

Aus der Klinik für Innere Medizin I  
mit den Schwerpunkten Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie, internistische  
Intensivmedizin, Endokrinologie, Rheumatologie, Ernährungs- und Alterungsmedizin  
(Direktor: Prof. Dr. Stefan Schreiber)  
Im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Der frühe Morbus Crohn im Langzeitverlauf – Ergebnisse einer prospektiven „Real-  
World“ Inzidenzkohorte in Deutschland**

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

vorgelegt von  
**Anne-Sophie Schröder**  
aus Oldenburg

Kiel (2019)



1. Berichterstatter: PD Dr. Bernd Bokemeyer, Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis Minden

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Walter Maetzler, Klinik für Neurologie

Tag der mündlichen Prüfung: 29. November 2019

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 15.09.2019

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



Inhalt	
Abkürzungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VI
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED)</b>	<b>1</b>
1.1.1 Epidemiologie	2
1.1.2 Klassifikation, Symptomatik und Komorbiditäten	3
1.1.3 Diagnostik	6
1.1.4 Ätiopathogenese	7
<b>1.2 Morbus Crohn</b>	<b>9</b>
1.2.1 Psychosoziale Belastung	9
1.2.2 Krankheitsverläufe	10
1.2.3 Prognostische Kriterien	12
1.2.4 Morbus Crohn und Colitis ulcerosa im historischen Überblick	13
<b>1.3 Nicht-interventionelle Studien</b>	<b>16</b>
1.3.1 Anwendungsbeobachtungen	17
1.3.2 Registerstudien	18
<b>1.4 BioCrohn-Studie</b>	<b>18</b>
<b>2. Methodik</b>	<b>19</b>
<b>2.1 Fragestellung und abgeleitete Hypothesen</b>	<b>19</b>
<b>2.2 Studienplan und Studiendesign</b>	<b>20</b>
<b>2.3 Patientenkollektiv</b>	<b>21</b>
<b>2.4 Studienzentren</b>	<b>22</b>
<b>2.5 Material zur Datenerhebung</b>	<b>22</b>
2.5.1 Fragebögen der prospektiven BioCrohn-Datenerhebung	22
2.5.2 Fragebögen der retrospektiven Datenerhebung	23
<b>2.6 Ablauf der retrospektiven Datenerhebung</b>	<b>24</b>
<b>2.7 Datenanalyse und Stand der Verlaufsdokumentation</b>	<b>25</b>
<b>2.8 Langzeitkontrolle (Nachbeobachtung) in der BioCrohn-Studie</b>	<b>25</b>

<b>2.9 Datenerhebung und statistische Auswertung</b>	25
2.9.1 Early Disease BioCrohn-Subpopulation	26
2.9.2 Anti-TNF-alpha BioCrohn-Subpopulation	27
<b>3. Ergebnisse</b>	28
<b>3.1 Patientencharakteristika bei Baseline</b>	28
<b>3.2 Ergebnisse der prospektiven Datenerhebung</b>	28
3.2.1 Early Disease Subpopulation als frühe Inzidenzkohorte	28
3.2.2 Early Disease frühe Inzidenzkohorte (< 6 Monate seit ED): Therapieverläufe	32
3.2.3 Early Disease frühe Inzidenzkohorte (< 6 Monate seit ED): Steroideinsatz	35
<b>3.3 Inzidenzkohorte mit ED &lt; 12 Monate vor Baseline</b>	36
3.3.1 Erweiterung der Daten durch zusätzliche Patienten aus der prospektiven Datenanalyse	36
3.3.2 Zusätzlich retrospektiv erhobene Parameter der BioCrohn-Patienten bei Diagnosestellung	39
3.3.3 Erweiterung der Inzidenzkohorte durch die zusätzliche retrospektiven Datenanalyse	40
<b>3.4 Early Disease Inzidenzkohorte: Verlauf des Behaviour in der Montreal-Klassifikation</b>	43
<b>4. Diskussion</b>	46
<b>5. Zusammenfassung</b>	56
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	58
<b>7. Anhang</b>	69
Eidesstattliche Erklärung	81
Danksagung	82
Lebenslauf	83

## Verzeichnisse

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-ASA	5-Aminosalicylsäure
6-MP	6-Mercaptopurin
AE	Adverse event
AMG	Arzneimittelgesetz
ATG16L1	Autophagy-related protein 16-1
AWB	Anwendungsbeobachtungen
BMI	Body-mass-Index
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CRP	C-reaktives Protein
CU	Colitis ulcerosa
EQ-5D	EuroQol: generisches Messinstrument der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
GIT	Gastrointestinaltrakt
Hb	Hämoglobin
HBI	Harvey-Bradshaw Index
Ig	Immunglobulin
MRT	Magnetresonanztomographie
NOD2	Nucleotide-binding oligomerization domaincontaining 2
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PHQ-8	Patient health questionnaire
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RA	Rheumatoide Arthritis
SAE	Serious adverse event
SNP	Single nucleotide polymorphism
TNF	Tumornekrosefaktor
WPAI-CD	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Montreal-Klassifikation Morbus Crohn

Tabelle 2: Montreal-Klassifikation Colitis ulcerosa

Tabelle 3: Zeitverlauf der Patientenrekrutierung in den teilnehmenden Zentren

Tabelle 4: Baseline Charakteristika der frühen Inzidenzkohorte getrennt nach leichtem und schwerem Verlauf

Tabelle 5: Odds-Ratio mit 95%-Konfidenzintervall für die logistische Regression

Tabelle 6: Early Disease Subpopulation in der Inzidenzkohorte (< 6 Monate / 6 - 12 Monate) (n=378)

Tabelle 7: Zusammengefügte Daten der zusammengefassten Early Disease Patienten mit den Daten bei Diagnosestellung (n=378)

Tabelle 8: Early Disease Subpopulation in der Inzidenzkohorte (< 12 Monate seit Erstdiagnose) (n=378)

Tabelle 9: Zusätzlich retrospektiv erhobene Parameter der BioCrohn-Patienten bei Diagnosestellung (n=937)

Tabelle 10: Erweiterung der Inzidenzkohorte durch die in der retrospektiven Analyse gut dokumentierten 64 Patienten

Tabelle 11: Erweiterung der anfänglichen Inzidenzkohorte mit 400 Patienten auf insgesamt 464 Patienten durch die zusätzliche retrospektive Erhebung

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Weltweite Inzidenz und Prävalenz der CED im 21. Jahrhundert

Abbildung 2: Klinische Verlaufsformen des Morbus Crohn in der IBSen-Studie

Abbildung 3: Zeitstrahl Medikamentenhistorie bei CED

Abbildung 4: Operative Resektionen in der frühen Inzidenzkohorte bei leichtem und schwerem Verlauf

Abbildung 5: Immunsuppressiva in der frühen Inzidenzkohorte bei leichtem und schwerem Verlauf

Abbildung 6: TNF-alpha-Antikörper in der frühen Inzidenzkohorte bei leichtem und schwerem Verlauf

Abbildung 7: TNF-alpha-Antikörper und / oder Immunsuppressiva in der frühen Inzidenzkohorte bei leichtem und schwerem Verlauf

Abbildung 8: Steroideinsatz in der frühen Inzidenzkohorte (n=253) über 48 Monate

Abbildung 9: Steroidgebrauch in der frühen Inzidenzkohorte (n=253) über 48 Monate in der Darstellung „as observed“ (Werte jeweils auf 100% gesetzt)

Abbildung 10: Verlauf des Behaviour in der Montreal-Klassifikation zu den jeweiligen Visiten über 48 Monate in der Inzidenzkohorte (n=378)

Abbildung 11: Verlauf des Behaviour in der Montreal-Klassifikation zu den jeweiligen Visiten über 48 Monate in der Inzidenzkohorte (n=378) in der Darstellung „as observed“ (Werte jeweils auf 100% gesetzt)

Abbildung 12: Verlauf des Behaviour über 48 Monate in der Inzidenzkohorte bei den Patienten mit einer vollständigen Montreal-Klassifikation bei Monat 0 und 48 (n=198)



Abbildung 13: Verlauf des Behaviour über 48 Monate in der Inzidenzkohorte bei den Patienten mit einer vollständigen Montreal-Klassifikation bei Monat 0 und 48 (n=198) in der Darstellung „as observed“ (Werte jeweils auf 100% gesetzt)

Abbildung 14: Verlauf des Behaviour über 48 Monate in der Gesamt-Inzidenzkohorte mit den retrospektiven Zusatzerhebungen in der Darstellung „as observed“ (Werte jeweils auf 100% gesetzt)

Abbildung 15: Langzeitverlauf des Morbus Crohn nach Cosnes et al. 2002

Abbildung 16: Überblick über die dokumentierte Patientenzahl bei Cosnes 2002 über den gesamten Untersuchungszeitraum

Abbildung 17: Überblick über die dokumentierte Patientenzahl bei Cosnes 2002 über 60 Monate



# 1. Einleitung

## 1.1 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (Cu) sind die wichtigsten Formen der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Die Ätiologie der CED ist noch nicht abschließend geklärt (Ordás et al., 2012). Ein dysreguliertes Immunsystem gegen die kommensale Darmflora, getriggert durch Lebensstil- und Umweltfaktoren, wird bei genetisch prädisponierten Individuen als entscheidender Risikofaktor zur Entwicklung der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen angesehen (Baumgart, 2009).

Für beide Erkrankungen ist seit vielen Jahren in den westlichen Industrieländern ein deutlicher Anstieg der Inzidenz und Prävalenz feststellbar (Rogler et al., 2016). Nach Baumgart und Sandborn (2012) kann zudem für den Morbus Crohn in weiteren ethnischen Gruppen eine Zunahme sowohl der Inzidenz als auch der Prävalenz verzeichnet werden. Die Arbeitsgruppe um Ordás et al. (Ordás, Eckmann, Talamini, Baumgart, Sandborn, 2012) nennt hierzu für die Colitis ulcerosa insbesondere solche Nationen, die sich an einem westlichen Lebensstil orientieren. Nemati und Teimourian (2017) bestätigen die Hypothese, dass ein westlicher Lebensstil mit entsprechendem Ernährungsverhalten einen wichtigen Risikofaktor zur Entwicklung der CED darstellt.

Sowohl der Morbus Crohn als auch die Colitis ulcerosa treten üblicherweise gehäuft im Adolozenten- oder im jungen Erwachsenenalter auf, so dass die Patienten oft während ihrer gesamten beruflichen Laufbahn betroffen sein können. Hierdurch entstehen nicht nur relevante direkte medizinische Kosten wie Krankenhausaufenthalte, Arztbesuche und Medikamentenkosten (Prenzler et al., 2010), sondern auch nicht zu unterschätzende indirekte medizinische Kosten durch Arbeitsausfälle oder eine frühere Berentung (Stark et al., 2006). Allein in Deutschland werden als Gesamtsumme pro Jahr 2-3 Milliarden Euro für die Versorgung von Patienten mit Morbus Crohn hochgerechnet (Preiß et al., 2014). Für die Colitis ulcerosa belaufen sich die hochgerechneten Kosten für Deutschland pro Jahr auf 1-2 Milliarden Euro (Dignass et al., 2011).

Im Rahmen der persönlichen Krankheitslast und der gesamtwirtschaftlichen Belastungen (Prenzler et al., 2011) ist deshalb eine umfassende medizinische Betreuung der CED-Patienten mit einer leitliniengerechten Therapie (Preiss et al., 2014) unter Abschätzung der jeweiligen Krankheitsverläufe von großer Bedeutung.

### 1.1.1 Epidemiologie

In Deutschland leiden etwa 300.000-400.000 Menschen an chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Baumgart, 2009; Bokemeyer, 2007; Stallmach, 2012). Das lebenslange Risiko eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung zu entwickeln, liegt in westlichen Industrieländern bei etwa einem Prozent (Schreiber et al., 2014). Die aktuelle MC-Leitlinie der DGVS verzeichnet im Jahr 2014 zudem einen Inzidenz-Anstieg. Für den Morbus Crohn konnte eine Inzidenz von 6,6 pro 100.000 Einwohner in Deutschland verzeichnet werden, für die Colitis Ulcerosa eine Inzidenz von 3,0 – 3,9 / 100.000 Einwohner in Deutschland (Ott et al., 2008). Die Prävalenz liegt für den Morbus Crohn bei annähernd 320 / 100.000 Einwohner in Europa und Nordamerika, für die Colitis ulcerosa zwischen 250 – 500 / 100.000 Einwohner in Europa und Nordamerika (Molodecky et al., 2012). Ordás et al., (2012) bestätigen die eher höhere Prävalenz für die Colitis ulcerosa.

Burisch (2014) beschreibt zudem Nordamerika, das nördliche Europa, Skandinavien und Großbritannien als Regionen des höchsten Auftretens einer CED. Die geringste Ausprägung für die Colitis ulcerosa findet sich auf der Südhalbkugel sowie in östlichen Regionen (Ordás et al., 2012). Auch Baumgart et al. (2012) bestätigen für den Morbus Crohn ein Nord-Süd, West-Ost sowie Stadt-Land-Gefälle. Dennoch weisen sie darauf hin, dass neuere Studien aus Ländern der Südhalbkugel ähnliche Zahlen wie die der Nordhalbkugel ergeben. Diese Zunahme der Inzidenz in bisher weniger betroffenen Ländern wird von Nemati et al. (2017) bestätigt. So zeigt sich in Ländern wie dem Iran, in China oder Indien, in denen Industrialisierung und die Übernahme des westlichen Lebensstils zu erkennen sind, ein deutlicher Anstieg an chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Analog hierzu zeigen dies Studien aus Ungarn und Kroatien (Burisch, 2014).

Abbildung 1 zeigt die weltweite Inzidenz und Prävalenz der CED im 21. Jahrhundert. Die höchste Prävalenz zeigt sich sowohl für die Colitis ulcerosa als auch für den Morbus Crohn in Europa (UC: 505/100.000 in Norwegen, CD: 322/100.000 in Deutschland) und Nord-Amerika (UC: 286/100.000 in den USA, CD: 319/100.000 in Kanada). Die Inzidenz liegt in Europa für die Colitis ulcerosa bei 1-58/100.000, für den Morbus Crohn bei 15/100.000, in Asien für die Colitis ulcerosa bei 1-6/100.000 und für den Morbus Crohn bei 1-8/100.000 (Ng et al. 2017). Auch in dieser aktuellen Studie ist zu erkennen, dass die CED weltweit in unterschiedlicher Häufigkeit vertreten sind und die Inzidenz weltweit zunimmt. Die höchste altersspezifische Inzidenz für den Morbus Crohn ist das dritte Lebensjahrzehnt, das mediane Erkrankungsalter liegt bei 33 Jahren (Loftus et al., 2007). Für die Colitis ulcerosa liegt die höchste altersspezifische Inzidenz bei den 16-25-jährigen (Ott et al., 2008). Nahezu 20 % der CED-Patienten sind unter 20 Jahre alt (Grover et al., 2017). Ordás et al. (2012) benennen für die Colitis ulcerosa einen weiteren, kleineren Alterspeak zwischen dem 50. - 70. Lebensjahr, der aber in einem deutschen Inzidenzregister („Oberpfalz-Kohorte“) nicht bestätigt werden konnte und wohl eher nur ein

artifizielles Produkt auch mit durch die höhere Koloskopie-Frequenz z.B. auch im Rahmen der Vorsorge in dieser Altersgruppe bedingt sein dürfte (Ott, 2008).

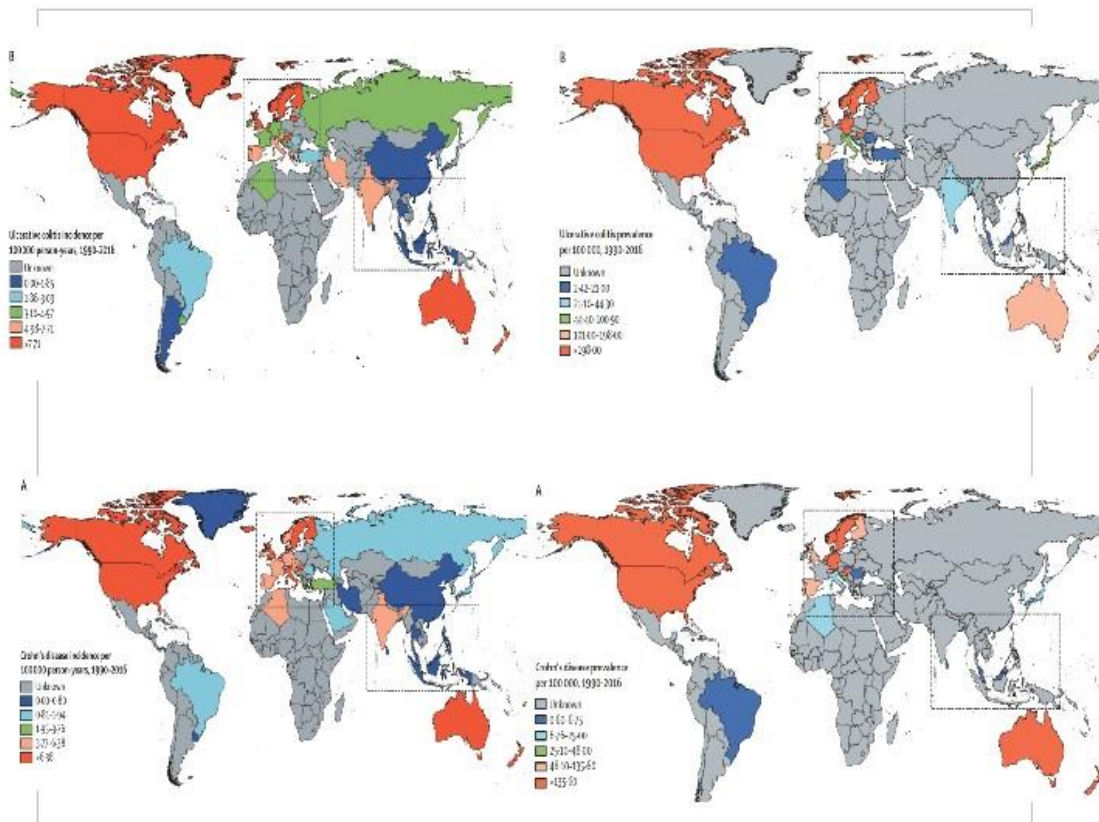


Abbildung 1: Weltweite Inzidenz und Prävalenz der CED im 21. Jahrhundert (Ng et al. 2017)

Nach Baumgart (2009) ist jeder fünfte CED-Patient bereits im Kindes- oder Adoleszentenalter betroffen. Zudem beschreibt die Arbeitsgruppe um Grover et al. (2017) einen komplizierteren Verlauf der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere bei den Patienten, welche bereits im Kindes- oder Adoleszentenalter diagnostiziert wurden, eher als bei solchen, die im Erwachsenenalter diagnostiziert werden.

### 1.1.2 Klassifikation, Symptomatik und Komorbiditäten

Der Morbus Crohn ist in Abgrenzung zur Colitis ulcerosa eine Erkrankung, die den gesamten Gastrointestinaltrakt vom Mund bis zum Anus befallen kann (Baumgart, 2009). Während beim Morbus Crohn in vielen Fällen Ileum und Kolon betroffen sind, ist bei der Colitis ulcerosa vorwiegend das Rektum bzw. das linksseitige Kolon oder auch das gesamte Kolon betroffen (Pankolitis). Kennzeichnend für den Morbus Crohn ist ein diskontinuierlicher und transmuraler Befall, die Colitis ulcerosa hingegen ist auf die Mucosa beschränkt und zeigt einen von anal ansteigenden Befall nur des Kolons (Abraham et al., 2009).

Strikturen, Fisteln und Abszesse sind Komplikationen des Morbus Crohn, für die Colitis ulcerosa sind sie untypisch (Khor et al., 2011). Klassische Symptome der Colitis ulcerosa sind Diarrhoen, rektaler Blutabgang, Tenesmen, Bauchschmerzen, Fieber und extraintestinale Manifestationen (Ordás et al., 2012).

Als häufigste Gruppe extraintestinaler Manifestationen bei CED-Patienten sind die Anämien (Gasche et al., 2007), sowie die Gelenkbeteiligung zu nennen (Preiß et al., 2014). Darüber hinaus gehören die Haut, die Augen und das hepatobiliäre System zu den häufiger beteiligten Organen. Auch das Auftreten von anderen Autoimmunerkrankungen ist mit den CED assoziiert (Baumgart, 2009).

Der Morbus Crohn tritt klinisch mit Diarrhoen, Bauchschmerzen, Fieber und extraintestinalen Manifestationen in Erscheinung (Baumgart et al., 2012). Blutiger oder muköser Stuhlgang tritt bei 40-50% der Patienten auf (Gomollón et al., 2016). Extraintestinale Manifestationen finden sich in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität bei 20-40% der Patienten mit Morbus Crohn (Preiß et al., 2014). Zu nennen sind hier an Gelenkbeteiligung die Sakroiliitis sowie die poly- und pauciartikuläre Arthritis. Zudem kann es zur Ausbildung einer Osteoporose kommen. Zu den extraintestinalen Hautmanifestationen gehören insbesondere das Erythema nodosum und das Pyoderma gangrenosum (Baumgart et al., 2012). Bei 4-12% der Morbus Crohn Patienten kann es im Verlauf der Erkrankung zu einer Augenbeteiligung mit Iritis oder Uveitis kommen (Manganelli et al., 2009). Auch das Auftreten anderer Begleiterkrankungen im Rahmen der extraintestinalen Manifestationen bei Morbus Crohn Patienten ist möglich. Baumgart und Sandborn (2012) nennen die Urolithiasis, Nephritis, Amyloidose, Autoimmunpankreatitis, Autoimmunhepatitis, Myokarditis und Perikarditis, die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) sowie die Autoimmunchoolangitis. Zudem kann es zum Auftreten von ulzerierenden Aphten im Bereich der Mundschleimhaut kommen. Als assoziierte Autoimmunerkrankungen werden die multiple Sklerose, die Autoimmunthyreoiditis, die Psoriasis, Asthma, Typ-1-Diabetes, die Vaskulitis, Zöliakie und die Spondylitis angesehen. Analog zu den Morbus Crohn Patienten kann es bei den Colitis ulcerosa Patienten zu einer Gelenkbeteiligung, zu Manifestationen an der Leber und an den Gallenwegen, zu Haut- und Augenmanifestationen sowie zur Osteoporose kommen. Die bedeutendste hepatobiliäre Erkrankung, die häufiger mit der Colitis ulcerosa assoziiert ist, ist die PSC, die bei 2-10% der Patienten auftreten kann. In seltenen Fällen kann es zum Auftreten einer Autoimmunhepatitis kommen, welche sich als Overlap Syndrom mit einer PSC präsentieren kann (Dignass et al., 2012).

Die Morbus Crohn-, hier die Patienten mit einem Kolonbefall, und die Colitis ulcerosa Patienten zeigen ein erhöhtes Risiko für ein kolorektales Karzinom, die Morbus Crohn Patienten zusätzlich für Dünndarmkarzinome (Bernstein et al., 2001). Längere Krankheitsdauer sowie eine größere Krankheitsausbreitung gelten als Risikofaktoren (Maykel et al., 2006). Ein deutlich erhöhtes Kolonkarzinomrisiko weisen zudem CED-Patienten bei einer gleichzeitig vorliegenden PSC auf (Zheng et al., 2016). Zur Einteilung der CED und ihrer Verlaufsformen sollten die Patienten entsprechend der

Montreal-Klassifikation beurteilt werden. Eine Übersicht für die Klassifikation des Morbus Crohn zeigt Tabelle 1 (Silverberg et al., 2005). Hierbei ist es wichtig, dass zum Beispiel das erste Auftreten einer Fistel bei einem Morbus Crohn Patienten bedeutet, dass er nach Montreal im Behaviour dann mit B3 klassifiziert wird und die Klassifizierung im weiteren Verlauf auch nach einer potentiellen Fistelheilung bei diesem Patienten weiter bei B3 verbleibt, auch wenn bei der jeweiligen aktuellen Visite im späteren Verlauf dann keine Fistel mehr nachweisbar ist. Die Einteilung der Colitis ulcerosa erfolgt analog der Montreal-Klassifikation und ist in Tabelle 2 zu sehen (Ordás et al., 2012).

Tabelle 1: Montreal-Klassifikation Morbus Crohn

Kategorie A (Alter)	A1	< 16 Jahre
	A2	17-40 Jahre
	A3	> 40 Jahre
Kategorie L (Lokalisation)	L1	Terminales Ileum
	L2	Kolon
	L3	Ileokolon
	L4	Oberer GIT (als Zusatzkriterium zu L1-L3)
Kategorie B (Behaviour)	B1	entzündlich (nicht penetrierend, nicht stenosierend)
	B2	stenosierend
	B3	penetrierend / fistulierend
	p	Perianale Erkrankung (als Zusatzkriterium zu B1-B3)

Tabelle 2: Montreal-Klassifikation Colitis ulcerosa

Kategorie E (Extent)	E1	Proktitis
	E2	Linksseitenkolitis (Sigma und Colon descendens)
	E3	Pankolitis
Kategorie S (Severity)	S0	Remission (keine Symptome)
	S1	Mild (< 4 Stühle / Tag, keine systemischen Symptome)
	S2	Moderat (4 Stühle / Tag, minimale systemische Symptome)
	S3	Schwer (< 6 blutige Stühle / Tag, systemische Symptome)

### 1.1.3 Diagnostik

Der Morbus Crohn und die Colitis ulcerosa können sich im frühen Verlauf in ihrer klinischen Darstellung ähneln. Unter Berücksichtigung der genetischen Prädisposition sowie der jeweiligen Risikofaktoren gelingt es, durch klinische, endoskopische und histologische Untersuchungen in den meisten Fällen, eine entsprechende Zuordnung zu einer Colitis ulcerosa oder einem Morbus Crohn vornehmen zu können (Ordás et al., 2012). In einigen Fällen ist dennoch eine eindeutige Zuordnung zur Colitis ulcerosa oder zum Morbus Crohn nicht möglich, z.B. ist bei der eher selteneren *Backwash-Ileitis* der Colitis ulcerosa das terminale Ileum betroffen und manchmal schwer von der Ileocolitis Crohn zu unterscheiden (Baumgart, 2009). In solchen nicht sicher zu klassifizierenden Fällen wird auch von einer *Colitis indeterminata* oder IBDu (= IBD unclassified) gesprochen (Silverberg et al., 2005). Bei weiteren 10% der Patienten wird zunächst die Diagnose Colitis ulcerosa gestellt und im Verlauf der ersten fünf Jahre zum Morbus Crohn geändert (Henriksen et al., 2006). Die Diagnose der CED erfolgt anhand einer Kombination aus Anamnese, Laborwerten, Diagnostik auf mikrobielle Erreger, radiologischen Untersuchungen, Sonografie, Endoskopie sowie der Histologie (Preiß et al., 2014). Innerhalb der Laborwerte kann der Entzündungswert des C-reaktiven Proteins (CRP) Hinweise auf das Vorliegen einer CED geben. Dieser korreliert annäherungsweise mit der Entzündungsaktivität und zeigt beim Vorliegen eines Morbus Crohn zumeist einen stärkeren Anstieg als bei der Colitis ulcerosa (Fagan et al., 1982). Als hilfreich zeigt sich der CRP-Wert zudem zur Vorhersage des Krankheitsverlaufs, zur Risikoabschätzung eines Rezidivs sowie für Therapieentscheidungen (Boirivant et al., 1988). Die Wertigkeit fäkaler Entzündungsmarker, insbesondere Calprotectin, konnte sowohl für die Colitis ulcerosa als auch für den Morbus Crohn in mehreren Studien herausgestellt werden, da sie gut mit der endoskopischen Entzündungsaktivität korrelieren (Sipponen et al., 2008; Schoepfer et al., 2009). Zudem sollten bei der Erstdiagnostik unbedingt auch Stuhlkulturen zur differentialdiagnostischen Abgrenzung infektiöser Koliden vorgenommen werden (Mylonaki et al., 2004). Ergänzend sollte insbesondere nach Antibiotika-Einnahme auch auf *Clostridium difficile* getestet werden, um eine pseudomembranöse Kolidis auszuschließen (Issa et al., 2007). In der endoskopischen Diagnostik sollte zuerst eine Ileokoloskopie mit Biopsien aus allen Darmabschnitten vorgenommen werden (Coremans et al., 1984). Dies zeigt nicht nur die Ausdehnung des Befalls, sondern trägt auch zur Differenzialdiagnostik zwischen dem Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa bei. Präzisiert wird dies durch eine erweiterte Diagnostik des oberen und mittleren Gastrointestinaltraktes (GIT) mittels Ösophagogastroduodenoskopie mit Stufenbiopsien sowie einer Magnetresonanztomographie (MRT) des Dünndarms (Preiß et al., 2014), ggf. auch als Videokapselendoskopie des Dünndarms. Die hochauflösende abdominelle Sonographie hat heute zudem einen hohen Stellenwert in der CED-Diagnostik, sowohl bei Diagnosestellung als auch im Verlauf (Baumgart et al., 2012).



#### 1.1.4 Ätiopathogenese

Die aktuelle Datenlage lässt vermuten, dass die CED aus einer inadäquaten Immunantwort gegen die kommensale Darmflora bei genetisch prädisponierten Individuen resultieren (Abraham et al., 2009). Zhang und Li (2014) weisen zusätzlich auf eine komplexe Interaktion zwischen den genetischen und mikrobiellen Faktoren, den Umweltfaktoren sowie der jeweiligen Immunantwort hin. Eine positive Familienanamnese gilt als der größte Risikofaktor hinsichtlich der Entwicklung einer CED. Das größte Risiko betrifft eineiige Zwillinge sowie Kinder beider betroffener Elternteile (Abegunde et al., 2016). Eine deutschlandweite Untersuchung zeigt, dass 35% der monozygoten, aber nur 3% der dizygoten Zwillinge von Morbus Crohn-Patienten eine übereinstimmende genetische Komponente für den Morbus Crohn aufweisen (Baumgart et al., 2012). Für die Colitis ulcerosa liegt die Konkordanzrate zwischen 6-13% bei monozygoten Zwillingen (Ordás et al., 2012). Bereits 1991 konnten Orholm et al. ein 10-fach erhöhtes Risiko für erstgradig Verwandte darlegen, an einer CED zu erkranken. Durch genomweite Assoziationsstudien konnten Genloci sowohl für den Morbus Crohn als auch für die Colitis ulcerosa identifiziert werden, die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko verbunden sind. Mit beiden Erkrankungen assoziierte Genloci weisen auf eine gemeinsame Pathophysiologie hin. Studien ergaben zunächst 163 Genloci (Jostins et al., 2012), davon 30 spezifisch für den Morbus Crohn, 23 spezifisch für die Colitis ulcerosa sowie 110 mit beiden Erkrankungen assoziierte Genloci (Zhang et al., 2014), was die relativ deutliche Überlappung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa aus genetischer Sicht aufzeigt. 2017 fanden Nemati und Teimourian eine ähnliche Verteilung (Nemati, 2017). Rogler et al. (2016) verweisen auf über 200 identifizierte SNPs (single nucleotide polymorphism) für beide Erkrankungen, die als genetische Risikofaktoren zur Krankheitsentstehung beitragen. Zudem sind über 50 % der CED-assoziierten Genloci mit weiteren Autoimmunerkrankungen assoziiert (Khor et al., 2011).

Durch genetische Testungen konnten Mutationen in verschiedene Regionen auf 12 Chromosomen identifiziert werden, die eine gesteigerte Anfälligkeit für chronisch entzündliche Darmerkrankungen hervorrufen können. Dazu gehört beispielsweise das nucleotide-binding oligomerization domaincontaining 2 (NOD2) -Gen auf Chromosom 16 (Hampe et al., 2002), welches mit Morbus Crohn in der weißen Bevölkerung assoziiert ist, speziell mit strikturierendem Befall des Dünndarms (Thomas, 2017). Zudem scheinen Mutationen im autophagy-related protein 16-1 (ATG16L1) -Gen auf Chromosom 2 mit Morbus Crohn assoziiert zu sein (Hampe et al., 2007; Parkes, 2012).

Als pathogenetischer Mechanismus wird eine Aktivierung und Störung der T-Zell-Regulation durch eingedrungene Antigene angesehen, was zu einer verstärkten Produktion von proinflammatorischen Zytokinen führt, wobei diese bevorzugte T-Zell-Regulationsstörung in neueren Arbeiten eher durch eine Beschreibung von komplexeren Interaktionen und Modulationen des gesamten Zytokin-Systems angenommen wird (Sartor, 2006; Baumgart et al., 2012). Wesentliche proinflammatorische Zytokine,

deren Expression bei den CED hochreguliert ist, sind verschiedene Interleukine, Interferon- $\gamma$  und Tumornekrosefaktor alpha (TNF) (Sartor, 2006). Ein besseres Verständnis dieser Entzündungskaskaden hat in den letzten Jahren zu neuen immunmodulatorischen und biologischen Therapien geführt (Baumgart, 2009).

Nach Rogler et al., (2016) ist es zudem entscheidend, Umweltfaktoren, die eine CED triggern, zu identifizieren, um die steigenden Inzidenzen der CED zu erklären, sowie deren modulierenden Einfluss auf die Krankheitsverläufe beschreiben zu können. Als mögliche Risikofaktoren, die sowohl einen Morbus Crohn, als auch eine Colitis ulcerosa triggern können, werden die geographische Lage („Nord-Süd-Gefälle“), ein westlicher Lebensstil, die Hygiene-Hypothese, bakterielle Gastroenteritiden, der Gebrauch von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), Vitamin-D Mangel sowie eine mono- und disaccharid-reiche und fettreiche Ernährung beschrieben. Der Effekt des Rauchens auf die CED wurde über die Jahrzehnte wiederholt untersucht (Khasawneh et al., 2017). Während Rauchen das Risiko für einen Morbus Crohn erhöht, hat es auf die Colitis ulcerosa einen protektiven Effekt (Zhang et al., 2014). Die Arbeitsgruppe um Khasawneh präzisiert 2017 den Effekt des Rauchens auf die CED. Der protektive Effekt des Rauchens auf die Colitis ulcerosa kann bis zu fünf Jahre nach Aufgabe des Rauchens anhalten. Studien zeigen ein geringeres Risiko für die Colitis ulcerosa bei aktiven Rauchern sowie bei Personen, die nie geraucht haben. Ein erhöhtes Risiko für die Colitis ulcerosa weisen dementsprechend Ex-Raucher im Vergleich zu Nicht-Rauchern auf. Für den Morbus Crohn gilt, dass Rauchen das Risiko für Krankenhausaufenthalte, Steroidgebrauch, sowie für Komplikationen und chirurgische Eingriffe erhöht. Reduziert werden kann dieses Risiko durch Aufgabe des Rauchens in einem frühen Krankheitsstadium. Der Effekt von Alkohol auf die CED ist umstritten, bzw. nicht eindeutig und bleibt Gegenstand weiterer Forschungsarbeiten (Khasawneh et al., 2017). Loftus (2004) nennt, neben der positiven Familienanamnese und dem Rauchen, die Appendektomie als entscheidenden Faktor mit einer protektiven Wirkung auf die Colitis ulcerosa sowie einem höheren Risiko für die Entwicklung eines Morbus Crohn. Zudem ist das Auftreten einer infektiösen Gastroenteritis im Jahr vor der Erkrankung mit dem Auftreten eines Morbus Crohn assoziiert (García Rodríguez et al., 2006). Auch für die Colitis ulcerosa gilt, dass vorangegangene gastrointestinale Infektionen das Risiko für die Entwicklung einer Colitis ulcerosa verdoppeln (Ordás et al., 2012).

Abegunde, Muhammad, Bhatti und Ali (2016) verweisen auf die Problematik, dass es schwierig ist einzelne Umweltfaktoren isoliert prüfen zu können. Die Entwicklung der CED resultiert aus einem komplexen Zusammenspiel von Umweltfaktoren, genetischer Prädisposition sowie einer dysregulierten Immunantwort.

## 1.2 Morbus Crohn

### 1.2.1 Psychosoziale Belastung

Depressive Verstimmungen, bzw. auch typische Depressionen sind nicht seltene Komorbiditäten bei Morbus Crohn Patienten. Die psychosozialen Beeinträchtigungen bedingen jedoch nicht ätiopathogenetisch einen Morbus Crohn, sondern sind eher reaktive Auswirkungen der chronischen Erkrankung (Preiss, et al. 2014). Die Auswirkungen der Depressionen auf den Krankheitsverlauf sind noch nicht hinreichend verstanden. In einer Studie von Kochar et al. (2017) gaben 20% der Morbus Crohn Patienten an, unter Depressionen zu leiden. Anhand der Depressionsskala „patient health questionnaire (PHQ-8)“ wurden in derselben Kohorte 38% der Patienten als depressiv eingestuft. Zudem konnten Kochar et al. (2017) zeigen, dass Morbus Crohn Patienten mit Depressionen bei Baseline ein erhöhtes Risiko für Rezidive, Operationen oder Krankenhausaufenthalte im Verlauf aufweisen. Lee (2017) bestätigt dies und zeigt zudem die mögliche Problematik einer schlechteren Compliance im Hinblick auf die medikamentöse Behandlung depressiver Patienten auf.

Mehrere systematische Übersichtsarbeiten ergaben bei Morbus Crohn Patienten eine Prävalenz für Depressionen von 15% (Bokemeyer et al., 2013), auch ist das Risiko für Depressionen bei den Patienten mit mehreren Komorbiditäten höher, als bei Patienten ohne Komorbiditäten. Eine Studie aus den USA zeigt zudem eine stärkere Tendenz zu suizidalen Gedanken bei depressiven Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zu depressiven Patienten, die nicht an einem Morbus Crohn erkrankt sind (Lee, 2017).

Die psychosoziale Belastung der Morbus Crohn Patienten beginnt in vielen Fällen bereits im frühen Verlauf. Nach Baumgart et al. (2012) ist jeder fünfte CED-Patient ein Kind oder Jugendlicher. Für den pädiatrischen Morbus Crohn konnten Claar et al. (2017) zeigen, dass insbesondere erlebte Schmerzen zu einer starken Beeinträchtigung sowie zu einer reduzierten Lebensqualität führt. Depressionen korrelieren maßgeblich mit den jeweils aufkommenden Schmerzen und weniger mit dem Krankheitsverlauf.

Aufgrund der wechselseitigen Beeinträchtigung von psychosozialer Belastung und Morbus Crohn, auch auf die Arbeitsfähigkeit, ist es entscheidend, diesen Faktor bei der Diagnose und Behandlung mit zu berücksichtigen und mittels Fragebögen, wie dem Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire Crohn's Disease (WPAI-CD) und EuroQol: generisches Messinstrument der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D), welche die gesundheitsbezogene Lebensqualität, allgemeine und berufliche Einschränkungen sowie Angst und Niedergeschlagenheit messen, zu objektivieren.

### 1.2.2 Krankheitsverläufe

Der Morbus Crohn präsentiert sich in unterschiedlichen Verlaufsformen und Schweregraden. Henriksen et al. (2007) veranschaulichten den klinischen Verlauf des Morbus Crohn anhand von vier unterschiedlichen Verlaufskurven (IBSEN-Studie). Verlauf 1 beschreibt ein Nachlassen der Symptome nach einer ausgeprägten Aktivität bei Krankheitsbeginn, während Verlauf 2 eine Zunahme der Symptome im Krankheitsverlauf nach anfänglich relativ niedriger Krankheitsaktivität darstellt. Verlauf 3 zeigt eine chronische Aktivität mit kontinuierlichen Beschwerden, während im Verlauf 4 der chronisch intermittierende Verlauf mit einem Wechsel von Schub und Remission dargestellt wird.

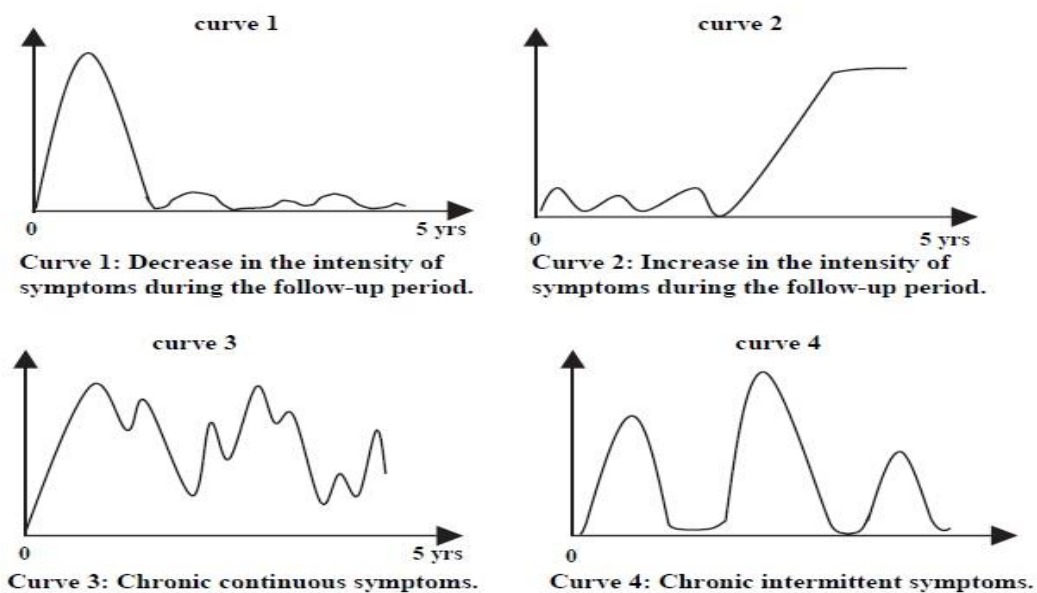


Abbildung 2: Klinische Verlaufsformen des Morbus Crohn in der IBSEN-Studie (Henriksen et al. 2007)

Bei 44% der Morbus Crohn-Patienten fand sich ein Verlauf ähnlich wie beim Verlaufstyp 1. Bei 29% der Patienten präsentierte sich die Erkrankung mit chronisch intermittierenden Symptomen, wie in Verlauf 4 dargestellt und bei 24% fand sich eine Krankheitsaktivität mit chronischer Aktivität wie in Verlauf 3. Lediglich bei 3% der Patienten nahmen die Symptome im Krankheitsverlauf zu, wie es in Verlaufsform 2 dargestellt ist. Nach Henriksen et al. (2007) wurden die Verläufe 2 und 3 mehr von den Patienten angegeben, bei denen bereits operative Eingriffe notwendig waren. Ein Zusammenhang zwischen den Verlaufsformen und der Krankheitslokalisation oder dem Krankheitsverhalten (Montreal-Klassifikation) der Erkrankung zeigte sich in der IBSEN-Studie nicht.

Klassifiziert wird der Morbus Crohn z.B. anhand des Phänotyps (Montreal-Klassifikation), der Krankheitsaktivität (Crohn's Disease Activity Index (CDAI) oder Harvey-Bradshaw Index (HBI)) und der Therapiereaktion ('steroid-refraktär', 'steroid-abhängig'). Genetische Tests sollten zur Klassifikation des Morbus Crohn in der klinischen Praxis wegen der teilweise uneinheitlichen Ergebnisse derzeit nicht

benutzt werden.

Anhand der Montreal-Klassifikation werden die Morbus Crohn Patienten in drei verschiedene Kategorien klassifiziert. Dies betrifft die Lokalisation (L1-L3, L4 als Zusatzkriterium), das Verhalten („Behaviour“) mit der Entwicklung von Komplikationen wie Strikturen, Abszessen oder Fisteln (B1-B3) sowie das Alter bei Erstdiagnose (A1-A3). Das Auftreten von perianalen Fisteln oder Abszessen wird mit einem 'p' für perianal der B1, B2 oder B3 Klassifikation („Behaviour“) zusätzlich gekennzeichnet (Silverberg et al., 2005).

Die jeweiligen Kategorien gelten als wichtige Prädiktoren für den künftigen Verlauf der Erkrankung. Entsprechend können Morbus Crohn Patienten anhand der Montreal-Klassifikation stratifiziert werden, was auch Einfluss auf die Therapie haben kann (Baumgart et al., 2012).

Die Arbeitsgruppe um Rieder, Zimmermann, Remzi und Sandborn (2013) legt in ihrer Kohorte dar, dass sich der Morbus Crohn bei **77%** der Patienten bei Erstdiagnose als rein entzündliche Form präsentiert. Bei **16%** der Patienten zeigten sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits fistulierende Verläufe sowie bei **11%** der Patienten Strikturen. Die Rate der komplikationsbehafteten Verläufe nimmt im Zeitverlauf der Erkrankung zu und stellt in vielen Fällen eine Operationsindikation dar. Studien ergeben ein kumulatives Risiko für Morbus Crohn bedingte Operationen zwischen 40-71% innerhalb der ersten zehn Jahre nach Erstdiagnose (Rieder et al., 2013). Baumgart und Sandborn (2012) legen anhand einer populationsbasierten Studie dar, dass ein Großteil der Morbus Crohn Erstdiagnosen in einem Alter zwischen 17-40 Jahren erfolgt. Dies entspricht der Montreal-Klassifikation A2. Bei Erstdiagnose war dann bei 45% das terminale Ileum betroffen (L1), bei 32% das Kolon (L2), bei 19% das Ileokolon (L3) sowie bei 4% der obere GIT (L4). Ferner finden sich vergleichbare Ergebnisse für die Montreal-Klassifikation bei Erstdiagnose bei Rieder et al. (2013): 81% der Patienten präsentierten sich mit einer rein entzündlichen Form (B1), 5% mit einem strikturierenden (B2) sowie 14% mit einem fistulierenden (B3) Typ.

Die Lokalisation (L) zeigt im Verlauf ein eher stabiles Verhalten nach Diagnosestellung, während sich das Verhalten (B) bei einer steigenden Anzahl an Patienten im Verlauf von einem rein entzündlichen Typ (B1) zu einem strikturierenden (B2) oder penetrierenden / fistulierenden (B3) Typ entwickelt (Cosnes et al. 2012). Cosnes zeigte in seiner kombiniert retrospektiven/prospektiven Untersuchung in seiner Kohorte von 2002 Patienten, dass zu Beginn 83% ein rein inflammatorisches Verhalten (B1) zeigten und nach 20 Jahren nur noch ca. 15% rein inflammatorisch waren und ca. 85% einen strikturierenden oder penetrierenden Verlauf zeigten (B2-B3), wobei hier allerdings zu dieser Studie bemerkt werden muss, dass nach 20 Jahren nur noch 37 Patienten von den 2002 Patienten bei Studienstart in Beobachtung waren, was die Aussage der Studie im Hinblick auf den zeitlichen Verlauf stark einschränkt.

Eine einheitliche Definition für einen schweren Krankheitsverlauf existiert nicht. Untersuchungen

konnten aber eine beeinträchtigte Lebensqualität, wiederholte Rezidive, die Entwicklung von irreversiblen Strikturen oder Fisteln sowie einen wiederholten Steroidgebrauch und die Notwendigkeit zu operativen Eingriffen als wichtige Faktoren für einen schweren Verlauf herausstellen (Gomollón et al., 2016).

### 1.2.3 Prognostische Kriterien

Eine frühe Therapie mit Immunsuppressiva oder Biologika bei Morbus Crohn Patienten scheint mit einer höheren Mukosaheilungsrate, anhaltender steroidfreier Remission sowie einer Reduktion von Krankenhausaufenthalten und operativen Eingriffen assoziiert zu sein. Aufgrund möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen bei einer solchen immunmodulierenden Therapie, sollten aber nur für einen schweren Verlauf prädisponierte Patienten für eine frühe Behandlung mit Immunsuppressiva oder Biologika in Betracht gezogen werden (Gomollón et al., 2016).

Kruis et al. (2013) benennen widersprüchliche Ergebnisse bisheriger Studien zur 'step up' oder 'top down' Therapie. Während nach der 'top down' Strategie die Morbus Crohn Patienten direkt bei Diagnosestellung mit Biologika oder Immunsuppressiva behandelt werden, verfolgt die 'step up' Strategie den Ansatz, zunächst eine mildere Therapieform anzuwenden. Von der 'top down' Strategie könnte ein Anteil der Patienten profitieren. Andererseits erhalten, ohne vorherige Selektion, somit alle Patienten eine aggressivere und kostenintensive Therapieform. Insofern ist es hinsichtlich therapeutischer Konsequenzen von großer Bedeutung, bei Erstdiagnose den Krankheitsverlauf anhand von prognostischen Kriterien abzuschätzen. Nach Beaugerie und Sokol (2012) konnte in den meisten Studien als prognostisches Kriterium bei Erstdiagnose für einen schlechteren Verlauf ein Alter < 40 Jahren, die Notwendigkeit einer Steroidtherapie bei Diagnosestellung sowie perianale Läsionen als Prädiktoren für einen schweren Verlauf („disabling disease“) identifiziert (Beaugerie et al. 2006) werden. In weiteren Studien ist der Befall des Ileokolons sowie ein penetrierender Verlauf mit einem schlechteren Outcome assoziiert (Veloso et al., 2001). Zusammengefasst wird dies in den ECCO-Leitlinien des Morbus Crohn von 2016 (Gomollón et al., 2016). Eine frühe Therapie mit Immunsuppressiva oder Biologika sollte bei Vorliegen von zwei oder mehr prädiktiven Faktoren für einen schlechten Verlauf in Betracht gezogen werden. Kruis et al. (2013) prüften in der Literatur beschriebene prognostische Faktoren in einer retrospektiven Untersuchung von Morbus Crohn-Patienten mit der Erstdiagnose Morbus Crohn für die Vorhersage eines eher milden Morbus Crohn. Ein höheres Alter, ein niedrigerer CRP und mildere endoskopische Läsionen waren prognostisch mit einem mildereren Verlauf verbunden. In 33% fand sich ein milderer Verlauf ohne weitere notwendige Steroidtherapien im Verlauf und ohne Eskalation zur immunsuppressiven Therapie. Zudem konnten sie zeigen, dass ein hoher CRP bei Krankheitsbeginn einen prognostischen Faktor für einen schlechten

Verlauf darstellt. Die Ergebnisse bezüglich der Mukosaheilung waren zwar nicht statistisch signifikant, es zeigte sich dennoch eine deutliche Tendenz zu einem milden Verlauf bei Patienten mit weniger schwer befallener Mukosa. Perianale Läsionen zeigten sich auch hier als prädiktiver Faktor für einen schweren Verlauf. Komplikationen des Morbus Crohn, wie extraintestinale Manifestationen, Stenosen, Fisteln und Fieberzustände zeigten sich signifikant häufiger bei Patienten mit einem moderaten oder schweren Krankheitsverlauf. Kruis et al. (2013) entwickelten ein Scoring-System, anhand dessen ein milder Krankheitsverlauf identifiziert werden kann. Ein höheres Alter, ein geringerer CRP, das Fehlen von perianalen Läsionen oder extraintestinalen Manifestationen sowie mildere endoskopische Läsionen prognostizieren bei Erstdiagnose einen milden Morbus Crohn Verlauf. Zur Validierung dieser Ergebnisse und des Scoring-Systems läuft momentan in Deutschland eine weitere jetzt prospektive Studie (PROGNOS-Studie) (Kruis et al., 2018).

#### 1.2.4 Morbus Crohn und Colitis ulcerosa im historischen Überblick

Erste Beschreibungen zur CED stammen aus der griechischen Antike. So diskutierte bereits Hippocrates die möglichen Ursachen von Diarrhoeen. 1761 und 1769 berichtete Giovanni Morgagni von Symptomen seiner Patienten, die retrospektiv betrachtet Hinweise auf das Vorliegen eines Morbus Crohns ergeben könnten (Randall et al., 2015). 1859 verwandte Sir Samuel Wilks erstmals den Ausdruck 'Colitis ulcerosa' und beschrieb damit eine Ausprägung, ähnlich des heutigen Verständnisses der Colitis ulcerosa (Mulder et al., 2014).

1932 wurde erstmalig der Morbus Crohn von Dr. Burrill Bernard Crohn, Leon Ginzburg und Gordon D. Oppenheimer unter dem Namen 'regional ileitis' als eigene Krankheitsentität beschrieben (Hyndrickx et al., 2014). In den kommenden Jahren zeigten sich gehäuft Fälle mit einem Befall des oberen GIT (Randall et al., 2015). 1960 unterschieden Lockhart-Mummery und Moroson zwischen der Colitis ulcerosa ohne Kolon-Befall und dem Morbus Crohn mit Kolon-Befall (Lockhart-Mummery et al., 1960). Diese Befunde zeigten, dass die Bezeichnung 'regional ileitis' nicht länger zutreffend war (Mulder et al., 2014).

Bis heute gibt es keine Heilung des Morbus Crohn. Das Therapieziel besteht in der Remissionseinleitung und Remissionserhaltung ohne Steroide (Randall et al., 2015). Die Wahl der Pharmakotherapie ist abhängig vom Phänotyp, der Krankheitsaktivität, der Komorbiditäten sowie individuellen Charakteristika des Medikaments und des Patienten (Baumgart et al., 2012). Eine Übersicht über die Historie der Medikamentenentwicklung bei CED zeigt Abbildung 3.

In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts waren die Therapiemöglichkeiten auf unterstützende Pflegemaßnahmen sowie auf operative Eingriffe bei Krankheitskomplikationen limitiert (Hyndrickx et al., 2015). Die Herstellung des Medikaments *Prontosil* im Jahre 1935 eröffnete die antibakterielle Ära,

beginnend 1938 mit Sulfanilamiden aus der Gruppe der Sulfonamide. 1940 wurden Sulfasalazine synthetisiert, chemisch handelt es sich um eine Verbindung von 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) mit Sulfapyridin. 1977 zeigten Kahn und Truelove die Wirksamkeit sowie geringere Nebenwirkungen der 5-Aminosalicylsäure allein, woraufhin Prodrugs wie Mesalazin entstanden. Anwendungsbereiche sind vor allem die Colitis ulcerosa, die ulcerative Proktitis sowie ein auf das Kolon beschränkter, milder Morbus Crohn (Kirsner, 1998). Mit der Entdeckung des adrenocorticotropen Hormons (Kortisol) durch Hench et al. im Jahre 1949, begann das Zeitalter der Steroide (Hyndrickx et al., 2015). Antiinflammatorische Effekte korrelierten mit einer sinkenden Entzündungsaktivität und einer Reduktion der Zahl der Immunzellen. Zugleich erhöhte sich die Nebenwirkungsraten mit steigender Dosis und langfristigem Cortison-Gebrauch (Kirsner, 1998). Randall et al (2015) bestätigen das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen von langfristigem Steroideinsatz und weisen darauf hin, dass systemische Corticosteroide für die Remissionsinduktion reserviert sein sollten. Eine längere Exposition gegenüber Steroiden zeigt eine Assoziation zu den Komplikationen des Cushing-Syndroms und folglich ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (D'Haens et al., 2008). Neuere Studien zeigten die Effektivität des topischen Steroids Budesonid mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil (Hyndrickx et al., 2015), wobei aber auch Budesonid einerseits wegen fehlender Langzeiteffektivität und andererseits wegen doch möglicher Langzeitnebenwirkungen nicht zur Remissionserhaltung verwendet werden soll.

Nach Baumgart und Sandborn (2012) werden in vielen Fällen zur raschen Symptomkontrolle zunächst Steroide eingesetzt. Zur langfristigen Therapie kann der Einsatz von Immunmodulatoren, wie den Thiopurinen oder Methotrexat, hinzukommen. Bereits 1950 leiteten Hitchings und Elion Studien zu dem Purin-Analogon 6-Mercaptopurin (6-MP), einem Prodrug zu Azathioprin, ein (Kirsner, 1998). Historisch basierte ihr Einsatz auf der Effektivität bei anderen Autoimmunerkrankungen. Die Wirksamkeit der Thiopurine (Azathioprin / 6-MP) beim Morbus Crohn sowie bei der Colitis ulcerosa wurde in einer Reihe von Studien belegt. Ein therapeutischer Effekt konnte für die Remissionsinduktion und Remissionserhaltung nachgewiesen werden (Axelrad et al., 2016). Auch gerade bei Patienten, bei denen eine Steroidabhängigkeit besteht, werden die Thiopurine (Azathioprin oder 6-Mercaptopurin) häufig erfolgreich eingesetzt (Colombel et al., 2017). Das mögliche Auftreten von Knochenmarksuppression, Lebertoxizität, Pankreatitis, opportunistischer Infektionen, Hautkrebs und Lymphomen sind als mögliche Nebenwirkungen auf Azathioprin/6-MP zu beachten (Randall et al., 2015). Bouhnik et al. (1996) zeigten, dass bei näherungsweise 10% der CED-Patienten, die mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin behandelt wurden, entsprechende Nebenwirkungen auftraten. In einer neueren prospektiven Untersuchung aus Deutschland lag die Abbruchrate wegen Nebenwirkungen der Azathioprin-Therapie innerhalb der ersten drei Monate sogar noch deutlich höher, nämlich bei 36,5% (Teich et al., 2016).

Die direkte Therapie gegen den Tumornekrosefaktor-alpha, ein proinflammatorisches Zytokin, brachte



einen bedeutenden Fortschritt in der Therapie des refraktären Morbus Crohn (D'Haens et al., 2008). Im Jahre 1991 zeigten Keffer et al. im Tiermodell, dass TNF ein wichtiger Faktor in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis (RA) ist und dass das Fortschreiten der Erkrankungen mit einem monoklonalen Antikörper gegen TNF-alpha verhindert werden konnte (Keffer et al., 1991). Zwei Jahre später führten Elliot et al. die erste Studie am Menschen für die RA mit einem monoklonalen Antikörper gegen TNF-alpha durch. Ihre Ergebnisse zeigten eine gute Verträglichkeit für die Behandlung mit einem TNF-alpha-Antikörper und unterstützten die Hypothese, dass TNF-alpha einen bedeutenden Regulator in der RA darstellt (Elliot et al., 1993). 1995 konnte die Arbeitsgruppe um van Dullemen et al. vergleichbare Ergebnisse für die Therapie mit einem TNF-alpha-Antikörper bei Patienten mit aktiven Morbus Crohn präsentieren. Hintergrund dieser Studie war der Nachweis einer erhöhten Konzentration von TNF-alpha in der Mukosa von Patienten mit aktivem Morbus Crohn (van Dullemen et al., 1995). Seither zeigten Studien die verhältnismäßig gute Verträglichkeit und die Wirksamkeit von monoklonalen Antikörpern (anti-TNF-alpha Antikörper), in der Praxis zusammenfassend als Biologika bezeichnet (Randall et al., 2015). Biologika gelten oft als Reserve für Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie mit Steroiden oder Thiopurinen nicht erfolgreich war (D'Haens et al., 2008), bei bestimmten klinischen Konstellationen mit eher ungünstigen prognostischen Zeichen und insbesondere auch beim steroidrefraktären Verlauf kann man aber auch primär eine Biologika-Therapie anstatt von Azathioprin einleiten.

Die erste zugelassene Biologika-Therapie erfolgte 1998 mit dem chimären monoklonalen Immunglobulin-Antikörper gegen TNF-alpha *Infliximab*, gefolgt 2007 von dem rein humanen monoklonalen IgG-Antikörper gegen TNF-alpha *Adalimumab*. Die Gabe von *Infliximab* kann mit einem erhöhten Risiko an Infektionen, Malignomen, Infusionsreaktionen, Herzversagen und demyelinisierenden Erkrankungen assoziiert sein. Insgesamt ist das Auftreten dieser Nebenwirkungen aber verhältnismäßig niedrig (Randall et al., 2015). Bei der Gabe von *Adalimumab* kann es zu lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle kommen, die aber heute durch eine neue galenische Zubereitung (citrat-frei) weitgehend überwunden sind. Kopfschmerzen, Übelkeit und Infektionen des oberen Respirationstraktes sind weitere seltene zu beachtende Nebenwirkungen. Schwerwiegende Infektionen sind selten (Burmester et al., 2013).

Die Arbeitsgruppe um D'Haens et al. zeigte 2008, dass eine frühe kombinierte Immunsuppression mit *Infliximab* und Azathioprin, sowie – wenn nötig – auch Corticosteroiden, bei Morbus Crohn Patienten, die bisher keine der genannten Therapien erhielten, zu einer schnelleren Remissionsinduktion führte. Zudem zeigte sich eine bessere Heilungsrate der Mukosa sowie ein sich schneller normalisierender Serum-CRP-Wert. Dennoch ist dies ein in der klinischen Praxis bisher nicht übliches Therapieregime („Top-Down“) für die Erstlinientherapie, auch wegen der möglichen Übertherapie von manchen eher mild verlaufenden Erkrankungen, und wird von Expertenmeinungen nicht regelhaft empfohlen

(D'Haens et al., 2008), hier wird heutzutage eher ein „advanced step-up“ Konzept gewählt.

Trotz des Fortschritts in der medikamentösen Therapie des Morbus Crohn, ist bei bis zu 70-80% der Morbus Crohn Patienten innerhalb der ersten 10 Jahre ein operativer Eingriff notwendig. Ein erhöhtes Operationsrisiko haben Patienten mit einem Dünndarbefall und perianalen Fisteln (Bernell et al., 2000). Obwohl eine operative Therapie die Erkrankung nicht heilt, stellt sie bei entsprechender Indikation eine sinnvolle Option dar, da dadurch häufig eine längere Remissionsphase eingeleitet werden kann. Als Indikationen für einen operativen Eingriff gelten neben einem schweren Krankheitsverlauf eine fehlgeschlagene medikamentöse Therapie, Perforationen, Obstruktionen, fibrostenotische Strikturen, Hämorrhagien, neoplastische Veränderungen, Wachstumsstillstand bei Kindern, extraintestinale Manifestationen sowie intraabdominelle Abszesse und komplexe perianale Erkrankungen bei fehlgeschlagener medikamentöser Therapie (Schlussel et al., 2016). Operative Eingriffe sollten bei Morbus Crohn allerdings zurückhaltend erfolgen, dennoch sollen sie nicht als allerletzte Therapiemöglichkeit, sondern eher als sinnvolle Erweiterung des Gesamttherapiekonzeptes angesehen werden. Abhängig von der Krankheitssituation und des individuellen Profils des Patienten, können Operationen eine Alternative zur medikamentösen Therapie darstellen (Baumgart et al., 2012).

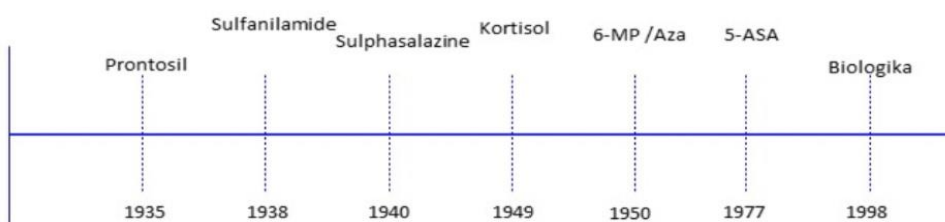


Abbildung 3: Zeitstrahl Medikamentenhistorie bei CED

### 1.3 Nicht-interventionelle Studien

Für die wissenschaftliche Erarbeitung von Forschungsfragen und Hypothesen, ist die Wahl des geeigneten Studientyps ein entscheidender Faktor. Nach Röhrig et al. (2009) entscheiden Studiendesign und Studientyp über die wissenschaftliche Qualität, Aussagekraft und Publikationswürdigkeit einer Studie. In der medizinischen Forschung wird die Primärforschung, in der Studien durchgeführt werden, von der Sekundärforschung, in der in Reviews und Metaanalysen bereits vorhandene Ergebnisse beschrieben werden, unterschieden. Innerhalb der Primärforschung werden die experimentelle Forschung, die klinische Forschung sowie die epidemiologische Forschung voneinander abgegrenzt. Die klinische Forschung teilt sich in interventionelle (experimentelle) und

nicht-interventionelle (beobachtende) Studientypen (Röhrig et al., 2009).

Klinische interventionelle Studien folgen strikten Vorgaben zur Behandlung, zu den Studienbedingungen und zu den Einschlusskriterien für die Patienten. Einfluss- und Störfaktoren sollen so minimiert werden. Ziel ist ein objektiver wissenschaftlicher Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit des Medikaments vor der Zulassung (Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V., 2007). Nach dem deutschen Arzneimittelgesetz (AMG) § 4 Abs. 23 gilt seit August 2004 für nicht-interventionelle Studien die folgende Definition: „Eine nicht interventionelle Prüfung ist eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben für deren 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“. Somit ist es das Ziel von nicht-interventionellen Studien, die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von bereits zugelassenen Arzneimitteln unter realen Lebensbedingungen zu beurteilen. Demzufolge repräsentieren nicht-interventionelle Studien die „Real World“ Bedingungen in der ärztlichen Praxis (Mishra et al., 2010). Eine möglichst große Anzahl von Patienten soll bei der Anwendung eines Arzneimittels bei nicht-interventionellen Studien anhand eines Beobachtungsplans, welcher die Fallzahl, die Auswertmethoden und die Beobachtungsfragen festlegt, dokumentiert werden. Zu den nicht-interventionellen Studien gehören unter anderem die Anwendungsbeobachtungen (AWB) und die Registerstudien (Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V., 2007).

### 1.3.1 Anwendungsbeobachtungen

Nach § 67 Absatz 6 des deutschen Arzneimittelgesetzes haben Anwendungsbeobachtungen zum Ziel, Erkenntnisse zur Anwendung zugelassener Arzneimittel zu erlangen. Die Fragen nach der Wirksamkeit im Praxisalltag, nach der Compliance der Patienten sowie die Entdeckung bisher unbekannter Nebenwirkungen, sollen mit den AWBs geklärt werden. Zumeist werden die Studien von den Pharmaunternehmen für ihre zugelassenen Arzneimittel in Auftrag gegeben (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2016). Die AWB soll eine möglichst große Anzahl an Patienten unter Alltagsbedingungen beobachten. Neben der Arzneimittelsicherheit sollen Aspekte wie Lebensqualität, Überlebenszeit, Effektivität des Medikaments sowie Therapiekosten im Fokus der Studie stehen (Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V., 2007).

Die Vergütung der teilnehmenden Ärzte an den AWBs muss dem Aufwand der Dokumentation entsprechend angemessen sein. Kritik an den vergüteten AWBs bezieht sich auf die mögliche Einflussnahme der Pharmaunternehmen auf das Ordnungsverhalten des Arztes (Kassenärztliche

Bundesvereinigung, 2016). Die Nichtintervention als Grundprinzip der Anwendungsbeobachtung muss in jedem Fall beachtet werden. Als wesentlicher Kritikpunkt wird genannt, dass Pharmaunternehmen AWBs als Zweck zum Marketing und zur Umsatzsteigerung ihrer Produkte nutzen und die Dokumentationsqualität wird kontrovers diskutiert. Pharmaunternehmen sind dazu verpflichtet, der zuständigen Bundesoberbehörde die Durchführung einer AWB zu melden (Müller, 2009). Eine Genehmigungspflicht für AWBs besteht hingegen nicht (Paul-Ehrlich-Institut, 2015). Kritik wird auch an der mangelnden Rückmeldung und systematischen Aufarbeitung von Inhalten und Ergebnissen geübt. Bei der Zulassung eines neuen Medikaments liegen zumeist bis dahin nur Daten aus Zulassungsstudien vor. Über die Effektivität, Verträglichkeit und seltene Nebenwirkungen auch in besonderen Patientengruppen, die in den AMG-Studien nicht erfasst werden (z.B. ältere Patienten oder Patienten mit bestimmten Begleiterkrankungen), ist hingegen weniger bekannt. AWBs, welche wissenschaftlich gut geplant und ausgewertet werden, haben trotz genannter Kritikpunkte das Potenzial, zum Erkenntnisgewinn neuer Medikamente beizutragen und die Ergebnisse von klinischen Studien zu erweitern (Müller, 2009).

### 1.3.2 Registerstudien

In Registerstudien werden vorhandene Daten in anonymisierter oder pseudonymisierter Form für spätere Auswertungen in einer Datenbank, dem Register, gesammelt (Medizinische Universität Graz, 2013). Es handelt sich somit um eine prospektive Untersuchung, in deren Rahmen Daten zum Therapienutzen, zu Therapiekosten, zur Lebensqualität sowie zur Arzneimittelsicherheit in einem definierten Indikationsgebiet evaluiert werden. Registerstudien dienen der Fragestellung, inwieweit sich die Ergebnisse prospektiver randomisierter klinischer Studien auf den langfristigen Praxisalltag und somit auf die „Real World“-Bedingungen übertragen lassen. Zudem können dabei seltene, unerwünschte Nebenwirkungen erkannt werden. Dabei dient dies zur Evaluation des Sicherheitsprofils neuer Arzneimittel in der Behandlungsroutine sowie zur umfassenden Beobachtung verschiedener Krankheitszustände, ebenso wie zur Entwicklung neuer wissenschaftlicher Hypothesen und weitergehenden Qualitätssicherung (Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V., 2007), auch unter Alltagsbedingungen.

### 1.4 BioCrohn-Studie

Die BioCrohn-Studie ist eine prospektive deutschlandweite Registrierung von Morbus Crohn Patienten in einem Online-Register über fünf Jahre. In diese nicht-interventionelle Registerstudie wurden 1.560 Morbus Crohn Patienten von 10/2008 bis 12/2012 rekrutiert und dann nachfolgend über 5 Jahre

prospektiv im Hinblick auf den Krankheitsverlauf, auch bezüglich der psychosozialen Belastung, der Krankheitskosten und des genetischen Profils dokumentiert. Wie in einem Register üblich, handelt es sich um sogenannte „Real World“ Patienten, die den realen Praxisalltag repräsentieren.

In die BioCrohn-Studie wurden einerseits die Morbus Crohn Patienten unter einer oder mit einer neuen Therapie mit TNF-alpha-Antikörpern und andererseits Morbus Crohn Patienten, deren Erstdiagnose vor weniger als drei Jahren gestellt wurde („early disease“), um so prospektiv eine Kontrollgruppe aufzubauen, aufgenommen. Dieses Biologika-Register hat zum Ziel, Therapieeffektivität und Verlaufsmuster, sowie ggf. neu auftretende Nebenwirkungen unter einer Therapie mit TNF-alpha-Antikörpern im Verlauf prospektiv zu dokumentieren. Zusätzlich zu den in diesem Register gesammelten Daten, wird nach Rekrutierungsende eine zusätzliche retrospektive Datenerhebung und -auswertung insbesondere des frühen Krankheitsverlaufes vor Registereinschluss zur Verbesserung der Datenqualität sowie zur möglichen Erfassung prädiktiver Marker zur Verlaufseinschätzung bei Erstdiagnose, vorgenommen. Diese sollen schließlich mit den vorliegenden prospektiven Daten der BioCrohn Studie gemeinsam ausgewertet werden.

## **2. Methodik**

### **2.1 Fragestellung und abgeleitete Hypothesen**

Die Datenlage zur Arzneimittelsicherheit mit ggf. auftretenden Nebenwirkungen und zur klinischen Wirksamkeit in Verbindung mit möglichen prognostischen Markern bei der anti-TNF-alpha-Therapie in Deutschland ist unzureichend. Durch die zunehmende Anwendung von anti-TNF-alpha/Biologika-Therapien ergibt sich die Notwendigkeit, weitere Daten insbesondere unter „Real World“-Bedingungen zu möglichen Nebenwirkungen und Komplikationen zu erheben.

Die zu erhebenden Daten bei Patienten mit einer anti-TNF-alpha / Biologika-Therapie sollen mit anderen Morbus Crohn Patienten in einer noch frühen Krankheitsphase („early disease“) verglichen werden.

Es besteht die Hypothese, dass durch prädiktive Marker bei Erstdiagnose der Krankheitsverlauf einer Morbus Crohn Erkrankung eingeschätzt werden kann. Somit soll es einerseits möglich sein, schon im frühen Krankheitsverlauf mit einer potenziell später ohnehin notwendigen effektiven Therapie zu beginnen, um das Outcome der Erkrankung sowie die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Andererseits soll durch diese Prädiktion des Krankheitsverlaufes – sowohl aus ökonomischer Sicht als auch zur Vermeidung von Arzneimittelnebenwirkungen – eine Übertherapie derjenigen Patienten vermieden werden, die auch ohne eine Eskalation der Erstlinientherapie ausreichend therapierbar sind.

## 2.2 Studienplan und Studiendesign

Ab dem 01.10.2008 wurden in CED-spezialisierten Universitäts-Ambulanzen und Kliniken sowie in gastroenterologischen Fachpraxen mit CED-Expertise an Morbus Crohn erkrankte Patienten prospektiv über 5 Jahre in einem Online-Register anhand eines Dokumentationsbogens dokumentiert und in zwei Subkohorten stratifiziert. Dies sind zum einen Patienten mit Morbus Crohn unter einer anti-TNF-alpha-Therapie und zum anderen Patienten, deren Erstdiagnose des Morbus Crohn vor weniger als drei Jahren gestellt wurde („early disease“). Diese Kohorte dient als potentielle Kontrollgruppe insbesondere im Hinblick auf den Krankheitsverlauf zu den Morbus Crohn Patienten unter einer anti-TNF-alpha-Therapie.

Nach der Aufnahmedokumentation erfolgte im Rahmen der über 5 Jahre geplanten prospektiven Verlaufskontrollen alle sechs Monate eine Kontrolluntersuchung. Zunächst war bei Registerstart die Beobachtung nur für drei Jahre geplant. Im Verlauf der Studie wurde der Kontrollzeitraum aber auf fünf Jahre erweitert. Rekrutierungsende war der 31.12.2012. Nach einem fünfjährigen follow-up des letzten bis 31.12.2012 rekrutierten Patienten war der Zeitpunkt des Studienendes der 31.12.2017.

Insbesondere soll hierbei das mögliche Auftreten von Nebenwirkungen und Komplikationen unter einer anti-TNF-Therapie neben der Beurteilung der klinischen Effizienz dokumentiert werden. Ziel ist es, ein möglichst vollständiges Bild sämtlicher auftretender Nebenwirkungen unter der Biologika-Therapie (zunächst nur anti-TNF Therapien, im Verlauf aber auch andere Biologika, je nach Zulassungsstatus) zu erhalten. Auftretende Nebenwirkungen werden zeitnah auf einem adverse event (AE, unerwünschtes Ereignis) / serious adverse event (SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis) -Dokumentationsbogen online dokumentiert. Wichtige Arzneimittelnebenwirkungen (SAEs) werden zentral den entsprechenden Pharmakovigilanz-Abteilungen der entsprechenden Firmen unmittelbar online unter Angabe des jeweiligen Studienzentrums gemeldet.

Um die Datenqualität der innerhalb der prospektiven Dokumentation erhobenen Daten zu verbessern, wird nach Rekrutierungsende eine zusätzliche retrospektive Datenerhebung in den Zentren insbesondere zur frühen Vorgeschichte der Patienten vor Registereinschluss vorgenommen. Der Fokus liegt hierbei auf der zusätzlichen retrospektiven Erhebung bei Baseline sowie der frühen Vorgeschichte bis zur Erstdiagnose zurück bezüglich des Krankheitsbildes und Krankheitsverlaufs, psychosozialer Belastungen und Medikation. Ziel ist es, nach Prädiktoren für die unterschiedlichen Verlaufstypen des Morbus Crohn zu suchen, um so Informationen zu prospektiven Markern über den zu erwartenden Krankheitsverlauf zu gewinnen, was auch nachhaltige Implikationen auf die Therapiewahl haben könnte.

### 2.3 Patientenkollektiv

Im BioCrohn-Register sind bis zum Rekrutierungsende vom 31.12.2012 insgesamt 1.560 Morbus Crohn Patienten aufgenommen und anschließend über 5 Jahre prospektiv dokumentiert worden. Es handelt sich hierbei um zwei Subpopulationen. Zum einen sind dies Morbus Crohn Patienten mit einer anti-TNF-alpha-Therapie (n=868) sowie die Morbus Crohn Patienten, deren Erstdiagnose bei Studieneinschluss nicht länger als 3 Jahre zurücklag („early disease“ Gruppe) (n=692).

Von den primär rekrutierten 1.560 Patienten im Register wurden 14 Patienten wegen einer unzureichenden Dokumentation bei Baseline wieder ausgeschlossen, so dass insgesamt im BioCrohn-Register 1.546 MC-Patienten auswertbar waren. Einschlusskriterium der Morbus Crohn Patienten mit einer anti-TNF-alpha-Therapie war der Beginn einer neuen Biologika-Therapie bei der Rekrutierung oder die Fortführung einer im Studienzentrum gut dokumentierten schon laufenden Biologika-Therapie ohne vorherige Gabe eines Zweit-Biologikums oder einer sich in Entwicklung befindlichen Substanz („Investigational Drug“).

Die prospektive Online-Registrierung verlief im Rahmen eines „Real World“-Settings über fünf Jahre mit einer Verlaufsdokumentation im Abstand von 6 Monaten auf einem Online-Verlaufsbogen (online-CRF). Alle auftretenden schwerwiegenden Nebenwirkungen werden ebenfalls online dokumentiert und entsprechend im Rahmen der Arzneimittel-Vigilanz an die jeweiligen Herstellerfirmen weitergeleitet. Bei allen teilnehmenden Patienten erfolgt bei der Aufnahmedokumentation eine Blutentnahme zur serologischen Kontrolle von Inflammationsmarkern neben einer zusätzlichen Gewinnung von 20 ml EDTA für die DNA-Gewinnung, mit welcher eine spätere zusätzliche genetische Charakterisierung der Patienten geplant ist.

Ein positives Ethikvotum wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik Schleswig-Holstein in Kiel am 17.09.2008 (AZ: A 161/08) erteilt. Die Studienleitung und die CED-Service GmbH Kiel sind für die Beachtung des Datenschutzes sowie der Ethikvoten verantwortlich.

Von April 2014 – Januar 2017 wurden mehrere Amendments bei der Ethik-Kommission der UKSH in Kiel zur Studienanpassung gestellt. Inhalte der Amendments waren Laufzeitverlängerung bis 12/2017, Erweiterung der Verlaufsdokumentation um Patienten mit Golimumab, Vedolizumab und Ustekinumab, veränderte Nachbeobachtung sowie die zusätzliche retrospektive Datenerhebung.

Ein nach GOÄ angemessenes Dokumentationshonorar wurde mit den Studienzentren vereinbart. Ein Honorar für die teilnehmenden Morbus Crohn Patienten wurde nicht zur Verfügung gestellt.

## 2.4 Studienzentren

Die über 5 Jahre prospektiv zu beobachtenden Morbus Crohn Patienten werden in CED-spezialisierten Kliniken, Universitäts-Ambulanzen oder gastroenterologischen Fachpraxen mit Erfahrung im CED-Bereich dokumentiert (tabellarische Übersicht siehe Anhang). Das Rekrutierungsziel von 1500 Morbus Crohn Patienten wurde bis zum Rekrutierungsende im Dezember 2012 mit 1560 Patienten in 59 Studienzentren erreicht. Die Studienzentren werden von den wissenschaftlichen Leitern der BioCrohn-Studie unter Berücksichtigung der jeweiligen CED-Expertise ausgewählt.

Neue teilnehmende Studienzentren wurden auch im Verlauf des laufenden Registers zusätzlich initiiert, um so das Studienziel von 1500 CD-Patienten bis zum geplanten Rekrutierungsende (31.12.2012) erreichen zu können.

Tabelle 3: Zeitverlauf der Patientenrekrutierung in den teilnehmenden Zentren

	31.12.2008	31.10.2009	31.03.2010	30.09.2010	31.03.2011	30.09.2011	31.03.2012	30.09.2012	31.12.2012
■ Patienten	12	229	369	525	727	976	1254	1418	1560
■ Zentren	11	25	27	34	54	57	59	59	59

## 2.5 Material zur Datenerhebung

### 2.5.1 Fragebögen der prospektiven Datenerhebung

Die Dokumentation der Morbus Crohn Patienten erfolgt, wie in Kapitel 2.2 beschrieben, ab dem 01.10.2008 prospektiv über fünf Jahre in einem Online-Register anhand von Dokumentationsbögen (siehe Anhang). Die Dokumentation gliedert sich in eine Basisdokumentation bei Aufnahme zu demographischen Daten, Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Nikotinkonsum und Herkunftsland, in eine Verlaufsdokumentation alle 6 Monate (6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60 Monate), in eine Dokumentation von AE / SAE, sowie in eine Abschlussdokumentation.

Innerhalb der Basisdokumentation werden zur Erstellung des aktuellen Befundes anamnestisch Daten zum Datum der Erstdiagnose, zum Befallmuster, zu extraintestinalen Manifestationen, zu Fisteln, Stenosen, früheren Operationen, zur Medikamentenvorgeschichte sowie zur aktuellen Medikation erhoben. Weitere standardisierte Erhebungen zur Krankheitsaktivität und zum Gesundheitsstatus, sowie zur Arbeitsfähigkeit wurden zusätzlich vorgenommen (HBI, Montreal-Klassifikation, EQ-5D und WPAI-CD).



Der Dokumentationsbogen zum Harvey-Bradshaw-Index beurteilt das allgemeine Wohlbefinden, abdominelle Schmerzen, Anzahl der Diarrhoen, abdominelle Resistenzen und Komplikationen wie extraintestinale Manifestationen. Mit dem Dokumentationsbogen zur Wien / Montreal-Klassifikation wird der Morbus Crohn nach A = Alter (A1: <16 Jahre, A2: 17-40 Jahre, A3: >40 Jahre), L= Lokalisation (L1: Terminales Ileum, L2: Kolon, L3: Ileokolon, L4: Oberer GIT) und B = Behaviour / Verhalten (B1: entzündlich / nicht penetrierend oder stenosierend, B2: stenosierend, B3: penetrierend / fistulierend) in Kategorien eingeteilt. Der Dokumentationsbogen EQ-5D misst die gesundheitsbezogene Lebensqualität und behandelt die Punkte Beweglichkeit / Mobilität, „für sich selbst sorgen“, allgemeine Tätigkeiten (Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten), Schmerzen / Körperliche Beschwerden sowie Angst und Niedergeschlagenheit. Des Weiteren soll ein Wert zwischen 0 (sehr schlecht) und 100 (bestens) auf einer visuellen Analogskala zur Beschreibung des jeweiligen aktuellen Gesundheitszustandes angegeben werden. Als weiteres Messinstrument zur Lebensqualität und Arbeitsproduktivität wird der WPAI-CD (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Crohn's disease) Dokumentationsbogen eingesetzt, welcher das Arbeitsversäumnis durch den Morbus Crohn, aber auch durch weitere Gründe dokumentiert. Zudem werden die Punkte tatsächliche Arbeitszeit und Arbeitsproduktivität sowie Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten thematisiert. Zusätzlich erfolgt bei der Basisdokumentation eine Blutentnahme für geplante genetische und serologische Untersuchungen.

Innerhalb der halbjährlich stattfindenden Verlaufsdokumentation wird der aktuelle Krankheitsbefund mittels HBI und der Wien-/Montreal-Klassifikation, die aktuelle Medikation, Daten zum Krankheitsverlauf, zur sozialen Beeinträchtigung, psychischer Situation und ärztlichen Betreuung sowie Daten zur Lebensqualität mittels EQ-5D und zur Arbeitsfähigkeit (WPAI-CD) erhoben. Bei Auftreten eines akuten Schubes, sollte möglichst zusätzlich eine Zwischendokumentation nach selbigem Schema erfolgen.

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (AE) und schweren unerwünschten Ereignissen (SAE) wird auf einem speziellen Meldebogen notiert und möglichst mit einer zusätzlichen Dokumentation nach dem Schema der Verlaufsdokumentation verbunden.

### 2.5.2 Fragebögen der retrospektiven Datenerhebung

Zur Ergänzung der Datenqualität der innerhalb der prospektiven Observationsstudie erhobenen Daten und zur Erhebung zusätzlicher Daten zur Vorgeschichte, hier insbesondere zur Diagnosestellung, erfolgte nach Rekrutierungsende eine erweiterte retrospektive Datenerhebung mit Fokussierung auf Krankheitsbild- und Verlauf, psychosoziale Belastungen und Medikation der Morbus Crohn Patienten.

Ziel ist es, prädiktive Marker bei Erstdiagnose oder bei der Baseline-Untersuchung der Studie zur Einschätzung des Krankheitsverlaufes und des Therapieerfolges zu identifizieren.

Hierfür wurden zwei Dokumentationsbögen entwickelt: ein Dokumentationsbogen für die Datenerfassung bei Erstdiagnose und ein weiterer Dokumentationsbogen zur Verlaufsbeurteilung von der Erstdiagnose bis zur Baseline-Untersuchung bei Studienbeginn (siehe Anhang).

Die Datenerfassung bei Erstdiagnose beinhaltet neben dem Zeitpunkt der Erstdiagnose die Punkte des Harvey-Bradshaw-Index mit Allgemeinbefinden, Bauchschmerzen, Anzahl der Diarrhoen (oder Stoma), tastbare Resistenzen und Komplikationen (Arthralgie / Arthritis, Iritis, orale Aphten, Analfissur, Abszess, neue Fistel, Uveitis, Pyoderma gangraenosum, Erythema nodosum, Fisteln: perianal, enterocutan, entero-enteral, recto-vaginal, andere). Des Weiteren wurde – nach der Montreal-Klassifikation – das Alter bei Erstdiagnose, die Lokalisation und das Verhalten dokumentiert, gefolgt von der Erfassung des Raucher-Status und den Labortwerten CRP, Hämoglobin (Hb) und Calprotectin bei Erstdiagnose sowie nach 8-12 Wochen. Ferner wird die Therapie in den ersten vier Wochen nach Erstdiagnose sowie nach drei Monaten dokumentiert. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf Steroide, Budesonid, 5-ASA, Azathioprin / Immunsuppressiva und die Biologica: Remicade® (Infliximab), Humira® (Adalimumab) oder andere Biologika gelegt. Zudem wurden Morbus Crohn bedingte Operationen bei Erstdiagnose und innerhalb der ersten drei Monate sowie das Erreichen einer Remission durch die Induktionstherapie innerhalb der ersten drei Monate dokumentiert.

Die Beurteilung des Verlaufs erfolgt durch eine Datenerfassung, die den Zeitraum von Erstdiagnose bis Baseline bei Studienbeginn umfasst. Geprüft wird die Frage nach einer Remission über den gesamten Zeitraum, nach der Anzahl der Schübe pro Jahr und wie oft systemische Steroide verordnet wurden. Zusätzlich erfolgte auch hier die Dokumentation im Verlauf nach der Montreal-Klassifikation. Auch der Raucher-Status, notwendige Operationen und das Auftreten von Malignomen wurde erneut exploriert. Die bisherige Therapie nach den ersten drei Monaten im Verlauf mit dem jeweiligen Startdatum für Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat oder Biologika wurde dokumentiert.

## 2.6 Ablauf der retrospektiven Datenerhebung

Es wurde geplant in allen Studienzentren zusätzlich nach Rekrutierungsende eine retrospektive Nachdokumentation vorzunehmen und diese Daten in der online-BioCrohn Datenbank zu dokumentieren. Zur Datensammlung wurden einerseits den Studienzentren und andererseits den Patienten selbst Fragebögen zugesandt. Die Patienten wurden entweder direkt kontaktiert, wenn sie einer aktiven Kontaktierung in der Langzeit-BioCrohn Befragung nach fünf Jahren zugestimmt hatten, oder indirekt über eine Weitersendung eines vorbereiteten Patientenfragebogens durch die jeweiligen Studienzentren. In den größeren Studienzentren wurde in persönlichen Besuchen eine

Datendokumentation vor Ort durchgeführt. Nach Möglichkeit sollten persönliche Besuche in den Zentren mit mindestens 20 BioCrohn Patienten erfolgen, bei weniger rekrutierten Patienten im Studienzentrum wurde die Durchführung der Datenerhebung mit den Zentren individuell besprochen und zum Teil von diesen auch selbstständig vorgenommen.

In 22 der größeren CED-Studienzentren wurden innerhalb eines Jahres Besuche vorgenommen und die Patientenakten der BioCrohn Patienten anhand der in Kapitel 2.5.2 beschriebenen Fragebögen geprüft, sowie die neu erhobenen Daten in diesen Fragebögen online im BioCrohn Register dokumentiert. Von den 1543 Patienten konnten so insgesamt 937 Patienten zusätzlich vor Ort in den jeweiligen Studienzentren nachdokumentiert werden.

## **2.7 Datenanalyse und Stand der Verlaufsdokumentation**

Die Gesamtzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten beträgt 1543. Eine Visitendokumentation erfolgte über 12 Monate bei 1216 Patienten (78,8%), über 24 Monate bei 1061 Patienten (68,8%), über 36 Monate bei 954 Patienten (61,8%), über 48 Monate bei 846 Patienten (54,8%) sowie über 60 Monate bei 632 Patienten (40,9%).

Die Ergebnisse dieser Arbeit stützen sich auf die bis zu 48-monatige Dokumentation aller Patienten.

## **2.8 Langzeitkontrolle (Nachbeobachtung) in der BioCrohn-Studie**

In die Nachbeobachtung werden die Patienten einbezogen, die bis zur letzten geplanten Kontrolle nach fünf Jahren bei Monat 60, also längstens bis 12/2017 an der BioCrohn-Studie teilgenommen haben. Bei Visite Monat 60 wird den Patienten angeboten, an der weiteren jährlichen Befragung durch das Kompetenznetz Darmerkrankungen teilzunehmen. Nach Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Nachbeobachtung werden dann die Patienten direkt von der Studienzentrale im Kompetenznetz jährlich weiter mit einem Fragebogen zur Verlaufsbeobachtung kontaktiert.

## **2.9 Datenerhebung und statistische Auswertung**

In der BioCrohn-Studie werden aus der Datenbankanalyse mit einem bei 48 Monaten zensierten Verlauf insbesondere zwei Kohorten unterschieden. Die anti-TNF-alpha-Patienten sowie die „early disease“ Kohorte.

Zur statistischen Analyse der Daten wurde das Programm Statistik R verwendet. Für die Analyse der prospektiv erhobenen Daten der „early disease“ Kohorte wurden zunächst die Daten der Basisvisite

erhoben, nach leichtem und schwerem Verlauf unterschieden und mittels univariater Analyse miteinander verglichen. Hierzu wurden der Fisher's Test (dichotome Variable) oder der t-Test (kontinuierliche Variable) genutzt. Als statistische Kennzahlen der univariaten Analyse wurden der arithmetische Mittelwert (Mean) und das 95%-Konfidenzintervall bei den Variablen Alter, Body-mass-Index (BMI) und CRP berechnet. Das Signifikanzniveau wurde mit  $p < 0,05$  angegeben.

Anschließend wurde eine multivariate Analyse der zuvor signifikanten Variablen mittels logistischer Regression durchgeführt sowie die Odds-Ratio dieser Variablen berechnet. Darüber hinaus wurden die Variablen untersucht, welche zur Unterscheidung des leichten und schweren Verlaufs dienen (operative Resektionen, Immunsuppressiva, Anti-TNF-alpha) und in Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Zu betrachten ist diese Darstellung ab Monat 12, da dies die Voraussetzung für die Einordnung zu einem leichten oder schweren Verlauf war.

### 2.9.1 Early Disease BioCrohn-Subpopulation

Die „early disease“ Subpopulation schließt Patienten ein, deren Erstdiagnose des Morbus Crohn vor weniger als drei Jahren gestellt wurde. Diese Kohorte umfasst 692 Patienten, wovon 253 Patienten schon innerhalb von 6 Monaten nach Diagnosestellung in das BioCrohn-Register eingeschlossen wurden, so dass diese Gruppe als frühe Inzidenzkohorte betrachtet werden kann.

Erweitert wurde diese frühe Inzidenzkohorte von 253 Patienten mit  $< 6$  Monaten seit Erstdiagnose durch 147 weitere Patienten mit einer Krankheitsdauer von 6 bis 12 Monaten ( $253 + 147 = 400$  Patienten). Mit einer kompletten Dokumentation der Montreal-Klassifikation waren dies dann 125 weitere Patienten bei Baseline ( $253 + 125 = 378$  Patienten) (=Inzidenzkohorte).

Um Ergebnisse aus einer größeren Gruppe zu erhalten, wurden die Ergebnisse von 64 retrospektiv nacherhobenen und auf Grund der Datenqualität geeigneten Patienten zur Erweiterung der Inzidenzkohorte ergänzt. Voraussetzung für diese 64 Patienten war ein Abstand von Baseline zur Erstdiagnose von 12-24 Monaten, sowie eine ausreichende Dokumentation der Vorgeschichte in dem Zeitraum zwischen Baseline und Erstdiagnose.

Weiterhin wurde bei diesen Patienten eine Visitenverschiebung der ursprünglichen BioCrohn-Visiten um entweder 6 oder 12 Monate vorgenommen. Damit wurde dann die BioCrohn Baseline Visite bei diesen Patienten entweder die Visite bei Monat 6 oder Monat 12. Die anderen Visitenbenennungen wurden entsprechend für die weiteren statistischen Untersuchungen angepasst. Durch diesen statistischen Prozess konnte die ursprüngliche frühe Inzidenzkohorte von 253 Patienten durch 125 weitere Patienten auf 378 Patienten  $< 12$  Monate seit Erstdiagnose ergänzt werden, sowie durch die retrospektive Zusatzuntersuchung noch um weitere 64 Patienten erweitert werden und umfasst dann somit insgesamt 442 Inzidenz-Patienten unter Einschluss der retrospektiven zusätzlichen Erhebung.

Gegliedert wurden einerseits die 253 frühen Inzidenz-Patienten und die um die 125 Patienten ergänzte erweiterte Inzidenzkohorte von 378 Patienten mit einem Verlauf  $\leq 12$  Monate seit der Diagnose in zwei Gruppen nach ihren Krankheitsverläufen. Gruppe 1 hatte einen leichten (milden), Gruppe 2 einen schweren Verlauf. Der leichte Verlauf ist wie folgt definiert: keine operativen Resektionen, Immunsuppressiva oder Anti-TNF- $\alpha$  / Biologika in den ersten 12 Monaten sowie zusätzlich keine Steroide zwischen dem 6. - 12. Monat. Gleiches Vorgehen erfolgte anschließend auch bei den 64 geeigneten nachbeobachteten Patienten, die schließlich als gesamte Inzidenzkohorte auch nach dem Verlauf in guten und schlechten Verlauf stratifiziert wurden. Mit dieser zusätzlichen retrospektiven Erhebung sind in der durch die retrospektive Analyse erweiterten Inzidenzkohorte von den 442 Patienten 67 Patienten mit einem leichten Verlauf (15,2%) sowie 375 Patienten mit einem schweren Verlauf (84,8%) für die Analyse verfügbar.

### 2.9.2 Anti-TNF-alpha BioCrohn-Subpopulation

Die anti-TNF-alpha-Subpopulation schließt Patienten ein, die mit einer neuen anti-TNF-alpha-Therapie zu Beginn der Studie starteten oder sich unter einer laufenden, gut dokumentierten anti-TNF Therapie ohne vorherige zweite TNF-Therapie befanden. Von diesen 868 dokumentierten TNF-Patienten waren 397 Patienten in der Basisvisite anti-TNF-alpha naiv und begannen zu diesem Zeitpunkt mit einer anti-TNF-Therapie. Davon weisen 355 Patienten eine ausreichende Dokumentation bei Monat 6 auf und weitere 19 Patienten entfielen für die Effektivitätsbetrachtung der Therapie, da der für die Remissionsbeurteilung genutzte HBI nicht durchgehend dokumentiert worden war.

Damit stehen 336 anti-TNF naive Patienten mit einer neuen TNF-Therapie und ausreichender Beobachtung über 6 Monate für die Beurteilung der Therapieeffektivität zur Verfügung.

Gegliedert wurde die Kohorte nach steroidfreier Remission oder keiner Remission nach 6 Monaten. Zusätzlich wurden die Patienten auch nach den verschiedenen angewendeten anti-TNFs (Adalimumab oder Infliximab) unterteilt. Diese Beschreibung der anti-TNF-Subkohorte dient der allgemeinen Übersicht, da sich diese Dissertation auf die „early disease“ Inzidenzkohorte konzentriert und deshalb im Folgenden nur die Ergebnisse der „early disease“ Subpopulation dargestellt werden.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Patientencharakteristika bei Baseline**

In die BioCrohn-Studie wurden insgesamt 1543 auswertbare Patienten eingeschlossen. Eine Visitendokumentation innerhalb des Registers bis 48 Monate erfolgte bei 846 Patienten, dies entspricht 54,8% der ursprünglich eingeschlossenen Patienten.

Es handelt sich um 56% weibliche und 44% männliche Patienten. Das durchschnittliche Alter bei Baseline beträgt 28,2 Jahre. Der BMI liegt durchschnittlich bei 24,61 (95% KI 17-38,4). 291 Patienten sind Raucher (30,5%), 168 Ex-Raucher (17,6%) und 494 (51,8%) Nicht-Raucher. Bei 291 Patienten konnten keine Information zum Raucherstatus erhoben werden. Am häufigsten befallen war das terminale Ileum (66,36%) und das Kolon (64,1%). 25,02% der Patienten hatten bei Baseline bereits operative Resektionen im Darmbereich und 78,72% wurden zuvor schon mit Glukokortikoiden behandelt.

#### **3.2 Ergebnisse der prospektiven Datenerhebung**

##### **3.2.1 Early Disease Subpopulation als frühe Inzidenzkohorte**

Die „early disease“ Kohorte besteht aus 692 Patienten mit einer Diagnosestellung innerhalb von drei Jahren vor Einschluss in die Studie. Bei 400 Patienten (Inzidenzkohorte) lag die Erstdiagnose innerhalb des letzten Jahres und bei 253 Patienten mit kompletter Montreal-Kassifikation Dokumentation (frühe Inzidenzkohorte) innerhalb der letzten sechs Monate vor Baseline.

Um insbesondere frühere Morbus Crohn-Patienten zu betrachten, werden im Folgenden nicht alle „early disease“ Patienten mit einer Krankheitsdauer von < 3 Jahren, sondern hier insbesondere die frühe Inzidenzkohorte der 253 Patienten mit einer Krankheitsdauer von < 6 Monaten und einer kompletten Montreal-Dokumentation analysiert. Diese wurden dann nach entsprechenden Kriterien in einen leichten und schweren Verlauf stratifiziert. Der leichtere Verlauf ist gegenüber dem schweren Verlauf dadurch definiert, dass die Patienten keine operativen Resektionen, Immunsuppressiva oder anti-TNF-alpha / Biologika in den ersten 12 Monaten des Krankheitsverlaufes benötigten sowie zusätzlich keine Steroide zwischen dem 6. - 12. Monat erhielten. Tab. 4 zeigt die Baseline Charakteristika dieser beiden Gruppen im Vergleich.

Tabelle 4: Baseline Charakteristika der frühen Inzidenzkohorte getrennt nach leichtem und schwerem Verlauf

	Leichter Verlauf	Schwerer Verlauf	p-Wert	Gesamt
Gesamtzahl	36 (14,2%)	217 (85,8%)		253
Geschlecht:				
- Mann	15 (41,7%)	98 (45,2%)	0,7205	113 (44,7%)
- Frau	21 (58,3%)	118 (54,4%)		139 (54,9%)
Alter:				
- Mean	33,86	32,57	0,5641	32,75
- 95%-KI	[29,72; 38,0]	[30,84; 34,3]		[31,17;34,34]
< 40 Jahre	27 (75,0%)	160 (73,7%)		187
> 40 Jahre	9 (25,0%)	57 (26,3%)	1	66 (26,1%)
BMI:				
- Mean	24,54	24,01	0,6558	24,09
- 95%-KI	[22,25; 26,83]	[23,3; 24,72]		[23,4; 24,78]
Raucher	2 (5,6%)	36 (16,6%)		38 (15,0%)
Nicht-Raucher	18 (50,0%)	81 (37,3%)		99 (39,1%)
Ex-Raucher	4 (11,1%)	19 (8,8%)	0,2326	23 (9,1%)
keine Angabe	12 (33,3%)	81 (37,3%)		93 (36,8%)
Rektum	1 (2,8%)	20 (9,2%)	0,3266	21 (8,3%)
Duodenum	0	12 (5,5%)	0,2255	12 (4,7%)
Dünndarm ohne term. Ileum	1 (2,8%)	8 (3,7%)	1	9 (3,6%)
Kolon	21 (58,3%)	131 (60,4%)	0,8553	151 (60,1%)
Magen	2 (5,6%)	22 (10,1%)	0,5452	24 (9,5%)
Oesophagus	0	3 (1,4%)	1	3 (1,2%)
Term. Ileum	20 (55,6%)	150 (69,1%)	0,1261	170 (67,2%)
Steroide:				
Ja	3 (8,3%)	73 (33,6%)	0,0015	76 (30,0%)
Nein	33 (91,7%)	144 (66,4%)		177 (70,0%)
Steroidabhängiger Verlauf	3 (8,3%)	37 (17,1%)	0,2248	40 (15,8%)
Steroidrefraktärer Verlauf	1 (2,8%)	8 (3,7%)	1	9 (3,6%)
CRP:				
Mean	1,56	2,14	0,4334	2,05
95%-KI	[0,25; 2,88]	[1,48; 2,8]		[1,46; 2,64]
< 1,5	28 (77,8%)	116 (53,3%)		144 (56,9%)
> 1,5	6 (16,7%)	67 (30,9%)	0,0315	73 (28,9%)
< 2	29 (80,6%)	131 (60,4%)		160 (63,2%)
> 2	5 (13,9%)	52 (24,0%)	0,136	57 (22,5%)
Fisteln				
ja	0	19 (8,8%)	0,0853	19 (7,5%)
nein	36 (100%)	190 (87,6%)		226 (89,3%)

Extraintestinale Manifestationen				
ja	3 (8,3%)	31 (14,3%)	0,4343	34 (13,4%)
nein	33 (88,9%)	181 (83,4%)		214 (84,6%)
Perianale Erkrankungen				
ja	0	17 (7,8%)	0,1443	17 (6,7%)
nein	36 (100%)	194 (89,4%)		230 (94,5%)
5-ASA	19 (52,8%)	65 (30,0%)	0,012	84 (33,2%)
Montreal-Wien-Klassifikation				
A – Alter:				
1	0	1 (0,5%)		29 (11,5%)
2	29 (80,6%)	167 (77,0%)		196 (77,5%)
3	7 (19,4%)	45 (20,7%)	0,1012	52 (20,6%)
Unbekannt	0	4 (1,8%)		4 (1,6%)
L – Lokalisation:				
1	13 (36,1%)	67 (30,9%)		80 (31,6%)
2	14 (38,9%)	51 (23,5%)		65 (25,7%)
3	8 (22,2%)	91 (41,9%)	0,0808	99 (39,1%)
Unbekannt	1 (2,8%)	8 (3,7%)		9 (3,6%)
L4 – zusätzlich	4 (11,1%)	30 (13,8%)	0,7963	34 (13,4%)
B – Behaviour				
1	33 (88,9%)	158 (72,8%)		191 (75,5%)
2	1 (2,8%)	23 (10,6%)		24 (9,5%)
3	0	27 (12,4%)	0,0212	27 (10,7%)
Unbekannt	2 (5,6%)	9 (4,1%)		11 (4,3%)
p – perianale Erkrankung	0	11 (5,1%)	0,3727	11 (4,3%)

In unserer frühen Inzidenzkohorte tritt der schwere Verlauf (85,8%) deutlich häufiger auf, als der leichte Verlauf (14,2%).

Der Großteil der Patienten dieser Kohorte ist zwischen 17-40 Jahre alt (A2). Jüngere Patienten (Alter < 17 Jahre bei Erstdiagnose (A1)) finden sich eher selten in dieser Kohorte, was aber daran liegt, dass die Patienten bei Baseline >18 Jahre sein mussten und deshalb nur wenige Patienten 12 Monate zurück mit einer Erstdiagnose < 18 Jahre dokumentiert wurden. Die wenigen jüngeren Patienten finden sich in der Inzidenzkohorte nahezu ausschließlich mit einer schweren Verlaufsform assoziiert. Das durchschnittliche Alter ist nicht signifikant unterschiedlich und beträgt bei Patienten mit einem leichten Verlauf 33,86 Jahre, bei Patienten mit einem schweren Verlauf 32,57 Jahre.

Die Mehrheit der Patienten sind Nicht-Raucher. So sind von den 253 Patienten 38 Patienten Raucher und 99 Nicht-Raucher. Zu erkennen ist, dass numerisch mehr Raucher als Nicht-Raucher an einer schweren Verlaufsform erkrankt sind. Von den 38 Rauchern haben 2 einen leichten Verlauf (5,3%) und



36 einen schweren Verlauf (94,7%). Verglichen mit den 99 Nicht-Rauchern, bei denen 18 einen leichten Verlauf (18,2%) und 81 einen schweren Verlauf (81,8%) haben, ist hier ein Unterschied zu erkennen. Die am häufigsten betroffene Lokalisation variiert je nach Verlauf. Bei den leichten Verläufen ist das Kolon (38,9%) der numerisch am häufigsten betroffene Bereich des GIT, gefolgt vom terminalen Ileum (36,1%). Die schweren Verläufe sind hauptsächlich geprägt von einem Befall des Ileokolons. Ein Rektumbefall zeigt sich in der frühen Inzidenzkohorte hauptsächlich bei Patienten mit einem schweren Verlauf.

Ein entzündliches Verhalten (B1) des Morbus Crohn liegt bei dem überwiegenden Teil der Patienten vor. Insbesondere die leichten Verläufe sind geprägt von einem nahezu vollständig entzündlichen Verhalten. Bei den schweren Verläufen zeigt sich hingegen auch häufiger ein strikturierendes (B2) und penetrierendes / fistulierendes (B3) Verhalten, als im leichten Verlauf. Insbesondere weist das penetrierende / fistulierende (B3) Verhalten einen signifikanten Unterschied zwischen dem leichten (0% der Patienten) und schweren Verlauf (12,4% der Patienten) auf ( $p < 0,0212$ ).

Eine Therapie mit 5-ASA wird vermehrt bei Patienten mit einem leichten Verlauf angewandt. In der Inzidenzkohorte wurden von den 36 Patienten mit einem leichten Verlauf 19 initial mit 5-ASA behandelt, dies entspricht 52,8%. Im schweren Verlauf wurden von den 217 Patienten initial 65 Patienten mit 5-ASA therapiert, dies entspricht 30,0% ( $p < 0,012$ ).

Der Gebrauch von systemischen Steroiden ist deutlich häufiger beim schweren Verlauf zu finden ( $p < 0,0015$ ). 17,1% der Patienten mit einem schweren Verlauf zeigen eine Steroidabhängigkeit, während dies im leichten Verlauf lediglich 8,3% sind. Der durchschnittliche CRP-Wert beträgt bei Patienten mit einem leichten Verlauf 1,56 mg/l, bei den Patienten mit einem schweren Verlauf 2,14 mg/l. Ein CRP-Wert von  $> 1,5$  mg/l ist signifikant häufiger mit einer schweren Verlaufsform assoziiert ( $p < 0,0315$ ).

In der univariaten Analyse ist der schwere Verlauf eines Morbus Crohn in statistisch signifikanter Weise mit folgenden Parametern bei Erstdiagnose assoziiert:

- Steroide bei Erstdiagnose
- ein höherer CRP-Wert
- seltenere Gabe von 5-ASA
- häufigerer stenosierender bzw. fistulierender Befund bei Erstdiagnose (B2 und B3)

Die multivariate Analyse – als logistische Regression – wurde mit den Variablen durchgeführt, die in der univariaten Analyse einen signifikanten Unterschied ergaben. Einen signifikanten Unterschied in der multivariaten Analyse zwischen dem leichten und schweren Verlauf zeigte dann nur noch die Variable Steroidnotwendigkeit bei Erstdiagnose ( $p < 0,0025$ ) (Odds-Ratio in Tabelle 5).

Tabelle 5: Odds-Ratio mit 95%-Konfidenzintervall für die logistische Regression

	OR	95%-Konfidenzintervall
Steroide	7,804	[2,402; 37,347]
CRP < 1,5	0,286	[0,043; 1,124]
CRP > 1,5	0,614	[0,083; 3,087]
5-Asa	0,585	[0,263; 1,298]
Montreal-Klassifikation Verhalten:		
- Entzündlich	1,386	[0,169; 7,953]
- Strikturierend	6,175	[0,421; 165,578]
- Fistulierend	2,77*e <sup>7</sup>	[0; 3,75*e <sup>159</sup> ]

### 3.2.2 Early Disease frühe Inzidenzkohorte (< 6 Monate seit ED): Therapieverläufe

Im Folgenden sind die Therapieverläufe der 253 Patienten der frühen „early disease“ Inzidenzkohorte unterschieden nach leichtem und schwerem Verlauf anhand von Kaplan-Meier-Kurven über 48 Monate im Hinblick auf verschiedene Endpunkte dargestellt.

Abbildung 4 zeigt den Einsatz von operativen Resektionen. Hier ist zu erkennen, dass Patienten mit einem leichten Verlauf weniger operative Resektionen benötigten, als Patienten mit einem schweren Verlauf. Operationen waren nach 48 Monaten bei etwa 5% der Patienten mit einem leichten Verlauf notwendig, bei Patienten mit einem schweren Verlauf hingegen bei 15%.

Abbildung 5 zeigt die Notwendigkeit des Einsatzes von Immunsuppressiva in der frühen Inzidenzkohorte bei leichtem oder schwerem Verlauf. Nach 48 Monaten wurden nur etwa 15% der Patienten mit einem leichten Verlauf mit einem Immunsuppressivum behandelt, wohingegen 75% der Patienten mit einem nach den Kriterien des ersten Jahres schweren Verlauf mit einem Immunsuppressivum behandelt werden mussten.

In Abbildung 6 ist der Einsatz von TNF-alpha-Antikörpern dargestellt. Nach 48 Monaten war bei den Patienten mit einem leichten Verlauf keine Therapie mit anti-TNF notwendig, wohingegen 75% der Patienten mit einem schweren Verlauf mit einem TNF-alpha-Antikörper therapiert werden mussten.

In Abbildung 7 ist der Einsatz von TNF-alpha-Antikörpern und / oder Immunsuppressiva dargestellt. Hier ist deutlich zu erkennen, dass nahezu alle Patienten mit einem schweren Verlauf nach 48 Monaten mit einem Immunsuppressivum und / oder Biologikum behandelt werden mussten. Bei den Patienten mit einem prognostizierten leichteren Verlauf war dies bei nur etwa 15% notwendig.

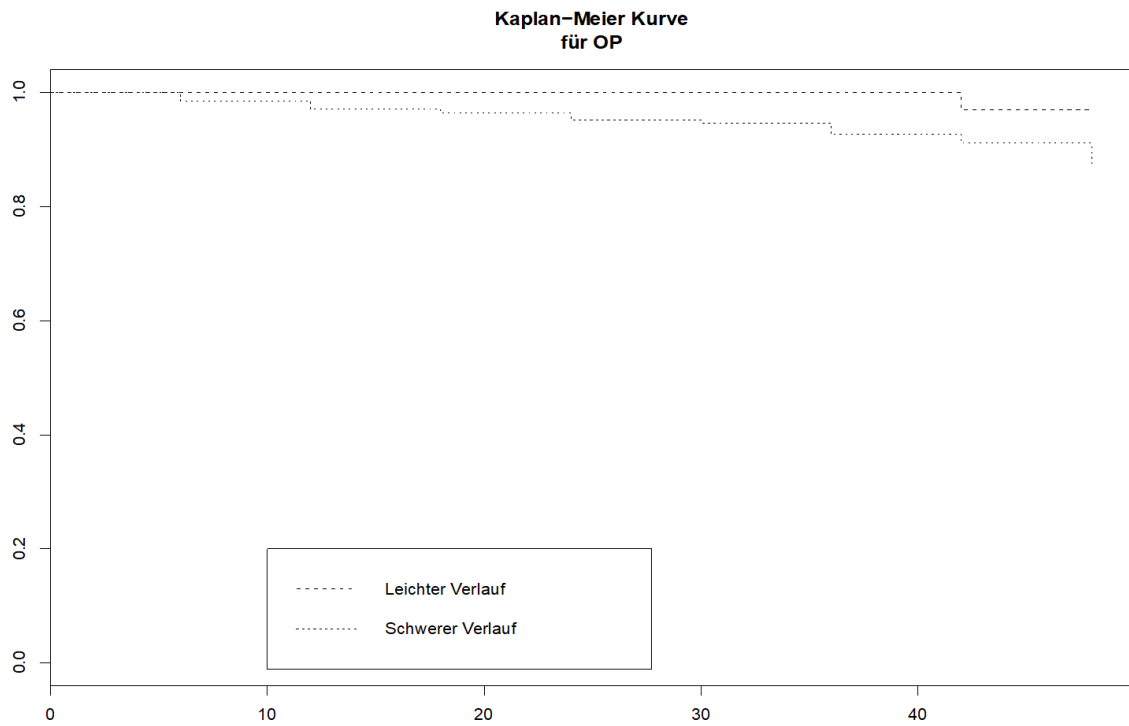


Abbildung 4: Operative Resektionen in der frühen Inzidenzkohorte bei leichtem und schwerem Verlauf

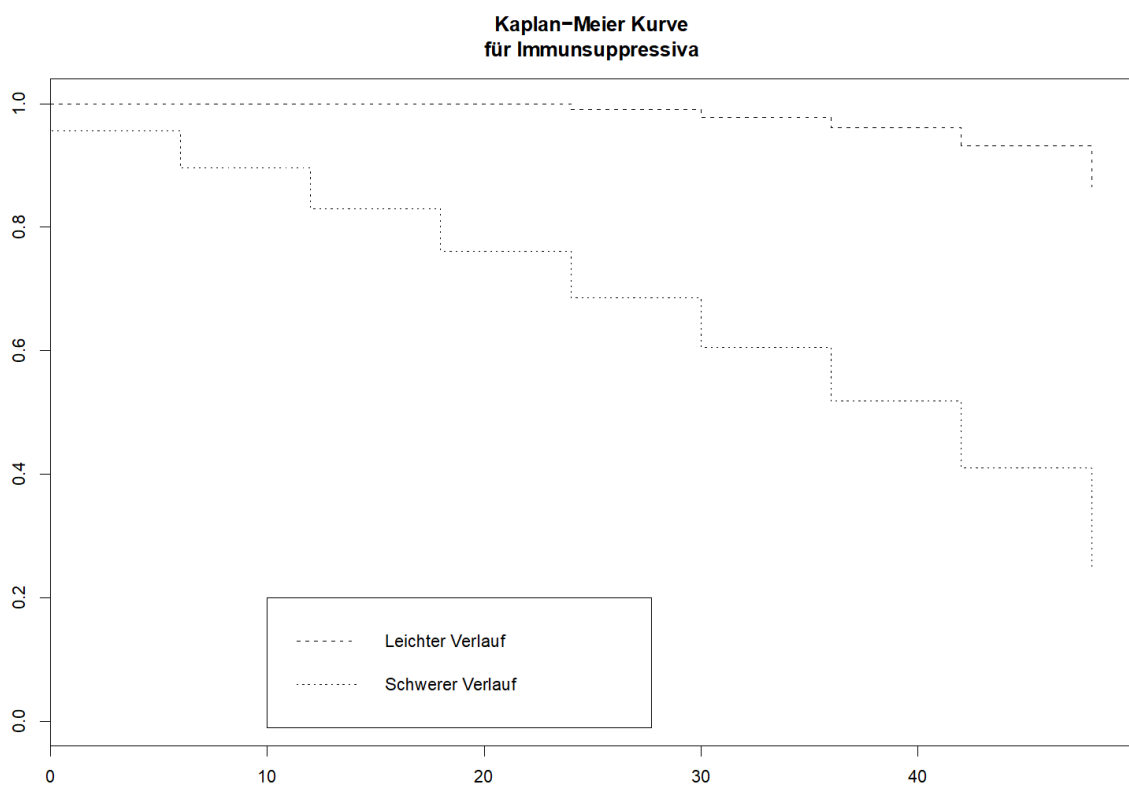


Abbildung 5: Immunsuppressiva in der frühen Inzidenzkohorte bei leichtem und schwerem Verlauf

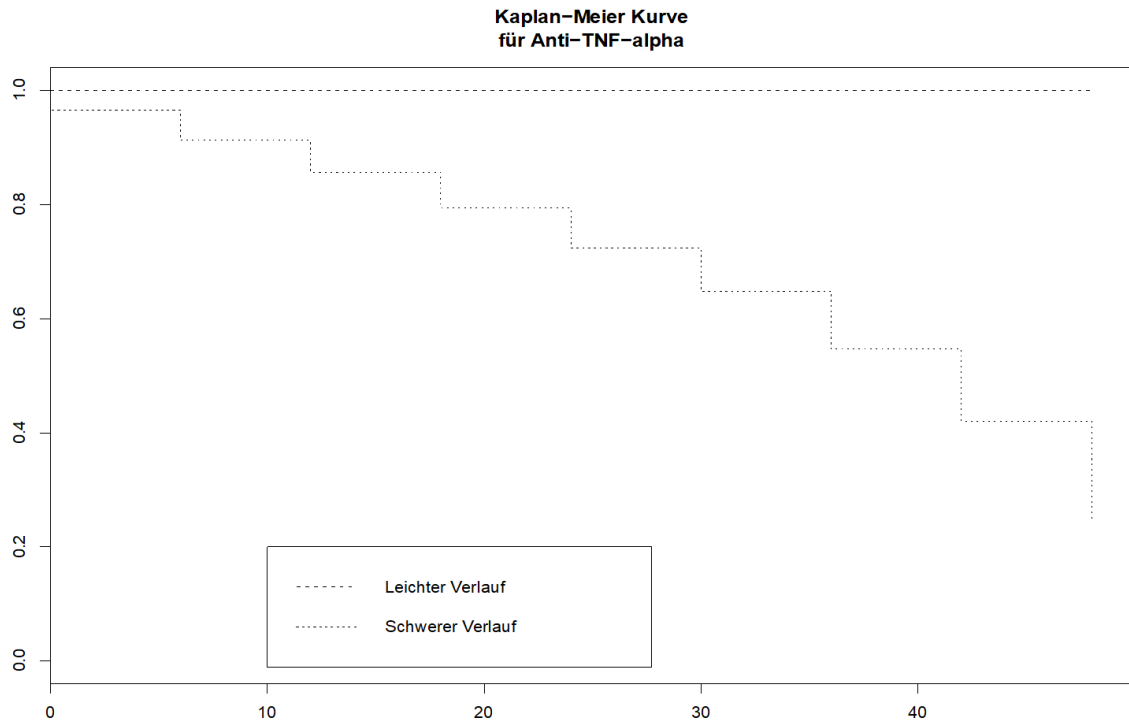


Abbildung 6: TNF-alpha-Antikörper in der frühen Inzidenzkohorte bei leichtem und schwerem Verlauf

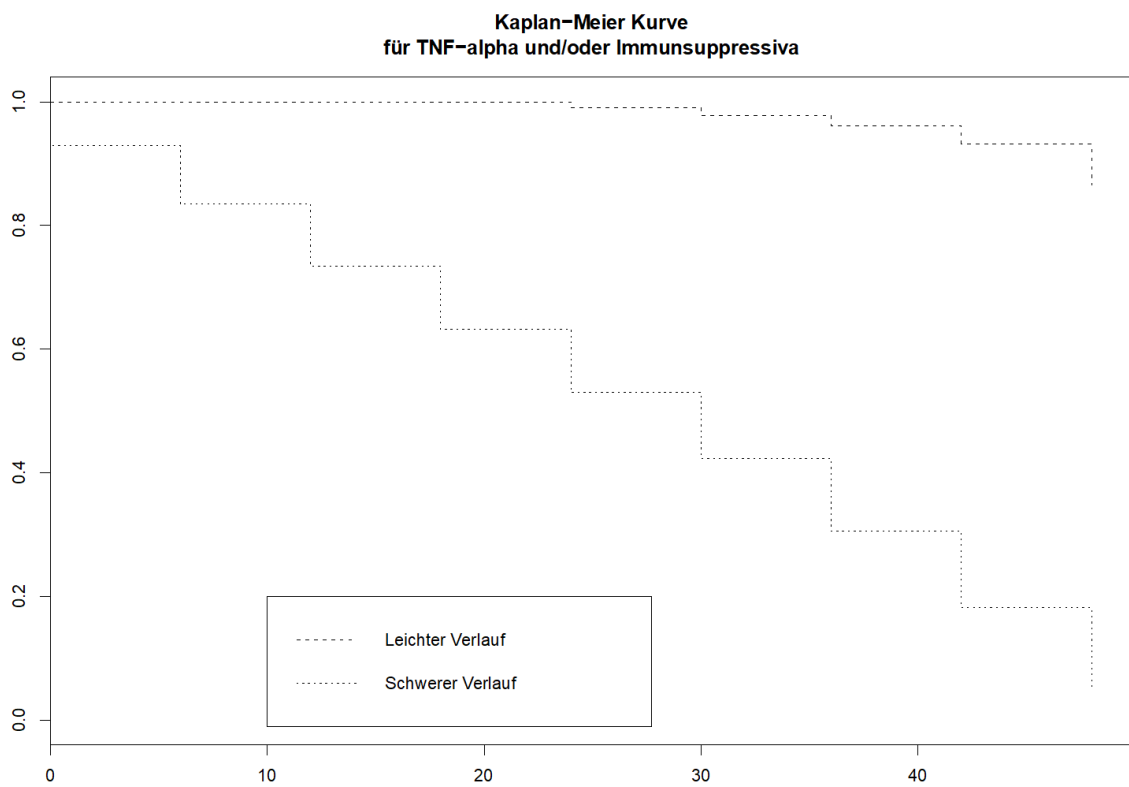


Abbildung 7: TNF-alpha-Antikörper und / oder Immunsuppressiva in der frühen Inzidenzkohorte bei leichtem und schwerem Verlauf

### 3.2.3 Early Disease frühe Inzidenzkohorte (< 6 Monate seit ED): Steroideinsatz

Abbildung 8 zeigt den Steroideinsatz bei den 253 Patienten der frühen „early disease“ Inzidenzkohorte. Hier ist deutlich zu erkennen, dass bei Monat 0 bei einem Großteil der Patienten Steroide zum Einsatz kamen. Innerhalb der ersten 6 Monate nimmt der Steroidgebrauch stark ab und sinkt dann bis 48 Monate auch weiter langsam ab. Bei 48 Monaten erhalten noch etwa 10 % der Patienten Steroide.

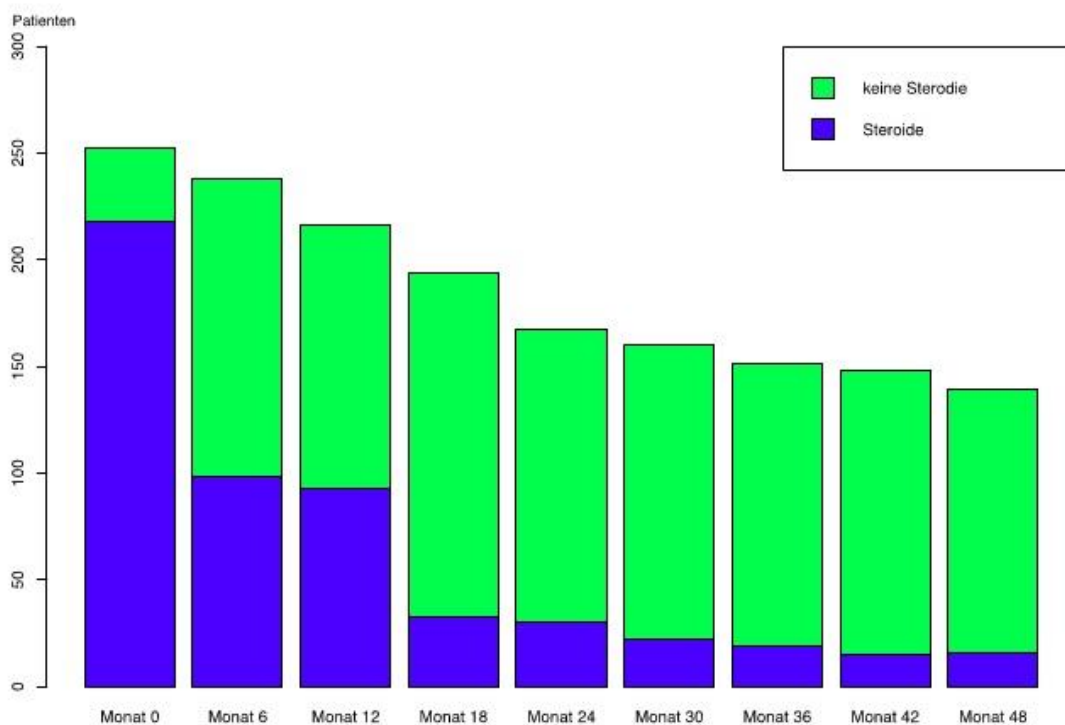


Abbildung 8: Steroideinsatz in der frühen Inzidenzkohorte (n=253) über 48 Monate

Abbildung 9 zeigt den Steroideinsatz in der veränderten Darstellung („as observed“). Analog zu Abbildung 8 ist hier zu sehen, dass etwa 85% der Patienten bei Monat 0 mit Steroiden therapiert wurden. Bereits in Monat 6 ist der Steroideinsatz auf die Hälfte des ursprünglichen Einsatzes abgesunken und wird nach 48 Monaten nur noch bei etwa 10% der Patienten eingesetzt.

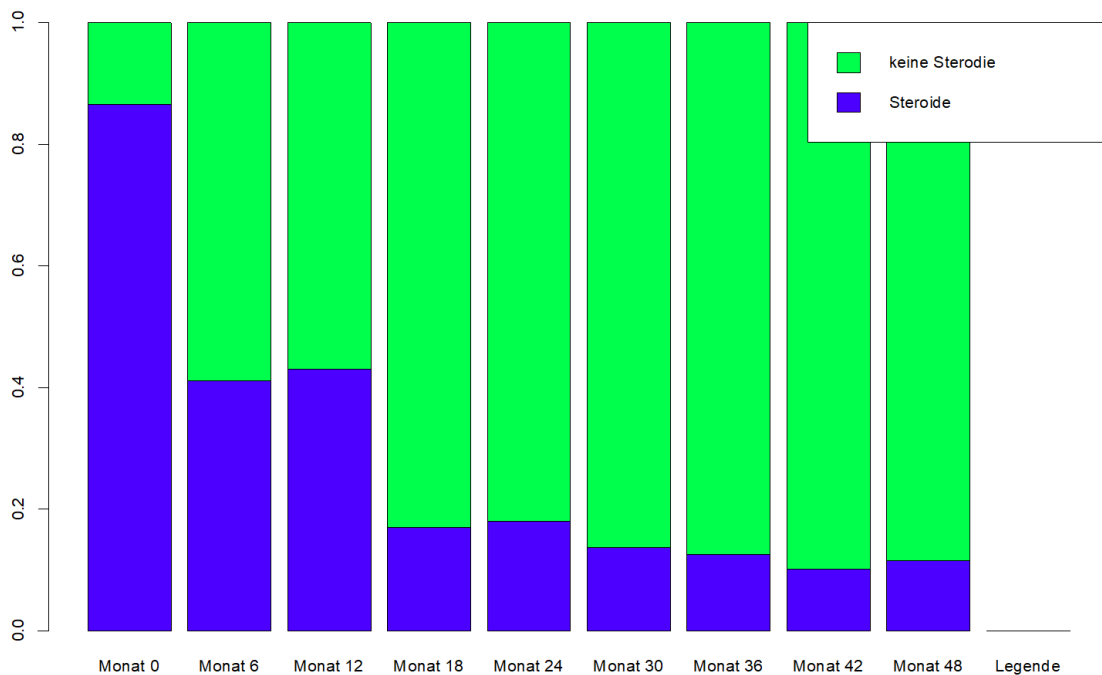


Abbildung 9: Steroidgebrauch in der frühen Inzidenzkohorte (n=253) über 48 Monate in der Darstellung „as observed“ (Werte jeweils auf 100% gesetzt)

### 3.3 Inzidenzkohorte mit Erstdiagnose < 12 Monate vor Baseline

#### 3.3.1 Erweiterung der Daten durch zusätzliche Patienten aus der prospektiven Datenanalyse

Um aussagekräftigere Ergebnisse aus einer größeren Kohorte zu erhalten, wurde die frühe Inzidenzkohorte von 253 Patienten (Erstdiagnose < 6 Monate) durch 147 weitere Patienten mit einer Krankheitsdauer von 6 bis 12 Monaten (=Inzidenzkohorte) vor Baseline (253 + 147 = 400 Patienten) erweitert, wobei diese Kohorte dann aber wieder um 22 aus der Gruppe von 6-12 Monaten reduziert werden musste, da bei diesen keine Montreal-Klassifikation bei der Erstdiagnose vorlag. Damit setzt sich diese größere Inzidenzkohorte von < 12 Monate seit Erstdiagnose für die weiteren Untersuchungen aus 253 Patienten < 6 Monate und 125 Patienten mit 6-12 Monaten seit Erstdiagnose zusammen, also insgesamt aus 253 + 125 = 378 Inzidenz-Patienten zusammen.

In Tabelle 6 sind die 253 Patienten der frühen Inzidenzkohorte + 125 Patienten von Monat 6 bis Monat 12 unter Berücksichtigung der Visitenverschiebung dargestellt. In Tabelle 7 ist dann die gesamte Inzidenzkohorte von 378 Patienten mit kompletter, dokumentierter Montreal-Klassifikation phänotypisch dargestellt. Von diesen 378 inzidenten Patienten mit einer Krankheitsdauer < 12 Monaten bei Baseline sind 55,7% Männer und 44,3% Frauen. Das durchschnittliche Alter beträgt 31,76 Jahre. 24,9% der Patienten mit einer Angabe zum Rauchverhalten sind Raucher, 60,3% Nicht-Raucher und 14,8% Ex-Raucher.

Tabelle 6: Early Disease Subpopulation in der Inzidenzkohorte (< 6 Monate / 6 - 12 Monate) (n=378)

Gesamtzahl	253 (< 6 Monate)		125 (6 - 12 Monate)	
	Leicht	Schwer	Leicht	Schwer
Anzahl	36 (14,2%)	217 (85,8%)	24 (19,2%)	101 (80,8%)
Rektum	1 (2,8%)	20 (9,2%)	0 (0%)	8 (7,9%)
Perianale Erkrankung	0 (0%)	17 (7,8%)	0 (0%)	7 (6,9%)
Extraintestinale Manifestationen	3 (8,3%)	31 (14,3%)	5 (20,8%)	17 (16,8%)
Steroidabhängiger Verlauf	3 (8,3%)	73 (33,6%)	0 (0%)	25 (24,8%)
Verwandter mit CED	1 (2,8%)	21 (9,7%)	4 (16,7%)	7 (6,9%)

Nach der Montreal-Klassifikation sind 0,8% jünger als 17 Jahre (A1), 76,7% sind zwischen 17-40 Jahren (A2) und 21,4% sind über 40 Jahre (A3).

Das Ileokolon (L3) ist bei der Montreal-Klassifikation mit 38,9% am häufigsten befallen, gefolgt vom terminalen Ileum (L1) mit 32,8%. Ein entzündliches Verhalten (B1) liegt mit 79,6% in den meisten Fällen vor. Ein stenosierendes Verhalten (B2) findet sich bei 7,4 %, ein penetrierendes / fistulierendes Verhalten (B3) bei 9,5 % auf. Bei 14,8% kommt es zu extraintestinalen Manifestationen. Ein steroidabhängiger Verlauf tritt deutlich häufiger auf (26,7%), als ein steroidrefraktärer Verlauf (4,2%).

In Tabelle 8 folgt hieraus die Stratifizierung der gesamten 378 Inzidenz-Patienten in einen leichten (15,9 %) und schweren (84,1 %) Verlauf. Dabei ist zu erkennen, dass ein Rektumbefall in der Inzidenzkohorte deutlich häufiger bei einem schweren, als bei einem leichten Verlauf auftritt. Auch eine perianale Erkrankung zeigt sich signifikant häufiger bei Patienten mit schweren Verläufen ( $p < 0,02$ ). Weiterhin ist zu erkennen, dass bei einem steroidabhängigen Verlauf ein Unterschied zwischen den leichten und den schweren Verläufen besteht. Ein steroidabhängiger Verlauf zeigt sich insgesamt signifikant häufiger bei Patienten mit schweren Verlaufstypen ( $p < 0,0136$ ).

Tabelle 7: Zusammengeführte Daten der zusammengefassten Early Disease Patienten mit den Daten bei Diagnosestellung (n=378)

Gesamtzahl	<b>378 (Gesamt)</b>
Anzahl	n = 378
Geschlecht: - Mann - Frau	210 (55,7%) 167 (44,3%)
Alter: - Mean	31,76 Jahre
- Raucher - Nicht-Raucher - Ex-Raucher - Keine Angabe	64 (16,9%) 155 (41%) 38 (10,1%) 121 (32%)
Montreal-Klassifikation: Alter: - < 17 (A1) - 17-40 (A2) - > 40 (A3) - Unbekannt Lokalisation: - Term. Ileum (L1) - Kolon (L2) - Ileocolon (L3) - Unbekannt - Oberer GIT (L4, Zusatz) Behaviour: - Entzündlich (B1) - Strikturierend (B2) - Penetrierend/Fistulierend (B3) - Unbekannt - peri. Erkrankung	3 (0,8%) 290 (76,7%) 81 (21,4%) 4 (1,1%)  124 (32,8%) 97 (25,7%) 147 (38,9%) 10 (2,6%) 50 (13,2%)  301 (79,6%) 28 (7,4%) 36 (9,5%) 13 (3,4%) 9 (2,4%)
Rektum	29 (7,7%)
Perianale Erkrankung	24 (6,3%)
Extraintestinale Manifestationen	56 (14,8%)
Steroidabhängiger Verlauf	101 (26,7%)
Steroidrefraktärer Verlauf	16 (4,2%)
Verwandter mit CED	33 (8,7%)



Tabelle 8: Early Disease Subpopulation in der Inzidenzkohorte (< 12 Monate seit Erstdiagnose) (n=378)

Gesamtzahl	Leicht	Schwer	P-Wert
Anzahl	60 (15,9%)	318 (84,1%)	
Rektum	1 (1,7%)	28 (8,8%)	0,06
Perianale Erkrankung	0	24 (7,5%)	0,02
Extraintestinale Manifestationen	8 (13,3%)	48 (15,1%)	0,844
Steroidabhängiger Verlauf	3 (5%)	98 (30,8%)	0,0136
Verwandter mit CED	1 (1,7%)	28 (8,8%)	1

### 3.3.2 Zusätzlich retrospektiv erhobene Parameter der BioCrohn-Patienten bei Diagnosestellung

Durch die retrospektive Nachdokumentation konnten zusätzliche Daten zur Vorgeschichte, insbesondere zum Zeitraum der Diagnosestellung, erhoben werden. Diese zusätzliche retrospektive Datenanalyse war hinsichtlich verschiedener Gründe (Zentrumsakzeptanz, Verfügbarkeit der Unterlagen in den Zentren) insgesamt bei 937 Patienten möglich.

Tabelle 9: Zusätzlich retrospektiv erhobene Parameter der BioCrohn-Patienten bei Diagnosestellung (n=937)

Gesamtzahl	n = 937
Extraintestinale Manifestationen:	
Arthralgie:	906
- Ja	127 (14,02%)
- Nein	779 (85,98%)
Perianaler Abszess:	908
- Ja	75 (8,26%)
- Nein	833 (91,74%)
Verwandter CED	877
- Ja	97 (12,26%)
- Nein	694 (87,74%)
EQ-5D	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 / Depression	
- Extrem ängstlich	35 (3,74)
- Mäßig ängstlich	288 (30,74)
- Nicht ängstlich	586 (62,54)
- Keine Angabe	28 (2,99)

In Tabelle 9 findet sich eine Übersicht über die zusätzlichen Parameter bei diesen 937 Patienten. Ziel dieser Analyse ist es, in dieser Gruppe mit den zusätzlichen erhobenen Daten in einer erweiterten Inzidenzkohorte die prädiktiven Marker für den Verlauf der Erkrankung aus der ursprünglichen frühen Inzidenzkohorte (Baseline < 6 Monate nach ED) (n=253) zu überprüfen oder eventuell weitere prädiktive Marker zur Einschätzung des Krankheitsverlaufes zu identifizieren.

### 3.3.3 Erweiterung der Early Disease Inzidenzkohorte durch die retrospektive Datenanalyse

Um Ergebnisse aus einer größeren Gruppe zu erhalten, wurden die Ergebnisse von 64 retrospektiv nacherhobenen Patienten zur Erweiterung der Inzidenzkohorte ergänzt. Voraussetzung für diese 64 Patienten war ein Zeitraum von 12-24 Monaten zwischen Baseline und Erstdiagnose sowie eine ausreichende Dokumentation in der Vorgeschichte zurück bis zur Erstdiagnose.

In Tabelle 10 sind die Daten der ausreichend dokumentierten 64 zusätzlich retrospektiv erhobenen Patientendargestellt. Diese wurden, genau wie die die Daten aus der ursprünglichen alleinigen prospektiven Erhebung, in einen leichten und einen schweren Verlauf getrennt und miteinander verglichen. Auch hier ist der leichte Verlauf definiert durch keine operativen Resektionen, Immunsuppressiva oder Anti-TNF- $\alpha$  / Biologika in den ersten 12 Monaten sowie zusätzlich keine Steroid-Einnahme zwischen dem 6. - 12. Monat.

Übereinstimmend zu den Daten aus der prospektiv erhobenen frühen Inzidenzkohorte tritt auch bei den 64 retrospektiv nachdokumentierten Patienten der schwere Verlauf (89,1%) deutlich häufiger auf, als der leichte Verlauf (10,9%). Auch bei den 64 Patienten ist ein Großteil zwischen 17-40 Jahre alt (A2). Das durchschnittliche Alter ist bei Patienten mit einem leichten Verlauf (33,29 Jahre) ebenfalls eher höher, als bei Patienten mit einem schweren Verlauf (31,56 Jahre).

Auffällig ist in dieser Subkohorte der große Anteil an Rauchern. Sowohl im leichten als auch im schweren Verlauf ist der Anteil an Rauchern größer als der Anteil an Nicht-Rauchern oder Ex-Rauchern. Die am häufigsten betroffene Lokalisation variiert auch hier je nach Verlauf. Bei den leichten Verläufen sind das Kolon und das Ileokolon mit je 42% die am häufigsten betroffenen Bereiche des GIT. Die schweren Verläufe sind, wie in der frühen Inzidenzkohorte, geprägt von einem Befall des Ileokolons. Insgesamt liegt bei einem Großteil der retrospektiv nachdokumentierten Patienten ebenfalls ein entzündliches Verhalten (B1) bei Erstdiagnose vor. Eine perianale Erkrankung tritt hier ausschließlich bei schweren Verläufen auf.

Tabelle 10: Erweiterung der Inzidenzkohorte durch die in der retrospektiven Analyse gut dokumentierten 64 Patienten

Gesamtzahl	64		
	Leichter Verlauf	Schwerer Verlauf	p-Wert
Anzahl	7 (10,9%)	57 (89,1%)	
Geschlecht:			
Mann	3 (42,86%)	26 (45,61%)	1
Frau	4 (57,14%)	29 (50,88%)	
Alter:			
Mean	33,29 Jahre	31,56	0,7332
95%-KI	[22,1; 44,47]	[28,14;34,98]	
Raucher:			
Raucher	4 (57,14%)	24 (42,11%)	0,5643
Nicht-Raucher	0	13 (22,81%)	
Ex-Raucher	2 (28,57%)	14 (24,56%)	
Unbekannt	1 (14,29%)	6 (10,53%)	
Fisteln:			
Ja	2 (28,57%)	3 (5,26%)	0,1023
Nein	5 (71,43%)	49 (85,96%)	
Montreal-Wien-Klassifikation			
A1	0	6 (10,53%)	1
A2	6 (85,71%)	43 (75,44%)	
A3	1 (14,29%)	11 (19,30%)	
Unbekannt	0	2 (3,51%)	
L1	1 (14,29%)	18 (31,58%)	0,6774
L2	3 (42,86%)	15 (26,32%)	
L3	3 (42,86%)	21 (36,84%)	
unbekannt	0	3 (5,26%)	
L4	1 (14,29%)	12 (21,05%)	
B1	5 (71,43%)	42 (73,68%)	0,3758
B2	0	8 (14,04%)	
B3	2 (28,57%)	5 (8,77%)	
unbekannt	0	2 (3,51%)	
p	0	4 (7,02%)	

Durch die retrospektive Datenanalyse konnten 64 zusätzliche Patienten im Hinblick auf den Verlauf nach den Daten der Diagnosestellung analysiert werden, so dass diese 64 Patienten zusammen mit der ursprünglichen Inzidenzkohorte (n=378) als größere Inzidenzkohorte analysiert werden konnten (378+64=442 Patienten). In der durch die retrospektive Analyse erweiterten Inzidenzkohorte haben von den 442 Patienten 67 Patienten (15,2%) einen leichten, sowie 375 Patienten (84,8%) einen schweren Verlauf.

Tabelle 11 zeigt die ursprüngliche Inzidenzkohorte der 400 „early disease“ Patienten ohne Ausschluss der 22 Patienten, bei denen bei Erstdiagnose keine Montreal-Klassifikation vorlag. Zusammen mit den 64 gut nachdokumentierten Patienten aus der retrospektiven Datenanalyse (n=464) soll hier eine größere Gesamt-Inzidenzkohorte dargestellt werden.

Das durchschnittliche Alter beträgt bei Patienten mit einem leichten Verlauf 32,77 Jahre, bei Patienten mit einem schweren Verlauf 32,05 Jahre. Die Daten bestätigen das überwiegende Alter von 17-40 Jahren bei Erstdiagnose (A2). Fisteln und eine anale/rektale Beteiligung kommen auch in dieser größeren Gesamtgruppe häufiger beim schweren als beim leichten Verlauf vor. Neue statistische Signifikanzen im Hinblick auf die Vorhersage eines schweren Verlaufes schon bei Erstdiagnose ergeben sich aber gegenüber der Analyse der Inzidenzgruppe mit 378 Patienten und dem Zeitraum von < 12 Monaten zwischen Baseline und Erstdiagnose nicht.

Tabelle 11: Erweiterung der anfänglichen Inzidenzkohorte mit 400 Patienten auf insgesamt 464 Patienten durch die zusätzliche retrospektive Erhebung

	Anfängliche Inzidenzgruppe (n=400)		Pro- und retrospektive Kohorte (n=464)	
	Leichter Verlauf	Schwerer Verlauf	Leichter Verlauf	Schwerer Verlauf
Gesamtzahl	48 (12,0%)	352 (88,0%)	55 (11,85%)	409 (88,1%)
Geschlecht:				
Mann	20 (41,7%)	156 (44,3%)	23 (41,8%)	182 (44,5%)
Frau	28 (58,3%)	193 (54,8%)	32 (58,2%)	222 (54,3%)
Alter in Jahren:				
Mean	32,25	32,53	32,77	32,05
Raucher:				
Raucher	3 (6,3%)	61 (17,3%)	7 (12,7%)	85 (20,8%)
NichtRaucher	23 (47,9%)	125 (35,5%)	23 (41,8%)	138 (33,7%)
ExRaucher	4 (8,3%)	34 (9,7%)	6 (10,9%)	48 (11,7%)
Unbekannt	18 (37,5%)	132 (37,5%)	19 (34,5%)	138 (33,7%)
Fisteln:				
Ja	0	35 (9,9%)	2 (3,6%)	38 (9,3%)
Nein	48	304 (86,4%)	53 (96,4%)	353 (86,3%)
Montreal-Wien-Klassifikation				
A1	0	38 (10,8%)	0	44 (10,8%)
A2	38 (79,2%)	269 (76,4%)	44 (80%)	312 (76,3%)
A3	9 (18,8%)	68 (19,3%)	10 (18,2%)	79 (19,3%)
unbekannt	1 (2,1%)	11 (3,1%)	1 (1,8%)	13 (3,2%)
L1	22 (45,8%)	107 (30,4%)	23 (41,82%)	125 (30,56%)
L2	15 (31,3%)	87 (24,7%)	18 (32,73%)	102 (24,94%)
L3	9 (18,8%)	141 (40,1%)	12 (21,82%)	162 (39,61%)
unbekannt	2 (4,2%)	17 (4,8%)	2 (3,64%)	20 (4,89%)
L4	7 (14,6%)	44 (12,5%)	8 (14,55%)	56 (13,69%)
B1	42 (87,5%)	245 (69,6%)	47 (85,45%)	287 (70,17%)
B2	2 (4,2%)	43 (12,2%)	2 (3,64%)	51 (12,47%)
B3	1 (2,1%)	44 (12,5%)	3 (5,45%)	49 (11,98%)
unbekannt	3 (6,3%)	20 (5,7%)	3 (5,45%)	22 (5,38%)
p	1 (2,1%)	23 (6,5%)	1 (1,82%)	27 (6,60%)

### 3.4 Early Disease Inzidenzkohorte: Verlauf des Behavior in der Montreal-Klassifikation

Abbildung 10 zeigt das Verhalten in der Montreal-Klassifikation der Inzidenzkohorte über den Verlauf von 48 Monaten. Wie in Tabelle 4 dargestellt, tritt ein entzündliches Verhalten (B1) am häufigsten auf. Ein strikturierendes (B2) sowie fistulierendes (B3) Verhalten zeigt sich zu ähnlichen Anteilen. Im Zeitverlauf ist zu erkennen, dass die Behaviour Verteilung relativ konstant bleibt.

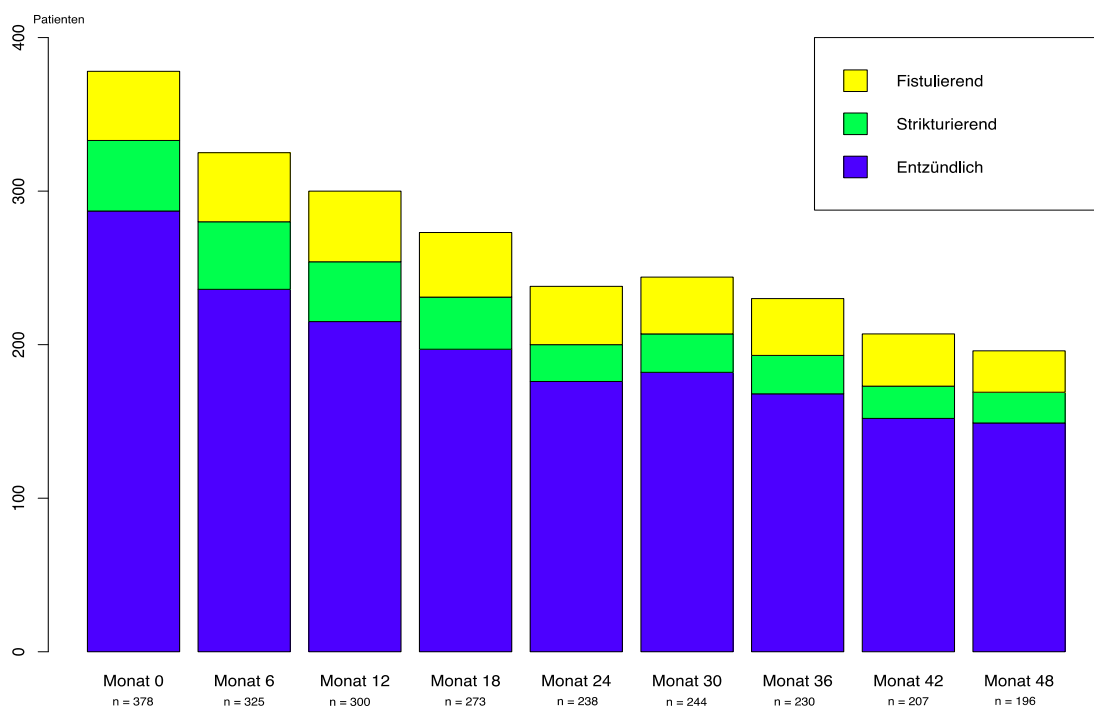


Abbildung 10: Verlauf des Behaviour in der Montreal-Klassifikation zu den jeweiligen Visiten über 48 Monate in der Inzidenzkohorte (n=378)

Abbildung 11 zeigt das Verhalten in der Montreal-Klassifikation nach den Daten der Tabelle 4 hier als „as observed“ Darstellung, wobei jeweils die noch zum jeweiligen Zeitpunkt beobachtete Restkohorte auf 100% gesetzt wurde. Analog zu den in Tabelle 4 dargestellten Daten, zeigt sich bei Monat 0 ein entzündliches Verhalten (B1) bei etwa 80% sowie ein stenosierendes Verhalten (B2) und penetrierendes / fistulierendes Verhalten (B3) bei etwa je 10% der Patienten. Hier ist auch zu erkennen, dass die Behaviour Verteilung und jeweilige Beurteilung zum Visitenzeitpunkt im Zeitverlauf relativ konstant bleibt und eine deutliche Verschiebung vom rein inflammatorischen Verhalten (B1) zum stenosierenden (B2) oder penetrierenden Verhalten (B3) nicht erkennbar ist. Eher ist ein sich einmal bei Diagnosestellung darstellendes Verhalten relativ konstant im Verlauf über 4 Jahre.

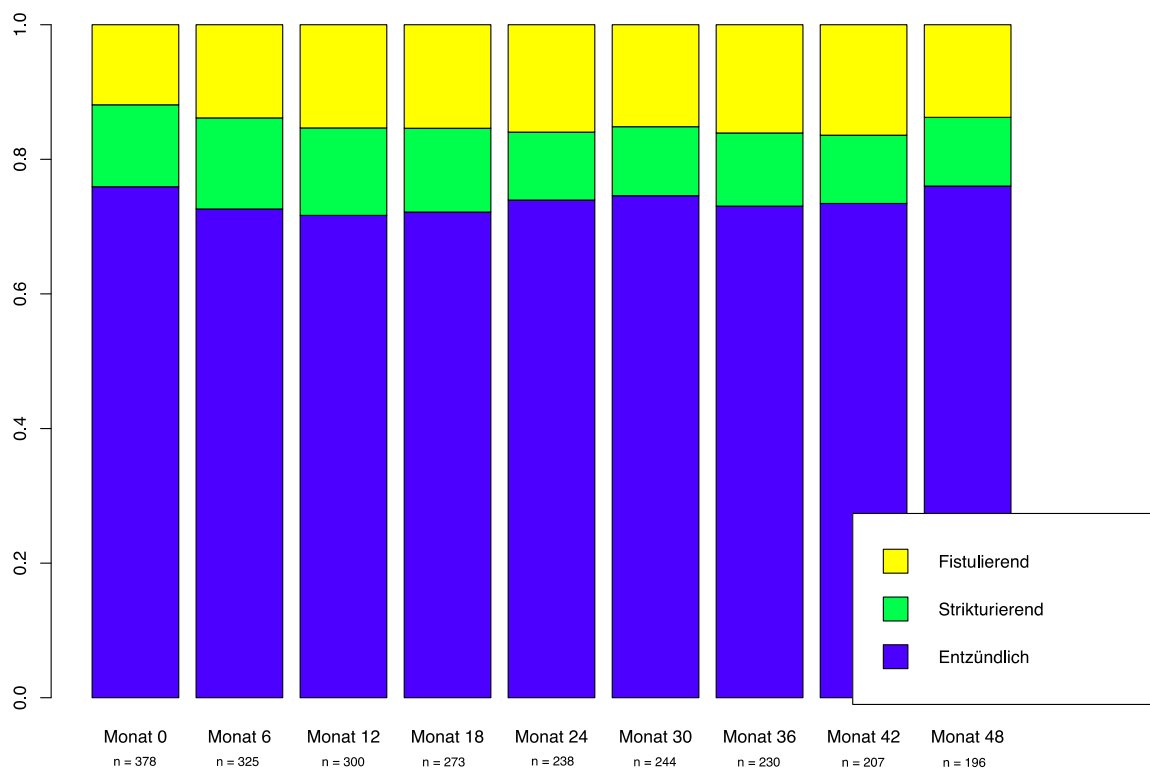


Abbildung 11: Verlauf des Behaviour in der Montreal-Klassifikation zu den jeweiligen Visiten über 48 Monate in der Inzidenzkohorte (n=378) in der Darstellung „as observed“ (Werte jeweils auf 100% gesetzt)

Abbildung 12 zeigt demgegenüber das Verhalten in der Montreal-Klassifikation der Patienten aus der erweiterten Inzidenzkohorte (n=378) mit einer vorliegenden Dokumentation bei Monat 48 (n=198) über den Verlauf von 48 Monaten. Wie bei der Gesamt-Inzidenzkohorte (n=378), tritt ein entzündliches Verhalten (B1) am häufigsten auf. Ein strikturierendes (B2) sowie fistulierendes (B3) Verhalten zeigt sich zu ähnlichen Anteilen im Verlauf. Im Zeitverlauf ist zu erkennen, dass die Behaviour Beurteilung, insbesondere ab Monat 12, auch hier relativ konstant bleibt.

Daraus folgt Abbildung 13 mit den Daten der Patienten aus Abbildung 12 im Verlauf in der Montreal-Klassifikation über 48 Monate in der Darstellung „as observed“ (jeweils auf 100% gesetzt) bei den Patienten, bei denen eine vollständige Montreal-Klassifikation bei Monat 0 und 48 vorliegt. Ein entzündliches Verhalten (B1) zeigt sich zunächst bei etwa 70% sowie ein stenosierendes Verhalten (B2) und penetrierendes / fistulierendes Verhalten (B3) bei etwa je 15% der Patienten. Demnach zeigt das bei den jeweiligen Visiten dokumentierte Behaviour einen relativ konstanten Verlauf über 48 Monate.

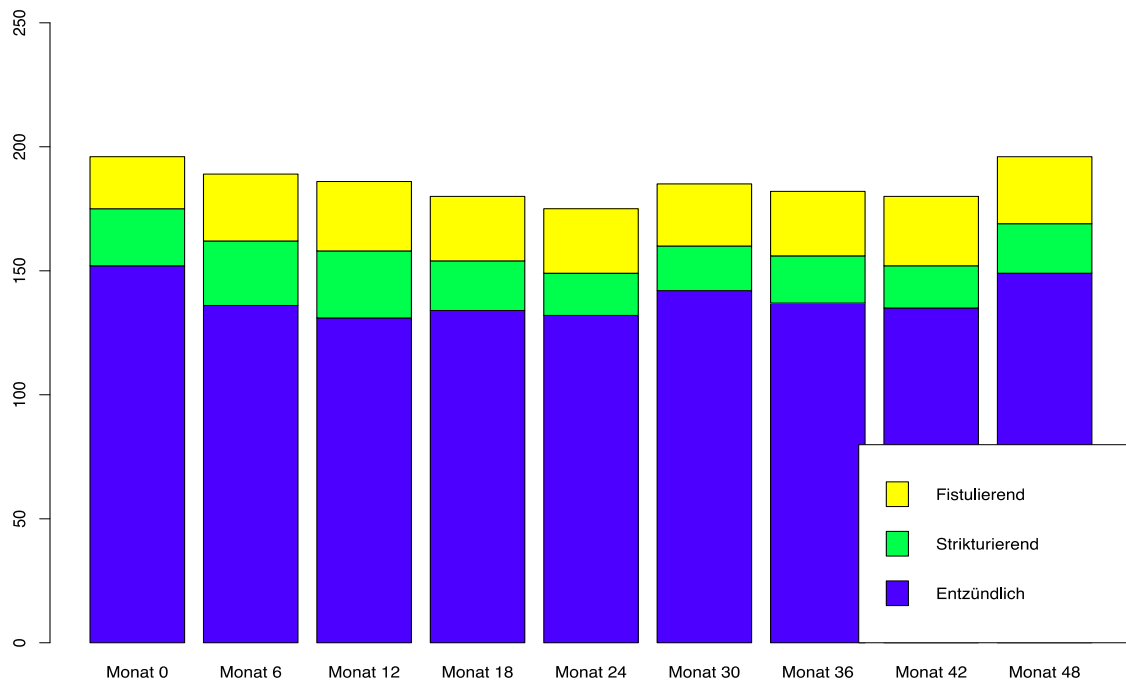


Abbildung 12: Verlauf des Behaviour über 48 Monate in der Inzidenzkohorte bei den Patienten mit einer vollständigen Montreal-Klassifikation bei Monat 0 und 48 (n=198)

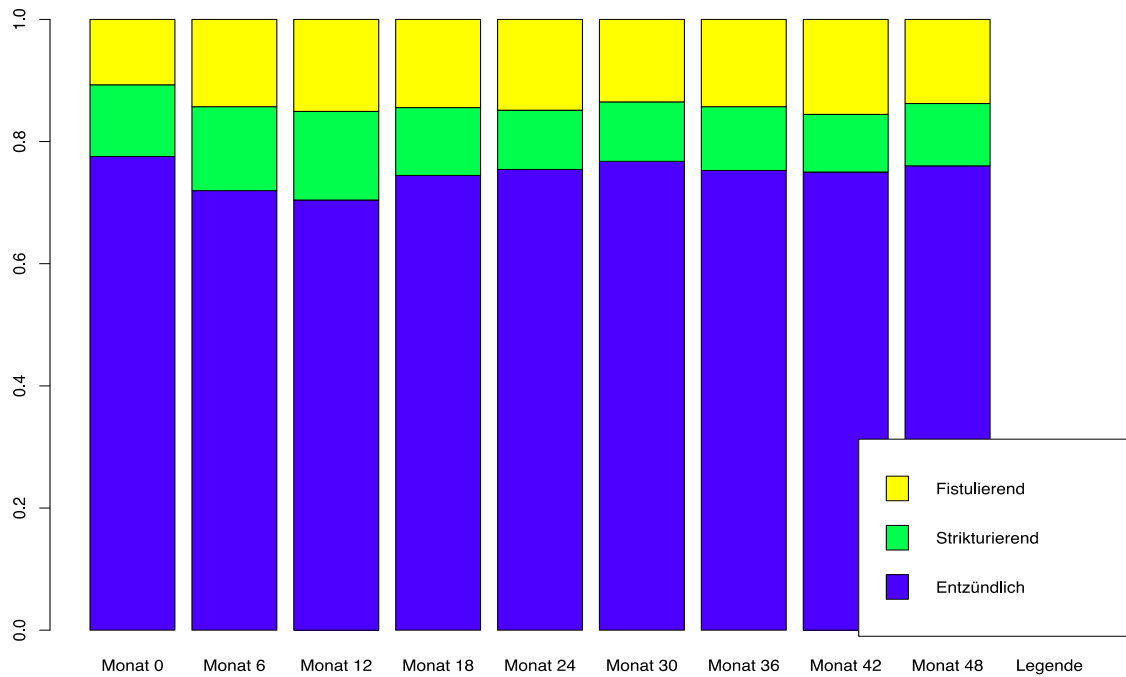


Abbildung 13: Verlauf des Behaviour über 48 Monate in der Inzidenzkohorte mit einer vollständigen Montreal-Klassifikation bei Monat 0 und 48 (n=198) in der Darstellung „as observed“ (Werte jeweils auf 100% gesetzt)

## 4. Diskussion

Die BioCrohn-Studie hat als nicht-interventionelle nationale Registerstudie zum Ziel, die Verlaufsdaten von Morbus Crohn Patienten zur Prüfung der Arzneimittelsicherheit, möglicher Nebenwirkungen, Komplikationen, prognostischer Faktoren und Verlauf sowie Effektivität der TNF-alpha-Antikörper prospektiv zu dokumentieren. Die Hypothese, dass durch prädiktive Marker bei Erstdiagnose bereits früh der Krankheitsverlauf eingeschätzt werden kann, wurde in dieser Arbeit überprüft. Mit solchen prognostischen Faktoren könnte es möglich sein, im frühen Krankheitsverlauf nach Einschätzung der Prognose schon eher mit einer entsprechenden Therapie zu beginnen, um das Outcome der Erkrankung zu verbessern, Krankheitskomplikationen zu reduzieren und andererseits mögliche Arzneimittelnebenwirkungen zu vermeiden. Darüber hinaus soll eine Übertherapie vermieden werden. Schwerpunkt dieser Arbeit war es somit, klinische Marker zu erarbeiten, die eine Prognose und Einordnung der Morbus Crohn Patienten in einen eher milden oder komplexen Krankheitsverlauf zulassen. Hierdurch soll eine umfassende Darstellung des Gesamtverlaufes der Morbus Crohn Patienten in der BioCrohn-Studie erfolgen.

In unserer Studie überwiegt der Anteil an weiblichen Personen (55,98%). Dies zeigt sich ähnlich im Kontext mit der Literatur. So bestätigen Kruis et al. (2012), Loftus (2004) und Cosnes et al. (2002) eine leichte weibliche Prädominanz des Morbus Crohn. Vermutet werden hormonelle Faktoren, da insbesondere Frauen in der frühen oder späten Adoleszenz betroffen sind. Abegunde et al. (2016) beschreiben zudem ein erhöhtes Risiko bei der Einnahme oraler Kontrazeptiva.

Das durchschnittliche Alter unserer BioCrohn-Kohorte beträgt bei der Basisvisite 28,23 Jahre (95% KI 12-59) und stellt im Vergleich zu anderen Kohorten eher jüngeres Alter dar (Vgl. Kruis et al. 2012, Loftus et al. 2007, Cosnes et al. 2002). Der Anteil an Rauchern zeigt in den Studien eine starke Varianz. Vergleichbar zu unserer Studie präsentiert sich der Morbus Crohn bei Rauchern mit einem komplexeren Verlauf. In der BioCrohn-Studie ist der am häufigsten befallene Bereich des GIT das terminale Ileum (66,36%), gefolgt vom Kolon (64,10%). Dies wird so auch in der Literatur bestätigt (Baumgart und Sandborn 2012, Rieder et al. 2013).

Die folgende Diskussion fokussiert auf die „early disease“ Kohorte und prüft die Prädiktoren für die unterschiedlichen Verlaufstypen und Schweregrade des Morbus Crohn. Zudem wird der Einsatz verschiedener Therapiestrategien anhand der Verlaufstypen sowie der Behaviour in der Montreal-Klassifikation im Langzeitverlauf diskutiert.



Zunächst zur prospektiv erhobenen frühen Inzidenzkohorte (n= 253 Patienten) unter Beachtung des Behaviour in der Montreal-Klassifikation sowie der Therapieoptionen.

Wie in der Gesamtkohorte der 1543 Patienten, überwiegt auch bei der frühen Inzidenzkohorte der Anteil der Frauen (54,9%) gegenüber den Männern (44,7%). Das durchschnittliche Alter entspricht mit 33,86 Jahren im leichten Verlauf und 32,57 Jahren im schweren Verlauf dem Altersdurchschnitt in anderen Kohorten. Nach der Montreal-Klassifikation ist ein Großteil der „early disease“ Patienten zwischen 17-40 Jahren (A2), was sich in der einschlägigen Literatur bestätigt. Ein Alter < 17 Jahren (A1) tritt in unserer Studie am seltensten auf, was auch damit zusammenhängt, dass pädiatrische Zentren und Kliniken nicht als Studienzentren an der BioCrohn Studie beteiligt waren und die Patienten bei Baseline > 18 Jahre alt sein mussten. In der Gesamtkohorte der 1543 BioCrohn-Patienten ist der am häufigsten befallene Bereich des GIT das terminale Ileum, vergleichbar zum Kontext der Literatur. In der frühen Inzidenzkohorte ist die am häufigsten betroffene Lokalisation bei den leichten Verläufen das Kolon (38,9%), gefolgt vom terminalen Ileum (36,1%), wohingegen die schweren Verläufe von einem Befall des Ileokolons geprägt sind. Ein Befall des Rektums sowie eine perianale Erkrankung treten zudem ebenfalls deutlich häufiger bei den Patienten mit einem schweren Verlauf auf. Auch das Verhalten nach Montreal zeigt eine unterschiedliche Ausprägung bei einem leichten oder einem schweren Verlauf. So sind die leichten Verläufe eher von einem rein entzündlichen Verhalten geprägt (B1), bei den schweren Verläufen zeigt sich vermehrt ein strikturierendes (B2) und penetrierendes / fistulierendes (B3) Verhalten. Insbesondere weist das penetrierende / fistulierende (B3) Verhalten einen signifikanten Unterschied zwischen dem leichten (0% der Patienten) und dem schweren Verlauf (12,4% der Patienten) auf ( $p < 0,0212$ ).

In der Inzidenzkohorte der BioCrohn-Studie zeigen wir, im Gegensatz zu bisherigen Studien (Vgl. Cosnes et al. 2002), dass die Behaviour Verteilung im Zeitverlauf eher relativ konstant bleibt. Abbildung 14 zeigt dazu das Verhalten in der Montreal-Klassifikation in der BioCrohn-Studie.

In ihrer Studie „Long-Term Evolution of Disease Behavior of CD“ zeigten Cosnes et al. 2002 (Abb. 15), dass sich das Verhalten im Langzeitverlauf verändert. In dieser Studie nimmt das entzündliche Verhalten im Langzeitverlauf ab, während das Risiko, ein strikturierendes und insbesondere ein penetrierendes Verhalten zu entwickeln, über die Jahre sehr relevant zunimmt.

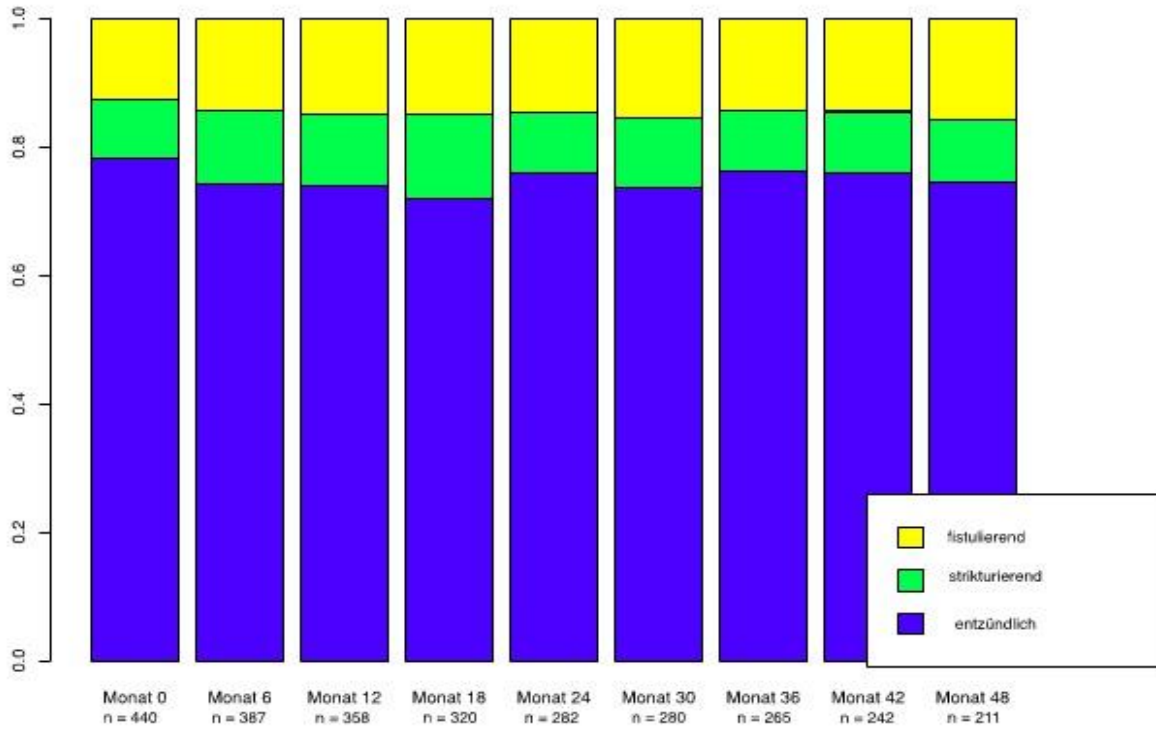
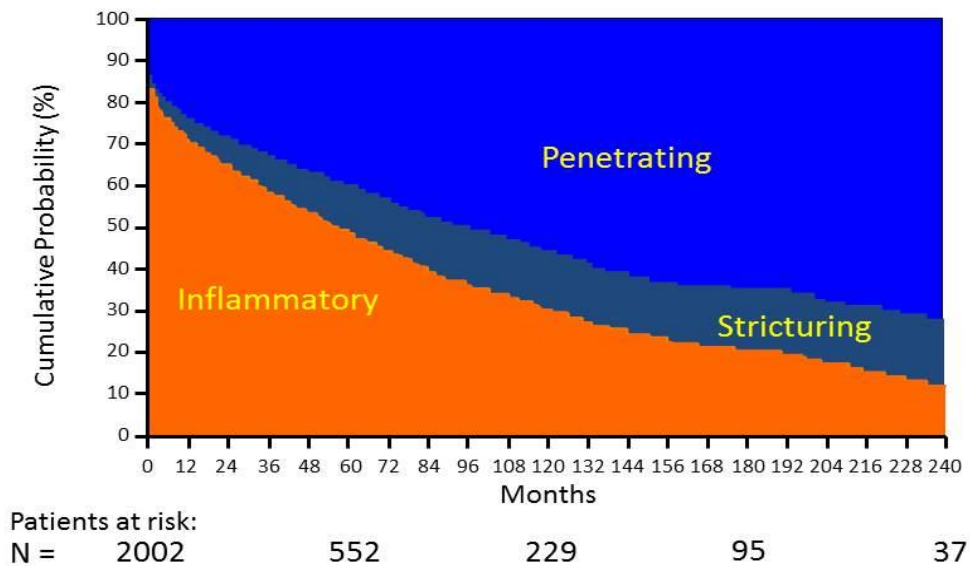


Abbildung 14: Verlauf des Behaviour über 48 Monate in der Gesamt-Inzidenzkohorte mit den retrospektiven Zusatzerhebungen in der Darstellung „as observed“ (Werte jeweils auf 100% gesetzt)

## Langzeitverlauf des Morbus Crohn



Cosnes J et al. Inflamm Bowel Dis. 2002;8:244.

Abbildung 15: Langzeitverlauf des Morbus Crohn nach Cosnes et al. 2002

Im Vergleich der Abbildung 14 und Abbildung 15 ist zu erkennen, dass nach Cosnes et al. insbesondere das Risiko, ein penetrierendes / fistulierendes Verhalten (B3) im Langzeitverlauf zu entwickeln, zunimmt, während es in der BioCrohn-Studie relativ konstant bleibt. Als möglichen Grund für diesen Unterschied wäre ein Bias-Effekt bei Cosnes et al. zu nennen: Bei Cosnes gehen im Verlauf sehr viele Patienten verloren und nach vielen Jahren im Langzeitverlauf bleiben insbesondere nur die schwereren Fälle in Beobachtung. Patienten in Remission oder mit leichteren Verläufen werden oft weniger ausreichend vollständig im Langzeitverlauf beobachtet und dokumentiert oder gehen wegen ihres besseren Befindens in der Verlaufskontrolle verloren. Dieses Problem der in der Cosnes Arbeit verlorenen Fälle haben wir hier in Abbildung 16 noch einmal ergänzend illustriert:

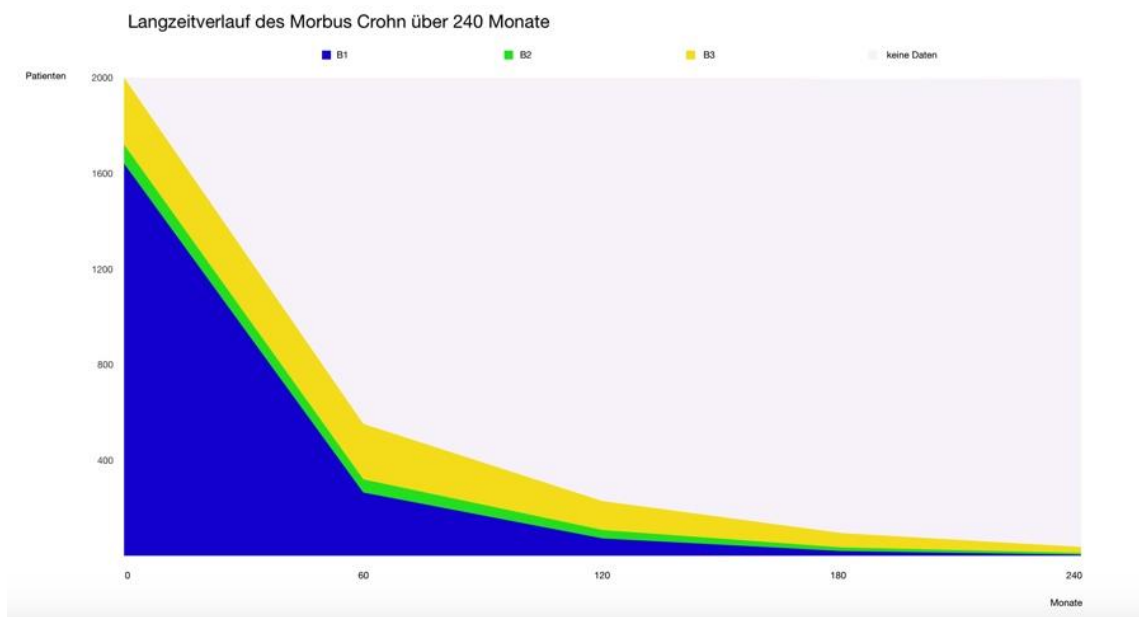


Abbildung 16: Überblick über die dokumentierte Patientenzahl bei Cosnes 2002 über den gesamten Untersuchungszeitraum

In Abbildung 16 ist zu erkennen, dass bei Cosnes ein Großteil der Patienten über 240 Monate verloren gegangen ist (grau hinterlegter Bereich). Abbildung 17 zeigt den Verlauf des Morbus Crohn über die ersten 60 Monate bei Cosnes, was etwa dem Zeitfenster unserer Studie entspricht. Hier zeigt sich auch bei Cosnes eine relative Stabilität des Verhaltens in der Montreal-Klassifikation, allerdings ist die Untersuchung von Cosnes auch in diesem frühen Abschnitt schon von hohen Fallzahlverlusten von 72% bis Monat 60 (bei uns 48% Verlust über 48 Monate) gekennzeichnet, was die Ergebnisse verfälschen kann.

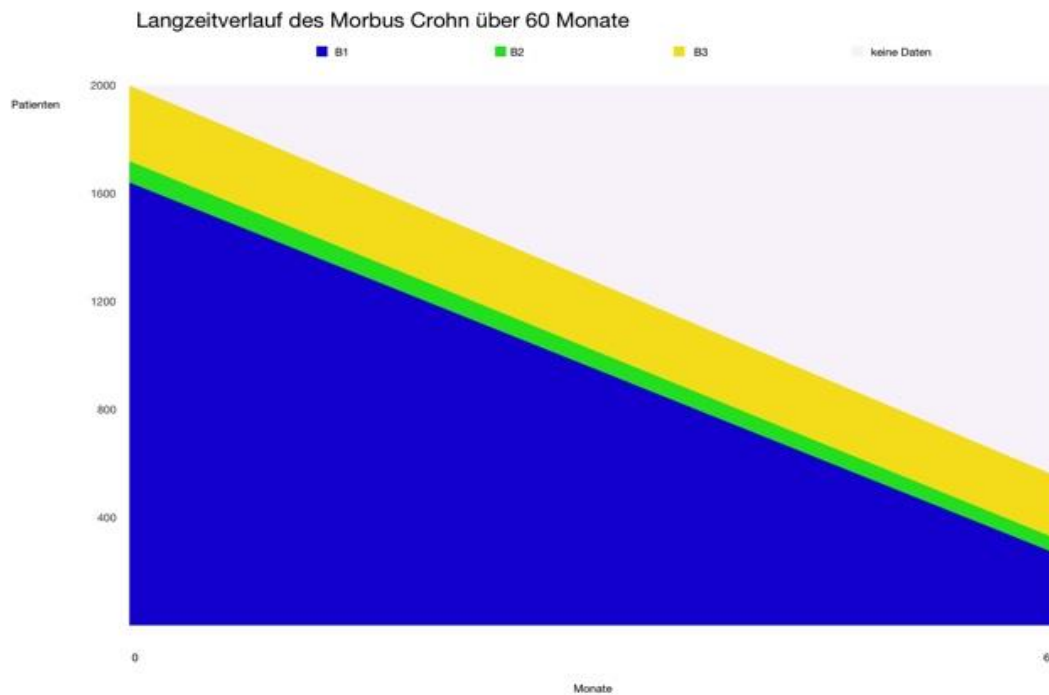


Abbildung 17: Überblick über die dokumentierte Patientenzahl bei Cosnes 2002 über 60 Monate

Im Vergleich der Abbildungen 15 und 17 ist zu erkennen, dass in Abbildung 15 bei Cosnes et al. 2002 bei Monat 0 rund 2000 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. Nach 60 Monaten wurden noch 552 Patienten dokumentiert. Bei Monat 0 hatten in der Studie von Cosnes et al. 2002 82,05% (=1641 Patienten) ein entzündliches Verhalten (B1), 3,95% (=79 Patienten) ein strikturierendes Verhalten (B2) sowie 14% (=280 Patienten) ein penetrierendes / fistulierendes Verhalten (B3). Bei Monat 60 waren noch 48% der Patienten mit einem entzündlichen Verhalten eingeschlossen (=265 Patienten), 10% mit einem strikturierenden Verhalten (=55 Patienten) sowie 42% mit einem penetrierenden / fistulierenden Verhalten (=232 Patienten). Somit wurden nach 60 Monaten 1450 Patienten (72%) nicht mehr dokumentiert.

In Abbildung 16 und 17 verdeutlichen wir diese Problematik, der im Langzeitverlauf verloren gegangenen Patienten (grau hinterlegter Bereich) und zeigen, dass das Verhalten in der Montreal-Klassifikation unter Ausschluss der verloren gegangenen Patienten im Langzeitverlauf auch bei Cosnes recht stabil bleibt.

Bezüglich der Therapiestrategien konnten wir in unserer Studie zeigen, dass als therapeutische Optionen operative Resektionen, Immunsuppressiva, Biologika und Steroide notwendig wurden. Nur 5% der Patienten mit einem leichten Verlauf benötigten in unserer Studie nach 48 Monaten operativen Resektionen, wohingegen eine Operation bei etwa 15% der Patienten mit einem schweren Verlauf nach 48 Monaten notwendig war. Wobei davon auszugehen ist, dass die Rate an Komplikationen im Verlauf der Erkrankung weiter zunehmen würde. Vorliegende Studien ergeben ein kumulatives Risiko für

Morbus Crohn bedingte Operationen zwischen 40-71% innerhalb der ersten zehn Jahre nach Erstdiagnose (Rieder et al., 2013).

Immunsuppressiva und Biologika wurden als remissionserhaltende Therapie am häufigsten eingesetzt. Patienten mit schweren Verläufen wurden nach 48 Monaten zu je 75% mit einem Immunsuppressivum oder mit einem TNF-alpha-Antikörper behandelt. Weiterhin wurden nach 48 Monaten nahezu alle Patienten mit einem schweren Verlauf bereits mit einem Immunsuppressivum und / oder Biologikum behandelt. Nach den ECCO Guidelines sollte eine frühe Therapie mit Immunsuppressiva oder Biologika erwogen werden, sofern zwei oder mehr Prädiktoren für einen schweren Verlauf vorliegen. Als Kriterien für einen schweren Verlauf gelten nach den ECCO Guidelines perianale Läsionen und / oder ein Befall des Ileokolons und / oder ein junges Alter in Kombination mit der Notwendigkeit, den ersten Schub mit Steroiden zu therapieren.

Welche prognostischen Marker zur Einschätzung der Schweregrade wir erarbeiten konnten, wird im Folgenden weiter diskutiert. Bei Patienten mit einem prognostizierten leichteren Verlauf wurden diese Medikamente (Immunsuppressiva/Biologika) deutlich seltener benötigt. Ein Immunsuppressivum erhielten etwa 15% der Patienten mit einem leichten Verlauf, der Einsatz eines TNF-alpha-Antikörpers war in unserer Studie bei den leichteren Verläufen gar nicht notwendig.

Der Gebrauch von systemischen Steroiden bei der Diagnosenstellung ist in unserer Studie deutlich häufiger beim schweren Verlauf zu finden. Wie die Abbildungen 8 und 9 zeigen, wurde initial ein Großteil der „early disease“ Patienten mit Steroiden behandelt. Dies entspricht den Therapieleitlinien: Bei aktiver Erkrankung besteht die initiale Therapie aus 5-ASA und systemischen Kortikosteroiden (Hoffmann et al. 2008). Aufgrund zahlreicher Nebenwirkungen von Steroiden sowie einem Mangel an Remissionserhaltung, sollte die Induktionstherapie mit Steroiden im Verlauf ausgeschlichen und durch Immunmodulatoren oder, bei Versagen dieser Therapieoption, durch Biologika ergänzt werden (Gomollòn et al. 2016). Auch die Ergebnisse unserer Studie bestätigen, dass Steroide nicht, bzw. überwiegend nicht dauerhaft zur remissionserhaltenden Therapie eingesetzt werden. Wie in Abbildung 8 und 9 zu sehen ist, ist der Steroideinsatz in Monat 6 bereits auf die Hälfte des ursprünglichen Einsatzes abgesunken und wird nach 48 Monaten nur noch bei etwa 10% der Patienten eingesetzt. Diese Quote dürfte aus heutiger Sicht mit neuen weiteren Biologika noch weiter zu senken sein. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass beim Start von BioCrohn allerdings nur anti-TNFs zur Verfügung standen.

Eine Therapie mit 5-ASA wird in der BioCrohn-Studie vermehrt bei Patienten mit einem leichten Verlauf angewandt. In der Inzidenzkohorte wurden von den 36 Patienten mit einem leichten Verlauf 19 initial mit 5-ASA behandelt, dies entspricht 52,8%. Im schweren Verlauf wurden von den 217 Patienten initial nur 65 Patienten mit 5-ASA therapiert, dies entspricht 30,0%.

Folgend nun zur Diskussion der durch die prospektive und retrospektive Datenanalyse erweiterten „early disease“ Inzidenzkohorte mit der Beschreibung der Krankheitsverläufe und der prognostischen Marker.

Auf die Krankheitsverläufe soll im Folgenden eingegangen werden. Wir haben die 253 Patienten der frühen Inzidenzkohorte mit einer Krankheitsdauer von 0-6 Monaten durch 125 weitere Patienten mit einer Krankheitsdauer < 12 Monaten erweitert und nach leichtem und schwerem Verlauf getrennt. In unserer Analyse definiert sich ein leichter Verlauf wie folgt: keine operativen Resektionen, Immunsuppressiva oder Anti-TNF-alpha / Biologika in den ersten 12 Monaten sowie zusätzlich keine Steroide zwischen dem 6. - 12. Monat. Nach dieser Definition haben von den 253 Patienten der frühen Inzidenzkohorte 85,8% einen schweren und 14,2% einen leichten Verlauf. Durch die zusätzliche retrospektive Nachdokumentation konnten wir die Inzidenzkohorte um 64 weitere Patienten erweitern. Von den 64 Patienten haben 89,1% einen schweren und 10,9% einen leichten Verlauf. Insgesamt haben von unserer erweiterten Inzidenzkohorte (253 + 125 + 64 = 442 Patienten) 84,8% einen schweren und 15,2% einen leichten Verlauf.

Auffällig ist die deutliche Trennung von Rauchern zu Nicht-Rauchern bezüglich eines leichten oder schweren Verlaufes. Unabhängig von der Krankheitsdauer leiden deutlich mehr Raucher an einem schweren Verlauf. Von den 253 Patienten der frühen Inzidenzkohorte finden sich bei 38 Rauchern 94,7% mit einem schweren und nur 5,3% mit einem leichten Verlauf. Bei den 99 Nicht-Rauchern haben 81,8% einen schweren und 18,2% einen leichten Verlauf. Dies zeigt sich übereinstimmend zum Kontext in der Literatur. Rauchen erhöht das Risiko für einen schweren Verlauf sowie für Krankenhausaufenthalte, Steroidgebrauch, Komplikationen und chirurgische Eingriffe. Reduziert werden kann dieses Risiko durch Aufgabe des Rauchens in einem frühen Krankheitsstadium (Cosnes et al. 2012, Khasawneh et al. 2017, Kruis et al. 2012). Dies zeigt sich in unserer Studie bei den Ex-Rauchern. 82,6% haben einen schweren Verlauf, 17,4% einen leichten Verlauf. Rauchen kann aufgrund der numerischen Verteilung in den Gruppen als prognostischer Marker für eine Tendenz zu einem schweren Verlauf festgehalten werden. Statistisch signifikant ist dieses Ergebnis allerdings in unserer Studie nicht.

In bisherigen Studien konnte ein junges Alter (< 40) als Risikofaktor für einen schweren Verlauf identifiziert werden (Beaugerie und Sokol 2012, Kruis et al. 2012). Dass das Risiko einen schweren Verlauf zu entwickeln im jungen Alter erhöht ist, zeigen auch die Ergebnisse unserer Studie. Bei den < 17-jährigen Patienten (A1 nach Montreal) zeigen sich bei Erstdiagnose durchweg schwere Verläufe. Da wir in unserer Studie aufgrund des Kriteriums eines Alters > 18 Jahre bei Baseline allerdings nur sehr wenige jüngere Patienten haben, ist diese Fallzahl zu klein, um hieraus eine statistische Signifikanz berechnen zu können. In einem Alter zwischen 17-40 (A2 nach Montreal) weisen auch in unserer Studie mehr Patienten einen schweren Verlauf auf als die > 40-jährigen Patienten (A3 nach Montreal). Dies bestätigt die bisherige Studienlage.

Bisherige Studien legen dar, dass sich der Morbus Crohn bei Erstdiagnose zumeist im terminalen Ileum manifestiert (Baumgart und Sandborn 2012). In unserer Studie variiert die Lokalisation je nach Verlauf. Bei den leichten Verläufen ist die Lokalisation je nach Subkohorte unterschiedlich. So ist bei der frühen Inzidenzkohorte das Kolon der numerisch am häufigsten betroffene Bereich des GIT, gefolgt vom terminalen Ileum, bei den 64 retrospektiv nacherhobenen Patienten sind im leichten Verlauf das Kolon und das Ileokolon zu gleichen Prozentzahlen am häufigsten betroffen. Die schweren Verläufe hingegen sind in der BioCrohn-Studie von einem Befall des Ileokolons geprägt.

Desweiteren konnten wir in unserer erweiterten Inzidenzkohorte zeigen, dass ein Rektumbefall deutlich häufiger im schweren, als im leichten Verlauf auftritt. Auch eine perianale Erkrankung zeigt sich signifikant häufiger bei Patienten mit schweren Verläufen. Dies ist mit  $p < 0,02$  statistisch signifikant und ein wichtiger Prädiktor zur Einschätzung des Krankheitsverlaufes.

Die Studienlage zeigt, dass sich der Morbus Crohn bei Erstdiagnose bei einem Großteil der Patienten in einer entzündlichen Form präsentiert (B1). Der penetrierende / fistulierende Typ (B3) zeigt sich zudem etwas häufiger, als der strikturierende Typ (B2) (Rieder et al. 2013, Baumgart und Sandborn 2012). Unsere Studie bestätigt dies und zeigt zudem auf, dass ein rein entzündliches Verhalten insbesondere bei den leichten Verläufen vorkommt. Ein strikturierendes (B2) oder penetrierendes / fistulierendes Verhalten (B3) zeigt sich vorwiegend in schweren Verläufen. Insbesondere weist das penetrierende / fistulierende (B3) Verhalten in der frühen Inzidenzkohorte einen signifikanten Unterschied zwischen dem leichten (0% der Patienten) und schweren Verlauf (12,4% der Patienten) auf ( $p < 0,0212$ ). Auch ein perianaler Befall tritt sowohl bei den 125 Patienten mit einer Krankheitsdauer von  $< 12$  Monaten, als auch bei den 64 retrospektiv nachdokumentierten Patienten ausschließlich bei schweren Verläufen auf und zeigt in der größeren Subkohorte der 125 Patienten eine statistische Signifikanz von  $p < 0,02$ . Dies bestätigt bisherige Studien, in denen ein perianaler Befall als prognostischer Marker für einen schweren Verlauf herausgestellt werden konnte (Beaugerie und Sokol 2012, Kruis et al. 2012). Das Verhalten (Behaviour) sowie ein perianaler Befall sind daher als Prädiktoren zur Einschätzung des Schweregrades geeignet.

Studien zeigen, dass die Notwendigkeit zu operativen Eingriffen mit einem schweren Verlauf assoziiert ist (Gomollón et al. 2016). In unserer Studie wurden operative Resektionen hauptsächlich bei Patienten mit einem schweren Verlauf durchgeführt. Dies bestätigt die bisherige Studienlage.

Im Folgenden soll auf die medikamentöse Therapie mit 5-ASA und Steroiden eingegangen werden. Wir konnten zeigen, dass eine Therapie mit 5-ASA vermehrt bei Patienten mit einem leichten Verlauf angewandt wird. In der frühen Inzidenzkohorte wurden von den 36 Patienten mit einem leichten Verlauf 19 initial mit 5-ASA behandelt, dies entspricht 52,8%. Im schweren Verlauf wurden von den 217 Patienten initial 65 Patienten mit 5-ASA therapiert, dies entspricht 30,0% und ist mit  $p < 0,012$  statistisch signifikant unterschiedlich. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass Steroide zum Großteil bei

Patienten mit einem schweren Verlauf verschrieben werden. Auch dies ist bei der frühen Inzidenzkohorte statistisch signifikant (univariate Analyse  $p < 0,0015$ ; multivariate Analyse  $p < 0,00250$ ). Diese Ergebnisse spiegeln die Therapieentscheidungen der behandelnden Ärzte wider. Die subjektive Einschätzung des Krankheitsverlaufes in den spezialisierten CED-Zentren zeigt sich als überwiegend korrekt. Somit kann die initiale 5-ASA Therapie in diesen Zentren als Korrelat für die ärztliche Einschätzung eines leichteren Verlaufes, Steroide hingegen als Korrelat für schwerere Verläufe betrachtet werden. Bestätigende Ergebnisse zeigen bisherige Studien. Die Notwendigkeit, den ersten Schub mit Steroiden behandeln zu müssen, konnte als wichtiger Faktor für einen späteren schweren Verlauf herausgestellt werden (Beaugerie und Sokol 2012). Darüber hinaus ist nach aktueller Studienlage ein wiederholter Steroidgebrauch mit einem schweren Verlauf assoziiert (Gomollon et al. 2016). Dies haben wir anhand der erweiterten Inzidenzkohorte geprüft. Von den 378 Patienten (253 + 125) hatten 101 Patienten einen steroidabhängigen Verlauf, davon wiesen 98 (97,0%) einen schweren Verlauf auf. Der steroidabhängige Verlauf ist mit  $p < 0,0136$  statistisch signifikant und kann als wichtiger prädiktiver Faktor für einen schweren Verlauf betrachtet werden.

Komplikationen des Morbus Crohn, wie extraintestinale Manifestationen und Fisteln, zeigen sich nach aktueller Studienlage signifikant häufiger bei moderaten oder schweren Krankheitsverläufen (Kruis et al. 2012). In unserer Studie konnten wir zwar numerisch darstellen, dass extraintestinale Manifestationen und Fisteln häufiger in schweren Verläufen auftreten, statistisch signifikant ist dies Ergebnis allerdings nicht. Als weiteren wichtigen prognostischen Marker für einen schweren Verlauf konnten wir in unserer Studie den CRP-Wert nachweisen. Ein CRP-Wert von  $> 1,5$  mg/l ist signifikant häufiger mit einer schweren Verlaufsform assoziiert ( $p < 0,0315$ ).

Zur Übersicht sollen im Folgenden – unter Beachtung der unterschiedlichen Kohorten und der damit verbundenen teilweise abweichenden statistischen Signifikanzen – die erarbeiteten prognostischen Marker anhand der „early disease“ Kohorte zur Einschätzung des Krankheitsverlaufes zusammengefasst werden:

**Prognostische Faktoren für einen milden M. Crohn Verlauf:**

- Therapie mit 5-ASA ( $p < 0,012$ ) bei Erstdiagnose

**Prognostische Faktoren für einen schweren M. Crohn Verlauf:**

- Therapie mit Steroiden bei Erstdiagnose (univariate Analyse  $p < 0,0015$ ; multivariate Analyse  $p < 0,00250$ )

- steroidabhängiger Verlauf ( $p < 0,0136$ )

- CRP-Wert  $> 1,5$  mg/dl ( $p < 0,0315$ )

- Penetrierendes / fistulierendes Verhalten (B3) ( $p < 0,0212$ )

- perianale Erkrankung ( $p < 0,02$ )



Des Weiteren zeigten numerisch auch die Parameter Rauchen, ein jüngeres Alter, operative Resektionen, Komplikationen (extraintestinale Manifestationen, Fisteln), ein Befall des Rektums und eine positive Familienanamnese eine Assoziation zu schweren Verläufe, wohingegen ein Alter > 40 Jahre eine Assoziation zu milden Verläufen zeigt.

2013 prüften Kruis und Bokemeyer in der PROGNOS-Studie prognostische Faktoren für einen milden Morbus Crohn Verlauf. Ziel war die prospektive Evaluation eines Scores zur Vorhersage eines milden Verlaufs bei neu diagnostizierten Morbus Crohn-Patienten in gastroenterologischen Fachpraxen. Die Definition eines milden Verlaufs bestand hier in der ausschließlichen Gabe von Mesalazin oder Mesalazin + Kortikosteroiden als initiale Therapie. Mit dieser Definition hatten 33% einen milden Verlauf. Als prädiktive Faktoren bei Erstdiagnose für einen milden Verlauf konnten ein höheres Alter, ein niedrigerer CRP-Wert sowie mildere endoskopische Läsionen herausgearbeitet werden.

Liegen weniger als zwei dieser Faktoren bei Erstdiagnose vor, so folgte eine Therapieeskalation bei 7%, beim Vorliegen von mehr als zwei dieser Faktoren liegt die Rate aber bei 43%.

Eine einheitliche Definition für einen schweren Krankheitsverlauf existiert derzeit noch nicht. Hinsichtlich therapeutischer Konsequenzen ist es von großer Bedeutung, den Krankheitsverlauf bei Erstdiagnose durch die entwickelten prognostischen Marker abzuschätzen. Durch die BioCrohn-Studie konnten die aktuellen Studienergebnisse im Hinblick auf diese Prädiktoren erweitert werden.

Für die Zukunft ist es wichtig, therapeutische Konsequenzen aus diesem Wissen zu etablieren. Wie viele von den prognostischen Markern vorliegen müssen, um eine frühe Therapie mit Immunmodulatoren oder Biologika zu beginnen und ob sie einer Wertung oder Hierarchie unterzogen werden sollte, bleibt Thema zukünftiger Untersuchungen.

Anhand des BioCrohn Registers gelingt es, diese *Real-World* Population zu dokumentieren und zu evaluieren. Durch entsprechende Register mit solch großen Patientenzahlen über einen längeren Zeitraum, kann die Versorgung der Morbus Crohn Patienten nachhaltig verbessert sowie der Erkenntnisstand zu bisherigen Therapiestrategien erweitert werden. Register dienen somit der Entwicklung weiterer wissenschaftlicher Hypothesen sowie der Qualitätssicherung.

Das BioCrohn Register ist eines der umfassendsten Register auf diesem Indikationsgebiet in Deutschland. Register ermöglichen einerseits durch Langzeitbeobachtung Rückschlüsse auf Therapiestrategien und andererseits, durch prospektive und retrospektive Evaluation, die Entwicklung von prognostischen Faktoren für die Zuordnung von Krankheitsverläufen beim Morbus Crohn eher zu einem leichten oder schweren Verlauf.

## 5. Zusammenfassung

Die BioCrohn-Studie hat als nicht-interventionelle nationale Registerstudie das Ziel, die Verlaufsdaten von Morbus Crohn Patienten zur Prüfung der Arzneimittelsicherheit, möglicher Nebenwirkungen, Komplikationen, Prognostischen Faktoren und Verlauf sowie Effektivität der TNF-alpha-Antikörper prospektiv zu dokumentieren. Die Hypothese, dass durch prädiktive Marker bei Erstdiagnose bereits früh der Krankheitsverlauf eingeschätzt werden kann, wurde in dieser Arbeit überprüft. Mit solchen prognostischen Faktoren könnte es möglich sein, im frühen Krankheitsverlauf nach Einschätzung der Prognose schon eher mit einer entsprechenden Therapie zu beginnen, um das Outcome der Erkrankung zu verbessern, Krankheitskomplikationen zu reduzieren und andererseits mögliche Arzneimittelnebenwirkungen zu vermeiden. Darüber hinaus soll eine Übertherapie vermieden werden. Schwerpunkt dieser Arbeit war es somit, klinische Marker zu erarbeiten, die eine Prognose und Einordnung der Morbus Crohn Patienten in einen eher milden oder komplexen Krankheitsverlauf zulassen.

In dieser Untersuchung zeigen wir, dass die Einordnung in einen milden und in einen eher schweren Morbus Crohn Verlauf möglich und sinnvoll ist. Der leichtere Verlauf ist gegenüber dem schweren Verlauf dadurch definiert, dass die Patienten keine operativen Resektionen, Immunsuppressiva oder anti-TNF-alpha / Biologika in den ersten 12 Monaten des Krankheitsverlaufes benötigten sowie zusätzlich keine Steroide zwischen dem 6. - 12. Monat.

Wir konnten zeigen, dass es für die Verläufe entsprechende prognostische Marker bei Diagnosestellung gibt, die eine Einschätzung des jeweiligen Krankheitsverlaufs zulassen. Für einen schweren Morbus Crohn Verlauf konnten wir als prognostische Marker die Notwendigkeit der Therapie mit Steroiden bei Erstdiagnose (univariate Analyse  $p < 0,0015$ ; multivariate Analyse  $p < 0,00250$ ), einen steroidabhängigen Verlauf ( $p < 0,0136$ ), einen CRP-Wert  $> 1,5$  mg / dl ( $p < 0,0315$ ), ein nach der Montreal-Klassifikation penetrierendes / fistulierendes Verhalten (B3) ( $p < 0,0212$ ) sowie eine perianale Erkrankung ( $p < 0,02$ ) herausarbeiten. Des Weiteren zeigten auch die Parameter Rauchen, ein jüngeres Alter, operative Resektionen, Komplikationen (extraintestinale Manifestationen, Fisteln), ein Befall des Rektums und eine positive Familienanamnese numerisch eine Assoziation zu schweren Verläufen wohingegen ein Alter  $> 40$  Jahre sowie die ärztliche Einschätzung, dass eine 5-ASA Therapie sinnvoll ist, eine Assoziation zu milden Verläufen zeigt.

Bezüglich der Therapiestrategien konnten wir in unserer Studie zeigen, dass in den Gruppen mit dem leichten gegenüber dem schweren Verlauf weitergehende therapeutische Optionen wie operative Resektionen, Immunsuppressiva, Biologika und Steroide in geringerer Häufigkeit notwendig waren. Nur 5% der Patienten mit einem leichten Verlauf benötigten in unserer Studie nach 48 Monaten operative

Resektionen, wohingegen eine Operation bei etwa 15% der Patienten mit einem schweren Verlauf nach 48 Monaten notwendig war.

Immunsuppressiva und Biologika wurden als remissionserhaltende Therapie am häufigsten eingesetzt. Patienten mit schweren Verläufen wurden nach 48 Monaten zu je 75% mit einem Immunsuppressivum oder mit einem TNF-alpha-Antikörper behandelt. Weiterhin wurden nach 48 Monaten nahezu alle Patienten mit einem schweren Verlauf bereits mit einem Immunsuppressivum und / oder Biologikum behandelt. Bei Patienten mit einem prognostizierten leichteren Verlauf wurde deutlich weniger mit diesen Medikamenten (Immunsuppressiva/Biologika) therapiert. Ein Immunsuppressivum erhielten etwa 15% der Patienten nach 48 Monaten, der Einsatz eines TNF-alpha-Antikörpers war in unserer Studie bei den leichteren Verläufen gar nicht notwendig.

Je nach prognostiziertem Verlauf kann also eine unterschiedliche Therapieform notwendig sein. Die erarbeiteten prognostischen Marker sind für die Einschätzung des Krankheitsverlaufs bei Erstdiagnose hilfreich und können eine frühere, entsprechend angepasste Therapie bedingen: So kann bei Patienten mit prognostizierten schweren Verläufen bereits im frühen Krankheitsverlauf mit einer potentiell später ohnehin notwendigen effektiven Therapie eventuell eher begonnen werden, um das Outcome der Erkrankung zu verbessern sowie die Lebensqualität der Patienten zu erhöhen. In der BioCrohn-Studie gingen die schlechteren Verläufe mit dem vermehrten Einsatz von Biologika, Immunsuppressiva, Steroiden und Operationen einher. Ein Großteil der Patienten mit eher milden Verläufen wurde zunächst mit 5-ASA therapiert. Die ärztliche Einschätzung des Krankheitsverlaufes in den spezialisierten CED-Zentren zeigt sich hier als überwiegend korrekt. Somit kann die 5-ASA-Therapie bei Erstdiagnose in diesen Zentren als Korrelat für leichtere Verläufe, eine Steroid-Therapie hingegen als Korrelat für schwere Verläufe betrachtet werden.

Zudem konnten wir in der BioCrohn-Studie, im Gegensatz zur Studie „Long-Term Evolution of Disease Behavior of CD“ (Cosnes et al. 2002), zeigen, dass das Verhalten (Behaviour) in der Montreal-Klassifikation im Langzeitverlauf vergleichsweise stabil bleibt und dass das penetrierende / fistulierende Verhalten (B3) über die Jahre weniger stark als zunächst bei Cosnes beschrieben zunimmt. Als möglichen Grund für diese divergierenden Ergebnisse wäre ein Bias bei Cosnes et al. zu nennen. Im Verlauf ging bei Cosnes eine Vielzahl an Patienten verloren und nach vielen Jahren blieben dann im Langzeitverlauf insbesondere nur die schweren Fälle in Beobachtung. Patienten in Remission oder mit leichteren Verläufen werden oft weniger vollständig im Langzeitverlauf beobachtet und dokumentiert oder gehen wegen ihres besseren Befindens in der Verlaufskontrolle verloren. Wir haben in der BioCrohn-Studie versucht dieses Postulat von Cosnes aufzuarbeiten und konnten in unserer Inzidenzkohorte eher ein konstanteres Verhalten des Behaviours in der Montreal-Klassifikation im Langzeitverlauf über 48 Monate darstellen.

## 6. Literaturverzeichnis

Abegunde AT, Muhammad BH, Bhatti O, Ali T (2016). Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. *World Journal of Gastroenterology* 2016; 22(27): 6296-6317.

Abraham C, Cho JH (2009). Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med.* 2009 Nov 19; 361(21): 2066–2078.

Axelrad JE, Roy A, Lawlor G, Korelitz B, Lichtiger S (2016). Thiopurines and inflammatory bowel disease: Current evidence and a historical perspective. *World Journal of Gastroenterology* 2016; 14;22(46):10103-10117.

Baumgart DC (2009). The Diagnosis and Treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Deutsches Ärzteblatt International* 2009; 106(8): 123 – 133.

Baumgart DC, Sandborn WJ (2012). Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380: 1590 – 1605.

Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J (2006). Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2006; 130(3):650 – 6.

Beaugerie L, Sokol H (2012). Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course. *World Journal of Gastroenterology* 2012; 18(29): 3806 – 3813.

Bernell O, Lapidus A, Hellers G (2000). Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Annals of surgery* 2000; 231(1):38-45.

Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A (2001). Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001; 91(4):854-62.

Boirivant M, Leoni M, Tariciotti D, Fais S, Squarcia O, Pallone F (1988). The clinical significance of serum C reactive protein levels in Crohn's disease. Results of a prospective longitudinal study. *Journal of clinical gastroenterology* 1988; 10(4):401-5.

Bokemeyer B (2007) CED-Behandlung in Deutschland. *Gastroenterologie* 2: 447-455.

Bokemeyer B, Hardt J, Hüppe D, Prenzler A, Conrad S, Düffelmeyer M, Hartmann P, Hoffstadt M, Klugmann T, Schmidt C, Weismüller J, Mittendorf T, Raspe H (2013). Clinical status, psychosocial impairments, medical treatment and health care costs for patients with inflammatory bowel disease (IBD) in Germany: an online IBD registry. *Journal of Crohn's & colitis* 2013; 7(5):355-68.

Bouhnik Y, Lémann M, Mary JY, Scemama G, Taï R, Matuchansky C, Modigliani R, Rambaud JC (1996). Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 1996; 347(8996):215-9.

Burisch J (2014). Crohn's disease and ulcerative colitis. Occurrence, course and prognosis during the first year of disease in a European population-based inception cohort. *Danish medical journal*. 2014; 61(1): B4778.

Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP (2013). Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Annals of the rheumatic diseases* 2013; ;72(4):517-24.

Claar RL, van Tilburg MAL, Abdullah B, Langer S, Sherif D, Whitehead WE, Drossman DA, Levy RL (2017). Psychological Distress and Quality of Life in Pediatric Crohn Disease: Impact of Pain and Disease State. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2017; 65(4): 420-424.

Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P (2010). Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 2010; 362: 1383–95.

D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, De Vos M, van Deventer S, Stitt L, Donner A, Vermeire S, Van de Mierop FJ, Coche JR, van der Woude J, Ochsenkühn T, van Bodegraven AA, Van Hooftgem PP, Lambrecht GL, Mana F, Rutgeerts P, Feagan BG, Hommes D (2008). Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 660–67.

Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, Van den Oord J, Ponette E, Vantrappen G (1984). The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointestinal endoscopy* 1984; 30(3):167-72.

Cosnes J, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Seksik P (2012). Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. *Gut*. 2012 Aug;61(8):1140-5.

Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, Gendre JP (2002). Long-Term Evolution of Disease Behavior of Crohn's Disease. *Crohn's & Colitis Foundation of America, Inc.* 2002; 8(4):244–250.

Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Katsikis P, Brennan FM, Walker J, Bijl H, Ghrayeb J et al. (1993). Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis and rheumatism* 1993; 36(12):1681-90.

Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, Hodgson HJ, Chadwick VS, Petrie A, Pepys MB (1982). Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *European journal of clinical investigation* 1982; 12(4):351-9.

Fielding JF (1985). „Inflammatory“ bowel disease. *British medical journal (Clinical research ed.)*. 1985; 290(6461):47-8.

García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J (2006). Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130(6):1588-94.

Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, Gomollon F, Hjortswang H, Koutroubakis I, Kulnigg S, Oldenburg B, Rampton D, Schroeder O, Stein J, Travis S, Van Assche G (2007). Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory bowel diseases* 2007; 13(12):1545-53.

Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Dias FJM, Rogler G, Lakatos PL, Adamina M, Ardizzone S, Buskens CJ, Sebastian S, Laureti S, Sampietro GM, Vucelic B, Van der Woude CJ, Barreiro-de Acosta M, Maaser C, Portela F, Vavricka SR, Gomollón F (2016). 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017, 135-149 doi:10.1093.

Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay J, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P (2016). 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017, 3–25.

Grover Z, De Nardi A, Lewindon PJ (2017). Inflammatory bowel disease in adolescents. *Australian family physician* 2017; 46(8): 565 – 571.

Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, Solberg C, Croucher PJ, Mascheretti S, Jahnsen J, Moum B, Klump B, Krawczak M, Mirza MM, Foelsch UR, Vatn M, Schreiber S (2002). Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet* 2002; 359(9318):1661-5.

Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, Till A, Teuber M, Huse K, Albrecht M, Mayr G, De La Vega FM, Briggs J, Günther S, Prescott NJ, Onnie CM, Häsler R, Sipos B, Fölsch UR, Lengauer T, Platzer M, Mathew CG, Krawczak M, Schreiber S (2007). A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nature genetics* 2007; 39(2):207-11.

Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Schulz T, Stray N, Vatn MH, Moum B (2006). Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). *Scandinavian journal of gastroenterology* 2006; 41(9):1037-43.

Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Aadland E, Schulz T, Vatn MH, Moum B (2007). Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Scandinavian journal of gastroenterology* 2007; 42(5):602-10.

Hindryckx P, Baert F, Hart A, Armuzzi A, Panès J, Peyrin-Biroulet L (2014). Clinical trials in luminal Crohn's disease: a historical perspective 2015; 8(11):1339-50.

Hoffmann JC, Preiß JC, Autschbach F et al. (2008) S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“. Ergebnisse einer Evidenz-basierten Konsensuskonferenz der DGVS zusammen mit dem Kompetenznetz Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. *Z Gastroenterol* 46:1094–1146.

Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, Skaros S, Weber LR, Komorowski RA, Knox JF, Emmons J, Bajaj JS, Binion DG (2007). Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*; 5(3):345-51.

Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, Lee JC, Schumm LP, Sharma Y, Anderson CA, Essers J, Mitrovic M, Ning K, Cleynen I, Theatre E, Spain SL, Raychaudhuri S, Goyette P, Wei Z, Abraham C, Achkar JP, Ahmad T, Amininejad L, Ananthakrishnan AN, Andersen V, Andrews JM, Baidoo L, Balschun T, Bampton PA, Bitton A, Boucher G, Brand S, Büning C, Cohain A, Cichon S, D'Amato M, De Jong D, Devaney KL, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Ferguson LR, Franchimont D, Fransen K, Gearry R, Georges M, Gieger C, Glas J, Haritunians T, Hart A, Hawkey C, Hedl M, Hu X, Karlsen TH, Kupcinskis L, Kugathasan S, Latiano A, Laukens D, Lawrance IC, Lees CW, Louis E, Mahy G, Mansfield J, Morgan AR, Mowat C, Newman W, Palmieri O, Ponsioen CY, Potocnik U, Prescott NJ, Regueiro M, Rotter JI, Russell RK, Sanderson JD, Sans M, Sarsangi J, Schreiber S, Simms LA, Sventoraityte J, Targan SR, Taylor KD, Tremelling M, Verspaget HW, De Vos M, Wijmenga C, Wilson DC, Winkelmann J, Xavier RJ, Zeissig S, Zhang B, Zhang CK, Zhao H; International IBD Genetics Consortium (IIBDGC), Silverberg MS, Annese V, Hakonarson H, Brant SR, Radford-Smith G, Mathw CG, Rioux JD, Schadt EE, Daly MJ, Franke A, Parkes M, Vermeire S, Barrett JC, Cho JH (2012). Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491(7422):119-24.

Khasawneh M, Spence AD, Addley J, Allen PB (2017). The role of smoking and alcohol behaviour in the management of inflammatory bowel disease. *Best practice & research. Clinical gastroenterology* 2017; 31(5):553-559.

Keffer J, Probert L, Cazlaris H, Georopoulos S, Kaslaris E, Kioussis D, Kollias G (1991). Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *The EMBO journal* 1991; 10(13):4025-31.

Kirsner JB (1991). Inflammatory bowel disease. Part I: Nature and pathogenesis. *Disease-a-month* 1991; 37(10): 605-66.

Kirsner JB (1991). Inflammatory bowel disease. Part II: Clinical and therapeutic aspects. *Disease-a-month* 1991; 37(11): 669-746.



Kirsner JB (1998). Historical origins of medical and surgical therapy of inflammatory bowel disease. *Lancet* 1998; 352: 1303-05.

Kirsner JB (2001). Historical origins of current IBD concepts. *World Journal of Gastroenterology*, 2001; 7(2):175 – 184.

Khor B, Gardet A, Xavier RJ (2011). Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474(7351): 307-317.

Kochar B, Barnes EL, Long MD, Cushing KC, Galanko J, Martin CF, Raffals LE, Sandler RS (2017). Depression is associated with more aggressive inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology* 2017.

Kruis W, Katalinic A, Klugmann T, Franke GR, Weismüller J, Leitfeld L, Ceplis-Kastner S, Reimers B, Bokemeyer B (2013). Predictive factors for an uncomplicated long-term course of Crohn's disease: a retrospective analysis. *Journal of Crohn's & colitis* 2013; 7(7):e263-70.

Kruis W, Leifeld L, Hoepffner N, Hoesl M, Jessen P, Mroß M, Klugmann T, Ceplis-Kastner S, Reimers B, Bokemeyer B (2018). A prospective study to predict a mild course of Crohn's disease an interim analysis of the prognos study. (P0349-DDW 2018) *Gastroenterology* 2018; 152:377.

Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, Kannengiesser K, Kienle P, Langhorst J, Lügering A, Schreiber S, Stallmach A, Stein J, Sturm A, Teich N, Siegmund B (2018). S3-Leitlinie – Colitis ulcerosa. *DGVS* 2018.

Lee JW (2017). Depressive Symptoms and Quality of Life in the Patients of Inflammatory Bowel Disease. *Gut and Liver* 2017; 11(4): 449-450.

Lockhart-Mummery HE, Morson BC (1960). Crohn's disease (regional enteritis) of the large intestine and its distinction from ulcerative colitis. *Gut*. 1960; 1:87-105.

Loftus EV (2004). Clinical Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: Incidence, Prevalence, and Environmental Influences. *Gastroenterology* 2004; 126(6):1504-17.

Loftus CG, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ 3<sup>rd</sup>, Sandborn WJ (2007). Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflammatory bowel diseases* 2007; 13(3):254-61.

Manganelli C, Turco S, Balestrazzi E (2009). Ophthalmological aspects of IBD. *European review for medical and pharmacological sciences* 2009; 13 Suppl 1:11-3.

Maykel JA, Hagerman G, Mellgren AF, Li SY, Alavi K, Baxter NN, Madoff RD (2006). Crohn's colitis: the incidence of dysplasia and adenocarcinoma in surgical patients. *Diseases of the colon and rectum* 2006; 49(7):950-7.

Mishra D, Vora J (2010). Non interventional drug studies in oncology: Why we need them? *Perspectives in clinical research* 2010; 1(4):128-33.

Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chemoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG (2012). Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142(1):46-54.

Mulder DJ, Noble AJ, Justinich CJ, Duffin JM (2014). A tale of two diseases: the history of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & Colitis* 2014; 8(5):341-8.

Müller CH (2009). Anwendungsbeobachtungen – Notwendig: mehr Transparenz und Wissenschaftlichkeit. *Deutsches Ärzteblatt* 2009; 106(42): A-2042.

Mylonaki M, Langmead L, Pantos A, Johnson F, Rampton DS (2004). Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2004; 16(8):775-8.

Nemati S, Teimourian S (2017). An Overview of Inflammatory Bowel Disease: General Consideration and Genetic Screening Approach in Diagnosis of Early Onset Subsets. *Middle East J Dig Dis* 2017;9: 69-80.

Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JY, Kaplan GG (2018). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018 Dec 23;390(10114):2769-2778.

Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ (2012). Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606 – 19.

Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V (1991). Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *The New England journal of medicine* 1991 ;324(2): 84-8.

Ott C, Obermeier F, Thiel S, Kemptner D, Bauer A, Schölmerich J, Rogler G, Timmer A (2008). The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2008; 20(9):917-23.

Parkes M (2012). Evidence from genetics for a role of autophagy and innate immunity in IBD pathogenesis. *Digestive diseases* 2012; 30(4):330-3.

Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignaß A, Häuser W, Hartmann F, Herrlinger KR, Kaltz B, Kienle P, Kruis W, Kucharzik T, Langhorst J, Schreiber S, Siegmund B, Stallmach A, Stange EF, Stein J, Hoffmann JC (2014). Updated German clinical practice guideline on "Diagnosis and treatment of Crohn's disease". *Z Gastroenterol* 2014;52(12):1431-84.

Prenzler A, Bokemeyer B, Mittendorf T, von der Schulenburg JM, (2010). Costs of ulcerative colitis (UC) within the German Statutory Health Insurance. *Dtsch Med Wochenschr*; 135: 281-6.

Prenzler A, Bokemeyer B, von der Schulenburg JM, Mittendorf T (2011) Health care costs and their predictors of inflammatory bowel diseases in Germany. *Eur J Health Econ* 12:273-83.

Price AB (1978). Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease - 'colitis indeterminate'. *Journal of clinical pathology* 1978; 31(6):567-77.

Randall CW, Vizuite JA, Martinez N, Alvarez JJ, Garapati KV, Malakouti M, Taboada CM (2015). From historical perspectives to modern therapy: a review of current and future biological treatments for Crohn's disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2015; 8(3):143-59.

Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, Sandborn WJ (2013). Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut*. 2013 ;62(7): 1072-84.

Röhrig B, du Prel JB, Wachtlin D, Blettner M (2009). Types of study in medical research: part 3 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt international* 2009; 106(15):262-8.

Rogler G, Zeitz J, Biedermann L (2016). The search for causative environmental factors in inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases*, 34(Suppl 1):48-55.

Sarid O, Slonim-Nevo V, Sergienko R, Pereg A, Chernin E, Singer T, Greenberg D, Schwartz D, Vardi H, Friger M, Odes S (2017). Daily hassles score associates with the somatic and psychological health of patients with Crohn's disease. *Journal of clinical psychology* 2017; doi: 10.1002/jclp.22561.

Sartor RB (2006). Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature clinical practice. Gastroenterology & hepatology* 2006; 3(7): 390-407.

Schreiber S, Rosenstiel P, Franke A (2014). Genetic etiology of chronic inflammatory bowel disease. *Der Internist* 2014; 55(2):156-64.

Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV Jr, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF (2005). Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian journal of gastroenterology* 2005; 19 Suppl A:5A-36A.

Schlüssel AT, Steele SR, Alavi K (2016). Current challenges in the surgical management of Crohn's disease: a systematic review. *American journal of surgery* 2016; 212(2):345-51.

Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Renzulli P, Seibold F (2009). Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflammatory bowel diseases* 2009; 15(12):1851-8.

Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M (2008). Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflammatory bowel diseases* 2008; 14(1):40-6.

Stallmach A, Häuser W, L'hoest H, Marschall U (2012). Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Herausforderungen an die Versorgung. BARMER GEK Gesundheitswegen aktuell 2012; 286-309.

Stark R, König HH, Leidl R (2006). Costs of inflammatory bowel disease in Germany. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(8):797-814.

Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP, Bernstein CN, Dubinsky MC, Hanauer SB, Kane SV, Sandborn WJ, Ullman TA, Moayyedi (2011). An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology* 2011; 106: S2–25.

Teich N, Mohl W, Bokemeyer B, Bündgens B, Büning J, Miehlke S, Hüppe D, Maaser C, Klugmann T, Kruis W, Siegmund B, Helwig U, Weismüller J, Drabik A, Stallmach A (2016). Azathioprine-induced Acute Pancreatitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases--A Prospective Study on Incidence and Severity. *Journal of Crohn's & colitis* 2016; 10(1):61-8.

Thomas H (2017). IBD: Key genetic regulators of IBD identified by genomic network modelling. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 2017; 14(11):629.

van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, Ternant D, Watier H, Paintaud G, Rutgeerts P (2008). Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008; 134: 1861–68.

van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN, Woody J (1995). Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995; 109(1):129-35.

Veloso FT, Ferreira JT, Barros L, Almeida S (2001). Clinical outcome of Crohn's disease: analysis according to the vienna classification and clinical activity. *Inflammatory bowel Disease* 2001; 7:306 – 313.

Zhang Y, Li Y (2014). Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology* 2014; 20(1): 91-99.

Zheng HH, Jiang XL (2016). Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis of 16 observational studies. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2016; 28(4):383-90.

## Internetseiten:

Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

<https://www.vfa.de/download/nis-arten-und-ziele.pdf> (Zugriff am 18.01.2018)

Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz: Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) § 4 Abs. 23

[https://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/BJNR024480976.html](https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/BJNR024480976.html) (Zugriff am 18.01.2018)

Kassenärztliche Bundesvereinigung

[http://www.kbv.de/html/1150\\_23987.php](http://www.kbv.de/html/1150_23987.php) (Zugriff am 19.01.2018)

Paul-Ehrlich-Institut

<https://www.pei.de/DE/infos/pu/genuehmigung-klinische-pruefung/anwendungsbeobachtungen/anwendungsbeobachtungen-node.html>  
(Zugriff am 22.01.2018)

Medizinische Universität Graz

[https://www.medunigraz.at/ethikkommission/Forum/Download/Files/RL\\_Register.pdf](https://www.medunigraz.at/ethikkommission/Forum/Download/Files/RL_Register.pdf)  
(Zugriff am 22.01.2018)

Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V.

<https://https://www.gpge.de/>  
(Zugriff am 06.07.2018)

## 7. Anhang

### **Abstract DGVS 2017 A-S. Schröder:**

**Der frühe Morbus Crohn im Langzeitverlauf – Ergebnisse einer prospektiven „Real-World“ Inzidenzkohorte in Deutschland (*BioCrohn Register*)**

**A-S. Schröder, Kiel; J. Lennartz, Kiel; B. Wiebe, Münster; U. Helwig, Oldenburg; N. Teich, Leipzig; C. Schmidt, Jena; S. Schreiber, Kiel; B. Bokemeyer, Minden**

**Einleitung:** Das deutschlandweite „*BioCrohn-Register*“ des Kompetenznetz Darmerkrankungen mit einer fünfjährigen online-Dokumentation von über 1500 Patienten mit einem frühen Morbus Crohn (MC) oder einer ersten Biologika-Therapie ist eine prospektive, 5-jährige, nicht-interventionelle „Real-World“ Observationsstudie bei MC-Patienten in Deutschland.

**Ziele und Methodik:** In das „*BioCrohn-Register*“ wurden 1560 MC-Patienten in 59 Studienzentren mit CED-Expertise eingeschlossen. Die 4-Jahres Verlaufsdaten liegen jetzt vor. Im Rahmen einer externen Visite in den Studienzentren wurden ergänzende Daten zur Vorgeschichte retrospektiv erhoben. In diese Substudie mit einem frühen MC wurden 501 *BioCrohn*-Patienten mit einer Krankheitsdauer von < 3 Jahren einbezogen. Hieraus erfolgt zusätzlich die Analyse der Inzidenzkohorte mit 152 MC-Patienten (Krankheitsdauer < 3 Mon.).

**Ergebnisse:** 501 MC-Patienten mit einem frühen Verlauf (Krankheitsdauer < 3 J.) wurden im Langzeitverlauf analysiert (Alter 31 J.; 55 % weiblich, 19 % Raucher). Im Zeitverlauf stieg der Gebrauch von Immunsuppressiva (12 Mon. 36 %; 24 Mon. 34 %; 36 Mon. 29 %) und anti-TNF-alpha Medikation (12 Mon. 33 %; 24 Mon. 34 %; 36 Mon. 32 %) rasch bis 12 Monate an, blieb dann aber relativ konstant. Parallel verringerte sich der Gebrauch von systemischen Glukokortikosteroiden von Baseline mit 21 % auf 3 % bei 12 Mon. und blieb dann konstant (3 % bei 24 Mon. und 4 % bei 36 Mon.). Eine steroidfreie Remission (HBI < 5) fand sich bei 6 Mon. mit 71 % und bei 12 Mon. mit 80 %, sowie bei 24 Mon. mit 78 % und 36 Mon. mit 77 %. Die multivariate Analyse zu Prädiktoren des Response wird durchgeführt. Die psychosozialen Beeinträchtigungen (mäßiger bis schwere Angstreaktion im EQ-5D) zeigen eine Besserung von 32 % der Patienten bei Baseline auf 24 % nach 24 Monaten. Die 152 MC-Patienten der Inzidenzkohorte befinden sich mit der multivariaten Analyse zu den Response-Prädiktoren im Analyse-Prozess.

**Zusammenfassung:** In dieser „Real World“ Kohorte zeigt bei diesen in der CED-Behandlung erfahrenen Zentren insgesamt ein eher relativ gut kontrollierter Verlauf, allerdings auch mit persistierenden „unmet needs“ und mit einer Biologika-Anwendung von ca. 1/3 der MC-Patienten im Langzeitverlauf.

### **Abstract DGVS 2017 J. Lennartz:**

#### **Anti-TNF-alpha Langzeittherapie bei Morbus Crohn - eine prospektive "Real-World" Observationsstudie in Deutschland (*BioCrohn-Register*)**

**J. Lennartz, Kiel; A-S. Schröder, Kiel; B. Wiebe, Münster; U. Helwig, Oldenburg; N. Teich, Leipzig; C. Schmidt, Jena; S. Schreiber, Kiel; B. Bokemeyer, Minden**

**Einleitung:** Das deutschlandweite „*BioCrohn-Register*“ des Kompetenznetz Darmerkrankungen mit einer fünfjährigen online-Dokumentation von über 1500 Patienten ist eine prospektive, nicht-interventionelle „Real-World“ Observationsstudie bei Morbus Crohn (MC) Patienten in Deutschland.

**Ziele und Methodik:** In das „*BioCrohn-Register*“ wurden 1560 MC-Patienten in 59 Studienzentren in Deutschland (Gastroenterologische Fachpraxen und Ambulanzen mit CED-Expertise) eingeschlossen und über 5 Jahre prospektiv beobachtet. Die kompletten 4-jährigen Verlaufsdaten liegen jetzt nach der Datenbankbereinigung und Datenanalyse vor. Im Rahmen einer externen Visite in den Studienzentren wurden ergänzende Daten insbesondere zur Vorgeschichte vor Baseline zusätzlich retrospektiv erhoben. In einer Substudie wurden die 397 TNF-naiven MC-Patienten mit dem Start einer neuen anti-TNF-alpha Therapie bezüglich der Induktions- und Erhaltungstherapie beobachtet. Die MC-Therapie folgte in den Studienzentren dem Algorithmus einer akzelerierten step-up Therapie.

**Ergebnisse:** 397 anti-TNF-naive MC-Patienten (ADA: n= 321; IFX: n= 76) wurden in die Substudie eingeschlossen (Durchschnittsalter: 26 Jahre; weiblich: 52 %; Raucher: 31 %; Krankheitsdauer bei Baseline: 6,5 J.; Darmresektion: 30 %). In der Induktionstherapie fand sich in Monat 6 eine steroidfreie Remission (HBI < 5) bei 68,2 % der Patienten, wobei sich keine statistisch signifikante Differenz zwischen Adalimumab (ADA) und Infliximab (IFX) fand. Im Langzeitverlauf über 12, 24, 36 und 48 Monate lag die steroidfreie Remission bei 70, 71, 77 und 77 %. Die multivariate Analyse zu Prädiktoren für Response wird durchgeführt. Parallel fand sich verringerte Häufigkeit der Angabe von Angst-Reaktionen (EQ-5D) mit 46,3 % bei Baseline und einer deutlichen Abnahme im Verlauf (27,3 %; 27,7 %; 24,0 % und 20,2 % bei 12, 24, 36 und 48 Monaten). Im Verlauf der ADA-Patienten über 2 Jahre erfolgte eine Dosisescalation bei 30 % und bei 35 % der Patienten wurde ADA abgesetzt.

**Schlussfolgerung:** In dieser „real World“ Observationsstudie zur anti-TNF-alpha Therapie in Deutschland fanden sich auch im Langzeitverlauf deutlich höhere steroidfreie Remissionsraten als in den Zulassungsstudien auch mit einer nachweisbaren Verbesserung der psychosozialen Beeinträchtigungen.



### Studienzentren der BioCrohn Studie

Zentrum	Gesamt	Anti-TNF-alpha-Therapie	Early Disease
Dr. Bokemeyer, Minden	192	89	103
Dr. Helwig, Oldenburg	116	77	39
Dres. Teichmann/Klugmann, Leipzig	111	45	66
Dr. Schmidt, Uniklinikum Jena	105	51	54
Dr. T. Krummenerl, Münster	78	47	31
Dr. Rupf, Uniklinikum Mannheim	65	45	20
Dres. Felten/Hartmann/Hüppe, Herne	51	38	13
Dres. Bläker/Keck, Hamburg	45	27	18
Dr. A. Krummenerl, KH MM Halle-Dölau	42	18	24
Dres. Halle/Hill, Hameln	40	14	26
Dr. Bästlein, Köln	33	25	8
Dr. U. von Arnim, Uniklinikum Magdeburg	32	23	9
Prof. Maaser, Städt. Klinikum Lüneburg	32	16	16
Dr. Mross, Berlin	31	11	20
Dres. Schmidt-Lauber/Vonderach, Oldenburg	31	22	9
Dr. Trentmann, Bremen	31	21	10
PD Dr. Büning, Charité CM	31	11	20
Dr. v. Arnould, Hamburg	29	26	3
Dr. Erren, Münster	28	15	13
Dres. Falk/Krause/Kuhn, Kassel	26	10	16
PD Dr. Mudter, Uniklinikum Erlangen	25	22	3
Prof. Dr. Siegmund, CBF	24	10	14
Dr. Adami, Alzey	23	15	8
Prof. Schreiber, Uniklinikum Kiel	21	15	6
Dr. Bredt, Bremervörde	20	8	12
Prof. Seidler, MHH Hannover	18	11	7
Dr. Moog, Kassel	18	14	4
Dr. Preiss, Herne	17	6	11
Dr. Börner, Mainz	17	17	0
Prof. Eehalt, Uniklinikum Heidelberg	16	6	10
Dr. Bündgens, Eschweiler	15	10	5
Dr. Walldorf, Uniklinikum Halle	14	6	8
Dr. Lütke, Koblenz	13	8	5

Dr. Ross, Uniklinikum Münster	13	4	9
Prof. Baumgart/Sturm, Charité CV	12	6	6
Dres. Behrens/Fechner/Steudel, Halle	12	7	5
Dr. Benten, Uniklinikum Eppendorf	11	6	5
Dr. Schmidt-Heinevetter, Bochum	11	7	4
Prof. Dr. Schiefke, Leipzig	11	7	4
Dr. König, Bautzen	10	7	3
Dr. Rehbehn, Solingen	8	3	5
Dres. Block/Eisenbach, Leverkusen	7	1	6
Prof. Raddatz, Uniklinikum Göttingen	7	3	4
Dr. Bender, Köln	7	4	3
Dr. Schubert, Berlin	7	5	2
Dr. Aschenbeck, Berlin	6	1	5
Dr. Bartner, Oldenburg	6	3	3
Dr. Tappe, Hamm	6	3	3
Dr. Matzat, Lehrte	5	3	2
Dr. Kepper, Offenbach	5	4	1
PD Dr. Pehl, KH Vilsbiburg	5	3	2
Dr. Müller-Ziehm, Hannover	4	2	2
Dr. Holler, Leipzig	4	3	1
Dr. Toermer, Köln	3	1	2
Dr. Wintermeyer, Kiel	3	2	1
Dr. Manok, Dingolfing	3	1	2
Dr. Kasih, Eppingen	2	1	1
Dr. Grosse, Potsdam	1	1	0
PD Dr. Stefan Böhm, KKRH	1	1	0
<b>Gesamt</b>	<b>1560</b>	<b>868</b>	<b>692</b>

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

►► Demographische Daten

**Patientengruppierung** bei Aufnahmeuntersuchung

**Gruppe 1**  
Langzeit Dokumentation eines Patienten mit TNF-Alpha-Therapie

**Gruppe 2** 'early disease'-Patient  
(Zeit seit der Diagnosenstellung < 3 Jahre)

**Datum der Dokumentation** [tt.mm.jjjj]

**Patienten-Nummer (EDV)** (Initialen)

**BIOCROHN-STUDIEN-NR.**

**Geschlecht**  
 männlich  weiblich

**Geburtsjahr**

**PLZ-Wohnort (Stellen 1-3)**

**Ethnische Herkunft**

**Dokumentierende Institution**  
 Praxis  Uni-Ambulanz  
 Krankenhaus  Sonstige Institution (Spezifikation)

**Serum und EDTA-Blut des Patienten nach Versandvorgabe abgeschickt**  
 ja  nein

**Vorstellungsrhythmus im Dokumentationszentrum**  
 erstmalig  einmalig konsiliarisch  episodisch  kontinuierliche Betreuung

**Erste Behandlung/erster Kontakt im Dokumentationszentrum** (MM/JJJJ)

►► Anamnestische Angaben

**Erstdiagnose (Monat/Jahr)** **Erste CED-Symptome retrospektiv** (JJJJ oder MM/JJJJ oder leer=unbekannt)

**Morbus Crohn**  
Bisheriges Befallmuster:

Rectum  Kolon  term. Ileum  Dünndarm, ohne term. Ileum  
 Duodenum  Magen  Oesophagus  unbekannt

**Operative Resektion im Darmbereich**  ja  nein falls ja, wann => [MM/JJJJ]

**Darmresektionen I** => (JJJJ oder MM/JJJJ)

**Darmresektionen II** => (JJJJ oder MM/JJJJ)

**Wichtige Begleiterkrankungen**  
(mit Komma trennen)

## Medikamentenanamnese

### 1. Arzneimittelunverträglichkeiten

falls ja, welche

ja     nein     unbekannt

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

**Immunsuppressiva, jemals im Verlauf**     ja     nein     unbekannt    **wenn ja:**  steroidabhängiger Verlauf     steroidrefraktärer Verlauf

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

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 Verlaufsdocumentation \_\_\_\_\_ Monate

(0, 6, 12, 18, 24, ...)

Sonderdocumentation \_\_\_\_\_

(Schub, AE/SAE, Abschluss, Abbruch)

## ▶▶ Aktueller Befund

<b>Aktuelle Krankheitsituation:</b>	<input type="checkbox"/> akuter Schub	<input type="checkbox"/> chron. aktiv	<input type="checkbox"/> Remission		
<b>Verlaufstyp</b>	<input type="radio"/> episodisch	<input type="radio"/> rezidivierend in Schüben	<input type="radio"/> progredient	<input type="radio"/> chronisch-aktiv	<input type="radio"/> unbestimmt
<b>Laborbefunde</b>	CRP <input type="text"/> (mg/dl, normal bis ca. 0,6 mg/dl) BITTE ACHTEN SIE AUF DIE KORREKTE EINHEIT!				
<b>Abdominelle Walze</b>	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> fraglich	<input type="radio"/> sicher	<input type="radio"/> sicher und schmerzhaft	
<b>Lokalisation</b>	<input type="radio"/> term. Ileum	<input type="radio"/> Kolon	<input type="radio"/> Ileum und Kolon	<input type="checkbox"/> zusätzlicher oder alleiniger Befall oberer GI-Trakt (Dünndarm außer Ileum, Duodenum, Magen oder Oesophagus)	
<b>Verhalten</b>	<input type="radio"/> entzündlich, nicht penetrierend/stenosierend	<input type="radio"/> strikturierend	<input type="radio"/> penetrierend/ fistulierend		
<b>Wurde eine Endoskopie durchgeführt?</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="text"/> (Datum [MM/JJJJ])	wenn ja, endosk. Nachw. mukosaler Ulcera? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
<b>Perianale Erkrankung</b> (z.B. perianale Fisteln) vorhanden	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	wenn ja, welche: <input type="text"/>		
<b>Extraintestinale Manifestation</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	falls ja, Spezifikation: <input type="text"/>		
<b>Stenose</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	falls ja, Spezifikation: <input type="text"/>		
<b>Fistel</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	falls ja, Spezifikation: <input type="text"/>		
<b>Karzinom im Magen-Darm-Kanal</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	falls ja, wann: <input type="text"/> [MM/JJJJ]		
<b>Karzinom außerhalb des Magen-Darm-Kanals</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	falls ja, wann: <input type="text"/> [MM/JJJJ]		
<b>Gewicht</b>	<input type="text"/> kg				
<b>Größe</b>	<input type="text"/> cm				
<b>Raucher</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	bei nein, Ex-Raucher <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
<b>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</b>	<input type="text"/> Tage	<input type="checkbox"/> unbekannt			
<b>Gibt/gab es eine begleitende psychologische/psychotherapeutische Therapie?</b>	<input type="radio"/> ja, laufend	<input type="radio"/> vereinzelt	<input type="radio"/> frühere Therapie	<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> unbekannt
<b>Fällt es Ihnen schwer, die Medikamente regelmäßig zu nehmen?</b>	<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> selten	<input type="radio"/> manchmal		
	<input type="radio"/> häufig	<input type="radio"/> immer	<input type="radio"/> unbekannt		
<b>Haben Sie verordnete Medikamente in letzter Zeit weggelassen?</b>	<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> selten	<input type="radio"/> manchmal		
	<input type="radio"/> häufig	<input type="radio"/> immer	<input type="radio"/> unbekannt		
<b>Nehmen Sie alternative medizinische Behandlungen</b> (z.B. Nahrungsergänzungen, Homöopathie, Akupunktur, Weihrauch, Yoga, etc.) in Anspruch?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		<input type="radio"/> ab und zu		
	bei 'ja' oder 'ab und zu', welche :		weitere oder in der Liste nicht genannte:		
	<input type="text"/>		<input type="text"/>		

**▶▶ 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 Tatatur 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



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

Patientenbesuch vom:

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

Sonderdocumentation \_\_\_\_\_  
(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 Waize**  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  einzelt  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  immer  manchmal  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

### Beweglichkeit/ Mobilität

Ich habe keine Probleme herumzugehen

Ich habe einige Probleme herumzugehen

Ich bin ans Bett gebunden

### Für sich selbst sorgen

Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen

Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

### Allgemeine Tätigkeiten

(z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

### Schmerzen/ Körperliche Beschwerden

Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden

Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden

Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

### Angst/ Niedergeschlagenheit

Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert

Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert

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

Studie abgebrochen

## Eidesstattliche Erklärung

Ich, Anne-Sophie Schröder, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Der frühe Morbus Crohn im Langzeitverlauf – Ergebnisse einer prospektiven „Real-World“ Inzidenzkohorte in Deutschland“ 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

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Bernd Bokemeyer für die Überlassung des Themas und für seine wissenschaftliche, methodische und persönliche Unterstützung während der Erarbeitung meiner Dissertation. Außerdem gilt mein Dank Herrn Prof. Schreiber, der diese Arbeit erst möglich machte, verbunden mit der freundlichen Unterstützung bei der Fertigstellung.

Außerdem gilt mein Dank dem Kompetenznetz Darmerkrankungen e.V., die diese Arbeit durch organisatorische und finanzielle Unterstützung ermöglichten. Allen Beteiligten an der Studie, insbesondere meiner Dissertationskollegin Frau Jessica Lennartz, danke ich für die gute und angenehme Zusammenarbeit.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern Roswitha und Wolfgang Schröder für die umfassende Unterstützung in meinem Studium, für die fachliche und moralische Begleitung bei meiner Dissertation, für das Korrekturlesen sowie für das stets offene Ohr für meine Gedanken und die vielen stärkenden Worte. Genauso möchte ich mich ganz besonders bei meinem Partner für die vielen wertvollen Tips, die stetige Ermutigung und das Festhalten an gemeinsamen Zielen danken.

Danke für eure positive, optimistische und unterstützende Haltung über die vielen Jahre!

## **Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird auf einen Lebenslauf verzichtet