegenden Anzahl der Fälle weiterhin konstant beibehalten werden ($n = 5$, 62,5 %). Bei zwei Patienten (25,0 %) war die Reduktion der im Studienverlauf begleitend eingenommenen Prednisolondosis möglich. Eine Dosissteigerung erwies sich in keinem der Fälle als notwendig. Zu einem der Sham-Patienten lagen diesbezüglich keine Informationen vor.

Mit einer Dosisreduktion in drei von 16 Fällen (18,8 %) unter GMA-Behandlung verglichen mit der von zwei von acht Patienten (25,0 %) unter Scheinbehandlung, wurde in Bezug auf diese kein häufigerer Behandlungserfolg unter GMA als unter Scheinbehandlung erzielt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich einer möglichen Verminderung der Begleitmedikation zum Zeitpunkt des Follow-up's zwischen beiden Behandlungsgruppen ($p_{\Delta-FU} = 0,722$).

Tabelle 20 im Anhang führt die Handhabung der Medikamenteneinnahme nach der Follow-up-Untersuchung für alle Patienten im Einzelnen auf (siehe Anhang G, Tabelle 20).

4.9 Sicherheitsanalyse

Ein nennenswert positiver Aspekt des Einsatzes des extrakorporalen Aphereseverfahrens in der Behandlung der CU im Vergleich zu seinen Therapiealternativen ist nach bisheriger Studienlage das geringe Ausmaß an assoziierten Nebenwirkungen. Beschwerden, die während oder im Anschluss an eine Apherese-Behandlung der GRACULA-Studie auftraten, wurden je nach Ausmaß und Art als milde bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, mit oder ohne Produktbezug protokolliert. Zur Erstellung eines sensitiven Nebenwirkungsprofils der GMA, wurden alle Apheresen der 24 Patienten, unabhängig davon ob eine Verblindung stattfand oder nicht, analysiert. Neben den Daten der verblindeten wurden auch die der sekundären offenen Behandlungen herangezogen. Man verglich das Nebenwirkungsspektrum und deren Häufigkeit unter Einsatz des Immuloc®-Filters mit dem unter Scheinbehandlung.

4.9.1 Milde unerwünschte Ereignisse

An 71 von insgesamt 244 (29 %) durchgeführten Behandlungen wurden milde unerwünschte Ereignisse (AE's) beobachtet. Diese traten alleine oder teilweise mehrere von ihnen simultan auf. Teils betrafen mehrere zeitgleich einen einzelnen Patienten an einer Visite, teils wiederholt an aufeinanderfolgenden Behandlungen. 21 der insgesamt 24 eingeschlossenen Patienten (88 %) waren wenigstens einmal von mindestens einem der im Nachfolgenden aufgeführten AE's betroffen.

In der Gesamtheit wurden 103 AE's protokolliert. 87 davon (84 %) traten dabei unter Behandlungen mittels Immuloc®-Filter (54 verblindete GMA, 33 entblindete GMA), verteilt auf 13 Patienten der randomisierten Verum-Gruppe (81 % Betroffene) und fünf Patienten unter sekundärer unverblindeter Verum-Behandlung (71 % Betroffene) auf; 16 davon (16 %), verteilt auf sieben Patienten (88 % Betroffene), unter Scheinbehandlung. Wertete man die Patienten mit unverblindeter Verum-Behandlung für die Analyse als eigenständige Fälle und zählte sie mit denen unter verblindeter Verum-Behandlung zusammen, war von einer hypothetischen Fallzahl von 23 Behandlungsfällen auszugehen. Hierunter waren etwa 78 % (18 von 23 Fällen) wenigstens von einem AE betroffen. Während 72 dieser milden Nebenwirkungen ein möglicher Produktbezug zu zusprechen war, traten 31 AE's ohne Produktbezug auf.

Als die häufigste milde Nebenwirkung zeigten sich Kopfschmerzen (21 Mal), gefolgt von Flush-Symptomatik (12 Mal), Hypotension (5 Mal), Schwindel (5 Mal), Übelkeit (4 Mal) und Erbrechen (4 Mal). All diese traten nahezu ausschließlich unter Behandlung mittels Immuloc®-Filter auf (48 von 51), teils alleine, teils mehrere von ihnen simultan. Insbesondere bei den Nebenwirkungen Schwindel, Hypotension, Flush und Kopfschmerz ebenso wie bei Kopfschmerzen in Verbindung mit Übelkeit bis Erbrechen konnte ein vermehrt kombiniertes Auftreten in Symptomclustern beobachtet und eine gewisse Kausalität angenommen werden. Mit Ausnahme eines Falles, bei dem sich die Schwindelsymptomatik im Rahmen einer Hypoglykämie bei bekanntem Typ-I-Diabetes mellitus ereignete, war in den übrigen Fällen ein Produktbezug in Betracht zu ziehen.

Des Weiteren zeigten sich in beiden Behandlungsgruppen gehäuft Probleme beim Legen und Offenhalten der Venenverweilkatheter, wie mehrfache Anläufe (acht Male) bis hin zum Misslingen der Anlage der Venenverweilkatheter (zwei Male) oder Verschluss dieser während der Behandlung (sieben Male) mit einer nachfolgenden vorzeitigen Beendigung der Behandlung in vier Fällen. Während eine mehrfache bis

frustrane Punktion zur Anlage eines Venenverweilkatheters in keinen Zusammenhang mit den verwendeten Produkten zu bringen war, war in vier Fällen der Verlegung des Zugangs, bei Okklusion trotz ausreichend hoch gemessener ACT, ein möglicher Produktbezug anzunehmen. Darüber hinaus kam es bei einem Patienten der Sham-Gruppe unter bekannter Marcumareinnahme nach Entfernung des Venenverweilkatheters zweimalig zur Hämatombildung am Arm, bei einem weiteren Sham-Patienten zum kurzweiligen Nachbluten aus der Punktionsstelle. In beiden Fällen ließ sich ein Produktbezug nicht vollends ausschließen.

In beiden Gruppen waren weitere, nur vereinzelt in Erscheinung getretene AE's zu vermerken. Ein Patient der Verum-Gruppe zeigte während einer Behandlung gleichzeitig Schüttelfrost, Bauchschmerzen, Gelenkschmerzen und Juckreiz, einzuordnen am ehesten als leicht aufflammender Colitis-Schub. Weiterhin gaben Patienten vereinzelt ein allgemeines Schwächegefühl, eine erhöhte Körpertemperatur, Ödeme an Beinen oder Augenlidern sowie Nacken- und Beinschmerzen in Verbindung mit der Apherese-Behandlung an. An drei Behandlungen, verteilt auf zwei Patienten der Verum-Gruppe, registrierte man einen relevanten Hämoglobinabfall im Verlauf der Apherese-Behandlung: Während Patient 20 zweimalig einen Hämoglobinabfall um jeweils 0,9 mg/dl erfuhr, kam es bei Patient 23 einmalig zu einer Abnahme des Hämoglobins um 2,4 mg/dl. Dieser deutliche Abfall bei Patient 23 war, bei simultanem Abfall aller drei Zellreihen, am ehesten als verdünnungsbedingt in Folge einer vermehrten Flüssigkeitsgabe bei Druckproblemen einzuordnen.

Einen kleinen Anteil der AE's machten Infektkonstellationen sowie Symptombilder, welche durch bestehende Immunsuppression, beispielsweise durch eine glukokortikoid- u./od. immunsuppressivabasierte CU-Therapie, begünstigt werden, aus. Hierunter, als AE's ohne Produktbezug, aufzuzählen waren ein einmalig aufgetretener Halsschmerz, eine eitrige Tonsillitis, ein respiratorischer Infekt sowie ein Herpes Zoster. Darüber hinaus traten zwei respiratorische Infekte sowie eine Leukopenie in Kombination mit einem Mundsoor als AE mit möglichem Produktbezug auf.

Eine Übersicht über sämtliche registrierte AE's im bisherigen Verlauf der GRACULA-Studie findet sich im Anhang beigefügt (siehe Anhang H, Tabelle 21).

4.9.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Anzahl gemeldeter schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAE's) belief sich auf fünf in ihrer Zahl: vier davon verteilt auf drei Patienten unter Behandlung mittels Immuloc®-Filter sowie ein Ereignis innerhalb der Sham-Gruppe.

Um mögliche Risiken für die Patienten möglichst frühzeitig und mit einer hohen Sensitivität zu erfassen, wurden auch solche, die noch vor Anschluss des Patienten an den extrakorporalen Kreislauf in Erscheinung traten primär als „produktbezogene SAE's“ verzeichnet. Schlussendlich war zweien von ihnen ein Produktbezug zu zuschreiben, die drei anderen hingegen als SAE's ohne Produktbezug einzuordnen. Die statistische Auswertung erbrachte keinen Hinweis auf eine Häufung von SAE's in der Verum-Gruppe: vier SAE's unter insgesamt 182 durchgeführten Verum-Behandlungen (2 %) standen einem SAE unter 62 Scheinbehandlungen (2 %) gegenüber. Ebenso bei Gegenüberstellung ihrer Häufigkeit bezogen auf die Anzahl betroffener Patienten, ergaben sich vergleichbare Raten in beiden Behandlungsgruppen. Zwei der sieben Patienten unter offener Verum-Behandlung sowie ein Patient unter verblindeter Verum-Behandlung waren von mindestens einem SAE betroffen. Wertete man die Patienten mit offener GMA-Behandlung als separate Fälle und fasste sie mit den verblindet GMA-behandelten Patienten als Einheit zusammen, erhielt man in der Gesamtheit eine Rate von 13,0 % Betroffener unter den mittels Immuloc®-Filter behandelten Fällen (3 von 23 Fällen). Die SAE-Betroffenheitsrate der Sham-Gruppe lag mit 12,5 % (einer von acht Patienten betroffen) vergleichbar hoch.

Ein meldepflichtiges SAE mit sicherem Produktbezug stellte ein defekter Immuloc®-Filter dar. Sein Mangel fiel bereits bei Einbau in die Apheresemaschine, d. h. noch vor Start der Behandlung auf. Ein weiteres SAE mit fraglichem Produktbezug stellte eine Situation dar, bei der aufgrund einer Undichtigkeit Luft während des Spülvorgangs in das Schlauchsystem gelangte. In beiden Fällen verhinderte der Austausch der fehlertragenden Behandlungselemente durch intaktes Material Folgekomplikationen und ermöglichte eine reibungslose Behandlung, ohne Gefährdung der Patienten.

Eine weitere Patientin nahm bei Exazerbation eines bekannten Schmerzsyndroms im Bereich der Brustwirbelsäule während der Teilnahme an unserer Studie eine stationäre Behandlung in einem Naturheil-Krankenhaus wahr, weshalb die Behandlungsserie unterbrochen und ein SAE vermerkt wurde. Nach erlangter Schmerzkontrolle und Entlassung der Patientin führte man die GMA-Behandlungen

weiter fort. Ein Zusammenhang mit der Apherese-Behandlung war nicht nachzuweisen.

Bei derselben Patientin kam es unter Behandlung mittels Immuloc®-Filter wiederholt zu einem auffälligen Behandlungsverlauf mit gehäuft negativen Drücken am venösen Schenkel des Systems. Aus Sicherheitsgründen ging, bei Verdacht auf einen Produktmangel, eine Meldung an den zuständigen Sponsor heraus. Eine detaillierte Prüfung der Produkte auf vorhandene Fehlerquellen schloss das Vorliegen dergleichen aus. Man nahm die ungünstigen Venenverhältnisse der Patientin und die folglich erschwerten Bedingungen beim Legen der venösen Zugänge als Ursache an und verzeichnete dieses Ereignis letztendlich als SAE ohne Produktbezug.

Auch innerhalb der Sham-Gruppe ging eine Meldung eines SAE's heraus. Ein Patient synkopierte unmittelbar vor Beginn der Kontroll-Rektoskopie der Follow-up-Untersuchung. Die notfallmäßige Versorgung erbrachte laborchemisch den Verdacht auf das Vorliegen eines Nicht-ST-Hebungsinfarktes als Ursache der Synkope. Ein Zusammenhang zur mehrere Wochen zurückgelegenen Sham-Behandlung und ein Produktbezug zu dieser galt schlussendlich als äußerst unwahrscheinlich.

5 Diskussion

Unter den an CU erkrankten Patienten bleibt, trotz maximaler Ausschöpfung medikamentöser Therapieoptionen, ein gewisser Anteil mit unzureichend erlangter Krankheitskontrolle bestehen. Im oberen Bereich des Stufenschemas angelangt, stellt der Einsatz verschiedener Antikörper, insbesondere der Gruppe der Anti-TNF-alpha-Antikörper, eine verfügbare Therapieoption dar. Ihr Gebrauch zieht, wie in großen placebokontrollierten Studien beobachtet, häufig milde Nebenwirkungen (AE's in 39-85 % der Fälle), aber zudem auch solche von schwerwiegendem Ausmaß (SAE's in 3-16 % der Fälle) nach sich. Gleichzeitig versprechen sie mit Remissionsraten von durchschnittlich 22 % nur begrenzte Erfolge. Die Etablierung weiterer Therapieverfahren für Patienten mit einem steroid- bzw. immunsuppressivaabhängigen bis -refraktären Verlauf ist daher von großer Bedeutung. (Rutgeerts et al., 2005), (Reinisch et al., 2011), (Sandborn et al., 2014)

Ein solches alternatives Verfahren mit Zukunftsperspektive stellt die GMA dar. Wie bereits zahlreiche Studien belegen, verspricht das extrakorporale Zytaphereseverfahren Erfolge in der Therapie der CU. Das Augenmerk speziell auf die Subgruppe von Patienten mit einer Krankheitsausprägung von einem moderaten bis schweren Ausmaß sowie einem steroidabhängigen oder -refraktären Verlauf gerichtet, ließ sich dies ebenfalls bezeugen. Ein großer Teil dieser vielversprechenden Daten stammt aus Studien mit unkontrolliertem Design. Um deren Aussagekraft zu prüfen und die hierbei postulierten positiven Effekte der GMA zu bewahrheiten, bedarf es der Ausweitung der bestehenden Datenlage durch kontrollierte Studien. Diese ermöglichen es, einen potentiellen Placeboeffekt auszuschließen und die Wirksamkeit der GMA in der Therapie der CU unter Beweis zu stellen.

Aufbauend auf die Pilotstudie von Schultheiss, Huber et al., 2015, welche unverblindet und einarmig konstruiert war und bereits relevante klinische Erfolge der GMA in der Therapie der CU aufzeigte, initiierte man am Klinikum rechts der Isar im nächsten Schritt eine placebokontrollierte Studie mit einem doppelverblindeten und randomisierten Studiendesign, die GRACULA-Studie. Eingeschlossen und therapiert wurden gegenwärtig 24 an einer CU erkrankte Patienten mit einem steroidabhängigen u./od. -refraktären Verlauf von moderater bis schwerer Krankheitsaktivität. Die Zwischenauswertung der Daten dieser 24 Patienten stellt Gegenstand der vorliegenden Arbeit dar. Sie wird im Folgenden diskutiert und in den Kontext der wissenschaftlichen Datenlage gesetzt.

5.1 Bewertung des Studiendesigns der GRACULA-Studie

Als bedeutende Vorläuferstudie der zwei Studien des Klinikums rechts der Isar ist insbesondere die zeitlich vorangegangene, kontrollierte Studie von Sands et al. anzuführen. In dieser großen multizentrischen Studie (Fallzahl n = 215) zur GMA bei Patienten mit CU konnte zwar keine Überlegenheit der GMA gegenüber einer Scheinbehandlung beobachtet werden, sie zeigte aber auf, dass Nebenwirkungen unter GMA überschaubar gering ausfielen. Diese und viele weitere Studien, welche eine niedrige Rate und zumeist milde Ausprägung der Nebenwirkungen unter GMA bestätigten, brachten gewissermaßen die Legitimation und die Idee mit sich eine Therapieintensivierung mit der Hoffnung auf eine Effizienzsteigerung zu erproben. (Sands et al., 2008), (Hibi et al., 2009), (Passalacqua et al., 2011), (Yamamoto et al., 2012), (Hanai et al., 2003), (Suzuki et al., 2004) Man setzte diesen Gedanken innerhalb der Pilotstudie des Klinikums rechts der Isar folgendermaßen in die Tat um: Man erhöhte die Behandlungsfrequenz von ein- auf zweimal wöchentlich und verdoppelte die Behandlungsdauer der Apheresen auf jeweils zwei Stunden. Um den Filtereffekt weiter zu intensivieren, wurde der Immuloc®-Filter nach der ersten Behandlungsstunde durch einen neuwertigen Filter ersetzt. Unter diesen Bedingungen erzielte die GMA eine Ansprechrate von 70 % und eine Remissionsrate von 40 %. Auch in Bezug auf weitere Entzündungsparameter (KAI, BSG, CRP) zeichneten sich Erfolge ab. Es kristallisierte sich heraus, dass bereits nach achter Apherese das Maximum an Therapieeffekt erreicht war und weitere Behandlungen keinen zusätzlichen Nutzen erbrachten. Ebenso wie Schultheiss, Huber et al., zeigten auch Dignass et al. auf, dass eine Erhöhung der Behandlungsanzahl auf zehn Apheresen keinerlei Profitzuwachs versprach. (Schultheiss et al., 2015), (Dignass et al., 2010) Eine intensivierte Behandlungshäufigkeit von zweimal pro Woche schien eine höhere und schnellere Remission, bei unverändertem Nebenwirkungsprofil, mit sich zu bringen, wie auch von Sakuraba et al. deklariert. (Sakuraba et al., 2009) Erfahrungen wie diese wurden in die Konzipierung der GRACULA-Studie miteinbezogen. Insgesamt sah das Behandlungsprotokoll acht Apheresen mit einer Behandlungshäufigkeit von zweimal wöchentlich, in einem Zeitraum von vier bis fünf Wochen vor. Eine einwöchige Behandlungspause war gestattet. Die Behandlungsdauer einer Apherese wurde, angelehnt an zahlreiche Vorläuferstudien, auf 60 Minuten festgesetzt (Shimoyama et al., 2001), (D'Ovidio et al., 2006), (Domenech et al., 2004), (Sands et al., 2008). Basierend auf Hinweise von Yoshimura et al. und Kikuyama et al., dass ein erhöhter Blutvolumenumsatz mit

vielversprechenderen Remissionsraten assoziiert ist, führte man die GMA der GRACULA-Studie unter Ausreizen der BFR entsprechend der Toleranz des Patienten mit 40 bis nach Möglichkeit 60 ml/min zur Maximierung des Therapieerfolgs durch. (Yoshimura et al., 2012), (Kikuyama et al., 2011). Im Rahmen einer einstündigen Apherese-Behandlung der GRACULA-Studie war somit ein Blutvolumenumsatz von 3600 ml erreichbar.

Im Hinblick auf die Patientencompliance und Durchführbarkeit der Apherese-Behandlungen, bewährte sich das gewählte Studienkonzept. Mit einer Behandlungsfrequenz von zweimal pro Woche war den Patienten eine zwei- bis dreitägige Regenerationszeit zum sammeln ihrer Kräfte für die nächste Apherese gegeben. Auch die einstündige Behandlungsdauer, welche eine entsprechend Liegezeit für den Patienten bedeutete, erwies sich als tolerabel. Die enge Betreuung der Patienten durch das Studienteam, welches die gesamte Behandlung begleitete und einen regelmäßigen Austausch über die Krankheit und bestehende Beschwerden ermöglichte, fand besonderen Anklang. Die Verwendung von nur einem Behandlungselement, ohne Austausch durch einen weiteren Filter im Behandlungsverlauf, erlaubte eine problemlose Verblindung der Behandlung vor in Empfangnahme des Patienten. Außerdem ermöglichte es dem Studienteam sich während der gesamten Behandlung mit voller Aufmerksamkeit dem Patienten und der Behandlung zu widmen. Das Resultat all dieser Aspekte war eine sehr hohe und zufriedenstellende Patientencompliance, die zu einem Behandlungsantritt von 244 der 248 geplanten Apheresen führte. 21 der Studienteilnehmer nahmen alle Behandlungen wahr. Zwei Patienten der Verum-Gruppe beendeten die Behandlungsphase nach der siebten Apherese, einer bei bereits erlangter Remission, der andere bei unzureichendem Ansprechen. Ein weiterer Patient der Sham-Gruppe brach die Teilnahme an der Studie nach der sechsten Behandlung ab und verzichtete auf die Planung einer nachfolgenden offenen Verum-Behandlung. Insgesamt entfielen folglich lediglich vier von 248 geplanten Verum- bzw. Sham-Behandlungen. Diese Zahlen sprechen für eine herausragende Durchführbarkeit und exzellente Compliance innerhalb der GRACULA-Studie.

Trotz der verkürzten Behandlungsdauer der Apheresen der GRACULA-Studie im Vergleich zu den zweistündigen Behandlungen der Pilotstudie, erbrachten sie mit einer Ansprechrate von 56 % und einer Remission in 44 % der Fälle eine geringfügig höhere Remissionsrate, bei etwas niedrigerem Ansprechen wie Letztgenannte (Ansprechrate

70 %, Remissionsrate 40 %). Eine Behandlungsdauer von einer Stunde ist unter diesem Aspekt als ausreichend anzusehen.

5.2 Bewertung der Untersuchungsmethodik der GRACULA-Studie

Neben Blutentnahmen, mikrobiologischen Stuhluntersuchungen und der apparativen Untersuchung mittels Rektoskopie, nutzte man Scoring-Systeme (KAI und EAI nach Rachmilewitz) zur Erhebung der Analyseparameter und Durchführung der Verlaufsanalysen. Trotz fehlender ausreichender Validierung von Krankheitsaktivitätsindizes wie der des KAI's und EAI's, sind sie häufiger Bestandteil klinischer Studien und stellten sich so in vorangegangenen Studien bereits in ihrer Praktikabilität und Aussagekraft unter Beweis. Sie ermöglichen eine Quantifizierung von Untersuchungsbefunden und schaffen eine Basis für deren objektiven Vergleich in verschiedenen Populationen (Dignass et al., 2011). Im Unterschied dazu erfuhr der standardisierte IBDQ-D-Fragebogen zur Lebensqualität von chronisch darmerkrankten Patienten auch in seiner deutschen Ausführung eine adäquate Validierung unter Janke et al. und kam innerhalb der GRACULA-Studie zur subjektiven Bewertung der Lebensqualität der Studienpatienten zum Einsatz (Janke et al., 2006).

Die endoskopische Untersuchung inklusive histologischer Gewebeprobenentnahme dient nicht nur der Diagnosesicherung einer CU, sie eignet sich darüber hinaus zur Beurteilung von Ausbreitungsmuster und Entzündungsaktivität der Darmerkrankung (Dignass et al., 2011). In den Händen eines erfahrenen Endoskopikers gilt die Koloskopie selbst bei ausgeprägter Krankheitsaktivität als sicheres Verfahren (Carbonnel et al., 1994), (Terheggen et al., 2008). Zur Evaluation der Entzündungsaktivität im Krankheitsverlauf der CU reicht eine Sigmoidoskopie erfahrungsgemäß zumeist aus. Innerhalb der GRACULA-Studie wurde das Ausmaß der endoskopischen Untersuchung zur Entzündungsevaluation der von distal kontinuierlich aufsteigenden CU noch weiter, auf das einer Rektoskopie begrenzt. Zur besseren Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse, wurde die endoskopisch erhobene Entzündungsaktivität durch Angabe als eine Punktzahl, den EAI, objektiviert. (Dignass et al., 2011) Als Vorbereitung auf die Rektoskopie ist eine Reinigung des Enddarms mittels Klistier ausreichend. Das Abführen mit Hilfe einer großen Menge an abführender Trinklösung und die Reinigung des kompletten GIT bleibt den Patienten erspart. Dieser Umstand trägt nicht nur zum Wohlbefinden der Patienten, sondern darüber hinaus zu deren Compliance bei. Eine Rektoskopie bedarf ferner einer kürzeren Untersuchungsdauer und verlangt aufgrund ihrer Durchführbarkeit ohne

Kurznaarkose keiner anschließender Überwachung im Aufwachraum, sodass ihr auch hinsichtlich des zeitlichen Aspekts Pluspunkte zukommen. Als Kritikpunkt anzuführen ist, dass die Erhebung des endoskopischen Aktivitätsindex nach Rachmilewitz zwar stets nach festgelegtem Standard erfolgte, jedoch unterschiedliche Ärzte die Rektoskopien hierfür durchführten. Eine gewisse Untersucherabhängigkeit in der Bewertung der Kriterien des EAI-Scores ist daher nicht vollends auszuschließen. Eine getreuerer Vergleichbarkeit der EAI-Punktzahlen wäre gewährleistet, wenn stets derselbe Untersucher die Endoskopie und Bestimmung des EAI's innerhalb der Studie vornehmen würde.

Die Bestimmung der Calprotektinkonzentration im Stuhl, zeitgleich zur Durchführung der Enddarmspiegelung, rundete die Beurteilung des Entzündungsausmaßes des Darms ab. Studien belegen, dass ein Konzentrationsanstieg des fäkalen Calprotektins eine bestehende Entzündung des Darms anzeigen und seine Höhe in Korrelation zur endoskopisch wahrnehmbaren Krankheitsaktivität gesetzt werden kann. Dies erlaubt eine Differenzierung zwischen inaktiver und aktiver Krankheitsphase und die Graduierung letzterer in ein mildes, moderates sowie stark aktives Ausmaß. Daher erwies sich das Calprotektin als geeigneter fäkaler Entzündungsmarker zur Überwachung der Krankheitsaktivität der CU. Auch die aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 führt das fäkale Calprotektin als diagnostisches Tool auf. Aus diesem Grund wurde dessen Bestimmung als sinnvoll erachtet und in die Analyse der GRACULA-Studie einbezogen. (Langhorst et al., 2008), (Schoepfer et al., 2009), (Schoepfer et al., 2013), (Dignass et al., 2011)

Entsprechend der Empfehlungen der aktualisierten Leitlinie, umfasste die weitere Diagnostik zur Einschätzung der Krankheitsaktivität und des Therapieerfolgs unter Apherese-Behandlung die Abnahme eines kleinen Blutbildes, des CRP's und der BSG. (Dignass et al., 2011) Zur Vervollständigung und Optimierung der Verlaufsanalyse der Entzündungsparameter, sollte das Studienprotokoll der GRACULA-Studie die Bestimmung des CRP's und ebenso der BSG mit Ablesezeitpunkt nach zwei Stunden bereits zu Studieneinschluss vorsehen. Deren Messung ab erster Behandlungsvisite war für eine Verlaufsbeurteilung unter Therapie allemal ausreichend, zur Abrundung des Studienprotokolls wäre eine Vereinheitlichung der Messzeitpunkte aller Parameter und somit die Bestimmung auch dieser Werte bereits zu Studieneinschluss, bei vernachlässigbarem Mehraufwand, in Erwägung zu ziehen.

Die Verwendung leitliniengerechter und von Vorläuferstudien praktizierter diagnostischer Tools und Verlaufsparemeter erwies sich als sinnvoll. Dies erleichtert den Vergleich der Ergebnisse und deren Einordnung in den gegenwärtigen Wissensstand der Forschung.

5.3 Studienergebnisse und ihre zusammenfassende Bewertung im Kontext der Wissenschaft

Eines der Hauptziele der GRACULA-Studie ist die Reproduktion der vielversprechenden Ergebnisse der unverblindeten Pilotstudie unter kontrollierten Bedingungen, um den Weg der GMA in die Leitlinien zur Therapie der CU zu bahnen. Der Vergleich der Ergebnisse unter GMA mit der unter Scheinbehandlung ist dabei zentraler Gegenstand der Untersuchungen. Der Nachweis von Behandlungserfolgen auch unter kontrollierten Bedingungen könnte das Forschungsinteresse an dem extrakorporalen Aphereseverfahren vorantreiben und ihm den Weg in die Leitlinie ebnen. Die Diskussion der Ergebnisse vor dem Hintergrund der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage stellt einen weiteren wichtigen Schritt in der finalen Bewertung dar.

5.3.1 Ergebnisse unter Verum- versus Sham-Behandlung innerhalb der GRACULA-Studie

Einleitend ist anzubringen, dass aufgrund der derzeit noch begrenzten Fallzahl die Ergebnisse der Effizienzanalyse als präliminär und bis zu diesem Zeitpunkt richtungsweisend, aber nicht als statistisch vollends abgesichert zu betrachten sind. Nichtsdestotrotz ergaben sich in der bis dato untersuchten Studienpopulation von 24 Patienten bereits Hinweise auf eine Überlegenheit der GMA in ihrer Wirksamkeit gegenüber einer Scheinbehandlung. Die volle statistische Sicherheit ist allerdings erst nach Auswertung der für eine ausreichende Power berechneten Teilnehmerzahl von 51 Patienten garantiert.

Ziel der Randomisierung war es möglichst konforme Gruppen in Bezug auf Einflussfaktoren, wie z. B. das Alter, das Geschlecht und die Krankheitsaktivität, zu bilden. Dies sollte die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen gewährleisten und Verfälschungen aufgrund von Diskrepanzen der Gruppenzusammensetzung minimieren. Die in dieser Studie gewählte 2:1-Randomisierung führte zu einer planmäßigen Varianz der Gruppengröße mit bislang 16 Patienten in der Verum-Gruppe gegenüber acht Patienten unter Scheinbehandlung. Hinsichtlich keines der

wesentlichen Patientencharakteristika zu Studieneinschluss ergab sich nach Anwendung des Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Tests ein signifikanter Gruppenunterschied. Dank gelungener Randomisierung waren die Grundbausteine für eine gute Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen gelegt.

Dass Immuloc®-Filter und Sham-Schlauch dasselbe Volumen fassten und eine vergleichbare Konfiguration beider Behandlungsverfahren auch bezüglich der Blutflussrate und des umgesetzten Blutvolumens bestand, spiegelte sich in den Ergebnissen der Analyse wider. Es zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich der durchschnittlichen BFR ($p\Delta = 0,806$) und des umgesetzten Blutvolumens ($\Delta p = 0,806$) pro einzelner Apherese-Behandlung sowie der insgesamt Umsatzmenge der Behandlungsserie summiert ($p\Delta = 0,759$). Patienten beider Behandlungsregime erreichten bei ähnlichen BFR (Durchschnitt im Gesamtkollektiv 45,55 (+/- 7,81) ml/min) vergleichbare Blutvolumenumsätze (Durchschnitt im Gesamtkollektiv 2091,16 (+/- 449,65) ml/Apherese bzw. 16360,83 (+/- 5982,23) ml Gesamtumsatz), sodass ein Einfluss dieser Messgrößen auf die Entwicklung der analysierten primären und sekundären Endpunkte als vernachlässigbar gering einzustufen ist.

Über die Wirkeffekte der GMA bzw. Scheinbehandlung auf die gewählten Analyseparameter (KAI, EAI, CRP, BSG-1/2, Calprotektin, IBDQ) lässt sich zusammenfassend berichten, dass sich Hinweise ergaben, die eine positive Wirkung und Überlegenheit der GMA in der Therapie der moderaten bis schweren CU mit steroidabhängigem bzw. -refraktärem Verlauf gegenüber einer Scheinbehandlung anzeigten. Fünf der Analyseparameter erfuhren unter Einsatz des Immuloc®-Filters eine signifikante Verbesserung, während dies innerhalb der Sham-Gruppe nur hinsichtlich des KAI's der Fall war. Unter Verum-Behandlung reduzierte sich nicht nur der KAI zur letzten Visite sowie zum Follow-up signifikant, sondern auch der EAI, das CRP zur achten Visite, die BSG-2 und die Lebensqualität zeigten sich nach Behandlungsende signifikant verbessert. Das Ausmaß der mittleren Verbesserungen der einzelnen Parameter (KAI, EAI, CRP, BSG-1/-2, Calprotektin, IBDQ) im Behandlungsverlauf fiel nach GMA numerisch stets höher aus als nach Scheinbehandlung. Von einer signifikanten Überlegenheit der GMA gegenüber der Scheinbehandlung lässt sich zu diesem Zeitpunkt noch nicht sprechen, die bisherigen Ergebnisse zeigen jedoch das Potential dazu auf und lassen vermuten, dass sich diese bei steigender Fallzahl noch herauskristallisieren wird. Dennoch darf nicht

unterschlagen werden, dass auch die Scheinbehandlung zu einer gewissen Verbesserung vieler Parameter führte, obgleich diese oftmals geringer ausfiel und kein signifikantes Ausmaß erreichte. Insbesondere die Beobachtung, dass auch bei scheinbehandelten Patienten die empfundene Lebensqualität im Studienverlauf eine der Verum-Gruppe ähnliche Verbesserung erfuhr, scheint erklärbar. Die Einstufung der Lebensqualität mit Hilfe des IBDQ-D-Fragebogens ist subjektiv. Alleine der Vollzug einer Therapie und die damit verbundene, oftmals beruhigende Konnotation es werde etwas unternommen, können die Zufriedenheit und das subjektive Wohlbefinden der Patienten steigern und einen potentiellen Placeboeffekt bergen. Die Hoffnung auf Erfolg durch ein neues, von den Patienten bislang unerprobtes Therapieverfahren, lässt neue Energie und Motivation schöpfen. Auch die regelmäßige Betreuung der Patienten mit einer Frequenz von zweimal pro Woche über mehrere Wochen hinweg bringt gewisse Effekt auf psychologischer Ebene mit sich. Denn, bestehen Unsicherheiten oder belastende Situationen im Umgang mit der Erkrankung, können die Studienteilnehmer diese regelmäßig zu Gespräch bringen. Eine solche engmaschige Betreuung gibt den Betroffenen Sicherheit und das Gefühl ihre Erkrankung sei gut überwacht. Dass eine solch inniges Arzt-Patienten-Verhältnis und die kontinuierliche Zuwendung, unabhängig des durchgeführten Behandlungsregimes, zu einer Verbesserung der subjektiv empfundenen Lebensqualität durch Stärkung des Sicherheitsgefühls beiträgt, erscheint plausibel. Die erneute Verschlechterung des IBDQ's der Sham-Gruppe in der Phase des behandlungsfreien Intervalls bis zum Follow-up, d. h. einer Zeit ohne Behandlung und Arztkontakt, stützt die Annahme eines Mitwirkens der genannten Effekte.

Weitere Betrachtungspunkte boten die Medikationseinstellung nach abgeschlossener Studienphase sowie die Analyse des Sicherheitsprofils des Aphereseverfahrens. In sieben von 24 Fällen (29 %) wurde eine Veränderung der Medikation, angepasst an den Krankheitszustand des Patienten zum Follow-up, nach Therapieende vorgenommen. Bei fünf der Patienten (21 %) ließ sich das angestrebte Ziel einer Dosisreduktion realisieren; in zwei Fällen (8 %) war eine Dosissteigerung nötig. In der Mehrzahl der Fälle (67 %) behielt man die Dosierung entsprechend vor und während der Behandlung unverändert bei. Die Dosisreduktionen entfielen in drei Fällen auf Patienten der Verum-Gruppe, zwei betrafen Patienten der Sham-Gruppe. Man erzielte mittels GMA-Behandlung (19 %) in Bezug auf eine mögliche Dosisreduktion nach Behandlungsabschluss keinen häufigeren Erfolg als unter Scheinbehandlung (25 %). Es zeigte sich diesbezüglich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden

Behandlungsgruppen ($p\Delta = 0,722$). Wünschenswert wäre ein größerer Anteil möglicher Dosisreduktionen im Anschluss an die GMA-Behandlungen, um den Einsatz von Glukokortikoiden bzw. Immunsuppressiva zu reduzieren und die damit einhergehenden Nebenwirkungen zu minimieren. Anhand des erfassten Datensatzes, der mit Abschluss des Follow-up's sein Ende nimmt, kann man keine Aussage über den weiteren Verlauf der Medikationseinstellung in der nachfolgenden Zeit treffen. Potentielle, mit gewisser Latenz nachwirkende Effekte der GMA auf den Krankheitsverlauf und dadurch ermöglichte Dosisreduktionen der Dauermedikation sind nicht auszuschließen. Um eine langfristige Verlaufsbeurteilung nicht nur hinsichtlich der Dosisreduktion, sondern auch der Entwicklung der Entzündungsparameter zu erheben, wäre eine weitere Follow-up-Untersuchung in größerem Abstand zur Behandlungsphase erforderlich.

Die Analyse aufgetretener Nebenwirkungen erbrachte keinerlei relevante Sicherheitsbedenken. Es bestätigten sich die Beobachtungen zahlreicher Vorläuferstudien, welche nahezu keine schwerwiegenden, sondern größtenteils lediglich milde Nebenwirkungen berichteten. (Hibi et al., 2009), (Passalacqua et al., 2011), (Yamamoto et al., 2012), (Hanai et al., 2003), (Suzuki et al., 2004) Angesichts der potentiellen Nebenwirkungen immunsuppressiv wirksamer Medikamente kann von einem vergleichbar unbedenklichen Nebenwirkungsprofil der GMA gesprochen werden. Hanai et al. belegten dies in einem direkten Vergleich der GMA mit einer intravenösen Prednisolon-Therapie (Hanai et al., 2008). Setzt man die GRACULA-Studie und die Arbeit von Huber et al., 2010 miteinander in Bezug und vergleicht sie hinsichtlich der Nebenwirkungsspektren der verschiedenen Therapiemodalitäten der CED, lässt sich die Aussage gleichermaßen untermalen. Denn im Gegensatz zum milden Nebenwirkungsprofil der GMA in der GRACULA-Studie, beobachteten Huber et al. ein erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche opportunistische Infektionen mit erschwerter Krankheitskontrolle und nachfolgend intensivmedizinischem Versorgungsbedarf unter immunsuppressiver bzw. antikörperbasierter Therapie der CED. Bei vier von 36 Aufnahmen von CED-Patienten auf eine Intensivstation war ein Zusammenhang zwischen septischer Komplikation und immunsuppressiver Therapie herzustellen; drei der Patienten verstarben im Verlauf. (Huber et al., 2010).

In der GRACULA-Studie wurden bis zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse an 29 % der Behandlungen AE's beobachtet. 87 der 103 protokollierten milden Nebenwirkungen (84 %) waren dabei einer GMA-Behandlung zu zuschreiben, 16 (16 %) einer

Scheinbehandlung. Einem großen Anteil dieser AE's (31 von 87), beispielsweise denen die aufgrund von Schwierigkeiten beim Legen und Offenhalten der Venenverweilkatheter zustande kamen, war keinerlei Produktbezug zu zusprechen. Auch Hibi et al. berichteten darüber, dass solche Ereignisse einen großen Anteil der AE's unter GMA ausmachen (Hibi et al., 2009). Unter den vermerkten milden Nebenwirkungen mit Produktbezug traten entsprechen der Beobachtungen von Vorläuferstudien, welche zudem gehäuft eine verstärkte Fatigue sowie leichtes Fieber der Patienten berichteten, bevorzugt solche wie Kopfschmerzen, Flush, Schwindel und Übelkeit auf. (Hibi et al., 2009), (Passalacqua et al., 2011), (Yamamoto et al., 2012), (Hanai et al., 2003), (Suzuki et al., 2004) Zwar erkannte man eine Häufung der genannten AE's innerhalb der Verum-Gruppe, sie veranlasste bei deren stets milden Ausprägung jedoch zu keinerlei Bedenken hinsichtlich der Sicherheit des GMA-Verfahrens.

Trotz äußerst sensitiver Meldung potentieller SAE's hielt sich deren Anzahl gering. Es kam zu keiner signifikanten Häufung dieser innerhalb der Verum-Gruppe. Von insgesamt fünf gemeldeten SAE's traten vier innerhalb der Interventionsgruppe sowie eines innerhalb der Kontrollgruppe auf. Prozentual gesehen ereigneten sich lediglich an zwei Prozent der Verum-Behandlungen und ebenso an zwei Prozent der Scheinbehandlungen Nebenwirkungen von schwerwiegendem Ausmaß. Bezogen auf die Anzahl an Gruppenmitgliedern, lag das Risiko von mindestens einem SAE betroffen gewesen zu sein mit 13,0 % innerhalb der GMA-Gruppe vergleichbar hoch zu dem von 12,5 % innerhalb der Sham-Gruppe.

Bei Gegenüberstellung der Behandlungsgruppen mit Fokus auf die Nebenwirkungsraten, zeigte sich ein Überwiegen von AE's unter GMA, hingegen ein ausgewogenes Verhältnis gemeldeter SAE's unter beiden Behandlungsregimen. Erfreulicherweise waren nahezu alle aufgetretenen unerwünschten Ereignisse als milde einzustufen. Eine solch sensitive Notiz sämtlicher unerwünschter Ereignisse, wie man sie in dieser Studie vornahm, ist aufgrund der Bedeutsamkeit des Sicherheitsaspekts vorbildlich und sinnvoll. Dennoch führte sie möglicherweise zu einem verzerrten Bild der Nebenwirkungsraten hinsichtlich ihrer Höhe und der Verteilung auf die Behandlungsgruppen. Gründe hierfür sind Folgende: Gelang die Anlage des Venenverweilkatheters nicht im ersten Versuch, galt dies bereits als AE. Bei Patienten mit schlechten Venenverhältnissen wiederholte sich dieses Szenario teils an mehreren Behandlungsvisiten und führte zu einem deutlichen in die Höhe

schnellen der AE-Rate der jeweiligen Behandlungsgruppe. Diese AE's stehen nicht nur in keinem direkten Bezug zur GMA selbst, sondern unterliegen auch der Geschicklichkeit und Übung des zuständigen Arztes, sodass sie gewissermaßen vermeidbar bzw. minimierbar wären. Gleiches gilt für einen Behandlungsabbruch mit anschließendem Neustart und Fortführen der Behandlung durch fehlerhaftes Bedienen der Maschine. Des Weiteren kommt hinzu, dass oftmals ein und dieselbe Nebenwirkung bei dem gleichen, prädisponierten Patienten an wiederholten Behandlungstagen auftrat. Obwohl andere Patienten diese möglicherweise nie vernahmten ging das AE entsprechend häufig in die Auswertung und entsprechende Gruppe mit ein. Auch bedingte eine Nebenwirkung oftmals eine weitere, wie beispielsweise ein initialer Kopfschmerz, der in Folge Übelkeit und Erbrechen auslöste, was wiederum zu einer Hypotension mit Schwindel führte. Deren einmalig simultanes Auftreten wurde nicht als ein gemeinsames unerwünschtes Ereignis im Sinne eines Symptomclusters gewertet, sondern jedes einzelne von ihnen ging separat in die Nebenwirkungsrate mit ein. Eine detailliertere Definition, welche Ereignisse im Genauen und unter welchen Konditionen es diese als AE's zu melden gilt, ließe die Nebenwirkungsrate, welche ohnehin als gering und milde einzustufen ist, bezüglich ihrer Verteilung und Höhe in einem realitätsgetreueren Bild erscheinen.

Ähnliches gilt für die gemeldeten SAE's. Drei von fünf stellten sich letztendlich als solche ohne Produktbezug heraus. Die Meldung eines SAE's aufgrund häufiger negativer Drücke bei der Behandlung einer Patientin war aus Sicherheitsgründen sinnvoll, erwies sich nach ausgiebiger Prüfung jedoch als ungefährlich und auf die ungünstigen Venenverhältnisse der Patientin zurückzuführen. Die Unterbrechung der Behandlungsserie derselben Patientin, aufgrund einer stationäre Behandlung ihrer chronischen Rückenschmerzen bei Exazerbation, war bei bereits vor Therapiebeginn bekannter Diagnose nur fraglich mit der Behandlung in Verbindung zu bringen und entsprechend als SAE ohne Produktbezug einzuordnen. Darüber hinaus war auch die Synkope eines Patienten zur Follow-up-Untersuchung aufgrund des mehrwöchigen Zurückliegens der Behandlung nur sehr unwahrscheinlich mit dieser in Zusammenhang zu bringen.

Die zwei SAE's mit Produktbezug fanden zu einem Zeitpunkt noch vor Anschluss des Patienten an das Behandlungssystem statt und stellten dank Alarm- und Sicherheitsfunktionen der Behandlungsmaschine keine Gefahr für diesen dar.

Insgesamt ist abschließend hervorzuheben, dass die Patienten unter beiden Behandlungsarmen zu keinem Zeitpunkt einer bedrohlichen Gefahr durch die Behandlung ausgesetzt waren und die äußerst sensitive Meldung der AE's und SAE's durch das Studienteam die Rate unerwünschter Ereignisse möglicherweise tendenziell in ihrer Verteilung verzerrt und insgesamt vermeintlich hoch erscheinen ließ. In der Gesamtheit ist das Nebenwirkungsprofil der GMA verglichen zu einer immunsuppressiv wirksamen Therapie als milde in seinem Ausmaß einzustufen.

5.3.2 Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der unverblindeten Pilotstudie

Erfreulicherweise zeigten sich die Ergebnisse der vorangegangenen Pilotstudie auch unter den kontrollierten Bedingungen der GRACULA-Studie reproduzierbar. Zwar erreichte die verblindete GMA der GRACULA-Studie mit einem Therapieansprechen in über der Hälfte der Fälle (56 %), jedoch mit 14 Prozentpunkten weniger, ein etwas geringeres Ansprechen als die unverblindete GMA-Behandlung der Pilotstudie (70 %), sie übertraf jedoch mit vier Prozentpunkten mehr und einer entsprechenden Remissionsrate von 44 % die Remissionsrate dieser (40 %). Ihre Remissionsrate lag damit zudem beinahe doppelt so hoch wie die ihrer Kontrollgruppe nach Scheinbehandlung (25 %).

Bei Betrachtung der Entwicklung der Entzündungswerte im Behandlungsverlauf der GRACULA-Studie zeigte sich, dass die GMA den KAI signifikant, um durchschnittlich 4,43 Punkte (Median 4,00 Punkte) zur achten Visite ($p_{V-V8} = 0,001$) sowie um 4,50 Punkte (Median: 3,00 Punkte) zum Follow-up ($p_{V-FU} = 0,006$), reduzierte. Ebenso führte sie zu einer signifikanten Verbesserung des EAI's um 2,44 Punkte (Median: 1,00 Punkte) ($p_V = 0,032$), der BSG-2 um 22,25 mm (Median: 25,00) ($p_{V-2} = 0,012$) und des IBDQ's um 33,50 Punkte (Median: 29,50 Punkte) ($p_V = 0,026$). Dies be- und verstärkte die positiven Resultate der Pilotstudie, in der ebenfalls eine signifikante Abnahme des KAI's im Median, von 9,00 Punkten zu Behandlungsstart auf 4,00 Punkte an Visite 08 ($p = 0,017$) bzw. auf letztlich 6,00 Punkte an Visite 10, und eine signifikant verbesserte Lebensqualität gemessen am IBDQ zur zehnten GMA ($p = 0,034$) erreicht wurden.

Auch hinsichtlich der Entwicklung der CRP- und Calprotektinkonzentration war innerhalb der GRACULA-Studie im Median eine Verbesserung unter Verum-Behandlung ersichtlich. Sie nahm jedoch in beiden Fällen, gleichermaßen der Ergebnisse der Pilotstudie, kein signifikantes Ausmaß an. Während die mittlere CRP-Konzentration innerhalb der GRACULA-Studie dezent, um 0,06 mg/dl, anstieg, ergab

sich bei Betrachtung des Medians eine geringfügige Abnahme um 0,75 mg/dl zum Follow-up. Gleichmaßen war innerhalb der Pilotstudie die mediane Verbesserung des CRP's, mit einer Abnahme von 0,9 mg/dl auf einen Minimalwert von 0,5 mg/dl zur fünften Visite, von keinem signifikanten Ausmaß geprägt. Bezüglich der nicht signifikanten Verbesserung des fäkalen Calprotectins der Patienten der Pilotstudie (von 1637 mg/kg Stuhl auf 987 mg/kg Stuhl) ist hinzuzufügen, dass diese lediglich in der Subgruppe der Patienten mit erlangter Remission zu beobachten war.

Im Gegensatz zu den bereits genannten Parametern, blieben die endoskopische Krankheitsaktivität und die BSG-1/2 in der Pilotstudie von den zehn Apherese-Behandlungen nahezu unbeeinflusst. Hinsichtlich des EAI's war im Rahmen der Pilotstudie, im Unterschied zur GRACULA-Studie, kein Erfolg zu vermerken. Mit einem Wert von zehn Punkten lag der EAI am Ende der Behandlungsserie unverändert hoch verglichen zu Behandlungsstart. Die BSG-1/2 nahmen in der Pilotstudie zwar zur achten Visite hin nicht signifikant ab, erreichten jedoch beide zum Ende der Behandlungsphase an Visite zehn wieder nahezu ihr Ausgangslevel. Innerhalb der GRACULA-Studie verbesserte sich die BSG zu beiden Ablesezeitpunkten, die nach zwei Stunden sogar signifikant.

Auch im Hinblick auf die Sicherheitsaspekte der GMA spiegelten sich die Ergebnisse der Pilotstudie in denen der GRACULA-Studie wider. In beiden Studien zeigten sich bei Auftreten von Nebenwirkungen beinahe ausnahmslos solche von mildem Ausmaß. Nebenwirkungen wie ein vorübergehender Kopfschmerz, Schwindel oder leichte Übelkeit dominierten hierbei. (Schultheiss et al., 2015)

In der Gesamtheit ließen sich die Ergebnisse der einarmig konstruierten Pilotstudie in ihrer kontrollierten Folgestudie „GRACULA“ reproduzieren. Hinsichtlich einiger Parameter übertraf man sie sogar.

5.3.3 Vergleich mit Beobachtungen der kontrollierten Studie von Sawada et al., 2005

Auch Sawada et al. publizierten bereits im Jahre 2005 Studienergebnisse, in denen sich die Leukozytapherese als Verfahren mit Zukunftsperspektive in der Therapie der CU hervortat. Verwendung fand hier, im Unterschied zum Immuloc®-Filter der GRACULA-Studie, der Cellsorba™ EX-Filter. Im Rahmen eines placebokontrollierten, doppelverblindeten Studiendesigns wurden 19 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU behandelt. Entsprechend des Studiendesigns der GRACULA-Studie,

dauerte eine Behandlung 60 Minuten. Die konstant auf 50 ml/min eingestellte BFR lag verglichen mit der erreichten mittleren BFR des Gesamtkollektivs innerhalb der GRACULA-Studie von 45,55 (+/-7,81) ml/min dezent höher. Der Behandlungsplan sah innerhalb der ersten fünf Wochen jeweils eine Behandlung wöchentlich und zwei weitere Behandlungen in den darauffolgenden vier Wochen vor, sodass jeder Patient insgesamt sieben Apheresen erhielt. Im Vergleich dazu führte man in der GRACULA-Studie die Apheresen kontinuierlich zweimal wöchentlich über vier bis maximal fünf Wochen, in Abhängigkeit der Inanspruchnahme der zugelassenen einwöchigen Unterbrechung, durch. Während sich Studiendesign, Behandlungsdauer und BFR beider Studien somit weitestgehend entsprachen, was deren Vergleichbarkeit erleichterte, sah die GRACULA-Studie im Unterschied zu Sawada et al. eine Sitzung mehr und eine höhere Behandlungsfrequenz in kürzerem Zeitintervall vor. Die Ergebnisse der Studie von Sawada et al. zeigten den gleichen Trend an wie er bis zum gegenwärtigen Analysezeitpunkt innerhalb der GRACULA-Studie zu beobachten war, übertrafen ihre Ergebnisse aber hinsichtlich der Signifikanz. Den Ergebnissen der GRACULA-Studie gleichend, kam es auch bei Sawada et al. zu einer signifikanten Verbesserung des KAI's innerhalb der Verum-Gruppe. Unterschiedlich zur GRACULA-Studie, in der auch die Sham-Gruppe eine signifikante Abnahme des KAI's erfuhr, blieb eine solche bei Sawada et al. unter Scheinbehandlung aus. Sie zeigten diesbezüglich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen auf: Während sich in 80 % der Verum-Gruppe eine KAI-Verbesserung beobachten ließ, erreichten dies innerhalb der Sham-Gruppe lediglich 33,3 %.

Hinsichtlich des EAI's erfreuten sich beide Studien einer signifikanten Verbesserung unter Verum-Behandlung. Ein signifikanter Unterschied zur EAI-Abnahme innerhalb der Sham-Gruppe trat jedoch in keiner der beiden Studien in Erscheinung. Ein weiterer nennenswerter Erfolg der GMA unter Sawada et al., den die GRACULA-Studie bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht verzeichnen konnte, lag in der signifikant häufigeren Möglichkeit zur Dosisreduktion der Glukokortikoidmedikation von Studienteilnehmern nach GMA als nach Scheinbehandlung.

Wie ersichtlich, gehen die Ergebnisse beider Studien in dieselbe erfolgversprechende Richtung. Dass die Verwendung eines unterschiedlichen Filtersystems zur deutlicheren und damit sogar signifikanten Überlegenheit der Verum-Behandlung gegenüber der Scheinbehandlung bei Sawada et al. im Vergleich zu der der GRACULA-Studie beitrug, ist nicht auszuschließen; bei fehlenden Untersuchungen zu

diesem Aspekt jedoch auch nicht zweifelsfrei zu behaupten. Die geringen Fallzahlen von 19 Patienten bei Sawada et al. und gegenwärtig 24 Patienten in der GRACULA-Studie ziehen gewisse Einbußen in der Aussagekraft der Signifikanzanalysen nach sich. Nichtsdestotrotz bestärken die signifikant besseren Verläufe einzelner Parameter unter GMA die Glaubhaftigkeit der Existenz einer Wirksamkeit der Zytaphereseverfahren in der Therapie der CU. (Sawada et al., 2005)

5.3.4 Vergleich mit Beobachtungen der kontrollierten Studie von Sands et al., 2008

In der Vergangenheit führten auch Sands et al. eine große kontrollierte, multizentrische Studie zur Wirksamkeit der GMA in der Therapie der CU durch. Die Rahmenbedingungen glichen annähernd denen der GRACULA-Studie. Die Studie war, gleichsam der GRACULA-Studie, als randomisierte, placebokontrollierte Studie mit Doppelverblindung ausgelegt. Das Patientenkollektiv beschränkte sich ebenfalls auf Patienten mit aktiver CU von moderater bis schwerer Krankheitsaktivität. Im Unterschied zur GRACULA-Studie wurde als Filter zur GMA nicht der Immuloc®-Adsorber, sondern das Adacolumn® Apherese-System eingesetzt, welches ebenfalls bereits in vielen unkontrollierten Studien Anwendung fand. Die Randomisierung der insgesamt 215 eingeschlossenen Patienten erfolgte gleichermaßen in einem Verhältnis von zwei Drittel zu einem. Während die Behandlungsdauer auf 60 Minuten festgelegt und somit identisch zu der der GRACULA-Studie war, unterzogen sich die Patienten dieser Studie anders als die der GRACULA-Studie insgesamt zehn Apheresen in einem Zeitraum von neun Wochen mit variierenden, aber festgelegten Behandlungsabständen. Die BFR war auf 30 ml/min, d. h. niedriger als die mittlere erreichte BFR der GRACULA-Studie (45,55 (+/-7,81) ml/min), festgesetzt. Nach zwölf Wochen erfolgte die Effizienzanalyse und eine abschließende Sigmoidoskopie. Gleichsam der GRACULA-Studie wurde die Medikation der Patienten während der gesamten Studienphase unverändert fortgeführt. Mit Ausnahme der größeren Fallzahl, der für alle Patienten gleichermaßen konstant festgelegten BFR und der differenten Behandlungsintervalle waren beide kontrollierte Studien in ihrer Aufmachung kongruent. Ihre Resultate wichen jedoch voneinander ab. Während Sands et al. unter GMA lediglich ein Ansprechen von 44-47 % und eine klinische Remission in 17-18 % der Patienten beobachteten, lagen die Raten unter Verum-Behandlung der GRACULA-Studie höher. Mit einem Ansprechen in 56 % der Fälle und einer deutlich höheren Remissionsrate von 44 % übertrafen die Ergebnisse der GRACULA-Studie

die von Sands et al. bei weitem. Jedoch brachte in der GRACULA-Studie auch die Scheinbehandlung deutlichere Effekte mit sich, sodass mit 63 % ein großer Anteil der Sham-Patienten ein Ansprechen auf die Behandlung zeigte und in 25 % sogar in Remission gelangte. Im Vergleich dazu lagen die Raten unter Scheinbehandlung bei Sands et al. mit 40 % Ansprechen und 11-13 % Remission vergleichsweise niedrig. Insgesamt fielen innerhalb der Sands-Studie also sowohl unter Verum- als auch unter Scheinbehandlung die Therapieeffekte geringer aus als in der GRACULA-Studie. Der größere Erfolg der GRACULA-Studie könnte in ihrer Durchführung als monozentrische Studie begründet liegen. Ein solches Setting erlaubt dem Studienteam eine sehr vertraute und eingespielte Zusammenarbeit. Die kontinuierliche Mitwirkung an sämtlichen Studienbehandlungen stärkt die Sicherheit im Umgang mit Patient, Behandlungsequipment und -ablauf sowie das Engagement und die Motivation das stets bestmöglichen Ergebnis für Patient und die hausinterne Studie zu erzielen. In einer multizentrisch geführten Studie lässt sich dies nicht in selbem Ausmaß umsetzen, sodass ein Qualitätsunterschied hinsichtlich dieser Aspekte entstehen kann.

Unter Eingrenzung der Studienpopulation durch einen weiteren Index, den „modifizierte Riley Score“, welcher innerhalb der GRACULA-Studie keine Anwendung fand, konnten auch Sands et al. relevante positive Effekte der GMA gegenüber der Scheinbehandlung erkennen. In einer Subgruppe der Patienten mit sieben Punkten im modifizierten Riley Score, der sich auf eine histologische Begutachtung der Krankheitsaktivität stützt, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich einer klinischen Remission und eines Therapieansprechens. Während eine Apherese-Behandlung bei Patienten mit Riley-Score von sieben Punkten in 24 % eine klinische Remission sowie in 54 % ein Ansprechen herbeiführte, war dies bei 0 % bzw. 18 % der entsprechenden Sham-Patienten der Fall.

Im Unterschied zur GRACULA-Studie, in der das endoskopische und klinische Bild zusammen genommen über ein Therapieansprechen bzw. eine Remission entschieden, beurteilten Sands et al. Ansprechen und Remission nach endoskopischen Aspekten getrennt von den klinischen Raten. Der angeführte Vergleich der Erfolgsraten ist trotz alledem als Annäherung zu verstehen. Mit einer endoskopischen Remission in 12 % der Verum- und 11 % der Sham-Patienten sowie einem endoskopisch sichtbaren Ansprechen von 17 % unter GMA sowie 16 % unter

Scheinbehandlung, ergaben sich geringere Effektraten innerhalb der Sands-Studie verglichen zu den Ansprech- und Remissionsraten der GRACULA-Studie. Ähnlich zu den Ergebnissen der GRACULA-Studie, zeigten sich auch in der Sands et al.-Studie gewisse Therapieeffekte unter Scheinbehandlung und nur geringe Unterschiede in den Ansprech- und Remissionsraten beider Behandlungsgruppen.

Zur Einschätzung der Krankheitsaktivität bezogen sich Sands et al., im Unterschied zu dem verwendeten klinischen Aktivitätsindex nach Rachmilewitz innerhalb der GRACULA-Studie, auf den sogenannten Mayo-Score. Ein Vergleich der Trends der Verläufe der klinischen Krankheitsaktivität beider Studien erschien trotz der Verwendung verschiedener Bewertungssysteme sinnvoll. Im Rahmen der GRACULA-Studie war unter beiden Behandlungsregimen eine signifikante Abnahme des KAI's, sowohl zur letzten Visite als auch zum Follow-up, zu beobachten. Die mittlere Verbesserung unter GMA erwies sich gegenüber der Scheinbehandlung zwar als numerisch, aber nicht als signifikant überlegen. Ähnlich dieser Ergebnisse wurde auch in der Studie von Sands et al. in beiden Behandlungsgruppen eine Verbesserung der klinischen Krankheitsaktivität von vergleichbarem Ausmaß (Adacolumn®-Gruppe um 2,5 Punkte, Sham-Gruppe um 2,4 Punkte) vernommen.

Des Weiteren registrierten Sands et al. ähnliche positive Entwicklungen der Lebensqualität der Studienteilnehmer beider ihrer Behandlungsgruppen. Auch innerhalb der GRACULA-Studie, in der in beiden Gruppen eine erfreuliche und innerhalb der Verum-Gruppe sogar eine signifikante Verbesserung der IBDQ-Punktzahl zu vermerken war, tat sich bezüglich der IBDQ-Verbesserung kein signifikanter Gruppenunterschied hervor.

Einem weiteren Aspekt dem sich Sands et al., ebenso wie die GRACULA-Studie, annahmen war die Ausarbeitung einer Sicherheitsanalyse. Im Rahmen der Multi-Center-Studie beobachtete man ein Auftreten von milden Nebenwirkungen bei 81-95 % der Patienten unter GMA. Ähnlich hierzu waren Patienten der GRACULA-Studie, die eine verblindete bzw. sekundäre offene GMA-Behandlung erhielten, in 81 % bzw. 71 % von mindestens einem AE betroffen. Mit 69-93 % bei Sands et al. bzw. 87,5 % in der GRACULA-Studie lag das Risiko innerhalb der Sham-Gruppe ein Betroffener von mindestens einem AE zu sein ähnlich hoch bzw. etwas höher wie das in der entsprechenden Verum-Gruppe. In beiden Studien zeigte der Großteil aufgetretener Nebenwirkungen ein mildes Ausmaß. An jeweils erster Stelle der Häufigkeiten stand der Kopfschmerz. Darüber hinaus fanden sich unter den häufigsten AE's in beiden

Studien solche, wie die einer Hypotension, Übelkeit und Schwindel aufgeführt. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten in beiden Studien nur selten zu Tage. Sands et al. beobachteten diesbezüglich eine Betroffenheit in 14 % der Patienten der GMA-Gruppe sowie in 11 % der Sham-Gruppe. Das häufigste von Sands et al. berichtete SAE war eine Exazerbation der Colitis ulcerosa. Alle weiteren SAE's traten nur vereinzelt auf und keine von ihnen mit Todesfolge. Innerhalb der GRACULA-Studie waren 6 % bzw. 29 % der Patienten unter verblinderter bzw. sekundär offener Verum-Behandlung sowie 12,5 % unter Scheinbehandlung von mindestens einem SAE betroffen. Sowohl das Nebenwirkungsspektrum als auch das Ausmaß dessen Schwere war in beiden Studien vergleichbar und stand im Einklang mit den Berichten vorangegangener Studien. (Hibi et al., 2009), (Passalacqua et al., 2011), (Yamamoto et al., 2012), (Hanai et al., 2003), (Suzuki et al., 2004)

In einem abschließenden Resümee lässt sich festhalten, dass beide Studien die Beobachtung zahlreicher Vorläuferstudien teilten, dass die GMA ein Therapieverfahren mit gutem Sicherheitsprofil darstellt und bei ihrer Anwendung nahezu ausschließlich mit milden, temporären Nebenwirkungen zu rechnen ist. Einen möglichen Beitrag zu den teilweise divergenten Ergebnissen der Effizienzanalysen beider Studien könnten die heterogenen Fallzahlen, die Verwendung unterschiedlicher Apherese-Systeme sowie die differente Umsetzung als Single- versus Multi-Center-Studie geliefert haben. (Sands et al., 2008)

5.3.5 Gegenüberstellung der Granulozyten-Monozyten-Apherese und der Anti-TNF-alpha-Antikörper als Therapieoptionen bei Patienten mit moderater bis schwerer Colitis ulcerosa

Zur Gegenüberstellung der Wirksamkeit und Sicherheit der GMA gegenüber der einer Anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie, einer im oberen Bereich des medikamentösen Stufenschemas angesetzten anerkannten Therapieoption, wurden die nachfolgend aufgelisteten Studien herangezogen:

- Rutgeerts et al., 2005 (Anti-TNF-alpha-Antikörper Infliximab)
- Reinisch et al., 2011 (Anti-TNF-alpha-Antikörper Adalimumab)
- Sandborn et al., 2014 (Anti-TNF-alpha-Antikörper Golimumab).

Die hohen Fallzahlen und das allen zugrunde gelegte kontrollierte Studiendesign plädierten für deren Qualität und Aussagekraft. Die einheitliche und der GRACULA-Studie idente Verwendung eines placebokontrollierte Studiendesigns, ebenso wie der

Einschluss eines bezüglich der Krankheitsschwere vergleichbaren Patientenkollektivs mit moderater bis schwerer Krankheitsaktivität, erlaubten eine gute Vergleichbarkeit der ausgewählten Antikörperstudien und der GRACULA-Studie.

Der Anteil an Studienteilnehmern mit Therapieansprechen lag mit 56 % unter GMA vergleichbar hoch zur Ansprechrates unter TNF-alpha-Blockade. Letztere bewegte sich, in Abhängigkeit des Antikörpersubtypen und seiner eingesetzten Dosierung, in einem Rahmen von wenigstens 51 % bis maximal 69 %. Im Gesamtdurchschnitt gesehen entsprach dies einer Ansprechrates von 57 % auf eine Anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie. In der Gegenüberstellung der Behandlungsverfahren stach insbesondere der Erfolg der GMA bezüglich einer Remissionsinduktion hervor. Mit 44 % und einer damit doppelt so hohen Remissionsrate unter GMA als unter Therapie mit den untersuchten Anti-TNF-alpha-Antikörpern im Durchschnitt (22 %), übertraf die GMA die Wirksamkeit der Antikörpertherapie bezüglich einer Remissionsinduktion bei weitem.

Während sich AE's unter GMA bei verhältnismäßig gleich vielen Patienten ereigneten wie unter Antikörpertherapie, lag der Anteil an von SAE's betroffenen Patienten innerhalb der GRACULA-Studie leicht unterhalb von dem der Antikörperstudien. An 29 % der Apherese-Behandlungen der GRACULA-Studie traten AE's auf. 84 % der dokumentierten AE's wurden unter GMA beobachtet. Sie betrafen 13 der 16 Patienten unter verblindeter Verum-Behandlung (81 %), fünf der sieben Patienten unter unverblindeter GMA (71 %) sowie sieben der acht Patienten der Sham-Gruppe (88 %). Wertete man die Patienten mit unverblindeter GMA für die Analyse als eigenständige Fälle und zählte sie mit den Patienten, die eine verblindete Verum-Behandlung erhielten, zusammen, waren insgesamt unter Einsatz des Immuloc®-Filters 78 % (18 von 23 mit Verum behandelte Fälle) wenigstens von einem AE betroffen. Innerhalb der Antikörperstudien ereignete sich im Durchschnitt in wenigstens 39 % der Fälle unter Golimumab-Gabe bis zu maximal 85 % bei Patienten unter Infliximab-Therapie mindestens ein AE. Bei Vergleich der Betroffenheitsrate unter GMA mit der unter Einsatzes des Prototypen-Anti-TNF-alpha-Antikörpers Infliximab, zeigte sich eine etwas geringere, aber ähnlich hohe Rate an von AE's betroffener Patienten (78 % versus 85 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen zeigten sich unter GMA an nur zwei Prozent der Behandlungen. Drei der vier SAE's ereigneten sich dabei im Rahmen von unverblindeten Verum-Behandlungen. Eine Patientin war hierbei wiederholt betroffen

und geht daher mit zwei Ereignissen in diese Anzahl ein. Das vierte SAE ereignete sich unter verblindeter GMA. Bei Betrachtung all der mit dem Immuloc®-Adsorber behandelten Fälle zusammengenommen, entsprach dies einer Rate von 13 % Betroffener, die mindestens ein SAE erlitten (drei Betroffene unter 23 mit Verum behandelten Patientenfällen). Unter Antikörpereinsatz war, je nach Antikörpersubtyp, in wenigstens 3,0 % der Fälle unter Golimumab bis maximal durchschnittlich 16,3 % unter Infliximabgabe mindestens ein SAE zu beobachten. Gleichsam der AE-Rate lag auch die Häufigkeit der SAE's unter GMA niedriger als die unter Einsatz des Prototypen-Antikörpers Infliximab. Verglichen mit der durchschnittlichen SAE-Rate aller untersuchten Antikörpersubtypen ordnete sich die des Infliximab in deren Mittelfeld ein. (Rutgeerts et al., 2005), (Reinisch et al., 2011), (Sandborn et al., 2014)

Nach Abschluss der GRACULA-Studie und Erreichen der geplanten Fallzahl von 51 Patienten, empfiehlt sich eine erneute Gegenüberstellung der Wirksamkeit sowie des Sicherheitsprofils der GMA im Vergleich zur Anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie. Zeigt diese weiterhin eine vergleichbare bis überlegene Wirksamkeit der GMA gegenüber einer TNF-alpha-Blockade hinsichtlich Therapieansprechen und Remissionsinduktion bei Patienten mit moderater bis schwerer CU und das bei einem mindestens vergleichbaren Sicherheitsprofil, sollte der Aufnahme der GMA in die Leitlinie als ebenbürtige Alternative zur etablierten Antikörpertherapie Nachdruck verliehen werden.

5.4 Ausblick

Durch Einschluss einer angestrebten Fallzahl von 51 Patienten wird die Basis für aussagekräftige statistische Berechnungen geschaffen. Mit einer Power von 80 Prozent lassen sich ab diesem Zeitpunkt statistisch fundierte Aussagen treffen. In Anlehnung an die aktuellen Zwischenergebnisse erhofft man sich im Endresultat den statistisch abgesicherten Beleg einer signifikanten Wirksamkeit der GMA in Patienten mit moderater bis schwerer CU.

Ergebnisse aus Studien wie der von Yoshimura et al. und Kikuyama et al., welche Hinweise lieferten, dass mit steigendem Blutvolumenumsatz auch der Effekt der GMA und folglich der Anteil an Remissionen anstieg, lassen vermuten, dass bestimmte Subgruppen einen höheren Profit aus der GMA-Behandlung ziehen als andere. (Yoshimura et al., 2012), (Kikuyama et al., 2011) Eine interessante Fragestellung, die sich daraus ableiten lässt, wäre, ob Männer aufgrund eines oftmals größeren Blutvolumens und besserer Venenverhältnisse einen höheren Umsatz und dadurch

einen größeren Wirkeffekt erzielen als das weibliche Geschlecht. Ebenso, ob der Blutdruck eines Patienten, über den Blutfluss als Stellgröße, Einfluss auf den Blutvolumenumsatz und folglich den Wirkeffekt der GMA nimmt. Analysen unter Adjustierung nach genannten Parametern, wie Geschlecht, Venenverhältnissen und Blutdruck, stellen einen forschungswürdigen Gegenstand zukünftiger Studien dar, da hieraus gewonnene Erkenntnisse eine bessere Selektion von Patienten mit Profitwahrscheinlichkeit von einer GMA ermöglichen könnten.

Aus Sicht der Hersteller der Apherese-Systeme könnte eine Vergleichsanstellung der GMA-Systeme, Immuloc® (z. B. GRACULA-Studie) versus Cellsorba™ EX (z. B. Sawada et al.) versus Adacolumn® (z. B. Sands et al.), von Interesse sein, um beispielsweise die höheren Ansprech- und Remissionsraten unter Verwendung des Immuloc®-Filters in der Pilot- und GRACULA-Studie verglichen mit den entsprechenden Raten unter Einsatz des Adacolumn®-Apherese-Systems wie bei Sands et al. zu hinterfragen, potentielle Effektivitätsunterschiede aufzudecken und die Vermarktung des entsprechend mehr gewinnbringenden Systems voran zu treiben.

Des Weiteren stellt sich die Frage nach der Sinnhaftigkeit einer Wiederholung der Apherese-Behandlung im Falle eines Wiederaufflammens der Symptomatik bei Patienten, die in der Vergangenheit bereits von einer GMA profitierten. Am Klinikum rechts der Isar wurden bereits zwei Patienten nach einem längerzeitig beschwerdefreien Intervall bei wiedergekehrter Symptomatik wiederholt mittels GMA behandelt. Die Datenfülle diesbezüglich ist derzeit noch gering und dementsprechend nicht Teil dieser Arbeit. Zeigt sich auch bei wiederholt behandelten Patienten ein bleibender Effekt der GMA, gilt es ferner herauszuarbeiten, welche Behandlungshäufigkeit und welche Abstände eine möglichst langfristige Beschwerdefreiheit gewährleisten und daher als angemessen erscheinen.

Anti-TNF-alpha-Antikörper stellen eine Therapieoption dar, auf die zumeist erst bei Patienten mit einem steroidabhängigen bzw. -refraktären Verlauf von moderater bis schwerer Krankheitsaktivität zurückgegriffen wird. Das Patientenkollektiv, das man diesem Therapieformat unterzieht, ist damit vergleichbar mit dem der GRACULA-Studie. Bei Gegenüberstellung geeigneter placebokontrollierter Studien, welche eben diese Verläufe untersuchen, entsteht gegenwärtig der Eindruck einer allenfalls gleichwertigen und bei Betrachtung der Remissionsraten sogar potentiell überlegenen Wirksamkeit der GMA gegenüber der der Anti-TNF-alpha-Antikörper. (Rutgeerts et al., 2005), (Reinisch et al., 2011), (Sandborn et al., 2014) Im Unterschied zur GMA, die es

noch nicht vermochte die Schwelle zur Aufnahme in die Leitlinie zur Therapie der CU zu überschreiten, nahm die Anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie diese Hürde bereits erfolgreich. Ein direkter Vergleich beider Therapieoptionen in einer „Head-to-Head“-Analyse wäre ein entscheidender nächster Schritt. Ein Nachweis der Gleichwertigkeit bis hin zur Überlegenheit der GMA gegenüber der Antikörpertherapie ließe, bei mindestens vergleichbar geringem Risiko für schwere Nebenwirkungen, eine allemal gleichberechtigte Stellung der GMA in der zukünftige Leitlinie zur Therapie der CU erwarten.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit präsentiert und diskutiert die Ergebnisse einer Zwischenauswertung der GRACULA-Studie, einer Studie zur Granulozyten-Monozyten-Apherese in der Therapie der Colitis ulcerosa, einem Hauptvertreter der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Der Schwerpunkt liegt auf einer vorläufigen Effizienzanalyse sowie der Erstellung eines Sicherheitsprofils der GMA verglichen zur Kontrollbehandlung mittels Sham-Schlauch. Die GRACULA-Studie folgt dem Design einer placebokontrollierten, randomisierten und doppelverblindeten Interventionsstudie und wird in Form einer monozentrischen Studie am Klinikum rechts der Isar durchgeführt. Sie baut auf die vorangegangene und bereits publizierte einarmig konstruierte Pilotstudie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München von Schultheiss, Huber et al., 2015 auf. Das Studienprotokoll sieht den Einschluss von insgesamt 51 Patienten mit aktiver CU von moderater bis schwerer Krankheitsaktivität und glukokortikoid- u./od. immunsuppressivaabhängigem bzw. -refraktärem Verlauf vor. Bis dato wurden 24 entsprechende Patienten eingeschlossen. Die Verteilung der Studienpatienten auf die Behandlungs- (GMA) und Kontrollgruppe (Sham-Behandlung) erfolgte entsprechend einer 2:1-Randomisierung: 16 der 24 Patienten wurden der Verum-Gruppe zugeteilt, acht Patienten der Kontrollgruppe. Hinsichtlich der Baseline-Charakteristika erwiesen sich die randomisierten Behandlungsgruppen als vergleichbar.

Während man die Rahmenbedingungen der Apherese-Behandlungen identisch hält, führt man die GMA bzw. Scheinbehandlung unter Einsatz verschiedener Behandlungselemente durch: die GMA unter Einsatz des zertifizierten Immuloc®-Adsorbers mit Funktion zur selektiven Entfernung von Granulozyten und Monozyten aus dem peripheren Blut der Patienten, die Scheinbehandlung unter Verwendung eines Sham-Schlauches, der die Passage eines vergleichbaren Blutvolumens pro Zeit wie der Immuloc®-Filter erlaubt, im Unterschied zu diesem jedoch keinerlei Filterfunktion besitzt.

Das Studienprotokoll der GRACULA-Studie sieht für jeden Teilnehmer acht verblindete Apherese-Behandlungen (GMA bzw. Sham-Behandlung), auf zweimal pro Woche angesetzt, vor. Durch Zugeständnis einer Unterbrechung der Behandlungsserie für maximal eine Woche, resultiert ein Therapiezeitraum von vier bis maximal fünf Wochen pro Studienpatient. Die reine Laufzeit einer einzelnen Apherese beträgt 60 Minuten pro Sitzung. Die individuelle, toleranzabhängig angepasste Blutflussrate von

40-60 ml/min ermöglicht die Filtration von maximal 3600 ml Blut pro Apherese. Vier Wochen nach Behandlungsabschluss erfolgt ein Follow-up. Im Anschluss an dieses wird die Gruppenzugehörigkeit des Patienten eröffnet. Für Studienteilnehmer, die der Sham-Gruppe zugeteilt waren, besteht das Angebot eine nachfolgende Behandlung mittels Immuloc®-Adsorber in einem unverblindeten Setting in Anspruch zu nehmen. Jedem Studienteilnehmer der GRACULA-Studie wird somit eine Behandlung mittels GMA garantiert.

In die Effizienzanalyse der Zwischenauswertung wurden ausschließlich die Daten der verblindeten Apherese-Behandlungen einbezogen. Zur umfassenderen Abschätzbarkeit und Steigerung der Sensitivität in der Erstellung des Sicherheitsprofils der GMA, berücksichtigte man hierfür über die verblindeten Behandlungen hinaus auch die Daten der offenen GMA-Anschlussbehandlungen der vorerst Sham-behandelten Patienten.

Im Rahmen der Effizienzanalyse wurde die Entwicklung laborchemisch erhobener Parameter aus Blut- und Stuhlmaterial der Patienten (CRP, BSG-1/2, aPTT, kleines Blutbild inklusive morphologischer Differenzierung, FACS, fäkales Calprotectin), anamnestisch erhobener Indizes bezüglich der klinischen (KAI) und endoskopischen (EAI) Krankheitsaktivität sowie der subjektiv empfundenen Lebensqualität (IBDQ-D-Fragebogen) unter GMA bzw. Scheinbehandlung evaluiert.

Die Ergebnisse belegen eine hervorragende Compliance der Patienten und eine exzellente Durchführbarkeit der Apherese-Behandlungen. Dies spiegelte sich in der erfolgreichen Umsetzung einer nennenswert hohen Anzahl geplanter Apherese-Behandlungen wider. Von 248 geplanten Apheresen wurden 244 wahrgenommen, lediglich vier Apherese-Termine entfielen. Während zwei Patienten der Verum-Gruppe einen vorzeitigen Abschluss der Behandlungsphase nach der jeweils siebten Apherese wünschten - einer bei bereits erlangter Remission, der andere aufgrund eines unzureichenden Ansprechens -, beendete ein weiterer Patient der Sham-Gruppe bei unbefriedigendem Therapieeffekt die Studienteilnahme bereits nach sechs Behandlungen.

Der primäre Endpunkt der GRACULA-Studie sah die Gegenüberstellung der Ansprech- und Remissionsraten beider Behandlungsgruppen unter verblindetem Setting vor. Ein Therapieansprechen war definiert als eine Abnahme des KAI's oder der Summe aus KAI und EAI um mindestens drei Punkte verglichen zur Punktzahl zu

Studieneinschluss. Eine Remission war definitionsgemäß eingetreten, wenn am Follow-up, unabhängig der Punktzahl zu Studieneinschluss, ein KAI u./od. EAI von höchstens vier oder weniger Punkten vorlag. Während die Ansprechrate der Verum-Gruppe (56 %) im Vergleich zur Scheinbehandlung (63 %) etwas niedriger ausfiel, kristallisierte sich hinsichtlich der Remissionsinduktion eine Überlegenheit der GMA (44 %), mit einer beinahe doppelt so hohen Remissionsrate verglichen zur Sham-Behandlung (25 %), heraus. Trotz verkürzter Behandlungsdauer von 60 Minuten im Unterschied zur zweistündigen Behandlung der Pilotstudie, induzierte die GMA im Rahmen der kontrollierten GRACULA-Studie (Therapieansprechen in 56 %, Remission in 44 % der Fälle) eine ähnliche bis etwas höhere Remissionsrate, bei etwas niedrigerem Therapieansprechen verglichen zur GMA-Behandlung der unkontrollierten Pilotstudie (Therapieansprechen in 70 %, Remission in 40 % der Patienten).

Betrachtete man die klinische und endoskopische Krankheitsaktivität unabhängig des primären Endpunkts für sich genommen und analysierte ihrer Entwicklung im Verlauf der einzelnen Behandlungsvisiten, kristallisierte sich ein positiver Effekt bis hin zu einer Überlegenheit der GMA gegenüber der Scheinbehandlung heraus. Dieses Resultat war auch für weitere Analyseparameter der sekundären Endpunkte festzustellen: Nach achter Visite war eine signifikante Verbesserung des KAI's und CRP's erreicht. Zum Follow-up präsentierte sich nicht nur die klinische Krankheitsaktivität weiterhin signifikant milder in ihrer Ausprägung im Vergleich zu Studieneinschluss, sondern es kam als weiterer Erfolg zusätzlich eine signifikante Verbesserung der Entzündungsaktivität auf endoskopischer Ebene sowie eine signifikant verbesserte BSG mit Ablesezeitpunkt nach zwei Stunden hinzu. Begleitend erfuhren die Patienten unter GMA eine Steigerung der Lebensqualität, welche sich bereits nach siebter Behandlung deutlich abzeichnete und sich in einem signifikanten IBDQ-Anstieg widerspiegelte. In der Gruppe der Scheinbehandlung ergab sich hingegen lediglich bei Betrachtung des KAI's eine signifikante Verbesserung. Die Verum-Gruppe erzielte damit nicht nur häufiger ein signifikantes Ergebnis, auch fiel generell das Ausmaß der mittleren Verbesserungen von KAI, EAI, CRP, BSG-1/2, Calprotektin und IBDQ im Behandlungsverlauf unter GMA numerisch stets höher aus als unter Scheinbehandlung. Bezüglich einer möglichen Dosisreduktion nach Studienabschluss erwirkte die GMA (18,8 %) keinen häufigeren Erfolg als die Scheinbehandlung (25 %). In der Mehrzahl der Fälle beider Behandlungsgruppen bedurfte es auch weiterhin der

Aufrechterhaltung der Dauermedikationsdosis entsprechend vor und während der Behandlung.

Die Analyse der aufgetretenen Nebenwirkungen veranlasste, bei ihrem vorwiegend milden Ausmaß, zu keinerlei relevanten Sicherheitsbedenken gegenüber dem GMA-Verfahren. Die Gegenüberstellung der Behandlungsgruppen zeigte eine Häufung von AE's innerhalb der Verum-Gruppe (84 % der AE's), hingegen ein ausgewogenes Verhältnis gemeldeter SAE's. Bevorzugt traten Nebenwirkungen ohne Produktbezug neben solchen wie Kopfschmerz, Flush-Symptomatik, Schwindel und Übelkeit auf; Ereignisse von schwerwiegendem Ausmaß waren eine Seltenheit. Patienten beider Behandlungsregime waren zu keinem Zeitpunkt einer Gefahr durch die Behandlung ausgesetzt.

Bewertet man die Zwischenergebnisse der GRACULA-Studie vor dem Hintergrund bedeutsamer Vorläuferstudien lässt sich folgendes Fazit ziehen: Es gelang nicht nur die Reproduktion der Ergebnisse der vorangegangenen unkontrollierten Pilotstudie, sondern darüber hinaus die Aufwertung dieser hinsichtlich einiger Parameter, wie der Remissionsrate, der Verbesserung des EAI's sowie der der BSG-1/2. Zudem stehen die Ergebnisse in Einklang mit den Beobachtungen der kontrollierten Vorläuferstudie von Sawada et al., welche ebenfalls die Überzeugung stützen, dass die GMA eine Wirksamkeit in der Therapie der CU von Patienten mit moderater bis schwerer Krankheitsaktivität und erschwerter Krankheitskontrolle besitzt. In der Gesamtheit entkräften die Ergebnisse der drei genannten Studien gewissermaßen die gegensätzlichen Beobachtungen der kontrollierten Studie von Sands et al., die weder ein vielversprechendes Therapieansprechen noch relevante Effekte der GMA hinsichtlich der Remissionsinduktion im Vergleich zu einer Scheinbehandlung belegen konnten. Hinsichtlich des Sicherheitsprofils der GMA kamen sie hingegen alle zu einem einheitlichen Ergebnis und untermauerten die Berichte zahlreicher unkontrollierter Vorläuferstudien, die ein sicheres und nahezu ausschließlich von milden unerwünschten Ereignissen geprägtes Nebenwirkungsprofil der GMA postulierten.

Bei Vergleich der Effektivität der GMA mit der etablierter Anti-TNF-alpha-Antikörper bei entsprechendem Patientenkollektiv, ergaben sich vergleichbar hohe Ansprechraten beider Therapieformen. Bemerkenswert und daher hervorzuheben war die beinahe doppelt so hohe Remissionsrate unter GMA-Behandlung der GRACULA-Studie verglichen zur durchschnittlichen Remissionsrate unter Einsatz von Anti-TNF-

alpha-Antikörpern in großen Antikörperstudien. Die Betroffenheitsrate für AE's und SAE's fiel unter GMA (78 % und 13 %) kleiner aus als die einer Anti-TNF-alpha-Antikörpertherapie mit ihrem Prototypen Infliximab (85% und 16,3 %). Die volle Spannweite der Raten verschiedener Anti-TNF-alpha-Antikörper-Subtypen berücksichtigt (AE's in 39-85 %, SAE's in 3,0-16,3 %), ordnete sich die GMA mit ihrer AE- und SAE-Rate jeweils im Mittelfeld dieser ein. Eine direkte „Head-to-Head“-Analyse der GMA auf der einen und der Anti-TNF-alpha-Antikörper-Therapie auf der anderen Seite wäre ein nächster wichtiger Schritt im Prozess der Rechtfertigung der Aufnahme der GMA in die zukünftige Leitlinie zur Therapie der CU. Der statistisch fundierte Nachweis einer Gleichwertigkeit bis hin zu einer Überlegenheit der GMA gegenüber der bereits in der Leitlinie empfohlenen Antikörpertherapie, bei mindestens vergleichbar gutem Sicherheitsprofil, ließe eine allemal gleichberechtigte Empfehlung für deren Aufnahme aussprechen.

Analysen zur Effektivität der GMA unter Adjustierung nach Parametern wie Geschlecht, Venenverhältnissen und Blutdruck stellen weitere forschungswürdige Aspekte dar, deren Untersuchung sich lohnen und in Zukunft folgen könnte. Sie könnten die Vorhersagekraft hinsichtlich der Chance auf ein Therapieansprechen erhöhen und eine gezieltere Selektion von Patienten mit hoher Profitwahrscheinlichkeit ermöglichen. Ein direkter Vergleich der GMA-Systeme Immuloc® versus Cellsorba™ EX versus Adacolumn® könnte potentielle Effektivitätsunterschiede aufdecken. Dies könnte die Erfolgsraten der GMA durch präferierten Einsatz des erfolgversprechenderen Systems steigern und dessen Vermarktung vorantreiben. Die Frage nach der Sinnhaftigkeit wiederholter Apherese-Behandlungen erfolgreich behandelter Patienten nach Wiederauflammen der Symptomatik zu beantworten und die für eine Langzeitanwendung angemessene Behandlungshäufigkeit zu benennen, würde einen weiteren fundamentalen Fortschritt in der Entwicklung der GMA hin zu einer etablierten Therapie der CU bedeuten.

Es lässt sich abschließend zusammenfassen, dass sich die Hinweise auf eine potentielle Wirksamkeit der GMA in der Therapie der CU, welche sich in der einarmigen Pilotstudie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München ergaben, auch unter kontrollierten Bedingungen aufzeigen lassen. Eine signifikante Überlegenheit der GMA gegenüber der Scheinbehandlung ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht bewiesen. Auch das zutage treten gewisser Effekte unter Scheinbehandlung darf man nicht unterschlagen.

Mit gegenwärtig 24 eingeschlossenen Studienpatienten basiert die Zwischenauswertung der GRACULA-Studie auf den Daten einer bisher geringen Fallzahl. Nichtsdestotrotz stützen ihre Ergebnisse die Überzeugung, dass die GMA das Potential zu einer erfolgsversprechenden Therapieoption in der Behandlung der CU, bei gleichzeitig hervorragendem Sicherheitsprofil, hat. Erst die Gesamtauswertung nach Erreichen der statistischen Power von 80 %, nach Einschluss und Behandlung der vorgesehenen 51 Patienten, wird zu erkennen geben, ob sich die Hinweise verdichten und sich das extrakorporale Aphereseverfahren als Behandlungsmethode mit statistisch gesicherter, signifikanter Wirksamkeit in der Therapie der moderaten bis schweren CU erweist.

Die finale Gesamtauswertung gilt es daher gespannt abzuwarten. Die bisherigen Daten schüren bereits hohe Erwartungen.

7 Literaturverzeichnis

Alemayehu, G. and G. Jarnerot (1991). "Colonoscopy during an attack of severe ulcerative colitis is a safe procedure and of great value in clinical decision making." Am J Gastroenterol **86**(2): 187-190.

Alves, S., C. Gauthier, M. Hascoet, L. Lucien, D. Paradis and H. Corte (2014). "[Surgical treatment of ulcerative colitis]." Rev Infirm(199): 19-21.

Andoh, A., A. Ogawa, K. Kitamura, O. Inatomi, S. Fujino, T. Tsujikawa, M. Sasaki, K. Mitsuyama and Y. Fujiyama (2004). "Suppression of interleukin-1beta- and tumor necrosis factor-alpha-induced inflammatory responses by leukocytapheresis therapy in patients with ulcerative colitis." J Gastroenterol **39**(12): 1150-1157.

Andoh, A., T. Tsujikawa, O. Inatomi, Y. Deguchi, K. Hata, K. Kitoh, M. Sasaki, K. Mitsuyama and Y. Fujiyama (2005). "Suppression of inflammatory cytokine secretion by granulocyte/monocyte adsorptive apheresis in active ulcerative colitis." Ther Apher Dial **9**(2): 123–127.

Angelison, L., S. Almer, A. Eriksson, P. Karling, U. Fagerberg, J. Halfvarson, M. Thorn, J. Bjork, U. Hindorf, R. Lofberg, A. Bajor, H. Hjortswang, P. Hammarlund, O. Grip, J. Torp, J. Marsal, E. Hertervig and Swedish Organization for the study of Inflammatory Bowel Diseases (2017). "Long-term outcome of infliximab treatment in chronic active ulcerative colitis: a Swedish multicentre study of 250 patients." Aliment Pharmacol Ther **45**(4): 519-532.

Aratari, A., C. Papi, V. Clemente, A. Moretti, R. Luchetti, M. Koch, L. Capurso and R. Caprilli (2008). "Colectomy rate in acute severe ulcerative colitis in the infliximab era." Dig Liver Dis **40**(10): 821-826.

Asge Standards of Practice Committee, D. S. Early, T. Ben-Menachem, G. A. Decker, J. A. Evans, R. D. Fanelli, D. A. Fisher, N. Fukami, J. H. Hwang, R. Jain, T. L. Jue, K. M. Khan, P. M. Malpas, J. T. Maple, R. S. Sharaf, J. A. Dornitz and B. D. Cash (2012). "Appropriate use of GI endoscopy." Gastrointest Endosc **75**(6): 1127-1131.

Baumgart, D. C. (2009). "The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis." Dtsch Arztebl Int **106**(8): 123-133.

Baumgart, D. C., D. Metzke, J. Schmitz, A. Scheffold, A. Sturm, B. Wiedenmann and A. U. Dignass (2005). "Patients with active inflammatory bowel disease lack immature peripheral blood plasmacytoid and myeloid dendritic cells." Gut **54**(2): 228-236.

Baumgart, D. C. and W. J. Sandborn (2007). "Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies." Lancet **369**: 1641–1657.

Baumgart, D. C. and W. J. Sandborn (2007). "Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies." Lancet **369**(9573): 1641-1657.

Bernstein, C. N., J. F. Blanchard, E. Kliever and A. Wajda (2001). "Cancer Risk in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study." Cancer **91**(4): 854-862.

Bernstein, C. N., J. F. Blanchard, P. Rawsthorne and N. Yu (2001). "The Prevalence of Extraintestinal Diseases in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study." Am J Gastroenterol **96**(4): 1116-1122.

Bernstein, C. N., A. Wajda, L. W. Svenson, A. MacKenzie, M. Koehoorn, M. Jackson, R. Fedorak, D. Israel and J. F. Blanchard (2006). "The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study." Am J Gastroenterol **101**(7): 1559-1568.

Biddle, W. L., N. J. Greenberger, J. T. Swan, M. S. McPhee and P. B. Miner, Jr. (1988). "5-Aminosalicylic acid enemas: effective agent in maintaining remission in left-sided ulcerative colitis." Gastroenterology **94**(4): 1075-1079.

Bitterling, H., C. Rock and M. Reiser (2003). "Computed tomography in the diagnosis of inflammatory bowel disease -- methodology of MSCT and clinical results." Radiologe **43**(1): 17-25.

Boirivant, M., I. J. Fuss, A. Chu and W. Strober (1998). "Oxazolone Colitis: A Murine Model of T Helper Cell Type 2 Colitis Treatable with Antibodies to Interleukin 4." J Exp Med **188**(10): 1929-1939.

Broström, O., R. Löfberg, B. Nordenvall, Å. Öst and G. Hellers (2009). "The Risk of Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis: An Epidemiologic Study." Scand J Gastroenterol **22**(10): 1193-1199.

Carbonnel, F., A. Lavergne, M. Lémann, A. Bitoun, P. Valleur, P. Hautefeuille, A. Galian, R. Modigliani and J.-C. Rambaud (1994). "Colonoscopy of Acute Colitis A Safe and Reliable Tool for Assessment of Severity." Dig Dis Sci **39**(7): 1550-1557.

Caviglia, G. P., S. Pantaleoni, G. A. Touscoz, A. Adriani, C. Rosso, A. Smedile, R. Pellicano, M. Astegiano and F. Bresso (2014). "Fecal calprotectin is an effective diagnostic tool that differentiates inflammatory from functional intestinal disorders." Scand J Gastroenterol **49**(12): 1419-1424.

Choi, C. H., M. D. Rutter, A. Askari, G. H. Lee, J. Warusavitarne, M. Moorghen, S. Thomas-Gibson, B. P. Saunders, T. A. Graham and A. L. Hart (2015). "Forty-Year Analysis of Colonoscopic Surveillance Program for Neoplasia in Ulcerative Colitis: An Updated Overview." Am J Gastroenterol **110**(7): 1022-1034.

Croft, A., A. Walsh, J. Doecke, R. Cooley, M. Howlett and G. Radford-Smith (2013). "Outcomes of salvage therapy for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis: ciclosporin vs. infliximab." Aliment Pharmacol Ther **38**(3): 294-302.

D'Ovidio, V., A. Aratari, A. Viscido, A. Marcheggiano, C. Papi, L. Capurso and R. Caprilli (2006). "Mucosal features and granulocyte-monocyte-apheresis in steroid-dependent/refractory ulcerative colitis." Dig Liver Dis **38**(6): 389-394.

De Cassan, C., E. Savarino, P. Marson, T. Tison, G. Hatem, G. C. Sturniolo and R. D'Incà (2014). "Granulo-monocyto apheresis is more effective in mild ulcerative colitis than in moderate to severe disease." World J Gastroenterol **20**(45): 17155-17162.

Dejaco, C., C. Oesterreicher, S. Angelberger, A. Püspök, P. Birner, R. Poetzi, A. Gangl and G. Oberhuber (2003). "Diagnosing Colitis: a Prospective Study on Essential Parameters for Reaching a Diagnosis." Endoscopy **35**(12): 1004-1008.

Dekker-Saeys, B. J., S. G. M. Meuwissen, E. M. Van Den Berg-Loonen, W. H. D. De Haas, D. Agenant and G. N. J. Tytgat (1978). "Prevalence of peripheral arthritis, sacroiliitis, and ankylosing spondylitis in patients suffering from inflammatory bowel disease." Ann Rheum Dis **37**: 33-35.

Denzer, U., U. Beilenhoff, A. Eickhoff, S. Faiss, P. Huttl, S. In der Smitten, R. Jakobs, C. Jenssen, M. Keuchel, F. Langer, M. M. Lerch, P. Lynen Jansen, A. May, R. Menningen, G. Moog, T. Rosch, U. Rosien, T. Vowinkel, T. Wehrmann, U. Weickert and Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten (2015). "[S2k guideline: quality requirements for gastrointestinal endoscopy, AWMF registry no. 021-022]." Z Gastroenterol **53**(12): E1-227.

Dignass, A., J. C. Preiss, D. E. Aust, F. Autschbach, A. Ballauff, G. Barretton, B. Bokemeyer, S. Fichtner-Feigl, S. Hagel, K. R. Herrlinger, G. Jantschek, A. Kroesen, W. Kruis, T. Kucharzik, J. Langhorst, M. Reinshagen, G. Rogler, D. Schleiermacher, C. Schmidt, S. Schreiber, H. Schulze, E. Stange, M. Zeitz, J. C. Hoffmann and A. Stallmach (2011). "[Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011]." Z Gastroenterol **49**(9): 1276-1341.

Dignass, A. U., A. Eriksson, A. Kilander, A. Pukitis, J. M. Rhodes and S. Vavricka (2010). "Clinical trial: five or ten cycles of granulocyte-monocyte apheresis show equivalent efficacy and safety in ulcerative colitis." Aliment Pharmacol Ther **31**(12): 1286-1295.

Domenech, E., J. Hinojosa, M. Esteve-Comas, F. Gomollon, J. M. Herrera, G. Bastida, A. Obrador, R. Ruiz, C. Saro, M. A. Gassull and Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (2004). "Granulocyteapheresis in steroid-dependent inflammatory bowel disease: a prospective, open, pilot study." Aliment Pharmacol Ther **20**(11-12): 1347-1352.

Egan, L. J. and W. J. Sandborn (1998). "Drug therapy of inflammatory bowel disease." Drugs Today (Barc) **34**(5): 431-446.

Farhi, D., J. Cosnes, N. Zizi, O. Chosidow, P. Seksik, L. Beaugerie, S. Aractingi and K. Khosrotehrani (2008). "Significance of erythema nodosum and pyoderma

gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients." Medicine (Baltimore) **87**(5): 281-293.

Fellermann, K., Z. Tanko, K. R. Herrlinger, T. Witthoeft, N. Homann, A. Bruening, D. Ludwig and E. F. Stange (2002). "Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506)." Inflamm Bowel Dis **8**(5): 317-324.

Fernandez, A., V. Hernandez, D. Martinez-Ares, L. Sanroman, M. L. de Castro, J. R. Pineda, A. Carmona, C. Gonzalez-Portela, C. Salgado, J. Martinez-Cadilla, S. Pereira, J. I. Garcia-Burriel, S. Vazquez, I. Rodriguez-Prada and EpiCom Group (2015). "Incidence and phenotype at diagnosis of inflammatory bowel disease. Results in Spain of the EpiCom study." Gastroenterol Hepatol **38**(9): 534-540.

Fuss, I. J., F. Heller, M. Boirivant, F. Leon, M. Yoshida, S. Fichtner-Feigl, Z. Yang, M. Exley, A. Kitani, R. S. Blumberg, P. Mannon and W. Strober (2004). "Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis." J Clin Invest **113**(10): 1490-1497.

Gearry, R. B., A. Richardson, C. M. Frampton, J. A. Collett, M. J. Burt, B. A. Chapman and M. L. Barclay (2006). "High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study." Inflamm Bowel Dis **12**(10): 936-943.

Gibson, D. J., Z. S. Heetun, C. E. Redmond, K. S. Nanda, D. Keegan, K. Byrne, H. E. Mulcahy, G. Cullen and G. A. Doherty (2015). "An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis." Clin Gastroenterol Hepatol **13**(2): 330-335 e331.

Gionchetti, P., F. Rizzello, A. Venturi, M. Ferretti, C. Brignola, M. Miglioli and M. Campieri (1998). "Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis." Dis Colon Rectum **41**(1): 93-97.

Girardin, M., M. Manz, C. Manser, L. Biedermann, R. Wanner, P. Frei, E. Safroneeva, C. Mottet, G. Rogler and A. M. Schoepfer (2012). "First-line therapies in inflammatory bowel disease." Digestion **86 Suppl 1**: 6-10.

Gitter, A. H., F. Wullstein, M. Fromm and J. D. Schulzke (2001). "Epithelial barrier defects in ulcerative colitis: Characterization and quantification by electrophysiological imaging." Gastroenterology **121**(6): 1320-1328.

Greenstein, A. J., H. D. Janowitz and D. B. Sachar (1976). "The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients." Medicine **55**(4): 401-412.

Haber, H. P., A. Busch, R. Ziebach, S. Dette, P. Ruck and M. Stern (2002). "Ultrasonographic Findings Correspond to Clinical, Endoscopic, and Histologic Findings in Inflammatory Bowel Disease and Other Enterocolitides." J Ultrasound Med **21**: 375-382.

Hanai, H. (2006). "Positions of selective leukocytapheresis in the medical therapy of ulcerative colitis." World J Gastroenterol **12**(47): 7568-7577.

Hanai, H., T. Iida, K. Takeuchi, F. Watanabe, Y. Maruyama, M. Kageoka, K. Ikeya, M. Yamada, M. Kikuyama, Y. Iwaoka, K. Hirayama, S. Nagata, Y. Sato and Y. Hosoda (2008). "Intensive granulocyte and monocyte adsorption versus intravenous prednisolone in patients with severe ulcerative colitis: an unblinded randomised multi-centre controlled study." Dig Liver Dis **40**(6): 433-440.

Hanai, H., F. Watanabe, K. Takeuchi, T. Iida, M. Yamada, Y. Iwaoka, A. Saniabadi, I. Matsushita, Y. Sato, K. Tozawa, H. Arai, T. Furuta, K. Sugimoto and I. Bjarnason (2003). "Leukocyte adsorptive apheresis for the treatment of active ulcerative colitis: a prospective, uncontrolled, pilot study." Clin Gastroenterol Hepatol **1**(1): 28-35.

Hanai, H., F. Watanabe, M. Yamada, Y. Sato, K. Takeuchi, T. Iida, K. Tozawa, T. Tanaka, Y. Maruyama, I. Matsushita, Y. Iwaoka, K. Kikuch and A. R. Saniabadi (2004). "Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis versus prednisolone in patients with corticosteroid-dependent moderately severe ulcerative colitis." Digestion **70**(1): 36-44.

Hansmann, H. J., T. Hess, M. Hahmann, G. Erb, C. Elsing, G. M. Richter and M. Dux (2001). "MRT chronisch entzündlicher Darmerkrankungen." Fortschr Röntgenstr **173**: 4-11.

Harbord, M., R. Eliakim, D. Bettenworth, K. Karmiris, K. Katsanos, U. Kopylov, T. Kucharzik, T. Molnar, T. Raine, S. Sebastian, H. T. de Sousa, A. Dignass, F. Carbonnel and European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] (2017). "Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management." J Crohns Colitis **11**(7): 769-784.

Heller, F., P. Florian, C. Bojarski, J. Richter, M. Christ, B. Hillenbrand, J. Mankertz, A. H. Gitter, N. Burgel, M. Fromm, M. Zeitz, I. Fuss, W. Strober and J. D. Schulzke (2005). "Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution." Gastroenterology **129**(2): 550-564.

Heller, F., A. Fromm, A. H. Gitter, J. Mankertz and J. D. Schulzke (2008). "Epithelial apoptosis is a prominent feature of the epithelial barrier disturbance in intestinal inflammation: effect of pro-inflammatory interleukin-13 on epithelial cell function." Mucosal Immunol **1 Suppl 1**: 58-61.

Henriksen, M., J. Jahnsen, I. Lygren, J. Sauar, T. Schulz, N. Stray, M. H. Vatn, B. Moum and Ibsen Study Group (2006). "Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study)." Scand J Gastroenterol **41**(9): 1037-1043.

Herold, G. (2015). Innere Medizin 2015, Eine vorlesungsorientierte Darstellung, Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, Mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.

Herrlinger, K. R., R. Dittmann, G. Weitz, J. Wehkamp, D. Ludwig, M. Schwab, E. F. Stange and K. Fellermann (2004). "Serum Procalcitonin Differentiates Inflammatory Bowel Disease and Self-limited Colitis." Inflamm Bowel Dis **10**: 229–233.

Hibi, T., Y. Sameshima, Y. Sekiguchi, Y. Hisatome, F. Maruyama, K. Moriwaki, C. Shima, A. R. Saniabadi and T. Matsumoto (2009). "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**(8): 570-577.

Huber, W., G. Herrmann, T. Schuster, V. Phillip, B. Saugel, C. Schultheiss, J. Hoellthaler, J. Gaa, M. Hartel, R. M. Schmid and W. Reindl (2010). "[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**(14): 668-674.

Iwakami, Y., A. Sakuraba, T. Sato, Y. Takada, M. Izumiya, H. Ichikawa and T. Hibi (2009). "Granulocyte and monocyte adsorption apheresis therapy modulates monocyte-derived dendritic cell function in patients with ulcerative colitis." Ther Apher Dial **13**(2): 138-146.

Janke, K. H., B. Klump, U. Steder-Neukamm, J. Hoffmann and W. Hauser (2006). "[Validation of the German version of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (Competence Network IBD, IBDQ-D)]." Psychother Psychosom Med Psychol **56**(7): 291-298.

Kaiser, T., J. Langhorst, H. Wittkowski, K. Becker, A. W. Friedrich, A. Rueffer, G. J. Dobos, J. Roth and D. Foell (2007). "Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome." Gut **56**(12): 1706-1713.

Kanke, K., M. Nakano, H. Hiraishi and A. Terano (2004). "Clinical evaluation of granulocyte/monocyte apheresis therapy for active ulcerative colitis." Dig Liver Dis **36**(12): 811-817.

Kikuyama, R., K. Fukunaga, M. Kawai, Y. Yokoyama, K. Kamikozuru, N. Hida, Y. Ohda, N. Takeda, K. Yoshida, M. Imuro, K. Kato, T. Kono, K. Nogami, K. Nagase, S. Nakamura, Y. Takei, H. Miwa and T. Matsumoto (2011). "Relevance of the processed blood volume per granulocyte and monocyte apheresis session to its clinical efficacy in patients with ulcerative colitis." Ther Apher Dial **15**(4): 360-366.

Kiliç, Z. M. Y., B. Tunç, S. Ayaz, L. Filik and A. Ülker (2004). "Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in inflammatory bowel diseases." Turk J Gastroenterol **15**(4): 238-242.

Kohn, A., M. Daperno, A. Armuzzi, M. Cappello, L. Biancone, A. Orlando, A. Viscido, V. Annese, G. Riegler, G. Meucci, M. Marrollo, R. Sostegni, A. Gasbarrini, S. Peralta and C. Prantera (2007). "Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up." Aliment Pharmacol Ther **26**(5): 747-756.

Koido, S., T. Ohkusa, K. Takakura, S. Odahara, S. Tsukinaga, T. Yukawa, J. Mitobe, M. Kajihara, K. Uchiyama, H. Arakawa and H. Tajiri (2013). "Clinical significance of serum procalcitonin in patients with ulcerative colitis." World J Gastroenterol **19**(45): 8335-8341.

Langholz, E., P. Munkholm, O. H. Nielsen, S. Kreiner and V. Binder (2009). "Incidence and Prevalence of Ulcerative Colitis in Copenhagen County from 1962 to 1987." Scand J Gastroenterol **26**(12): 1247-1256.

Langhorst, J., S. Elsenbruch, J. Koelzer, A. Rueffer, A. Michalsen and G. J. Dobos (2008). "Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices." Am J Gastroenterol **103**(1): 162-169.

Lees, C. W., D. Heys, G. T. Ho, C. L. Noble, A. G. Shand, C. Mowat, R. Boulton-Jones, A. Williams, N. Church, J. Satsangi, I. D. Arnott and Scottish Society of Gastroenterology Infliximab Group (2007). "A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis." Aliment Pharmacol Ther **26**(3): 411-419.

Lennard-Jones, J. E., M. J. S. Langman and F. A. Jones (1962). "Faecal stasis in proctocolitis." Gut **3**: 301.

Lockhart-Mummery, H. E. (1959). "Some aspects of the pathology of ulcerative colitis." Proc R Soc Med **52(Suppl)**: 3-4.

Lockhart-Mummery, H. E. and B. C. Morson (1960). "Crohn's disease (regional enteritis) of the large intestine and its distinction from ulcerative colitis." Gut **1**: 87-105.

Marshall, J. K. and E. J. Irvine (1995). "Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis : a meta-analysis." Aliment Pharmacol Ther **9**: 293-300.

Marshall, J. K. and E. J. Irvine (1997). "Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis." Gut **40**: 775-781.

Marteau, P., C. S. Probert, S. Lindgren, M. Gassul, T. G. Tan, A. Dignass, R. Befrits, G. Midhagen, J. Rademaker and M. Foldager (2005). "Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study." Gut **54**(7): 960-965.

MSD SHARP & DOHME GMBH (2017). Colitis ulcerosa - Informationen für Patienten: 1-56.

Naganuma, M., S. Funakoshi, A. Sakuraba, H. Takagi, N. Inoue, H. Ogata, Y. Iwao, H. Ishi and T. Hibi (2004). "Granulocytapheresis is useful as an alternative therapy in patients with steroid-refractory or -dependent ulcerative colitis." Inflamm Bowel Dis **10**(3): 251-257.

Navaneethan, U., S. Parasa, P. G. Venkatesh, G. Trikudanathan and B. Shen (2011). "Prevalence and risk factors for colonic perforation during colonoscopy in hospitalized inflammatory bowel disease patients." J Crohns Colitis **5**(3): 189-195.

Noguchi, A., K. Watanabe, S. Narumi, H. Yamagami, Y. Fujiwara, K. Higuchi, N. Oshitani and T. Arakawa (2007). "The production of interferon-gamma-inducible protein 10 by granulocytes and monocytes is associated with ulcerative colitis disease activity." J Gastroenterol **42**(12): 947-956.

North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology Nutrition, Colitis Foundation of America, A. Bousvaros, D. A. Antonioli, R. B. Colletti, M. C. Dubinsky, J. N. Glickman, B. D. Gold, A. M. Griffiths, G. P. Jevon, L. M. Higuchi, J. S. Hyams, B. S. Kirschner, S. Kugathasan, R. N. Baldassano and P. A. Russo (2007). "Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America." J Pediatr Gastroenterol Nutr **44**(5): 653-674.

Orchard, T. R., C. N. Chua, T. Ahmad, H. Cheng, K. I. Welsh and D. P. Jewell (2002). "Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: Clinical features and the role of HLA genes." Gastroenterology **123**(3): 714-718.

Ott, C., F. Obermeier, S. Thieler, D. Kemptner, A. Bauer, J. Schölmerich, G. Rogler and A. Timmer (2008). "The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study." Eur J Gastroenterol Hepatol **20**(9): 917-923.

Panes, J., M. Guilera, D. Ginard, J. Hinojosa, P. Gonzalez-Carro, V. Gonzalez-Lara, V. Varea, E. Domenech and X. Badia (2007). "Treatment cost of ulcerative colitis is apheresis with Adacolumn cost-effective?" Dig Liver Dis **39**(7): 617-625.

Parente, F., S. Greco, M. Molteni, C. Cucino, G. Maconi, G. M. Sampietro, P. G. Danelli, M. Cristaldi, R. Bianco, S. Gallus and G. Bianchi Porro (2003). "Role of early ultrasound in detecting inflammatory intestinal disorders and identifying their anatomical location within the bowel." Aliment Pharmacol Ther **18**: 1009-1016.

Passalacqua, S., P. M. Ferraro, G. Bresci, V. D'Ovidio, M. Astegiano, M. Principi, R. Testa, R. D'Inca, D. Valpiani, A. Armuzzi, R. Sablich, F. Cavallaro, F. Costa, V. Di Leo, E. Colombo, A. Santini, A. Aratari, P. Lecis, V. Saladino, G. Riegler, M. Marco, F. Calella, C. Ricci, M. L. Guidi, G. Repaci and M. Silla (2011). "The Italian Registry of Therapeutic Apheresis: granulocyte-monocyte apheresis in the treatment of inflammatory bowel disease. A multicentric study." J Clin Apher **26**(6): 332-337.

Peeters, M., S. Joossens, S. Vermeire, R. Vlietinck, X. Bossuyt and P. Rutgeerts (2001). "Diagnostic Value of Anti-Saccharomyces cerevisiae and Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies in Inflammatory Bowel Disease." Am J Gastroenterol **96**(3): 730-734.

Podolsky, D. K. (2002). "Inflammatory bowel disease." N Engl J Med **347**(6): 417-429.

Quinton, J.-F., B. Sendid, D. Reumaux, P. Duthilleul, A. Cortot, B. Grandbastien, G. Charrier, S. R. Targan, J.-F. Colombel and D. Poulain (1998). "Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role." Gut **42**: 788–791.

Rao, S. S., C. D. Holdsworth and N. W. Read (1988). "Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis." Gut **29**(3): 342-345.

Reinisch, W., W. J. Sandborn, D. W. Hommes, G. D'Haens, S. Hanauer, S. Schreiber, R. Panaccione, R. N. Fedorak, M. B. Tighe, B. Huang, W. Kampman, A. Lazar and R. Thakkar (2011). "Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial." Gut **60**(6): 780-787.

Rutgeerts, P., W. J. Sandborn, B. G. Feagan, W. Reinisch, A. Olson, J. Johanns, S. Travers, D. Rachmilewitz, S. B. Hanauer, G. R. Lichtenstein, W. J. de Villiers, D. Present, B. E. Sands and J. F. Colombel (2005). "Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis." N Engl J Med **353**(23): 2462-2476.

Sakata, Y., R. Iwakiri, S. Amemori, K. Yamaguchi, T. Fujise, H. Otani, R. Shimoda, S. Tsunada, H. Sakata, Y. Ikeda, T. Ando, Y. Nakafusa and K. Fujimoto (2008). "Comparison of the efficacy of granulocyte and monocyte/macrophage adsorptive apheresis and leukocytapheresis in active ulcerative colitis patients: a prospective randomized study." Eur J Gastroenterol Hepatol **20**(7): 629-633.

Sakuraba, A., S. Motoya, K. Watanabe, M. Nishishita, K. Kanke, T. Matsui, Y. Suzuki, T. Oshima, R. Kunisaki, T. Matsumoto, H. Hanai, K. Fukunaga, N. Yoshimura, T. Chiba, S. Funakoshi, N. Aoyama, A. Andoh, H. Nakase, Y. Mizuta, R. Suzuki, T. Akamatsu, M. Iizuka, T. Ashida and T. Hibi (2009). "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**(12): 2990-2995.

Sakuraba, A., T. Sato, M. Naganuma, Y. Morohoshi, K. Matsuoka, N. Inoue, H. Takaishi, H. Ogata, Y. Iwao and T. Hibi (2008). "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**(1): 51-56.

Sandborn, W. J., B. G. Feagan, C. Marano, H. Zhang, R. Strauss, J. Johanns, O. J. Adedokun, C. Guzzo, J. F. Colombel, W. Reinisch, P. R. Gibson, J. Collins, G. Jarnerot, T. Hibi, P. Rutgeerts and PURSUIT-SC Study Group (2014). "Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis." Gastroenterology **146**(1): 85-95; quiz e14-85.

Sander, M. and K. Gerlach (2013). "DEGAM S1-Handlungsempfehlung, Akuter Durchfall Epidemiologie, diagnostische und therapeutische Empfehlungen."

Sands, B. E., W. J. Sandborn, B. Feagan, R. Lofberg, T. Hibi, T. Wang, L. M. Gustofson, C. J. Wong, M. K. Vandervoort, S. Hanauer and Adacolumn Study Group (2008). "A randomized, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for active ulcerative colitis." Gastroenterology **135**(2): 400-409.

Saniabadi, A. R., T. Tanaka, T. Ohmori, K. Sawada, T. Yamamoto and H. Hanai (2014). "Treating inflammatory bowel disease by adsorptive leucocytapheresis: a desire to treat without drugs." World J Gastroenterol **20**(29): 9699-9715.

Sartor, R. B. (1995). "Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease." Gastroenterol Clin North Am **24**(3): 475-507.

Satsangi, J., M. S. Silverberg, S. Vermeire and J. F. Colombel (2006). "The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications." Gut **55**(6): 749-753.

Sawada, K., K. Kusugami, Y. Suzuki, T. Bamba, A. Munakata, T. Hibi and T. Shimoyama (2005). "Leukocytapheresis in ulcerative colitis: results of a multicenter double-blind prospective case-control study with sham apheresis as placebo treatment." Am J Gastroenterol **100**(6): 1362-1369.

Sawada, K., K. Ohnishi, T. Kosaka, S. Chikano, Y. Yokota, A. Egashira, H. Izawa, M. Yamamura, K. Amano, M. Satomi and T. Shimoyama (1997). "Leukocytapheresis with Leukocyte Removal Filter as New Therapy for Ulcerative Colitis." Ther Apher **1**(3): 207-211.

Schiller, L. R., D. S. Pardi and J. H. Sellin (2017). "Chronic Diarrhea: Diagnosis and Management." Clin Gastroenterol Hepatol **15**(2): 182-193 e183.

Schiller, L. R., D. S. Pardi, R. Spiller, C. E. Semrad, C. M. Surawicz, R. A. Giannella, G. J. Krejs, M. J. Farthing and J. H. Sellin (2014). "Gastro 2013 APDW/WCOG Shanghai working party report: chronic diarrhea: definition, classification, diagnosis." J Gastroenterol Hepatol **29**(1): 6-25.

Schoepfer, A. M., C. Beglinger, A. Straumann, E. Safroneeva, Y. Romero, D. Armstrong, C. Schmidt, M. Trummler, V. Pittet and S. R. Vavricka (2013). "Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger Index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes." Inflamm Bowel Dis **19**(2): 332-341.

Schoepfer, A. M., C. Beglinger, A. Straumann, M. Trummler, P. Renzulli and F. Seibold (2009). "Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes." Inflamm Bowel Dis **15**(12): 1851-1858.

Schultheiss, C., R. Weischenberg, A. Herrmann, B. Haller, R. M. Schmid, W. Reindl and W. Huber (2015). "Dose-intensified granulocyte-monocyte apheresis in therapy refractory ulcerative colitis." Artif Organs **39**(2): 187-192.

Shimoyama, T., K. Sawada, N. Hiwatashi, T. Sawada, K. Matsueda, A. Munakata, H. Asakura, T. Tanaka, R. Kasukawa, K. Kimura, Y. Suzuki, Y. Nagamachi, T. Muto, H. Nagawa, B. Iizuka, S. Baba, M. Nasu, T. Kataoka, N. Kashiwagi and A. R. Saniabadi (2001). "Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: a multicenter study." J Clin Apher **16**(1): 1-9.

Shivananda, S., J. Lennard-Jones, R. Logan, N. Fear, A. Price, L. Carpenter and M. van Blankenstein (1996). "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**(5): 690-697.

Shivashankar, R., W. J. Tremaine, W. S. Harmsen and E. V. Loftus, Jr. (2017). "Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010." Clin Gastroenterol Hepatol **15**(6): 857-863.

Sood, A., V. Midha, N. Sood, A. S. Bhatia and G. Avasthi (2003). "Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India." Gut **52**: 1587-1590.

Stange, E. F., S. P. Travis, S. Vermeire, W. Reinisch, K. Geboes, A. Barakauskiene, R. Feakins, J. F. Flejou, H. Herfarth, D. W. Hommes, L. Kupcinskis, P. L. Lakatos, G. J. Mantzaris, S. Schreiber, V. Villanacci, B. F. Warren and European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) (2008). "European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis." J Crohns Colitis **2**(1): 1-23.

Sugita, A., D. B. Sachar, C. Bodian, M. B. Ribeiro, A. H. Aufses, Jr. and A. J. Greenstein (1991). "Colorectal cancer in ulcerative colitis. Influence of anatomical extent and age at onset on colitis-cancer interval." Gut **32**: 167-169.

Suzuki, Y., N. Yoshimura, K. Fukuda, K. Shirai, Y. Saito and A. R. Saniabadi (2006). "A retrospective search for predictors of clinical response to selective granulocyte and monocyte apheresis in patients with ulcerative colitis." Dig Dis Sci **51**(11): 2031-2038.

Suzuki, Y., N. Yoshimura, A. R. Saniabadi and Y. Saito (2004). "Selective granulocyte and monocyte adsorptive apheresis as a first-line treatment for steroid naive patients with active ulcerative colitis: a prospective uncontrolled study." Dig Dis Sci **49**(4): 565-571.

Tanaka, T., H. Okanobu, Y. Kuga, Y. Yoshifuku, H. Fujino, T. Miwata, T. Moriya, T. Nishida and T. Oya (2010). "Clinical and endoscopic features of responders and non-responders to adsorptive leucocytapheresis: a report based on 120 patients with active ulcerative colitis." Gastroenterol Clin Biol **34**(12): 687-695.

Tanaka, T., H. Okanobu, S. Yoshimi, E. Murakami, A. Kogame, H. Imagawa, Y. Numata, Y. Kuga, T. Moriya, T. Ohya and G. Kajiyama (2008). "In patients with ulcerative colitis, adsorptive depletion of granulocytes and monocytes impacts mucosal level of neutrophils and clinically is most effective in steroid naive patients." Dig Liver Dis **40**(9): 731-736.

Terheggen, G., B. Lanyi, S. Schanz, R. M. Hoffmann, S. K. Bohm, L. Leifeld, C. Pohl and W. Kruis (2008). "Safety, feasibility, and tolerability of ileocolonoscopy in inflammatory bowel disease." Endoscopy **40**(8): 656-663.

Timmer, A., P. H. Patton, N. Chande, J. W. McDonald and J. K. MacDonald (2016). "Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis." Cochrane Database Syst Rev(5): CD000478.

Tominaga, K., M. Nakano, M. Hoshino, K. Kanke and H. Hiraishi (2013). "Efficacy, safety and cost analyses in ulcerative colitis patients undergoing granulocyte and monocyte adsorption or receiving prednisolone." BMC Gastroenterol **13**: 41.

von Flüe, M. and K. Ott (2003). "[Surgical strategies in patients with inflammatory bowel disease]." Ther Umsch **60**(3): 165-173.

Wan, P., H. Chen, Y. Guo and A. P. Bai (2014). "Advances in treatment of ulcerative colitis with herbs: from bench to bedside." World J Gastroenterol **20**(39): 14099-14104.

Wilson, J., C. Hair, R. Knight, A. Catto-Smith, S. Bell, M. Kamm, P. Desmond, J. McNeil and W. Connell (2010). "High incidence of inflammatory bowel disease in Australia: a prospective population-based Australian incidence study." Inflamm Bowel Dis **16**(9): 1550-1556.

Yamamoto, T., S. Umegae and K. Matsumoto (2011). "Daily granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in patients with active ulcerative colitis: a prospective safety and feasibility study." J Gastroenterol **46**(8): 1003-1009.

Yamamoto, T., S. Umegae and K. Matsumoto (2012). "Long-term clinical impact of early introduction of granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in new onset, moderately active, extensive ulcerative colitis." J Crohns Colitis **6**(7): 750-755.

Yang, S. K., S. Yun, J. H. Kim, J. Y. Park, H. Y. Kim, Y. H. Kim, D. K. Chang, J. S. Kim, I. S. Song, J. B. Park, E. R. Park, K. J. Kim, G. Moon and S. H. Yang (2008). "Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study." Inflamm Bowel Dis **14**(4): 542-549.

Yoshimura, N., T. Tadami, T. Kawaguchi, M. Sako, H. Yoshimoto, T. Yamaka and M. Takazoe (2012). "Processed blood volume impacts clinical efficacy in patients with ulcerative colitis undergoing adsorptive depletion of myeloid lineage leucocytes." J Gastroenterol **47**(1): 49-55.

Yu, Z. H., F. Huang, N. Xu, D. M. Zhao, F. A. Hu, J. Liu and H. F. Liu (2011). "Expression of Toll-like receptor 4, CD14, and NF-kappaB in Chinese patients with ulcerative colitis." J Immunoassay Immunochem **32**(1): 47-56.

8 Anhang

Anhang A: Blutflussrate und Blutvolumenumsatz

Anhang A.1: Mittlere Blutflussraten der Apherese im Gruppenvergleich

Tabelle 1: Durchschnittliche Blutflussraten (BFR) der einzelnen Apherese [ml/min] im Gruppenvergleich.
MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Behandlungsgruppe		Visite 01	Visite 02	Visite 03	Visite 04	Visite 05	Visite 06	Visite 07	Visite 08
Verum	MW	45,08	44,84	44,61	45,89	45,23	46,56	45,16	46,34
	+/- SD	7,45	8,92	8,49	9,83	8,57	9,44	8,30	10,17
Sham	MW	41,25	45,31	50,16	44,84	45,31	47,50	49,29	45,54
	+/- SD	7,91	5,42	7,21	12,26	12,42	9,64	9,76	11,27

Anhang A.2: Mittlere Blutflussraten der einzelnen Apherese und ihre Rate im Gesamtdurchschnitt

Tabelle 2: Durchschnittliche Blutflussraten [ml/min] der einzelnen Apherese (Durchschnitt aller Messzeitpunkte einer Apherese-Behandlung: 10., 20., 40. Und 60. Min.) und Durchschnittsrate der Behandlungsserie für jeden Patienten im Einzelnen sowie die Gruppen im Gesamten.

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, X = Messdaten nicht verfügbar.

Behandlungsgruppe	Patient	MW	Visite 01	Visite 02	Visite 03	Visite 04	Visite 05	Visite 06	Visite 07	Visite 08	MW aller Visiten
Verum	Patient 01	MW	47,50	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	42,50	40,00	47,50
	Patient 03	MW	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
	Patient 05	MW	43,75	45,00	42,50	42,50	40,00	40,00	41,25	41,25	42,03
	Patient 06	MW	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	38,75	35,00	39,22
	Patient 07	MW	27,50	32,50	26,25	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	29,53
	Patient 09	MW	45,00	27,50	45,00	36,67	30,00	45,00	45,00	47,50	40,21
	Patient 10	MW	47,50	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	49,69
	Patient 11	MW	30,00	50,00	45,00	30,00	30,00	40,00	X	X	37,50
	Patient 12	MW	40,00	37,50	40,00	30,00	40,00	30,00	30,00	30,00	34,69
	Patient 13	MW	40,00	45,00	40,00	47,50	40,00	50,00	50,00	X	44,64
	Patient 14	MW	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	X	40,00
	Patient 16	MW	50,00	60,00	50,00	60,00	60,00	60,00	55,00	60,00	56,88
Patient 18	MW	60,00	60,00	60,00	60,00	57,50	60,00	50,00	60,00	58,44	
Patient 20	MW	47,50	40,00	40,00	55,00	47,50	50,00	50,00	50,00	47,50	

	Patient 21	MW	55,00	50,00	60,00	60,00	48,75	60,00	60,00	60,00	56,72
	Patient 22	MW	47,50	50,00	40,00	40,00	50,00	50,00	50,00	50,00	47,19
	Patient 24	MW	40,00	40,00	40,00	42,50	50,00	40,00	40,00	45,00	42,19
	Patient 25	MW	50,00	50,00	60,00	55,00	60,00	60,00	60,00	50,00	55,63
	Ins- gesamt	MW	44,51	45,42	45,49	45,51	45,21	46,94	46,03	46,58	45,53
		SD	7,97	8,54	8,76	10,24	9,55	9,57	8,81	9,85	8,16
Sham	Patient 02	MW	40,00	37,50	41,25	30,00	35,00	35,00	42,50	45,00	38,28
	Patient 04	MW	45,00	45,00	42,50	40,00	30,00	35,00	32,50	28,75	37,34
	Patient 08	MW	30,00	50,00	50,00	43,75	50,00	50,00	50,00	45,00	46,09
	Patient 15	MW	45,00	50,00	60,00	60,00	60,00	55,00	60,00	60,00	56,25
	Patient 17	MW	50,00	50,00	60,00	55,00	52,50	55,00	52,50	40,00	51,88
	Patient 19	MW	50,00	40,00	52,50	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00	55,31
	Patient 23	MW	40,00	40,00	50,00	40,00	45,00	50,00	47,50	40,00	44,06
	Ins- gesamt	MW	42,86	44,64	50,89	46,96	47,50	48,57	49,29	45,54	47,03
SD		6,99	5,48	7,46	11,54	11,64	9,88	9,76	11,27	7,72	

Anhang A.3: Mittlere Blutvolumenumsätze der Apheresen im Gruppenvergleich

*Tabelle 3: Durchschnittlich umgesetzte Blutvolumina [ml] pro Einzelbehandlung sowie Gesamtdurchschnitt der Behandlungsserie im Gruppenvergleich.
MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung.*

Behandlungs- gruppe		Visite 01	Visite 02	Visite 03	Visite 04	Visite 05	Visite 06	Visite 07	Visite 08	Durch- schnitt pro Apherese
Verum	MW	2148,13	2177,75	1825,81	2197,33	1990,13	2059,06	2059,27	2176,50	2047,54
	+/- SD	842,52	847,27	836,92	1002,79	802,37	885,73	855,94	945,62	788,66
Sham	MW	1772,38	2139,50	2447,38	2013,63	2354,13	2343,88	2305,57	2060,00	2178,39
	+/- SD	573,43	758,92	552,60	919,26	937,42	624,31	805,86	844,23	550,30

Anhang A.4: Mittlerer Blutvolumenumsatz der Apheresen des einzelnen Studienpatienten und der Gruppengesamtheit

Tabelle 4: Umgesetzte Blutvolumen [ml] pro Einzelbehandlung und Gesamtdurchschnitt der Behandlungsserie für jeden Patienten im Einzelnen und die Gruppen im Gesamten.

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, X = Messdaten nicht verfügbar.

Behandlungs- gruppe	Patient	Visite 01	Visite 02	Visite 03	Visite 04	Visite 05	Visite 06	Visite 07	Visite 08	MW aller Visiten
Verum	Patient 01	2110,00	2655,00	2863,00	2540,00	2525,00	2200,00	2108,00	2100,00	2387,63
	Patient 03	3020,00	3064,00	2910,00	2667,00	2874,00	2105,00	2644,00	2866,00	2768,75
	Patient 05	2405,00	2603,00	2404,00	2455,00	2204,00	2188,00	2305,00	2198,00	2345,25
	Patient 06	2252,00	2405,00	2005,00	2414,00	2330,00	2500,00	2044,00	1908,00	2232,25
	Patient 07	1835,00	1288,00	1175,00	1384,00	1501,00	1386,00	1350,00	1405,00	1415,50
	Patient 09	2540,00	1066,00	1730,00		890,00	1180,00	886,00	854,00	1306,57
	Patient 10	2548,00	2833,00	1861,00	3060,00	2740,00	2720,00	3001,00	2833,00	2699,50
	Patient 11	1820,00	3028,00	2494,00	1167,00	1929,00	2435,00	X	X	2145,50
	Patient 12	1996,00	1730,00	1222,00	1337,00	1193,00	1092,00	1198,00	1488,00	1407,00
	Patient 13	692,00	1934,00	1020,00	1018,00	1042,00	1368,00	1230,00	X	1186,29
	Patient 14	1113,00	1674,00	353,00	465,00	728,00	886,00	900,00	X	874,14
	Patient 16	2757,00	3515,00	2230,00	3510,00	2787,00	3180,00	2406,00	3633,00	3002,25
	Patient 18	3840,00	3528,00	2395,00	3708,00	3055,00	3401,00	3209,00	2489,00	3203,13
	Patient 20	1949,00	1267,00	1033,00	1653,00	1003,00	1295,00	1488,00	1287,00	1371,88
Patient 21	3047,00	2747,00	3295,00	3218,00	2010,00	3532,00	3580,00	3650,00	3134,88	

	Patient 22	990,00	1522,00	1888,00	2594,00	2661,00	2747,00	2540,00	2990,00	2241,50	
	Patient 24	1276,00	1013,00	829,00	937,00	2299,00	1165,00	χ	770,00	1184,14	
	Patient 25	2741,00	2920,00	3810,00	2644,00	3693,00	1846,00	3280,00	χ	2990,57	
	Ins- gesamt	MW	2162,83	2266,22	1973,17	2163,00	2081,33	2068,11	2135,56	2176,50	2105,37
		SD	808,148	836,691	923,524	978,492	854,426	838,520	881,438	945,619	773,40
Sham	Patient 02	2220,00	1907,00	2135,00	1260,00	1980,00	1805,00	2140,00	2178,00	1953,13	
	Patient 04	2590,00	1913,00	2212,00	2211,00	1744,00	1634,00	1925,00	1004,00	1904,13	
	Patient 08	1514,00	3050,00	2584,00	2044,00	2997,00	2804,00	2875,00	2361,00	2528,63	
	Patient 15	876,00	1817,00	1979,00	1946,00	2431,00	1967,00	2111,00	1978,00	1888,13	
	Patient 17	2326,00	2770,00	3566,00	3033,00	3168,00	2511,00	2000,00	2300,00	2709,25	
	Patient 19	1400,00	1789,00	2780,00	3539,00	3770,00	3550,00	3800,00	3499,00	3015,88	
	Patient 23	1433,00	842,00	1829,00	909,00	814,00	2045,00	1288,00	1100,00	1282,50	
	Ins- gesamt	MW	1765,57	2012,57	2440,71	2134,57	2414,86	2330,86	2305,57	2060,00	2183,09
SD		619,023	722,206	596,526	921,602	995,379	673,160	805,864	844,226	594,21	

Anhang B: Klinischer Aktivitätsindex nach Rachmilewitz

Anhang B.1: Klinische Aktivitätsindizes der Einzelpatienten der Verum-Gruppe

Tabelle 5: Klinische Aktivitätsindizes (KAI) (in Punkten) der einzelnen Patienten der Verum-Gruppe zu Studieneinschluss, Visite 08 und Follow-up sowie deren Entwicklung (in Punkten) bis zur achten Visite und zum Follow-up.

„-“ = Abnahme = Verbesserung, „+“ = Zunahme = Verschlechterung, „0“ = keine Veränderung, X = Messdaten nicht verfügbar.

Patient Verum-Gruppe	KAI Einschluss	KAI Visite 08	KAI Follow-up	Änderung des KAI's zur Visite 08	Änderung des KAI's zum Follow-up
Patient 01	14	14	12	0	-2
Patient 03	13	4	4	-9	-9
Patient 05	10	0	0	-10	-10
Patient 06	9	3	3	-6	-6
Patient 07	11	7	7	-4	-4
Patient 09	9	1	1	-8	-8
Patient 10	9	5	8	-4	-1
Patient 12	14	12	15	-2	+1
Patient 13	17	X	0	X	-17
Patient 14	9	X	10	X	+1
Patient 16	8	1	0	-7	-8
Patient 18	9	5	8	-4	-1
Patient 20	13	12	4	-1	-9
Patient 21	8	5	11	-3	+3
Patient 22	11	9	11	-2	0
Patient 24	12	10	10	-2	-2

Anhang B.2: Klinischer Aktivitätsindex der Verum-Gruppe im Gesamten

Tabelle 6: Entwicklung des klinischen Aktivitätsindex (KAI) (in Punkten) eines Patienten der Verum-Gruppe im Studienverlauf.

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum.

	Einschluss	Visite 01	Visite 02	Visite 03	Visite 04	Visite 05	Visite 06	Visite 07	Visite 08	Follow-up
MW	11,00	12,45	10,38	9,75	9,13	8,81	8,63	8,75	6,29	6,50
+/- SD	2,61	3,33	3,48	4,39	4,97	4,92	5,12	5,54	4,50	4,86
Min.	8	8	6	4	1	1	1	0	0	0
25%-Perzentil	9,00	10,00	7,25	6,00	5,25	5,00	5,00	4,00	2,50	1,50
Median	10,50	11,00	10,00	10,00	9,50	10,00	8,50	8,50	5,00	7,50
75%-Perzentil	13,00	16,00	12,75	13,75	13,25	11,00	12,75	13,25	10,50	10,75
Max.	17	17	17	18	18	18	18	19	14	15

Anhang B.3: Klinische Aktivitätsindizes der Einzelpatienten der Sham-Gruppe

Tabelle 7: Klinische Aktivitätsindizes (KAI) (in Punkten) der einzelnen Patienten der Sham-Gruppe zu Einschluss, Visite 08 und Follow-up sowie deren Entwicklung (in Punkten) bis zur Visite 08 und zum Follow-up. „-“ = Abnahme = Verbesserung, „+“ = Zunahme = Verschlechterung, „0“ = keine Veränderung, X = Messdaten nicht verfügbar.

Patient Sham-Gruppe	KAI Einschluss	KAI Visite 08	KAI Follow-up	Änderung des KAI's zur Visite 08	Änderung des KAI's zum Follow-up
Patient 02	8	5	5	-3	-3
Patient 04	14	10	9	-4	-5
Patient 08	9	1	3	-8	-6
Patient 11	9	X	9	X	0
Patient 15	8	7	8	-1	0
Patient 17	11	10	7	-1	-4
Patient 19	10	6	8	-4	-2
Patient 23	13	11	9	-2	-4

Anhang B.4: Klinischer Aktivitätsindex der Sham-Gruppe im Gesamten

Tabelle 8: Entwicklung des klinischen Aktivitätsindex (KAI) (in Punkten) eines Patienten der Sham-Gruppe im Studienverlauf.

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum.

	Einschluss	Visite 01	Visite 02	Visite 03	Visite 04	Visite 05	Visite 06	Visite 07	Visite 08	Follow-up
MW	10,25	10,00	9,50	8,75	8,50	7,25	7,50	6,71	7,14	7,25
+/- SD	2,25	1,79	2,45	1,83	3,34	3,06	2,98	3,50	3,53	2,19
Min.	8	8	6	6	5	3	3	1	1	3
25%-Perzentil	8,25	8,75	8,00	7,25	6,00	4,25	5,25	4,00	5,00	5,50
Median	9,50	9,50	9,00	8,50	7,00	8,00	8,00	8,00	7,00	8,00
75%-Perzentil	12,50	11,50	12,25	10,75	11,75	9,50	8,75	9,00	10,00	9,00
Max.	14	13	13	11	14	12	13	11	11	9

Anhang B.5: Entwicklung des klinischen Aktivitätsindex im Gruppenvergleich

Tabelle 9: : Gegenüberstellung der Entwicklung der klinischen Aktivitätsindizes (KAI) (in Punkten) beider Behandlungsgruppen von Studieneinschluss bis zur letzten Apherese-Behandlung (Visite 08) sowie zum Follow-up.

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum, „-“ = Abnahme = Verbesserung, „+“ = Zunahme = Verschlechterung, 0 = keine Veränderung.

Behandlungsgruppe		Änderung des KAI's zur Visite 08	Änderung des KAI's zum Follow-up
Verum	MW	-4,43	-4,50
	+/- SD	3,11	5,34
	Min.	,00	+3,00
	25%-Perzentil	-2,00	-,25
	Median	-4,00	-3,00
	75%-Perzentil	-7,25	-8,75
	Max.	-10,00	-17,00
Sham	MW	-3,29	-3,00
	+/- SD	2,43	2,20
	Min.	-1,00	,00
	25%-Perzentil	-1,00	-,50
	Median	-3,00	-3,50
	75%-Perzentil	-4,00	-4,75
	Max.	-8,00	-6,00

Anhang C: Endoskopischer Aktivitätsindex nach Rachmilewitz

Anhang C.1: Endoskopische Aktivitätsindizes der Einzelpatienten der Verum-Gruppe

Tabelle 10: Entwicklung der endoskopischen Aktivitätsindizes (EAI) (in Punkten) der einzelnen Patienten der Verum-Gruppe.

„-“ = Abnahme = Verbesserung, „+“ = Zunahme = Verschlechterung, 0 = keine Veränderung.

Patient Verum-Gruppe	EAI Einschluss	EAI Follow-up		Änderung des EAI's zum Follow-up
Patient 01	10	10		0
Patient 03	12	3		-9
Patient 05	8	1		-7
Patient 06	7	10		+3
Patient 07	12	12		0
Patient 09	10	6		-4
Patient 10	7	8		+1
Patient 12	12	12		0
Patient 13	10	1		-9
Patient 14	8	8		0
Patient 16	8	2		-6
Patient 18	12	10		-2
Patient 20	10	4		-6
Patient 21	8	10		+2
Patient 22	8	6		-2
Patient 24	8	8		0

Anhang C.2: Endoskopische Aktivitätsindizes der Einzelpatienten der Sham-Gruppe

Tabelle 11: Entwicklung der endoskopischen Aktivitätsindizes (EAI) (in Punkten) der einzelnen Patienten der Sham-Gruppe.

„-“ = Abnahme = Verbesserung, „+“ = Zunahme = Verschlechterung, 0 = keine Veränderung.

Patient Sham-Gruppe	EAI Einschluss	EAI Follow-up		Änderung des EAI zum Follow-up
Patient 02	7	4		-3
Patient 04	10	10		0
Patient 08	10	4		-6
Patient 11	8	7		-1
Patient 15	10	12		+2
Patient 17	10	10		0
Patient 19	7	10		+3
Patient 23	12	8		-4

Anhang C.3: Endoskopische Aktivitätsindizes im Gruppenvergleich

Tabelle 12: Gegenüberstellung der Entwicklung der endoskopischen Aktivitätsindizes (EAI) (in Punkten) beider Behandlungsgruppen von Studieneinschluss zum Follow-up.

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum.

Behandlungsgruppe		Einschluss	Follow-up
Verum	MW	9,38	6,94
	+/- SD	1,86	3,77
	Min.	7	1
	25%-Perzentil	8,00	3,25
	Median	9,00	8,00
	75%-Perzentil	11,50	10,00
	Max.	12	12
Sham	MW	9,25	8,13
	+/- SD	1,75	2,95
	Min.	7	4
	25%-Perzentil	7,25	4,75
	Median	10,00	9,00
	75%-Perzentil	10,00	10,00
	Max.	12	12

Anhang D: C-reaktives Protein

Anhang D.1: C-reaktives Protein der Verum-Gruppe

Tabelle 13: Entwicklung des C-reaktiven Protein-Spiegels (CRP) im Blut [mg/dl] eines Patienten der Verum-Gruppe im Studienverlauf.

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum.

	Visite 01	Visite 02	Visite 03	Visite 04	Visite 05	Visite 06	Visite 07	Visite 08	Follow-up
MW	1,79	1,49	1,30	1,43	1,46	1,44	1,20	1,19	1,85
+/- SD	2,07	1,93	1,43	1,57	1,86	1,83	1,30	1,33	2,85
Min.	,1	,1	,1	,1	,1	,1	,1	,1	,10
25%-Perzentil	,33	,23	,10	,10	,10	,10	,10	,10	,10
Median	1,45	1,10	,40	,90	,50	,80	,65	,45	,70
75%-Perzentil	2,55	1,88	2,20	2,35	2,98	2,35	2,05	2,03	2,40
Max.	8,4	7,9	4,6	4,9	6,1	7,1	4,0	4,5	11,3

Anhang D.2: C-reaktives Protein der Sham-Gruppe

Tabelle 14: Entwicklung des C-reaktiven Protein-Spiegels (CRP) im Blut [mg/dl] eines Patienten der Sham-Gruppe im Studienverlauf.

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum.

	Visite 01	Visite 02	Visite 03	Visite 04	Visite 05	Visite 06	Visite 07	Visite 08	Follow-up
MW	1,24	,78	,70	,70	,75	,74	,87	,83	,74
+/- SD	1,21	,75	,43	,43	,51	,68	,77	,90	,59
Min.	,3	,2	,2	,1	,2	,2	,2	,1	,20
25%-Perzentil	,50	,30	,38	,30	,23	,23	,20	,20	,20
Median	,70	,55	,60	,75	,75	,45	,50	,30	,50
75%-Perzentil	1,60	,95	,88	1,08	1,10	1,45	1,90	1,20	1,50
Max.	3,8	2,5	1,6	1,3	1,6	1,9	1,9	2,6	1,6

Anhang D.3: C-reaktives Protein im Gruppenvergleich

Tabelle 15: Gegenüberstellung der Entwicklung des C-reaktiven-Protein-Spiegels (CRP) im Blut [mg/dl] der Patienten unter GMA (Verum-Gruppe) bzw. Scheinbehandlung (Sham-Gruppe) anhand eines Vergleichs der Werte zur ersten Apherese und denen des Follow-up's.

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum.

Behandlungsgruppe		Visite 01	Follow-up
Verum	MW	1,79	1,85
	+/- SD	2,07	2,85
	Min.	,1	,1
	25%-Perzentil	,33	,10
	Median	1,45	,70
	75%-Perzentil	2,55	2,40
	Max.	8,4	11,3
Sham	MW	1,24	,74
	+/- SD	1,21	,59
	Min.	,3	,2
	25%-Perzentil	,50	,20
	Median	,70	,50
	75%-Perzentil	1,60	1,50
	Max.	3,8	1,6

Anhang E: Blutsenkungsgeschwindigkeit

Anhang E.1: Blutsenkungsgeschwindigkeiten der Verum-Gruppe

Tabelle 16: Blutsenkungsgeschwindigkeit eines Patienten der Verum-Gruppe nach einer (BSG-1) bzw. zwei Stunden (BSG-2) [mm] im Studienverlauf.

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum, X = Messdaten nicht verfügbar - Erhebung im Studienprotokoll nicht vorgesehen.

	Einschluss	Visite 01	Visite 02	Visite 03	Visite 04	Visite 05	Visite 06	Visite 07	Visite 08	Follow-up
BSG-1 in mm										
MW	45,00	48,25	43,50	44,94	42,75	42,13	47,94	42,81	37,71	31,62
+/- SD	27,40	25,23	27,09	30,99	31,90	32,62	37,14	30,78	27,76	27,66
Min.	10	10	12	9	7	7	6	4	8	4
25%-Perzentil	22,00	28,50	19,25	26,25	18,00	15,50	13,50	11,25	10,75	6,50
Median	35,00	48,00	39,50	31,50	36,50	33,50	40,50	40,00	40,00	30,00
75%-Perzentil	80,50	69,00	68,25	63,75	60,25	64,75	79,50	77,75	56,75	57,00
Max.	84	99	96	127	130	130	130	88	97	85
BSG-2 in mm										
MW	X	78,50	73,63	69,13	68,69	65,56	69,06	68,94	61,00	56,25
+/- SD	X	30,24	31,67	34,40	33,94	34,57	37,43	39,75	35,24	36,82
Min.	X	21	27	20	14	14	13	12	13	8
25%-Perzentil	X	56,00	47,00	46,25	42,50	32,00	33,50	28,25	28,25	17,00
Median	X	83,00	81,00	59,00	69,50	63,50	72,50	72,00	61,00	58,00
75%-Perzentil	X	101,75	95,75	94,00	96,25	99,50	100,25	104,75	87,50	91,25
Max.	X	130	131	140	135	130	130	130	120	115

Anhang E.2: Blutsenkungsgeschwindigkeiten der Sham-Gruppe

Tabelle 17: Entwicklung der Blutsenkungsgeschwindigkeit eines Patienten der Sham-Gruppe nach einer (BSG-1) bzw. zwei Stunden (BSG-2) [mm] im Studienverlauf.

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum, X = Messdaten nicht vorhanden - Erhebung im Studienprotokoll nicht vorgesehen.

	Einschluss	Visite 01	Visite 02	Visite 03	Visite 04	Visite 05	Visite 06	Visite 07	Visite 08	Follow- up
BSG-1 in mm										
MW	28,75	36,63	35,88	40,75	36,00	38,00	41,38	30,83	34,57	28,50
+/- SD	19,48	15,18	19,99	22,33	24,13	22,99	21,38	13,63	19,23	16,02
Min.	2	15	9	10	10	11	16	9	11	4
25%-Perzentil	10,25	22,25	20,00	26,50	13,00	25,75	20,75	22,50	16,00	11,50
Median	32,50	38,50	33,00	34,00	34,00	32,00	41,00	30,00	40,00	34,00
75%-Perzentil	38,25	44,25	49,75	55,00	51,75	43,75	57,75	41,75	51,00	41,25
Max.	63	63	71	82	81	89	79	50	62	45
BSG-2 in mm										
MW	X	65,25	64,75	65,88	64,38	62,13	70,00	55,83	64,00	47,80
+/- SD	X	19,62	27,15	22,80	33,64	25,11	23,79	25,59	27,80	25,34
Min.	X	36	22	26	20	23	32	15	21	12
25%-Perzentil	X	46,75	46,00	55,25	27,50	49,50	47,75	34,50	36,00	22,00
Median	X	70,50	60,50	64,50	66,00	60,50	73,00	61,50	78,00	55,00
75%-Perzentil	X	74,50	90,50	81,25	90,75	73,00	93,00	71,50	87,00	70,00
Max.	X	98	103	104	114	109	99	91	95	70

Anhang F: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

Anhang F.1: Inflammatory-Bowel-Disease-Questionnaire (IBDQ-D) – Deutsche Fassung

Fragebogen

–

Lebensqualität bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (IBDQ-D)

(nach Kompetenznetz_Darmerkrankungen; Version der Arbeitsgemeinschaft Lebensqualität des Kompetenznetzwerkes chronisch entzündliche Darmerkrankungen)

1. Wie häufig hatten Sie während der letzten zwei Wochen Stuhlgang? Geben Sie bitte an, wie häufig Sie während der letzten zwei Wochen Stuhlgang hatten, indem Sie eine der folgenden Aussagen auswählen:

- 1) Stuhlgang so häufig wie noch nie
- 2) extrem häufig
- 3) sehr häufig
- 4) mäßige Zunahme der Häufigkeit
- 5) gewisse Zunahme der Häufigkeit
- 6) geringe Zunahme der Häufigkeit
- 7) keine Zunahme der Häufigkeit

2. Wie oft haben Sie während der letzten zwei Woche unter dem Gefühl erschöpft oder müde zu sein gelitten? Bitte geben Sie an, wie oft das Gefühl von Erschöpfung oder Müdigkeit ein Problem für Sie während der letzten zwei Wochen darstellte, indem Sie eine der folgenden Aussagen auswählen:

- 1) immer
- 2) meistens
- 3) ziemlich oft
- 4) manchmal
- 5) selten
- 6) fast nie
- 7) nie

3. Wie oft fühlten Sie sich während der letzten zwei Wochen frustriert, ungeduldig oder ruhelos? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) immer
- 2) meistens
- 3) ziemlich oft
- 4) manchmal
- 5) selten
- 6) fast nie
- 7) nie

4. Wie oft waren Sie während der letzten zwei Wochen wegen Ihrer Darmerkrankung unfähig zur Schule zu gehen oder Ihre tägliche Arbeit zu verrichten? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) immer
- 2) meistens
- 3) ziemlich oft
- 4) manchmal
- 5) selten
- 6) fast nie
- 7) nie

5. Wie oft war Ihr Stuhlgang während der letzten zwei Wochen sehr weich oder dünnflüssig? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) immer
- 2) meistens
- 3) ziemlich oft
- 4) manchmal
- 5) selten
- 6) fast nie
- 7) nie

6. Wieviel Energie haben Sie während der letzten zwei Wochen gehabt? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) überhaupt keine Energie
- 2) sehr wenig Energie
- 3) wenig Energie
- 4) etwas Energie
- 5) mäßig viel Energie
- 6) eine Menge Energie
- 7) voller Energie

7. Wie oft haben Sie sich während der letzten zwei Wochen Sorgen darüber gemacht, dass wegen Ihrer Darmerkrankung operiert werden müsste?

- 1) immer
- 2) meistens
- 3) ziemlich oft
- 4) manchmal
- 5) selten
- 6) fast nie
- 7) nie

8. Wie häufig mussten Sie während der letzten zwei Wochen einen sozialen Kontakt wegen Ihrer Darmerkrankung verschieben oder absagen? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) immer
- 2) meistens
- 3) ziemlich oft
- 4) manchmal
- 5) selten
- 6) fast nie
- 7) nie

9. Wie oft wurden Sie während der letzten zwei Wochen durch Bauchkrämpfe beeinträchtigt? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) immer
- 2) meistens
- 3) ziemlich oft
- 4) manchmal
- 5) selten
- 6) fast nie
- 7) nie

10. Wie oft haben Sie sich während der letzten zwei Wochen allgemein unwohl gefühlt? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) immer
- 2) meistens
- 3) ziemlich oft
- 4) manchmal
- 5) selten
- 6) fast nie
- 7) nie

11. Wie oft waren Sie während der letzten zwei Wochen beunruhigt, weil sie Angst hatten, keine Toilette finden zu können? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) immer
- 2) meistens
- 3) ziemlich oft
- 4) manchmal
- 5) selten
- 6) fast nie
- 7) nie

12. Wieviel Schwierigkeiten hatten Sie aufgrund Ihrer Darmerkrankungen, Freizeitbeschäftigungen oder sportliche Aktivitäten durchzuführen, die Sie während der letzten zwei Wochen unternommen haben? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) sehr große Schwierigkeiten; Aktivitäten unmöglich
- 2) große Schwierigkeiten
- 3) ziemliche Schwierigkeiten
- 4) etwas Schwierigkeiten
- 5) geringe Schwierigkeiten
- 6) kaum Schwierigkeiten
- 7) keine Schwierigkeiten; die Darmerkrankung hat die Freizeit- oder Sportaktivität nicht eingeschränkt

13. Wie oft wurden Sie während der letzten zwei Wochen von Bauchschmerzen beeinträchtigt? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) immer
- 2) meistens
- 3) ziemlich oft
- 4) manchmal
- 5) selten
- 6) fast nie
- 7) nie

14. Wie oft hatten Sie während der letzten zwei Wochen Probleme erholsam zu schlafen oder waren gestört durch nächtliches Aufwachen? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) immer
- 2) meistens
- 3) ziemlich oft
- 4) manchmal
- 5) selten
- 6) fast nie
- 7) nie

15. Wie oft haben Sie sich während der letzten zwei Wochen niedergeschlagen oder entmutigt gefühlt? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) immer
- 2) meistens
- 3) ziemlich oft
- 4) manchmal
- 5) selten
- 6) fast nie
- 7) nie

16. Wie oft mussten Sie während der letzten zwei Wochen die Teilnahme an Veranstaltungen vermeiden, bei denen keine Toilette in der Nähe war? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) immer
- 2) meistens
- 3) ziemlich oft
- 4) manchmal
- 5) selten
- 6) fast nie
- 7) nie

17. Insgesamt gesehen, wie viele Probleme hatten Sie während der letzten zwei Wochen mit dem Abgehenlassen von Winden (Blähungen)? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) ein sehr großes Problem
- 2) ein großes Problem
- 3) ein deutliches Problem
- 4) ein mäßiges Problem
- 5) ein geringes Problem
- 6) kaum ein Problem
- 7) kein Problem

18. Insgesamt gesehen, wie viele Probleme hatten Sie während der letzten zwei Wochen Ihr gewünschtes Gewicht zu halten oder zu erreichen? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) ein sehr großes Problem
- 2) ein großes Problem
- 3) ein deutliches Problem
- 4) ein mäßiges Problem
- 5) ein geringes Problem
- 6) kaum ein Problem
- 7) kein Problem

19. Viele Patienten mit Darmerkrankungen haben oft Sorgen und Ängste, die im Zusammenhang mit Ihrer Krankheit stehen. Dazu zählt die Sorge Krebs zu bekommen, die Befürchtung, dass es ihnen nie wieder besser gehen werde und die Sorge, dass sie einen Rückfall erleiden werden. Allgemein gesehen, wie oft waren Sie während der letzten zwei Wochen besorgt oder ängstlich? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) immer
- 2) meistens
- 3) ziemlich oft
- 4) manchmal
- 5) selten
- 6) fast nie
- 7) nie

20. Wie oft wurden Sie während der letzten zwei Wochen durch das Gefühl beeinträchtigt, dass ihr Bauch aufgebläht ist? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) immer
- 2) meistens
- 3) ziemlich oft
- 4) manchmal
- 5) selten
- 6) fast nie
- 7) nie

21. Wie oft haben Sie sich während der letzten zwei Wochen gelassen und entspannt gefühlt? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) nie
- 2) selten
- 3) manchmal
- 4) ziemlich oft
- 5) meistens
- 6) fast immer
- 7) immer

22. Wie oft hatten Sie während der letzten zwei Wochen ein Problem mit Blähungen aus dem Enddarm beim Stuhlgang? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) immer
- 2) meistens
- 3) ziemlich oft
- 4) manchmal
- 5) selten
- 6) fast nie
- 7) nie

23. Wie oft fühlten Sie sich während der letzten zwei Wochen infolge Ihrer Darmerkrankung in Verlegenheit? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) immer
- 2) meistens
- 3) ziemlich oft
- 4) manchmal
- 5) selten
- 6) fast nie
- 7) nie

24. Wie häufig waren Sie während der letzten zwei Wochen dadurch beeinträchtigt, dass Sie trotz leerem Darm das Gefühl hatten, zur Toilette zu müssen? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) immer
- 2) meistens
- 3) ziemlich oft
- 4) manchmal
- 5) selten
- 6) fast nie
- 7) nie

25. Wie oft fühlen Sie sich während der letzten zwei Wochen Tränen nah oder aus dem Gleichgewicht gebracht? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) immer
- 2) meistens
- 3) ziemlich oft
- 4) manchmal
- 5) selten
- 6) fast nie
- 7) nie

26. Wie oft waren Sie während der letzten zwei Wochen durch die versehentliche Beschmutzung Ihrer Unterwäsche beeinträchtigt? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) immer
- 2) meistens
- 3) ziemlich oft
- 4) manchmal
- 5) selten
- 6) fast nie
- 7) nie

27. Wie häufig waren Sie während der letzten zwei Wochen aufgrund Ihrer Darmprobleme verärgert? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) immer
- 2) meistens
- 3) ziemlich oft
- 4) manchmal
- 5) selten
- 6) fast nie
- 7) nie

28. Inwieweit hat Ihre Darmerkrankung während der letzten zwei Wochen, Ihre sexuelle Aktivität eingeschränkt? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) kein Sex infolge der Darmerkrankung
- 2) wesentliche Einschränkung infolge der Darmerkrankung
- 3) mäßige Einschränkung infolge der Darmerkrankung
- 4) etwas Einschränkung infolge der Darmerkrankung
- 5) wenig Einschränkung infolge der Darmerkrankung
- 6) fast keine Einschränkung infolge der Darmerkrankung
- 7) keine Einschränkung infolge der Darmerkrankung

29. Wie oft wurden Sie während der letzten zwei Wochen durch Übelkeit oder Brechreiz beeinträchtigt? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) immer
- 2) meistens
- 3) ziemlich oft
- 4) manchmal
- 5) selten
- 6) fast nie
- 7) nie

30. Wie oft fühlten Sie sich während der letzten zwei Wochen reizbar? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) immer
- 2) meistens
- 3) ziemlich oft
- 4) manchmal
- 5) selten
- 6) fast nie
- 7) nie

31. Wie oft fühlten Sie während der letzten zwei Wochen einen Mangel an Verständnis von anderen? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) immer
- 2) meistens
- 3) ziemlich oft
- 4) manchmal
- 5) selten
- 6) fast nie
- 7) nie

32. Wie zufrieden, glücklich oder froh waren Sie mit Ihrem persönlichen Leben während der letzten zwei Wochen? Bitte wählen Sie eine der folgenden Möglichkeiten:

- 1) sehr unzufrieden, meistens unglücklich
- 2) im allgemeinen unzufrieden, unglücklich
- 3) etwas unzufrieden, unglücklich
- 4) im allgemeinen zufrieden, froh
- 5) meistens zufrieden, glücklich
- 6) meistens sehr zufrieden, glücklich
- 7) äußerst zufrieden, hätte nicht glücklicher oder froher sein können

Anhang F.2: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire-Gesamtpunktzahl der Verum-Gruppe

Tabelle 18: Entwicklung der Inflammatory Bowel Disease Questionnaire-Gesamtpunktzahl (IBDQ) (in Punkten) eines Patienten der Verum-Gruppe im Studienverlauf.
MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum.

	Einschluss/ Vor Visite 01	Nach Visite 01	Nach Visite 02	Nach Visite 03	Nach Visite 04	Nach Visite 05	Nach Visite 06	Nach Visite 07	Follow-up/ Nach Visite 08
MW	102,94	107,63	114,88	117,13	117,63	126,44	122,94	138,23	136,44
+/- SD	34,70	42,16	47,09	51,05	54,98	58,94	57,87	58,28	61,36
Min.	48	49	50	51	51	46	47	50	44
25%- Perzentil	77,75	77,50	76,25	71,00	74,50	82,00	75,00	92,00	79,50
Median	96,50	102,50	113,50	111,50	99,00	115,00	107,50	125,00	126,00
75%- Perzentil	128,50	146,25	158,75	167,00	178,75	188,00	176,75	191,00	201,00
Max.	172	177	203	209	211	212	213	217	221

Anhang F.3: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire-Gesamtpunktzahl der Sham-Gruppe

Tabelle 19: Entwicklung der Inflammatory Bowel Disease Questionnaire-Gesamtpunktzahl (IBDQ) (in Punkten) eines Patienten der Sham-Gruppe im Studienverlauf.
MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum.

	Einschluss/ Vor Visite 01	Nach Visite 01	Nach Visite 02	Nach Visite 03	Nach Visite 04	Nach Visite 05	Nach Visite 06	Nach Visite 07	Follow-up/ Nach Visite 08
MW	106,38	104,71	107,13	114,38	115,00	122,88	123,86	125,71	126,25
+/- SD	24,57	27,73	26,27	20,93	27,18	25,57	35,99	41,10	39,17
Min.	55	54	53	68	57	76	59	52	62
25%- Perzentil	98,75	102,00	96,75	111,00	104,75	107,50	107,00	106,00	102,25
Median	111,00	106,00	110,50	116,50	119,00	127,00	117,00	122,00	117,00
75%- Perzentil	116,75	112,00	128,50	131,25	137,75	145,00	159,00	169,00	165,25
Max.	142	149	138	135	141	147	160	171	180

Anhang G: Postinterventionelles Medikationsmanagement

Tabelle 20: Postinterventionelles Medikationsmanagement – Situationsgerechte Dosisanpassung zum Zeitpunkt des Follow-up's.

„+“ = zutreffend, X = Daten nicht verfügbar.

Patient	Behandlungsgruppe	Medikationsänderung	Medikation unverändert beibehalten
Patient 01	Verum		+
Patient 02	Sham		+
Patient 03	Verum		+
Patient 04	Sham		+
Patient 05	Verum		+
Patient 06	Verum		+
Patient 07	Verum		+
Patient 08	Sham		+
Patient 09	Verum		+
Patient 10	Verum		+
Patient 11	Sham	X	X
Patient 12	Verum		+
Patient 13	Verum	Reduktion der Azathiopridosis um 50 mg	
Patient 14	Verum	Erhöhung der Prednisolondosis um 22,5 mg; zusätzlich Cortiment 9 mg, Azathioprin 125 mg, einmalig Vedolizumab 300 mg	
Patient 15	Sham	Reduktion der Prednisolondosis um 5 mg	
Patient 16	Verum		+
Patient 17	Sham		+
Patient 18	Verum		+
Patient 19	Sham	Reduktion der Prednisolondosis um 5 mg	
Patient 20	Verum	Reduktion der Prednisolondosis um 2,5 mg	
Patient 21	Verum	Reduktion der Prednisolondosis um 2,5 mg	
Patient 22	Verum		+
Patient 23	Sham		+
Patient 24	Verum	Erhöhung der Prednisolondosis um 10 mg	

Anhang H: Milde unerwünschten Ereignisse

Tabelle 21: Milde unerwünschte Ereignisse (AE's) im Behandlungsverlauf sämtlicher stattgehabter Apherese-Behandlungen (verblindet + entblindet).

VVK = Venenverweilkatheter, Hb = Hämoglobin, D. m. = Diabetes mellitus.

Mild adverse event (AE)	Verum verblindet	Verum entblindet	Verum insgesamt	Sham	Gesamt- kollektiv
Kopfschmerz	13	8	21		21
Flush	2	10	12		12
Hypotension	3	1	4	1	5
Schwindel	4		4	1	5
Übelkeit	1	2	3	1	4
Erbrechen	1	3	4		4
Mehrfrache Punktion zur Anlage des VVK	2	2	4	4	8
Misslingen der Anlage des VVK	2		2		2
Verschluss des VVK mit Beendigung als Folge	3		3	1	4
Verschluss des VVK mit Weiterführung der Behandlung nach neuer VVK-Anlage	3		3		3
Unbeabsichtigter Abbruch der Behandlung + anschließende Weiterführung	1		1	1	2
Vorzeitige Beendigung u.a. bei zahlreichen Druckalarmen	1		1	1	2
Hämatombildung an oberer Extremität				2	2
Kurzzeitiges Nachbluten nach Entfernung des VVK				1	1
Hb-Abfall	2	1	3		3
Hypoglykämie bei bek. D.m. Typ I				1	1
Leichter Colitis Schub	1		1		1
Bauchschmerzen	1		1		1
Gelenkschmerzen	1		1		1
Juckreiz	1		1		1
Schüttelfrost	1	1	2		2
Knöchelödem	1		1		1
Lidödem				1	1
Nackenschmerzen		1	1		1
Beinschmerzen		2	2		2
Allgemeines Schwächegefühl	2		2		2
Temperaturerhöhung	2		2		2
Halsschwellung, a. e. i.R. eines reaktiven Lymphknotens	1		1		1
Leukopenie	1		1		1
Mundsoor	1		1		1
Respiratorischer/ grippaler Infekt	1	1	2	1	3
Halsschmerzen		1	1		1
Eitrige Tonsillitis	1		1		1
Herpes Zoster	1		1		1
Davon Verum verblindet	54				
Davon Verum entblindet		33			
Davon Verum insgesamt			87		
Davon Sham				16	
Häufigkeit alle AE					103

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich auf dem Weg durch meine Studium begleitet und mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt an erster Stelle meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Huber, Leiter der CED-Ambulanz und Intensivstation des Klinikums rechts der Isar, der es mir ermöglicht hat diese Arbeit unter seiner Betreuung umzusetzen. Ich möchte ihm hiermit danken und gedenken: Ich bedanke mich herzlich für die interessante Themenstellung, die stets herzliche und hilfsbereite Betreuung und das qualifizierte Lektorat der gesamten Arbeit. Mit seinem großen Engagement und seiner immerzu freudigen und gut gelaunten Art trug Herr Prof. Dr. Huber wesentlich zur Umsetzung der Studie und dem Gelingen dieser Arbeit bei.

Darüber hinaus möchte ich mich bei der gesamten Arbeitsgruppe für die harmonische Zusammenarbeit, den Teamgeist und die Hilfsbereitschaft bedanken. Ein großer Dank hiermit an Frau Miriam Lehmann und Frau Gabriele Gumpinger, die durch großen Arbeitseinsatz und durch ihre fachlichen Kenntnisse wesentlich zu einem reibungslosen Ablauf der Studie und zum Erfolg der Arbeit beigetragen haben. Ein besonderer Dank geht darüber hinaus an Frau Stephanie Weber, die mir ihre vorbestehenden Daten für eine umfassendere Datenfülle zur Verfügung gestellt, wertvolle Erfahrungen als ehemalige Doktorandin mit mir geteilt und mir auf meinem Weg mit produktiven Gesprächen und liebevollen Worten stets ohne Zögern mit Rat zur Seite gestanden hat.

Bei meiner Familie und meinen Freunden möchte ich mich von Herzen für ihre liebevolle, stets ermutigende und vielfältige Unterstützung bedanken. Ihre Geduld und unentwegte Zusprache gaben mir den Mut und die Kraft mir meinen Berufswunsch der Ärztin zu erfüllen und mein Ziel zu promovieren mit Erfolg zu erreichen.