

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

**Einfluss einer Biologikatherapie auf die Insulinsensitivität bei Patienten mit  
chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen - eine prospektive Studie**

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

vorgelegt von

**Anna Ruijuan Wang**

aus Schweinfurt

Kiel 2022

1. Berichterstatter: Prof. Dr.med. Matthias Laudes

2. Berichterstatter: Prof. Dr.rer.nat. Francois Cossais

Tag der mündlichen Prüfung: 20.02.2023

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 04.10.2022

gez.: Prof. Dr. med. Konrad Aden  
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	II
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1. Infektion vs. Autoimmunerkrankungen vs. Entzündung.....	1
1.2. Metabolische Entzündung und Entzündungsmediatoren.....	2
1.3. Insulinresistenz und Entwicklung von Typ 2 Diabetes mellitus.....	3
1.4. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und kardiovaskuläre Erkrankungen.....	4
1.5. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen.....	5
1.6. Biologikatherapie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.....	11
1.7. Glukosetoleranztests.....	12
1.7.1. <i>Oraler Glukosetoleranztest</i> .....	12
1.7.2. <i>Intravenöser Glukosetoleranztest</i> .....	13
1.7.3. <i>Glukose-Clamp-Technik</i> .....	13
1.7.4. <i>minimal model Glukosetoleranztest</i> .....	14
1.8. Fragestellung und Zielsetzung der Studie.....	14
<b>2. Material &amp; Methoden.....</b>	<b>16</b>
2.1 sysINFLAME.....	16
2.2 Probanden und Rahmenbedingungen der Studie.....	16
2.3 Studienablauf.....	17
2.3.1 <i>Infusionsgabe</i> .....	19
2.3.2 <i>minimal model oral glucose tolerance test</i> .....	19
2.4 Auswertung der mmOGTT- Ergebnisse.....	20
2.4.1 <i>Insulin Sensitivity Index (ISI) nach Matsuda</i> .....	20
2.4.2 Berechnung Insulinsensitivität.....	21
2.4.3 <i>Berechnung des Homeostasis Model Assessment-Index (HOMA-Index)</i> .....	22
2.5 Krankheitsaktivität.....	23
2.6 Statistische Verfahren.....	24
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>25</b>
3.1 Patientenkollektiv.....	25
3.2 Vergleich zwischen Patienten mit Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa vor Therapiebeginn..	26
3.3 Vergleich zwischen Patienten der Gruppe Infliximab und der Gruppe Vedolizumab vor Therapiebeginn.....	28
3.4 Vergleich zwischen $t_0$ und $t_{14}$ der Patienten unter Therapie mit Vedolizumab.....	30
3.5 Vergleich zwischen $t_0$ und $t_{14}$ der Patienten unter Therapie mit Infliximab.....	31
3.6 Vergleich zwischen Patienten unter Infliximabtherapie und unter Vedolizumabtherapie zum Zeitpunkt $t_{14}$ .....	33
3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	35
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>36</b>
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>44</b>
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>46</b>
<b>7. Anhang.....</b>	<b>52</b>
<b>8. Verzeichnis der Abbildungen &amp; Tabellen.....</b>	<b>62</b>
<b>9. Publikation.....</b>	<b>64</b>
<b>10. Danksagungen.....</b>	<b>65</b>
<b>11. Erklärung.....</b>	<b>66</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>5-ASA</b>	5-Aminosalicylate
<b>6-MCP</b>	6-Mercaptopurin
<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ADs</b>	systemische Autoimmunerkrankungen
<b>aHT</b>	arterielle Hypertonie
<b>AIDs</b>	autoinflammatorische Erkrankungen
<b>AK</b>	Antikörper
<b>AZA</b>	Azathioprin
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>BZ</b>	Blutzucker
<b>CED</b>	chronisch-entzündliche Darmerkrankung
<b>CRC</b>	Kolorektales Karzinom
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>CU</b>	Colitis Ulcerosa
<b>CVD</b>	kardiovaskuläre Erkrankungen
<b>CVE</b>	kardiovaskuläre Ereignisse
<b>CVR</b>	kardiovaskuläres Risiko
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>ED</b>	endotheliale Dysfunktion
<b>EGP</b>	endogenous glucose production, endogene Glukoseproduktion
<b>FPG</b>	fasting plasma glucose, Nüchtern glukose
<b>FPI</b>	fasting plasma insulin, Nüchterninsulin
<b>GC</b>	Glukokortikoide
<b>GIT</b>	Gastrointestinaltrakt
<b>Hb</b>	Hämoglobin
<b>HBI</b>	Harvey-Bradshaw-Index
<b>HDL</b>	High Density Lipoprotein
<b>HOMA</b>	Homeostasis Model Assessment

<b>IL 6</b>	Interleukin 6
<b>IR</b>	Insulinresistenz
<b>i.v.</b>	intravenös
<b>ivGTT</b>	intravenöser Glukosetoleranztest
<b>KA</b>	Krankheitsaktivität
<b>KG</b>	Körpergewicht
<b>KHK</b>	koronare Herzkrankheit
<b>KI</b>	Kontraindikation
<b>Lp(a)</b>	Lipoprotein a
<b>m</b>	männlich
<b>M</b>	Mittelwert
<b>MAdCAM-1</b>	mucosal addressin cellular adhesion molecule-1
<b>MC</b>	Morbus Crohn
<b>MI</b>	Myokardinfarkt
<b>mG</b>	mittlere Glukosemenge
<b>ml</b>	mittlere Insulinmenge
<b>mmOGTT</b>	minimal model Oral Glucose Tolerance Test
<b>MTX</b>	Methotrexat
<b>NHGB</b>	net hepatic glucose balance, Glukosestoffwechsel der Leber
<b>oGTT</b>	oraler Glukosetoleranztest
<b>p</b>	Signifikanzwert
<b>QUICKI</b>	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
<b>RA</b>	Rheumatoide Arthritis
<b>Ra</b>	rate of appearance
<b>Rd</b>	rate of disappearance
<b>SASP</b>	Sulfasalazin
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>S<sub>I</sub></b>	Insulinsensitivität
<b>S<sub>I</sub><sup>D</sup></b>	dynamische Insulinsensitivität
<b>T</b>	Zeit
<b>T2DM</b>	Typ 2 Diabetes Mellitus

<b>TBC</b>	Tuberkulose
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
<b>UKSH</b>	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
<b>vs.</b>	versus
<b>w</b>	weiblich

## 1. Einleitung

### 1.1. Infektion vs. Autoimmunerkrankungen vs. Entzündung

Seit Beginn der Aufzeichnungen ist die Lebenserwartung eines Neugeborenen in Deutschland stetig gestiegen. Entscheidende Faktoren, die zu dieser Entwicklung geführt haben, sind u.a. die Verbesserung von Ernährung, Arbeitsbedingungen und Hygiene, sowie die soziale Absicherung der Bevölkerung und Weiterentwicklung der medizinischen Versorgung. So zeigt sich eine Veränderung der führenden Todesursachen in Deutschland von Infektionskrankheiten hin zu degenerativen Erkrankungen des Kreislaufsystems (2013: 39,7%) und Krebserkrankungen (2013: 25%). Maßgeblichen Einfluss hatte hierbei die Entwicklung von Antibiotika und Impfstoffen, wodurch die Zahl der Infektionserkrankungen vermindert werden konnte (1). Damit einhergehend lässt sich ein deutlicher Anstieg in der Prävalenz von Allergien und Autoimmunerkrankungen feststellen (1,2). Eine ähnliche Entwicklung lässt sich für die Inzidenz der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) Colitis Ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC) in Deutschland beobachten, die im Laufe des 20. Jahrhunderts stark zugenommen hat (3).

Zu den Autoimmunerkrankungen gehören zum einen autoinflammatorische Erkrankungen (AIDs) und zum anderen systemische Autoimmunerkrankungen (ADs). Beide gehen mit pathologischen Prozessen gegen das eigene Immunsystem einher. Ursachen können hierbei genetisch sein, sowohl monogenetisch, als auch polygenetisch und durch endogene oder exogene Faktoren getriggert werden. Charakteristisch für beide Erkrankungen ist die chronische Aktivierung des Immunsystems, die dann zu einer Entzündung des Gewebes führt. Dabei unterscheiden sich die Wege der Aktivierung des Immunsystems bei AIDs und ADs. Bei AIDs wird die Entzündung direkt durch das angeborene Immunsystem und somit durch Monozyten, Makrophagen etc. ausgelöst. Es kommt also zu einer unspezifischen Abwehr. Anders als bei den ADs. Bei den ADs aktiviert das angeborene Immunsystem zunächst das adaptive Immunsystem und dadurch wird der Entzündungsprozess ausgelöst. Das adaptive Immunsystem umfasst u.a. B- und T-Zellen. Das bedeutet, dass im Gegensatz zum Entzündungsprozess bei einer AID, bei ADs Auto-Antikörper (AK) produziert werden, die dann zur Entzündung und Gewebszerstörung führen (4).

Anders, als bei den AIDs und ADs, sind bei der klassischen, pathogen-induzierten Entzündung die Entzündungsprozesse nicht gegen das eigene Immunsystem, sondern gegen die Pathogene (z.B. Bakterien, Viren, Mikroorganismen) gerichtet, um diese zu bekämpfen. Klassische Zeichen von einem solchen Prozess sind Rötung (Rubor), Hitze (Calor), Schwellung (Tumor), Schmerz (Dolor) und eine gestörte Funktion (Functio laesa) (5).

## **1.2. Metabolische Entzündung und Entzündungsmediatoren**

Davon abzugrenzen ist die metabolische Entzündung. Unter der metabolischen Entzündung versteht man eine niedriggradige systemische Entzündung (6). Diese systemische Entzündung geht in der Regel vom Fettgewebe aus, wobei die Entzündungsaktivität im viszeralen Fettgewebe höher ist, als im subkutanen Fettgewebe. Zurückzuführen sind diese Entzündungsprozesse auf die hohe Infiltration mit Immunzellen, z.B. von Makrophagen im viszeralen Fettgewebe, welche eine chronische Entzündung induzieren. Die immunologische Aktivität des Fettgewebes geht aber nicht nur von der Infiltration durch Immunzellen aus, sondern auch von der Produktion von Entzündungsmediatoren. Hierzu gehören sowohl Cytokine, wie der Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-6 (IL-6), als auch Adipokine, wie Leptin, Resistin, Chemerin. Bei Patienten mit CED, um die es in dieser Arbeit gehen soll (genauere Erläuterung der CED erfolgt in *Kapitel 1.5 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen* ab Seite 5), zeigt sich im Vergleich zu gesunden und übergewichtigen Patienten eine stärkere Infiltration des Fettgewebes mit Immunzellen. Außerdem konnte bei MC Patienten nicht nur gezeigt werden, dass die Ausprägung des mesenterialen Fettgewebes positiv mit den Cytokinleveln und somit mit der Krankheitsaktivität (KA) und Schwere der Entzündung korreliert, sondern auch eine erhöhte viszerale Adipositas, unabhängig vom Body-Mass-Index (BMI), vorliegt (7).

Eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der CED spielen u.a. Cytokine, wie z.B. TNF- $\alpha$  und Interleukin-1 (IL-1), die auch vom viszeralen Fettgewebe des Darms produziert werden. So ist davon auszugehen, dass die stärkere Ausbildung des mesenterialen Fettgewebes und die damit verbundene erhöhte Produktion von TNF- $\alpha$  bei MC Patienten nicht nur lokal im Fettgewebe wirkt, sondern auch systemisch Einfluss auf die Entwicklung und den Progress der CED nimmt. Erhöhte Spiegel von TNF- $\alpha$  lassen sich nämlich nicht nur im viszeralen Fettgewebe



feststellen, sondern lassen sich auch im Blut, im Stuhl und der Mukosa nachweisen. Gleiches gilt für IL-6: bei Patienten mit aktiver CED ist IL-6 im mesenterialen Fettgewebe erhöht und etwa ein Drittel des im Körper zirkulierenden IL-6 stammt aus den Adipozyten (7).

Das mesenteriale Fettgewebe des Darms ist also eine entscheidende Quelle der Entzündungsmediatoren, die im Zusammenhang mit CED stehen. Entzündungsmediatoren können jedoch auch Einfluss auf den Glukosestoffwechsel nehmen (7).

### **1.3. Insulinresistenz und Entwicklung von Typ 2 Diabetes mellitus**

Durch die chronische Aussetzung gegenüber Entzündungsmediatoren, wie z.B. IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$ , die bei einer chronischen Entzündung permanent freigesetzt werden, kann es zu einer Hemmung der Insulinantwort in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas und zur Insulinresistenz (IR) kommen. Diese Prozesse können langfristig zu der Entwicklung von Typ 2 Diabetes Mellitus (T2DM) beitragen (8). Bei T2DM handelt es sich um ein multifaktorielles, heterogenes Krankheitsbild. So spielt nicht nur die periphere IR und die Störung der Funktion der  $\beta$ -Zellen eine Rolle, sondern auch die Störung der Glukoseproduktion und -verwertung, die Störung des Fettstoffwechsels, genetische Komponenten und Umweltfaktoren (9).

Nicht nur Entzündungsmediatoren beeinflussen die  $\beta$ -Zell-Funktion negativ, sondern es besteht auch ein enger Zusammenhang zu der peripheren IR bzw. herabgesetzten Insulinsensitivität (8,9). Aufgrund steigender IR und damit einhergehender Hyperglykämie kommt es kompensatorisch zur erhöhten Insulinproduktion in den  $\beta$ -Zellen. Nach anfänglicher Insulinhypersekretion kommt es langfristig zum Versagen der  $\beta$ -Zellreserve mit fortschreitendem  $\beta$ -Zellverlust und somit zum Insulinmangel. Nicht nur die periphere IR, sondern auch Defekte der  $\beta$ -Zellen, die in einem veränderten Insulinsekretions- und -produktionsverhalten resultieren, spielen bei diesem Effekt eine Rolle. Hierbei kann auch die Zusammensetzung des Sekrets der  $\beta$ -Zellen verändert sein (9).

Direkten Einfluss nimmt der gestörte Insulinstoffwechsel auf den Glukosestoffwechsel. Es kommt einerseits zu einer mangelnden Glukoseaufnahme in Muskel- und Fettgewebe, und andererseits zu einer gesteigerten Glukoseproduktion in Leber und Niere. Diese beiden

Prozesse verstärken so die bereits bestehende Hyperglykämie, steigern die  $\beta$ -Zellaktivität und langfristig deren Versagen (9).

Verschiedene genetische Komponenten und Umweltfaktoren prädisponieren ebenfalls für die Entwicklung eines T2DM (9).

Die Auswirkungen der IR oder des T2DM sind jedoch nicht nur auf den Glukosestoffwechsel begrenzt, sondern können sich auch negativ auf das kardiovaskuläre System auswirken (10).

#### **1.4. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und kardiovaskuläre Erkrankungen**

Erkrankungen des kardiovaskulären Systems, wie z.B. der Myokardinfarkt (MI), die zu den Haupttodesursachen in westlichen Industrieländern zählen, sind meist Folge einer Arteriosklerose (11). Im Rahmen der Arteriosklerose kommt es zunehmend zu einer Verhärtung und Einengung der Arterien und somit zu einer verminderten Blut- und Sauerstoffzufuhr der Organe (12).

Risikofaktoren für die Entwicklung arteriosklerotischer Veränderungen und in deren Folge kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD), lassen sich in vier Gruppen von Risikofaktoren unterteilen. Zu den klassischen Risikofaktoren zählen arterielle Hypertonie (aHT), Nikotinkonsum und Hypercholesterinämie. Sie gehören zur Klasse I der Risikofaktoren, deren Reduktion das Kardiovaskuläre Risiko (CVR) nachweislich reduziert (11).

Die positive Beeinflussung der Risikofaktoren der Klasse II reduziert das CVR höchstwahrscheinlich. Folgende Risikofaktoren zählen zur Klasse II: T2DM, erniedrigtes High Density Lipoprotein (HDL), linksventrikuläre Hypertrophie nach aHT, pathologische Glukosetoleranz und pathologischer Nüchtern-Blutzucker (BZ), körperliche Inaktivität und Adipositas (11).

Zur Klasse III der Risikofaktoren gehören: Hypertriglyzeridämie, C-reaktives Protein (CRP), Depression, Alkoholabstinenz oder geringer Alkoholkonsum, Homocystein und Lipoprotein a

(Lp(a)). Diese Risikofaktoren sind beeinflussbar, jedoch konnte bisher nicht gezeigt werden, dass die Beeinflussung dieser Risikofaktoren das CVR senkt (11).

Zu den Risikofaktoren, die nicht beeinflussbar sind bzw. auf die die Einflussnahme gesundheitsschädlich sein könnte, zählen Alter, Geschlecht, Hormonsubstitution der postmenopausalen Frau und familiäre Disposition. Es handelt sich hierbei um Risikofaktoren der Klasse IV (11).

Obwohl Patienten mit CED tendenziell weniger klassische Risikofaktoren für CVD haben, wie z.B. Adipositas, aHT, Dyslipidämie etc., haben sie im Vergleich zu Patienten ohne CED ein erhöhtes Risiko an Arteriosklerose und koronarer Herzkrankheit (KHK) zu erkranken und ein kardiovaskuläres Ereignis (CVE) zu erleben. Die Entzündungsprozesse bei CED und die dabei freigesetzten Entzündungsmediatoren spielen in diesem Zusammenhang möglicherweise eine entscheidende Rolle (13).

In der Vergangenheit konnte bereits bei Patienten, die an der chronisch-entzündlichen Erkrankung Rheumatoide Arthritis (RA) leiden gezeigt werden, dass diese Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine erhöhte Mortalität aufweisen (14). Zu den Ursachen für die erhöhte Mortalität zählen vor allem CVD bzw. CVE unabhängig davon, ob diese Patienten vermehrt klassische Risikofaktoren für CVD aufweisen (15,16).

Eine genauere Erläuterung der CED, sowie deren Klinik, diagnostische Maßnahmen und Therapiemöglichkeiten erfolgen im folgenden *Abschnitt 1.5. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen*.

### **1.5. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen**

Zu den CED zählen CU und MC. Diese Erkrankungen und deren Therapie, haben in den letzten Jahren zunehmend an Aufmerksamkeit gewonnen. Ein Grund dafür ist, dass eine zunehmende Prävalenz von CED zu beobachten ist, insbesondere in den Ländern Europas und Nordamerikas (7,17).

Bei der CU handelt es sich um eine Erkrankung, die nur das Kolon betrifft. In der Regel beginnt CU im Rektum (>95%) und breitet sich nach kranial aus. Durch eine Backwash-Ileitis kann im Rahmen einer CU auch das terminale Ileum betroffen sein. In Deutschland liegt die Prävalenz für die CU bei 0,5%, die Inzidenz bei ca. 10,4 pro 100.000 Einwohner. Die höchste Inzidenz findet sich bei den 25- bis 34-Jährigen (18). Männer und Frauen sind hierbei gleich häufig betroffen (19). Eine eindeutige Ursache der CU kann bisher nicht benannt werden, wobei sowohl Umweltfaktoren, als auch genetische Komponenten eine Rolle spielen können (18).

Zu den typische Symptomen, mit denen sich ein CU Patient vorstellt, gehören neben den blutig-schleimigen Diarrhöen, u.a. abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust, Fieber, Anämie, Gelenk-, Augen- und Hautmanifestationen (18).

Zur Erfassung der KA bei CU-Patienten eignet sich der Mayo-Score. Dieser Punkte-Score beinhaltet Angaben zur Stuhlfrequenz pro Tag, rektalem Blutabgang, endoskopischem Befund und die globale Beurteilung durch den Arzt (20). Genauere Angaben zur Erhebung des Mayo-Scores erfolgen im *Kapitel 2.5. Krankheitsaktivität* ab Seite 23.

Wegweisend in der Diagnosestellung einer CU sind die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen. Dazu gehören einerseits die Anamneseerhebung, das klinische Bild und die körperliche Untersuchung, andererseits objektive Verfahren, wie z.B. Blutuntersuchungen, Stuhluntersuchungen, Sonografie und Endoskopie (21). Einen hohen Stellenwert in der Diagnostik hat die komplette Ileokoloskopie. So kann der Darm einerseits makroskopisch beurteilt werden, aber auch mikroskopisch. Bei der Untersuchung werden sowohl Biopsien aus dem terminalen Ileum, als auch Stufenbiopsien aus allen Abschnitten des Kolons genommen und histopathologisch untersucht. Bei der Untersuchung der Biopsien zeigt sich meist die für die CU typische Störung der Kryptenarchitektur und Kryptenatrophie. Eine Plasmazytose um das basale Schleimhautstroma und eine Infiltration der Mukosa mit Plasmazellen und Lymphozyten sind ebenfalls häufig zu sehen. Makroskopisch präsentiert sich die Schleimhaut in der Endoskopie je nach Schwere der Entzündung von gerötet, geschwollen, bis hin zu granuliert. Auch Kontaktblutungen, Fibrinbeläge, Ulzerationen und Gefäßwandnekrosen gehören zum möglichen Bild der Schleimhaut bei einer CU. Durch eine

chronische Entzündung können im Darm Pseudopolypen entstehen und die für das Kolon typische Haustrierung verstreichen. Diesen Zustand nennt man auch häufig Fahrradschlauchphänomen (18).

Je nach Befall und Ausdehnung der CU gibt es verschiedene Stufenschemata der Therapie, die in den aktuellen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der CU festgehalten sind. Dabei unterscheiden sich die Therapiekonzepte der akuten Schubtherapie und der Remissionserhaltungstherapie (22).

Die Proktitis sollte primär mit Mesalazin als Suppositorium therapiert werden. Sollte die Therapie nicht effektiv sein, können zusätzlich topische Steroide oder die orale Gabe von Mesalazin-haltigen Präparaten in Betracht gezogen werden (22).

Im Falle einer Linksseitenkolitis wird in den aktuellen Leitlinien die rektale Therapie mit Mesalazin (Schäume / Einläufe) und oralen Mesalazin-haltigen Präparaten empfohlen und ist der topischen Steroidtherapie vorzuziehen. Sollte diese Therapie nicht suffizient sein, kann zu einer systemischen Steroidtherapie gewechselt werden (22).

Auch bei ausgedehntem Befall sollte ebenfalls mit oralen Mesalazin freisetzenden Präparaten und zusätzlich Mesalazineinläufen / -Schäumen therapiert werden und bei ausbleibender Symptombesserung zu einer systemischen Steroidtherapie gewechselt werden (22).

Zur remissionserhaltenden Therapie der primär unkomplizierten CU eignen sich 5-Aminosalizylate (5-ASA), soweit ein Ansprechen auf diese oder eine Therapie mit Steroiden besteht. Bei der Entscheidung der Anwendung (oral, rektal oder in Kombination) der 5-ASA sollte das Befallsmuster der Erkrankung entscheidend sein. Bei suffizienter Therapie sollte diese für mindestens zwei Jahre fortgeführt werden, wobei eine Therapieeskalation im akuten Schub möglich ist. Dafür eignet sich zum einen eine Eskalation der Dosierung der 5-ASA, zum anderen kann aber auch der Wechsel zu einer Anti-TNF-Therapie, einer Vedolizumab-Therapie oder einer Therapie mit Thiopurinen sinnvoll sein (22). Kortikosteroide hingegen eignen sich aufgrund des Nebenwirkungsprofils nicht zum Remissionserhalt (22).

Handelt es sich nach den Kriterien der „Truelove- und Witts-Klassifikation“ (mehr als 6 blutige Durchfälle/Tag, Fieber  $>37,5^{\circ}\text{C}$ , Tachykardie  $>90/\text{min}$ , Anämie mit einem Hämoglobin (Hb)  $<75\%$  der Norm, BSG  $>30\text{ mm/h}$ ) um eine schwere, aktive CU, ist eine stationäre Behandlung mit intravenöser (i.v.) Steriodtherapie angezeigt. Bei nicht ausreichendem Ansprechen auf systemische Steroide, Kontraindikation (KI) oder Unverträglichkeit können stattdessen auch TNF- $\alpha$ -AK, Ciclosporin A oder Tacrolimus eine Therapieoption sein. Ebenfalls in Betracht gezogen werden sollte die operative Therapie im Sinne einer Proktokolektomie (22).

Bei Patienten mit einem schweren akuten Schub ist eine Thromboseprophylaxe indiziert(22).

Diejenigen Patienten, die ein Ansprechen auf eine Therapie mit Ciclosporin oder Tacrolimus im akuten Schub gezeigt haben, sollten zum Remissionserhalt eine Therapie mit Azathioprin (AZA) / Mercaptopurin oder Vedolizumab erhalten. Die Patienten, die im akuten Schub auf eine Therapie mit einem TNF- $\alpha$ -AK oder Vedolizumab angesprochen haben, sollten diese auch zur Remissionserhaltung fortsetzen. Bei Therapieversagen der jeweiligen Therapie kann ein Wechsel zu einer Therapie mit einem TNF- $\alpha$ -AK oder innerhalb der Gruppe der TNF- $\alpha$ -AK, Vedolizumab oder einem Calcineurininhibitor sinnvoll sein. Auch eine Proktokolektomie sollte als mögliche therapeutische Option erwogen werden (22).

Es empfiehlt sich eine langfristige Remissionserhaltung, wobei es bisher keine genauen Empfehlungen zur Dauer der Remissionserhaltung gibt (22).

Abgesehen von der medikamentösen und chirurgischen Therapie der CU ist es meist sinnvoll eine Ernährungsmedizinische Betreuung dieser Patienten in Betracht zu ziehen. Oft leiden sie aufgrund der chronischen Entzündung im Darm unter Ernährungsdefiziten. In diesem Fall kann es indiziert sein Nährstoffe zu substituieren, um einer Mangelernährung vorzubeugen. Im akuten Schub oder im Falle von Komplikationen kann eine enterale oder parenterale Ernährung eingesetzt werden. Nicht nur für Patienten mit CU, sondern vor allem für Patienten mit MC, sind diese Maßnahmen häufig angezeigt (23).

Bei MC handelt es sich um die zweite CED. Im Gegensatz zur CU, ist der MC nicht unbedingt auf das Kolon beschränkt, sondern kann den gesamten Gastrointestinaltrakt (GIT) befallen. Typisch ist ein diskontinuierlicher Befall, am häufigsten von Ileum und Kolon. Der Verlauf der Erkrankung ist meist schubförmig. Die Ursache für die Entstehung der Erkrankung ist bisher ungeklärt, wobei sowohl Umweltfaktoren, als auch genetische Faktoren für die Entstehung eine Rolle spielen können. In Deutschland beträgt die Prävalenz 90-200 pro 100.000 Einwohner. Das Alter der Erstmanifestation liegt meist zwischen 15 und 35 Jahren (18). In der Regel sind Frauen etwas häufiger betroffen als Männer (19).

Typische Symptome sind abdominelle Schmerzen, verminderte Konsistenz des Stuhls, eventuell mit Beimengungen von Blut, Schleim oder Pus, Fistelbildungen, Gewichtsverlust und Mangelsymptome. Jedoch kann MC nicht nur den GIT befallen, sondern sich auch in den Gelenken, der Haut, den Augen und der Leber manifestieren und so zu Komplikationen führen (18).

Auch für Patienten mit MC gibt es einen Punkte-Score mit dessen Hilfe man die KA erfassen kann. Dabei handelt es sich um den Harvey-Bradshaw-Index (HBI). Er beinhaltet Angaben zum Allgemeinbefinden, zu abdominellen Schmerzen und Resistenzen, zur Stuhlfrequenz ungeformter Stuhlgänge pro Tag und zu Komplikationen bzw. extraintestinalen Manifestationen (24). Weitere Angaben zum HBI finden sich im Teil *Material & Methoden, Kapitel 2.5. Krankheitsaktivität* ab Seite 23.

Wie bei der Diagnosestellung der CU gehören auch beim MC einerseits die Anamneseerhebung, Klinik und körperliche Untersuchung, andererseits objektive Verfahren, wie z.B. Blutuntersuchungen, Stuhluntersuchungen, Sonografie und Endoskopie zur Diagnosestellung (21).

Wichtig für die Diagnosesicherung ist die Ileokoloskopie mit Biopsieentnahmen aus Kolon und terminalem Ileum. Anschließend erfolgt die histologische Untersuchung dieser Biopsien. In der histologischen Untersuchung zeigt sich meist eine diskontinuierliche chronische Entzündung mit Infiltration von Lymphozyten und Plasmazellen, eine Störung im

Kryptenaufbau und der Villi intestinales im terminalen Ileum und Epitheloidzellgranulome. Dabei können alle Wandschichten des Darms betroffen sein (18).

Es gibt verschiedene Möglichkeiten der Therapie von MC, dazu gehören Steroide, Immunmodulatoren, Biologika und die chirurgische Intervention (18). Laut der Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des MC muss bei der Therapie von MC unterschieden werden, welcher Teil des GIT betroffen ist, und in welchem Stadium der Erkrankung der Patient sich befindet (akuter Schub, Remission etc.) (25).

Insgesamt lässt sich jedoch sagen, dass MC-Patienten im akuten Schub mit systemisch wirkenden Glukokortikoiden (GC) (z.B. Prednison) oder lokal wirksamen GC (z.B. Budesonid) behandelt werden. Bei KI oder auf Patientenwunsch kann man die Therapie mit Budesonid auch durch eine Therapie mit Mesalazin ersetzen. Zur medikamentösen Therapieeskalation bei steroidrefraktärem MC mit mittlerer bis hoher KA ist eine immunsuppressive Therapie mit einem TNF- $\alpha$ -Antagonisten (z.B. Infliximab) in Kombination mit oder ohne AZA oder 6-Mercaptopurin (6-MCP) in Erwägung zu ziehen. Ob eine chirurgische Intervention, z.B. im Sinne einer Resektion von betroffenen Darmabschnitten als Therapieoption in Frage kommt, sollte abgewogen werden. Langfristig eignen sich der Einsatz von systemischen GC oder Budesonid nicht zum Remissionserhalt. Stattdessen empfiehlt sich die Therapie mit AZA bzw. 6-MCP, Methotrexat (MTX) oder Anti-TNF- $\alpha$ -AK zum Remissionserhalt u.a. für folgende Patienten: Patienten mit steroidrefraktärem Verlauf, steroidabhängigem Verlauf, kompliziertem Verlauf in der Vergangenheit (Operationen, penetrierendes Verhalten), ausgedehntem Dünndarmbefall, symptomatischen Fisteln, schweren oder häufigen Schüben ( $\geq 2$  / Jahr), hoher entzündlicher Aktivität oder tiefen Ulcera. Eine Entscheidung über die Dauer der remissionserhaltenen Therapie sollte man abhängig vom Krankheitsverlauf und möglichen Risiken von Langzeitnebenwirkungen treffen (25).

Wie die Leitlinien zur Therapie von CU und MC zeigen, reichen die Therapiemöglichkeiten von der breiten, unspezifischen Therapie (z.B. mit systemischen Steroiden) bis hin zur hochspezifischen Biologikatherapie (z.B. mit dem monoklonalen Anti-TNF- $\alpha$ -AK Infliximab) (22,25).



### 1.6. Biologikatherapie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Eines dieser hochspezifischen Biologika, das u.a. zur Therapie von mäßig- bis schwergradig aktivem MC und mittelschwerer bis schwerer aktiver CU zugelassen ist, ist Infliximab. Dabei handelt es sich um einen chimären, human-murinen, monoklonalen AK. Dieser AK besitzt eine hohe Affinität zu TNF- $\alpha$ . Durch seine Bindung an TNF- $\alpha$  verliert dies seine Aktivität. TNF- $\alpha$  spielt eine wichtige Rolle in den Prozessen der Immunantwort (26). Das bedeutet gleichzeitig, dass bei Patienten, die mit Anti-TNF- $\alpha$ -AK therapiert werden, die Immunantwort herabgesetzt sein kann und das Risiko an schweren Infektionen zu erkranken erhöht ist (27). Deshalb sollte man vor der Gabe von Infliximab nicht nur überprüfen, ob der Patient an einer Überempfindlichkeit gegenüber Infliximab oder anderen murinen Proteinen leidet, sondern auch, ob Infektionen, wie z.B. Tuberkulose (TBC), Pneumonie, Sepsis bestehen. Dies geschieht durch Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung durch den behandelnden Arzt. Infliximab wird dann als Infusion mit einer Dosierung von 5mg/kg Körpergewicht (KG) innerhalb von 2 Stunden verabreicht. Die nächsten Infusionen erfolgen zwei und sechs Wochen nach der ersten Infusionsgabe. Weitere Infusionsgaben erfolgen anschließend im achtwöchigen Intervall. Sollte sich in den ersten sechs bis 14 Wochen kein Therapienutzen, im Sinne einer Symptombesserung gezeigt haben, sollte ein Therapiewechsel in Betracht gezogen werden (26).

Ein weiteres Medikament, das zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU und MC zugelassen ist, ist Vedolizumab. Bei Vedolizumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen AK, der selektiv im GIT wirkt. Dabei bindet der AK selektiv an das von den in der Darmwand lokalisierten T-Helfer-Zellen (T<sub>H</sub>-Zellen) exprimierte  $\alpha 4\beta 7$ -Integrin. Mucosal addressin cellular adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) ist ein in den Darmendothelzellen exprimiertes Molekül, das eine wichtige Rolle bei der Einwanderung der T-Zellen in die Darmwand spielt. Durch die Bindung von Vedolizumab an das Integrin der T<sub>H</sub>-Zellen, können diese nicht über MAdCAM-1 in die Darmwand einwandern. Da auch Vedolizumab die Immunantwort herabsetzt, muss mit einem erhöhten Risiko für Infektionen unter der Therapie gerechnet werden. Sollten bereits vor Therapiebeginn schwere Infektionen bestehen, z.B. TBC, Sepsis etc., sollte man von einer Therapie mit Vedolizumab absehen. Wie Infliximab, wird auch Vedolizumab als Infusion

verabreicht, in einer Dosierung von 300 mg. Nach der ersten Infusion erfolgt die Gabe nach zwei und sechs und ab diesem Zeitpunkt im Intervall von acht Wochen (28).

Wie bereits im Titel dieser Arbeit deutlich wird, sollte im Rahmen der sysINFLAME-Studie der Einfluss einer Biologikatherapie auf die Insulinsensitivität bei Patienten mit CED untersucht werden. Diese Therapie wirkt auf die Signalwege von Entzündungsmediatoren, wie z.B. TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1, von denen man vermutet, dass sie einen negativen Effekt auf die Insulinsensitivität haben und somit möglicherweise das Risiko für T2DM und langfristig das CVR erhöhen (29,30).

### 1.7. Glukosetoleranztests

Zur Untersuchung der Insulinsensitivität gibt es verschiedene Möglichkeiten der Testung: oraler Glukosetoleranztest (oGTT), intravenöser Glukosetoleranztest (ivGTT), Glukose-Clamp-Technik, minimal model Glukosetoleranztest (mmOGTT).

#### 1.7.1. Oraler Glukosetoleranztest

In Vorbereitung auf die Durchführung eines oGTT werden die Patienten angewiesen, sich in den letzten drei Tagen vor Testung kohlenhydratreich (200-250 g/Tag) zu ernähren und alle Medikamente, die den Glukosestoffwechsel beeinflussen könnten, vier Tage vor Durchführung des Tests abzusetzen. Durchgeführt wird der Test beim nüchternen Patienten am Morgen und in sitzender Position. Nachdem eine Nüchternblutentnahme erfolgt ist (EDTA, Na-Fluorid), trinkt der Patient eine Glukoselösung mit 75 g Glukose. Eine weitere Blutentnahme (wieder EDTA und Na-Fluorid) wird 120 min nach Trinken der Glukoselösung durchgeführt. Wird bei der Untersuchung von venösem Vollblut zum Zeitpunkt 2 Stunden ein Glukosewert 6,7 - 10,0 mmol/l ermittelt, muss man von einer gestörten Glukosetoleranz ausgehen, bei einem Wert >10,0 mmol/l von einem manifesten Diabetes mellitus (DM). Für Plasmaglukose gelten folgende Werte: gestörte Glukosetoleranz bei 7,8 – 11,1 mmol/l und DM ab Werten von >11,1 mmol/l. Diese Angaben von Konzentration der zu trinkenden Glukosemenge und Grenzwerten für eine gestörte Glukosetoleranz und DM gelten für erwachsene Probanden. Werte für Kinder und Schwangere weichen von diesen ab (23).

### 1.7.2. Intravenöser Glukosetoleranztest

Eine andere Möglichkeit der Testung der Glukosetoleranz ist der ivGTT, der jedoch in der Diagnostik eines DM keine klinische Relevanz hat. Einflussgrößen wie der GIT auf die Glukoseabsorption werden bei diesem Testverfahren nicht berücksichtigt. Es wird so vor allem der Glukoseverbrauch der Muskulatur gemessen. Ähnlich wie beim oGTT sollten sich die Probanden auch bei dem ivGTT in den drei Tagen vor Testdurchführung kohlenhydratreich ernähren. Den Patienten wird eine 20-50%ige Glukoselösung i.v. innerhalb von 2-4 min verabreicht, mit einer Dosierung von 0,33 g oder 0,5 g Glukose pro kg KG. Nach Injektion der Glukoselösung wird über einen Zeitraum von mindestens 60 min alle 10 min der Glukose- und Insulinwert bestimmt. Man unterscheidet die frühe Phase (bis 10 min) von der späten Phase (10-60 min). Hierbei beschreibt die frühe Phase die Insulinsekretion und die späte Phase die Glukoseverwertung. Bei gesunden Patienten liegt die Plasmainsulinkonzentration in den ersten drei Minuten bei  $>100\mu\text{U/ml}$ . Beträgt dieser Wert jedoch  $<50\mu\text{U/ml}$  muss man von einer gestörten Insulinsekretion in der 1. Phase ausgehen. Aus den Ergebnissen des ivGTT lässt sich der Assimilationskoeffizient ( $K\text{-Wert} = 69,3 / t_{1/2}$ ) bestimmen. Bei Werten  $<1$  muss man von einer diabetischen Stoffwechsellage ausgehen, Werte zwischen 1,0 und 1,2 erwartet man bei einer gestörten Glukosetoleranz. Der Normwert für den Assimilationskoeffizienten beträgt 1,2- 2,2 und Werte  $>2,2$  sprechen für eine erhöhte Glukosetoleranz (23).

### 1.7.3. Glukose-Clamp-Technik

Zur Bestimmung der Insulinwirksamkeit kann die Glukose-Clamp-Technik angewandt werden. Dabei werden zwei verschiedene Verfahren voneinander unterschieden: der euglykämische Clamp und der hyperglykämische Clamp. Beim euglykämischen Clamp wird über 120 min kontinuierlich über einen i.v. Zugang Insulin verabreicht um so eine permanente Plasmainsulinkonzentration von 50-100 mU/l zu erreichen. Durch die kontinuierliche Insulininfusion wird die hepatische Glukoseproduktion supprimiert. Durch die simultane Infusion einer Glukoselösung wird der Plasmaglukosespiegel konstant entsprechend des Ausgangswertes gehalten. Parallel wird alle 5 min eine Messung des Glukosespiegels im arteriellen Blut durchgeführt und anhand des gemessenen Wertes die Glukoseinfusionsrate angepasst. Aus den Ergebnissen des Clamp-Tests lässt sich der insulininduzierte Glukoseverbrauch ermitteln, der als Maß für die Insulinsensitivität interpretiert werden kann.

Bei gesunden Probanden würde man nach zwei Stunden mit einem Glukoseverbrauch von 8-12 mg/kg/min rechnen (23,31).

Der hyperglykämische Clamp ist in seiner Durchführung dem euglykämischen Clamp ähnlich. Im Gegensatz zum euglykämischen Clamp wird aber beim hyperglykämischen Clamp so viel Glukose infundiert, bis man einen hyperglykämischen Plasmaglukosewert erreicht hat. Auch hier werden regelmäßige Kontrollen des Glukose- und Insulinspiegels im arteriellen Blut durchgeführt und die Glukoseinfusionsrate so angepasst, dass der Plasmaglukosewert bei einem konstanten Wert im hyperglykämischen Bereich bleibt. Mit Hilfe dieser Technik kann u.a. die Glukosesensitivität bzw. Insulinsekretionskapazität der  $\beta$ -Zellen des Pankreas gemessen werden (23,31).

#### **1.7.4. minimal model Glukosetoleranztest**

Bei dem mmOGTT handelt es sich um einen oralen Glukosetoleranztest. Im Vorfeld sollten sich die Probanden 2-3 Tage kohlenhydratreich ernähren und die letzte Mahlzeit 10-16 Stunden vor Testdurchführung zu sich genommen haben. Am Morgen des Tests erscheinen die Probanden nüchtern und es erfolgt die erste Blutentnahme. Nach Trinken der Glukoselösung (75 g Glukose) erfolgen weitere Blutentnahmen nach 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 60 min, 90 min, 120 min, 150 min, 180 min. Aus diesen Blutproben werden die Werte für Glukose, Insulin und C-Peptid bestimmt (32,33). Die genauere Beschreibung der Methode des mmOGTT erfolgt ab Seite 19 im *Abschnitt Material & Methoden, Kapitel 2.3.2. mmOGTT*. Anhand der Auswertung des mmOGTT lassen sich verschiedene Aspekte des Glukose- und Insulin-Stoffwechsels beurteilen. Hierzu gehören u.a. die Insulinsensitivität und die dynamische Insulinsensitivität, sowie der Verlauf der Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Spiegel nach einer Glukosebelastung (33). Da man mit Hilfe des mmOGTT so viele Aspekte des Glukose- und Insulinstoffwechsels beurteilen kann und die Durchführung im Vergleich zu z.B. der Glukose-Clamp-Technik wenig invasiv und aufwendig ist, wurde zur Beurteilung des Einflusses der Biologikatherapie auf den Insulinstoffwechsel bei Patienten mit CED der mmOGTT durchgeführt.

#### **1.8. Fragestellung und Zielsetzung der Studie**

Vor diesem Hintergrund ergeben sich folgende Fragestellungen:

- Welchen Effekt hat die Biologikatherapie auf die Krankheitsaktivität der Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung?
- Hat die Biologikatherapie bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen einen Einfluss auf die Insulinsensitivität? Wenn ja, gibt es dabei Unterschiede zwischen den Patienten, die eine Therapie mit Infliximab erhielten und denjenigen, die mit Vedolizumab behandelt wurden?
- Gibt es Unterschiede beim Vergleich der Ergebnisse der mmOGTTs:
  - vor Therapiebeginn zwischen Colitis Ulcerosa-Patienten und Morbus Crohn-Patienten?
  - vor Therapiebeginn zwischen den Patientengruppen, die dann eine Therapie mit Infliximab erhalten und denjenigen, die mit Vedolizumab behandelt werden?
  - vor Therapiebeginn und 14 Wochen nach Therapiebeginn bei Patienten unter Vedolizumab-Therapie?
  - vor Therapiebeginn und 14 Wochen nach Therapiebeginn bei Patienten unter Infliximab-Therapie?
  - nach 14 Wochen zwischen den Patienten mit einer Vedolizumab-Therapie und den Patienten mit einer Infliximab-Therapie?

Ein Ziel der sysINFLAME-Studie war es also herauszufinden, welchen Einfluss die Biologikatherapie auf die Krankheitsaktivität und die Insulinsensitivität bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen hat. Würde die Biologikatherapie mit Vedolizumab oder Infliximab die Entzündungsprozesse und die Insulinsensitivität positiv beeinflussen, könnten damit nicht nur die Symptome der CED verbessert werden, sondern auch das Risiko an Typ 2 Diabetes Mellitus zu erkranken gesenkt werden. Langfristig könnten dadurch möglicherweise das kardiovaskuläre Risiko und die Zahl kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankung verringert werden und damit auch deren Mortalität.

## 2. Material & Methoden

### 2.1 sysINFLAME

Bei der sysINFLAME-Studie handelt es sich um eine monozentrische, longitudinale, prospektive, open-label Beobachtungsstudie. Hintergrund dieser Studie ist es, chronisch-entzündliche Erkrankungen unter dem Aspekt der Systemmedizin zu betrachten, um die Mechanismen der Entstehung und des Verlaufs besser verstehen zu können. Das gesamte Projekt besteht aus zehn Teilgruppen. Im Folgenden geht es hierbei um das Teilprojekt CP7 „Redefinition of Phenotypes“ (Laudes).

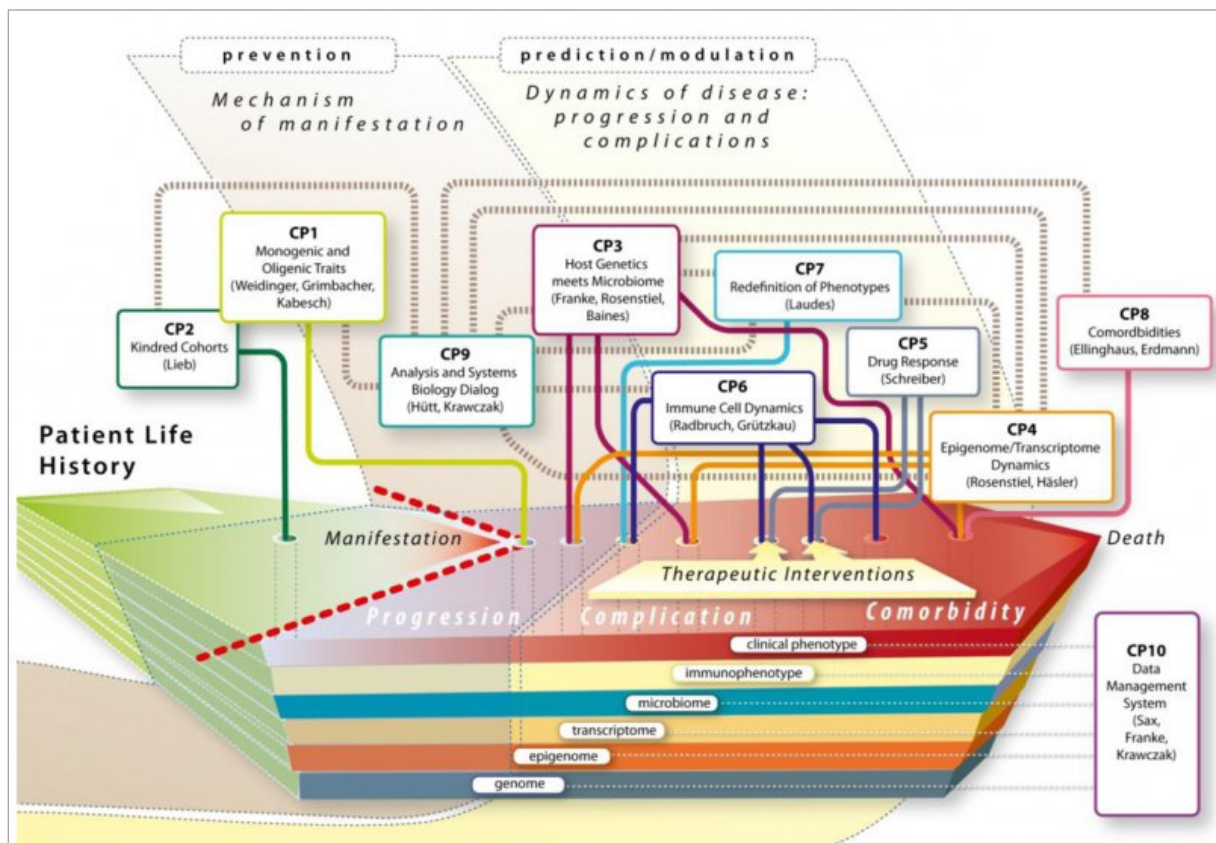


Abbildung 1: sysINFLAME-Studie

### 2.2 Probanden und Rahmenbedingungen der Studie

Nach Genehmigung der sysINFLAME Studie durch die Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (AZ.: A 104/13; siehe Anhang, Seite 52-53) und dem schriftlichen Einverständnis der Patienten, wurden für diese Doktorarbeit insgesamt zwölf Patienten als

Teilnehmer in die Studie eingeschlossen. Die Rekrutierung erfolgte im Rahmen der CED-Sprechstunde im Exzellenzzentrum Entzündungsmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH) Kiel.

Voraussetzungen für den Einschluss in die Studie waren, dass die Patienten sich im Alter zwischen 18 und 80 Jahren befanden, an CU oder MC erkrankt waren und die medizinische Indikation für eine Behandlung mit einem Biologikum bestand. Die Patienten erhielten die Biologikatherapie jedoch auch, wenn sie sich gegen den Einschluss in die sysINFLAME-Studie entschieden, die mit einer Reihe von zusätzlichen Untersuchungen einherging (siehe Abbildung (Abb.) 2: Studienablauf nach sysINFLAME, Seite 18). Für die Durchführung dieser zusätzlichen Untersuchungen erhielten die Patienten eine Aufwandsentschädigung von 150€ je Termin (also 6x 150€) und weitere 100€ nach Abschluss aller Untersuchungen in Woche 14.

### 2.3 Studienablauf

Der Studienzeitraum betrug insgesamt 14 Wochen, in denen die Teilnehmer sowohl die Infusionstherapie mit dem jeweiligen medizinisch indizierten Biologikum (Vedolizumab oder Infliximab) erhielten, als auch eine Reihe von Untersuchungen.

Hierzu gehörte unter anderem die Durchführung eines mmoGTT vor Therapiebeginn und erneut nach 14 Wochen zur Untersuchung des Einflusses der Biologikatherapie auf die Insulinsensitivität.

Weiterhin wurden Blut und Stuhlproben untersucht, Sigmoidoskopien mit Biopsieentnahmen, Lungenfunktionsuntersuchungen, Ultraschall und Leber-MRT durchgeführt und von den Patienten ein ausführlicher Ernährungsfragebogen zu Studienbeginn und nach 14 Wochen ausgefüllt.

Der Studienablauf stellt sich wie folgt in Abbildung 2 „*Studienablauf nach sysINFLAME*“ dar, wobei es in dieser Arbeit vor allem um die Ergebnisse aus den durchgeführten mmoGTTs gehen soll.

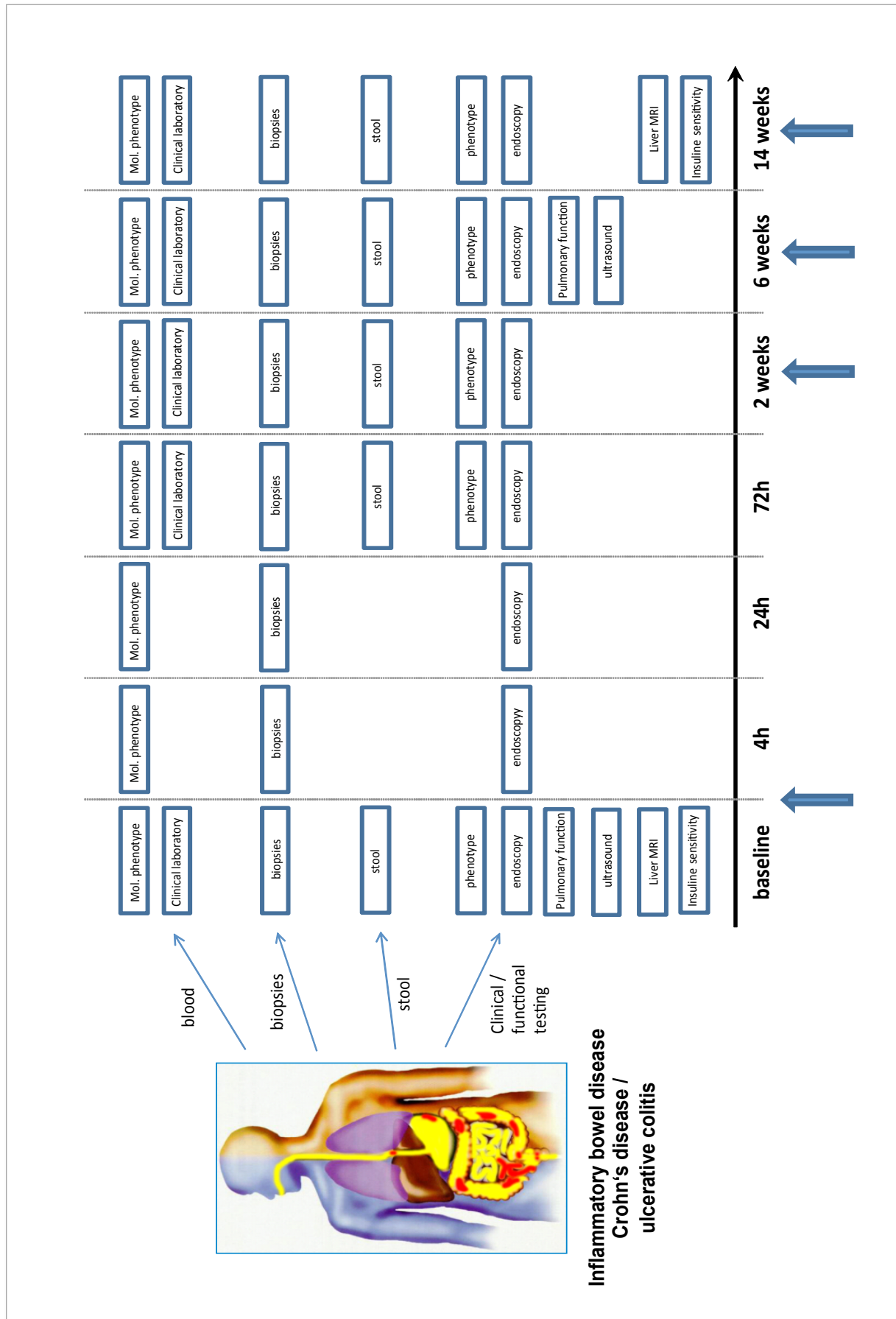


Abbildung 2: Studienablauf nach sysINFLAME, blaue Pfeile= Infusionstherapie mit Vedolizumab / Infliximab



### 2.3.1 Infusionsgabe

Die Infusionstherapie mit Vedolizumab oder Infliximab innerhalb des 14-wöchigen Studienzeitraums erfolgte in insgesamt vier Gaben zu folgenden Zeitpunkten: Woche 0, Woche 2, Woche 6 und Woche 14. Im Anschluss an das 14-wöchige Studienintervall erhielten die Patienten die Infusionstherapie in einem Intervall von 8 Wochen.

Zu jedem Zeitpunkt der Infusionsgabe wurden die Patienten zuvor zu dem behandelnden Gastroenterologen des Exzellenzzentrums Entzündungsmedizin des UKSH Kiel einbestellt, der nach Ausschluss von Infektzeichen und körperlicher Untersuchung diese verordnet hat.

### 2.3.2 minimal model oral glucose tolerance test

Zur Durchführung des mmOGTT zum Zeitpunkt 0 und in Woche 14 wurden die Patienten jeweils am Morgen in das Exzellenzzentrum Entzündungsmedizin des UKSH Kiel einbestellt. Die Aufklärung über die Vorbereitung für den oralen Glukosetoleranztest erfolgte bereits im Vorfeld durch den jeweiligen behandelnden Arzt. Dazu gehörten eine besonders Kohlenhydratreiche Kost und normale körperliche Aktivität in den drei Tagen vor dem mmOGTT. Die letzte Mahlzeit sollte 10-16 Stunden vor Durchführung des Tests eingenommen und danach ausschließlich Wasser getrunken werden (32). Zunächst wurde der Nüchternblutzuckerwert im kapillären Blut mittels Accu- Chek® Inform System bestimmt, um eine Hyperglykämie vor Durchführung des Glukosetoleranztests auszuschließen.

Zur Entnahme des venösen Blutes erhielten die Patienten einen venösen Verweilkatheter in der Ellenbeuge, am Unterarm oder am Handrücken. Die erste Blutentnahme erfolgte im noch nüchternen Zustand der Patienten über den venösen Verweilkatheter mit einer Lithium-Heparin Monovette. Im Anschluss daran tranken die Patienten 300 ml einer Glukoselösung (75g wasserfreie Glukose) innerhalb von maximal fünf Minuten. Ab dem Zeitpunkt, an dem die 300 ml der Glukoselösung ausgetrunken waren, erfolgten weitere Blutentnahmen mit jeweils einer Lithium-Heparin Monovette nach 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 60 min, 90 min, 120 min, 150 min und 180 min. Während dieser 180 min wurden die Patienten dazu angehalten bequem zu sitzen oder zu liegen und körperliche Aktivität möglichst zu vermeiden. Weiterhin sollten sie in diesem Zeitraum nicht essen, trinken oder rauchen (32,33).

Die Analyse der Blutproben erfolgte im Zentrallabor des UKSH Kiel. Von den insgesamt zehn Blutproben wurde jeweils der Glucose-Wert (mmol/l, mg/dl) mittels Glucose-Hexokinase-UV-Test (Hitachi Modular, Roche), der Insulin-Wert (mIU/l) mittels Elektrochemolumineszenz-Immunoassay (Elecsys System 2010, Roche) und der C-Peptid-Wert (µg/l) mittels Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (Cobas 8000 / e 801; Roche) bestimmt (34–36).

## 2.4 Auswertung der mmOGTT- Ergebnisse

Die Auswertung der Rohdaten des mmOGTT erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Doktor Christian Denzer und Herrn Doktor Josef Vogt des Universitätsklinikums Ulm. Hierbei handelte es sich um die Werte für Glukose (mmol/l und mg/dl), Insulin (mIU/l) und C-Peptid (µg/l) zu den Zeitpunkten 0 min, 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 60 min, 90 min, 120 min, 150 min und 180 min, jeweils aus Woche 0 und Woche 14. Die Insulin-Glukose-Daten wurden nach dem Modell von Dalla Man und dem OGTT-Minimal-Model Software Paket (als käufliches Plugin zu dem SAAM2 Paket, vertrieben von Cobelli et al.) ausgewertet.

### 2.4.1 Insulin Sensitivity Index (ISI) nach Matsuda

Bei dem Matsuda-Index handelt es sich um auf den gesamten Körper bezogene Insulin-Sensitivität, die aus den Ergebnissen eines OGTT ermittelt werden kann. Der Matsuda-Index wird wie folgt berechnet (37,38):

$$Matsuda = \frac{10.000}{\sqrt{FPI \cdot PFG \cdot mG \cdot mI}}$$

fasting plasma insulin (FPI)= Insulin Zeitpunkt 0 in mIU/l

fasting plasma glucose (FPG)= Glukose zum Zeitpunkt 0 in mg/dl

Mittlere Glukosemenge (mG)= (G<sub>0</sub>+ G<sub>30</sub>+ G<sub>60</sub>+ G<sub>90</sub>+ G<sub>120</sub>)/ 5 in mg/dl

Mittlere Insulinmenge (mI)= (I<sub>0</sub>+ I<sub>30</sub>+ I<sub>60</sub>+ I<sub>90</sub>+ I<sub>120</sub>)/ 5 in mIU/l

Als Normwert für den Matsuda-Index gilt 6-12, als grenzwertig würde man ihn bei 4-6 einstufen und bei einem Wert von <4 spräche man von einem pathologischen Wert für den Matsuda-Index (38).

### 2.4.2 Berechnung Insulinsensitivität

Die Insulinsensitivität ( $S_I$ ) beschreibt die Effizienz, mit der Insulin die Glukoseaufnahme steigern kann. Damit ist der Insulineffekt auf die Leber und den Glukoseverbrauch gemeint.  $S_I$  lässt sich folgendermaßen berechnen (33):

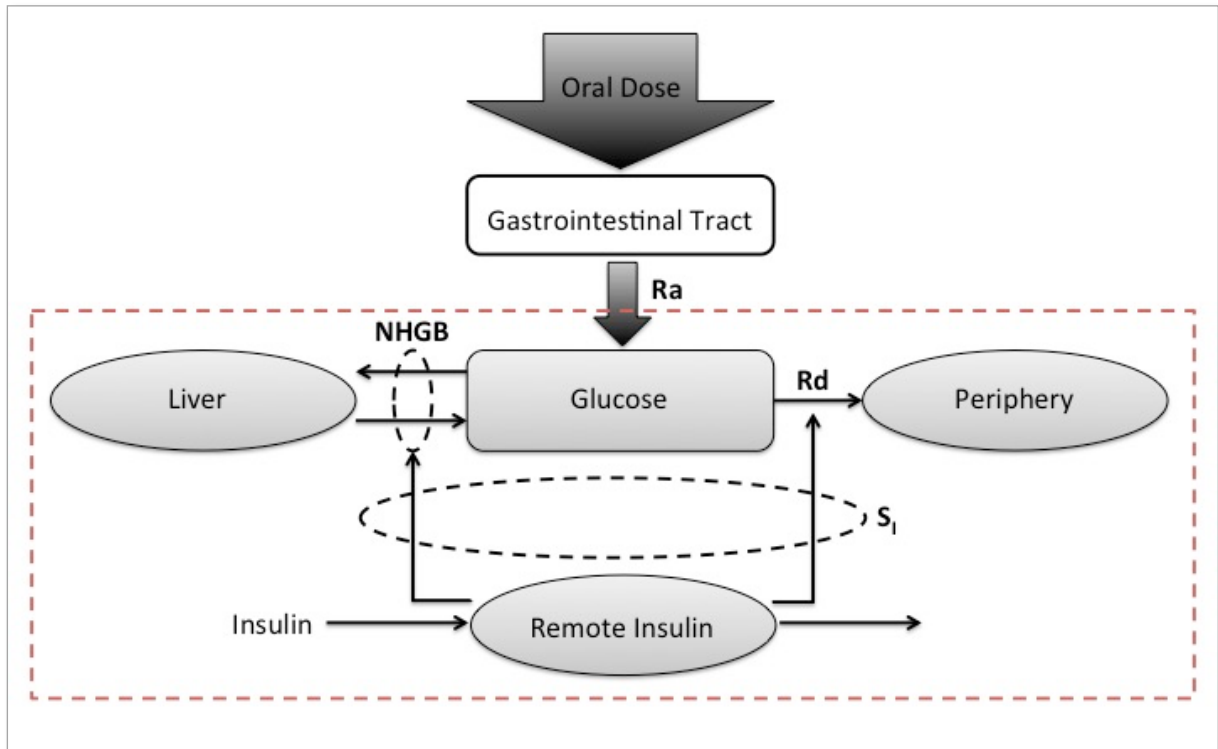
$$S_I = \left( \frac{p_3}{p_2} \right) \cdot V \quad (\text{dl/kg/min per } \mu\text{U/ml})$$

Dieser Wert wurde im Rahmen der Auswertung der Rohdaten in Zusammenarbeit mit Vogt und Denzer nach dem Modell von Dalla Man und dem OGTT-Minimal-Model Software Paket bestimmt (siehe Kapitel 2.4. Auswertung mmoGTT, Seite 20). Dabei stammen die Parameter  $p_3$ ,  $p_2$  und  $V$  aus den zugrundeliegenden Differentialgleichungen hinter dem OGTT-Minimal-Model und können für jeden Patienten bestimmt werden. Hierbei beschreiben  $p_3$  und  $p_2$  die Wirkung des aktuellen Insulinspiegels im Blut auf die intrazelluläre Insulinaktivität und damit auf die Glukoseaufnahme. Ein hoher Wert für  $p_3$  und ein niedriger Wert für  $p_2$  führt dabei zu einer hohen Insulinsensitivität.  $V$  steht für das Verteilungsvolumen pro Einheit Körpergewicht (ml/kg) (33,39).

Die dynamische Insulinsensitivität ( $S_I^D$ ) beinhaltet sowohl die Geschwindigkeit als auch Kapazität der Insulinantwort und man bekommt so ein umfassenderes Bild der Insulinwirkung auf den Glukosehaushalt. Vor allem bei Patienten, die an T2DM leiden oder bei denjenigen, die bereits eine herabgesetzte Insulinsensitivität aufweisen, ist die Insulinantwort nicht nur vermindert, sondern auch zeitlich verzögert (33). Die Parameter  $S_I$  und  $p_2$  wurden wie im vorherigen Abschnitt beschrieben mit Hilfe des OGTT-Minimal-Model Software Pakets bestimmt. Der Wert für  $S_I^D$  wurde dann mit folgender Formel berechnet:

$$S_I^D = S_I \cdot \left( 1 - \frac{1 - e^{-p_2 T}}{p_2 T} \right) \quad (\text{dl/kg/min per } \mu\text{U/ml})$$

Da statt einem IVGTT ein OGTT durchgeführt wurde, musste für die Zeit (T) statt 60 min, 80 min eingesetzt werden (33,40).



**Abbildung 3:** Übersicht mmoGTT umgezeichnet nach „The Oral Minimal Model Method“, Claudio Cobelli et al. (2014) **Ra**= rate of appearance, **Rd**= rate of disappearance, **NHGB**= net hepatic glucose balance, **S<sub>i</sub>**= Insulin sensitivity index. American Diabetes Association The Oral Minimal Model Method, American Diabetes Association, 2014. Copyright and all rights reserved. Material from this publication has been used with the permission of American Diabetes Association.

### 2.4.3 Berechnung des Homeostasis Model Assessment-Index (HOMA-Index)

Bei dem HOMA-Index handelt es sich um einen Wert, der Auskunft über die IR gibt. Der HOMA-Index lässt sich mit der Formel

$$HOMA = \frac{FPI \cdot FPG}{22,5}$$

fasting plasma insulin (FPI)= Insulin Zeitpunkt 0) in µU/ml

fasting plasma glucose (FPG)= Glukose zum Zeitpunkt 0 in mmol/l

berechnen. Bei den Werten für Glukose und Insulin handelt es sich hierbei um Nüchternwerte (23).

Bei einem HOMA-Index von  $<1$  spricht man von einem Normalbefund. Ein Wert von  $>2$  kann ein Hinweis auf eine IR sein, ab einem Wert  $>2,5$  ist eine IR wahrscheinlich und bei einem HOMA-Index  $>5$  spricht man von einer IR, wie man sie von einem T2DM kennt (41).

## 2.5 Krankheitsaktivität

Die KA der Patienten wurde vor Therapiebeginn und nach Woche 14 im Rahmen der CED-Sprechstunde erhoben. Ermittelt wurde diese bei Patienten mit MC mit Hilfe des HBI und bei CU-Patienten mittels Mayo-Score.

Der HBI wird zur Ermittlung der KA bei Patienten mit MC aus folgenden Angaben ermittelt:

- Allgemeinbefinden (0= gut, 1= beeinträchtigt, 2= schlecht, 3= sehr schlecht, 4= unerträglich)
- Abdominelle Schmerzen (0= keine, 1= leicht, 2= mittel, 3= stark)
- Stuhlfrequenz ungeformter Stuhlgänge pro Tag (jeweils ein Punkt)
- Abdominelle Resistenzen (0= nein, 1= fraglich, 2= sicher, 3= sicher und schmerzhaft)
- Komplikationen bzw. extraintestinale Manifestationen, z.B. Arthralgien, Uveitis, Erythema nodosum, Abszess (jeweils ein Punkt pro Komplikation)

Dabei sollen die Patienten das Allgemeinbefinden, die abdominalen Schmerzen und die Stuhlfrequenz des Vortags beurteilen. Die Punkte aus allen fünf Kategorien werden zu einem Gesamtscore addiert (24).

Der Mayo-Score zur Beurteilung der KA bei Patienten mit CU ergibt sich aus folgenden Angaben:

- Stuhlfrequenz pro Tag (0= normal, 1= 1-2 Stühle, 2= 3-4 Stühle, 3=  $> 4$  Stühle)
- Rektaler Blutabgang (0= kein Blut, 1= Blutstreifen bei weniger als 50% der Stühle, 2= meistens deutliche Blutbeimengung, 3= rektaler Blutabgang auch ohne Stuhl)
- Endoskopischer Befund (0= normaler Befund oder inaktive Erkrankung, 1= milde Colitis, 2= moderate Colitis, 3= schwere Colitis)
- Globale Beurteilung des Arztes (0= normal, 1= milde Erkrankung, 2= moderate Erkrankung, 3= schwere Erkrankung)

Wie beim HBI werden auch beim Mayo-Score die Punkte aus allen Unterpunkten zu einem Gesamtwert zusammenaddiert (20,24).

Aufgrund der niedrigen Patientenzahl wurden bei der Auswertung der Daten keine separaten Analysen der KA der Patienten mit MC und der Patienten mit CU durchgeführt, sondern beide Gruppen zu einer Gesamtpatientengruppe zusammengefasst. Obwohl es sich um zwei unterschiedliche Scores handelt, bewegen sich beide in einer Größenordnung von ca. 0-10 Punkten.

## 2.6 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der SPSS Software (V. 22, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Bei Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff Test zeigte sich, dass die Daten keine Normalverteilung aufwiesen, weshalb non-parametrische Testverfahren gewählt wurden.

Unterschiede der Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Werte zu den Messzeitpunkten 0 min, 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 60 min, 90 min, 120 min, 150 min und 180 min zwischen Patienten unter Infliximab-Therapie und unter Vedolizumab-Therapie, bzw. zwischen Patienten mit MC und CU zum selben Testzeitpunkt (Woche 0 oder Woche 14) wurden mit dem Wilcoxon-Rangsummen-Test / Mann-Whitney-U-Test analysiert. Bei der Testung zwischen den Zeitpunkten Woche 0 und Woche 14 innerhalb einer Gruppe (Infliximab-Patienten bzw. Vedolizumab-Patienten) kam der Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest zum Einsatz.

Die Unterschiede der Werte für Matsuda-Index,  $S_I$ ,  $S_I^D$ , KA und CRP in Abhängigkeit vom Testzeitpunkt (Woche 0 vs. (versus) Woche 14) innerhalb einer Gruppe (Infliximab-Patienten bzw. Vedolizumab-Patienten) wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest analysiert. Bei der Abhängigkeit von der Therapie (Infliximab vs. Vedolizumab) oder Erkrankung (MC vs. CU) zum selben Testzeitpunkt (Woche 0 oder Woche 14), wurde mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummen-Test/ Mann-Whitney-U-Test analysiert.

Ergebnisse wurden als statistisch signifikant gewertet, wenn der p-Wert <0,05 war.

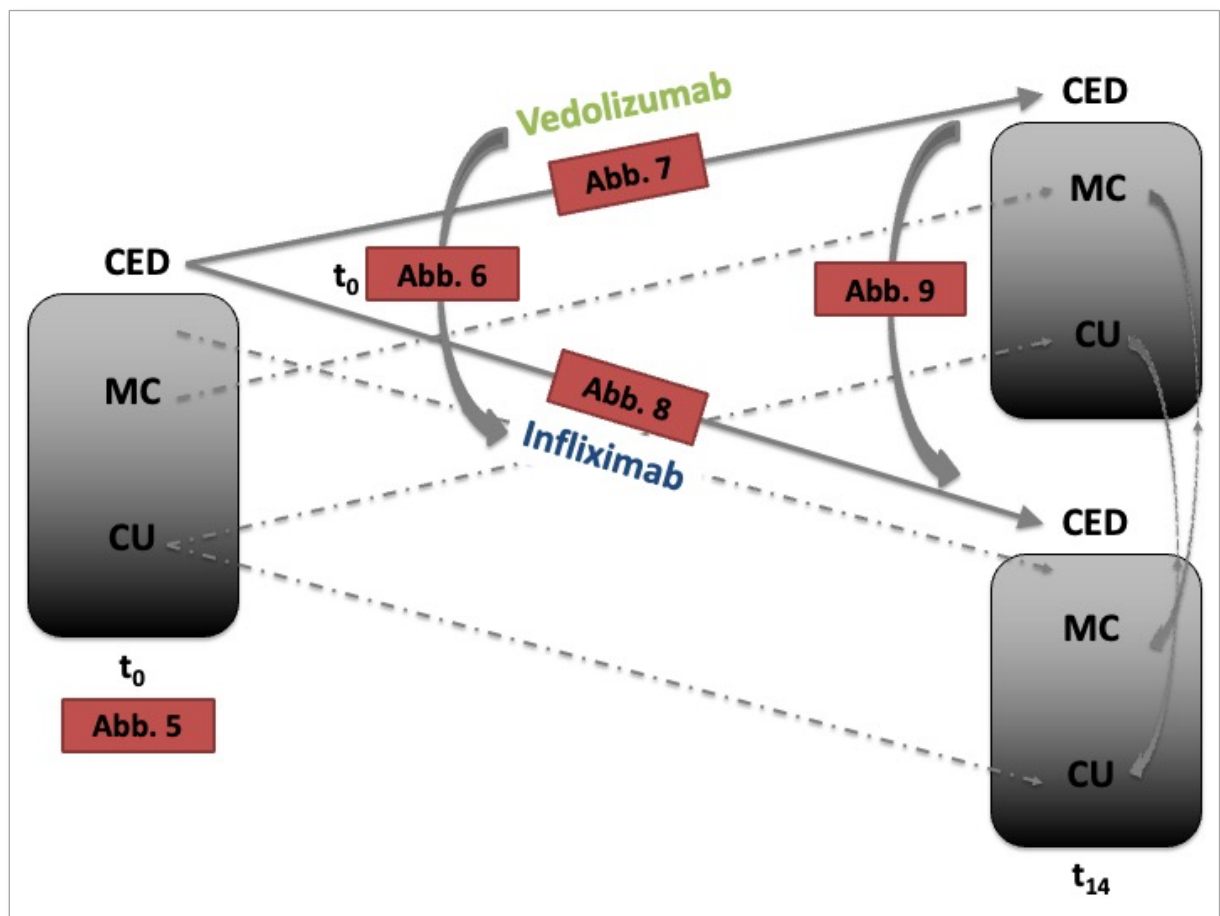
### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden zwölf Patienten für diese Doktorarbeit in die sysINFLAME-Studie eingeschlossen. Von diesen zwölf Patienten im Alter von 23-65 Jahren waren zehn Patienten weiblich und zwei Patienten männlich. Sechs der zwölf Patienten erhielten im Rahmen der Studie eine Infusionstherapie mit Vedolizumab ( 0 Männer, 6 Frauen, 3 CU, 3 MC) und die anderen sechs Patienten erhielten eine Infusionstherapie mit Infliximab ( 2 Männer, 4 Frauen, 3 CU, 3 MC). Im Verlauf des 14-wöchigen Studienintervalls sind keine Teilnehmer vorzeitig aus der Studie ausgeschieden.

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	Diagnose	Therapie
12	42	w	CU	Infliximab
13	40	w	MC	Infliximab
14	38	w	MC	Infliximab
16	65	m	MC	Infliximab
23	27	m	CU	Infliximab
29	49	w	CU	Infliximab
5	58	w	CU	Vedolizumab
25	23	w	MC	Vedolizumab
26	23	w	MC	Vedolizumab
32	46	w	CU	Vedolizumab
33	31	w	CU	Vedolizumab
36	36	w	MC	Vedolizumab

**Tabelle 1: Patientencharakteristika**, m= männlich, w= weiblich, CU= Colitis Ulcerosa, MC= Morbus Crohn.

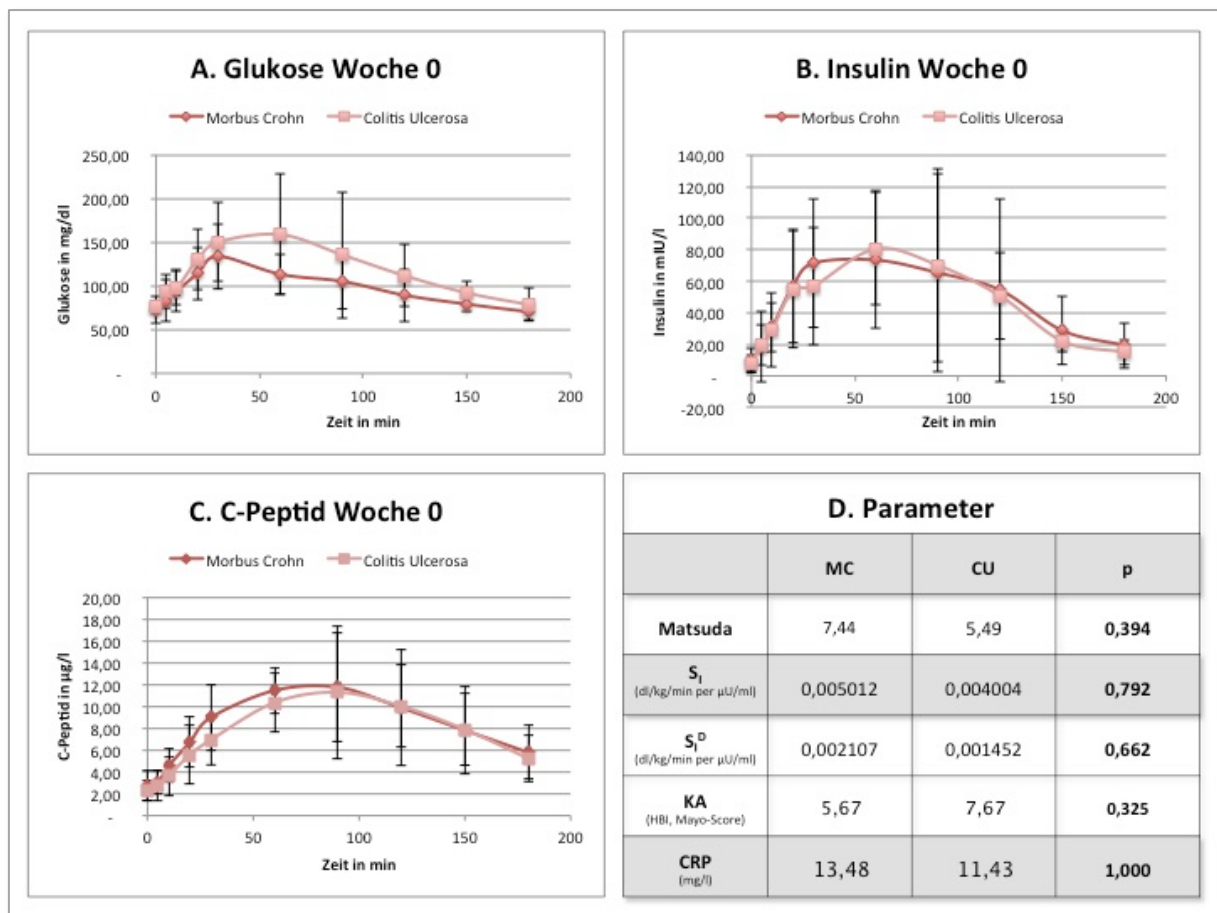


**Abbildung 4: Übersicht der Abb. 5 bis 9,** CED= chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, CU= Colitis Ulcerosa, MC= Morbus Crohn, t<sub>0</sub>= Woche 0, t<sub>14</sub>= Woche 14.

### 3.2 Vergleich zwischen Patienten mit Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa vor Therapiebeginn

Beim Vergleich der Werte für Glukose, Insulin und C-Peptid im Verlauf des mmoGTT vor Therapiebeginn zwischen der Patientengruppe, die an MC erkrankt waren und denjenigen Patienten, die unter CU litten, konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (siehe Anhang Tabelle A1- A3, Seite 54-55). Zu sehen sind diese Ergebnisse in Abbildung 5 (A), (B) und (C) auf Seite 27. Ebenfalls zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen MC- und CU-Patienten in Woche 0 in Bezug auf den Matsuda-Index,  $S_I$ ,  $S_I^D$ , KA und das CRP (Abbildung 5 (D), Seite 27).





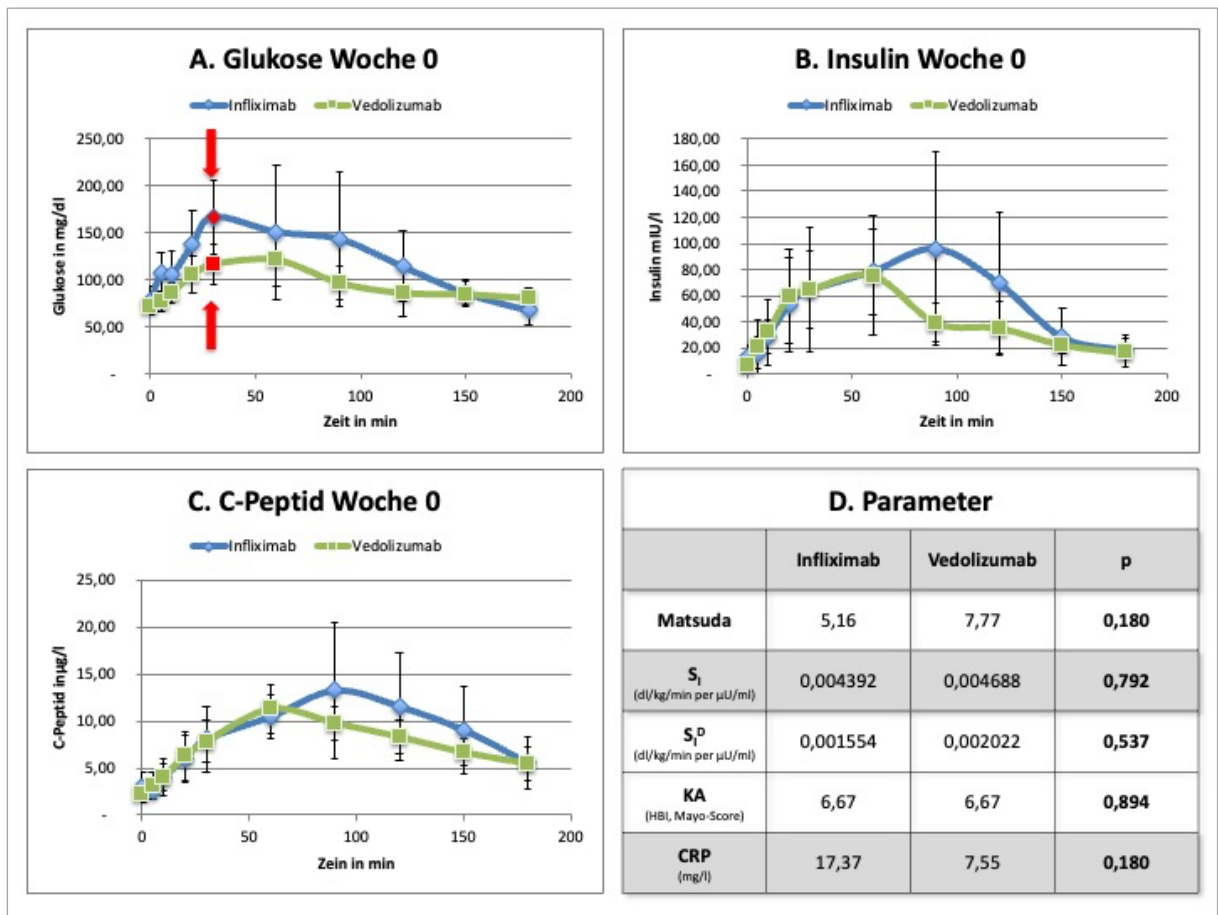
**Abbildung 5: Vergleich zwischen Patienten mit Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa vor Therapiebeginn (A)** Vergleich der Glukosewerte im Verlauf des mmOGTT zwischen Patienten mit Morbus Crohn und Patienten mit Colitis Ulcerosa vor Therapiebeginn **(B)** Vergleich der Insulinwerte im Verlauf des mmOGTT zwischen Patienten mit Morbus Crohn und Patienten mit Colitis Ulcerosa vor Therapiebeginn **(C)** Vergleich der C-Peptidwerte im Verlauf des mmOGTT zwischen Patienten mit Morbus Crohn und Patienten mit Colitis Ulcerosa vor Therapiebeginn **(D)** Vergleich von Matsuda-Index,  $S_I$ ,  $S_I^D$ , KA, CRP zwischen Patienten mit Morbus Crohn und Patienten mit Colitis Ulcerosa vor Therapiebeginn. Fehlerbalken +/- eine Standardabweichung (SD).

### 3.3 Vergleich zwischen Patienten der Gruppe Infliximab und der Gruppe Vedolizumab vor Therapiebeginn

Beim Vergleich der Werte für Glukose im Verlauf des mmoGTT vor Therapiebeginn zwischen der Patientengruppe, die eine Therapie mit Infliximab und denjenigen, die eine Therapie mit Vedolizumab erhalten sollten, zeigten sich signifikant höhere Glukosewerte bei 30min bei den Patienten der Gruppe Infliximab (Glukose 30 min = 167,33 mg/dl), als bei den Patienten der Gruppe Vedolizumab (Glukose 30 min= 116,67 mg/dl;  $p(30\text{min}) = 0,009$ ) (siehe Abbildung 6 (A) Seite 29 und Anhang Tabelle A4, Seite 56).

Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf Insulin und C-Peptid (siehe Anhang A5-A6, Seite 56-57). Zu sehen sind diese Ergebnisse in Abbildung 6 (B) und (C).

Ebenfalls zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen in Woche 0 in Bezug auf den Matsuda-Index,  $S_I$ ,  $S_I^D$ , KA und das CRP (Abbildung 6 (D), Seite 29).

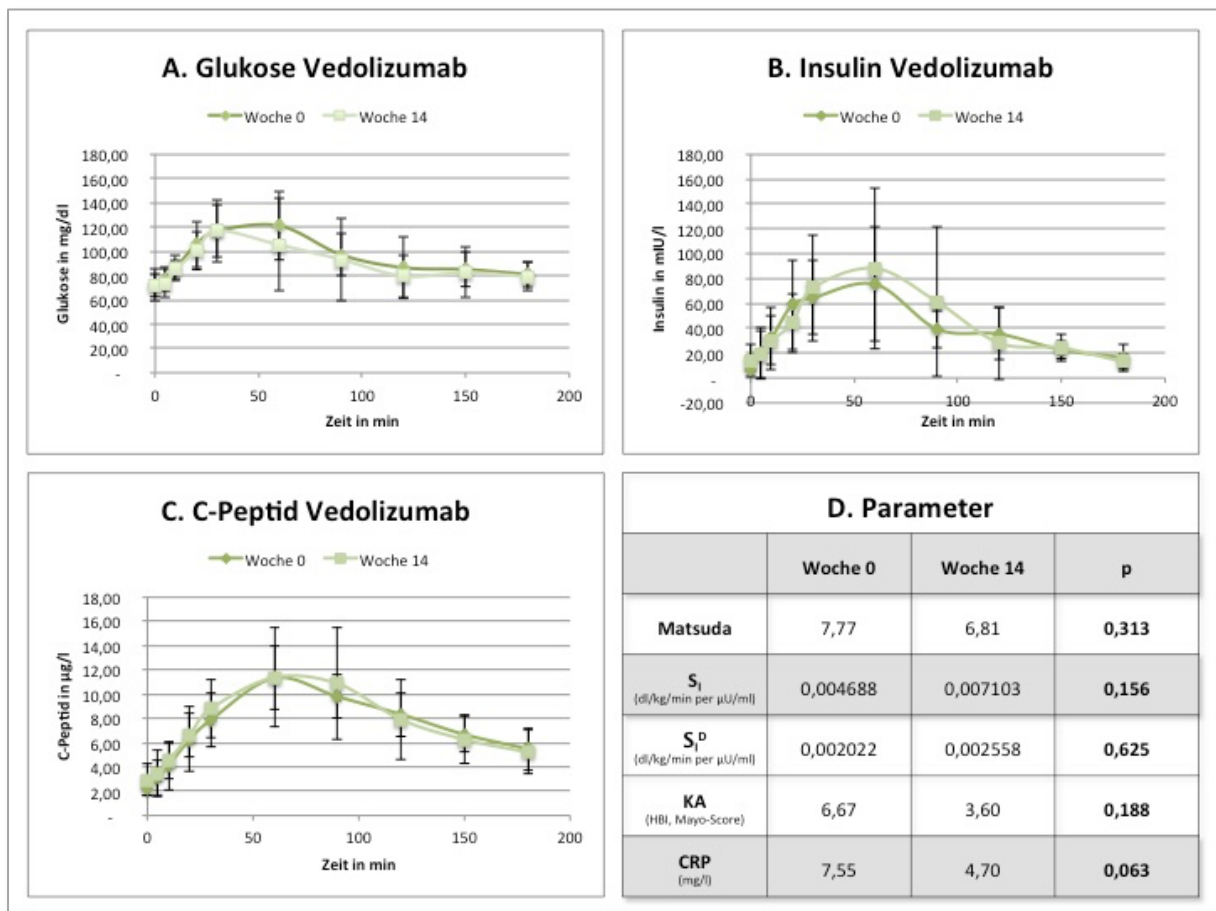


**Abbildung 6: Vergleich zwischen Patienten mit geplanter Infliximabtherapie und geplanter Vedolizumabtherapie zum Zeitpunkt  $t_0$**  (A) Vergleich der Glukosewerte im Verlauf des mmOGTT in Woche 0 zwischen Patienten der Gruppe Infliximabtherapie und Vedolizumabtherapie. Signifikant höhere Glukosewerte zeigten sich zum Zeitpunkt 30 min (rote Markierungen) bei den Patienten der Gruppe Infliximabtherapie im Vergleich zu den Patienten der Gruppe Vedolizumabtherapie ( $p(30\text{min})= 0,009$ ) (B) Vergleich der Insulinwerte im Verlauf des mmOGTT in Woche 0 zwischen Patienten der Gruppe Infliximabtherapie und der Gruppe Vedolizumabtherapie (C) Vergleich der C-Peptidwerte im Verlauf des mmOGTT in Woche 0 zwischen Patienten der Gruppe Infliximabtherapie und der Gruppe Vedolizumabtherapie (D) Vergleich von Matsuda-Index,  $S_I$ ,  $S_I^D$ , KA, CRP zwischen Patienten der Gruppe Infliximabtherapie und der Gruppe Vedolizumabtherapie in Woche 0. Fehlerbalken +/- eine SD. Rote Markierung= Signifikanzwert  $p<0,05$ .

### 3.4 Vergleich zwischen $t_0$ und $t_{14}$ der Patienten unter Therapie mit Vedolizumab

In Abbildung 7 (A), (B) und (C) ist der Verlauf der Glukosespiegel, Insulinspiegel und C-Peptidspiegel während des mmOGTT dargestellt. Verglichen wurden hier die Ergebnisse aus dem mmOGTT aus Woche 0 mit den Werten des mmOGTT der Woche 14 bei Patienten unter Vedolizumabtherapie. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Anhang Tabelle A7-A9, Seite 57-58). Auch im Bezug auf den Matsuda-Index,  $S_I$ ,  $S_I^D$  und das CRP konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden (siehe Abbildung 7 (D)).

Eine signifikante Abnahme der KA über das Intervall von 14 Wochen fand sich in der Gesamtgruppe aller Patienten unter Biologikatherapie (Vedolizumab-Patienten + Infliximab-Patienten,  $n=12$ ) ( $p=0,013$ ).



**Abbildung 7: Vergleich zwischen  $t_0$  und  $t_{14}$  der Patienten unter Therapie mit Vedolizumab** (A) Vergleich der Glukosewerte im Verlauf des mmOGTT bei Patienten unter Vedolizumabtherapie zwischen Woche 0 und Woche 14 (B) Vergleich der Insulinwerte im Verlauf des mmOGTT bei Patienten unter Vedolizumabtherapie zwischen Woche 0 und Woche 14 (C) Vergleich der C-Peptidwerte im Verlauf des mmOGTT bei Patienten unter Vedolizumabtherapie zwischen Woche 0 und Woche 14 (D) Vergleich von Matsuda-Index,  $S_I$ ,  $S_I^D$ , KA, CRP bei Patienten unter Vedolizumabtherapie zwischen Woche 0 und Woche 14. Fehlerbalken +/- eine SD.

### 3.5 Vergleich zwischen $t_0$ und $t_{14}$ der Patienten unter Therapie mit Infliximab

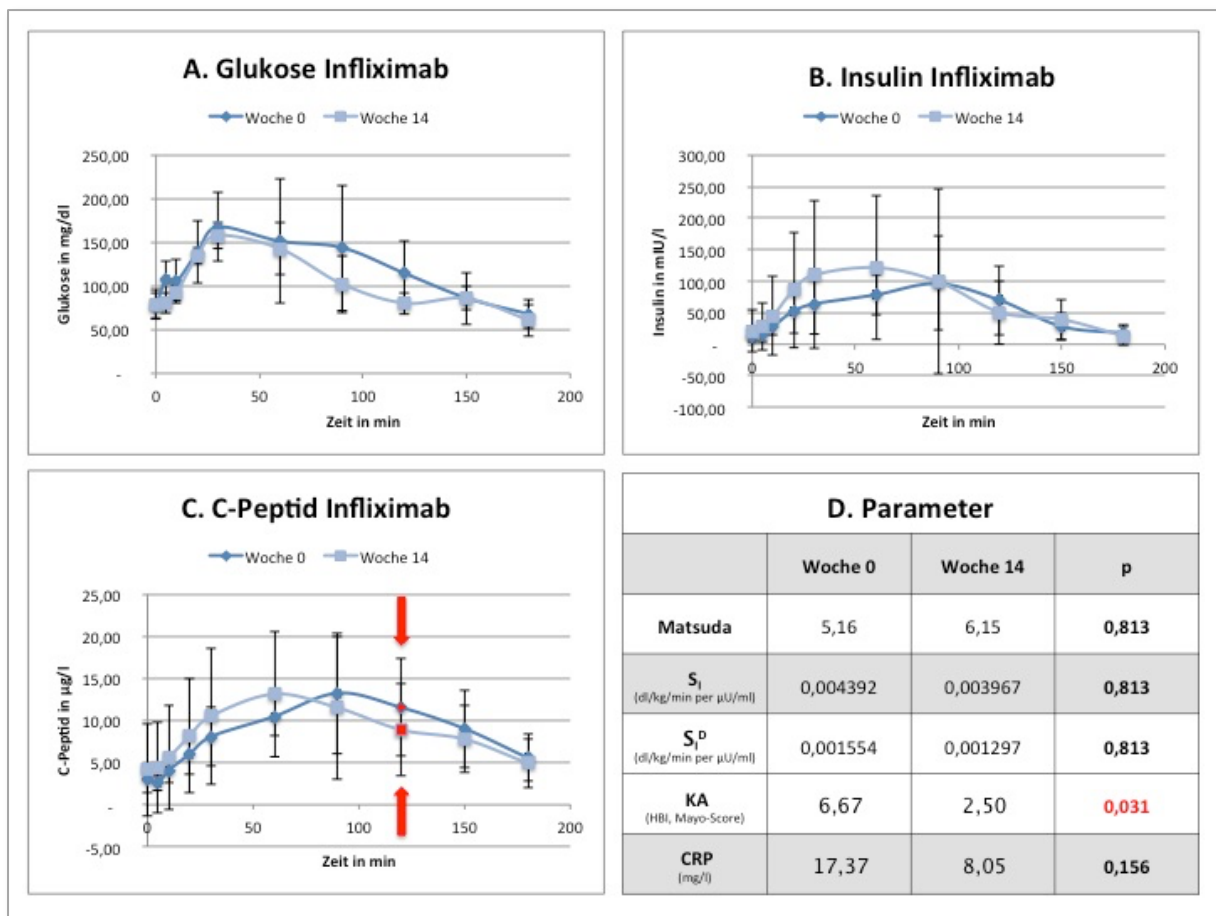
Beim Vergleich der Glukose- und Insulinwerte des mmOGTT aus Woche 0 mit denen aus dem mmOGTT der Woche 14 innerhalb der Patientengruppe, die mit Infliximab therapiert wurden, konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Abbildung 8 (A) und (B), Seite 32) (siehe Anhang Tabelle A10-11, Seite 59).

Betrachtet man die Werte der C-Peptidspiegel des mmOGTT aus Woche 0 und vergleicht sie mit denen aus Woche 14, so zeigt sich ein signifikant höherer Wert des C-Peptids in Woche 0 zum Zeitpunkt 120 min des mmOGTT, als zum Zeitpunkt 120 min des mmOGTT in Woche 14 (Abbildung 8 (C), Seite 32, rote Markierung). Zu diesem Zeitpunkt lag der Wert in Woche 0 bei 11,55  $\mu\text{g/l}$  und in Woche 14 bei 8,99  $\mu\text{g/l}$  ( $p=0,031$ ) (siehe Anhang Tabelle A12, Seite 60).

Keine signifikanten Unterschiede zwischen Woche 0 und Woche 14 bei Patienten unter Infliximabtherapie konnten in Bezug auf den Matsuda-Index,  $S_I$ ,  $S_I^D$  und das CRP ermittelt werden (Abbildung 8 (D), Seite 32).

Eine signifikante Abnahme der KA zeigte sich unter Infliximabtherapie über das Intervall von 14 Wochen ( $p=0,031$ ) (Abbildung 8 (D), Seite 32).

Außerdem wurde eine signifikante Abnahme der KA über das Intervall von 14 Wochen in der Gesamtgruppe aller Patienten unter Biologikatherapie (Vedolizumab-Patienten + Infliximab-Patienten,  $n=12$ ) ( $p=0,013$ ) gezeigt.



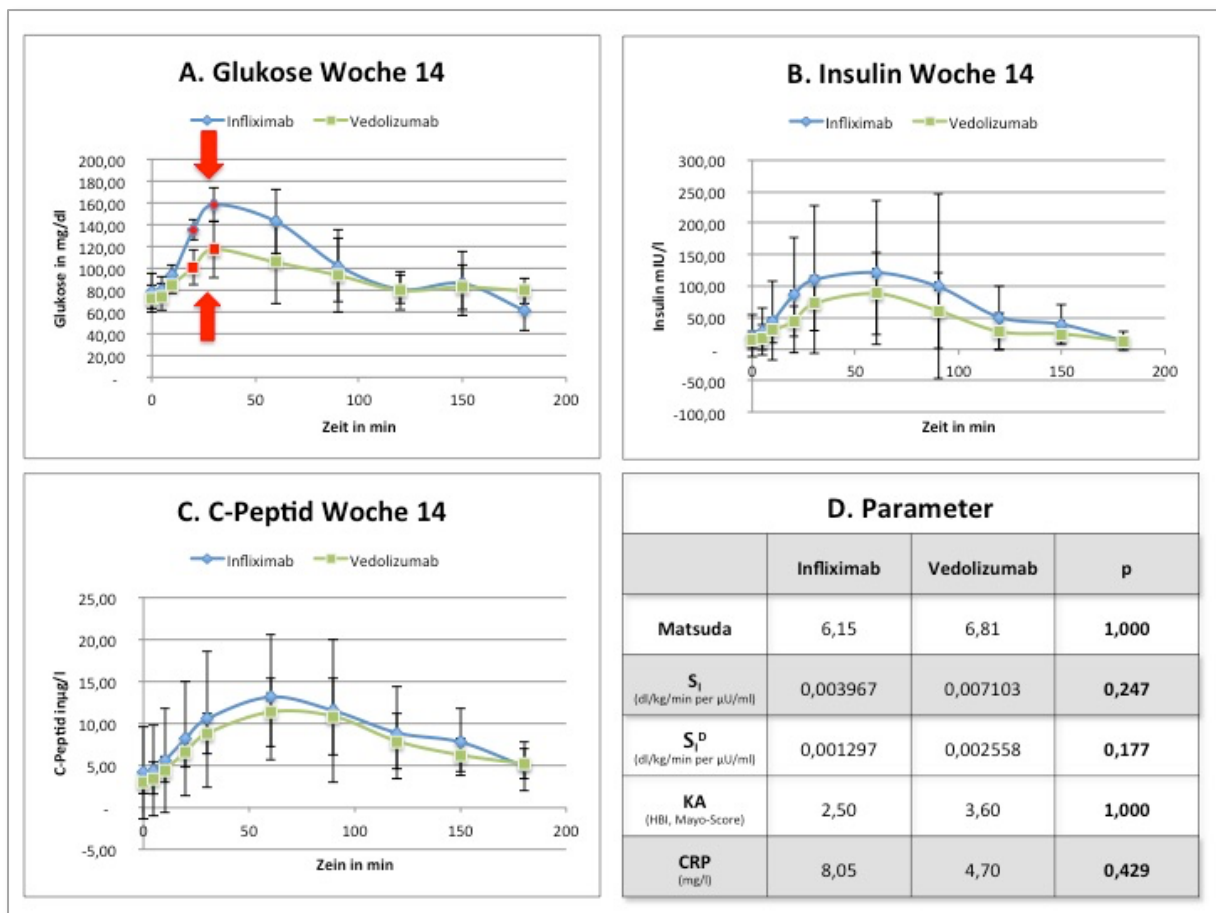
**Abbildung 8: Vergleich zwischen  $t_0$  und  $t_{14}$  der Patienten unter Therapie mit Infiximab (A)** Vergleich der Glukosewerte im Verlauf des mmOGTT bei Patienten unter Infiximabtherapie zwischen Woche 0 und Woche 14 **(B)** Vergleich der Insulinwerte im Verlauf des mmOGTT bei Patienten unter Infiximabtherapie zwischen Woche 0 und Woche 14 **(C)** Vergleich der C-Peptidwerte im Verlauf des mmOGTT bei Patienten unter Infiximabtherapie zwischen Woche 0 und Woche 14. Dabei war der Wert zum Zeitpunkt 120 min (rote Markierung) signifikant höher in Woche 0, als in Woche 14 ( 11,55 µg/l >8,99 µg/l) (**p= 0,031**) **(D)** Vergleich von Matsuda-Index,  $S_I$ ,  $S_I^p$ , KA, CRP bei Patienten unter Infiximabtherapie zwischen Woche 0 und Woche 14. Fehlerbalken +/- eine SD. Rote Markierung= Signifikanzwert  $p < 0,05$ .

### 3.6 Vergleich zwischen Patienten unter Infliximabtherapie und unter Vedolizumabtherapie zum Zeitpunkt $t_{14}$

Es konnten signifikante Unterschiede der Glukosewerte während des mmOGTT in Woche 14, zwischen Patienten unter Infliximabtherapie und Patienten, die mit Vedolizumab therapiert wurden, aufgezeigt werden (Abbildung 9 (A), Seite 34). Dabei handelte es sich um die Zeitpunkte 20 min und 30 min, in denen der Glukosewert bei den mit Infliximab therapierten Patienten signifikant höher war (Glukose 20 min= 134,50 mg/dl, Glukose 30 min= 157,83 mg/dl), als bei denjenigen, die unter Vedolizumabtherapie (Glukose 20 min= 100,33 mg/dl, Glukose 30 min= 117,00 mg/dl) standen ( $p(20 \text{ min})= 0,002$ ;  $p(30 \text{ min})= 0,009$ ) (siehe Anhang Tabelle A13, Seite 60).

Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich hingegen bei den Werten für Insulin und C-Peptid des mmOGTT zwischen Patienten unter Vedolizumabtherapie und denjenigen unter Infliximabtherapie in Woche 14 (siehe Abbildung 9 (B) und (C), Seite 34) (siehe Anhang Tabellen A14 und A15, Seite 61).

Keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten, die mit Infliximab behandelt wurden und denjenigen die Vedolizumab erhielten, konnten in Woche 14 in Bezug auf den Matsuda-Index,  $S_I$ ,  $S_I^D$  die KA oder das CRP gezeigt werden (siehe Abbildung 9 (D), Seite 34).



**Abbildung 9: Vergleich zwischen Patienten unter Infliximabtherapie und unter Vedolizumabtherapie zum Zeitpunkt  $t_{14}$**  (A) Vergleich der Glukosewerte im Verlauf des mmOGTT in Woche 14 zwischen Patienten unter Infliximabtherapie und Vedolizumabtherapie. Signifikant höhere Glukosewerte zeigten sich zu den Zeitpunkten 20 min, 30 min (rote Markierungen) bei den Patienten unter Infliximabtherapie im Vergleich zu Patienten unter Vedolizumabtherapie ( $p(20min)= 0,002$ ;  $p(30min)= 0,009$ ) (B) Vergleich der Insulinwerte im Verlauf des mmOGTT in Woche 14 zwischen Patienten unter Infliximabtherapie und Vedolizumabtherapie (C) Vergleich der C-Peptidwerte im Verlauf des mmOGTT in Woche 14 zwischen Patienten unter Infliximabtherapie und Vedolizumabtherapie (D) Vergleich von Matsuda-Index,  $S_I$ ,  $S_I^D$ , KA, CRP zwischen Patienten unter Infliximabtherapie und Vedolizumabtherapie in Woche 14. Fehlerbalken +/- eine SD. Rote Markierung= Signifikanzwert  $p<0,05$ .



### 3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Hauptergebnisse der durchgeführten Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Vor Therapiebeginn zeigte sich ein signifikant höherer Wert für Glukose zum Zeitpunkt 30 min bei den Patienten der Gruppe, die eine Therapie mit Infliximab erhalten sollten, als bei denjenigen, die eine Vedolizumab-Therapie erhalten sollten ( $p=0,009$ ).

Bei Patienten mit CED unter Biologikatherapie (Vedolizumab-Patienten + Infliximab-Patienten,  $n=12$ ) nahm die KA über den Studienzeitraum von 14 Wochen signifikant ab ( $p=0,013$ ). Ebenfalls eine signifikante Abnahme der KA zeigte sich in der Gruppe der Patienten unter Infliximabtherapie über den Zeitraum von 14 Wochen ( $p=0,031$ ).

Mit Hilfe des mmOGTT bei Patienten unter Infliximabtherapie konnte gezeigt werden, dass zum Zeitpunkt 120 min des mmOGTT der Wert des C-Peptids in Woche 0 signifikant höher war, als zum Zeitpunkt 120 min in Woche 14 ( $p=0,031$ ).

In Bezug auf den Matsuda-Index,  $S_I$ ,  $S_I^D$  und das CRP wurde keine signifikante Besserung über die Zeit von 14 Wochen festgestellt - weder insgesamt, noch für die Patientengruppe unter Infliximabtherapie oder für diejenigen, die Vedolizumab erhielten. Allerdings zeigte sich auch keine signifikante Verschlechterung dieser Werte unter der Biologikatherapie.

Signifikant höhere Werte für Glukose in Woche 14 zeigten sich zum Zeitpunkt 20 min ( $p=0,002$ ) und 30 min ( $p=0,009$ ) des mmOGTT bei Patienten unter Infliximabtherapie, im Vergleich zu denen unter Vedolizumabtherapie.

## 4. Diskussion

Aufgrund steigender Prävalenz und Inzidenz der CED haben diese und ihre Therapiemöglichkeiten in den vergangenen Jahren an Bedeutung gewonnen (17). Eine Möglichkeit der Therapie von CU und MC ist die mit hochspezifischen Biologika, die längst Teil der aktuellen Leitlinien sind und häufig eingesetzt werden (22,25). Eines der Ziele der sysINFLAME-Studie war es, nicht nur den Effekt einer solchen Biologika-Therapie mit Infliximab oder Vedolizumab auf die KA (HBI, Mayo-Score) zu untersuchen, sondern auch, ob diese einen positiven Einfluss auf die Insulinsensitivität hat und so das Risiko an T2DM zu erkranken senkt und somit auch langfristig das CVR.

### **Diskussion der Methoden:**

Zur Untersuchung des Einflusses einer Biologikatherapie auf die Insulinsensitivität wurde vor Therapiebeginn und nach 14 Wochen Therapie ein mmOGTT durchgeführt. Vorteil dieser Methode ist, dass die Untersuchung der Insulinsensitivität wenig invasiv und einfach in der Durchführung ist. Weiterhin gibt der Test nicht nur Auskunft über die Gesamtinsulinsensitivität, sondern u.a. auch über die dynamische Insulinsensitivität und zeigt den Verlauf der Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Spiegel über den Testzeitraum von 180 min. Im Vergleich dazu sind andere Testverfahren, wie z.B. der ivGTT und die Glukose-Clamp-Technik, sehr viel aufwändiger in der Durchführung und weniger aussagekräftig. Ein weiterer Nachteil dieser Methoden ist, dass die Magen-Darm-Passage bei diesen Verfahren nicht berücksichtigt wird (33). Obwohl der mmOGTT im Vergleich zu ivGTT und der Glukose-Clamp-Technik unkomplizierter und weniger invasiv in der Durchführung ist, ist er für den Patienten insgesamt noch recht zeitaufwändig. Der mmOGTT benötigt insgesamt 3 Stunden in der Durchführung. In Zusammenschau mit dem gesamten, sehr komplexen Studienprotokoll (siehe *Kapitel 2.3. Studienablauf*, ab Seite 17), könnte dies ein Grund dafür sein, weshalb nicht mehr als 12 Patienten für die Studie rekrutiert werden konnten. Eine weitere Möglichkeit und Alternative zu den Glukose-Tests (mmoGTT, ivGTT, Glukose-Clamp-Technik) zur Messung der Insulinsensitivität bzw. IR sind die Berechnung verschiedener Indices. So könnte man z.B. mit Hilfe des Wertes der Nüchternglukose und des Nüchterninsulinwertes den HOMA-Index

bestimmen (siehe *Kapitel 2.4.3. HOMA-Index*, S.22). Dieser ist ein Maß für die IR (23). Mit Hilfe der gleichen Werte lässt sich der Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) berechnen. Dieser Index gibt Auskunft über die Insulinsensitivität des Patienten. In einer Studie aus dem Jahr 2000 wurden die Ergebnisse des QUICKI mit denen des ivGTT, des mmOGTT und der Glukose-Clamp-Technik von 30 Patienten verglichen. Dabei zeigte sich eine starke lineare Korrelation zwischen den Ergebnissen der Glukose-Clamp-Technik und denen des QUICKI, sowie eine starke Korrelation zwischen HOMA-Index und QUICKI (42). Beide Indices liefern also mit der Glukose-Clamp-Technik vergleichbare Ergebnisse, sind jedoch in der Durchführung sehr viel weniger aufwändig im Vergleich zur Glukose-Clamp-Technik (siehe *Kapitel 1.7.3. Glukose-Clamp-Technik*, Seite 13-14). Nur eine einzige Blutentnahme und die Bestimmung des Nüchternglukose- und Nüchterninsulinwertes sind zur Berechnung beider Indices notwendig (42). So wurde bereits 2012 der Einfluss der Therapie mit Anti-TNF- $\alpha$ -AK auf IR,  $\beta$ -Zell-Funktion und Insulinsensitivität bei Patienten mit RA, die eine hohe IR aufwiesen, untersucht. In dieser Studie entschied man sich für HOMA-IR, QUICKI und HOMA-B als Maß für die oben genannten Faktoren. Die Untersuchung der insgesamt 61 eingeschlossenen Patienten kam zu dem Ergebnis, dass es unter der Anti-TNF- $\alpha$ -Therapie zu einer signifikanten Reduktion der IR innerhalb des 12-wöchigen Studienzeitraums kam (43).

In zukünftigen Studien könnte man sich daher auf die Testung der Insulinsensitivität bzw. IR beschränken, um so das gesamte Studienprotokoll zu vereinfachen oder möglicherweise auf den HOMA-Index oder den QUICKI statt dem mmOGTT zurückgreifen, um so eine höhere Zahl von Patienten einschließen zu können.

### **Diskussion der Ergebnisse:**

Das Ergebnis, dass die KA über das 14-wöchige Studienintervall unter Biologikatherapie (in der Gesamtgruppe aller Patienten, Vedolizumab-Patienten + Infliximab-Patienten,  $n=12$  ( $p=0,013$ ) und in der Gruppe der Patienten unter Infliximabtherapie ( $p=0,031$ ) signifikant abgenommen hat, deckt sich mit vielen der bisherigen Studienergebnisse. So ist Infliximab bereits seit 1998 zur Therapie von MC zugelassen und zur Therapie von CU seit 2005 (44). In den Leitlinien steht dazu, dass Anti-TNF- $\alpha$ -AK bei MC und CU sowohl im akuten Schub, als auch zum Remissionserhalt eingesetzt werden können, je nach Verlaufsform der Erkrankung (22,25). Die

Empfehlungen in den aktuellen Leitlinien sprechen für eine ausreichende Erprobung der Wirksamkeit des empfohlenen Medikaments und stützen das Studienergebnis. Allerdings muss an dieser Stelle aufgezeigt werden, dass die Biologikatherapie mit Infliximab bei einem großen Teil der Patienten mit MC eine Remission induziert, es jedoch im Therapieverlauf bei vielen dieser Patienten zu einem Wirkverlust kommt. So zeigte eine ungarische Studie bei mehr als einem Drittel der MC Patienten unter der Anti-TNF- $\alpha$ -AK-Therapie einen Wirkverlust im Verlauf eines Jahres (45). Bestätigt wird dies durch eine ähnliche Studie aus Spanien: eingeschlossen wurden 33 Patienten mit MC unter Infliximab-Therapie. Hierbei zeigten 79% der Patienten initial ein Ansprechen auf die Therapie, jedoch kam es bei fast der Hälfte der Patienten nach dem ersten Jahr zum Wirkverlust (46).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in Studien zu dem  $\alpha 4\beta 7$ -Integrin-AK Vedolizumab. In einer Studie aus den USA aus dem Jahr 2015 wurden bei 51 CED-Patienten die Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Vedolizumab über 14 Wochen untersucht. Sowohl bei MC, als auch bei CU Patienten konnte eine Besserung der KA und der Lebensqualität festgestellt werden. Die Krankheitsaktivität, erfasst mittels HBI und Mayo-Score, nahm über den Studienzeitraum von 14 Wochen signifikant ab. Endoskopisch konnte in beiden Patientengruppen ebenfalls eine Minderung der KA in Form von Heilungsprozessen der Schleimhaut gezeigt werden. Auch die Tatsache, dass 90% der Patienten nach Woche 14 die Therapie fortsetzten, spricht für die Wirksamkeit und vor allem Verträglichkeit des Medikaments (47). Auch im Jahr 2015 in den USA wurde eine ähnliche Studie zur Wirksamkeit von Vedolizumab mit 172 CED Patienten durchgeführt. Über den Studienzeitraum von 14 Wochen zeigten 53,5% der CU Patienten ein Ansprechen auf Vedolizumab und 29,9% erreichten sogar Remission. Bei den MC Patienten lag das Ansprechen auf die Therapie bei 48,9% und das Erreichen von Remission bei 23,9%. Insgesamt 97% der in die Studie eingeschlossenen Patienten wiesen vor Studienbeginn ein Therapieversagen mindestens eines Anti-TNF- $\alpha$ -AKs auf (48). Diese Studienergebnisse sprechen ebenfalls für die Wirksamkeit des Medikaments. In der durchgeführten sysINFLAME-Studie konnte in der Sub-Gruppe der Patienten unter Vedolizumabtherapie keine signifikante Abnahme der KA über 14 Wochen gezeigt werden ( $n=6$ ,  $p=0,188$ ). Aufgrund der niedrigen Patientenzahl sollte man weitere Studien mit größeren Patientenzahlen durchführen, um den

positiven Effekt von Vedolizumab auf die KA bei CED-Patienten, wie er in den oben genannten Studien gezeigt werden konnte, möglicherweise zu bestätigen.

Da das Medikament erst im Mai 2014 zugelassen wurde gibt es bisher noch keine Langzeitstudien, die einen potenziellen Wirkverlust, wie man ihn häufig bei Infliximab beobachten kann, zeigen könnten (45,49). Deshalb, und um mögliche Langzeitfolgen durch die Applikation von Vedolizumab beurteilen zu können, sind zusätzliche Studien über einen längeren Beobachtungszeitraum notwendig.

Die Infliximabtherapie scheint nicht nur Einfluss auf die KA zu nehmen, sondern auch den Glukosestoffwechsel zu beeinflussen. So zeigte sich beim Vergleich der C-Peptidspiegel des mmOGTT aus Woche 0 mit denen aus Woche 14 ein signifikant höherer Wert des C-Peptids in Woche 0 zum Zeitpunkt 120 min, als zum Zeitpunkt 120 min in Woche 14 (Abbildung 8 (C), Seite 32). Zu diesem Zeitpunkt lag der Wert in Woche 0 bei 11,55 µg/l und in Woche 14 bei 8,89 µg/l ( $p=0,031$ ). C-Peptid entsteht bei der Produktion von Insulin im Verhältnis 1:1 in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas. Anders als Insulin wird das C-Peptid nicht in der Leber verstoffwechselt, kann also als Maß für die Insulinsekretionsleistung des Pankreas interpretiert werden (23). Vor diesem Hintergrund konnte, entgegen der Erwartungen, allerdings kein signifikanter Anstieg des Wertes für Glukose in Woche 14 zum Zeitpunkt 120 min, im Vergleich zum Glukosewert bei 120 min in Woche 0, aufgezeigt werden. Der Glukosewert in Woche 14 ist zu diesem Zeitpunkt sogar niedriger, als der Wert in Woche 0 (Woche 0= 114,50 mg/dl; Woche 14= 80,33 mg/dl;  $p=0,094$ ) (Abbildung 8(A), Seite 32). Die fehlende Zunahme des Glukosewertes trotz signifikanter Abnahme des Wertes für das C-Peptid zum Zeitpunkt 120 min lässt vermuten, dass dies auf eine Steigerung der Insulinsensitivität zum Zeitpunkt 120 min zurückzuführen ist, möglicherweise durch die Therapie mit Infliximab. Da es sich hier lediglich um einen einzigen Zeitpunkt der zehn Messpunkte des mmOGTT handelt, der eine signifikante Abnahme des C-Peptid-Wertes zeigte, ist diese Schlussfolgerung aus den Ergebnissen der durchgeführten Studie lediglich als eine erste These zu betrachten. Allerdings sprächen einige Ergebnisse aus Studien der vergangenen Jahre zum Einfluss der Biologikatherapie auf die Insulinsensitivität und Entwicklung von T2DM für diese These. So zeigte beispielsweise eine Studie an 8 Patienten,

die an RA oder MC und T2DM litten, eine signifikante Besserung des HbA1C-Wertes und des Nüchtern glukosewertes unter Therapie mit einem Anti-TNF- $\alpha$ -AK (Etanercept, Infliximab) (50). Eine andere Studie aus dem Jahr 2012 mit Patienten mit RA, ebenfalls eine chronisch-entzündliche Erkrankung, unter Anti-TNF- $\alpha$ -AK-Therapie, kommt zu einem ähnlichen Ergebnis. Bei der Untersuchung der Patienten über einen Zeitraum von zwölf Wochen konnte gezeigt werden, dass es zu einer Besserung der Insulinsensitivität und einer Abnahme der IR bei denjenigen Patienten kam, die bereits vor Therapiebeginn eine hohe IR aufwiesen (43). Jedoch scheint die Therapie mit einem Anti-TNF- $\alpha$ -AK nicht nur bei Patienten mit einem bekannten T2DM oder einer bekannten IR einen positiven Effekt auf die Insulinsensitivität zu haben, sondern auch bei CED-Patienten ohne IR oder T2DM. Eine Studie mit insgesamt 44 CED-Patienten, die 2018 veröffentlicht wurde, konnte ebenfalls einen positiven Effekt einer Anti-TNF- $\alpha$ -Therapie auf die Insulinsensitivität zeigen. Nach 6 Monaten Therapiedauer mit einem Anti-TNF- $\alpha$ -AK kam es bei den Patienten zu einer signifikanten Abnahme der Werte für Insulin und C-Peptid, sowie des HOMA-Index. Änderungen der Glukose-Werte oder des HbA1c traten nicht auf (51).

Wenn die Therapie mit einem TNF- $\alpha$ -Inhibitor die IR und somit auch das Risiko für Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen senkt an T2DM zu erkranken, könnte dies möglicherweise auch langfristig das CVR und somit auch die Mortalität senken.

Da die Vermutung besteht, dass eine Therapie mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren einen Effekt auf den Glukosestoffwechsel hat, stellt sich die Frage, ob bereits eine Assoziation zwischen CED und Diabetes mellitus besteht. Aktuell ist diese Frage noch nicht abschließend geklärt, es gibt jedoch einige Hinweise darauf, dass es eine Assoziation zwischen den beiden Krankheitsbildern gibt und, dass hier möglicherweise Entzündungsprozesse eine große Rolle spielen (52). Wie in dem Abschnitt *1.3. Insulinresistenz und Entwicklung von Typ 2 Diabetes mellitus ab Seite 3* bereits beschrieben, kann die chronische Exposition gegenüber Entzündungsmediatoren zur Hemmung der Insulinantwort in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas führen und so die Insulinresistenz und damit die Entwicklung von Diabetes mellitus fördern (8). So zeigt eine Studie aus dem Jahr 2020, in die insgesamt 2810 Patienten mit CED eingeschlossen wurden, von denen 5% auch an T2DM litten, dass bei Patienten mit CED und

DM eine erhöhte Entzündungsaktivität festgestellt werden konnte im Vergleich zu CED-Patienten, die nicht an DM erkrankt waren (52). Dieses Ergebnis verstärkt die Annahme, dass Entzündungsprozesse eine Rolle in der Assoziation beider Erkrankungen spielen. Eine weitere Untersuchung aus dem Jahr 2021 gibt ebenfalls Hinweise auf den Zusammenhang der Krankheitsbilder T2DM und CED. Untersucht wurde der Einfluss von Metformin bei Patienten mit T2DM auf das Risiko der Entwicklung einer CED. Hier konnte festgestellt werden, dass unter der Therapie mit Metformin das Risiko an einer CED zu erkranken niedriger ist, als unter der Therapie mit anderen antidiabetischen Medikamenten (53). Es zeigt sich hier also, dass die Therapie der Erkrankung T2DM nicht nur Einfluss auf die Entwicklung dieser Erkrankung nimmt, sondern ebenfalls auch auf die Entwicklung einer CED. Zu der Frage, ob eine Assoziation zwischen CED und T2DM besteht, wurde 2019 eine Studie aus Korea veröffentlicht. Untersucht wurden die Daten von insgesamt 8070 CED-Patienten und verglichen mit über 40.000 Kontrollen. Hier zeigte sich bei den Patienten mit MC ein signifikant höheres Risiko an Diabetes mellitus zu erkranken im Vergleich zur Gesamtbevölkerung. Vor allem bei den jüngeren Patienten unter 40 Jahren war das Risiko erhöht. In dieser Patientengruppe der unter 40-jährigen zeigte sich auch bei den CU-Patienten ein signifikant höheres Risiko für die Erkrankung an Diabetes mellitus. Dabei war das Risiko für das Erkranken an Diabetes für CED-Patienten unabhängig von der Therapie mit Kortison (54). Jedoch wurde in dieser Studie nicht die Krankheitsaktivität der CED in die Auswertung mit einbezogen, die auch maßgeblich für die Wahl der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist. In Zusammenschau der oben beschriebenen Untersuchungen lässt sich also vermuten, dass es eine Assoziation zwischen den beiden Krankheitsbildern gibt, auch wenn die Ursache aktuell noch unklar bleibt. In dieser Annahme der Assoziation beider Erkrankungen erscheint die Fragestellung des Einflusses einer Biologikatherapie auf die Insulinsensitivität bei CED-Patienten noch relevanter. Bei erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus bei bekannter CED wäre eine Therapie, die nicht nur eine positive Wirkung auf die CED hat, sondern auch das Risiko an Diabetes zu erkranken minimiert, gewinnbringend. Weitere Studien zur Assoziation beider Erkrankungen und dem Pathomechanismus sind hier notwendig.

Ein weiteres Ergebnis der durchgeführten sysINFLAME-Studie ist, dass es unter der Biologika-Therapie zu keiner signifikanten Besserung der Parameter für Insulinsensitivität und IR (Matsuda-Index,  $S_I$ ,  $S_I^D$ ) kam, sich aber auch kein negativer Einfluss der Therapie auf die genannten Parameter (Abbildungen 5-9 (D), Seite 27, 29, 30, 32 und 34) zeigte. Wie bereits ausgeführt, konnten einige in der Vergangenheit durchgeführten Studien zeigen, dass die Therapie mit einem Anti-TNF- $\alpha$ -AK bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen, auch einen positiven Einfluss auf die Insulinsensitivität bzw. Insulinresistenz hat (43,50,51). So zeigten auch Huvers et al. 2007 bei der Untersuchung von 8 Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen eine signifikante Zunahme der Insulinsensitivität im euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Test nach 6 Wochen unter Infliximabtherapie (55). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sprechen für den positiven Einfluss einer Anti-TNF- $\alpha$ -Therapie auf die Insulinsensitivität bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen. Zum Einfluss einer Vedolizumab-Therapie bei CED auf die Insulinsensitivität fehlen aktuell noch Studien.

Unter der Therapie mit dem an das  $\alpha 4\beta 7$ -Integrin-bindende Vedolizumab, zeigten sich signifikant niedrigere Glukose-Werte zum Zeitpunkt 20 min ( $p=0,002$ ) in Woche 14 als bei denjenigen, die eine Therapie mit Infliximab erhielten (Abbildung 9(A), Seite 34). Vor Therapiebeginn zeigte sich beim Vergleich beider Gruppen kein signifikanter Unterschied der Glukosewerte zum Zeitpunkt 20min (Abbildung 6(A), Seite 29). Bisher ist nur bekannt, dass Vedolizumab eine lokale Wirkung im GIT hat (49). Dieses Ergebnis könnte möglicherweise ein Hinweis auf eine bisher unbekannte systemische Wirkung von Vedolizumab sein. Andererseits ist an dieser Stelle noch zu erwähnen, dass sich sowohl vor, als auch nach Therapiebeginn signifikant höhere Glukosewerte bei Patienten der Gruppe Infliximab zum Zeitpunkt 30 min zeigten, als bei denjenigen unter Vedolizumabtherapie ( $t_0$ :  $p(30 \text{ min})= 0,009$  ;  $t_{14}$ :  $p(30 \text{ min})= 0,009$ ). Es muss also auch daran gedacht werden, dass es sich um einen bereits im Vorfeld bestandenen Unterschied zwischen den Patientengruppen handelt und es kein Hinweis auf eine systemische Wirkung von Vedolizumab sein könnte.



**Gesamtausblick:**

Für die Zukunft lässt sich sagen, dass es weiterer Studien mit größeren Patientenzahlen bedarf, um die Ansätze die hier gezeigt werden konnten, verifizieren zu können. Um das zu erreichen, könnte man multizentrische Studien planen. Bei Einschluss größerer Patientenzahlen wäre es möglich, auch separate Analysen für Subgruppen (getrennt nach Geschlecht: m vs. w; Erkrankung: CU vs. MC usw.) durchzuführen, um einen Einfluss dieser Faktoren ermitteln zu können. Ebenfalls sollte man in Erwägung ziehen in zukünftigen Untersuchungen die Beobachtungszeit der Patienten auf mehrere Jahre zu verlängern, um so mögliche Komplikationen, den Wirkverlust der Biologikatherapie und das langfristige Erkrankungsrisiko einer CVD und CVE erfassen zu können.

Der in dieser Arbeit gezeigte Hinweis darauf, dass die Therapie mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren die Insulinsensitivität steigert, muss in weiteren Studien verifiziert werden. Dabei könnte es sinnvoll sein, den Einfluss der Therapie nicht nur bei Patienten mit normaler Insulinsensitivität zu untersuchen, sondern auch bei Patientengruppen mit bestehender IR und einem bekannten T2DM. Sollte sich dort bestätigen, dass die Anti-TNF- $\alpha$ -Therapie abhängig vom Status der Insulinsensitivität vor Therapiebeginn Einfluss auf diese nimmt, könnte dies die Wahl der Therapie bestimmen. So wäre es denkbar, dass man sich bei der Wahl der Therapie bei Patienten mit einer erhöhten IR oder einem T2DM eher für einen TNF- $\alpha$ -Inhibitor entscheidet und so die Insulinsensitivität und langfristig auch das CVR positiv beeinflusst.

Ebenfalls sollte zukünftig der Einfluss der Therapie mit Vedolizumab auf das CVR und den Glukosestoffwechsel genauer untersucht werden, weil die hier gezeigten Ergebnisse möglicherweise einen Hinweis auf eine potenzielle systemische Wirkung von Vedolizumab geben konnten. Da das Medikament erst seit einigen Jahren zugelassen ist, ist über die langfristige Wirkung bisher noch wenig bekannt.

## 5. Zusammenfassung

Patienten, die an chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen leiden, haben im Vergleich zu gesunden Menschen, bedingt durch die chronischen Entzündungsprozesse, ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko ist auch ursächlich für die erhöhte Mortalität dieser Patienten. In den vergangenen Jahren hat sich die Biologika-Therapie in der Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen etabliert. Ziel dieser Studie war es, den Einfluss der Biologika-Therapie mit Infliximab und Vedolizumab auf den Glukosestoffwechsel zu untersuchen, dessen Dysregulation einen wichtigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt.

Dazu wurden insgesamt 12 Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (6= Morbus Crohn, 6= Colitis Ulcerosa) in die Studie eingeschlossen und erhielten eine Biologika Therapie mit dem TNF- $\alpha$ -Inhibitor Infliximab (n=6) oder dem  $\alpha 4\beta 7$ -Integrin-Inhibitor Vedolizumab (n=6). Vor und 14 Wochen nach Therapiebeginn wurde der Harvey-Bradshaw-Index bzw. Mayo-Score zur Erfassung der Krankheitsaktivität erhoben und ein minimal model Oral Glucose Tolerance Test durchgeführt. Anhand dessen Auswertung kann man nicht nur eine Aussage zur Gesamtinsulinsensitivität treffen, sondern auch zur dynamischen Insulinsensitivität und dem Verlauf der Glukose-, Insulin- der C-Peptid-Spiegel während des Glukosetoleranztests.

Es konnte eine Abnahme der Krankheitsaktivität unter Biologikatherapie (in der Gesamtgruppe aller Patienten, Vedolizumab-Patienten + Infliximab-Patienten, n=12, p=0,013) und in der Gruppe der Patienten unter Infliximabtherapie (n=6, p=0,031) gezeigt werden. Unter der Therapie kam es zu keinen signifikanten Änderungen der Parameter der Insulinsensitivität: des Matsuda-Index,  $S_I$ ,  $S_I^D$ . Jedoch zeigte sich beim Vergleich der C-Peptid-Spiegel der Patienten unter Infliximab-Therapie zwischen Woche 0 und Woche 14 zum Zeitpunkt 120 Minuten, ein signifikant höherer Wert in Woche 0 (11,55  $\mu\text{g/l}$  > 8,99  $\mu\text{g/l}$ ) (p= 0,031). Diese signifikante Abnahme des C-Peptid-Spiegels ohne signifikante Zunahme des Wertes für Glukose zum gleichen Zeitpunkt könnte ein Hinweis auf eine Steigerung der Insulinsensitivität unter Infliximab-Therapie sein. Weiterhin ließen sich signifikant höhere Werte für Glukose in Woche 14 zum Zeitpunkt 20 min (p=0,002) bei Patienten unter

Infliximab-Therapie feststellen, beim Vergleich mit den mmOGTT-Ergebnissen von den Patienten unter Vedolizumab-Therapie zum selben Zeitpunkt. Dieses Ergebnis könnte auf eine bisher nicht bekannte systemische Wirkung von Vedolizumab deuten.

Zur Bestätigung dieser Thesen bedarf es weiterer Untersuchungen in der Zukunft. So könnte die Therapie mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren nicht nur die chronisch-entzündliche Erkrankung selbst positiv beeinflussen, sondern auch die Insulinsensitivität. Dies würde langfristig das Risiko an Typ 2 Diabetes Mellitus zu erkranken senken und das kardiovaskuläre Risiko-Profil verbessern.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, gemeinsam getragen von RKI und DESTATIS. 2015.
2. Rook GAW. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases. Clin Rev Allergy Immunol. 2012;42(1):5–15.
3. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 1. Februar 2017;152(2):313–321.e2.
4. Doria A, Zen M, Bettio S, Gatto M, Bassi N, Nalotto L, u. a. Autoinflammation and autoimmunity: Bridging the divide. Autoimmun Rev. 2012;12(1):22.30.
5. Rassow J. Entzündung. In: Rassow J, Hauser K, Netzer R, Deutzmann R, Herausgeber. Duale Reihe Biochemie. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2016. S. 707–12.
6. Egger G, Dixon J. Inflammatory effects of nutritional stimuli: Further support for the need for a big picture approach to tackling obesity and chronic disease. Obes Rev. 2010;11(2):137–49.
7. Gonçalves P, Magro F, Martel F. Metabolic inflammation in inflammatory bowel disease: Crosstalk between adipose tissue and bowel. Inflamm Bowel Dis. 2015;21(2):453–67.
8. Rehman K, Akash MSH. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: How are they interlinked? J Biomed Sci. 2016;23(1):1–18.
9. Palitzsch K-D, Bollheimer C. Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2. In: Böhm BO, Palitzsch K-D, Rosak C, Spinas GA, Herausgeber. Klinische Diabetologie. 1. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer; 2001. S. 32–47.
10. Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease : Epidemiology , biological mechanisms , treatment recommendations and future research. World J Diabetes. 2015;6(13):1246–58.
11. Schneider CA. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und deren therapeutische Beeinflussung. In: Erdmann E, Herausgeber. Klinische Kardiologie Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße. 8. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer; 2011. S. 1–12.

12. Singh RB, Mengi SA, Xu YJ, Arneja AS, Dhalla NS. Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. *Exp Clin Cardiol.* März 2002;7(1):40–53.
13. Yarur A, Desphande A, Pechman D, Tamariz L, Abreu M, Sussman D. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):741–7.
14. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, Elhai M, Rozenberg S, Gossec L, u. a. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: Systematic review and meta-analysis. *Jt Bone Spine.* 2013;
15. van den Hoek J, Boshuizen HC, Roorda LD, Tijhuis GJ, Nurmohamed MT, van den Bos GAM, u. a. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatol Int.* 2017;37(4):487–93.
16. Del Rincón I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.* 2001;44(12):2737–45.
17. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, u. a. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012;142(1):46–54.
18. Caspary W, Dignäß A, Erckenbrecht JF, Gharbi A, Hildebrand P, Jonas S, u. a. Entzündliche Erkrankungen des Dün- Und Dickdarms. In: Erckenbrechts JF, Jonas S, Herausgeber. *ViszeralmedizinInterdisziplinäres Facharztwissen Gastroenterologie und Viszeralchirurgie.* 1. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer; 2015. S. 221–82.
19. Ott C, Obermeier F, Thieler S, Kemptner D, Bauer D, Schölmerich A, u. a. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20(9):917–23.
20. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the Non-invasive Components of the Mayo Score to Assess Clinical Response in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(12):1660–6.
21. Baumgart DC. The Diagnosis and Treatment of Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis. *Deutsches Aerzteblatt Online.* 2009;106(8):123–33.
22. Torsten Kucharzik A, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, u. a. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa der Deutschen Gesellschaft für

- Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) Updated S3-Guideline Colitis ulcerosa. German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). Z Gastroenterol. 2018;56:1087–169.
23. Müller M. Ernährungsmedizinische Praxis. Methoden-Prävention-Behandlung. 2. Aufl. Heidelberg: Springer; 2007.
24. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. Lancet. 1980;1(8167):514.
25. Preiß J, Bokemeyer B, Buhr H, Dignaß A, Häuser W, Hartmann F, u. a. Aktualisierte S3-Leitlinie - „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ 2014. Z Gastroenterol. 2014;52(12):1431–84.
26. Remicade® (Infliximab) Fachinformationen [Internet]. [zitiert 15. August 2019]. Verfügbar unter: <https://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/remicade.pdf>
27. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, u. a. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: Updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emph. Rheumatology. 2011;50(1):124–31.
28. Entyvio®(Vedolizumab)- Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) [Internet]. [zitiert 15. August 2019]. Verfügbar unter: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201412-Entyvio.pdf>
29. Pickup JC. Inflammation and Activated Innate Immunity in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2004;27(3):813–23.
30. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, u. a. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: Results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. Diabetes. 2003;52(3):812–7.
31. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab Gastrointest Physiol. 1979;6(3).
32. Accu-Chek® Handhabung und Durchführung des oralen Glukose-Toleranztests

- [Internet]. [zitiert 15. August 2019]. Verfügbar unter: <https://www.accu-chek.de/download/info/downloadcenter/Accu-Chek-Dextrose-O.G-T.-Handhabungsblatt-fuer-medizinisches-Fachpersonal.pdf>
33. Cobelli C, Man CD, Toffolo G, Basu R, Vella A, Rizza R. The oral minimal model method. *Diabetes*. 2014;63(4):1203–13.
  34. Glukose-Bestimmung im Zentrallabor des UKSH, Campus Kiel [Internet]. [zitiert 15. August 2019]. Verfügbar unter: [http://www.zentrallabor.uni-kiel.de/index.php?nav=16&action=old&a\\_ID=25&details=1](http://www.zentrallabor.uni-kiel.de/index.php?nav=16&action=old&a_ID=25&details=1)
  35. Insulin-Bestimmung im Zentrallabor des UKSH, Campus Kiel [Internet]. [zitiert 15. August 2019]. Verfügbar unter: [http://www.zentrallabor.uni-kiel.de/index.php?nav=16&action=old&a\\_ID=64&details=1](http://www.zentrallabor.uni-kiel.de/index.php?nav=16&action=old&a_ID=64&details=1)
  36. UKSH Institut für Klinische Chemie. Standardarbeitsanweisung-Analytik C-Peptid. 2019. S. 1–2.
  37. Matsuda M, DeFronzo R. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1462–70.
  38. Mönig H, Kern W, Partsch C, Sippel W, Lehnert H. Dynamische Funktionstests in der Endokrinologie. In: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Herausgeber. *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010. S. 520–2.
  39. Caumo A, Bergman RN, Cobelli C. Insulin sensitivity from meal tolerance tests in normal subjects: A minimal model index. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):4396–402.
  40. Insulin Sensitivity and Beta-Cell Function from IVGTT & OGTT/MTT Minimal Models - The SAAM II Library. The Epsilon Group; 2013. 1–53 S.
  41. Schäffler A, Bollheimer C, Büttner R, Girlich C. *Funktionsdiagnostik in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*. Springer Berlin Heidelberg; 2013.
  42. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, u. a. Quantitative insulin sensitivity check index: A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2402–10.
  43. Stagakis I, Bertias G, Karvounaris S, Kavousanaki M, Virla D, Raptopoulou A, u. a. Anti-tumor necrosis factor therapy improves insulin resistance, beta cell function and insulin

- signaling in active rheumatoid arthritis patients with high insulin resistance. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):1–11.
44. Cohen BL, Sachar DB. Update on anti-tumor necrosis factor agents and other new drugs for inflammatory bowel disease. *BMJ.* 2017;357:1–17.
45. Molnár T, Farkas K, Nyári T, Szepes Z, Nagy F, Kiss T, u. a. Frequency and Predictors of loss of Response to Infliximab or Adalimumab in Crohn's Disease after One-Year Treatment Period – A Single Center Experience. *J Gastrointest liver Dis.* 2012;21(3):265–9.
46. Chaparro M, Martínez-Montiel P, Van Domselaar M, Bermejo F, Pérez-Calle JL, Casis B, u. a. Intensification of infliximab therapy in Crohn's disease: Efficacy and safety. *J Crohn's Colitis.* 2012;6(1):62–7.
47. Vivio EE, Kanuri N, Gilbertsen JJ, Monroe K, Dey N, Chen CH, u. a. Vedolizumab effectiveness and safety over the first year of use in an IBD clinical practice. *J Crohn's Colitis.* 2016;10(4):402–9.
48. Khalili H, Nguyen DD, Sauk J, Makrauer F, Burakoff RB. Efficacy of vedolizumab as induction therapy in refractory IBD patients: A multicenter cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;21(12):2879–85.
49. Entyvio® (Vedolizumab) Produktinformationen European Medicines Agency [Internet]. [zitiert 15. August 2019]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_de.pdf)
50. Gupta-Ganguli M, Cox K, Means B, Gerling I, Solomon SS. Does therapy with anti-TNF- $\alpha$  improve glucose tolerance and control in patients with type 2 diabetes? *Diabetes Care.* 2011;34(7):2011.
51. Paschou SA, Kothonas F, Lafkas A, Myroforidis A, Loi V, Terzi T, u. a. Favorable effect of anti-TNF therapy on insulin sensitivity in nonobese, nondiabetic patients with inflammatory bowel disease. *Int J Endocrinol.* 2018;2018.
52. Din H, Anderson AJ, Rivers CR, Proksell S, Koutroumpakis F, Salim T, u. a. Disease characteristics and severity in patients with inflammatory bowel disease with coexistent diabetes mellitus. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(9):1436–42.
53. Tseng CH. Metformin use is associated with a lower risk of inflammatory bowel disease



- in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Crohn's Colitis*. 2021;15(1):64–73.
54. Ae Kang E, Han K, Chun J, Soh H, Park S, Im JP, u. a. Increased risk of Diabetes in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Nationwide population-based study in Korea. *J Clin Med*. 2019;8(3).
55. Huvers FC, Popa C, Netea MG, Van Den Hoogen FHJ, Tack CJ. Improved insulin sensitivity by anti-TNF $\alpha$  antibody treatment in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(4):558–9.

## 7. Anhang

### Ethikvotum (AZ.: A 104/13):

MEDIZINISCHE FAKULTÄT  
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

ETHIK-KOMMISSION



Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

Dr. med. Konrad Aden  
Institut für Klinische Molekularbiologie  
UKSH, Campus Kiel  
Schittenhelmstr. 12  
24105 Kiel

Postadresse:  
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9  
D-24105 Kiel  
Telefon 04 31 / 597-18 09  
Telefax 04 31 / 597-53 33  
ethikkomm@email.uni-kiel.de

Datum: 29.5.2013

**AZ.: A 104/13** (bitte stets angeben)  
**Studienplan:** **Systematische Charakterisierung anti-entzündlicher Medikamente für die Erforschung medikamenten-spezifischer Immunsignaturen in chronisch entzündlichen Erkrankungen**  
Anschreiben, Studienplan, Stellungnahme vom 30.4.2013  
Studienaufklärung und Einwilligungserklärung – geänderte Version 2.3 vom 19.9.2012

**Antragsteller:** Dr. med. Aden, Institut für Klinische Molekularbiologie, UKSH Campus Kiel

**Studienleiter:** Prof. Dr. med. Schreiber, 1. Medizinische Klinik, UKSH, Campus Kiel  
Prof. Dr. med. Weidinger, Klinik für Dermatologie, UKSH, Campus Kiel

**Datum des Erstantrages:** 25.01.2013  
**Datum des überarb. Antrages:** 30.4.2013 (Eingang 6.5.2013)

#### V o t u m

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel hat die zu dem oben genannten Antrag gemäß § 15 Berufsordnung (BO) der Ärztekammer Schleswig-Holstein eingereichten Unterlagen auf mögliche berufsethische und berufsrechtliche Bedenken hin überprüft.


Die Kommission stimmt darin überein, dass gegen die Durchführung der Studie nunmehr keine Bedenken bestehen.

#### Die im Folgenden aufgeführten Hinweise müssen beachtet werden:

1. Die Ethik-Kommission benötigt vor Studienbeginn die Kopie der Versicherungspolice mit den Allgemeinen Versicherungsbedingungen.
2. Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muss die Kommission umgehend benachrichtigt

werden.

3. Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser Studie verbleibt bei den Studienleitern und den an der Studie teilnehmenden Ärzten.
4. Es wird darauf hingewiesen, dass künftige Änderungen der Studie der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.
5. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass für eventuell in Zukunft weitere teilnehmende Zentren eine berufsrechtliche Beratung bei der jeweils für sie zuständigen Ethik-Kommission erforderlich ist.
6. **Dieses Votum der Ethik-Kommission ist für fünf Jahre gültig.** Zur Verlängerung des Votums ist ein erneuter Antrag mit einem Zwischenbericht zu stellen.
7. Nach Abschluss der Studie erbittet die Kommission einen kurzen Bericht mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind.

  
Prof. Dr. med. H. M. Mehdorn  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

  
Dr. med. Christine Glinicke  
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

**Nachfolgend sind die Mitglieder der Ethik-Kommission aufgeführt, die diese Studie im Umlaufverfahren beurteilt haben:**

Frau Prof. Dr. med. R. Fölster-Holst (Dermatologie)  
Prof. Dr. med. N. Frey (Innere Medizin und Kardiologie)  
Prof. Dr. med. Dr. jur. H.-J. Kaatsch (Rechtsmedizin)  
Prof. Dr. med. H. M. Mehdorn (Neurochirurgie)  
Prof. Dr. med. H. Mönig (Innere Medizin)  
PD Dr. med. D. Proppe (Innere Medizin und Klinische Pharmakologie)  
PD Dr. med. A. Rohr (Neuroradiologie)  
Prof. Dr. med. M. Schrappe (Pädiatrie)  
Frau Dr. M. Schwinge (Pröpstin i.R.)

**Ergebnisse mmoGTT, Ergänzung zu den Abbildungen 5 (A) (B) (C) – 9 (A) (B) (C):**

Tabelle A1: Glukose (t <sub>0</sub> : CU vs. MC)					
	M <sub>CU</sub>	SD <sub>CU</sub>	M <sub>MC</sub>	SD <sub>MC</sub>	p
0min	76,20	6,42	72,67	15,51	0,305
5min	93,75	19,57	83,25	23,77	0,229
10min	97,67	19,29	94,00	23,99	0,677
20min	130,17	34,34	114,33	30,44	0,370
30min	150,17	45,15	133,83	37,27	0,699
60min	158,83	68,55	113,33	22,64	0,180
90min	135,50	72,42	105,17	31,48	0,513
120min	111,67	35,65	89,33	30,31	0,383
150min	92,00	14,23	79,17	8,95	0,093
180min	78,50	18,47	70,33	9,91	0,563

**Tabelle A1:** Vergleich der Glukosewerte (mg/dl) während des mmOGTT in Woche 0 zwischen Patienten mit Colitis Ulcerosa und Patienten mit Morbus Crohn, M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, p= Signifikanzwert, t<sub>0</sub>= Woche 0, CU= Colitis Ulcerosa, MC= Morbus Crohn.

Tabelle A2: Insulin ( $t_0$ : CU vs. MC)					
	$M_{CU}$	$SD_{CU}$	$M_{MC}$	$SD_{MC}$	p
0min	8,22	5,29	9,92	7,88	0,537
5min	19,25	12,69	18,45	22,39	0,886
10min	29,08	23,65	30,85	15,78	0,699
20min	54,75	36,85	56,88	35,83	0,699
30min	56,85	37,13	71,40	40,66	0,485
60min	80,47	35,32	73,37	43,57	0,818
90min	70,03	61,24	65,32	62,60	0,485
120min	50,63	27,32	54,35	58,03	0,699
150min	22,05	7,13	28,72	21,46	1,000
180min	14,97	7,85	19,30	14,38	0,818

**Tabelle A2:** Vergleich der Insulinwerte (mIU/l) während des mmOGTT in Woche 0 zwischen Patienten mit Colitis Ulcerosa und Patienten mit Morbus Crohn, M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, p= Signifikanzwert,  $t_0$ = Woche 0, CU= Colitis Ulcerosa, MC= Morbus Crohn.

Tabelle A3: C- Peptid ( $t_0$ : CU vs. MC)					
	$M_{CU}$	$SD_{CU}$	$M_{MC}$	$SD_{MC}$	p
0min	2,25	0,92	2,73	1,35	0,662
5min	2,73	1,42	3,06	1,10	0,629
10min	3,63	1,81	4,54	1,52	0,240
20min	5,58	2,70	6,72	2,28	0,143
30min	6,94	2,29	8,98	3,05	0,240
60min	10,35	2,74	11,46	2,11	0,485
90min	11,29	6,11	11,75	4,96	0,937
120min	10,02	3,80	9,86	5,34	0,818
150min	7,89	3,26	7,81	4,06	1,000
180min	5,25	2,13	5,78	2,48	0,937

**Tabelle A3:** Vergleich der C-Peptid-Werte ( $\mu\text{g/l}$ ) während des mmOGTT in Woche 0 zwischen Patienten mit Colitis Ulcerosa und Patienten mit Morbus Crohn, M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, p= Signifikanzwert,  $t_0$ = Woche 0, CU= Colitis Ulcerosa, MC= Morbus Crohn.

Tabelle A4: Glukose (t <sub>0</sub> : Infliximab vs. Vedolizumab)					
	M <sub>Infliximab</sub>	SD <sub>Infliximab</sub>	M <sub>Vedolizumab</sub>	SD <sub>Vedolizumab</sub>	p
0min	77,40	14,94	71,67	9,16	0,831
5min	108,00	20,88	76,80	9,58	0,071
10min	105,33	24,99	86,33	10,71	0,141
20min	138,67	35,26	105,83	19,12	0,058
30min	167,33	39,60	116,67	21,91	0,009
60min	151,17	71,55	121,00	28,09	0,699
90min	143,67	71,91	97,00	17,61	0,288
120min	114,50	37,14	86,50	25,28	0,290
150min	86,17	13,51	85,00	14,07	1,000
180min	67,83	16,25	81,00	10,55	0,071

**Tabelle A4:** Vergleich der Glukosewerte (mg/dl) während des mmOGTT in Woche 0 zwischen Patienten der Gruppe Infliximab und der Gruppe Vedolizumab, M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, p= Signifikanzwert, t<sub>0</sub>= Woche 0.

Tabelle A5: Insulin (t <sub>0</sub> : Infliximab vs. Vedolizumab)					
	M <sub>Infliximab</sub>	SD <sub>Infliximab</sub>	M <sub>Vedolizumab</sub>	SD <sub>Vedolizumab</sub>	p
0min	12,32	9,13	6,50	0,90	0,537
5min	15,97	12,00	20,58	20,37	1,000
10min	28,08	13,12	31,85	25,09	1,000
20min	52,72	36,42	58,92	35,99	0,818
30min	63,97	47,68	64,28	29,75	0,699
60min	78,50	32,71	75,33	45,82	0,937
90min	96,13	74,27	39,22	14,87	0,310
120min	69,65	54,64	35,33	20,75	0,310
150min	28,18	21,54	22,58	7,12	0,699
180min	17,78	12,53	16,48	11,03	1,000

**Tabelle A5:** Vergleich der Insulinwerte (mIU/l) während des mmOGTT in Woche 0 zwischen Patienten der Gruppe Infliximab und Patienten der Gruppe Vedolizumab, M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, p= Signifikanzwert, t<sub>0</sub>= Woche 0.

Tabelle A6: C- Peptid ( $t_0$ : Infliximab vs. Vedolizumab)					
	$M_{\text{Infliximab}}$	$SD_{\text{Infliximab}}$	$M_{\text{Vedolizumab}}$	$SD_{\text{Vedolizumab}}$	p
0min	2,94	1,57	2,15	0,55	0,537
5min	2,55	0,85	3,10	1,40	0,536
10min	4,08	1,46	4,10	1,98	0,937
20min	6,03	2,51	6,28	2,63	0,732
30min	8,07	3,45	7,86	2,26	1,000
60min	10,49	2,37	11,31	2,57	0,699
90min	13,25	7,19	9,78	1,75	0,589
120min	11,55	5,78	8,33	1,81	0,589
150min	9,03	4,64	6,67	1,48	0,394
180min	5,55	2,79	5,48	1,75	1,000

**Tabelle A6:** Vergleich der C-Peptid-Werte ( $\mu\text{g/l}$ ) während des mmOGTT in Woche 0 zwischen Patienten der Gruppe Infliximab und Patienten der Gruppe Vedolizumab, M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, p= Signifikanzwert,  $t_0$ = Woche 0.

Tabelle A7: Glukose (Vedolizumab: $t_0$ vs. $t_{14}$ )					
	$M_{t_0}$	$SD_{t_0}$	$M_{t_{14}}$	$SD_{t_{14}}$	p
0min	71,67	9,16	72,00	12,93	0,750
5min	76,80	9,58	73,83	12,35	0,625
10min	86,33	10,71	85,00	8,12	0,813
20min	105,83	19,13	100,33	15,50	0,313
30min	116,67	21,91	117,00	25,85	1,000
60min	121,00	28,09	105,17	38,13	0,156
90min	97,00	17,61	93,17	34,07	0,625
120min	86,50	25,28	79,50	17,69	0,188
150min	85,00	14,07	82,50	20,49	0,844
180min	81,00	10,55	79,00	11,85	0,625

**Tabelle A7:** Vergleich der Glukosewerte (mg/dl) während des mmOGTT bei Patienten unter Vedolizumabtherapie zwischen Woche 0 und Woche 14, M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, p= Signifikanzwert,  $t_0$ = Woche 0,  $t_{14}$ = Woche 14.

Tabelle A8: Insulin (Vedolizumab: t <sub>0</sub> vs. t <sub>14</sub> )					
	M <sub>t0</sub>	SD <sub>t0</sub>	M <sub>t14</sub>	SD <sub>t14</sub>	p
0min	6,50	0,90	14,18	13,43	0,094
5min	20,58	20,38	18,77	19,58	1,00
10min	31,85	25,09	30,12	19,80	0,563
20min	58,92	35,99	43,93	23,39	0,844
30min	64,28	29,75	72,33	42,76	0,313
60min	75,33	45,82	88,15	64,73	0,438
90min	39,22	14,88	61,08	60,01	0,438
120min	35,33	20,75	28,03	29,21	0,313
150min	22,58	7,12	24,18	11,14	1,000
180min	16,48	11,03	12,97	5,78	0,688

**Tabelle A8:** Vergleich der Insulinwerte (mIU/l) während des mmOGTT bei Patienten unter Vedolizumabtherapie zwischen Woche 0 und Woche 14, M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, p= Signifikanzwert, t<sub>0</sub>= Woche 0, t<sub>14</sub>= Woche 14.

Tabelle A9: C- Peptid (Vedolizumab: t <sub>0</sub> vs. t <sub>14</sub> )					
	M <sub>t0</sub>	SD <sub>t0</sub>	M <sub>t14</sub>	SD <sub>t14</sub>	p
0min	2,15	0,55	2,95	1,27	0,291
5min	3,10	1,40	3,44	1,88	1,000
10min	4,10	1,98	4,51	1,48	0,563
20min	6,28	2,63	6,61	1,78	0,688
30min	7,86	2,26	8,79	2,37	0,156
60min	11,31	2,57	11,36	4,09	0,844
90min	9,78	1,75	10,85	4,57	0,688
120min	8,33	1,81	7,90	3,28	0,844
150min	6,67	1,48	6,26	1,96	0,313
180min	5,48	1,75	5,21	1,76	0,563

**Tabelle A9:** Vergleich der C-Peptid-Werte (µg/l) während des mmOGTT bei Patienten unter Vedolizumabtherapie zwischen Woche 0 und Woche 14, M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, p= Signifikanzwert, t<sub>0</sub>= Woche 0, t<sub>14</sub>= Woche 14.



Tabelle A10: Glukose (Infliximab: t <sub>0</sub> vs. t <sub>14</sub> )					
	M <sub>t0</sub>	SD <sub>t0</sub>	M <sub>t14</sub>	SD <sub>t14</sub>	p
0min	77,40	14,94	78,67	16,46	0,875
5min	108,00	20,88	80,00	11,66	0,250
10min	105,33	24,99	92,83	9,62	0,313
20min	138,67	35,26	134,50	9,31	1,000
30min	167,33	39,60	157,83	15,04	1,000
60min	151,17	71,55	142,50	29,43	1,000
90min	143,67	71,91	102,00	32,74	0,156
120min	114,50	37,14	80,33	12,58	0,094
150min	86,17	13,51	85,67	29,66	1,000
180min	67,83	16,25	61,00	18,45	0,438

**Tabelle A10:** Vergleich der Glukosewerte (mg/dl) während des mmOGTT bei Patienten unter Infliximabtherapie zwischen Woche 0 und Woche 14, M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, p= Signifikanzwert, t<sub>0</sub>= Woche 0, t<sub>14</sub>= Woche 14.

Tabelle A11: Insulin (Infliximab: t <sub>0</sub> vs. t <sub>14</sub> )					
	M <sub>t0</sub>	SD <sub>t0</sub>	M <sub>t14</sub>	SD <sub>t14</sub>	p
0min	12,32	9,14	20,88	33,02	1,000
5min	15,97	12,00	27,37	36,94	0,250
10min	28,08	13,12	44,45	62,28	0,438
20min	52,72	36,43	85,72	91,07	0,063
30min	63,97	47,68	109,90	116,98	0,156
60min	78,50	32,72	121,47	113,64	0,469
90min	96,13	74,27	99,35	145,87	1,000
120min	69,65	54,64	50,55	50,34	0,063
150min	28,18	21,65	39,38	31,54	0,125
180min	17,78	12,53	13,10	15,09	0,313

**Tabelle A11:** Vergleich der Insulinwerte (mIU/l) während des mmOGTT bei Patienten unter Infliximabtherapie zwischen Woche 0 und Woche 14, M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, p= Signifikanzwert, t<sub>0</sub>= Woche 0, t<sub>14</sub>= Woche 14.

Tabelle A12: C- Peptid (Infliximab: t <sub>0</sub> vs. t <sub>14</sub> )					
	M <sub>t0</sub>	SD <sub>t0</sub>	M <sub>t14</sub>	SD <sub>t14</sub>	p
0min	2,94	1,57	4,13	5,46	1,000
5min	2,55	0,85	4,38	5,35	0,250
10min	4,08	1,46	5,55	6,15	0,563
20min	6,03	2,51	8,19	6,79	0,438
30min	8,07	3,45	10,52	8,14	0,156
60min	10,49	2,37	13,13	7,43	0,563
90min	13,25	7,19	11,51	8,48	0,844
120min	11,55	5,78	8,89	5,45	0,031
150min	9,03	4,64	7,78	3,94	0,688
180min	5,55	2,79	4,92	2,96	0,563

**Tabelle A12:** Vergleich der C-Peptid-Werte (µg/l) während des mmOGTT bei Patienten unter Infliximabtherapie zwischen Woche 0 und Woche 14, M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, p= Signifikanzwert, t<sub>0</sub>= Woche 0, t<sub>14</sub>= Woche 14, rote Markierung= Signifikanzwert p<0,05.

Tabelle A13: Glukose (t <sub>14</sub> : Infliximab vs. Vedolizumab)					
	M <sub>Infliximab</sub>	SD <sub>Infliximab</sub>	M <sub>Vedolizumab</sub>	SD <sub>Vedolizumab</sub>	p
0min	78,67	16,46	72,00	12,93	0,563
5min	80,00	11,66	73,83	12,35	0,329
10min	92,83	9,62	85,00	8,12	0,240
20min	134,50	9,31	100,33	15,50	0,002
30min	157,83	15,04	117,00	25,85	0,009
60min	142,50	29,43	105,17	38,13	0,180
90min	102,00	32,74	93,17	34,07	0,818
120min	80,33	12,58	79,50	17,69	0,615
150min	85,67	29,66	82,50	20,49	0,937
180min	61,00	18,45	79,00	11,85	0,132

**Tabelle A13:** Vergleich der Glukosewerte (mg/dl) während des mmOGTT in Woche 14 zwischen Patienten unter Infliximabtherapie und unter Vedolizumabtherapie, M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, p= Signifikanzwert, t<sub>14</sub>= Woche 14, rote Markierung= Signifikanzwert p<0,05.

Tabelle A14: Insulin ( $t_{14}$ : Infliximab vs. Vedolizumab)					
	$M_{\text{Infliximab}}$	$SD_{\text{Infliximab}}$	$M_{\text{Vedolizumab}}$	$SD_{\text{Vedolizumab}}$	p
0min	20,88	33,02	14,18	13,43	0,818
5min	27,37	36,94	18,77	19,58	1,000
10min	44,45	62,28	30,12	19,80	0,818
20min	85,72	91,07	43,93	23,39	0,394
30min	109,90	116,98	72,33	42,76	0,531
60min	121,47	113,64	88,15	64,73	0,699
90min	99,35	145,87	61,08	60,01	1,000
120min	50,55	50,34	28,03	29,21	0,818
150min	39,38	31,54	24,18	11,14	0,485
180min	13,10	15,09	12,97	5,78	0,310

**Tabelle A14:** Vergleich der Insulinwerte (mIU/l) während des mmOGTT in Woche 14 zwischen Patienten unter Infliximabtherapie und unter Vedolizumabtherapie, M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, p= Signifikanzwert,  $t_{14}$ = Woche 14.

Tabelle A15: C- Peptid ( $t_{14}$ : Infliximab vs. Vedolizumab)					
	$M_{\text{Infliximab}}$	$SD_{\text{Infliximab}}$	$M_{\text{Vedolizumab}}$	$SD_{\text{Vedolizumab}}$	p
0min	4,13	5,46	2,95	1,27	0,290
5min	4,38	5,35	3,44	1,88	0,699
10min	5,55	6,15	4,51	1,48	0,485
20min	8,19	6,79	6,61	1,78	0,699
30min	10,52	8,14	8,79	2,37	0,699
60min	13,13	7,43	11,36	4,09	0,937
90min	11,51	8,48	10,85	4,57	0,818
120min	8,89	5,45	7,90	3,28	1,000
150min	7,78	3,94	6,26	1,96	0,589
180min	4,92	2,96	5,21	1,76	0,513

**Tabelle A15:** Vergleich der C-Peptid-Werte ( $\mu\text{g/l}$ ) während des mmOGTT in Woche 14 zwischen Patienten unter Infliximabtherapie und unter Vedolizumabtherapie, M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, p= Signifikanzwert,  $t_{14}$ = Woche 14.

## 8. Verzeichnis der Abbildungen & Tabellen

<b>Abbildung 1</b>	sysINFLAME-Studie	<b>Seite 16</b>
<b>Abbildung 2</b>	Studienablauf nach sysINFLAME	<b>Seite 18</b>
<b>Abbildung 3</b>	Übersicht mmoGTT	<b>Seite 22</b>
<b>Abbildung 4</b>	Übersicht zu den Abbildungen 5 bis 8	<b>Seite 26</b>
<b>Abbildung 5</b>	Vergleich zwischen Patienten mit Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa vor Therapiebeginn	<b>Seite 27</b>
<b>Abbildung 6</b>	Vergleich zwischen Patienten der Gruppe Infliximab Und der Gruppe Vedolizumab zum Zeitpunkt $t_0$	<b>Seite 29</b>
<b>Abbildung 7</b>	Vergleich zwischen $t_0$ und $t_{14}$ der Patienten unter Therapie mit Vedolizumab	<b>Seite 30</b>
<b>Abbildung 8</b>	Vergleich zwischen $t_0$ und $t_{14}$ der Patienten unter Therapie mit Infliximab	<b>Seite 32</b>
<b>Abbildung 9</b>	Vergleich zwischen Patienten unter Infliximabtherapie und unter Vedolizumabtherapie zum Zeitpunkt $t_{14}$	<b>Seite 34</b>
<b>Tabelle 1</b>	Patientencharakteristika	<b>Seite 25</b>
<b>Tabelle A1</b>	Glukose ( $t_0$ : CU vs. MC)	<b>Seite 54</b>
<b>Tabelle A2</b>	Insulin ( $t_0$ : CU vs. MC)	<b>Seite 55</b>
<b>Tabelle A3</b>	C- Peptid ( $t_0$ : CU vs. MC)	<b>Seite 55</b>
<b>Tabelle A4</b>	Glukose ( $t_0$ : Infliximab vs. Vedolizumab)	<b>Seite 56</b>
<b>Tabelle A5</b>	Insulin ( $t_0$ : Infliximab vs. Vedolizumab)	<b>Seite 56</b>
<b>Tabelle A6</b>	C-Peptid ( $t_0$ : Infliximab vs. Vedolizumab)	<b>Seite 57</b>
<b>Tabelle A7</b>	Glukose (Vedolizumab: $t_0$ vs. $t_{14}$ )	<b>Seite 57</b>
<b>Tabelle A8</b>	Insulin (Vedolizumab: $t_0$ vs. $t_{14}$ )	<b>Seite 58</b>
<b>Tabelle A9</b>	C- Peptid (Vedolizumab: $t_0$ vs. $t_{14}$ )	<b>Seite 58</b>
<b>Tabelle A10</b>	Glukose (Infliximab: $t_0$ vs. $t_{14}$ )	<b>Seite 59</b>
<b>Tabelle A11</b>	Insulin (Infliximab: $t_0$ vs. $t_{14}$ )	<b>Seite 59</b>

<b>Tabelle A12</b>	C- Peptid (Infliximab: $t_0$ vs. $t_{14}$ )	<b>Seite 60</b>
<b>Tabelle A13</b>	Glukose ( $t_{14}$ : Infliximab vs. Vedolizumab)	<b>Seite 60</b>
<b>Tabelle A14</b>	Insulin ( $t_{14}$ : Infliximab vs. Vedolizumab)	<b>Seite 61</b>
<b>Tabelle A15</b>	C- Peptid ( $t_{14}$ : Infliximab vs. Vedolizumab)	<b>Seite 61</b>

## 9. Publikation

### **Präsentation:**

„Cardio-metabolic risk factors in patients with inflammatory bowel disease under biological treatment: a prospective study“

17th Annual Meeting of „Young Active Research in Endocrinology“ (YARE) in Würzburg, Oktober 2016

## 10. Danksagungen

Bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr.med. Matthias Laudes für die Überlassung des Themas meiner Doktorarbeit und die freundliche Betreuung.

Ganz besonders möchte ich mich bei Prof. Dr.med. Dominik Schulte für sein Engagement, seine Geduld und die stetige Unterstützung während der gesamten Promotionszeit bedanken.

Bei der gesamten Arbeitsgruppe möchte ich mich für die Hilfsbereitschaft und freundliche Zusammenarbeit bedanken.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Ambulanz im Exzellenzzentrum Entzündungsmedizin Kiel danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Dem ehemaligen Leiter des Instituts für Humanernährung in Kiel, Herrn Prof. Dr.med. Manfred James Müller, danke ich für das Interesse an dem Projekt und dafür, dass er den Kontakt zu Herrn Dr. Denzer und Herrn Dr. Vogt des Universitätsklinikums Ulm hergestellt hat.

Bei Herrn Dr. Christian Denzer und Herrn Dr. Josef Vogt des Universitätsklinikums Ulm möchte ich mich für die Zusammenarbeit bei der Auswertung der Ergebnisse der mmoGTTs bedanken.

Dipl. Psych. Dr. phil. Christoph Borzikowsky aus dem Institut für medizinische Informatik und Statistik möchte ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten und sein offenes Ohr bei all meinen Fragen danken.

Besonderer Dank gilt meiner Familie, meinem Mann und auch meinen Freunden, die mich nicht nur während meiner Promotion, sondern während meines gesamten Studiums immer unterstützt haben.

## 11. Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Arbeit von mir selbstständig verfasst wurde und keine weiteren als die darin angegebenen Quellen und Hilfsmittel Verwendung fanden. Diese Arbeit wurde bisher weder ganz noch in Auszügen an einer anderen Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens vorgelegt. Ferner erkläre ich, dass ich noch keine früheren Promotionsversuche unternommen habe.

Nürnberg , den

Anna Wang