

Aus der Klinik für Innere Medizin I  
mit den Schwerpunkten Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie, internistische  
Intensivmedizin, Endokrinologie, Infektiologie, Rheumatologie, Ernährungs- und  
Alterungsmedizin

(Direktor: Prof. Dr. Stefan Schreiber)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Klinische Wirksamkeit und Prognosekriterien einer Biologika-Therapie  
bei Morbus Crohn Patienten im „Real-World-Setting“**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**Jessica Christine Lennartz**

aus **Düsseldorf**

Kiel, 2018



1. Berichterstatter: PD Dr. Bernd Bokemeyer, Gastroenterologische  
Gemeinschaftspraxis Minden
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Philip Rosenstiel, Institut für Klinische  
Molekularbiologie

Tag der mündlichen Prüfung: 20. November 2019

Zum Druck genehmigt, Kiel den 15.09.2019

Gez.: Prof. Dr. Johann Roider  
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

# INHALTSVERZEICHNIS

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen.....	1
1.1.1. Epidemiologie .....	1
1.1.2. Ätiologie .....	2
1.1.3. Pathophysiologie .....	3
1.2. Morbus Crohn.....	4
1.2.1. Epidemiologie .....	4
1.2.2. Klinik.....	4
1.2.3. Diagnostik.....	5
1.2.4. Therapie.....	7
1.2.5. Biologika .....	8
1.3. Studien zur Erfassung der Medikamentensicherheit.....	9
1.3.1. Interventionelle Studien.....	10
1.3.2. Nicht-interventionelle Studien (NIS) .....	10
1.4. BioCrohn .....	11
1.4.1. Ziele.....	11
1.4.2. Studiendesign .....	12
<b>2. Zielsetzung.....</b>	<b>12</b>
<b>3. Methoden .....</b>	<b>13</b>
3.1. BioCrohn Register .....	13
3.1.1. Studienplan .....	13
3.1.2. Verlauf.....	16
3.2. Retrospektive Datenerhebung .....	17
3.2.1. Datenerfassung bei Erstdiagnose.....	17
3.2.2. Verlaufsbeurteilung – Erstdiagnose bis Baseline .....	18
3.3. Statistische Analyse .....	18
3.3.1. Stand der Dokumentation und Ermittlung der Studienabbrecher .....	18
3.3.2. Definition der Early-Disease-Population .....	18
3.3.3. Definition der TNF-alpha-Population .....	18
3.4. Statistische Verfahren .....	19
3.4.1. Early-Disease-Population .....	19
3.4.2. TNF-alpha-Population .....	20
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>21</b>
4.1. BioCrohn .....	21

4.1.1.	Patientencharakteristika .....	21
4.1.2.	Verlauf.....	21
4.1.3.	Auswirkungen auf den Alltag bei Studieneinschluss .....	22
4.2.	<i>Early-Disease-Subpopulation</i> .....	23
4.3.	<i>TNF-alpha Subpopulation</i> .....	24
4.4.	<i>TNF-alpha-naive Subpopulation</i> .....	24
4.4.1.	Patientencharakteristika .....	24
4.4.2.	Krankheitscharakteristika und Montreal-Wien-Klassifikation.....	25
4.4.3.	Steroidbedarf im Verlauf und anti-TNF-Behandlungsrealität.....	26
4.4.4.	Prognosefaktoren für eine steroidfreie Remission bei Monat 6 unter anti-TNF-alpha Antikörpern .....	27
4.4.5.	Langzeitverlauf unter einer Adalimumab-Therapie .....	41
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>45</b>
5.1.	<i>Steroidfreie Remission durch TNF-alpha-Therapie</i> .....	45
5.2.	<i>Prädiktive Faktoren für das Ansprechen auf eine anti-TNF-alpha Therapie</i> .....	47
5.3.	<i>Frühe prognostische Marker schon bei Erstdiagnose für ein Ansprechen auf eine spätere anti-TNF-Therapie</i> .....	51
5.4.	<i>Psychosoziale Faktoren und ihr Einfluss auf das Therapieansprechen</i> .....	53
5.5.	<i>Fiktives Patientenbild des „idealen“ Morbus Crohn Patienten für eine anti-TNF Therapie</i> .....	54
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>55</b>
6.1.	<i>Besonderheiten der anti-TNF Therapie im „Real-World-Setting“</i> .....	55
6.2.	<i>Prognosefaktoren für eine steroidfreie Remission bei Monat 6 unter anti-TNF</i> .....	56
6.3.	<i>Frühe prognostische Marker schon bei Erstdiagnose für ein Ansprechen auf eine spätere anti-TNF-Therapie</i> .....	57
	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>58</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>62</b>
7.1.	<i>Worksheet Basisdokumentation</i> .....	62
7.2.	<i>Worksheet Verlaufsdokumentation</i> .....	67
7.3.	<i>Retrospektive Datenerfassung bei Erstdiagnose</i> .....	70
7.4.	<i>Verlaufsbeurteilung zwischen Erstdiagnose und Baseline</i> .....	72
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>73</b>
<b>9.</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung</b> .....	<b>74</b>
<b>10.</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>75</b>
<b>11.</b>	<b>Veröffentlichungen</b> .....	<b>76</b>

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

	Seite
Abb. 1: weltweite Inzidenz von Morbus Crohn (A) und Colitis ulcerosa (B). Die höchstens Inzidenzraten (rot) finden sich in Nordamerika, Nordeuropa und Australien. Aus [4].	1
Abb. 2: Phänotyp des Morbus Crohn - Montreal-Wien-Klassifikation. Klassifikation nach Alter ist A1 <16 Jahren, A2 17-40 Jahre, A3 >40 Jahre. L = Lokalisation, GI = gastrointestinal, B = Behavior (Verhalten), p = perianaler Befall. aus [18].	6
Abb. 3: Outcome unter Glukokortikosteroiden nach 30 Tagen und nach einem Jahr. Untersucht wurden 74 Patienten mit Morbus Crohn, die eine Steroidtherapie erhielten. Während das initiale Ansprechen durchaus erfolgsversprechend ist, so ist doch zu erkennen, dass mit der Zeit der Effekt der Steroidtherapie auf die Krankheitsaktivität abnimmt. Aus [46]	8
Abb. 4: Teilnehmende Studienzentren und Rekrutierungsumfang	14
Abb. 5: BioCrohn Studie im zeitlichen Ablauf	17
Abb. 6: Einteilung der eingeschlossenen Patienten in die BioCrohn Studie	19
Abb. 7: Notwendige Steroidtherapie bei TNF-alpha-naiven Patienten über 48 Monate (%)	26
Abb. 8: Verlauf der Anti-TNF-Medikation über 12 Monate.	27
Abb. 9: Auftreten extraintestinaler Manifestationen bei Erstdiagnose bei den später bei Baseline behandelten TNF-alpha-naiven Patienten mit und ohne Remission	34
Abb. 10: Klinische Wirksamkeit von anti-TNF zu Monat 6 bei Biologika-naiven Patienten	40
Abb. 11: Verlauf der 160 Patienten mit einer neuen Adalimumab-Therapie bei Biologika-naiven MC-Patienten nach 6, 12, 18 und 24 Monaten. Angegeben ist jeweils die Anzahl der Pateinten unter Adalimumab-, Infliximab- oder ohne TNF-alpha-Therapie	42
Abb. 12: Verlauf der TNF-alpha-Medikation bei Adalimumab-Patienten über 24 Monate	43
Abb. 13: Gründe für das Ausscheiden aus der Adalimumab-Therapie über 24 Monate (Mehrfachnennungen sind möglich)	44

## TABELLENVERZEICHNIS

	Seite
Tab. 1: Häufigkeit von extraintestinalen Manifestationen. Beobachtet wurden hier 735 Patienten mit Morbus Crohn, 483 Patienten mit Colitis ulcerosa. Extraintestinale Manifestationen scheinen bei Morbus Crohn häufiger aufzutreten. Aus [26].....	5
Tab. 2: Patientencharakteristika der gesamten BioCrohn-Population .....	21
Tab. 3: WPAI-CD zum Zeitpunkt Baseline .....	22
Tab. 4: EQ-5D-3L zum Zeitpunkt Baseline .....	22
Tab. 5: Patienten- und Krankheitscharakteristika bei frühen Patienten der Very-Early-Disease-Kohorte (ED<12 Monate).....	23
Tab. 6: Patientencharakteristika der kompletten Gruppe von TNF-alpha-naiven Patienten mit erster TNF-Therapie und ausreichender Folgedokumentation .....	24
Tab. 7: Krankheitscharakteristika der TNF-alpha-naiven Patienten .....	25
Tab. 8: Notwendige Steroidtherapie bei TNF-alpha-naiven Patienten im Verlauf über 48 Monate (136 TNF-Patienten mit lückenloser Dokumentation über 48 Monate) .....	26
Tab. 9: Unterschiede der Patientencharakteristika zwischen Patienten mit und ohne Remission .....	28
Tab. 10: Unterschiede der Krankheitscharakteristika zwischen Patienten mit und ohne Remission .....	30
Tab. 11: Unterschiede zwischen TNF-alpha-naiven Patienten in Remission oder mit klinischer Aktivität im Hinblick auf retrospektiv erhobene Daten bei Erstdiagnose und frühem Krankheitsverlauf.....	33
Tab. 12: WPAI-CD und EQ-5D-3L zu Studienbeginn bei TNF-alpha-naiven Patienten, unterteilt nach dem Erreichen einer steroidfreien Remission in Monat 6.....	36
Tab. 13: Remission und Nicht-Remission bei TNF-naiven Patienten nach Adalimumab-Therapie .....	38
Tab. 14: Remission und Nicht-Remission bei TNF-naiven Patienten nach Infliximab-Therapie .....	40

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

5-ASA	5-Aminosalicylsäure
Abb.	Abbildung
ADA	Adalimumab
AE	adverse event/ unerwünschtes Ereignis
BMI	Body Mass Index
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
ED	Erstdiagnose
EIM	extraintestinale Manifestation
GIT	Gastrointestinaltrakt
Hb	Hämoglobinkonzentration
HBI	Harvey-Bradshaw-Index
IFX	Infliximab
IL	Interleukin
KI	Konfidenzintervall
MC	Morbus Crohn
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
n	Anzahl
OR	Odds Ratio
p-Wert	Signifikanzwert
SAE	serious adverse event/ schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
Tab.	Tabelle
TNF	Tumornekrosefaktor
WPAI-CD	Work Productivity and Activity Impairment – Crohn's Disease



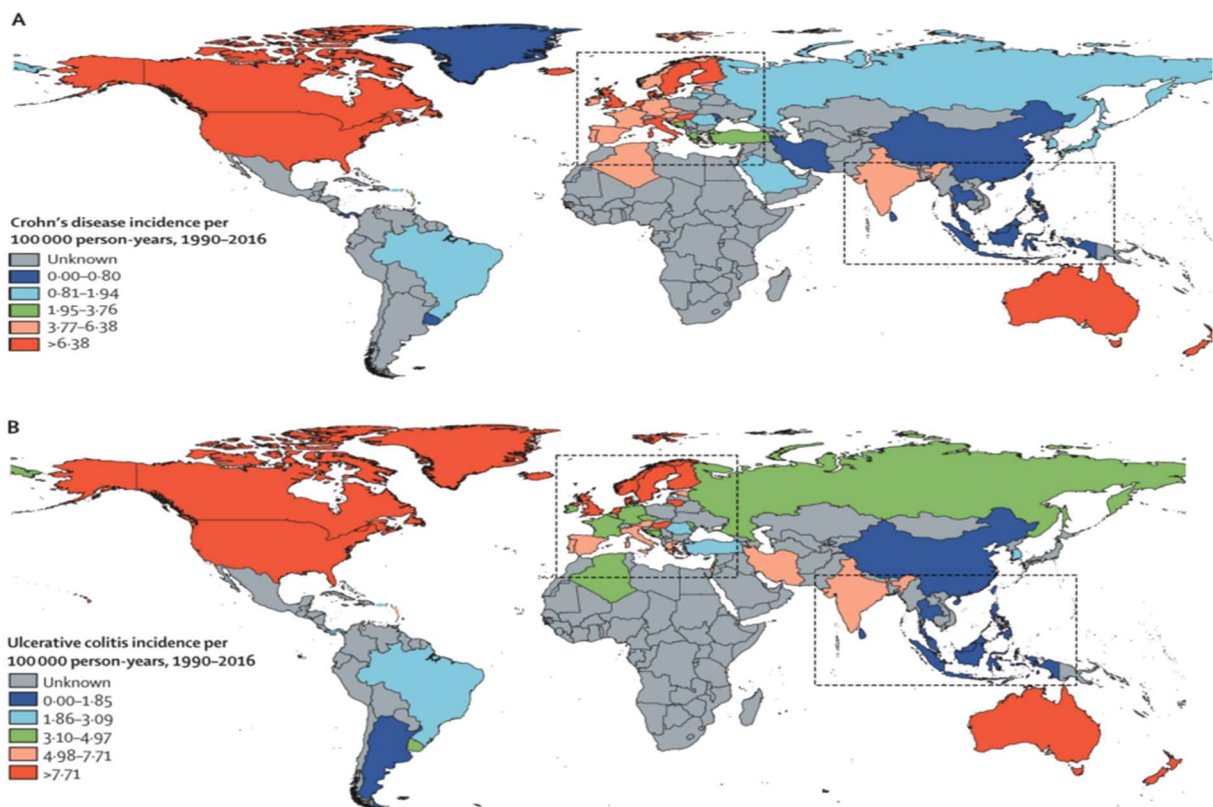
# 1. EINLEITUNG

## 1. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) umfassen eine Gruppe von Erkrankungen mit den beiden wichtigsten Erkrankungen Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC), die hauptsächlich den Darm betreffen und durch einen chronischen entzündlichen Krankheitsverlauf mit Phasen von Exazerbationen und Remission charakterisiert sind. [1, 2]

### 1.1.1. Epidemiologie

In den letzten 50 Jahren sind sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz für chronisch entzündliche Darmerkrankungen weltweit gestiegen. In Westeuropa ist die Inzidenz für Colitis ulcerosa auf 2-17/100,000 Einwohner, die Prävalenz auf 43-412/100,000 Einwohner angestiegen. Bei Morbus Crohn stieg die Inzidenz auf 2-10/100,000, die Prävalenz auf 28-322/100,000.[3, 4] Die höchsten Inzidenz- und Prävalenzraten werden in Nordeuropa, Australien und Nordamerika beobachtet (Abb.1). In Entwicklungsländern ist die Inzidenz deutlich niedriger, allerdings steigt sie auch dort. [4, 5]



**Abb. 1: weltweite Inzidenz von Morbus Crohn (A) und Colitis ulcerosa (B). Die höchstens Inzidenzraten (rot) finden sich in Nordamerika, Nordeuropa und Australien. Aus [4].**

### 1.1.2. Ätiologie

Die Ätiologie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist letztlich nicht geklärt. Allerdings konnten verschiedene Faktoren identifiziert werden, die Einfluss auf die Ursache, die klinische Manifestation und den Verlauf der Erkrankung haben. Diese sollen im Folgenden diskutiert werden.<sup>[3]</sup>

#### 1.1.2.1. Genetik

Zu den wichtigsten Risikofaktoren zählt eine familiäre Disposition. Patienten mit Morbus Crohn haben in 5,2 – 22,5% der Fälle einen Verwandten ersten Grades mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung. Verwandte ersten Grades von Colitis ulcerosa-Patienten leiden in 6,6 – 15,8% an einer CED. Sind erstgradige Verwandte an Morbus Crohn erkrankt, ist das Risiko, eine chronisch entzündliche Darmerkrankung zu entwickeln höher als bei Colitis ulcerosa.<sup>[6]</sup> Sowohl Morbus Crohn als auch Colitis ulcerosa sind polygenetische Erkrankungen. Genetische Studien zur Ätiologie deuten auf einen Zusammenhang zwischen genetischen Faktoren und Entzündungslokalisation, speziell alleinigem Ileumbefall und alleinigem linksseitigen Kolonbefall, hin. Die Analyse genetischer Varianten, die für Entzündungen im Allgemeinen<sup>[7]</sup> und für die Ätiologie von CED relevant sind, durch ImmunoChip-Genotypisierung deuten darauf hin, dass das Manifestationsmuster in engem Zusammenhang mit ätiologischen Faktoren stehen könnte.<sup>[8]</sup>

Durch genetische Testungen konnten unterschiedliche Regionen auf verschiedenen Chromosomen identifiziert werden, die mit einem gesteigerten Risiko an chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zu erkranken, verbunden sein können. Dazu gehört das NOD2 auf Chromosom 16. Dieses ist mit Morbus Crohn in der weißen Bevölkerung assoziiert, speziell mit strikturierendem Befall des Ileums sowie des rechten Kolons.<sup>[5, 9]</sup> Ein weiterer mit Morbus Crohn assoziierter Genlocus ist ein Marker auf dem ATG16L1-Genlocus. Dieses Gen kodiert für ein Protein im Autophagosomenweg, das intrazelluläre Bakterien abtöten kann.<sup>[10, 11]</sup>

Ebenso konnte gezeigt werden, dass Wirt-Mikroben-Interaktionen das Entstehen und die Ausprägung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen mit prägen.<sup>[7]</sup> Viele der bisher identifizierten Genvarianten und Polymorphismen sind allerdings auch mit anderen Erkrankungen assoziiert, sodass der Rückschluss von Genotyp auf die Ausprägung oder das Auftreten des Morbus Crohn überwiegend nicht möglich ist.<sup>[12]</sup>

### 1.1.2.2. Umweltfaktoren

Zu den wichtigsten Risikofaktoren bei Morbus Crohn gehört das Rauchen. Es wirkt sich negativ auf den Krankheitsverlauf aus, führt zu häufigeren Exazerbationen und erhöht den Bedarf an Steroiden und Operationen. Im Gegensatz dazu wirkt Rauchen bei Colitis ulcerosa protektiv und führt zu selteneren Exazerbationen.<sup>[13]</sup>

Fehlender Zugang zu fließendem und heißem Wasser, kontaminierte Nahrung, überfüllte Wohnzustände und Armut können mit einem geringeren Risiko für chronisch entzündliche Darmerkrankungen, vor allem Morbus Crohn assoziiert sein.<sup>[14]</sup> Der Anstieg der niedrigen Inzidenz chronisch entzündlicher Darmerkrankungen in Entwicklungsländern kann folglich mit verbesserten Hygienestandards zusammenhängen, da durch steigende Hygiene die Exposition gegenüber Umweltantigenen eingeschränkt und damit die funktionelle Reifung des mukosalen Immunsystems beeinträchtigt werden kann. Dies resultiert in mangelnder Immuntoleranzinduktion und kann bei erneuter Exposition dieser Antigene zu unangemessener Immunantwort führen.<sup>[5]</sup>

### 1.1.3. Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ist nicht abschließend geklärt. Durch Fehlfunktionen und überschießende Antworten des mukosalen Immunsystems auf die Darmflora und luminale Antigene entstehen entzündliche Veränderungen. Genetik und Umweltfaktoren bedingen einen Barrieredefekt, der durch einen Antigenkontakt diese veränderten Immunmechanismen verstärkt. Die daraus resultierende Immunreaktion in der Schleimhaut führt zu einer überschießenden Inflammation in der Mucosa mit der Freisetzung inflammatorischer Zytokine.<sup>[5, 15, 16]</sup>

Eine Vielzahl von aggressiven Zytokinen und Mediatoren sammelt sich in der Schleimhaut an und führt zu Gewebeschäden. Durch Förderung des Fibroblastenwachstums mit Kollagensekretion kann es zur Ausbildung von Stenosen kommen.<sup>[17]</sup>

## 1.2. Morbus Crohn

Morbus Crohn gehört zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Neben dem diskontinuierlich-segmentalen Darmbefall finden sich auch extraintestinale Manifestationen und assoziierte autoimmunologische Erkrankungen.<sup>[18]</sup>

Entdeckt wurde der Morbus Crohn 1932 von dem US-amerikanischen Arzt Burril B. Crohn, von diesem als „regional ileitis“ beschrieben und später nach ihm benannt.<sup>[5]</sup>

### 1.2.1. Epidemiologie

Die Inzidenz liegt in Westeuropa bei 1,8-10,5/100.000 und die Prävalenz bei 28-322/100.000 Einwohner.<sup>[4]</sup> Der Erkrankungsbeginn liegt meist zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen.<sup>[18]</sup>

### 1.2.2. Klinik

#### 1.2.2.1. Symptome

Hauptsymptome des Morbus Crohn sind chronische Durchfälle, Bauchschmerzen, insbesondere im rechtsseitigen Unterbauch, und Gewichtsverlust.<sup>[19]</sup> Durch Malabsorption, Anorexie, unzureichende Nahrungszufuhr oder Medikamenteninteraktionen kommt es häufiger zur Malnutrition.<sup>[20]</sup> Auch ein Nährstoffmangel ist nicht selten, z.B. an Eisen und Vitamin B12, woraus nicht selten eine Anämie resultieren kann.<sup>[21]</sup> Bei Befall des terminalen Ileums oder bei einem Zustand nach Ileumresektion kann es durch die gestörte Rückresorption von Gallensäuren zur chologenen Diarrhoe im Sinne eines Gallensäureverlustsyndroms mit Steatorrhö, Vitaminmangel der fettlöslichen Vitamine, Cholelithiasis und Urolithiasis kommen. Ist bei einem Dünndarmbefall oder bei Dünndarmresektion die Aufnahme von Zink vermindert, kann es zu Hautveränderungen im Sinne einer Acrodermatitis enteropathica kommen.<sup>[22]</sup>

Bei mehr als einem Drittel der Patienten treten zusätzlich extraintestinale Manifestationen auf.<sup>[23-25]</sup> Dazu gehören Arthralgien/Arthritis, ophthalmologische Manifestationen wie Uveitis und Iritis, sowie Befall von Haut- und Schleimhaut in Form von Pyoderma gangraenosum, Erythema nodosum oder ulzerierenden Aphthen. Ebenfalls nicht selten treten als perianaler Befall Fisteln, Abszesse oder anale Fissuren auf.<sup>[25]</sup>

Extraintestinale Manifestation	Patienten mit Morbus Crohn (%)	Patienten mit Colitis ulcerosa (%)
Arthritis	25	12,8
Aphthen	7,9	3,9
Uveitis	5,3	2,3
Erythema nodosum	4,2	2,7
Pyoderma gangraenosum	1,2	1,9

Tab. 1: Häufigkeit von extraintestinalen Manifestationen. Beobachtet wurden hier 735 Patienten mit Morbus Crohn, 483 Patienten mit Colitis ulcerosa. Extraintestinale Manifestationen scheinen bei Morbus Crohn häufiger aufzutreten. Aus [26]

### 1.2.2.2. Psychosoziale Auswirkungen

Viele Crohn-Patienten fühlen sich in ihrer Lebensqualität eingeschränkt, nicht nur durch die physischen Beeinträchtigungen, sondern vor allem auch durch die Auswirkungen auf Psyche, und eingeschränkte Teilhabe an Sozialleben und Arbeit. Häufiger Stuhldrang verursacht nicht selten Ängste vor Inkontinenz, die Freizeitaktivitäten erschweren und zu sozialem Rückzug beitragen. Häufige Krankheitsausfälle können zu Problemen im Arbeitsleben führen. Das Auftreten von Depressionen und Angststörungen sind bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen im Vergleich zur Normalbevölkerung insbesondere auch bei vermehrter Entzündungsaktivität erhöht.<sup>[27, 28]</sup> Die subjektiv empfundene psychosoziale Teilhabestörung betrifft neben der Arbeit vor allem die alltäglichen Situationen: CED-Patienten erleben vor allem durch die ständige Rücksichtnahme auf Ernährung, aber auch in den Bereichen Sexualität, Erholung und Freizeitgestaltung massive Einschränkungen.<sup>[29]</sup>

### 1.2.3. Diagnostik

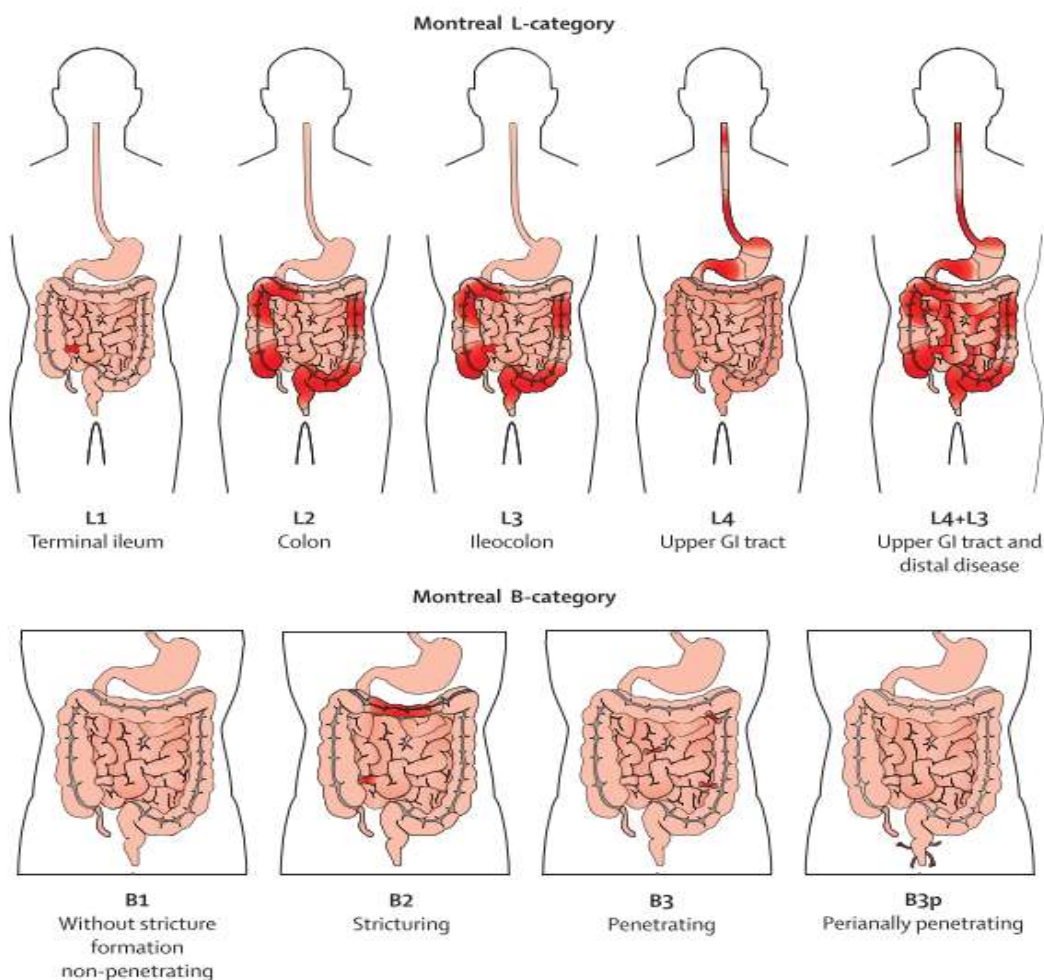
#### 1.2.3.1. Diagnostische Untersuchungsverfahren

Zur Diagnosestellung gilt es, mehrere Aspekte zu beachten. Neben Anamnese und klinischer Untersuchung spielen auch Endoskopie, Bildgebung und laborchemische Verfahren eine wichtige Rolle.<sup>[30]</sup> Ein wichtiges Instrument zur Bestätigung des Verdachts eines M. Crohn ist vor allem die Ileokoloskopie mit Biopsien aus dem terminalen Ileum und Kolon auch zur histologischen Beurteilung durch den Pathologen, nicht nur alleine zur Diagnostik, sondern auch zur Beurteilung des Befallsmusters des M. Crohn.<sup>[31, 32]</sup> Bildgebende Verfahren wie MRT, CT, transabdomineller Ultraschall und zusätzlich auch die Videokapselendoskopie des Dünndarms dienen als ergänzende Untersuchungsmethoden auch vor allem zur Beurteilung eines Dünndarmbefalls.<sup>[30, 33]</sup> Die endgültige Diagnosestellung erfolgt durch den behandelnden

Gastroenterologen in der Zusammenschau und durch die Bewertung aller dieser beschriebenen verschiedenen Aspekte im Prozess der diagnostischen Abklärung.

### 1.2.3.2. Beurteilung des Phänotyps

Zur Beurteilung des Phänotyps wird als internationaler Standard die Montreal-Wien-Klassifikation (Abb. 2) genutzt. Diese setzt sich aus dem Erkrankungsalter (<16, 17-40, >40 Jahre), der Lokalisation (terminales Ileum, Kolon, Ileokolon, oder zusätzlich oberer GI-Trakt) und dem Verhalten (nicht-strikturierend und nicht-penetrierend, strikturierend, penetrierend ggf. mit zusätzlichen perianalen Veränderungen) zusammen. [34, 35]



**Abb. 2: Phänotyp des Morbus Crohn - Montreal-Wien-Klassifikation.** Klassifikation nach Alter ist A1 <16 Jahren, A2 17-40 Jahre, A3 >40 Jahre. L = Lokalisation, GI = gastrointestinal, B = Behavior (Verhalten), p = perianaler Befall. aus [18].

### 1.2.3.3. Einteilung von Krankheitsaktivität und Schweregrad

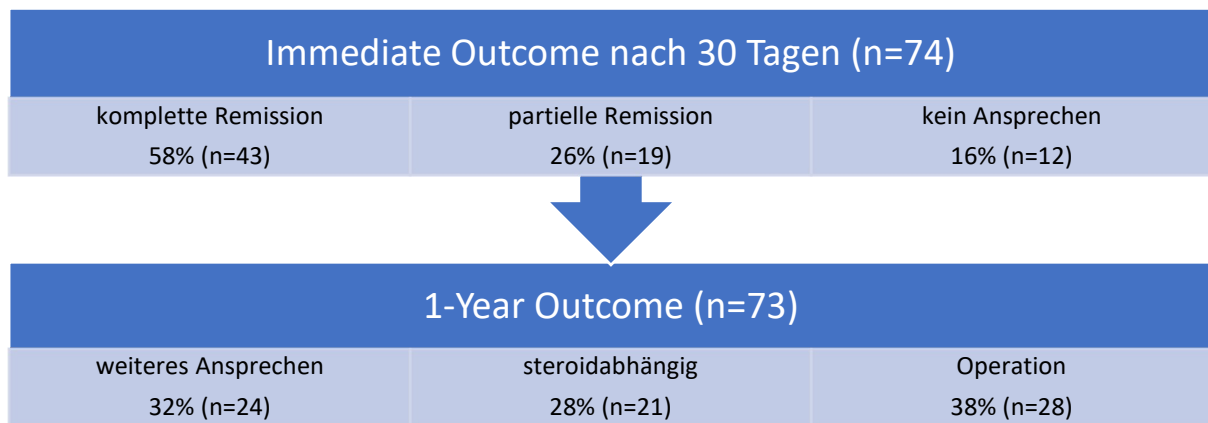
Als Goldstandard zur Bewertung von Aktivität und Schweregrad gilt der Crohn's Disease Activity Index (CDAI) oder, als einfachere, klinisch praktikablere Alternative, der Harvey-Bradshaw-Index (HBI).<sup>[30, 36, 37]</sup> Weitere Methoden zur Aktivitätsbestimmung umfassen labordiagnostische Parameter wie CRP und fäkale Entzündungsmarker (z.B. Calprotectin), bildgebende Verfahren, Endoskopie und Histologie.<sup>[30]</sup> Zur Beurteilung der Krankheitsschwere betrachtet man außerdem die Auswirkungen auf den Patienten, dessen Lebensqualität und den Krankheitsverlauf.<sup>[29, 38, 39]</sup>

### 1.2.4. Therapie

Die Therapie richtet sich nach Aktivität, Verhalten und Lokalisation der Erkrankung.<sup>[30]</sup> Generell stehen neben Lebensstilveränderungen wie Nikotinkarenz und ggf. Substitution von Vitaminen, Eisen, Zink und Kalorien verschiedene Medikamente zur Auswahl.<sup>[20]</sup> Dazu gehören neben Steroiden auch Aminosalicylate, Immunmodulatoren wie MTX oder Azathioprin, und Biologika.<sup>[20, 30, 40]</sup>

#### 1.2.4.1. Geschichte der Morbus Crohn-Therapie

In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts beschränkte sich die Therapie des Crohn auf supportive Maßnahmen und die chirurgische Behandlung von Komplikationen.<sup>[41, 42]</sup> Erst nach der Entdeckung des adrenocorticotropen Hormons Cortisol 1949, fing man an, dieses für die Behandlung des Crohn zu nutzen. Mit Erfolg: erste Studien von 1966 und 1970 zeigten die positive Wirksamkeit einer Glukokortikosteroidtherapie auf den Krankheitsverlauf.<sup>[43]</sup> In den 1970ern führte man Studien mit Azathioprin und Sulfasalazinen durch, sodass spätestens seit 1978 Azathioprin, ebenso wie sein Metabolit 6-Mercaptopurin (6-MP), als wichtige Medikamente in der Crohn-Therapie verankert sind.<sup>[44]</sup> Für Ernüchterung sorgte die Erkenntnis, dass Corticosteroide nur einen temporären Effekt auf die Entzündung haben<sup>[45]</sup> und Komplikationen nicht vermeiden<sup>[46]</sup> (Abb. 3), ebenso sowie die beobachteten starken Nebenwirkungen unter der Steroidtherapie.



**Abb. 3: Outcome unter Glukokortikosteroiden nach 30 Tagen und nach einem Jahr. Untersucht wurden 74 Patienten mit Morbus Crohn, die eine Steroidtherapie erhielten. Während das initiale Ansprechen durchaus erfolgsversprechend ist, so ist doch zu erkennen, dass mit der Zeit der Effekt der Steroidtherapie auf die Krankheitsaktivität abnimmt. Aus [46]**

Daraus folgten Untersuchungen zu anderen Therapieoptionen. In den 1990er Jahren wurde Sulfasalazin durch das weniger toxische Mesalazin (5-ASA) ersetzt und Budesonid hielt Einzug in die Crohn-Therapie.<sup>[42]</sup> Insbesondere bei milder Crohn-Ileitis wird orales Budesonid den systemischen Glukokortikosteroiden wegen der geringeren Nebenwirkungen vorgezogen. Nach erfolgreichen Studien mit dem Immunmodulator Methotrexat in den Jahren 1995 und 2000, erhielt auch dieses Medikament Einzug in die Crohn-Therapie.<sup>[42, 47]</sup> Etwa zur gleichen Zeit begann mit Infliximab 1998/1999 die Einführung einer neuen Medikamentengruppe: die Biologika. Dabei handelt es sich zunächst um monoklonale Antikörper, die gegen den Tumornekrosefaktor-alpha gerichtet sind. 2003 folgte mit Adalimumab ein weiterer anti-TNF-alpha-Antikörper.<sup>[42]</sup> Es folgten 2014 Vedolizumab, ein Integrin-Rezeptorantagonist gegen das  $\alpha 4\beta 7$ -Integrin, und 2017 Ustekinumab, ein Antikörper gegen IL-12 und IL-23.<sup>[30]</sup>

### 1.2.5. Biologika

In der Therapie des Morbus Crohn und zur Vermeidung einer dauerhaften Steroidtherapie spielten zunächst neben Azathioprin die anti-TNF-alpha Antikörper wie Infliximab und Adalimumab eine wichtige Rolle.<sup>[40]</sup>

#### 1.2.5.1. Herstellungsverfahren

Zur Herstellung monoklonaler Antikörper wird zunächst eine Zelllinie benötigt, die Antikörper sezerniert. Dafür werden Splenozyten von Mäusen genutzt, die zuvor mit einer Myelomzelllinie immunisiert wurden. Diese Hybridome sezernieren Antikörper, die an eine spezifische Region an dem Antigen binden, mit dem die Maus immunisiert wurde. Diese muralen Antikörper können jedoch häufiger Immunreaktionen im Menschen auslösen.<sup>[48]</sup>



Um dies zu reduzieren, wurde nach der Herstellung chimärer Antikörper gegen TNF-alpha (Infliximab) die Entwicklung humaner Antikörper (Adalimumab) auf den Weg gebracht.

#### 1.2.5.2. Indikation

Indiziert ist die Biologika-Therapie insbesondere bei entzündlichem steroidrefraktären, oder -abhängigen Verlauf, bei immunmodulatorrefraktärem Verlauf oder Unverträglichkeiten gegen diese Medikamentengruppen, ebenso wie bei komplex fistulierendem Crohn, ggf. auch in Kombination mit einer Operation.<sup>[40]</sup> Die Effektivität beim MC von Adalimumab und Infliximab scheint ähnlich zu sein. Bei Unverträglichkeitsreaktionen oder einem späteren Nicht-Ansprechen nach anfänglichen Ansprechen (sekundärer „loss of response“), bedingt durch eine Antikörperbildung auf eine der beiden Substanzen ist eine Anwendung des anderen anti-TNF-Antikörpers versuchsweise möglich.<sup>[49]</sup> Bei Patienten mit stenosierendem Verlauf, hier kann zusätzlich vor allem auch eine Operation erforderlich sein, mit akuten Infektionen oder Malignomen sollte die Indikation streng abgewogen werden.<sup>[40, 50]</sup>

#### 1.2.5.3. Unerwünschte Wirkungen

Zu den unerwünschten Wirkungen zählen unterschiedlich stark ausgeprägte Infusionsreaktionen, die entweder akut, z.B. als Infusionsreaktion auch mit anaphylaktischer Reaktion, oder zeitlich versetzt auftreten können.<sup>[51]</sup> Außerdem ist die Induktion von Auto-Antikörpern, das Entwickeln einer Herzinsuffizienz und maligner Erkrankungen wie Lymphome möglich.<sup>[52, 53]</sup> Gefürchtet ist die Aktivierung einer latenten Tuberkulose, da TNF-alpha eine wichtige Rolle in der Immunabwehr gegen Tuberkulose spielt.<sup>[52]</sup> Daher ist eine (latente) Tuberkulose vor Therapiebeginn unbedingt auszuschließen.<sup>[30]</sup> Insgesamt sind die anti-TNF-Antikörper jedoch relativ gut verträglich, benötigen aber eine konstante betreuende ärztliche Anbindung mit entsprechenden klinischen Kontrollen.<sup>[54]</sup>

### 1.3. Studien zur Erfassung der Medikamentensicherheit

Um Wirkungen und Nebenwirkungen von Medikamenten zu erfassen, werden Studien durchgeführt. Es gibt verschiedene Studiendesigns. Hauptsächlich unterscheidet man zwischen interventionellen (Zulassungsstudien nach dem AMG) und nicht-interventionellen Studien (Registerstudien zur Erfassung von potentiellen Nebenwirkungen nach der Zulassung).

### 1.3.1. Interventionelle Studien

Interventionelle Studien, auch klinische Prüfungen (nach AMG) genannt, werden vor allem zu Zulassungszwecken durchgeführt. Dafür werden meist zwei Gruppen von Probanden oder Patienten in einem kontrollierten Umfeld miteinander verglichen. Eine Gruppe erhält dabei eine bestimmte Therapie, die andere Gruppe (Kontrollgruppe) nicht. Hierbei werden Patienten gezielt ausgesucht, um Einfluss- und Störfaktoren zu reduzieren. Meist werden diese Studien randomisiert und doppel-blind durchgeführt (Phase II-III Studien).

### 1.3.2. Nicht-interventionelle Studien (NIS)

Den interventionellen Studien gegenüber stehen die Beobachtungsstudien oder nicht-interventionellen Studien.

Nicht-interventionelle Studien sind definiert als „Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben für seine Anwendung anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis“ (AMG, §4 Nr. 23). Es handelt sich also um Anwendungsbeobachtungen. Die Patienten werden im Vergleich zu den interventionellen Studien hierbei nicht nach Vorgabe eines Studienprotokolls behandelt, die Therapie erfolgt unter normalen Praxisbedingungen, sodass die Beobachtungen unter Alltagsbedingungen und nicht in einem eng kontrollierten Umfeld stattfinden. Durch das heterogene Patientenkollektiv können auch Einfluss- und Störfaktoren beobachtet werden, die man in klinischen Prüfungen durch verschiedene Ausschlusskriterien zu verhindern versucht.

#### 1.3.2.1. Registerstudien

Bei Registerstudien handelt es sich meist um prospektive, seltener auch retrospektive Erhebungen, in denen anonymisierte oder pseudonymisierte Daten, v.a. zu Nebenwirkungen und auch zur Diagnostik und Therapie einer Population in einem definierten Indikationsgebiet in einer Datenbank gesammelt werden. Die Analysen zielen meist auf die Evaluation von Therapienutzen, Lebensqualität, Therapiekosten und Arzneimittelsicherheit ab. Je nach Umfang werden zusätzlich Informationen zu spezifischen Therapieoptionen oder Krankheitszuständen dokumentiert.

Durch die Beobachtung vieler Patienten unter Alltagsbedingungen (Real World Evidence) lässt sich ermitteln, in wie weit sich die Ergebnisse vorangegangener klinischer Prüfungen auf die langfristige Routinebehandlung übertragen lassen.

Während im Rahmen von Zulassungsstudien eine bessere Kontrolle der Patienten möglich ist, bilden Registerstudien die realen Alltagssituationen („Real-World Situation“) ab, in denen die Patienten individuell behandelt werden können und eine Anpassung der Medikationsdosierung möglich ist. Auch das Patientenkollektiv unterscheidet sich. Registerstudien umfassen eine heterogene Gruppe an alltäglichen Patienten, während Zulassungsstudien meist ein bestimmtes, häufig morbideres und bereits langjährig vortherapiertes Patientenkollektiv einschließen.

## **1.4. BioCrohn**

Das „Biologica-Register bei Patienten mit Morbus Crohn in Deutschland“ (BioCrohn-Register) ist eine online Dokumentation von Morbus Crohn Patienten mit einer Biologika-Therapie. Es handelt sich hierbei um eine nicht-interventionelle, multizentrische nationale Studie in einem „Real World-Setting“. Seit 2008 wurden in 59 Zentren deutschlandweit Morbus Crohn-Patienten unter Biologika-Therapie prospektiv eingeschlossen. Zusätzlich erfolgte die Dokumentation von „Early-Disease-Patienten“ als Vergleichsgruppe (Erkrankungsdauer < 3 Jahre).

TNF-alpha-Blocker erfreuen sich in der Morbus Crohn-Therapie einer steigenden Nutzung, da ihre Wirksamkeit den Verlauf des Morbus Crohn positiv beeinflussen kann. Bislang gibt es wenige Studien, die die Arzneimittelsicherheit von TNF-alpha-Blockern untersuchen. Um möglichst viele, ggf. neu zu beobachtende Nebenwirkungen der Therapie zu erfassen, wurde das BioCrohn-Register vom Kompetenznetz Darmerkrankungen aufgelegt.

Es handelt sich hierbei um eine nicht-interventionelle Studie als prospektive Verlaufsbeobachtung der Biologika-Patienten mit Morbus Crohn. Die erhobenen Daten werden mit einer Gruppe von Morbus Crohn-Patienten in einem frühen Krankheitsstadium verglichen.

Nach Aufnahmedokumentation folgten prospektiv in jeweils sechsmonatigen Abständen weitere Verlaufsbeobachtungen über fünf Jahre.

### **1.4.1. Ziele**

Das Ziel der BioCrohn-Dokumentation ist die Erfassung und Erhebung verschiedener Daten, die den Verlauf und die Arzneimittelsicherheit einer TNF-alpha-Therapie, insbesondere zu Adalimumab und Infliximab, abbilden.

Zu diesem Zweck erfolgte eine Online-Dokumentation von TNF-alpha-Patienten in einem „Real World-Setting“ unter besonderer Berücksichtigung von Komplikationen und möglichen

Nebenwirkungen. Dazu gehörten die Erhebung schwerwiegender Nebenwirkungen unter der Biologika-Therapie (Tod, Tumor, Tuberkulose oder Nebenwirkungen, die eine stationäre Behandlung bedingen), aber auch eine Dokumentation des generellen Krankheitsverlaufes unter der Therapie und die Erhebung gesundheitsökonomischer Daten (Krankenhausaufenthalte, Arbeitsunfähigkeit, Therapiekosten, Lebensqualität).

Zusätzlich fand die Erhebung von Verlaufsdaten von Morbus Crohn-Patienten in einem frühen Erkrankungsstadium (<3 Jahre) statt, unter Berücksichtigung der Therapie und psychosozialer Beeinträchtigungen.

#### 1.4.2. Studiendesign

In den teilnehmenden Studienzentren, bestehend aus gastroenterologischen Fachpraxen, Krankenhaus- und Universitätsambulanzen, wurden Morbus Crohn Patienten unter einer Biologika-Therapie, damals vor allem anti-TNFs, über fünf Jahre prospektiv dokumentiert. Zeitgleich erfolgte eine Dokumentation von Patienten in frühem Krankheitsstadium (Erstdiagnose vor weniger als drei Jahren) als Kontrollgruppe.

Die Patientenrekrutierung für das BioCrohn-Register startete im September 2008 und dauerte bis Ende 2012 an. Die Dokumentation erfolgte in einem online-Dokumentationsbogen. Nach der ausführlichen Basisdokumentation erfolgte im Rahmen einer Längsschnittuntersuchung in halbjährlichen Abständen eine Verlaufsdokumentation.

Zusätzlich erfolgte im Rahmen dieser vorliegenden Arbeit eine weitergehende retrospektive Aufarbeitung und Dokumentation der Vorgeschichte der Patienten vor Baseline (Studienaufnahme in die BioCrohn Studie), um so zusätzliche Informationen auch insbesondere im Hinblick auf prognostische Kriterien zum Verlauf oder Therapieansprechen zu sammeln.

## 2. ZIELSETZUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, prädiktive Marker für ein Ansprechen auf eine Biologika-Therapie (anti-TNF-Therapie bei MC) zu identifizieren. Dabei finden insbesondere die Daten der Baseline Dokumentation Verwendung, die die Krankheitssituation zu Beginn der TNF-Therapie beschreiben. Weiterhin berücksichtigt werden die im Rahmen dieser vorliegenden Arbeit zusätzlich retrospektiv erhobenen Daten, die den Zeitraum der Erstdiagnose und des frühen Krankheitsverlaufes vor Studienaufnahme abbilden, um prädiktive Marker schon möglichst früh identifizieren zu können.

## **3. METHODEN**

### **3.1. BioCrohn Register**

#### 3.1.1. Studienplan

##### 3.1.1.1. Planung

Die Koordination und Durchführung der Dokumentation erfolgte durch das Kompetenznetz Darmerkrankungen. Die durch CED-Behandlungszentren deutschlandweit gesammelten Daten wurden in ein Online-Register eingepflegt. Neben dem hauptsächlichen Ziel, möglichst auch potentiell neue Nebenwirkungen einer Biologika-Therapie zu erfassen, fand eine Verlaufsbeobachtung über 5 Jahre statt.<sup>[55]</sup>

##### 3.1.1.2. Studiendesign

Ab Oktober 2008 erfolgte die prospektive Dokumentation von Morbus Crohn-Patienten unter einer Biologika-Therapie in einem Online-Register über fünf Jahre. Zeitgleich fand die Dokumentation einer potentiellen Kontrollgruppe statt. Diese bestand aus Patienten mit früher Morbus Crohn Erkrankung (Erstdiagnose < drei Jahren vor Studieneinschluss).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, prädiktive Marker für ein Ansprechen auf eine Biologika-Therapie (anti-TNF-Therapie bei MC) zu identifizieren. Hierzu werden anhand der Krankheitssituation in Monat 6 der BioCrohn-Studie die Biologika-naiven Patienten mit einer neuen anti-TNF-Therapie (Infliximab und Adalimumab) zwei Gruppen zugeordnet: Gruppe 1 befand sich zu diesem Zeitpunkt in steroidfreier Remission (HBI  $\leq$  4), während die zweite Gruppe keine steroidfreie Remission erreichte. Anschließend erfolgt eine vergleichende Analyse dieser beiden Gruppen. Dabei finden insbesondere die Daten der Baseline Dokumentation Verwendung, die die Krankheitssituation zu Beginn der TNF-Therapie beschreiben. Weiterhin berücksichtigt werden die im Rahmen dieser vorliegenden Arbeit zusätzlich retrospektiv erhobenen Daten, die den Zeitraum der Erstdiagnose und des frühen Krankheitsverlaufs vor Studienaufnahme abbilden, um prädiktive Marker schon möglichst früh identifizieren zu können.

##### 3.1.1.3. Einschlusskriterien der Patienten

Die eingeschlossenen Patienten sind alle an Morbus Crohn erkrankt, diagnostiziert nach den aktuellen DGVS-Leitlinien. Es handelte sich um zwei Subpopulationen: Morbus Crohn-Patienten mit einer Biologikatherapie, die entweder bei Rekrutierung gestartet wurde

(Adalimumab, Infliximab, Certolizumab, Golimumab, Vertolizumab) oder die ohne den Gebrauch eines zweiten vorherigen Biologikums weitergeführt und im Vorfeld gut dokumentiert wurde.

Die zweite Gruppe umfasste Morbus Crohn-Patienten mit frühem Verlauf, bei denen die Erstdiagnose bei Dokumentationsbeginn weniger als drei Jahre zurücklag ( $ED \leq 3$  J.).

#### 3.1.1.4. Auswahl der teilnehmenden Zentren

Die Studie wurde in 59 Klinikambulanzen oder gastroenterologischen Praxen mit CED-Expertise durchgeführt. 41 Praxen mit insgesamt 1086 und 18 Kliniken mit insgesamt 474 eingeschlossenen Patienten nahmen an der Studie teil.

Zentrum	Gesamt	G1 Humira Remicade	G2 Early Disease	Zentrum	Gesamt	G1 Humira Remicade	G2 Early Disease
Dr. Bokemeyer, Minden	192	89	103	Dr. Bündgens, Eschweiler	15	10	5
Dr. Helwig, Oldenburg	116	77	39	Dr. Walldorf, Uniklinikum Halle	14	6	8
Dres. Teich/Klugmann, Leipzig	111	45	66	Dr. Lütke, Koblenz	13	8	5
Dr. Schmidt, Uniklinikum Jena	105	51	54	Dr. Ross, Uniklinikum Münster	13	4	9
Dr. T. Krummenerl, Münster	78	47	31	Prof. Baumgart/Sturm, Charité CV	12	6	6
Dr. Rupf, Uniklinikum Mannheim	65	45	20	Dres. Behrens/Fachner/Steudel, Halle	12	7	5
Dres. Felten/Hartmann/Hüppe, Herne	51	38	13	Dr. Benten, Uniklinikum Eppendorf	11	6	5
Dres. Blaker/Keck, Hamburg	45	27	18	Dr. Schmidt-Heinevetter, Bochum	11	7	4
Dr. A. Krummenerl, KH MM Halle-Dolau	42	18	24	Prof. Dr. Schiefke, Leipzig	11	7	4
Dres. Halle/Hill, Hameln	40	14	26	Dr. König, Bautzen	10	7	3
Dr. Bastein, Köln	33	25	8	Dr. Rehbehn, Solingen	8	3	5
Dr. U. von Arnim, Universitätsklinikum Magdeburg	32	23	9	Dres. Block/Eisenbach, Leverkusen	7	1	6
Prof. Maaser, Städt. Klinikum Lüneburg	32	16	16	Prof. Raddatz, Uniklinikum Göttingen	7	3	4
Dr. Mross, Berlin	31	11	20	Dr. Bender, Köln	7	4	3
Dres. Schmidt-Lauber/Vonderach, Oldenburg	31	22	9	Dr. Schubert, Berlin	7	5	2
Dr. Trentmann, Bremen	31	21	10	Dr. Aschenbeck, Berlin	6	1	5
PD Dr. Büning, Charité CM	31	11	20	Dr. Bartner, Oldenburg	6	3	3
Dr. v. Arnauld, Hamburg	29	26	3	Dr. Tappe, Hamm	6	3	3
Dr. Erren, Münster	28	15	13	Dr. Matzat, Lehrte	5	3	2
Dres. Falk/Krause/Kuhn, Kassel	26	10	16	Dr. Kepper, Offenbach	5	4	1
PD. Dr. Mudter, Uniklinikum Erlangen	25	22	3	PD Dr. Pehl, KH Vilsbiburg	5	3	2
Prof. Dr. Siegmund, CBF	24	10	14	Dr. Müller-Ziehm, Hannover	4	2	2
Dr. Adami, Alzey	23	15	8	Dr. Holler, Leipzig	4	3	1
Prof. Schreiber, Uniklinikum Kiel	21	15	6	Dr. Toerner, Köln	3	1	2
Dr. Bredt, Bremervörde	20	8	12	Dr. Wintermeyer, Kiel	3	2	1
Prof. Seidler, MHH Hannover	18	11	7	Dr. Manok, Dingolfing	3	1	2
Dr. Moog, Kassel	18	14	4	Dr. Kasih, Eppingen	2	1	1
Dr. Preiss, Herne	17	6	11	Dr. Grosse, Potsdam	1	1	0
Dr. Börner, Mainz	17	17	0	PD Dr. Stephan Böhm, KKRH	1	1	0

Abb. 4: Teilnehmende Studienzentren und Rekrutierungsumfang

#### 3.1.1.5. Online-Register

Ab Oktober 2008 fand in den teilnehmenden Zentren die Dokumentation von Morbus Crohn-Patienten unter TNF-alpha-Therapie in einem prospektiven online-Register statt. Gleichzeitig

wurden als Kontrollgruppe Patienten mit kürzerem Krankheitsverlauf (Erstdiagnose < drei Jahre) eingeschlossen.

Die Dokumentation erfolgte auf online-Dokumentationsbögen. Nach der Basisdokumentation erfolgte halbjährlich eine Verlaufsdokumentation (Verlaufsdokumentation bis 5 Jahre). Zur Registrierung auftretender Nebenwirkungen diente ein spezieller „Adverse Events“-Dokumentationsbogen.

Zusätzlich wurden bei Baseline Biomaterialien (Serum und EDTA-Blut) für die weitere Untersuchung von klinischen Laborparametern und zur genetischen Charakterisierung gewonnen (ca. 85% der Patienten). Die Biomaterialien wurden in der Forschungsbiobank „Popgen“ des UKSH, Campus Kiel asserviert.

Die Basisdokumentation umfasste demographische Daten, Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Nikotinkonsum, Herkunftsland, anamnestische Daten (Erstdiagnose, Befallsmuster, EIM, Fisteln, Stenosen, Operationen), Medikamentenvorgeschichte (vorherige Therapien, Unverträglichkeiten), aktueller Krankheitsbefund (Beschwerdebild, HBI, Montreal-Wien-Klassifikation), aktuelle Medikation (aktuelle Medikation und Dosierung) und spezielle Patientenfragebögen (Krankheitsverlauf, soziale Beeinträchtigung, psychische Situation, ärztliche Betreuung, EQ-5D-3L, WPAI-CD).

Im Rahmen der Verlaufsdokumentation wurden Daten zum aktuellen Krankheitsbefund (Beschwerdebild, HBI, Montreal-Wien-Klassifikation), zur aktuellen Medikation und Patientenfragebögen zu Krankheitsverlauf, sozialer Beeinträchtigung, psychischer Situation, ärztlicher Betreuung und EQ-5D-3L sowie WPAI-CD erhoben.

Zur Erfassung unerwünschter Ereignisse (AE) oder schwerer unerwünschter Ereignisse (SAE) diente der spezielle AE/SAE-Meldebogen. Zu den SAEs gehören Tod, lebensbedrohliches Ereignis, Hospitalisierung, Verlängerung einer Hospitalisierung, Erbschaden, dauerhafte oder bedeutende Behinderung, Spontanabort, Schwangerschaftsabbruch und Erkrankungen, die eine ärztliche oder chirurgische Intervention erfordern, um Folgeschäden zu verhindern. Unerwünschte Ereignisse wurden nach Schweregrad eingeteilt in leicht (vorübergehend und nicht belastend), mäßig (beeinflusst alltägliche Aktivitäten und belastet den Patienten) und schwer (erhebliche Beeinträchtigung des Alltags, verursacht Arbeitsunfähigkeit oder ist

lebensbedrohlich). Zudem erfolgte eine Beurteilung des kausalen Zusammenhangs mit dem Arzneimittel.

#### 3.1.1.6. Datenerhebung

Die Dokumentation erfolgte prospektiv online im BioCrohn-Register auf einem zentralen Server. Nach Pseudonymisierung wurden die Daten übermittelt und ausgewertet. Die statistische Auswertung wurde auf Veranlassung des Kompetenznetz Darmerkrankungen durch die FORGA Software GmbH durchgeführt.

#### 3.1.2. Verlauf

Nach der zustimmenden Bewertung der Ethik-Kommission im September 2008 begann die Initiierung der Zentren und die Rekrutierung von Patienten. Die Rekrutierungsphase dauerte bis zum 31.12.2012. Bis zu diesem Zeitpunkt waren 1560 Patienten aus 59 teilnehmenden Studienzentren in die Studie eingeschlossen, davon 850 MC-Patienten mit einer Biologika-Therapie, davon 397 Patienten mit einer erstmaligen Biologika-Therapie (Biologika-naive Patienten) und 669 Early-Disease-Patienten (zusätzlich 41 Patienten mit frühem Studienabbruch, bzw. lost to Follow-up bis < 6 Monate). Die restlichen Patienten gehörten zu der Gruppe der Patienten mit schon vorherigen Biologika Therapien bei Start der neuen Biologika Therapie bei Baseline (Biologika-erfahrene Patienten) oder die Patienten wurden bei Baseline unter einer schon laufenden Biologika-Therapie eingeschlossen. Auch diese Patienten wurden jedoch ebenso insbesondere auch im Hinblick auf möglicherweise auftretende Nebenwirkungen weiter prospektiv beobachtet. Die prospektive Verlaufsdocumentation wurde in einer von fünf vorgenommenen Änderungen von drei auf fünf Jahre ausgeweitet (Amendment 1, April 2014). Damit endete die Studie am 31.12.2017 mit der 5-Jahre-Dokumentation des letzten Ende 2012 rekrutierten Patienten. Für Patienten, die an der letzten geplanten Kontrolle nach 60 Monaten teilnahmen, bestand die Möglichkeit einer Nachbeobachtung nach Studienende (Amendment 3, Februar 2015).

Ab August 2016 (Amendment 4) fand im Rahmen der vorliegenden Arbeit zusätzlich zur regulären Verlaufsdocumentation eine retrospektive Datenerhebung der Vorgeschichte vor Baseline statt.



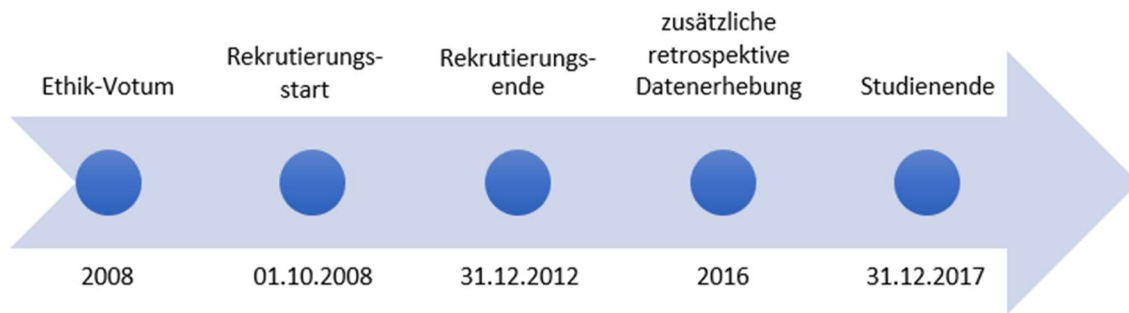


Abb. 5: BioCrohn Studie im zeitlichen Ablauf

## 3.2. Retrospektive Datenerhebung

Durch die regulären fünfjährigen Verlaufsdokumentationen sollten TNF-Therapie-Verläufe beobachtet und später analysiert werden. Um zusätzlich Aussagen treffen zu können, ob und in wie weit es prädiktive Faktoren beispielsweise für ein Ansprechen auf eine Biologika-Therapie oder für das Entwickeln von Nebenwirkungen unter der Therapie auch schon im sehr frühen Krankheitsverlauf gibt, fehlten jedoch teilweise Daten für den Zeitraum vor Studieneintritt. Seit 2016 fand daher zusätzlich (bei den Patienten, bei denen das in den Studienzentren möglich war) im Rahmen dieser Promotionsarbeit zusätzlich zu den regulären Verlaufsdokumentationen bei 937 Patienten eine retrospektive Datenerhebung der Vorgeschichte vor Baseline statt. Dafür dienten zwei Dokumentationsbögen „Datenerfassung bei Erstdiagnose“ und „Verlaufsbeurteilung – Erstdiagnose bis Baseline“ als Dokumentationshilfen. Hierbei wurden Daten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dokumentiert und der Verlauf bis zum Einschluss in die Studie zusätzlich dokumentiert.

### 3.2.1. Datenerfassung bei Erstdiagnose

Neben dem Zeitpunkt der Erstdiagnose gingen weitere Daten in die Dokumentation mit ein: HBI (bestehend aus Angaben zu Allgemeinbefinden und Bauchschmerzen, Anzahl ungeformter Stuhlgänge/Tag, abdominalen Resistenzen und Komplikationen), Montreal-Wien-Klassifikation, Raucherstatus, Laborwerte (CRP, Hb, Calprotectin), Initialtherapie und Verlauf.

### 3.2.2. Verlaufsbeurteilung – Erstdiagnose bis Baseline

In den Verlaufsbogen gingen sowohl Daten zur Therapie vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zur Baseline ein, als auch Daten zur Krankheitsaktivität, dem Krankheitsverlauf, zu operativen Interventionen und aufgetretenen Malignomen.

## 3.3. Statistische Analyse

Für die statistischen Analysen wurden die Daten der Basisvisite sowie der Verlaufsvisiten bis Monat 48 genutzt. Zusätzlich wurden für die speziellen Fragestellungen die Daten der retrospektiven Dokumentation zusätzlich verwendet.

### 3.3.1. Stand der Dokumentation und Ermittlung der Studienabbrecher

Zunächst wurde der Stand der Verlaufsdokumentation ermittelt. Dazu wurde untersucht, wie viele der 1560 eingeschlossenen Patienten an der Studie regulär teilnahmen und wie viele die Studie abbrachen oder nicht weiterverfolgt werden konnten.

Für die weiteren Analysen wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: Early-Disease- und TNF-alpha-naive-Patienten.

### 3.3.2. Definition der Early-Disease-Population

Die Early-Disease-Patienten hatten zum Zeitpunkt der Basisvisite eine Krankheitsdauer von weniger als drei Jahren. Sie wurden nochmals unterteilt insbesondere nach der Krankheitsdauer bis zur Erstdiagnose ( $\leq 3$  Monate und  $\leq 1$  Jahr) und dann zusätzlich nach Schweregrad des Krankheitsverlaufs. Definierende Charakteristika für den leichten Verlauf bestanden aus folgenden Kriterien: keine Operationen, Immunsuppressiva oder Biologika im Krankheitsverlauf bis zur Basisvisite und bis Monat 12 weder Operationen, Immunsuppressiva, Biologika oder eine Steroidtherapie von Monat 6-12.

### 3.3.3. Definition der TNF-alpha-Population

Bei der zweiten Gruppe handelte es sich um TNF-alpha-naive Patienten, die bei Start der Dokumentation das erste Mal eine Biologika-Therapie erhielten. Die Gruppe der TNF-alpha-naiven Patienten wurde nach dem Gesichtspunkt der steroidfreien Remission unterteilt. Dabei waren die Voraussetzungen einer Remission, dass der HBI  $< 5$  betrug und seit der vorigen Dokumentation keine oralen Glukokortikoide eingenommen worden waren. Zunächst wurde die gesamte Gruppe der TNF-alpha-naiven Patienten untersucht, nachfolgend erfolgte eine

gesonderte Analyse der Patienten mit einer Infliximab- und derjenigen mit einer Adalimumab-Therapie. Zusätzlich wurde der Verlauf der Patienten unter Adalimumab analysiert.

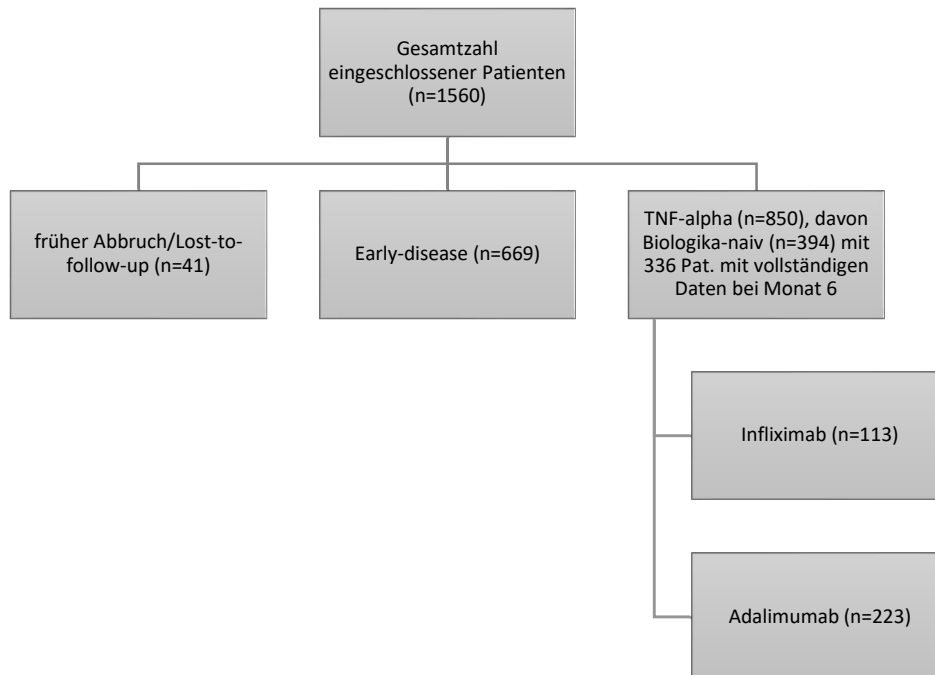


Abb. 6: Einteilung der eingeschlossenen Patienten in die BioCrohn Studie

### 3.4. Statistische Verfahren

#### 3.4.1. Early-Disease-Population

Zur statistischen Auswertung wurden die Statistikprogramme R und GraphPad Prism 7.0 verwendet. Zunächst wurde anhand der Daten der Basisvisite eine univariate Analyse zum Vergleich der Patienten mit leichtem und schwerem Verlauf durchgeführt. Dazu wurden allgemeine Daten (Geschlecht, Alter, Raucherstatus, BMI) und krankheitsspezifische Daten (Krankheitsdauer, Lokalisation des Befalls, Steroidbedarf, CRP, Fisteln, extraintestinale Manifestationen, perianale Erkrankungen, 5-ASA-Therapie, Montreal-Wien-Klassifikation) analysiert. Dafür wurde bei dichotomen Variablen der Fisher's Exakt Test oder bei kontinuierlichen Variablen der t-Test angewendet.

Zusätzlich wurden die den Schweregrad des Krankheitsverlaufs definierenden Variablen im Verlauf über 48 Monate untersucht.

### 3.4.2. TNF-alpha-Population

Auch bei der Gruppe der TNF-alpha-naiven Patienten wurde zunächst anhand der Daten der Basisvisite eine univariate Analyse durchgeführt. Hierbei wurden Patienten mit und ohne steroidfreie Remission miteinander verglichen. Allgemeine Daten (Geschlecht, Alter, BMI, Raucherstatus) und krankheitsspezifische Daten (Krankheitsdauer, Lokalisation des Befalls, Fisteln, extraintestinale Manifestationen, perianale Erkrankungen, Montreal-Wien-Klassifikation) gingen in die Analyse mit ein. Auch psychosoziale Faktoren wurden untersucht (WPAI-CD, EQ-5D-3L).

Dazu fand bei dichotomen Variablen der Fisher's Exakt Test oder bei kontinuierlichen Variablen der t-Test Verwendung. Als signifikant galt ein p-Wert  $< 0,05$ . Zusätzlich erfolgte die Bestimmung der Odds Ratio.

Weiterhin wurde die Gruppe der TNF-alpha-naiven Patienten unterteilt in Adalimumab-Patienten und Infliximab-Patienten. Auch hier wurde eine univariate Analyse durchgeführt, bei der die steroidfreie Remission den Unterschied definierte.

Durch die erfolgte retrospektive Datenerhebung wurden bei Patienten mit und ohne Erreichen einer Remission Faktoren aus dem frühen Krankheitsverlauf mittels Fisher's Exakt Test und t-Test ausgewertet, um frühe Prognosekriterien auf ein Ansprechen zu detektieren. Auch hier wurde die Odds Ratio bestimmt.

#### 3.4.2.1. Adalimumab-Subpopulation

Weiterhin wurde der Verlauf der Patienten mit einer Adalimumab-Therapie in einer Subpopulation untersucht. Zu diesem Zweck wurde der Therapieverlauf aller Patienten, die mit Adalimumab gestartet sind und über 24 Monate vollständig dokumentiert worden sind, betrachtet. Besonders wurde hierbei der Therapieverlauf im Hinblick auf die Gründe derjenigen Patienten beobachtet, die aus der Adalimumab-Therapie ausschieden.

## 4. ERGEBNISSE

### 4.1. BioCrohn

#### 4.1.1. Patientencharakteristika

Von den 1520 bei Baseline auswertbaren Patienten handelte es sich um 852 weibliche und 668 männliche Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 28,2 Jahren. 286 Patienten (18,7%) waren Raucher, 166 Ex-Raucher und 493 Nicht-Raucher. Die durchschnittliche Krankheitsdauer bei Einschluss in die Studie betrug 4,3 Jahre.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt (Tab. 2): Die Early-Disease-Patienten, deren Krankheitsbeginn innerhalb von 36 Monaten vor Baseline lag und die TNF-alpha-Patienten. Diese wurden im weiteren Verlauf in eine weitere Subpopulation unterteilt, die mit einer neuen anti-TNF-alpha-Therapie zu Beginn der Studie starteten oder unter einer schon laufenden anti-TNF-Therapie ohne vorherige Biologika-Therapie standen.

	Alle Patienten (n=1520)	Alle TNF-Patienten (n=850)	Alle ED-Patienten (n=670)
Geschlecht			
- Weiblich	852	483	369
- Männlich	668	367	301
Alter (Mean)	28,2 Jahre	25,4 Jahre	31,7 Jahre
BMI	24,7	25,0	24,2
Raucherstatus			
- Raucher	286	165	122
- Ex-Raucher	166	101	65
- Nicht-Raucher	493	244	251
Krankheitsdauer bei Baseline	4,3 Jahre	7,4 Jahre	0,5 Jahre

Tab. 2: Patientencharakteristika der gesamten BioCrohn-Population

#### 4.1.2. Verlauf

Die Gesamtzahl der in die Verlaufsdokumentation eingeschlossenen Patienten beträgt 1520. Eine Visitendokumentation bis Monat 48 fand bei 846 Patienten statt, dies entspricht einer Verlaufsdokumentation von 55,7% der ursprünglich eingeschlossenen Patienten über insgesamt 4 Jahre.

#### 4.1.3. Auswirkungen auf den Alltag bei Studieneinschluss

Die zusätzliche retrospektive Datenerfassung zum frühen Verlauf des Morbus Crohn vor Einschluss in die BioCrohn-Studie wurde, wo möglich, zusätzlich vorgenommen. Diese konnten in den Studienzentren bei 937 Patienten zusätzlich erhoben werden.

Dabei konnte der WPAI-CD bei 926 Patienten und der EQ-5D-3L bei 937 Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses erhoben werden, dargestellt in Tab. 3 und Tab. 4.

WPAI-CD	n=926 (%)
Bezahlte berufliche Tätigkeit	612 (66,09%)
Durchschnittliche prozentual gefehlte Stunden	
- Mean	12,52%
- 95%-KI	[10,07;14,97]
Auswirkung auf die Arbeit (0-10)	
- Mean	2,25
- 95%-KI	[2,01; 2,49]

Tab. 3: WPAI-CD zum Zeitpunkt Baseline

EQ-5D-3L	n=937 (%)
Allgemeine Tätigkeiten	
- Nicht in der Lage	14 (1,49%)
- Einige Probleme	273 (29,14%)
- Keine Probleme	627 (66,92%)
- Keine Angabe	23 (2,45%)
Angst/Depressionen	
- Extrem ängstlich	35 (3,74%)
- Mäßig ängstlich	288 (30,74%)
- Nicht ängstlich	586 (62,54%)
- Keine Angabe	28 (2,99%)

Tab. 4: EQ-5D-3L zum Zeitpunkt Baseline

Demnach gingen knapp zwei Drittel (66,09%) der Crohn-Patienten einer bezahlten Tätigkeit nach. Prozentual wurden durchschnittlich 12,52% (95%-KI [10,07; 14,97]) der Arbeitsstunden aufgrund der Morbus Crohn Erkrankung versäumt. Die Auswirkungen auf die Arbeit wurden auf einer Skala von 0-10, wobei 0 keiner Auswirkung und 10 völliger Hinderung entspricht, mit durchschnittlich 2,25 (95%-KI [2,01; 2,49]) angegeben.

Ebenfalls ca. zwei Drittel (66,92%) gaben an, keine Probleme bei der Ausführung allgemeiner Tätigkeiten zu haben, knapp 30% hatten hingegen einige Probleme (29,14%) oder waren gar nicht dazu in der Lage (1,49%). Mehr als ein Drittel der Patienten waren mäßig (30,74%) oder extrem ängstlich (3,74%), der Großteil (62,54%) fühlte sich aber nicht ängstlich.

## 4.2. Early-Disease-Subpopulation

Die Early Disease Kohorte besteht aus insgesamt 669 Patienten mit 546 Patienten mit einem Krankheitsbeginn innerhalb der letzten 12 Monate vor Einschluss in die Studie. Von diesen 546 Patienten mit einer ED < 12 Monate zurückliegend („Very early Disease“) handelte es sich um 300 weibliche und 246 männliche Patienten. Das Durchschnittsalter betrug 31,69 Jahre. Von den 394 Patienten, bei denen Informationen zum Raucherstatus vorlagen, handelt es sich um 101 Raucher, 63 Ex-Raucher und 230 Nicht-Raucher.

Mit 75,65% waren die meisten Patienten bei Erkrankungsbeginn zwischen 16 und 40 Jahre alt (A2 der Montreal-Wien-Klassifikation). 23,05% waren älter und 1,3% jünger.

Die häufigste Lokalisation bei Baseline war das Ileokolon (38,1%), gefolgt von Ileum (31,87%) und Kolon (28,02%). Bei 13,19% fand sich zusätzlich ein Befall des oberen Gastrointestinaltrakts.

Der Großteil der Patienten wies ein entzündliches Verhalten (78,39%) auf. Ein zusätzlicher perianaler Befall zeigte sich bei 6,41% der Patienten.

Charakteristika	Very-Early-Disease-Kohorte (ED<12 Monate) n=546 (%)
Geschlecht	
- Männlich	246 (45,05)
- Weiblich	300 (54,95)
Raucherstatus	angegeben bei 394
- Raucher	101 (25,63)
- Nicht-Raucher	230 (58,38)
- Ex-Raucher	63 (15,99)
Montreal-Wien-Klassifikation	
Alter	
- A1 (<16)	7 (1,28)
- A2 (16-40)	407 (74,54)
- A3 (>40)	124 (22,71)
Lokalisation	
- L1 (Ileum)	173 (31,87)
- L2 (Kolon)	152 (28,02)
- L3 (Ileokolon)	208 (38,1)
- L4 (oberer GIT)	72 (13,19)
Behavior	
- B1 (entzündlich)	428 (78,39)
- B2 (strikturierend)	48 (8,79)
- B3 (penetrierend/fistulierend)	53 (9,71)
- Zusätzlich p (perianaler Befall)	35 (6,41)

Tab. 5: Patienten- und Krankheitscharakteristika bei frühen Patienten der Very-Early-Disease-Kohorte (ED<12 Monate)

### 4.3. TNF-alpha Subpopulation

In die Studie eingeschlossen wurden 850 Patienten mit TNF-Therapie (Tab. 2). Im weiteren Verlauf werden zur besseren Vergleichbarkeit diejenigen Patienten beobachtet, die mit einer neuen, ersten anti-TNF-Therapie behandelt wurden. Die anderen TNF-Patienten wurden jedoch im Rahmen der BioCrohn-Studie weiterhin beobachtet, um Daten zur Arzneimittelsicherheit unter Alltagsbedingungen zu erheben.

### 4.4. TNF-alpha-naive Subpopulation

#### 4.4.1. Patientencharakteristika

Von den 397 in die Studie eingeschlossenen TNF-alpha-naiven Patienten, die bei Start der Dokumentation das erste Mal eine Biologika-Therapie erhielten, wurden 355 mindestens einmal im Verlauf bei Monat 6 dokumentiert. Weitere 19 Patienten entfielen, da bei ihnen kein kompletter HBI erhoben wurde, der hier für die Definition der Remission benötigt wird.

Die dann zu untersuchende Patientengruppe beinhaltet 336 Biologika-naive Morbus Crohn-Patienten, bei denen bei Monat 6 eine ausreichende Dokumentation vorlag, sodass diese im Folgenden im Hinblick auf die prognostischen Kriterien und die klinische Effektivität näher betrachtet werden soll. Davon waren 178 weiblich und 158 männlich. Das durchschnittliche Alter lag bei 26,5 Jahren, der durchschnittliche BMI bei 24,3. Es handelte sich um 63 aktive Raucher (23,4%), 38 ehemalige Raucher und 108 Nicht-Raucher. Bei 127 Patienten konnte keine Angabe zum Tabakkonsum gemacht werden.

223 Patienten erhielten eine Therapie mit Adalimumab (66,4%), 113 Patienten mit Infliximab (33,6%).

Patientencharakteristika	TNF-alpha-Patienten n=336 (%)
Geschlecht	
- Männlich	158 (47,02)
- Weiblich	178 (52,98)
Raucherstatus	angegeben bei 209
- Raucher	63 (30,14)
- Ehemalige Raucher	38 (18,18)
- Nicht-Raucher	108 (51,67)
Alter	26,49 Jahre
BMI	24,3

Tab. 6: Patientencharakteristika der kompletten Gruppe von TNF-alpha-naiven Patienten mit erster TNF-Therapie und ausreichender Folgedokumentation



#### 4.4.2. Krankheitscharakteristika und Montreal-Wien-Klassifikation

Die meisten der 336 Patienten, 246 (75%), erkrankten im mittleren Lebensalter an Morbus Crohn (A2 der Montreal-Wien-Klassifikation), 17% im höheren Alter (A3) und knapp 9% im jugendlichen Alter unter 16 Jahren (A1).

Während alleiniger Kolon- oder Ileumbefall bei jeweils einem Viertel der Patienten auftrat, waren fast die Hälfte der Patienten (48%) von einem kombinierten Befall betroffen. Ein zusätzlicher Befall des oberen Gastrointestinaltrakts fand sich bei 13% der Patienten.

Das vorherrschende Verhalten der Erkrankung („Behavior“) ist bei Baseline bei mehr als der Hälfte der Patienten entzündlicher Natur (54%), gefolgt von penetrierend/fistulierendem (25%) und strikturierendem Verhalten (21%). Ein zusätzlich perianaler Befall trat bei 14% der Patienten auf.

In der Vorgeschichte fanden sich operative Resektionen bei 30% der Patienten und Fisteln bei 16%. Das Vorliegen extraintestinaler Manifestationen lag bei knapp 15%.

Krankheitscharakteristika	TNF-alpha-Patienten (Biologika-naiv) n=336 (%)
Operative Resektionen	101 (30,06)
Fisteln	54 (16,07)
Extraintestinale Manifestationen	50 (14,88)
<b>Montreal-Wien-Klassifikation</b>	
<b>Alter</b>	
- A1 (<16)	28 (8,5)
- A2 (16-40)	246 (75,0)
- A3 (>40)	54 (16,5)
<b>Lokalisation</b>	
- L1 (Ileum)	85 (26,7)
- L2 (Kolon)	82 (25,7)
- L3 (Ileokolon)	152 (47,6)
- Zusätzlich L4 (oberer GIT)	44 (13,8)
<b>Behavior</b>	
- B1 (entzündlich)	174 (54,4)
- B2 (strikturierend)	67 (20,9)
- B3 (penetrierend/fistulierend)	79 (24,7)
- Zusätzlich p (perianaler Befall)	46 (14,4)

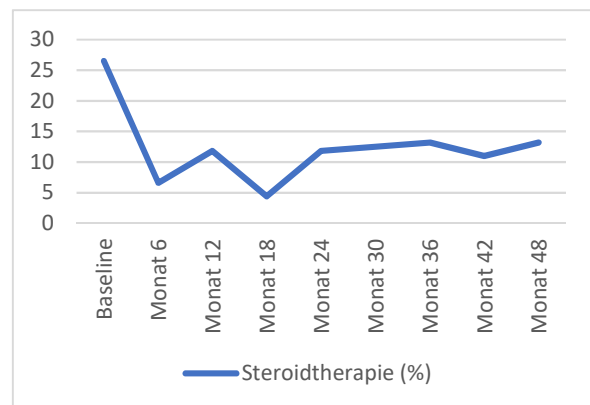
Tab. 7: Krankheitscharakteristika der TNF-alpha-naiven Patienten

#### 4.4.3. Steroidbedarf im Verlauf und anti-TNF-Behandlungsrealität

Betrachtet man den Steroidbedarf der TNF-alpha-naiven Patienten, die über 48 Monate lückenlos dokumentiert worden sind (n=136), erkennt man einen anfänglich starken Abfall unter der anti-TNF-alpha Therapie. Bei Baseline lag der Steroidbedarf noch bei 26,5%, fiel dann über die ersten 6 Monate jedoch auf 6,6%. Im weiteren Verlauf zeigt sich aber, dass es trotz der anti-TNF-Therapie noch weitere Probleme mit „unmet needs“ in der Therapie gibt, was sich in den gut 10% an Steroidgebrauch während der gesamten Beobachtungszeit von 48 Monaten zeigt (Abb. 67).

Zeitpunkt	Patienten mit Steroidtherapie n= 136 (%)
Baseline	36 (26,47)
Monat 6	43 (6)
Monat 12	36 (11,76)
Monat 18	30 (4,41)
Monat 24	33 (11,76)
Monat 30	17 (12,5)
Monat 36	18 (13,24)
Monat 42	15 (11,03)
Monat 48	18 (13,24)

**Tab. 8: Notwendige Steroidtherapie bei TNF-alpha-naiven Patienten im Verlauf über 48 Monate (136 TNF-Patienten mit lückenloser Dokumentation über 48 Monate)**



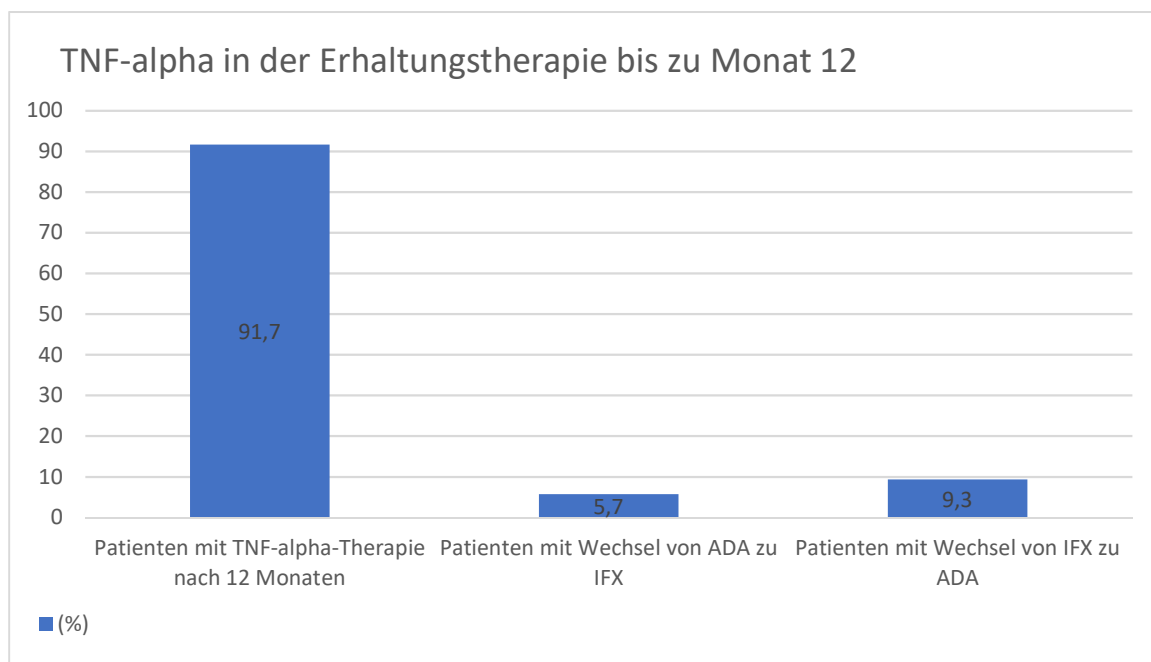
**Abb. 7: Notwendige Steroidtherapie bei TNF-alpha-naiven Patienten über 48 Monate (%)**

Bei 166 der 223 Adalimumab-Patienten konnte über 12 Monate die ADA-Dosis verfolgt werden. Der Großteil der Patienten (91,9%) erhielt eine ADA-Therapieeinleitung mit 160/80mg, mit dem Dosierungsschema 80/40 mg starteten nur 8,9% der Patienten. Eine Dosisescalation der ADA-Dosis von zunächst 40 mg ADA/alle 2 Wochen subcutan fand gegenüber den Erwartungen nur bei lediglich 13,4% der Patienten statt.

Betrachtet man dementsprechend den Infliximab-Verbrauch in Milligramm über die letzten 3 Monate der 130 dokumentierten Biologika-naiven Infliximab-Patienten bei Monat 6 und 12, so zeigen sich keine relevanten Unterschiede. Der durchschnittliche Verbrauch von Infliximab bei Monat 6 lag bei 858mg/3 Monaten und bei Monat 12 bei 860mg/3 Monaten. Auch hier zeigt sich also wie bei ADA gegenüber den Erwartungen keine relevante Tendenz zu einer

Dosiseskalation (Dosiserhöhung oder Dosisverkürzung). Möglicherweise bestünde hier noch eine Potenz zur Dosisanpassung ggf. mit Steigerung der therapeutischen Effektivität.

In der anti-TNF-alpha-Gruppe mit regelmäßig dokumentierten Visiten nach 6 und 12 Monaten (n=264) waren 91,7% dieser Patienten nach einem Jahr noch auf anti-TNF-alpha eingestellt. Nur 5,7% der Adalimumab-Patienten wechselten innerhalb dieses Jahres auf Infliximab und auch nur 9,3% der Infliximab-Patienten wechselten auf Adalimumab (Abb. 8). 76,8% der Patienten, die mit einem anti-TNF begannen, erhielten auch nach 12 Monaten noch die gleiche TNF-Therapie.



**Abb. 8: Verlauf der Anti-TNF-Medikation über 12 Monate.**

#### 4.4.4. Prognosefaktoren für eine steroidfreie Remission bei Monat 6 unter anti-TNF-alpha Antikörpern

Eine steroidfreie Remission bei Monat 6, definiert durch einen HBI  $<5$  und keine Steroidtherapie (keine oralen Glukokortikosteroide und auch kein orales Budesonid) bei Monat 6, fand sich nach sechs Monaten (Induktionstherapie und früher Verlauf) bei 225/336 anti-TNF-Patienten (66,96%). 111 Patienten (33,04%) erreichten keine steroidfreie Remission bei Monat 6.

#### 4.4.4.1. Einfluss der Patientencharakteristika bei Einleitung der anti-TNF-Therapie

Vergleicht man nun in der univariaten Analyse die Patientencharakteristika dieser beiden Gruppen miteinander (Tab. 9), finden sich bezüglich des Geschlechts keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,25$ ). Innerhalb des Patientenkollektivs in Remission finden sich 52% Männer, innerhalb desjenigen mit klinischer Aktivität 45,05%.

Allerdings waren die Patienten in Remission mit einem mittleren Alter von 25,19 Jahren signifikant jünger ( $p= 0,003$ ) als die Patienten ohne Remission mit durchschnittlich 29,14 Jahren.

Auch der BMI beider Gruppen unterscheidet sich signifikant voneinander ( $p=0,03$ ), wobei die Patienten mit klinischer Aktivität mit 25,4 einen durchschnittlich höheren BMI aufwiesen als die Patienten in Remission (23,8).

Demgegenüber unterscheidet sich das Rauchverhalten in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. In der Gruppe der Patienten in Remission, bei denen Daten zum Raucherstatus vorliegen, fanden sich 41 Raucher (28,47%), 26 ehemalige Raucher (18,06%) und 77 Nicht-Raucher (53,47%). Bei weiteren 81 Patienten wurde keine Angabe zum Rauchverhalten gemacht. In der Gruppe der Patienten mit klinischer Aktivität fanden sich 22 Raucher (33,85%), 12 ehemalige Raucher (18,46%) und 31 Nicht-Raucher (47,69%). Bei 46 Patienten wurde der Raucherstatus nicht erfasst.

Patientencharakteristika	Patienten in Remission n= 225 (%)	Patienten ohne Remission n= 111 (%)	p-Wert [OR]
Geschlecht			0,2474 [0,7566]
- Weiblich	108 (48)	61 (54,95)	
- Männlich	117 (52)	50 (45,05)	
Alter			0,002751
- Mean	25,19	29,14	
- 95%-KI	[12,0;50,5]	[12,4;51]	
BMI			0,0263
- Mean	23,76	25,4	
- 95%-KI	[16,3;33,4]	[16,9;42,1]	
Raucherstatus			0,515 [0,778]
- Raucher	41 (28,47)	22 (33,85)	
- Ex-Raucher	26 (18,06)	12 (18,46)	1,00 [0,973]
- Nicht-Raucher	77 (53,47)	31 (47,69)	0,458 [1,26]

Tab. 9: Unterschiede der Patientencharakteristika zwischen Patienten mit und ohne Remission

#### 4.4.4.2. Einfluss der Krankheitscharakteristika bei Einleitung der anti-TNF Therapie

Vergleicht man die Krankheitscharakteristika der Patienten mit und ohne Remission in der univariaten Analyse (Tab. 10), fand sich eine signifikant kürzere Krankheitsdauer bei den Patienten in Remission im Vergleich zu den Patienten ohne Remission (5,09 gegenüber 8,48 Jahren,  $p=0,001$ ). Hinsichtlich des Vorliegens von operativen Resektionen (30,92% gegenüber 35,24%) oder extraintestinalen Manifestationen (14,09% gegenüber 17,43%), waren keine signifikanten Unterschiede zu detektieren. Darüberhinaus hatten die Patienten mit einer fehlenden steroidfreien Remission einen signifikant höheren BMI (25,4 gegenüber 23,8,  $p=0,026$ ). Das Vorliegen von Fisteln war bei Patienten, die auf TNF nicht ansprachen, signifikant erhöht (24,51% im Gegensatz zu Patienten in Remission 13,3%;  $p=0,02$ ).

Betrachtet man die Komponenten der Montreal-Wien-Klassifikation, wies die Lokalisation keine signifikanten Unterschiede auf, dafür jedoch das Verhalten. Ein rein entzündliches Verhalten (B1) fand sich signifikant häufiger bei Patienten mit erreichter Remission (56%) als bei denjenigen mit persistierender klinischer Aktivität (43,24%,  $p=0,04$ ). Statistisch signifikant erwies sich auch die Altersverteilung. Patienten mit spätem Erkrankungsbeginn (A3) fanden sich signifikant häufiger unter Patienten ohne Remission ( $p=0,002$ ). Knapp ein Viertel der Patienten mit klinischer Aktivität gehörte der A3-Fraktion der Montreal-Wien-Klassifikation an, während es bei den Patienten in Remission nur 11,56% waren.

Krankheitscharakteristika	Patienten in Remission n=225 (%)	Patienten ohne Remission n=111 (%)	p-Wert [OR]
Krankheitsdauer			
- Mean	5,09 Jahre	8,48 Jahre	0,0009813
- 95%-KI	[0;26,2]	[0;29,8]	
Operative Resektionen			0,44 [0,8225]
- Ja	64 (30,92)	37 (35,24)	
- Nein	143 (69,08)	68 (64,76)	
Fisteln			0,016 [0,4726]
- Ja	29 (13,3)	25 (24,51)	
- Nein	189 (86,7)	77 (75,49)	
EIM			0,42 [0,7769]
- Ja	31 (14,09)	19 (17,43)	
- Nein	189 (85,91)	90 (82,57)	

Montreal-Wien-Klassifikation			
Alter			
- A1	23 (10,22)	5 (4,5)	0,093 [2,414]
- A2	172 (76,44)	74 (66,67)	0,067 [1,623]
- A3	26 (11,56)	28 (25,23)	0,0024 [0,387]
- Unbekannt	4 (1,78)	4 (3,6)	
Lokalisation			
- L1	54 (24,0)	31 (27,93)	0,505 [0,815]
- L2	59 (26,22)	23 (20,72)	0,284 [1,36]
- L3	105 (46,67)	47 (42,34)	0,486 [1,191]
- Unbekannt	7 (3,11)	10 (9,01)	
- Zusätzlich L4	30 (13,33)	14 (12,61)	1 [1,06]
Behavior			
- B1	126 (56,0)	48 (43,24)	0,037 [1,67]
- B2	41 (18,22)	26 (23,42)	0,31 [0,729]
- B3	50 (22,22)	29 (26,13)	0,494 [0,808]
- unbekannt	8 (3,56)	8 (7,21)	
Perianaler Befall	26 (11,56)	20 (18,02)	0,129 [0,595]

Tab. 10: Unterschiede der Krankheitscharakteristika zwischen Patienten mit und ohne Remission

Als signifikante Parameter bei Einleitung einer anti-TNF-Therapie für eine steroidfreie Remission bei Monat 6 finden sich jetzt folgende Parameter, die für ein Ansprechen sprechen:

- jüngeres Alter bei Therapiebeginn
- geringeres Gewicht bei Therapiebeginn
- kürzere Krankheitsdauer bei Therapiebeginn
- das Fehlen von perianalen Fisteln
- ein nicht höheres Alter bei Erstdiagnose (Alter bei ED nicht > 40 J.)
- ein Fehlen eines strikturierenden/fistulierenden Verlaufes

Diese Parameter wurden dann in eine multivariate Analyse einbezogen. In der multivariaten Analyse als signifikant für prädiktive Marker im Hinblick auf ein Ansprechen der TNF-Therapie verblieben dann die folgenden Parameter:

- jüngeres Alter bei Therapiebeginn (p=0.000309)
- kürzere Krankheitsdauer bei Therapiebeginn (p=0.000138)
- das Fehlen von perianalen Fisteln (p=0.022222)

Die anderen in der univariaten Analyse signifikanten Parameter waren multivariat nicht weiter signifikant.

#### 4.4.4.3. Erweiterte zusätzliche retrospektive Datenerhebung zur Vorgeschichte

Zu 190 der 397 gesamten TNF-alpha-naiven Patienten konnten zusätzlich retrospektiv Daten zum frühen Krankheitsverlauf auch bei Erstdiagnose und der Zeit vor Studieneintritt erhoben werden. Zusätzlich wurden auch die psychosozialen Komponenten mittels WPAI-CD und EQ-5D-3L untersucht. Bei 161 dieser 190 Patienten lagen in der BioCrohn Datenbank ausreichend Informationen vor, um eine steroidfreie Remission in Monat sechs der späteren Biologika Therapie innerhalb der BioCrohn-Studie ab Baseline beurteilen zu können. Diese 161 Patienten mit zusätzlicher vor Ort Datenerhebung im Studienzentrum zum Phänotyp bei Erstdiagnose wurden dann, es handelt sich hier um eine Teilmenge der 336 Biologika-naiven Patienten mit einer neuen anti-TNF-Therapie (wie oben dargestellt), in zwei Gruppen unterteilt, Patienten mit und ohne Remission, und miteinander verglichen, um zusätzlich Informationen zu möglichen Prognosekriterien einer später notwendigen neuen Biologika Therapie schon im Hinblick auf den Phänotyp bei Diagnosestellung beschreiben zu können (Tab. 11).

##### 4.4.4.3.1. Retrospektive Datenerhebung zur Vorgeschichte: Erstdiagnose und früher Krankheitsverlauf und Prognosekriterien bei Diagnosestellung für den Erfolg einer späteren anti-TNF Therapie

Der Großteil der Patienten war zu Krankheitsbeginn (Zeitpunkt der Erstdiagnose) zwischen 17 und 40 Jahre alt (A2 der Montreal-Wien-Klassifikation; 76,84%), etwa 13% der Patienten war jünger als 17, 10% der Patienten älter als 40 Jahre. Mit 41% war das Ileokolon die am häufigsten betroffene Lokalisation. Ein isolierter Ileum- oder Kolonbefall trat bei jeweils knapp 29% der Patienten auf. Bei 14,21% bestand zusätzlich noch ein Befall des oberen Gastrointestinaltrakts. Das Verhalten des Crohn war bei der Mehrzahl der Patienten (70,43%) von rein inflammatorischer Natur. In 11,29% der Fälle fand sich bei Erstdiagnose schon ein strikturierender Crohn, in 18,28% ein penetrierend/fistulierender Verlauf. Ein perianaler Befall trat bei 12,9% der Patienten auf.

1/3 der Patienten waren Raucher, 2/3 rauchten nicht. 14% der Patienten haben einen erstgradigen Verwandten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung.

Im Zeitraum von der Erstdiagnose bis zu den ersten drei Monaten danach traten bei 28,18 % der TNF-alpha-naiven Patienten extraintestinale Manifestationen oder andere Komplikationen auf. Die häufigsten EIM waren hierbei die Arthralgie (14%), gefolgt von Abszessen (7%) und Fisteln (5%).

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose litten 68,61% der Patienten an mittleren bis starken Bauchschmerzen, 26,16% an leichten und nur 5,23% waren schmerzfrei. Die Anzahl der flüssigen Stuhlgänge pro Tag betrug durchschnittlich 4,9 (95%-KI [4,2;5,6]).

Bei 47 Patienten lagen Laborwerte vom Zeitpunkt der Erstdiagnose vor. Der durchschnittliche Hb bei Erstdiagnose lag bei 12,59 g/dl (95%-KI [12,06;13,39]). Innerhalb der ersten 8 Wochen kam es bei 68,09% der Patienten zu einem Hb-Anstieg und bei 29,79% der Patienten zu einem Hb-Abfall, sodass der durchschnittliche Hb nach 8 Wochen um 0,42 auf 13,01 (95%-KI [12,63; 13,39]) anstieg.

Innerhalb der ersten drei Monate nach Diagnosestellung fand bei 11,59% der Patienten eine durch Crohn bedingte Operation statt.

Retrospektiv zusätzlich erhobene Daten bei Erstdiagnose	TNF-naive Patienten n=190 (%)	In Remission n=112 (%)	Nicht in Remission n=49 (%)	p-Wert [OR]
<b>Montreal-Wien-Klassifikation</b>				
<b>Alter</b>				
- A1	24 (12,63)	17 (15,18)	3 (6,12)	0,127 [2,744]
- A2	146 (76,84)	89 (79,46)	36 (73,47)	0,416 [0,416]
- A3	20 (10,53)	6 (5,36)	10 (20,41)	0,008 [0,221]
<b>Lokalisation</b>				
- L1	56 (29,47)	30 (26,79)	15 (30,61)	0,703 [0,829]
- L2	55 (28,95)	36 (32,14)	10 (20,41)	0,184 [1,847]
- L3	78 (41,05)	45 (40,18)	24 (48,98)	0,306 [0,7]
- L4	27 (14,21)	18 (16,07)	5 (10,2)	0,464 [1,685]
<b>Behavior</b>				
- B1	131 (70,43)	83 (74,77)	29 (59,18)	0,065 [1,974]
- B2	21 (11,29)	10 (8,93)	7 (14,29)	0,403 [0,588]
- B3	34 (18,28)	18 (16,07)	11 (22,45)	0,375 [0,662]
- p	24 (12,9)	13 (11,61)	6 (12,24)	1,000 [0,941]
<b>EIM</b>	51 (28,18)	26 (23,85)	15 (33,33)	0,235 [0,627]
- Arthralgie	26 (14,44)	14 (12,96)	8 (17,78)	0,455 [0,689]
- Iritis	5 (2,78)	2 (1,85)	3 (6,67)	0,152 [0,264]
- Orale Aphthen	6 (3,31)	3 (2,78)	2 (4,44)	0,631 [0,614]
- Abszess	14 (7,73)	7 (6,48)	3 (6,67)	1,000 [0,97]
- Fisteln	10 (5,52)	5 (4,63)	3 (6,67)	0,694 [0,68]
- Erythema nodosum	9 (5)	7 (6,54)	0	0,105
<b>Verwandte 1. Grades mit CED</b>	23 (13,69)	12 (11,76)	5 (10,87)	1,000 [1,093]
<b>Bauchschmerzen</b>				
- Keine	9 (5,23)	7 (6,6)	2 (4,76)	1,000 [1,414]
- Leicht	45 (26,16)	24 (22,64)	13 (30,95)	0,300 [0,653]

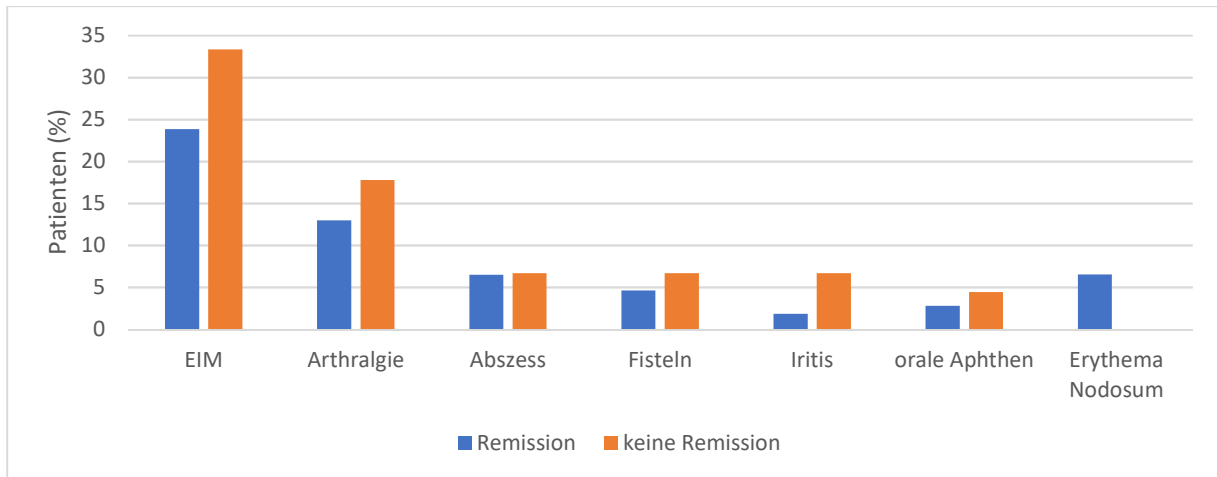


- Mittel	90 (52,33)	63 (59,43)	17 (40,48)	0,045 [2,155]
- Stark	28 (16,28)	12 (11,32)	10 (23,81)	0,072 [0,409]
Anzahl flüssiger Stühle/d	4,9 [4,2;5,6]	5,38 [4,6;6,2]	7,65 [6,8;8,5]	0,0102
Hb (g/dl)				
- Bei ED	12,6 [12,1;13,1]	12,29 [11,62;12,96]	13,3 [12,39;14,21]	0,9511
- Nach 8 Wochen	13,0 [12,6; 13,4]	12,7 [11,8;12,8]	13,4 [12,7;14,1]	0,5947
- Hb-Anstieg	32 (68,09)	21 (65,6)	7 (70)	1 [0,818]
- Hb-Abfall	14 (29,79)	10 (31,2)	3 (30)	1 [1,061]
Raucherstatus bei ED				0,528 [0,765]
- Raucher	46 (33,33)	27 (32,14)	13 (38,24)	
- Nicht-Raucher	92 (66,66)	57 (67,86)	21 (61,76)	
OP innerhalb von 3 Monaten nach ED	19 (11,59)	11 (10,89)	6 (14,63)	0,573 [0,713]

**Tab. 11: Unterschiede zwischen TNF-alpha-naiven Patienten in Remission oder mit klinischer Aktivität im Hinblick auf retrospektiv erhobene Daten bei Erstdiagnose und frühem Krankheitsverlauf**

Vergleicht man nun die Patienten mit und ohne Remission miteinander, fällt hinsichtlich der Montreal-Wien-Klassifikation auf, dass dort signifikant mehr Patienten mit der Klassifikation A3 in Remission kamen, also bei Erstdiagnose über 40 Jahre alt waren ( $p=0,01$ ). Im Hinblick auf die Lokalisation fand sich der isolierte Kolonbefall zwar häufiger bei den Patienten in Remission als bei denen ohne Remission (32% gegenüber 20%), allerdings erwies sich dies als statistisch nicht signifikant ( $p=0,18$ ). Auch im Verhalten der Erkrankung fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Obwohl sich numerisch ein entzündlicher Verlauf (B1) auch hier bei den Patienten in Remission (74,77%) häufiger zeigte als bei denen ohne Remission (59,14%), war dies statistisch nicht signifikant ( $p=0,07$ ).

Ein Drittel der Patienten mit klinisch aktivem Crohn zeigte vor oder bei Erstdiagnose extraintestinale Manifestationen (Tab 11), bei den Patienten mit einer späteren Remission unter der TNF-Therapie ist es nur knapp ein Viertel. Nur das Erythema nodosum trat bei diesen Patienten häufiger auf (Abb. 9). Auch dieser Unterschied war zwar numerisch unterschiedlich, aber statistisch ebenfalls nicht signifikant.



**Abb. 9: Auftreten extraintestinaler Manifestationen bei Erstdiagnose bei den später bei Baseline behandelten TNF-alpha-naiven Patienten mit und ohne Remission**

Die Patienten mit Remission gaben bei Erstdiagnose signifikant häufiger mittelstarke Bauchschmerzen an ( $p=0,045$ ), mehr als die Hälfte ordneten die Schmerzintensität bei Baseline als mittelstark ein. Die Patienten ohne Remission gaben häufiger leichte oder starke Bauchschmerzen an, allerdings war der Unterschied hier nicht signifikant ( $p=0,65$ ;  $p=0,41$ ). Sie litten jedoch an signifikant mehr flüssigen Stuhlgängen pro Tag (7,65) als die Patienten in Remission (5,38;  $p=0,01$ ).

Der Hb lag bei den Patienten mit Remission im Durchschnitt sowohl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, als auch 8 Wochen danach niedriger, wenngleich nicht statistisch signifikant ( $p=0,95$  und  $0,59$ ), verhielt sich aber innerhalb beider Gruppen ähnlich. Ein Hb-Abfall fand sich bei 31,2 bzw. 30% der Patienten, ein Hb-Anstieg bei 65,6 bzw. 70%.

Die Anzahl der Raucher und Nicht-Raucher unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. Ebenso fand sich kein signifikanter Unterschied im Vorliegen einer Operation innerhalb der ersten drei Monate nach Erstdiagnose.

Als signifikant in unserer zusätzlichen retrospektiven Erhebung der Patientendaten bei Erstdiagnose in den Studienzentren vor Ort für das prognostische Gewicht der Vorhersage der Remission unter einer späteren Biologika-Therapie zeigten sich folgende klinisch auswertbaren Parameter im Hinblick auf ein Ansprechen der Therapie:

- jüngeres Alter bei Erstdiagnose (Alter A3: >40 Jahre bei Erstdiagnose prognostisch ungünstig)
- geringere Stuhlfrequenz bei Erstdiagnose
- häufigere mittelgradige abdominelle Schmerzen bei Erstdiagnose

#### 4.4.4.3.2. Einfluss auf Quality of Life (QoL): Arbeit und Alltag

Knapp zwei Drittel der 190/397 TNF-alpha-naiven Patienten mit diesbezüglichen vollständigen Angaben waren bei Einleitung der Biologika-Therapie (Baseline) in bezahlter Arbeit tätig. Durchschnittlich versäumten sie 5,8 Arbeitsstunden pro Woche aufgrund ihrer Crohn-Erkrankung, 3,03 Arbeitsstunden wegen anderer Ursachen. Pro Woche wurden durchschnittlich 27,58 Stunden tatsächlich gearbeitet. Die subjektive Einschätzung der Auswirkung auf die Arbeit auf einer Skala von 0-10 wurde mit durchschnittlich 2,45 angegeben, die Auswirkung auf den Alltag im Allgemeinen mit 2,59.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mithilfe des EQ-5D-3L genauer untersucht. Die Mobilität betreffend, gaben 82,54% der Patienten an, keine Probleme zu haben. 17,46% gaben Einschränkungen an. Auch hatte die Mehrheit der Patienten (97,34%) keine Probleme, für sich selbst zu sorgen. Lediglich 2,66% räumten einige Probleme ein. Die Einschränkungen bei allgemeinen Tätigkeiten betrafen mehr Patienten. Zwei Drittel der Patienten fühlten sich bei der Ausführung allgemeiner Tätigkeiten, Freizeitaktivitäten oder im Arbeitsalltag ungehindert, fast ein Drittel der Patienten hatte jedoch einige Probleme (30,65%) oder war gar nicht in der Lage dazu (1,61%). Im Hinblick auf körperliche Einschränkungen und Schmerzen, gaben mehr als die Hälfte der Patienten an, mäßige (45,74%) oder sogar extreme Schmerzen (7,98%) zu haben. 46,28% der Patienten waren schmerzfrei. Betrachtet man die Auswirkungen auf die psychische Situation, verneinte der Großteil der Patienten, ängstlich oder niedergeschlagen zu sein (68,85%). Fast ein Viertel der Patienten gab aber mäßige Angst und Niedergeschlagenheit an, bei 6,56% der Patienten bestand extreme Angst oder Deprimiertheit. Der durchschnittliche Wert des subjektiven Gesundheitsempfindens auf einer visuellen Analogskala von 0-100 lag bei 71,24 (95%-KI [67,9;74,6]). Dabei gaben ein Fünftel der Patienten einen Wert  $\leq 50$  an, fühlten sich in ihrer Gesundheit also um mindestens die Hälfte eingeschränkt. Mehr als ein Viertel der Patienten (26,55%) geben hingegen mit einem Wert  $\geq 90$  nur eine minimal empfundene Gesundheitseinschränkung an.

	TNF-naive Patienten n=190 (%)	In Remission n=112 (%)	Klinisch aktiv n=49 (%)	p-Wert [OR]
WPAI – Arbeit				
- Arbeitstätig	128 (67,37)	78 (69,64)	30 (61,22)	0,362 [1,453]
- MC-bedingte Fehlzeiten	5,8 [3,6;8] 3,03 [1,5;4,6]	5,37 [2,47;8,27] 3,19 [1,2;5,18]	3,62 2,69 [0;5,71]	0,502

- Fehlzeiten aufgrund anderer Ursachen	27,58	28,71	30,56	
- Tatsächlich gearbeitete Stunden	[24,3;30,9]	[24,8;32,7]	[23,3;37,8]	0,65
- Auswirkung auf Arbeit (0-10)	2,45 [1,9;3,1]	1,93 [1,2;2,7]	2,73 [1,8;3,7]	0,243
Auswirkung auf tägliche Aktivitäten (0 – 10)	2,59 [2,1;3,1]	2,1 [1,5;2,7]	3,46 [2,6; 4,4]	0,015
EQ-5D-3L				
Bewegung				0,023 [0,361]
- Einige Probleme	33 (17,46)	14 (12,61)	14 (28,57)	
- Keine Probleme	156 (82,54)	97 (87,39)	35 (71,43)	
um sich selbst sorgen				1 [1,306]
- Einige Probleme	5 (2,66)	3 (2,7)	1 (2,1)	
- Keine Probleme	183 (97,34)	108 (97,3)	47 (97,9)	
Allgemeine Tätigkeiten				
- Nicht in der Lage	3 (1,61)	3 (2,75)	0	0,554
- Einige Probleme	57 (30,65)	26 (23,85)	16 (33,33)	0,243 [0,627]
- Keine Probleme	126 (67,74)	80 (73,39)	32 (66,67)	0,445 [1,379]
Schmerzen				
- Keine Schmerzen	87 (46,28)	60 (54,05)	14 (29,17)	0,005 [2,857]
- Mäßige Schmerzen	86 (45,74)	45 (40,54)	28 (58,33)	0,056 [0,487]
- Extreme Schmerzen	15 (7,98)	6 (5,41)	6 (12,5)	0,187 [0,4]
Angst/Niedergeschlagenheit				
- Nicht ängstlich	126 (68,85)	79 (73,15)	30 (63,83)	0,256 [1,544]
- Mäßig ängstlich	45 (24,59)	24 (22,22)	14 (29,79)	0,318 [0,674]
- Extrem ängstlich	12 (6,56)	5 (4,63)	3 (6,38)	0,699 [0,712]
Subjektives Gesundheitsempfinden (0-100)	71,24 [67,9;74,6]	76,41 [72,3;80,52]	62,76 [56,04;69,48]	0,5145

Tab. 12: WPAI-CD und EQ-5D-3L zu Studienbeginn bei TNF-alpha-naiven Patienten, unterteilt nach dem Erreichen einer steroidfreien Remission in Monat 6.

Vergleicht man hier die Patienten mit und ohne erreichte Remission unter der eingeleiteten Biologika-Therapie, gaben die Patienten ohne erreichte Remission zu Monat 6 schon bei Baseline eine signifikant höhere Auswirkung der Erkrankung auf ihre täglichen Aktivitäten an ( $p=0,02$ ). Während die Patienten mit Remission diese mit durchschnittlich 2,1 auf einer Skala von 0-10 beurteilten, gaben Patienten mit klinisch aktivem Crohn einen durchschnittlichen Wert von 3,46 an.

Die Auswirkungen auf den Beruf, krankheitsbedingte Fehlzeiten und tatsächlich gearbeitete Stunden unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander.

Betrachtet man nun die Auswirkungen auf die Mobilität, äußerten Patienten mit klinischer Aktivität signifikant mehr Probleme und Einschränkungen. Mit 28,57% waren es mehr als doppelt so viele Patienten, die hier über einige Probleme klagten als bei den Patienten mit Remission (12,61%,  $p=0,02$ ).

Keine signifikanten Unterschiede lagen vor bei der Beurteilung der eigenen Fähigkeit, sich um sich selbst sorgen zu können oder der Einschränkung bei allgemeinen Tätigkeiten. Auch im Hinblick auf Angst, Depressivität oder Niedergeschlagenheit wiesen beide Gruppen keine signifikanten Unterschiede schon bei Baseline auf.

Betrachtet man die beiden Gruppen im Hinblick auf ihre Angaben zu Ängstlichkeit und dem subjektiven Gesundheitsempfinden nach 6 Monaten, fallen auch hier deutliche Unterschiede auf. Während sich bei den Patienten in Remission die Ängstlichkeit von 26,8% (extrem oder mäßig ängstlich) auf 22,2% reduziert und sich das subjektive Gesundheitsempfinden von 76,41 auf 84,98 steigert, verhält sich dies bei der Gruppe ohne Remission entgegengesetzt. Hier steigt die Ängstlichkeit von 33,4% auf 52,2% an und das subjektive Gesundheitsempfinden sinkt leicht von 62,76 auf 62,22 ab.

Mehr als die Hälfte der Patienten mit Remission gab an, keine Schmerzen zu haben. Bei den Patienten mit klinischer Aktivität waren es mit nicht einmal 30% signifikant weniger ( $p=0,01$ ). Auch das subjektive Gesundheitsempfinden wurde von Patienten mit Remission auf einer Skala von 0 bis 100 mit 76,41 bei Therapiebeginn als numerisch besser angegeben als von denen ohne spätere Remission unter anti-TNF mit 62,76. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

#### 4.4.4.4. Adalimumab-Patienten

Betrachtet man ausschließlich die TNF-alpha-naiven Patienten, die zu Studienbeginn mit einer Adalimumab-Therapie starteten, erreichten von diesen 223 Patienten 67,26% nach 6 Monaten eine steroidfreie Remission.

In der univariaten Analyse wurden nun Geschlecht, Alter, Raucherstatus, Krankheitsdauer und Montreal-Wien-Klassifikation, sowie stattgefunden operative Resektionen, aufgetretene EIM und Fisteln auf signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Remission untersucht (Tab. 13).

Dabei wiesen die Patienten mit dem Erreichen einer Remission mit durchschnittlich 25,21 Jahren ein signifikant jüngeres Alter auf als die Patienten ohne Remission, die mit 28,93 Jahren älter waren ( $p=0,02$ ). Ebenso war die mittlere Krankheitsdauer mit 5,5 Jahren signifikant niedriger als bei Patienten mit klinischer Aktivität mit 9,38 Jahren ( $p=0,01$ ). Auch hier befanden sich Patienten mit Krankheitsbeginn im höheren Alter (A3 der Montreal-Wien-Klassifikation) signifikant häufiger ohne Remission ( $p=0,02$ ).

Alle sonstigen Variablen zeigten keine signifikanten Unterschiede.

	ADA-Patienten in Remission n=150 (%)	ADA-Patienten ohne Remission n=73 (%)	p-Wert [OR]
Geschlecht			0,392 [1,292]
- Männlich	69 (46,0)	29 (39,73)	
- Weiblich	81 (54,0)	44 (60,27)	
Alter			0,0194
- Mean	25,21	28,93	
- 95%-KI	[12,7;51,4]	[12,5;51]	
Raucherstatus			0,676 [1,249]
- Raucher	26 (32,91)	11 (28,21)	
- Nichtraucher	45 (56,96)	20 (51,28)	0,694 [1,257]
- Ex-Raucher	8 (10,13)	8 (20,51)	0,154 [0,437]
Krankheitsdauer			0,0052
- Mean	5,5	9,38	
- 95%-KI	[0;26,8]	[0;31,8]	
OP			0,06 [0,548]
- Ja	38 (18,45)	29 (41,43)	
- Nein	98 (72,06)	41 (58,57)	
Fisteln			0,171 [0,539]
- Ja	14 (9,72)	11 (16,67)	
- Nein	130 (90,28)	55 (83,33)	
EIM			0,564 [0,761]
- Ja	23 (15,75)	14 (19,72)	
- Nein	123 (84,25)	57 (80,28)	
Montreal-Wien-Klassifikation			
Alter			
- A1	12 (8,0)	1 (1,37)	0,065 [6,261]
- A2	114 (76,0)	49 (67,12)	0,198 [1,551]
- A3	20 (13,33)	20 (27,4)	0,015 [0,408]
Lokalisation			
- L1	40 (26,67)	21 (28,77)	0,751 [0,9]
- L2	36 (24,0)	15 (20,55)	0,614 [1,221]
- L3	68 (45,33)	30 (41,1)	0,569 [1,189]
- L4	19 (12,67)	7 (9,59)	0,657 [1,368]
Behavior			
- B1	86 (57,33)	33 (45,21)	0,115 [1,629]
- B2	25 (16,67)	18 (24,66)	0,205 [0,611]
- B3	31 (20,67)	16 (21,92)	0,862 [0,928]
- p	12 (8,0)	3 (4,11)	0,396 [2,029]

Tab. 13: Remission und Nicht-Remission bei TNF-naiven Patienten nach Adalimumab-Therapie

Zusammengefasst finden sich für die alleinige Betrachtung von Adalimumab in der Therapie Biologika-naiver Patienten sehr ähnliche Parameter als signifikante Prognosekriterien für das Erreichen einer steroidfreien Remission wie in der multivariaten Analyse der Gesamtgruppe:

- jüngeres Alter
- kürzere Krankheitsdauer
- nicht A3 in der Montreal-Wien-Klassifikation (Alter bei ED > 40 J.)

#### 4.4.4.5. Infliximab-Patienten

Von 113 TNF-alpha-naiven Patienten, die zu Beginn der Studie mit einer Infliximab-Therapie starteten, erreichten 66,37% nach 6 Monaten eine steroidfreie Remission.

Ebenso wie bei den Adalimumab-Patienten, wurden auch hier mittels univariater Analyse signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne erreichte Remission gesucht.

Hier fand sich, evtl. auch bedingt durch die kleinere Fallzahl gegenüber den Adalimumab Patienten, nur beim zusätzlichen perianalen Befall in der Montreal-Wien-Klassifikation ein signifikanter Unterschied ( $p=0,007$ ). Patienten ohne Remission wiesen mit 44,74% signifikant häufiger einen perianalen Befall auf als die Patienten mit Remission, bei denen eine perianale Beteiligung nur in 18,67% der Fälle auftrat ( $p=0,01$ ). Andere signifikante Unterschiede konnten nicht detektiert werden, wenngleich auch hier, wie bei dem vorbeschriebenen Adalimumab-Kollektiv, die Patienten mit klinischer Aktivität durchschnittlich älter waren, eine längere Krankheitsdauer aufwiesen und häufiger unter Fisteln litten. Auch erkrankten sie häufiger erst im späteren Lebensalter (A3 der Montreal-Wien-Klassifikation).

	IFX-Patienten in Remission n=75 (%)	IFX-Patienten ohne Remission n=38 (%)	p-Wert [OR]
Geschlecht			0,843 [0,877]
- Männlich	39 (52,0)	21 (55,26)	
- Weiblich	36 (48,0)	17 (44,74)	
Alter			0,065
- Mean	25,16	29,54	
- 95%-KI	[10,9;47,6]	[13,7;50,8]	
Raucherstatus			
- Raucher	15 (26,32)	11 (42,31)	0,202 [0,487]
- Nichtraucher	32 (56,14)	11 (42,31)	0,344 [1,745]
- Ex-Raucher	10 (17,54)	4 (15,38)	1,000 [1,17]
Krankheitsdauer			0,072
- Mean	4,3	6,78	
- 95%-KI	[0;19,1]	[0;20,6]	
OP			0,188 [1,95]
- Ja	26 (36,62)	8 (22,86)	
- Nein	45 (63,38)	27 (77,14)	
Fisteln			0,064 [0,4]

- Ja	15 (20,27)	14 (38,89)	
- Nein	59 (79,73)	22 (61,11)	
<b>EIM</b>			0,76 [0,8]
- Ja	8 (10,81)	5 (13,16)	
- nein	66 (89,19)	33 (86,84%)	
<b>Montreal-Wien-Klassifikation</b>			
<b>Alter</b>			
- A1	11 (14,67)	4 (10,53)	0,77 [1,461]
- A2	58 (77,33)	25 (65,79)	0,259 [1,774]
- A3	6 (8,0)	8 (21,05)	0,068 [0,326]
<b>Lokalisation</b>			
- L1	14 (18,67)	10 (26,32)	0,466 [0,643]
- L2	23 (30,67)	8 (21,05)	0,373 [1,66]
- L3	37 (49,33)	17 (44,74)	0,693 [1,203]
- L4	11 (14,67)	7 (18,42)	0,598 [0,761]
<b>Behavior</b>			
- B1	40 (53,33)	15 (39,47)	0,232 [1,752]
- B2	16 (21,33)	8 (21,05)	1,000 [1,017]
- B3	19 (25,33)	13 (34,21)	0,379 [0,653]
- p	14 (18,67)	17 (44,74)	0,007 [0,284]

Tab. 14: Remission und Nicht-Remission bei TNF-naiven Patienten nach Infliximab-Therapie

#### 4.4.4.6 Zusammenfassung der klinischen Wirksamkeit im Vergleich

Im Folgenden soll zusammenfassend die klinische Wirksamkeit der anti-TNF-Therapie bei Biologika-naiven Patienten zu Monat 6 und zusätzlich auch die Wirksamkeit in den Untergruppen der Therapie mit Adalimumab und Infliximab dargestellt werden:

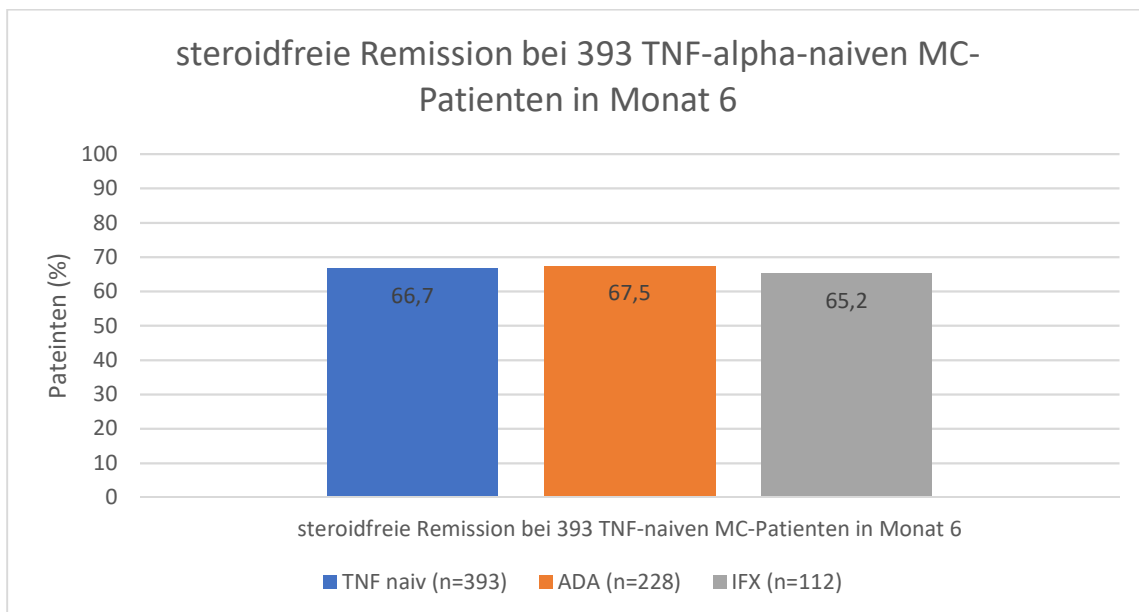


Abb. 10: Klinische Wirksamkeit von anti-TNF zu Monat 6 bei Biologika-naiven Patienten



Betrachtet man die steroidfreien Remissionsraten der TNF-alpha-naiven Morbus Crohn Patienten in Monat 6, weisen 66,7% der Gesamtgruppe eine steroidfreie Remission auf. Betrachtet man die Untergruppen, erreichen 67,5% der Adalimumab-Patienten und 65,2% der Infliximab-Patienten eine steroidfreie Remission.

#### 4.4.5. Langzeitverlauf unter einer Adalimumab-Therapie

Die Therapieverläufe von den 160 Patienten mit einer neuen Adalimumab-Therapie bei Biologika-naiven MC-Patienten und einer kompletten Dokumentation über weitere 24 Monate wurden hier näher betrachtet bezüglich der weiteren Therapie im Verlauf (Abb. 11 und Abb. 12). 109 Patienten wurden über 24 Monate wohl als Zeichen einer zufriedenstellenden Einstellung durchgehend auf Adalimumab weiter behandelt. Bei 51 Patienten fand innerhalb von 24 Monaten eine Therapieumstellung statt.

Nach 6 Monaten erhielten 149 Patienten weiterhin Adalimumab, 3 wechselten zu Infliximab und weitere 8 erhielten keine TNF-alpha-Medikation mehr. Von diesen 8 Patienten benötigten 4 keine TNF-alpha-Medikation aufgrund ausreichender Remission, bei 2 Patienten kam es wegen unerwünschter Nebenwirkungen und bei weiteren 2 Patienten wegen Wirkverlust zum Ausscheiden aus der TNF-Therapie.

Im weiteren Verlauf erhielten nach 12 Monaten 133 Patienten Adalimumab, 7 Infliximab und 20 keine TNF-alpha-Medikation. Nach 18 Monaten erhielten 130 Patienten eine Therapie mit Adalimumab, 7 Patienten eine Infliximab-Therapie und 23 keine TNF-alpha-Medikation.

Nach 24 Monaten waren von den 160 Patienten, die unter Adalimumab-Therapie gestartet sind, 120 Patienten noch oder wieder auf Adalimumab (75%) eingestellt, 15 Patienten auf Infliximab (9,37%) und 25 Patienten gänzlich ohne TNF-alpha-Therapie (15,63%).

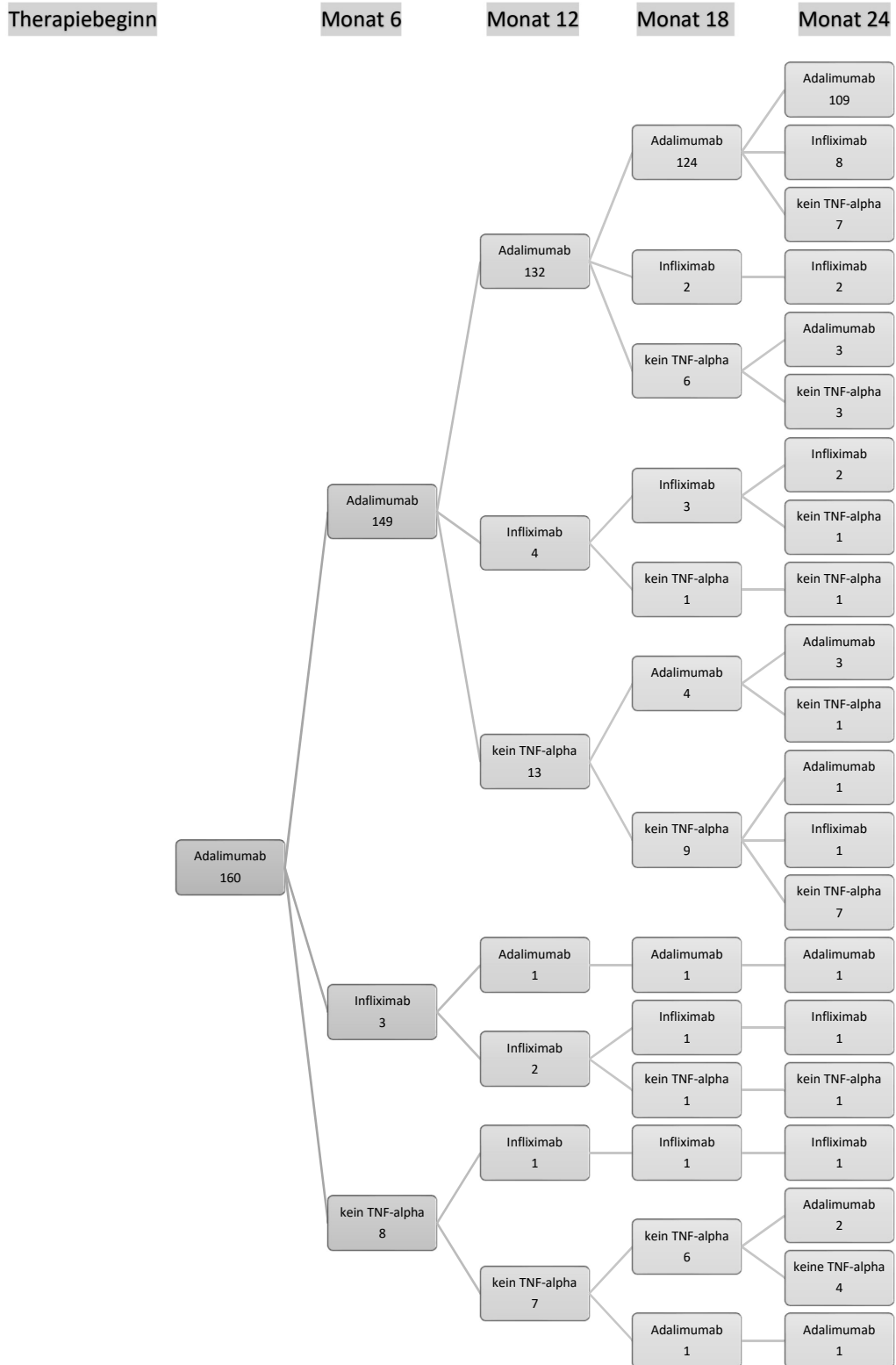
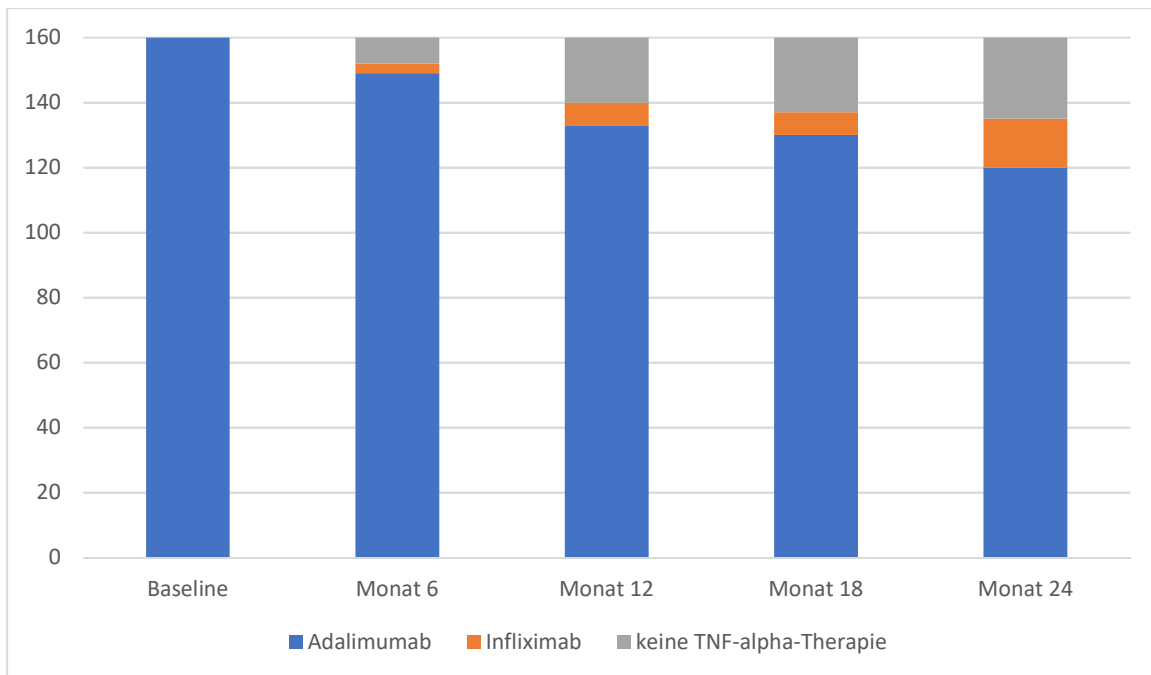


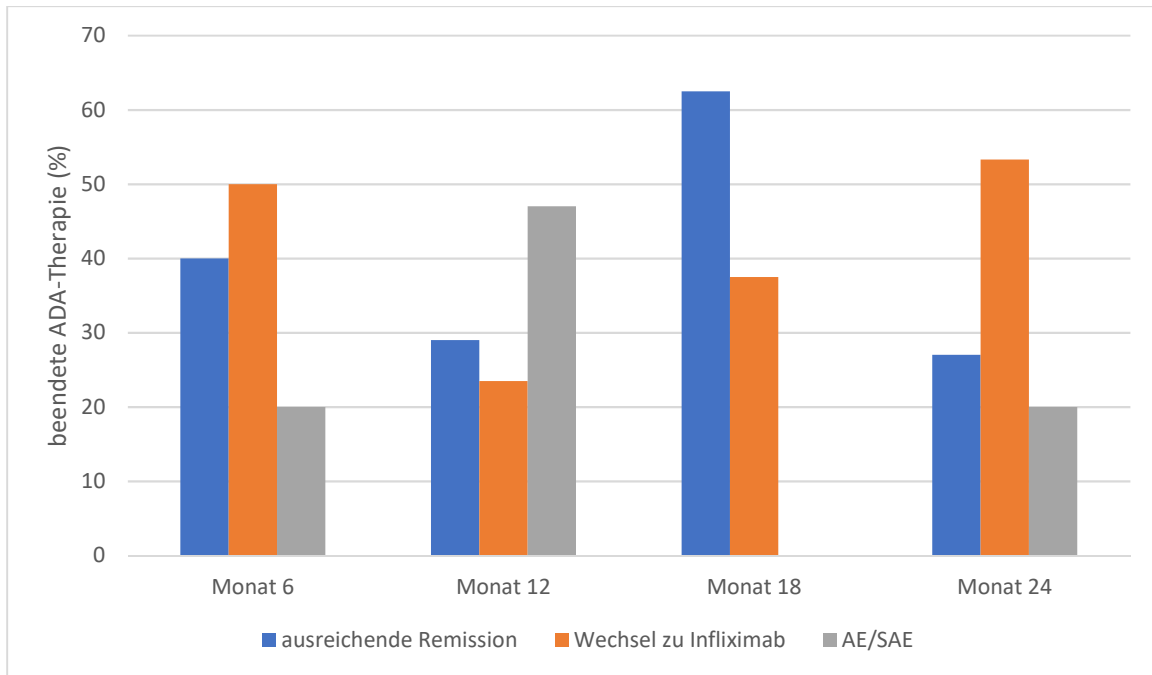
Abb. 11: Verlauf der 160 Patienten mit einer neuen Adalimumab-Therapie bei Biologika-naiven MC-Patienten nach 6, 12, 18 und 24 Monaten. Angegeben ist jeweils die Anzahl der Patienten unter Adalimumab-, Infliximab- oder ohne TNF-alpha-Therapie



**Abb. 12: Verlauf der TNF-alpha-Medikation bei Adalimumab-Patienten über 24 Monate**

Von 28 Patienten, bei denen die TNF-alpha-Therapie bis zum 18. Monat beendet wurde, wurde bei 12 Patienten im weiteren Verlauf eine TNF-alpha-Therapie später wiederaufgenommen. 15 Patienten blieben nach 24 Monaten ohne Biologika-Therapie. Bei 8 dieser 15 Patienten wurde die Biologika-Therapie aufgrund ausreichender Remission („Exit-Strategie“) und bei 5 Patienten aufgrund aufgetretener unerwünschter Ereignisse beendet. Bei einem Patienten wurde die Therapie nach Wirkverlust abgesetzt (zu einem Patienten fehlen die entsprechenden Informationen).

Betrachtet man die Patienten, die innerhalb der ersten 24 Monate der Studie aus der Adalimumab-Therapie ausschieden (Abb. 13), kann man diese in drei Hauptgruppen unterteilen: Diejenigen, die aufgrund ausreichender und anhaltender Remission keine weitere TNF-Therapie benötigten („Exit-Strategie“ oder Patientenwunsch), diejenigen, die wegen aufgetretener AE oder SAE die Therapie beendeten und diejenigen, die zu Infliximab wechselten. Letzteres war zumeist durch eine nicht ausreichende Wirkung (z.B. sekundärer Wirkungsverlust) von Adalimumab begründet, in einigen Fällen auch durch aufgetretene unerwünschte Ereignisse unter Adalimumab.



**Abb. 13: Gründe für das Ausscheiden aus der Adalimumab-Therapie über 24 Monate (Mehrfachnennungen sind möglich)**

Über die beobachteten 24 Monate hinweg, erfolgte eine Therapiebeendigung von Adalimumab in 25 % der Fälle, z.B. aufgrund aufgetretener Ereignisse. Dabei fanden sich überwiegend Hauterscheinungen wie Ekzeme, Dermatitis und psoriasiforme Veränderungen, allerdings auch schwerere Ereignisse wie akute myeloische Leukämie (AML), Rektum-Karzinom und schwere Pneumonie. Unerwünschte Ereignisse traten vor allem innerhalb des ersten Jahres unter Adalimumab-Therapie auf.

Ein Wechsel zu Infliximab wurde bei 50% der ausscheidenden Patienten in Monat 6 beobachtet. Dies waren Patienten, die schon zu Beginn der Therapie nicht ausreichend auf Adalimumab reagierten. Ab Monat 12, wo 23,5% der ausscheidenden Patienten zu Infliximab wechselten, stieg der Anteil der Patienten mit sekundären Wirkungsverlust kontinuierlich wieder an, sodass in Monat 24 wieder der Großteil der Patienten ihre Therapie wegen Wirkverlust beenden.

Eine ausreichende Remission findet sich als Beendigungsgrund bei durchschnittlich 40% der Patienten bei deutlich schwankenden Anteilen zwischen 27 bis 62,5%.

## 5. DISKUSSION

Biologika, deren Wirkmechanismus gegen den Tumornekrosefaktor-alpha gerichtet ist, sind aus der Therapie des Morbus Crohn nicht mehr wegzudenken. Um Sicherheit und Wirksamkeit von Infliximab und Adalimumab unter Real-World Bedingungen zu überprüfen, wurde die BioCrohn-Studie als deutschlandweite Registerstudie eingerichtet.

### 5.1. Steroidfreie Remission durch TNF-alpha-Therapie

In der BioCrohn-Studie werden Morbus Crohn Patienten über mehrere Jahre prospektiv beobachtet. 6 Monate nach Beginn einer neuen TNF-alpha-Therapie befanden sich 66,96% der beobachteten Patienten in steroidfreier Remission. Diese steroidfreie Remissionsrate ist unter Real-World Bedingungen deutlich höher als die Raten in den klinischen Zulassungsstudien sowohl von Infliximab als auch von Adalimumab.<sup>[56, 57]</sup>

Von den 113 TNF-alpha-naiven Patienten, die die BioCrohn-Studie mit einer Infliximab-Therapie starteten, erreichten 66,37% nach 6 Monaten eine steroidfreie Remission. Dies entspricht einer deutlich höheren steroidfreien Remissionsrate als in der Zulassungsstudie ACCENT I oder in SONIC.<sup>[56, 57]</sup>

In der ACCENT I Studie (A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long Term Treatment Regimen) wurden Patienten mit moderat bis schwergradig aktivem Crohn nach einmaliger Infliximab-Gabe auf klinisches Ansprechen untersucht und daraufhin doppelblind randomisiert und im Hinblick auf die Remissionserhaltung analysiert. Dabei zeigten sich nach 30 Wochen bei 38,9-45,5% der Responder eine klinische Remission, bei 31,0-36,8% eine steroidfreie Remission. Hierbei ist zu beachten, dass diese Remissionsraten sich nur auf diejenigen Patienten beziehen, die initial schon auf die Infliximab-Therapie ansprachen, sodass die Gesamtremission auch unter der Berücksichtigung aller Patienten in der Induktionsphase und Erhaltungstherapie je nach Dosis von Infliximab bei 17-23% noch deutlich niedriger liegt.<sup>[57, 58]</sup>

Auch in der SONIC Studie (Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn's Disease) wurden Crohn-Patienten mit moderat bis schwergradig aktivem Morbus Crohn untersucht. Hierbei handelte es sich um Biologika- und Immunsuppressiva-naive Patienten. In der Studie wurde die Wirksamkeit von AZA-Monotherapie, Infliximab-Monotherapie und Infliximab-AZA-Kombinationstherapie miteinander verglichen. 44,4% der Infliximab-Monotherapie-Patienten erreichten nach 26 Wochen eine steroidfreie klinische

Remission. Die steroidfreie Remissionsrate der Patienten mit Kombinationstherapie lag bei 56,8%.<sup>[56]</sup>

Sowohl ACCENT I als auch SONIC zeigen eine deutlich effektive Wirksamkeit von Infliximab im Vergleich zu Placebo mit deutlich überlegeneren Remissionsraten. Die Infliximab-Patienten der BioCrohn-Studie zeigen allerdings unter Real-World Bedingungen mit 66,37% steroidfreier Remission nach 6 Monaten noch einmal höhere steroidfreie Remissionsraten, was sicherlich durch die besondere Auswahl der Patienten in kontrollierten Studien bedingt ist und somit die höheren Ansprechraten in dem Real-World Setting der BioCrohn-Studie erklärt..

Nicht nur bei der Infliximab-Therapie, auch bei den Adalimumab-Patienten zeigt sich ein ähnliches Bild. Die TNF-alpha-naiven Adalimumab-Patienten der BioCrohn-Studie zeigten nach 6 Monaten eine steroidfreie Remissionsrate von 67,26%. Diese ist ebenfalls deutlich höher als in vorangegangenen Zulassungsstudien, wie z.B. der CHARM-Studie (Crohn's trial of the fully Human antibody Adalimumab for Remission Maintenance).<sup>[59]</sup> Dort wurden nach 26 Wochen steroidfreie Remissionsraten von 30-35% erreicht. In dieser Studie wurden Patienten mit moderatem bis schweren Morbus Crohn zweimalig mit Adalimumab behandelt und nach initialem Ansprechen randomisiert und doppelt-blind aufgeteilt, um Remissionserhaltung durch Adalimumab zu untersuchen. Nach 26 Wochen wurden klinische Remissionsraten von 40-47% erreicht, steroidfreie Remissionsraten von 30-35%.<sup>[59]</sup> Analog zu der ACCENT I- Studie wurde die Remissionserhaltung auch hier nur bei denjenigen Patienten beschrieben, die initial auf Adalimumab ansprachen, sodass auch hier die eigentlichen steroidfreien Remissionsraten auf das Gesamtkollektiv betrachtet je nach Dosis mit 24-27 %<sup>[57, 58]</sup> deutlich niedriger liegen. Demgegenüber ist in der BioCrohn-Studie die steroidfreie Remissionsrate mit 67,26% unter Real-World Bedingungen deutlich höher.

Mögliche Erklärungen für die deutlich höheren Remissionsraten sowohl der Infliximab- als auch der Adalimumab-Patienten der BioCrohn-Studie im Vergleich zu den vorangegangenen Zulassungsstudien Studie wie ACCENT I, oder CHARM sind u.a. neben einem verschiedenen Studiendesign und einer unterschiedlichen Patientenauswahl auch abweichende definierende Kriterien in diesem Register unter Real-World Bedingungen.

Während ACCENT I, SONIC und CHARM interventionelle Studien sind, zählt die BioCrohn-Studie zu den nicht-interventionellen Beobachtungsstudien. Somit folgt die Behandlung der Patienten nicht einem festgelegten Studienschema, sondern den Notwendigkeiten unter

alltäglichen Bedingungen. Eine einheitliche Therapie findet nicht statt, stattdessen erfolgen individuelle, patientenbezogene Therapieanpassungen je nach Bedarf.

Zudem unterscheidet sich das beobachtete Patientenkollektiv. In Zulassungsstudien wie ACCENT I und CHARM werden nicht die alltäglichen Patienten eingeschlossen, sondern vor allem komplexere Patienten, die bereits einige frustrane Therapieversuche hinter sich haben. Patienten mit einer Crohn-Erkrankung, die vergleichsweise leicht beherrschbar ist, werden meist konservativ behandelt. In der Bio-Crohn-Studie werden alle Patienten beobachtet, besonders natürlich dann auch Patienten mit leichterer Crohn-Erkrankung. Als „Real-World“-Observationsstudie ist es das Ziel der BioCrohn-Studie, mit dem eingeschlossenen Patientenkollektiv einen Querschnitt durch die Morbus Crohn Erkrankten abzubilden. Dadurch finden sich innerhalb des Patientenkollektivs größere Unterschiede sowohl zwischen der Krankheitsaktivität und -ausprägung aber auch Komorbiditäten betreffend.

Ein weiterer Unterschied zu ACCENT I, SONIC und CHARM ist die Definition der Remission. Während diese Studien dazu den CDAI-Wert nutzen, und eine klinische Remission als CDAI <150 definieren, wird in der BioCrohn-Studie der HBI genutzt und eine klinische Remission ab HBI <5 festgelegt. Vermeire et al. kamen 2010 zu dem Ergebnis, dass HBI und CDAI miteinander korrelieren und der HBI als vereinfachter CDAI angenommen werden kann. So korrelierte ein HBI  $\leq 4$  mit einem CDAI <150.<sup>[60]</sup> Demnach sollte die Benutzung von CDAI oder HBI keine relevante Rolle im Hinblick auf die Remissionsraten spielen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich in der „Real World-Situation“ mit etwa 66 % deutlich höhere steroidfreie Remissionsraten zu Monat 6 fanden, als die in den Zulassungsstudien zu finden war. Dies war aber auch wegen der unterschiedlichen Patientenklientelen in den verschiedenen Kohorten zu erwarten und dies bildet auch die Grundlage für immer häufigere erfolgreiche Anwendung von anti-TNF-alpha Antikörpern bei Patienten mit steroidabhängigem Verlauf oder einem Versagen auf die konservative Therapie unter Praxisbedingungen.

## 5.2. Prädiktive Faktoren für das Ansprechen auf eine anti-TNF-alpha Therapie

Wenngleich die Ansprechraten auf die anti-TNF-Therapie relativ hoch sind, gibt es dennoch einige Patienten, die kein entsprechendes Ansprechen zeigen. Um potentielle unerwünschte

Nebenwirkungen, aber auch zusätzliche hohe Kosten zu vermeiden, ist die Identifizierung von prädiktiven Faktoren für das Ansprechen auf eine anti-TNF Therapie relevant. Dazu erfolgte die Analyse der BioCrohn-Patienten mit und ohne steroidfreie Remission nach erstmaliger TNF-Therapie. Verschiedene Untersuchungen von klinischen, epidemiologischen und pathophysiologischen Faktoren fanden bereits seit der Einführung von Infliximab als ersten für MC zugelassenen TNF-alpha-Antagonisten und später auch zu Adalimumab statt.

In der BioCrohn-Studie finden sich in der univariaten und multivariaten Untersuchung bei den TNF-naiven Patienten mit erster TNF-Therapie als prädiktive Marker für das Erreichen einer steroidfreien Remission bei Monat 6 die folgenden Parameter, zunächst in der univariaten Analyse:

- jüngeres Alter bei Therapiebeginn
- geringeres Gewicht bei Therapiebeginn
- kürzere Krankheitsdauer bei Therapiebeginn
- das Fehlen von perianalen Fisteln
- ein nicht höheres Alter bei Erstdiagnose (Alter bei ED nicht > 40 J.)
- ein Fehlen eines strikturierenden/fistulierenden Verlaufes

Diese Parameter wurden dann in eine multivariate Analyse einbezogen. Auch signifikant in der multivariaten Analyse für ein Ansprechen der TNF-Therapie fanden sich die folgenden Parameter:

- jüngeres Alter bei Therapiebeginn
- kürzere Krankheitsdauer bei Therapiebeginn
- das Fehlen von perianalen Fisteln

Im Folgenden sollen diese einzelnen Parameter für die Prädiktion eines Ansprechens auf die anti-TNF im Einzelnen auch unter der Berücksichtigung der vorliegenden Literatur weiter diskutiert werden.

In der univariaten Analyse war eine kürzere Krankheitsdauer bei TNF-Beginn für das Erreichen einer Remission prädiktiv (5,09 Jahre) verglichen mit den Patienten ohne Remission bei Monat 6 (8,48 Jahre). Eine kürzere Krankheitsdauer konnte bereits in früheren Untersuchungen 2000 und 2003 als prädiktiver Faktor für eine bessere Ansprechrate detektiert werden.<sup>[61, 62]</sup> Sowohl Lionetti et al., als auch Kugathasan et al. untersuchten hierbei das Ansprechen pädiatrischer Patienten auf eine Infliximab-Therapie. Beide fanden ein besseres Ansprechen auf die



Infliximab-Therapie bei Patienten mit kürzerer Krankheitsdauer. In der BioCrohn-Studie zeigt sich dies auch bei adulten Infliximab-Patienten mit Remission mit einer kürzeren Krankheitsdauer (4,3 Jahre) als bei denjenigen Patienten ohne Erreichen einer Remission (6,78 Jahre). Allerdings ist der Unterschied hier, nur alleine für die IFX-Patienten, nicht statistisch signifikant ( $p=0,072$ ), was hier allerdings mit der kleineren Fallzahl von IFX-Patienten zusammenhängen (IFX: 113, ADA: 223) kann, da der Parameter kürzere Krankheitsdauer bei Therapiebeginn in der Gesamtgruppe univariat und multivariat signifikant war.

Eine statistisch signifikant kürzere Krankheitsdauer findet sich hingegen sowohl in der gesamten TNF-alpha-naiven Gruppe ( $p=0,00098$ ), als auch bei den Adalimumab-Patienten ( $p=0,0052$ ). Dies entspricht den Ergebnissen von Schreiber et al., die höhere Remissionsraten bei Adalimumab-Patienten mit kürzerer Krankheitsdauer als bei Adalimumab-Patienten mit einem längeren Krankheitsverlauf beschreiben.<sup>[63]</sup>

Zudem sind sowohl in der gesamten TNF-alpha naiven Gruppe als auch in der Adalimumab-Subpopulation die Patienten ohne Remission durchschnittlich signifikant älter. Die Altersdifferenz zwischen den Patienten mit und ohne Remission beträgt 3,95 bzw. 3,72 Jahre ( $p=0,0028$  bzw.  $p=0,0194$ ). Vor allem zu Krankheitsbeginn bereits über 40 Jahre alte Patienten (A3 der Montreal-Wien-Klassifikation) sprechen signifikant schlechter auf die anti-TNF-Therapie an ( $p=0,0024$ ). Die Chance, auf eine TNF-Therapie anzusprechen, ist bei diesen Patienten nahezu um zwei Drittel gegenüber jüngeren Patienten vermindert (OR: 0,387). Mehr als die Hälfte dieser Patienten erreicht keine Remission (51,9%). Vermeire et al., ebenso wie Laharie et al. beschrieben in ihren Arbeiten, dass jüngeres Alter prädiktiv für ein besseres Ansprechen steht.<sup>[64, 65]</sup> Ein bei Erstdiagnose höheres Alter korreliert bei den Patienten der BioCrohn-Studie sehr deutlich mit schlechterem Ansprechen auf die TNF-alpha-Therapie in signifikanter Weise in der univariaten Analyse, was auch in der zusätzlichen multivariaten Analyse weiter signifikant war. Sowohl in der gesamten TNF-alpha-naiven Kohorte als auch bei den Adalimumab-Patienten zeigt sich die A3-Klassifikation als starker signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Remission ( $p=0,0024$ ; 0,015). Auch in der Infliximab-Kohorte findet sich ein Unterschied zwischen beiden Patientengruppen, 8% der Patienten mit Remission gegenüber 21% der Patienten ohne Remission sind bei Erstdiagnose über 40 Jahre alt, allerdings ist es hierbei als statistisch nicht signifikant anzusehen ( $p=0,068$ ). Ein schlechteres Ansprechen auf die Therapie bei älteren Patienten wurde auch in weiteren

Studien bereits betrachtet. Faktoren, die dies beeinflussen können vielfältig sein. Zum einen werden bei älteren Patienten häufiger Nebenwirkungen der Therapie beobachtet, die zum Abbruch führen.<sup>[66]</sup> Des Weiteren bestehen häufiger Komorbiditäten und Polymedikationen, die mit der Anti-TNF-alpha-Therapie interagieren können. Besonders aufgrund der höheren Nebenwirkungsrate bei älteren Patienten und dem häufigeren Auftreten auch schwerer unerwünschter Ereignisse<sup>[67]</sup>, gepaart mit den niedrigeren Ansprechraten auf die Anti-TNF-alpha-Therapie sollte man hier die Notwendigkeit der Anwendung der anti-TNF-Therapie bei diesen Patienten genauer hinterfragen.

Ein weiterer signifikanter Unterschied zum Erreichen einer steroidfreien Remission unter anti-TNF in der BioCrohn-Studie ist das Vorhandensein von Fisteln bei Therapiebeginn. In der gesamten TNF-alpha-naiven Kohorte wiesen die Patienten mit weiterer klinischer Aktivität signifikant häufiger Fisteln bei TNF-Start auf (24,51%) als die Patienten in Remission (12,3%;  $p=0,016$ ). Allerdings lässt sich daraus nicht der Schluss ziehen, dass eine TNF-alpha-Therapie bei Patienten mit fistulierendem Crohn nicht geeignet sei, da mit 53% unserer BioCrohn-Patienten mehr als die Hälfte der Patienten mit Fisteln durch die Therapie profitierte und die Remission erreichte. Die ACCENT II Studie untersuchte die Wirksamkeit von Infliximab bei fistulierendem Crohn. Dabei zeigte sich, dass Infliximab sowohl Krankenhausaufenthalte als auch Operationen reduziert und die Lebensqualität dieser Patienten deutlich verbessert.<sup>[68]</sup>

Ein perianaler Befall zeigt sich in der Infliximab-Subpopulation als negativ prädiktiv für das Ansprechen auf die Infliximab-Therapie. Bei 44,75% der Patienten, die keine Remission erreichten, lag ein perianaler Befall vor, während es bei den Patienten mit Remission weniger als die Hälfte waren (18,67%,  $p=0,007$ ). Hier erreichten von den 31 Infliximab-Patienten mit perianalem Befall mehr als die Hälfte (54,84%) nach 6 Monaten Infliximab-Therapie keine Remission. Die Chance, keine Remission zu erreichen, ist mit einer OR von 3,5 gegenüber den Patienten ohne perianalem Befall deutlich erhöht. Uchino et al. untersuchten 2005 den Einfluss von Infliximab auf Patienten mit perianalen Läsionen und beschrieben zwar eine kurzfristige Wirksamkeit, allerdings keine längerfristigen Vorteile der Therapie.<sup>[69]</sup> Die Wirksamkeit von Adalimumab auf perianalen Crohn wurde bisher noch nicht genau untersucht, auch existieren nur wenige Studien, in denen die Effekte von Adalimumab und Infliximab auf perianale Erkrankungen miteinander verglichen werden. Eine japanische retrospektive Studie aus 2017 vergleicht anhand von 47 Patienten die Wirksamkeit von Adalimumab und Infliximab auf perianale Fisteln. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Therapien detektiert werden.<sup>[70]</sup>

In unserer Gesamtgruppe fällt außerdem auf, dass sich der BMI beider Gruppen ob Remission nach anti-TNF oder keine in signifikanter Weise unterscheiden ( $p=0,03$ ), wobei die Patienten mit persistierender klinischer Aktivität unter anti-TNF mit 25,4 einen durchschnittlich höheren BMI aufwiesen als die Patienten in Remission (23,8). Dieses etwas überraschende Verhalten konnte in der Literatur auch bei anderen Untersuchungen gezeigt werden. Die Arbeit von Guerbau (2017) zeigte, dass MC-Patienten mit einem höheren Gewicht eine deutlich häufigere Notwendigkeit zur Therapieanpassung der TNF-Therapie und einen schnelleren sekundären Wirkungsverlust unter TNF zeigten.<sup>[71]</sup>

### 5.3. Frühe prognostische Marker schon bei Erstdiagnose für ein Ansprechen auf eine spätere anti-TNF-Therapie

Als signifikant in unserer zusätzlichen retrospektiven Erhebung der Patientendaten bei Erstdiagnose in den Studienzentren vor Ort für das prognostische Gewicht der Vorhersage der Remission einer späteren anti-TNF-Therapie zeigten sich folgende klinisch auswertbaren Parameter im Hinblick auf ein Ansprechen der Therapie:

- jüngeres Alter bei Erstdiagnose (Alter >40 Jahre bei Erstdiagnose prognostisch ungünstig)
- geringere Stuhlfrequenz bei Erstdiagnose
- häufigere mittelgradige abdominelle Schmerzen bei Erstdiagnose

Auf der Suche nach weiteren prädiktiven Faktoren für eine mögliche spätere anti-TNF-Therapie schon bei Diagnosestellung wurde durch eine ergänzende retrospektive Erhebung in den Studienzentren auch die Diagnosestellung und die frühe Krankheitsvorgeschichte der Patienten näher dokumentiert. Dabei konnten bei 161 der gesamten Biologika-naiven Therapiegruppe von 336 anti-TNF-Patienten ausreichend Daten für den Zeitpunkt der Erstdiagnose und den sehr frühen Krankheitsverlauf zusätzlich retrospektiv in den Zentren erhoben werden. Diese 161 TNF-naiven Patienten mit der erweiterten Dokumentation der Erstdiagnose konnten dann auch im Hinblick auf das Erreichen einer steroidfreien Remission bei 6 Monaten nach dem Start einer später eingeleiteten anti-TNF-Therapie analysiert werden. Auch hier zeigte sich vor allem ein höheres Alter bei Erstdiagnose als negativ prädiktiver Faktor für ein Ansprechen auf eine spätere TNF-alpha-Therapie.

Die Lokalisation betreffend, finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Zwar ist unter den Patienten mit Remission der alleinige Kolonbefall numerisch

häufiger (32,14%) anzutreffen als unter denjenigen ohne Remission (20,41%), allerdings ist dies nicht statistisch signifikant ( $p=0,184$ ) und ist entgegen anderer vorliegender Studien<sup>[72]</sup> bei uns kein signifikanter Marker für ein besseres Ansprechen.

Wenngleich das Behavior in der Montreal-Wien-Klassifikation keine signifikanten Unterschiede aufzeigt, so fällt dennoch auf, dass die Patienten mit einem reinen entzündlichen, nicht fistulierenden und nicht strikturierenden Verlauf (B1) zum Zeitpunkt Erstdiagnose numerisch eher eine Remission erreichen (74,77 vs. 59,18%).

Signifikante Unterschiede finden sich allerdings in der Angabe der Schmerzintensität bei Erstdiagnose. Die Patienten mit späterer Remission unter anti-TNF gaben bei Erstdiagnose signifikant häufiger Bauchschmerzen mit einer mittleren Intensität an ( $p=0,045$ ). Hingegen wurden starke Schmerzen aber auch leichte Bauchschmerzen häufiger von Patienten, die die Remission nicht erreichten angegeben. Damit ist dieses Kriterium mit dem teils ambivalenten Verhalten der verschiedenen Schmerzausprägungen nicht klinisch sinnvoll als prognostisches Kriterium für das Ansprechen einer späteren anti-TNF Therapie einzusetzen. Ebenso war die Stuhlfrequenz bei diesen Patienten signifikant höher ( $p=0,01$ ). Auch dieses Kriterium ist prognostisch schwierig zu verwenden.

Das Auftreten von extraintestinalen Manifestationen bei Diagnosestellung bzw. im frühen Krankheitsverlauf ist ebenfalls bei Patienten ohne späteres Ansprechen auf die TNF-Therapie im Vergleich erhöht, allerdings ist dies auch hier nicht signifikant. Interessant hierbei ist jedoch, dass alle aufgetretenen EIMs mit Ausnahme des Erythema nodosum bei diesen Patienten häufiger vorkommen. Das Erythema nodosum zeigte sich jedoch ausschließlich bei Patienten mit Remission, wenngleich nicht statistisch signifikant ( $p=0,105$ ). Nun ist die Frage, inwieweit dies mit einem Therapieansprechen zusammenhängt. Das Erythema nodosum ist häufig mit alleinigem Kolonbefall assoziiert<sup>[73]</sup>, der sich in einigen Studien wiederum als positiver prädiktiver Marker für ein Ansprechen auf Anti-TNF-alpha-Therapie zeigte.<sup>[64, 72]</sup>

Entgegen der Erwartungen scheint Nikotinkonsum bei Erstdiagnose innerhalb dieses Patientenkollektivs keinerlei Auswirkung auf das spätere Ansprechen auf eine anti-TNF Therapie zu haben ( $p=0,528$ ). Allerdings lagen bei 27% der Patienten keine Daten über den Nikotinkonsum zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vor. Wenngleich Nikotinkonsum den Verlauf des Morbus Crohn erwiesenermaßen negativ beeinflusst, ist ein möglicherweise negativer

Einfluss auf ein späteres Ansprechen auf eine anti-TNF-Therapie bei unserem Kollektiv so nicht nachweisbar, möglicherweise allerdings mitbedingt durch fehlende Angaben und eine kleinere Fallzahl zu dieser Fragestellung. Einige Studien aus der Literatur beschreiben hingegen das Rauchen als wichtigen negativen Marker für ein Ansprechen auf anti-TNF [72, 74], wohingegen andere Studien, so wie auch bei uns, keine Assoziation finden.<sup>[64, 75]</sup>

#### 5.4. Psychosoziale Faktoren und ihr Einfluss auf das Therapieansprechen

Zusätzlich wurde auch der Einfluss der Ausprägung psychosozialer Beeinträchtigungen sowohl auf die alltäglichen Tätigkeiten als auch auf die Arbeit mittels EQ-5D-3L und WPAI-CD zu Therapiebeginn der neuen anti-TNF-Therapie untersucht. Dabei gaben Patienten ohne eine spätere steroidfreie Remission unter anti-TNF signifikant stärkere Auswirkungen ihrer Erkrankung auf die täglichen Aktivitäten an. Mit durchschnittlich 3,46 auf einer Skala von 1-10 gaben sie bei Baseline einen signifikant höheren Wert an als die Gruppe der Patienten mit einer späteren Remission, die die Auswirkungen auf ihre täglichen Aktivitäten mit 2,1 deutlich geringer einschätzte ( $p=0,015$ ). Auch gaben die Patienten ohne späteres Ansprechen auf die anti-TNF Therapie schon bei Beginn der Therapie höhere Auswirkungen auf ihre Arbeit an, wenn dies im Vergleich zur Gruppe der später in Remission befindlichen Patienten auch nicht signifikant ist ( $p=0,243$ ).

Die Einschätzung des subjektiven Gesundheitsempfindens mittels VAS im EQ-5D zeigt keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die allgemeine Einschränkung des gesundheitlichen Befindens. Die Patienten, die dann im weiteren Verlauf eine Remission erreichten, schätzten aber numerisch ihr Gesundheitsempfinden auf einer Skala von 0-100 bei durchschnittlich 76,41 besser ein als diejenigen Patienten ohne spätere Remission (62,76). In der Gesamtbetrachtung des EQ-5D zeigt sich allerdings in der Gesamtgruppe bei Therapiestart schon eine deutliche Beeinträchtigung im Bereich der psychischen Belastungen. Ungefähr 31 % aller Patienten berichteten über eine sehr ausgeprägte oder mäßige Ängstlichkeit als relevante Beeinträchtigung, wobei sich allerdings hier keine Diskriminierung der psychischen Belastung im Hinblick auf ein später eintretendes oder fehlendes Therapieansprechen fand. Betrachtet man die beiden Gruppen im Hinblick auf ihre Angaben zu Ängstlichkeit und dem subjektiven Gesundheitsempfinden nach 6 Monaten, fallen hier jedoch deutliche Unterschiede auf. Während sich bei den Patienten in Remission die Ängstlichkeit von 26,8% (extrem oder mäßig ängstlich) auf 22,2% reduziert und sich das subjektive Gesundheitsempfinden von 76,41 auf 84,98 steigert, verhält sich dies bei der Gruppe ohne Remission entgegengesetzt.

Hier steigt die Ängstlichkeit von 33,4% auf 52,2% an und das subjektive Gesundheitsempfinden sinkt leicht von 62,76 auf 62,22 ab.

Betrachtet man die einzelnen Bestandteile des EQ-5D, zeigen sich kaum weitere Unterschiede bei der Beurteilung der Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, der alltäglichen Fähigkeiten und Angaben zu Gefühlslagen wie Angst und Niedergeschlagenheit. Allerdings geben die Patienten ohne spätere Remission signifikant häufiger an, Probleme mit der Mobilität zu haben ( $p=0,0227$ ). Außerdem auffallend ist die signifikant häufigere Schmerzfreiheit bei Therapieeinleitung der Patienten mit späterer Remission ( $p=0,0054$ ). Beides passt möglicherweise eben zu Patienten, die bei Therapieeinleitung schwerer betroffen und kränker waren, was das schlechtere Ansprechen dieser Patientengruppe erklären könnte. 81% der schmerzfreien Patienten erreichten innerhalb der ersten 6 Monate eine steroidfreie Remission. Obwohl der Unterschied zu den Patienten ohne Remission statistisch signifikant ist, sollte betont werden, dass mit 60% trotzdem die Mehrzahl der Patienten mit Schmerzen eine Remission erreichten. Patienten, die mehr Probleme, sowohl im WPAI-CD als auch im EQ-5D-3L angeben, erreichen seltener die Remission. Der WPAI-CD und EQ-5D-3L korrelieren beide mit der Schwere der Crohn-Erkrankung.<sup>[76, 77]</sup> Bei Patienten mit schwererer Erkrankung ist das Erreichen einer Remission erwartungsgemäß seltener als bei Patienten mit leichter Erkrankung.

### 5.5. Fiktives Patientenbild des „idealen“ Morbus Crohn Patienten für eine anti-TNF Therapie

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der ideale Morbus Crohn Patient im Hinblick auf Ansprechen auf eine TNF-alpha-Therapie möglichst jung ist und eine bisher kurze Krankheitsdauer mit nur inflammatorischem Verlauf und ohne Stenosen/Fistelbildung hat. Zudem sollte die Krankheit noch nicht so ausgeprägt sein, dass die Erkrankung als Ausdruck einer fortgeschrittenen Krankheitsaktivität zu stark psychosozial und im alltäglichen Leben einschränkt.

Demgegenüber würde ein Patient, der erst im späteren Lebensalter erkrankt und schon eine längere Krankheitsdauer aufweist, bei dem sowohl Ileum als auch Kolon betroffen sind und ein fistulierender Verlauf vorliegt, auf die TNF-alpha-Therapie nach dieser Auswertung eher schlechter ansprechen, vor allem wenn die Erkrankung schon stark einschränkend für seine alltäglichen Aktivitäten ist.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine prospektive Untersuchung mit zusätzlicher retrospektiver Datenerhebung zum Krankheitsverlauf vor Studieneintritt zur Auswertung der TNF-alpha-naiven Patienten der BioCrohn-Studie im Hinblick auf die klinische Effektivität und mögliche prädiktive Marker für ein Ansprechen auf die anti-TNF-Therapie. Dazu wurden 336 Biologika-naive Morbus Crohn-Patienten unter einer neuen anti-TNF-Therapie auf das klinische Therapieansprechen und im Hinblick auf den prognostischen Wert von Patienten- und Krankheitscharakteristika sowohl zum Zeitpunkt des Studienbeginns als auch zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und des frühen Krankheitsverlaufs untersucht.

Es zeigten sich deutlich höhere steroidfreie Remissionsraten der Biologika-naiven Morbus Crohn-Patienten unter einer neuen anti-TNF-Therapie in diesem Real-World Setting als in vorhergegangenen klinischen Zulassungsstudien. Zwei Drittel dieser Patienten erreichte innerhalb der ersten 6 Monate mit anti-TNF-Therapie eine steroidfreie Remission.

Die wesentlichen Besonderheiten der anti-TNF Therapie im „Real-World-Setting“ und die relevanten prädiktiven Faktoren für ein besseres Ansprechen der anti-TNF-Therapie beim Morbus Crohn waren die Folgenden:

### 6.1. Besonderheiten der anti-TNF Therapie im „Real-World-Setting“

- Der Großteil der Patienten (91,9%) erhielt eine ADA-Therapieeinleitung mit 160/80mg, mit dem Dosierungsschema 80/40 mg starteten nur 8,9% der Patienten. Eine Dosisescalation der ADA-Dosis von zunächst 40 mg ADA/alle 2 Wochen s.c. fand gegenüber den Erwartungen nur bei lediglich 13,4% der Patienten statt.
- Betrachtet man dementsprechend den Infliximab-Verbrauch in Milligramm über die letzten 3 Monate der 130 dokumentierten Biologika-naiven Infliximab-Patienten bei Monat 6 und 12, so zeigen sich keine relevanten Unterschiede. Der durchschnittliche Verbrauch von Infliximab bei Monat 6 lag bei 858mg/3 Monaten und bei Monat 12 bei 860mg/3 Monaten. Auch hier zeigt sich also wie bei ADA eher gegenüber den Erwartungen keine relevante Tendenz zu einer Dosisescalation (Dosiserhöhung oder

Dosisverkürzung). Möglicherweise bestünde hier noch eine Potenz zur Dosisanpassung ggf. mit Steigerung der therapeutischen Effektivität.

- In der anti-TNF-alpha-Gruppe mit regelmäßig dokumentierten Visiten nach 6 und 12 Monaten (n=264) waren 91,7% dieser Patienten nach 1 Jahr noch auf anti-TNF-alpha eingestellt. Nur 5,7% der Adalimumab-Patienten wechselten innerhalb dieses Jahres auf Infliximab und auch nur 9,3% der Infliximab-Patienten wechselten auf Adalimumab. 76,8% der Patienten, die mit einem anti-TNF begannen, erhielten auch nach 12 Monaten noch die gleiche TNF-Therapie.
- Die Therapieverläufe von den 160 Patienten mit einer neuen Adalimumab-Therapie bei Biologika-naiven MC-Patienten und einer kompletten Dokumentation über weitere 24 Monate wurden hier näher betrachtet bezüglich der weiteren Therapie im Verlauf. 109 Patienten wurden über 24 Monate wohl als Zeichen einer zufriedenstellenden Einstellung durchgehend auf Adalimumab weiter behandelt. Bei 51 Patienten (32 %) fand innerhalb von 24 Monaten eine Therapieumstellung statt. Nach 24 Monaten waren von den 160 Patienten, die unter Adalimumab-Therapie gestartet sind, 120 Patienten noch oder wieder auf Adalimumab (75%) eingestellt, 15 Patienten auf Infliximab (9,37%) und 25 Patienten gänzlich ohne TNF-alpha-Therapie (15,63%).

## 6.2. Prognosefaktoren für eine steroidfreie Remission bei Monat 6 unter anti-TNF

In der BioCrohn-Studie finden sich in der univariaten und multivariaten Untersuchung bei den TNF-naiven Patienten mit erster TNF-Therapie als prädiktive Marker für das Erreichen einer steroidfreien Remission bei Monat 6 die folgenden Parameter, zunächst in der univariaten Analyse:

- jüngeres Alter bei Therapiebeginn
- geringeres Gewicht bei Therapiebeginn
- kürzere Krankheitsdauer bei Therapiebeginn
- das Fehlen von perianalen Fisteln
- ein nicht höheres Alter bei Erstdiagnose (Alter bei ED nicht > 40 J.)
- ein Fehlen eines strikturierenden/fistulierenden Verlaufes

Diese Parameter wurden dann in eine multivariate Analyse einbezogen. Auch signifikant in der multivariaten Analyse für ein Ansprechen der TNF-Therapie fanden sich die folgenden Parameter:



- jüngeres Alter bei Therapiebeginn
- kürzere Krankheitsdauer bei Therapiebeginn
- das Fehlen von perianalen Fisteln

### 6.3. Frühe prognostische Marker schon bei Erstdiagnose für ein Ansprechen auf eine spätere anti-TNF-Therapie

Als signifikant in unserer zusätzlichen retrospektiven Erhebung der Patientendaten bei Erstdiagnose in den Studienzentren vor Ort für das prognostische Gewicht der Vorhersage der Remission einer späteren anti-TNF-Therapie zeigten sich folgende klinisch auswertbaren Parameter im Hinblick auf ein Ansprechen der Therapie:

- jüngeres Alter bei Erstdiagnose
- geringere Stuhlfrequenz bei Erstdiagnose
- häufigere mittelgradige abdominelle Schmerzen bei Erstdiagnose

Nach Analyse der Krankheits- und Patientencharakteristika finden sich unterschiedliche prognostische Faktoren, die das Erreichen einer steroidfreien Remission unter anti-TNF voraussagen können. Während ein jüngeres Alter und eine kürzere Krankheitsdauer als positiv prädiktiv für ein Ansprechen auf TNF-alpha-Therapie zu werten sind, sprechen das frühere Vorliegen von Fisteln und ein höheres Alter bereits bei Krankheitsbeginn für ein schlechteres Ansprechen. Da höheres Alter zudem das Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen zu erhöhen scheint, sollte die Indikationsstellung einer TNF-alpha-Therapie bei älteren Patienten dementsprechend streng überprüft werden.

## LITERATURVERZEICHNIS

1. Knigge, K.L., *Inflammatory bowel disease*. Clin Cornerstone, 2002. **4**(4): p. 49-60.
2. Abraham, C.J.H. Cho, *Inflammatory bowel disease*. N Engl J Med, 2009. **361**(21): p. 2066-78.
3. Cosnes, J., et al., *Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases*. Gastroenterology, 2011. **140**(6): p. 1785-94.
4. Ng, S.C., et al., *Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies*. Lancet, 2018. **390**(10114): p. 2769-2778.
5. Baumgart, D.C.S.R. Carding, *Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology*. The Lancet, 2007. **369**(9573): p. 1627-1640.
6. Russell, R.K.J. Satsangi, *IBD: a family affair*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2004. **18**(3): p. 525-39.
7. Jostins, L., et al., *Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease*. Nature, 2012. **491**(7422): p. 119-24.
8. Cleynen, I., et al., *Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study*. Lancet, 2016. **387**(10014): p. 156-67.
9. Williams, C.N., et al., *Using a genome-wide scan and meta-analysis to identify a novel IBD locus and confirm previously identified IBD loci*. Inflamm Bowel Dis, 2002. **8**(6): p. 375-81.
10. Hampe, J., et al., *A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1*. Nat Genet, 2007. **39**(2): p. 207-11.
11. Parkes, M., *Evidence from genetics for a role of autophagy and innate immunity in IBD pathogenesis*. Dig Dis, 2012. **30**(4): p. 330-3.
12. Schreiber, S., P. Rosenstiel, and A. Franke, *[Genetic etiology of chronic inflammatory bowel disease]*. Internist (Berl), 2014. **55**(2): p. 156-64.
13. Cosnes, J., *Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2004. **18**(3): p. 481-96.
14. Gent, A.E., et al., *Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy*. Lancet, 1994. **343**(8900): p. 766-7.
15. Charo, I.F.R.M. Ransohoff, *The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation*. N Engl J Med, 2006. **354**(6): p. 610-21.
16. Wallace, K.L., et al., *Immunopathology of inflammatory bowel disease*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(1): p. 6-21.
17. Keshavarzian, A., et al., *Increases in free radicals and cytoskeletal protein oxidation and nitration in the colon of patients with inflammatory bowel disease*. Gut, 2003. **52**(5): p. 720-8.
18. Baumgart, D.C.W.J. Sandborn, *Crohn's disease*. Lancet, 2012. **380**(9853): p. 1590-605.
19. Sands, B.E., *From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation*. Gastroenterology, 2004. **126**(6): p. 1518-32.
20. Preiss, J.C., et al., *[Updated German clinical practice guideline on "Diagnosis and treatment of Crohn's disease" 2014]*. Z Gastroenterol, 2014. **52**(12): p. 1431-84.
21. Chandra, R.K., *Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects*. Lancet, 1992. **340**(8828): p. 1124-7.
22. Thrash, B., et al., *Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part II*. J Am Acad Dermatol, 2013. **68**(2): p. 211.e1-33; quiz 244-6.

23. Karmiris, K., et al., *Prevalence and Characteristics of Extra-intestinal Manifestations in a Large Cohort of Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease*. *J Crohns Colitis*, 2016. **10**(4): p. 429-36.
24. Repiso, A., et al., *Extraintestinal manifestations of Crohn's disease: prevalence and related factors*. *Rev Esp Enferm Dig*, 2006. **98**(7): p. 510-7.
25. Ott, C.J. Scholmerich, *Extraintestinal manifestations and complications in IBD*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013. **10**(10): p. 585-95.
26. Vavricka, S.R., et al., *Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort*. *Inflamm Bowel Dis*, 2015. **21**(8): p. 1794-800.
27. Graff, L.A., J.R. Walker, and C.N. Bernstein, *Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: a review of comorbidity and management*. *Inflamm Bowel Dis*, 2009. **15**(7): p. 1105-18.
28. Sajadinejad, M.S., et al., *Psychological issues in inflammatory bowel disease: an overview*. *Gastroenterol Res Pract*, 2012. **2012**: p. 106502.
29. Hardt, J., et al., *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen als multifokale Erkrankungen: körperliche und psychosoziale Probleme von Patienten mit CED. Ergebnisse eines Fragebogen-Surveys*. *Z Gastroenterol*, 2010. **48**(03): p. 381-391.
30. Gomollon, F., et al., *3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management*. *J Crohns Colitis*, 2017. **11**(1): p. 3-25.
31. Annese, V., et al., *European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease*. *J Crohns Colitis*, 2013. **7**(12): p. 982-1018.
32. Coremans, G., et al., *The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease*. *Gastrointest Endosc*, 1984. **30**(3): p. 167-72.
33. Horsthuis, K., P.C. Stokkers, and J. Stoker, *Detection of inflammatory bowel disease: diagnostic performance of cross-sectional imaging modalities*. *Abdom Imaging*, 2008. **33**(4): p. 407-16.
34. Silverberg, M.S., et al., *Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology*. *Can J Gastroenterol*, 2005. **19 Suppl A**: p. 5a-36a.
35. Satsangi, J., et al., *The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications*. *Gut*, 2006. **55**(6): p. 749-53.
36. Best, W.R., et al., *Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study*. *Gastroenterology*, 1976. **70**(3): p. 439-44.
37. Harvey, R.F.J.M. Bradshaw, *A simple index of Crohn's-disease activity*. *Lancet*, 1980. **1**(8167): p. 514.
38. Peyrin-Biroulet, L., et al., *Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016. **14**(3): p. 348-354.e17.
39. Hardt, J., et al., *[Inflammatory bowel diseases as multi-focal disorders: results from a multi-regional survey on bodily and psychosocial problems in IBD patients]*. *Z Gastroenterol*, 2010. **48**(3): p. 381-91.
40. D'Haens, G.R., et al., *The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response?* *Am J Gastroenterol*, 2011. **106**(2): p. 199-212; quiz 213.
41. Graham, W.L., *Regional Ileitis*. *Can Med Assoc J*, 1941. **44**(2): p. 168-71.

42. Hindryckx, P., et al., *Clinical trials in luminal Crohn's disease: a historical perspective*. J Crohns Colitis, 2014. **8**(11): p. 1339-50.
43. Jones, J.H.J.E. Lennard-Jones, *Corticosteroids and corticotrophin in the treatment of Crohn's disease*. Gut, 1966. **7**(2): p. 181-7.
44. O'Donoghue, D.P., et al., *Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease*. Lancet, 1978. **2**(8097): p. 955-7.
45. Landi, B., et al., *Endoscopic monitoring of Crohn's disease treatment: a prospective, randomized clinical trial. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives*. Gastroenterology, 1992. **102**(5): p. 1647-53.
46. Faubion, W.A., Jr., et al., *The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study*. Gastroenterology, 2001. **121**(2): p. 255-60.
47. Feagan, B.G., et al., *A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators*. N Engl J Med, 2000. **342**(22): p. 1627-32.
48. Fleischmann, R.D. Shealy, *Developing a new generation of TNFalpha antagonists for the treatment of rheumatoid arthritis*. Mol Interv, 2003. **3**(6): p. 310-8.
49. Sandborn, W.J., et al., *An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease*. Am J Gastroenterol, 2004. **99**(10): p. 1984-9.
50. Dixon, W.G., et al., *Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010. **62**(6): p. 755-63.
51. Dogra, S.G. Khullar, *Tumor necrosis factor-alpha antagonists: Side effects and their management*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2013. **79 Suppl 7**: p. S35-46.
52. Scheinfeld, N., *A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab*. J Dermatolog Treat, 2004. **15**(5): p. 280-94.
53. Lisman, K.A., et al., *The role of tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of congestive heart failure*. Congest Heart Fail, 2002. **8**(5): p. 275-9.
54. Langbrandtner, J., et al., *Quality of care in inflammatory bowel disease: results of a prospective controlled cohort study in Germany (NETIBD)*. Clin Exp Gastroenterol, 2017. **10**: p. 215-227.
55. Bokemeyer, B.S. Schreiber, *Biologica-Register bei Patienten mit Morbus Crohn in Deutschland (Biocrohn-Studie)*. 2008.
56. Colombel, J.F., et al., *Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease*. N Engl J Med, 2010. **362**(15): p. 1383-95.
57. Hanauer, S.B., et al., *Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial*. Lancet, 2002. **359**(9317): p. 1541-9.
58. Schreiber, S., et al., *[Current position on Vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease]*. Z Gastroenterol, 2015. **53**(6): p. 591-602.
59. Colombel, J.F., et al., *Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial*. Gastroenterology, 2007. **132**(1): p. 52-65.
60. Vermeire, S., et al., *Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010. **8**(4): p. 357-63.
61. Lionetti, P., et al., *Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2003. **18**(4): p. 425-31.

62. Kugathasan, S., et al., *Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease*. Am J Gastroenterol, 2000. **95**(11): p. 3189-94.
63. Schreiber, S., et al., *Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease*. J Crohns Colitis, 2013. **7**(3): p. 213-21.
64. Vermeire, S., et al., *Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease*. Am J Gastroenterol, 2002. **97**(9): p. 2357-63.
65. Laharie, D., et al., *Predictors of response to infliximab in luminal Crohn's disease*. Gastroenterol Clin Biol, 2005. **29**(2): p. 145-9.
66. Cottone, M., et al., *Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011. **9**(1): p. 30-5.
67. Lobaton, T., et al., *Efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2015. **42**(4): p. 441-51.
68. Lichtenstein, G.R., et al., *Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease*. Gastroenterology, 2005. **128**(4): p. 862-9.
69. Uchino, M., et al., *Long-term efficacy of infliximab maintenance therapy for perianal Crohn's disease*. World J Gastroenterol, 2011. **17**(9): p. 1174-9.
70. Ji, C.-C.S. Takano, *Clinical efficacy of adalimumab versus infliximab and the factors associated with recurrence or aggravation during treatment of anal fistulas in Crohn's disease*. Intest Res, 2017. **15**(2): p. 182-186.
71. Guerbau, L., et al., *Patients with Crohn's Disease with High Body Mass Index Present More Frequent and Rapid Loss of Response to Infliximab*. Inflamm Bowel Dis, 2017. **23**(10): p. 1853-1859.
72. Arnott, I.D., G. McNeill, and J. Satsangi, *An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2003. **17**(12): p. 1451-7.
73. Farhi, D., et al., *Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients*. Medicine (Baltimore), 2008. **87**(5): p. 281-93.
74. Parsi, M.A., et al., *Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease*. Gastroenterology, 2002. **123**(3): p. 707-13.
75. Orlando, A., et al., *Infliximab in the treatment of Crohn's disease: predictors of response in an Italian multicentric open study*. Dig Liver Dis, 2005. **37**(8): p. 577-83.
76. Reilly, M.C., et al., *Validity, reliability, and responsiveness of the work productivity and activity impairment questionnaire in Crohn's disease*. Clin Ther, 2008. **30**(2): p. 393-404.
77. Stark, R.G., et al., *Validity, reliability, and responsiveness of the EQ-5D in inflammatory bowel disease in Germany*. Inflamm Bowel Dis, 2010. **16**(1): p. 42-51.

# 7. ANHANG

## 7.1. Worksheet Basisdokumentation



### CED-Dokumentation - Worksheet Basisdokumentation (Patient und Praxis/Klinik)

SEITE 1/5



Name, Vorname: \_\_\_\_\_

#### Demographische Daten

<b>Patientengruppierung</b> bei Aufnahmeuntersuchung	<input type="checkbox"/> <b>Gruppe 1</b> Langzeit Dokumentation eines Patienten mit TNF-Alpha-Therapie	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> <b>Gruppe 2</b> 'early disease'-Patient (Zeit seit der Diagnosenstellung < 3 Jahre)
<b>Datum der Dokumentation</b>	<input type="text"/> [t.mm.jjjj]		
<b>Patienten-Nummer (EDV)</b>	<input type="text"/>	<input type="text"/> (Initialen)	
<b>BIOCROHN- STUDIEN-NR.</b>	<input type="text"/>		
<b>Geschlecht</b>	<input type="radio"/> männlich	<input type="radio"/> weiblich	
<b>Geburtsjahr</b>	<input type="text"/>		
<b>PLZ-Wohnort (Stellen 1-3)</b>	<input type="text"/>		
<b>Ethnische Herkunft</b>	<input type="text"/>		
<b>Dokumentierende Institution</b>	<input type="radio"/> Praxis	<input type="radio"/> Uni-Ambulanz	
	<input type="radio"/> Krankenhaus	<input type="radio"/> Sonstige Institution	<input type="text"/> (Spezifikation)
<b>Serum und EDTA-Blut des Patienten nach Versandvorgabe abgeschickt</b>	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
<b>Vorstellungsrhythmus im Dokumentationszentrum</b>	<input type="radio"/> erstmalig	<input type="radio"/> einmalig konsiliarisch	<input type="radio"/> episodisch <input type="radio"/> kontinuierliche Betreuung
<b>Erste Behandlung/erster Kontakt im Dokumentationszentrum</b>	<input type="text"/> (MM/JJJJ)		

#### Anamnestic Angaben

<b>Erstdiagnose (Monat/Jahr)</b>	<input type="text"/>	<b>Erste CED-Symptome retrospektiv</b>	<input type="text"/> (JJJJ oder MM/JJJJ oder leer=unbekannt)
<b>Morbus Crohn</b>			
Bisheriges Befallmuster:			
<input type="checkbox"/> Rectum	<input type="checkbox"/> Kolon	<input type="checkbox"/> term. Ileum	<input type="checkbox"/> Dünndarm, ohne term. Ileum
<input type="checkbox"/> Duodenum	<input type="checkbox"/> Magen	<input type="checkbox"/> Oesophagus	<input type="checkbox"/> unbekannt
<b>Operative Resektion im Darmbereich</b>	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	falls ja, wann =>	<input type="text"/> [MM/JJJJ]
<b>Darmresektionen I</b>	<input type="text"/>	=>	<input type="text"/> (JJJJ oder MM/JJJJ)
<b>Darmresektionen II</b>	<input type="text"/>	=>	<input type="text"/> (JJJJ oder MM/JJJJ)
<b>Wichtige Begleiterkrankungen</b> (mit Komma trennen)	<input type="text"/>		

**Medikamentenanamnese**

**1. Arzneimittelunverträglichkeiten**

ja  nein  unbekannt

falls ja, welche

Azathioprin  5-ASA

TNF-alpha AK  oder andere Unverträglichkeiten =>

**2. Angaben zur Medikamenten-Anamnese**

Budesonid (oral), jemals im Verlauf  ja  nein  unbekannt

Glukokortikoide oral, jemals im Verlauf  ja  nein  unbekannt

wenn ja: an wieviel Tagen in den letzten 3 Monaten

wenn ja:  steroidabhängiger Verlauf  steroidrefraktärer Verlauf

Immunsuppressiva, jemals im Verlauf  ja  nein  unbekannt

Immunsuppressiva I	falls nicht gelistet: <input type="text"/>	Absetzungsgrund: <input type="text"/>
Immunsuppressiva II	falls nicht gelistet: <input type="text"/>	Absetzungsgrund: <input type="text"/>
TNF-Alpha AK I	<input type="text"/> Monate	(Absetzungsgrund) <input type="text"/> (bei anderer Grund) <input type="text"/>
TNF-Alpha AK II	<input type="text"/> Monate	(Absetzungsgrund) <input type="text"/> (bei anderer Grund) <input type="text"/>
TNF-Alpha AK III	<input type="text"/> Monate	(Absetzungsgrund) <input type="text"/> (bei anderer Grund) <input type="text"/>
Investig. Drugs in Studien	<input type="text"/> Monate	(Absetzungsgrund) <input type="text"/>

**Daten aus Patientenfragebogen bei Basisdokumentation**

Entfernung zum Dokumentationszentrum  km

Kennen Sie die DCCV?  ja  nein

Sind Sie Mitglied in der DCCV oder einer anderen Selbsthilfegruppe?  ja  nein

Wurden Sie im letzten Jahr wegen MC stationär behandelt?  ja  nein

ja, wegen

ja, wegen

ja, wegen

mit  Tagen stationär

mit  Tagen stationär

mit  Tagen stationär

Gibt es einen erstgradigen Verwandten mit CED in Ihrer Familie?  ja  nein  unbekannt

Wer koordiniert im Wesentlichen die Grundzüge Ihrer MC-Behandlung?

Patientenbesuch vom:

Reguläre Verlaufsdokumentation \_\_\_\_\_ Monate  
(0, 6, 12, 18, 24, ...)

Sonderdokumentation \_\_\_\_\_  
(Schub, AE/SAE, Abschluss, Abbruch)

**▶▶ Aktueller Befund**

**Aktuelle Krankheitsituation:**  akuter Schub  chron. aktiv  Remission

**Verlaufstyp**  episodisch  rezidivierend in Schüben  progredient  chronisch-aktiv  unbestimmt

**Laborbefunde** CRP  (mg/dl, normal bis ca. 0,6 mg/dl) BITTE ACHTEN SIE AUF DIE KORREKTE EINHEIT!

**Abdominelle Walze**  nein  fraglich  sicher  sicher und schmerzhaft

**Lokalisation**  term. Ileum  Kolon  Ileum und Kolon  zusätzlicher oder alleiniger Befall oberer GI-Trakt (Dünndarm außer Ileum, Duodenum, Magen oder Oesophagus)

**Verhalten**  entzündlich, nicht penetrierend/stenosierend  strikturierend  penetrierend/ fistulierend

**Wurde eine Endoskopie durchgeführt?**  ja  nein  (Datum [MM/JJJJ]) wenn ja, endosk. Nachw. mukosaler Ulcera?  ja  nein

**Perianale Erkrankung** (z.B. perianale Fisteln) vorhanden  ja  nein wenn ja, welche:

**Extraintestinale Manifestation**  ja  nein falls ja, Spezifikation:

**Stenose**  ja  nein falls ja, Spezifikation:

**Fistel**  ja  nein falls ja, Spezifikation:

**Karzinom im Magen-Darm-Kanal**  ja  nein falls ja, wann:  [MM/JJJJ]

**Karzinom außerhalb des Magen-Darm-Kanals**  ja  nein falls ja, wann:  [MM/JJJJ]

**Gewicht**  kg

**Größe**  cm

**Raucher**  ja  nein **bei nein, Ex-Raucher**  ja  nein

**Wie viele Tage waren Sie in den letzten 3 Monaten, inclusive der Wochenenden und der arbeitsfreien Tage arbeitsunfähig bzw. nicht in der Lage körperlicher Arbeit nachzugehen**  Tage  unbekannt

**Gibt/gab es eine begleitende psychologische/psychotherapeutische Therapie?**  ja, laufend  vereinzeit  frühere Therapie  nie  unbekannt

**Fällt es Ihnen schwer, die Medikamente regelmäßig zu nehmen?**  nie  selten  manchmal  häufig  immer  unbekannt

**Haben Sie verordnete Medikamente in letzter Zeit weggelassen?**  nie  selten  manchmal  häufig  immer  unbekannt

**Nehmen Sie alternative medizinische Behandlungen** (z.B. Nahrungsergänzungen, Homöopathie, Akupunktur, Weihrauch, Yoga, etc.) in Anspruch?  ja  nein  ab und zu

bei 'ja' oder 'ab und zu', welche:  weitere oder in der Liste nicht genannte:



**▶▶ Aktuelle Medikation**

Mometan keine MC-Therapie

**Aktuelle Therapie**

5-ASA oral

Sulfasalazin oral

Probiotika

**Rectale Medikation**

(5-ASA Präp. rectal)

(5-ASA Präp. rectal)

(Budesonid Präp. rectal)

(Colifoam-Schaum)

**Glukokortikoide**

Budesonid oral

Kortikosteroide oral

Kortikosteroide intravenös

**Immunsuppressiva und andere Medikation**

Immunsuppressiva I

Immunsuppressiva II

TNF-Alpha AK

weitere Angaben zu Infusionen/ Injektionen:

Antibiotica

Loperamid

**Andere MC-Medikamente**

ja  nein

**Dosierung**

Tbl./Btl./Sachets pro Tag

Tbl. pro Tag

Tbl./Kps.pro Tag

Supp./Klysmen pro Woche

Supp./Klysmen pro Woche

Anw. pro Woche

Anw. pro Woche

Kps. pro Tag

Tabl. pro Tag

Amp. pro Woche

Tbl. pro Tag

Tbl. pro Tag

Gesamtmenge in mg

in den letzten 3 Monaten

regelmäßig

on demand

Tbl. pro Tag

Einnahmedauer

in Tagen/Quartal

Tabl./Kps. pro Woche

**▶▶ HBI (Harvey Bradshaw Index)**

**Allgemeinbefinden am Vortag**

(0=sehr gut, 1=gut, 2=beeinträchtigt 3=schlecht, 4=sehr schlecht)

**Abdominelle Schmerzen am Vortag**

(0=keine, 1=leichte, 2=mässige, 3=starke)

**Anzahl flüssiger Stühle am Vortag**

(-1 bei Stoma)

**Tastbare Resistenz im Abdomen**

(0=keine, 1=zweifelhaft, 2=sicher, 3=sicher und schmerzhaft)

**Komplikationen (1 Punkt pro Nennung)**

(Zur Auswahl mehrerer Felder bitte die STRG-Taste Ihrer Tastatur während der Auswahl gedrückt halten!)

▶▶ **WPAI-CD**

1. **Arbeiten Sie momentan (bezahlte Arbeit)?**  ja  nein

2. **Wenn Frage 1 mit 'ja' beantwortet:**  
Wie viele Stunden Arbeit haben Sie in den letzten sieben Tagen versäumt wegen Problemen, die mit Ihrem Morbus Crohn zusammenhängen?  (Stunden)

3. **Wenn Frage 1 mit 'ja' beantwortet:**  
Wie viele Stunden Arbeit haben Sie in den letzten sieben Tagen aus anderen Gründen versäumt, wie z.B. Urlaub, Feiertage, Zeit zur Teilnahme an dieser Studie?  (Stunden)

4. **Wenn Frage 1 mit 'ja' beantwortet:**  
Wie viele Stunden haben Sie in den letzten sieben Tagen tatsächlich gearbeitet?  (Stunden)

5. **Wenn Frage 1 mit 'ja' beantwortet:**  
Wie stark hat sich in den letzten sieben Tagen Ihr Morbus Crohn auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren beruflichen Aktivitäten nachzugehen? (von 0=keine Auswirkung bis 10=völlig gehindert)

6. **Wie stark hat sich in den letzten sieben Tagen Ihr Morbus Crohn auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen, ausgenommen Berufstätigkeit?** (von 0=keine Auswirkung bis 10=völlig gehindert)

▶▶ **EQ-5D**

<b>Beweglichkeit/ Mobilität</b>	<input type="radio"/> Ich habe keine Probleme herumzugehen	<input type="radio"/> Ich habe einige Probleme herumzugehen	<input type="radio"/> Ich bin ans Bett gebunden
<b>Für sich selbst sorgen</b>	<input type="radio"/> Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen	<input type="radio"/> Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen	<input type="radio"/> Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
<b>Allgemeine Tätigkeiten</b> (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)	<input type="radio"/> Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen	<input type="radio"/> Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen	<input type="radio"/> Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
<b>Schmerzen/ Körperliche Beschwerden</b>	<input type="radio"/> Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden	<input type="radio"/> Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden	<input type="radio"/> Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden
<b>Angst/ Niedergeschlagenheit</b>	<input type="radio"/> Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert	<input type="radio"/> Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert	<input type="radio"/> Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

Bitte geben Sie einen Wert zwischen 0 und 100 ein, der Ihren persönlichen Gesundheitszustand heute beschreibt (0 sehr schlecht, 100 bestens)

▶▶ **Montreal (Wien)-Klassifikation**

**Kategorie A (Alter)**  (ACHTUNG: Alter bei Erstdiagnose)

**Kategorie B (Lokalisation)**   
 L4 - zusätzlich oberer GI-Befall

**Kategorie C (Behavior)**   
 p - Perianale Erkrankung

**Zusammenfassende Beurteilung**

Ist die aktuelle Diagnose MC weiter gesichert?  ja  nein

=> wenn nein  CU  andere =>

Ärztliche Beurteilung des Behandlungserfolgs  sehr gut  gut  befriedigend  ausreichend  mangelhaft  ungenügend

Studie abgebrochen

## 7.2. Worksheet Verlaufsdokumentation



### CED-Dokumentation - Worksheet Verlaufsdokumentation (Patient und Praxis/Klinik)



Name, Vorname: \_\_\_\_\_

Patientenbesuch vom:

Reguläre Verlaufsdokumentation \_\_\_\_\_ Monate  
(0, 6, 12, 18, 24, ...)

Sonderdokumentation \_\_\_\_\_  
(Schub, AE/SAE, Abschluss, Abbruch)

#### ▶▶ Aktueller Befund

Aktuelle Krankheitsituation:

- akuter Schub       chron. aktiv       Remission

Verlaufstyp

- episodisch       rezidivierend in Schüben       progredient       chronisch-aktiv       unbestimmt

Neue Medikamenten-unverträglichkeit

- 5-ASA       Azathioprin       6-MP       andere      wenn andere, welche: \_\_\_\_\_

Laborbefunde

CRP \_\_\_\_\_ (mg/dl, normal bis ca. 0,6 mg/dl) BITTE ACHTEN SIE AUF DIE KORREKTE EINHEIT!

Abdominelle Walze

- nein       fraglich       sicher       sicher und schmerzhaft

Lokalisation

- term. Ileum       Kolon       Ileum und Kolon       zusätzlicher oder alleiniger Befall oberer GI-Trakt (Dünndarm außer Ileum, Duodenum, Magen oder Oesophagus)

Verhalten

- entzündlich, nicht penetrierend/stenosierend       strikturierend       penetrierend/ fistulierend

Wurde seit der letzten Dokumentation eine Endoskopie durchgeführt?

- ja       nein      \_\_\_\_\_ (Datum [MM/JJJJ]) wenn ja, endosk. Nachw. mukosaler Ulcera?       ja       nein

Perianale Erkrankung (z.B. perianale Fisteln) vorhanden

- ja       nein      wenn ja, welche: \_\_\_\_\_

TNF-Alpha seit letzter Dokumentation

- ja       nein       unbekannt wenn ja, \_\_\_\_\_

Sind Nebenwirkungen unter der Therapie aufgetreten, die eine Umstellung der Therapie notwendig machte?

- ja       nein      wenn ja, bei welchem Medikament: \_\_\_\_\_ und mit welchen Nebenwirkungen: \_\_\_\_\_

Glukokortikoide oral seit der letzten Dokumentation (ausser vor TNF-Alpha-AK)

- ja       nein

=> wenn ja:

- Cortisonstoß einmal       Cortisonstoß mehrmals       Cortisontherapie über 50% der Zeit       Dauertherapie       unbekannt

Extraintestinale Manifestation

- ja       nein      falls ja, Spezifikation: \_\_\_\_\_

Stenose

- ja       nein      falls ja, Spezifikation: \_\_\_\_\_

Fistel

- ja       nein      falls ja, Spezifikation: \_\_\_\_\_

Karzinom im Magen-Darm-Kanal

- ja       nein      falls ja, wann: \_\_\_\_\_ [MM/JJJJ]

Karzinom außerhalb des Magen-Darm-Kanals

- ja       nein      falls ja, wann: \_\_\_\_\_ [MM/JJJJ]

Gewicht

\_\_\_\_\_ kg

Raucher

- ja       nein

Wie viele Hausarztkontakte hatten Sie:

\_\_\_\_\_ in den letzten 3 Monaten      davon \_\_\_\_\_ MC-bedingt

Wie viele MC-bedingte Facharztkontakte:

\_\_\_\_\_ in den letzten 3 Monaten

Wie viele andere Facharztkontakte (außer Zahnarzt)

\_\_\_\_\_ in den letzten 3 Monaten

Wie viele Tage waren Sie in den letzten 3 Monaten, inclusive der Wochenenden und der arbeitsfreien Tage arbeitsunfähig bzw. nicht in der Lage körperlicher Arbeit nachzugehen?  Tage  unbekannt

Hatten Sie eine andere neue relevante Erkrankung seit der letzten Dokumentation?  ja  nein wenn ja, welche:

Gab es eine stationäre Behandlung seit der letzten Dokumentation?  ja  nein bei ja, wieviel Tage stationär?   MC-bedingt Grund:

Gab es Operationen seit der letzten Dokumentation?  ja  nein bei ja, welche?   MC-bedingt OP-Spezifikation:

Gibt/gab es eine begleitende psychologische/psychotherapeutische Therapie?  ja, laufend  vereinzelt  frühere Therapie  nie  unbekannt

Fällt es Ihnen schwer, die Medikamente regelmäßig zu nehmen?  nie  selten  manchmal  häufig  immer  unbekannt

Haben Sie verordnete Medikamente in letzter Zeit weggelassen?  nie  selten  manchmal  häufig  immer  unbekannt

Nehmen Sie alternative medizinische Behandlungen (z.B. Nahrungsergänzungen, Homöopathie, Akupunktur, Weihrauch, Yoga, etc.) in Anspruch?  ja  nein  ab und zu

bei 'ja' oder 'ab und zu', welche:  weitere oder in der Liste nicht genannte:

**► Aktuelle Medikation**

Mometan keine MC-Therapie

**Aktuelle Therapie**

5-ASA oral  
 Sulfasalazin oral  
 Probiotika

**Rectale Medikation**

(5-ASA Präp. rectal)  
 (5-ASA Präp. rectal)  
 (Budesonid Präp. rectal)  
 (Colifoam-Schaum)

**Glukokortikoide**

Budesonid oral  
 Kortikosteroide oral  
 Kortikosteroide intravenös

**Immunsuppressiva und andere Medikation**

Immunsuppressiva I  
 Immunsuppressiva II  
 TNF-Alpha AK

weitere Angaben zu Infusionen/ Injektionen:

Antibiotica  
 Loperamid

**Andere MC-Medikamente**

ja  nein

**Dosierung**

Tbl./Btl./Sachets pro Tag  
 Tbl. pro Tag  
 Tbl./Kps. pro Tag

Supp./Klysmen pro Woche  
 Supp./Klysmen pro Woche  
 Anw. pro Woche  
 Anw. pro Woche

Kps. pro Tag  
 Tabl. pro Tag  
 Amp. pro Woche

Tbl. pro Tag  
 Tbl. pro Tag

Gesamtmenge in mg in den letzten 3 Monaten

regelmäßig  on demand

Tbl. pro Tag  Einnahmedauer in Tagen/Quartal

Tabl./Kps. pro Woche

▶▶ **HBI (Harvey Bradshaw Index)**

<b>Allgemeinbefinden am Vortag</b> (0=sehr gut, 1=gut, 2=beeinträchtigt 3=schlecht, 4=sehr schlecht)	<input type="text"/>
<b>Abdominelle Schmerzen am Vortag</b> (0=keine, 1=leichte, 2=mässige, 3=starke)	<input type="text"/>
<b>Anzahl flüssiger Stühle am Vortag</b> (-1 bei Stoma)	<input type="text"/>
<b>Tastbare Resistenz im Abdomen</b> (0=keine, 1=zweifelhaft, 2=sicher, 3=sicher und schmerzhaft)	<input type="text"/>
<b>Komplikationen (1 Punkt pro Nennung)</b> (Zur Auswahl mehrerer Felder bitte die STRG-Taste Ihrer Tastatur während der Auswahl gedrückt halten!)	<input type="text"/>

▶▶ **WPAI-CD**

1. **Arbeiten Sie momentan (bezahlte Arbeit)?**  ja  nein

2. **Wenn Frage 1 mit 'ja' beantwortet:**  
Wie viele Stunden Arbeit haben Sie in den letzten sieben Tagen versäumt wegen Problemen, die mit Ihrem Morbus Crohn zusammenhängen?  (Stunden)

3. **Wenn Frage 1 mit 'ja' beantwortet:**  
Wie viele Stunden Arbeit haben Sie in den letzten sieben Tagen aus anderen Gründen versäumt, wie z.B. Urlaub, Feiertage, Zeit zur Teilnahme an dieser Studie?  (Stunden)

4. **Wenn Frage 1 mit 'ja' beantwortet:**  
Wie viele Stunden haben Sie in den letzten sieben Tagen tatsächlich gearbeitet?  (Stunden)

5. **Wenn Frage 1 mit 'ja' beantwortet:**  
Wie stark hat sich in den letzten sieben Tagen Ihr Morbus Crohn auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren beruflichen Aktivitäten nachzugehen? (von 0=keine Auswirkung bis 10=völlig gehindert)

6. **Wie stark hat sich in den letzten sieben Tagen Ihr Morbus Crohn auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen, ausgenommen Berufstätigkeit?**  
(von 0=keine Auswirkung bis 10=völlig gehindert)

▶▶ **EQ-5D**

<b>Beweglichkeit/ Mobilität</b>	<input type="radio"/> Ich habe keine Probleme herumzugehen	<input type="radio"/> Ich habe einige Probleme herumzugehen	<input type="radio"/> Ich bin ans Bett gebunden
<b>Für sich selbst sorgen</b>	<input type="radio"/> Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen	<input type="radio"/> Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen	<input type="radio"/> Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
<b>Allgemeine Tätigkeiten</b> (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)	<input type="radio"/> Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen	<input type="radio"/> Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen	<input type="radio"/> Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
<b>Schmerzen/ Körperliche Beschwerden</b>	<input type="radio"/> Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden	<input type="radio"/> Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden	<input type="radio"/> Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden
<b>Angst/ Niedergeschlagenheit</b>	<input type="radio"/> Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert	<input type="radio"/> Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert	<input type="radio"/> Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert
<b>Bitte geben Sie einen Wert zwischen 0 und 100 ein, der Ihren persönlichen Gesundheitszustand heute beschreibt (0 sehr schlecht, 100 bestens)</b>	<input type="text"/>		

▶▶ **Montreal (Wien)-Klassifikation**

**Kategorie A (Alter)**  (ACHTUNG: Alter bei Erstdiagnose)

**Kategorie B (Lokalisation)**

L4 - zusätzlich oberer GI-Befall

**Kategorie C (Behavior)**

p - Perianale Erkrankung

Studie abgebrochen

### 7.3. Retrospektive Datenerfassung bei Erstdiagnose

Datenerfassung bei Erstdiagnose

Datum Erstdiagnose

 [mm/jjjj]

Datum der Datenerfassung

Keine Datenerfassung möglich:

Allgemeinbefinden

- normal: 0   
  milde Erkrankung: 1   
  moderate Erkrankung: 2   
  schwere Erkrankung: 3

Bauchschmerzen

- 0=keine   
  1=leicht   
  2=mittel   
  3=stark

Anzahl flüssiger Stühle (HBI)

bei Stoma bitte -1 eintragen

Stoma

- ja   
  nein

Tastbare Resistenz (HBI)

- nein = 0   
  fraglich = 1   
  sicher = 2   
  sicher und schmerzhaft = 3

Komplikationen (HBI )

Arthralgie/ Arthritis

- ja   
  nein

Iritis

- ja   
  nein

orale Aphten

- ja   
  nein

Analfissur

- ja   
  nein

Abszess

- ja   
  nein

NEUE Fistel

- ja   
  nein

Uveitis

- ja   
  nein

Pyoderma gangraenosum

- ja   
  nein

Erythema nodosum

- ja   
  nein

Fistel(n)

- ja   
  nein  
 ja - perianal   
 ja - enterocutan  
 ja - entero-enteral   
 ja - recto-vaginal   
 ja - andere

**Montreal Klassifikation bei ED**

Alter (bei ED)

- < 16 (A1)   
 17 - 40 (A2)  
 > 40 (A3)

Lokalisation

- Terminales Ileum (L1)  
 Kolon (L2)  
 Ileocolon (L3)  
 oberer Gastrointestinaltrakt (L4)

Verhalten

- B1 ist: entzündlich - nicht striktierend/penetrierend  
 B2: striktierend

- B3: penetrierend/fistulierend

- perianaler Befall (p)

Raucher

- ja   
 nein   
 unbekannt

keine Laborwerte vorhanden

CRP (ED)	<input type="text"/>	mg/l (bitte Einheit beachten)	
CRP (CRP nach 8 - 12 Wo.)	<input type="text"/>	mg/l (bitte Einheit beachten)	
Hb (ED)	<input type="text"/>	<input type="radio"/> g/dl	<input type="radio"/> g/l
Hb (nach 8 - 12 Wo.)	<input type="text"/>	<input type="radio"/> g/dl	<input type="radio"/> g/l
Calprotectin mg/kg(ED)	<input type="text"/>	mg/l (bitte Einheit beachten)	
Calprotectin mg/kg(nach 8 - 12 Wo.)	<input type="text"/>	mg/l (bitte Einheit beachten)	
Therapie in den ersten 4 Wo. nach ED	<input type="checkbox"/> Steroide <input type="checkbox"/> Budesonid <input type="checkbox"/> 5 ASA <input type="checkbox"/> Azathioprin/Immunsuppressiva		
Biologica (Remicade, Humira, andere)	<input type="radio"/> Remicade <input type="radio"/> Humira <input type="radio"/> andere		
MC bedingte Operation bei ED (innerhalb der ersten 3 Monate?)	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja	<input type="text"/> nach Wochen
Hat die Induktionstherapie innerhalb der ersten 3 Monate zu einer Remission geführt?	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Medikation 3 Monaten nach ED	<input type="checkbox"/> Steroide <input type="checkbox"/> Budesonid  <input type="checkbox"/> 5-ASA <input type="checkbox"/> Azathioprin/Immunsuppressiva <input type="checkbox"/> keine Therapie <input type="checkbox"/> Remicade <input type="checkbox"/> Humira <input type="checkbox"/> anderes Biologicum		
Biologica			
Bemerkungen	<input type="text"/>		
Dokumentiert durch:	<input type="text"/>		

## 7.4. Verlaufsbeurteilung zwischen Erstdiagnose und Baseline

Zentrumsname: Demo

Datenerfassung zwischen ED und Baseline

Verlaufsbeurteilung:

Remission über den gesamten Zeitraum

ja

nein

unbekannt

Anzahl der Schübe/Jahr

0

1 - 2

>2

Chronische Aktivität überwiegende Zeit

Wie häufig wurden systemische

nie

1 - 2 x

Steroide verordnet?

3 - 4 x

>4 x

Dauertherapie

unbekannt

### Montreal Klassifikation

Alter (bei ED)

< 16 (A1)

17 - 40 (A2)

> 40 (A3)

Lokalisation

Terminales Ileum (L1)

Kolon (L2)

Ileocolon (L3)

oberer Gastrointestinaltrakt (L4)

Verhalten

B1: entzündlich - nicht strikturierend/penetrierend.

B2: strikturierend

B3: penetrierend/fistulierend

perianaler Befall (p)

Raucher

nein

ja

unbekannt

neu

Ex-Raucher

OP - 1

Datum

Resektion

Fistel - OP

nein

Spezifikation

OP - 2

Datum

Resektion

Fistel - OP

nein

Spezifikation

OP - 3

Datum

Resektion

Fistel - OP

nein

Spezifikation

Neu aufgetretenes Malignom?

ja

welches

nein

### Neue medikamentöse Therapie nach den ersten 3 Monaten im Verlauf

Startdatum Aza

(mm/jjjj)

Startdatum 6-MP

(mm/jjjj)

Startdatum MTX

(mm/jjjj)

Startdatum anderes Immunsuppressivum

(mm/jjjj)

Startdatum Biologicum

1. Remicade

[mm/jjjj]

2. Humira

[mm/jjjj]

3 anderes Biologicum

[mm/jjjj]

Wurde der Pat. jemals mit einem Studienmedikament behandelt?

ja

nein

Bemerkungen

Dokumentiert durch:



## 8. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich während der gesamten Zeit auf unterschiedlichster Weise bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Zu aller Erst gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Bokemeyer für seine großartige Unterstützung, seine geduldige und immer zuverlässige Betreuung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation, sowie für die vielen hilfreichen Korrekturen und Anmerkungen.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Prof. Schreiber, der diese Arbeit erst möglich machte, verbunden mit der freundlichen Unterstützung bei der Fertigstellung.

Frau Wiebe danke ich für ihre methodische Unterstützung bei der statistischen Auswertung des Datenmaterials.

Ich bedanke mich bei allen teilnehmenden Studienzentren und deren Mitarbeitern für ihre Zeit sowie die angenehme Zusammenarbeit vor Ort.

Ich bedanke mich bei Anne-Sophie Schröder für die zahlreichen Diskussionen, Ratschläge und motivierenden Gespräche, außerdem für die konstruktive und harmonische Zusammenarbeit.

Ein ganz großer Dank geht auch an Andreas Scherzler für seine kontinuierliche Motivierung, tagtägliche Unterstützung und unendliche Geduld.

Schließlich möchte ich an dieser Stelle auch meinen Eltern danken, für die ständige Stärkung, den starken Rückhalt, ihre motivierenden Worte und das stets offene Ohr für meine Gedanken.

## 9. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich, Jessica Christine Lennartz, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Klinische Wirksamkeit und Prognosekriterien einer Biologika-Therapie bei Morbus Crohn Patienten im ‚Real-World-Setting‘“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

.....  
Datum

.....  
Unterschrift

## **10. LEBENSLAUF**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird auf einen Lebenslauf verzichtet.

## 11. VERÖFFENTLICHUNGEN

### Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Lennartz J, Schröder AS, Wiebe B, Helwig U, Teich N, Schmidt C, Schreiber S, Bokemeyer B. Anti-TNF-alpha Langzeittherapie bei Morbus Crohn – eine prospektive „Real-World“ Observationsstudie in Deutschland (BioCrohn-Register). Z Gastroenterol, 2017. **55**(08): p. KV 542.

Schröder AS, Lennartz J, Wiebe B, Helwig U, Teich N, Schmidt C, Schreiber S, Bokemeyer B. Der frühe Morbus Crohn im Langzeitverlauf – Ergebnisse einer prospektiven „Real-World“ Inzidenzkohorte in Deutschland (BioCrohn Register). Z Gastroenterol, 2017. 55(08): p. KV 540.