

Aus den Kliniken für Visceral-, Allgemein- und Transplantationschirurgie  
und  
der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und  
Gastroenterologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

*Verlauf chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen unter  
immunsuppressiver Therapie nach Lebertransplantation*

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sabine Franz

aus Stollberg

Gutachter:           1. Priv-Doz. Dr. med. A. Pascher  
                          2. Prof. Dr. med. A. Dignaß  
                          3. Prof. Dr. med. T. Steinmüller

Datum der Promotion: 09.09.2011

---

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>8</b>
1.1.	Historischer Hintergrund.....	8
1.2.	Pathogenese der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.....	9
1.3.	Pathoimmunologie .....	11
1.4.	Klinische Verlaufsformen .....	14
1.4.1.	Akuter Schub .....	17
1.4.2.	Fulminanter Schub.....	17
1.4.3.	Chronisch-aktiver Verlauf .....	18
1.4.4.	Komplikationen .....	18
1.4.5.	Remissionsraten.....	20
1.4.6.	Neoplasie .....	21
1.5.	Therapeutischer Ansatz .....	23
1.5.1.	Aminosalicylate .....	23
1.5.2.	Antimetabolite .....	24
1.5.2.1.	Azathioprin .....	24
1.5.2.2.	Methotrexat.....	25
1.5.3.	Immunsuppression.....	25
1.5.3.1.	Glucocortikoide .....	26
1.5.3.2.	Ciclosporin A.....	27
1.5.3.3.	Tacrolimus .....	28
1.5.3.4.	Mycophenolat Mofetil .....	29
1.5.4.	Immunmodulation.....	30
1.5.4.1.	Zytokin-Blockade durch monoklonale Antikörper.....	30
1.5.4.2.	Interferon .....	31
1.5.4.3.	Blockade von Zelladhäsionsmolekülen durch monoklonale Antikörper und Hemmung der Signaltransduktion .....	32
1.5.4.4.	CD40- (B-Zellen) und CD30- (T-Zellen) Rezeptoren und Liganden.....	33
1.5.5.	Immunstimulation.....	33
1.5.5.1.	Stimulation endogener Entzündungshemmung .....	34

---

1.5.6. Andere innovative Therapieansätze.....	34
1.5.6.1. Zell-Apherese.....	34
1.5.6.2. Heparin.....	35
1.5.6.3. Lecithin .....	35
1.5.6.4. Neuropeptide.....	36
1.5.6.5. Nucleosidanaloga.....	36
1.5.6.6. Antibiotika und Probiotische Ansätze .....	36
1.5.7. Chirurgische Therapie .....	37
<b>2 ZIEL DER ARBEIT.....</b>	<b>40</b>
<b>3 PATIENTEN UND METHODEN .....</b>	<b>41</b>
3.1. Studiendesign .....	41
3.2. Kollektiv und Recruitment .....	42
3.3. Datenerfassung .....	48
3.4. Statistische Auswertung .....	49
<b>4 DATENANALYSE.....</b>	<b>53</b>
4.1. Deskriptive Statistik .....	53
4.1.1. Immunsuppressive Therapie im Studienverlauf .....	53
4.1.2. Remissionen und Rezidive–Längsschnittstudie nach 5 und 14,5 Jahren .....	55
4.1.3. Komplikationen im CED-Verlauf .....	59
4.3.1.1. Extraintestinale Manifestationen, extraintestinale Begleiterkrankungen, medikamentöse Nebenwirkungen .....	59
4.1.3.2. Verlaufsbedingte Komplikationen .....	59
4.1.4. Chirurgische Therapie im Erkrankungsverlauf .....	61
4.1.5. Maligne Erkrankungen .....	65
4.1.6. Nikotinkonsum und Erkrankungsverlauf.....	68
4.1.7. Screeningkoloskopien.....	69
4.1.8. Fragebogen zum CED-Verlauf der Immunsuppressiva-Patienten .....	70
4.1.9. HLA-Haplotypen und Blutgruppenantigene der Immunsuppressiva-Patienten .....	76

---

4.1.10. Auto-Antikörper der Immunsuppressiva-Patienten .....	77
4.2. Explorative Datenanalyse.....	79
4.2.1. Remissionen und Rezidive nach Kaplan-Meier/Längsschnittstudie nach 5 und 14,5 Jahren.....	79
4.2.1.1. Remission und Rezidive unter immunsuppressiver Therapie.....	83
4.2.1.2. Remission und Rezidive unter konservativer antiphlogistischer Therapie.....	85
4.2.2. Remissionen und Rezidive, Therapiestrategien im Test nach Mann-Whitney.....	87
4.2.3. Mikro- und Makroskopische Befundmuster und medikamentöse Therapie.....	89
4.2.3.1. Immunsuppressive Therapie und Befundmuster im Test nach Mann-Whitney .....	89
4.2.3.1.1. Immunsuppressive Therapie und Befundmuster in der Chi-Quadrat-Testung .....	90
4.2.3.2. Konservative antiphlogistische CED-Therapie und Befundmuster.....	91
4.2.3.2.1. Befundmuster der Immunsuppressivagruppe .....	91
4.2.3.2.2. Befundmuster der Kontrollgruppe .....	94
4.2.4. Extraintestinale Manifestationen, medikamentöse Nebenwirkungen.....	96
4.2.4.1. Extraintestinale Manifestationen, medikamentöse Nebenwirkungen und immunsuppressive Therapie .....	96
4.2.4.2. Extraintestinale Manifestationen, medikamentöse Nebenwirkungen und konservativ antiphlogistische Therapie .....	97
4.2.5. Klinische Symptomatik .....	99
4.2.5.1. Klinische Symptomatik der Immunsuppressivagruppe nach Mann-Whitney .....	99
4.2.5.2. Klinische Symptomatik und konservative antiphlogistische Therapie für beide Gruppen nach Mann-Whitney.....	100
4.2.5.3. Symptomqualitäten im Gruppenvergleich nach Kruskal-Wallis und Jonckheere-Terpstra-Testung.....	101
4.2.5.3.1. Stuhlbeschaffenheit.....	101
4.2.5.3.2. Defäkationsfrequenz .....	103
4.2.5.3.3. Schmerzzeitpunkt.....	104
4.2.5.3.4. Schmerzintensität.....	105
4.2.6. Lebensqualität im Gruppenvergleich nach Mann-Whitney.....	105
4.2.7. Serum-Auto-Antikörper und immunsuppressive Therapie .....	107

---

4.2.7.1. Auto-Anikörper nach Mann-Whitney.....	107
4.2.8. Biochemische Marker und medikamentöse Therapie.....	108
<b>5 DISKUSSION .....</b>	<b>110</b>
5.1. Einführung.....	110
5.2. CED-Erkrankungsverlauf unter antiphlogistischer Standardtherapie .....	110
5.2.1. CED-Erkrankungsverlauf und Glucokortikoid Therapie.....	111
5.2.1.1. Topische Steroide .....	111
5.2.1.2. Systemische Steroide .....	112
5.2.1.3. Steroidfreie Zeit .....	113
5.2.2. CED-Erkrankungsverlauf und Aminosalicilat-Therapie .....	114
5.3. CED-Erkrankungsverlauf und Azathioprin-Therapie .....	115
5.4. CED-Erkrankungsverlauf unter begleitender Antibiotika-Therapie .....	116
5.5. Rauchen und CED-Erkrankung.....	117
5.6. Genetische Immunologie (HLA) und Immundisbalance (Auto-Ak) bei CED der Immunsuppressivagruppe.....	118
5.7. CED-Erkrankungsverlauf im Gruppenvergleich.....	119
5.7.1. Deskriptive Auswertung .....	119
5.7.1.1. Remissionen und Rezidive.....	119
5.7.1.2. Klinische Symptomatik, Fragebogen der Immunsuppressiva-Patienten .....	120
5.7.2. Explorative Auswertung .....	121
5.7.2.1. Remissionen und Rezidive.....	121
5.7.2.2. Pathologische Befunde .....	122
5.7.2.3. Klinische Symptomatik.....	123
5.7.2.4. Begleiterkrankungen und Nebenwirkungen .....	123
5.8. Komplikationen im CED-Erkrankungsverlauf.....	125
5.8.1. Fisteln, Stenosen, andere .....	125
5.8.2. Pouchitis .....	125
5.8.3. Operationen.....	126
5.8.4. Karzinome.....	127

---

5.9. Vergleiche mit Biologicals.....	130
5.10. Schlußfolgerung .....	131
<b>6 LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>134</b>
<b>7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>152</b>
<b>8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>153</b>
<b>9 ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>154</b>
<b>10 ANHANG .....</b>	<b>156</b>
Erklärung .....	156
Curriculum vitae .....	157
Danksagung .....	158

---

### 1. Einleitung

#### 1.1. Historischer Hintergrund

Erstbeschreiber der granulomatösen Enterokolitis war der New Yorker Arzt Burril Bernhard Crohn (Abb.1).



Abb.1: Burrill B. Crohn (1884-1983) <sup>[1]</sup>

Zusammen mit seinen Kollegen, den Chirurgen vom Mount Sinai Hospital Leon Ginzburg und Gordon Oppenheimer, wurde durch Crohn am 13. Mai 1932 erstmals über den Verlauf chronisch entzündlicher Darmveränderungen referiert <sup>[1]</sup>. Crohn und seine Mitarbeiter waren nicht die ersten, die diese Symptome beschrieben. Über den englischen König Alfred (ca. 850 AD) ist bekannt, dass er seit seinem 20. Lebensjahr an Symptomen erkrankte, die vermutlich auf einem Morbus Crohn (MC) basierten. Morgagni, italienischer Anatom und Pathologe, berichtete 1769 von einem verstorbenen 20-jährigen Mann, dessen Symptomatik durch langjährige Episoden blutiger Diarrhoen mit kolikartigen abdominellen Schmerzen und Fieber gekennzeichnet war. Der pathologische Befund zeigte Ulzerationen in Kolon und Ileum, ein perforiertes terminales Ileum und vergrößerten mesenterialen Lymphknoten.

Erstbeschreiber der ulzerativen Colitis waren 1875 Dr. Samuel Wilks und Dr. William Moxon. Anhand von Autopsien konnten sie entzündliche Ulzerationen im Kolon-Bereich demonstrieren, welche sie ätiologisch in Abgrenzung von infektiösen Durchfall-Erkrankungen vermuteten <sup>[2]</sup>.



---

## 1.2. Pathogenese der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) sind mit einer vermehrten Aktivität der T-Helferzellen aufgrund genetischer Disposition assoziiert. Derzeit gelten für die Colitis ulcerosa (CU) eine und den Morbus Crohn vier Genlokalisierungen als sicher belegt <sup>[3]</sup>. So findet sich bei Verwandten 1. Grades ein 10fach erhöhtes Risiko an einer CED zu erkranken. Die Konkordanz bei eineiigen Zwillingen liegt bei 67% für den MC und bei 20% für die CU <sup>[4]</sup>. In einer schwedischen Zwillingsstudie mit 160 an CED erkrankten Probanden betrug die Konkordanz für das Krankheitsbild der CU bei eineiigen Zwillingen 18,8% und bei zweieiigen Zwillingen 0%, wohingegen die Konkordanz beim MC bei eineiigen Zwillingen 50% und bei zweieiigen Zwillingen 3,8% betrug <sup>[5]</sup>. Für den MC konnten aktuell Mutationen im NOD2-Gen (Chromosom 16) nachgewiesen werden. Das Vorliegen von Mutationen dieser Gensequenz ist prädiktiv für die Entwicklung und den Phänotyp eines MC (bei homozygotem Genotyp oder bei kombinierter Heterozygotie) <sup>[170]</sup>. Eine Assoziation besteht hierfür zum Auftreten des MC im terminalen Ileum. Die Aktivierung dieses Gens hat immunologische Auswirkungen auf Leukozyten und die Induktion der IL-8-Sekretion, die für die Rekrutierung und Aktivierung der Neutrophilen wichtig sind <sup>[6]</sup>. Gleichzeitig sind Varianten dieses Gens bekannt, die ebenso im Zusammenhang mit dem Auftreten von CU stehen <sup>[7]</sup>. Bei MC und CU befinden sich die entsprechenden Gene entweder in erniedrigter oder erhöhter Aktivität. Die meisten Gene sind im kranken Gewebe normalerweise weniger aktiv. So können die Zellen der Kolonschleimhaut viele Funktionen nicht mehr ausführen. Bei der CU sind es überwiegend Gene, die für Zellwachstum und -vermehrung verantwortlich sind. Wenn diese grundlegenden zellulären Prozesse gestört sind, können Karzinome entstehen <sup>[8]</sup>.

Von Bedeutung sind neben einer genetischen Prädisposition auch Umweltfaktoren, Nahrungsmittelallergene, raffinierte Zucker, Konservierungsstoffe und veränderte Immunreaktionen. Auch ein Nikotinkonsum wurde als pathognomisch bedeutend eruiert. Eine CU ist 2-6-mal häufiger unter Nichtrauchern als unter Rauchern verbreitet. Prognostisch für den Krankheitsverlauf wird ein regelmäßiger Nikotin-Konsum diskutiert. In einer 7-jährigen Studie führte das Beenden des Rauchens bei Patienten mit CU zu einem insgesamt schweren Erkrankungsverlauf. Im Detail beendeten 32 CU-Patienten das Rauchen. Sie wurden mit einer jeweils gleichgroßen Nichtraucher- und Rauchergruppe verglichen. In der ersten Gruppe waren

---

häufiger aktive Erkrankungsphasen zu beobachten, Exraucher und Nichtraucher benötigten mehr Immunsuppressiva als Raucher, die Kolektomierate war bei Exrauchern, Nichtrauchern und Rauchern gleich. Die Studien beinhaltete allerdings keine eigentliche Kontrollgruppe, die der Neuraucher<sup>[24]</sup>.

Eine intestinale Entzündung wird durch noch nicht vollständig eingegrenzte Faktoren ausgelöst. Aufgrund einer vermutlich genetisch bedingten Konstellation kommt es durch eine T-Zellantwort auf autologer Darmflora statt zu einer Begrenzung der entzündlichen Vorgänge wie beim Darmgesunden, zu einer Perpetuierung der intestinalen Entzündung mit einer anhaltenden Störung der Immunregulation. Die Folge ist eine fortschreitende intestinale und im Einzelfall auch extraintestinale Gewebeschädigung mit typischen Symptomen einer CED.

An der Entstehung extraintestinaler Manifestationen werden des Weiteren Mikroorganismen vermutet<sup>[9]</sup>. Das Vorliegen erhöhter Antikörperspiegel gegen Zellwandbestandteile ubiquitärer Mikroorganismen und Permeabilitätsstörungen sprechen für eine ätiologische Beteiligung der Darmflora bei CED. Beim MC werden zudem auslösende Infektionen durch Masernviren oder *Mycobacterium paratuberculosis* diskutiert<sup>[10]</sup>. Der Nachweis von *Mycobacterium avium*, subspecies *paratuberculosis* bei Patienten mit MC betont eine derartige infektiöse Pathogenese<sup>[11]</sup>.

Die gute Wirksamkeit immunsuppressiver Therapien widerspricht im Grunde dieser Hypothese, denn ein durch Mykobakterien ausgelöster MC müsste unter dieser Behandlung eine Reaktivierung der Erkrankung zeigen<sup>[12]</sup>. Die Ätiologie dürfte also teilweise einer genetisch determinierten Barrierestörung der Mukosa gegenüber kommensalen Darmbakterien entsprechen<sup>[13]</sup>. Bei der CU wird ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Nachweis von *Fusobacterium varium* und der Krankheitsaktivität bei chronisch aktiver CU vermutet. Es konnte ein Rückgang der Erkrankungsaktivität unter Therapie mit Metronidazol, Amoxicillin und Tetracyklinen beobachtet werden<sup>[14]</sup>.

Eine weitere Rolle in der CED-Pathogenese kommt der Gruppe der Defensine (antibakterielle Peptide, die von Epithelzellen nach adäquater Stimulation induziert werden) zu<sup>[15]</sup>.

### 1.3. Pathoimmunologie

Mehr als die Hälfte aller immunkompetenten Zellen des Körpers befinden sich im Darm. Ein breites Spektrum an Fremdantigenen in der Nahrung gelangt über den Darm in den Körper. Im Immunsystem haben sich im Laufe der Evolution Mechanismen entwickelt, die einerseits eine starke Immunantwort auf Nahrungsantigene vermeiden, mit denen andererseits aber pathogene Organismen, die über den Darm in den Körper gelangt sind, aufgespürt und abgetötet werden. Pathogene rufen eine Entzündung hervor und setzen einen erworbenen Immunschutz voraus.

Es gibt einen speziellen Mechanismus, über den polymere IgM- und IgA-Antikörper ins Darm-lumen sezerniert werden. Die sezernierten Immunglobuline binden an die Schleimschicht über dem Darmepithel, wo sie sich an Darmpathogene und deren toxische Produkte heften und sie neutralisieren können <sup>[16]</sup>.

In der intestinalen Mukosa spielt die Produktion proinflammatorischer Zytokine wie Tumornekrosefaktor alpha (TNF $\alpha$ ) und Interleukin-12 eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der CED. Es wurde parallel zur Vermehrung der TNF- $\alpha$ -Produktion eine Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF $\kappa$ B in der Mukosa beobachtet.

CD4-positive T-Lymphozyten werden bei MC durch IL-12 aktiviert. Sie werden dabei zu T-Helferzellen vom Typ 1 differenziert. Th1-Zellen wiederum sezernieren Interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ). IFN $\gamma$  seinerseits aktiviert Makrophagen und stimuliert die TNF $\alpha$  Produktion <sup>[17]</sup>. Unter dem Einfluß von TNF  $\alpha$  und IFN  $\gamma$  konnte eine deutliche Reduzierung der Promoteraktivität für Proteine, welche die tight junctions bilden, beobachtet werden <sup>[18]</sup>. Die Besonderheit des mukosalen Immunsystems gegenüber dem übrigen peripheren Lymphsystem wird durch das unterschiedliche Lymphozytenrepertoire in den verschiedenen Kompartimenten unterstrichen, denn es existieren 2 Typen von T-Zellen im Darm: eine mit herkömmlichen Rezeptoren und andere mit ungewöhnlichen Oberflächenphänotypen. Letztere werden, anders als die herkömmlichen T-Zellen, im Thymus weder positiv noch negativ selektioniert, und kommen besonders häufig im Darm vor. Sie erkennen und zerstören verletzte Schleimhautzellen, die aufgrund einer Belastung oder Infektion einen anomalen Phänotyp exprimieren <sup>[19]</sup>. Während der Entzündung kommt es zu einer Bindung zwischen Membranproteinen auf Leukozyten und Molekülen der Immunglobulin-Superfamilie auf Endothelzellen. Die anschließende Aktivierung von antigen-spezifischen T-Zellen leitet die adaptive Immunantwort ein.

---

An allen Autoimmunreaktionen sind T-Zellen beteiligt, und die Fähigkeit, auf ein bestimmtes Antigen zu reagieren ist vom MHC-Genotyp abhängig. Wenngleich zwischen MC und CU zahlreiche Gemeinsamkeiten bestehen, so weisen beide doch einen Unterschied in der Art der Immunreaktion aufgrund der T- Helfer-Zellen (CD4+ Zellen) auf.

Über Th1-Zellen erfolgt die Aktivierung der Makrophagen, Th2-Zellen aktivieren B-Zellen und bilden die Zytokine IL-4, IL-5. Die Th1-Immunantwort dominiert bei MC, eine Rolle spielt dabei Zytokin IL-12, das die Synthese von IFN $\gamma$  induziert, die Th2-Immunantwort steht bei CU im Vordergrund. Patienten mit MC exprimieren den Transkriptionsfaktor T-bet, nachweislich aber nicht CU-Erkrankte. T-bet (**t**-box-expressed in **T**-cells) ist ein Th-1 spezifischer Transkriptionsfaktor, der die Expression des Th-1 Zytokins IFN $\gamma$  kontrolliert. Ein durch T-bet regulierter Weg der T-Zell-Aktivierung kann außerdem zu einer intestinalen Fehlregulation zwischen Th-1/IL-4 und TGF $\beta$  führen und dadurch die Entwicklung der chronischen intestinalen Entzündung begünstigen <sup>[245; 246]</sup>.

Die Präsentation bakterieller Antigene durch Epithelzellen bewirkt bei der CED nicht wie bei gesunden Menschen eine T-Zell-Toleranz gegen Antigene sondern eine T-Zell-Aktivierung und es kommt zu anhaltenden Immunantworten gegen körpereigenes Gewebe. Zytotoxische T-Zellen und eine unangemessenen Aktivierung von Makrophagen durch TH1-Zellen können ausgeprägte Gewebeschäden verursachen, und gleichzeitig kann die Unterstützung von selbstreaktiven B-Zellen durch T-Zellen schädliche Antikörperreaktionen auslösen <sup>[19]</sup>. Die pathogenomische Autoantikörperverteilung bei CED entspricht für antineutrophile oder Granulozyten-Antikörper (ANCA) bei der CU 66% und beim MC 10% <sup>[22]</sup>.

Autoimmunreaktionen sind eine natürliche Folge des offenen Repertoires an B- und T-Zell-Rezeptoren, das es diesen Zellen erlaubt, jeden beliebigen Krankheitserreger zu erkennen. Obwohl aus diesem Repertoire die meisten Rezeptoren, die in der Entwicklungsphase körpereigene Antigene mit hoher Affinität gebunden haben, beseitigt wurden, sind immer noch Rezeptoren vorhanden, die einige Auto-Antigene mit niedriger Affinität binden. Zwar ist nicht bekannt, wodurch die Autoimmunität ausgelöst wird, aber es spielen dabei genetische als auch Umweltfaktoren eine wichtige Rolle <sup>[19]</sup>. Vorübergehende Autoimmunreaktionen kommen häufig vor, aber nur, wenn sie länger anhalten und zu dauerhaften Gewebeschäden führen, wird man von medizinischer Seite auf sie aufmerksam. Bei den meisten Autoimmunkrankheiten sind meh-

---

rere Mechanismen der Immunpathogenese wirksam. Gewebeschäden können zum Beispiel durch T-Zell-Reaktionen und Antikörper-vermittelte Reaktionswege verursacht sein. Antikörper können auch als Folge einer Gewebeschädigung entstehen und müssen nicht nur ihre Ursache sein. Bei CED handelt es sich um eine Form von Autoimmunerkrankung. Der Zweck der immunsuppressiven Therapie ist, die durch die entzündliche Autoimmunreaktion hervorgerufene Gewebeschädigung zu reduzieren, die Autoimmunantwort zu unterdrücken und entstandene Schäden auszugleichen. Auch nach einer Organtransplantation werden Immunsuppressiva eingesetzt, um Immunreaktionen entgegenzuwirken, besonders bevor sie das Transplantat erreichen. Bei CED weisen sämtliche Immunzellpopulationen der intestinalen Lamina propria eine vermehrte Aktivierung auf <sup>[21]</sup>. Unabhängig von der klinischen Aktivität der Erkrankungen wurden in den Fäzes viele mit Antikörpern (IgA, IgG und IgM) besetzte Anaerobier gefunden und als Zeichen einer reduzierten immunologischen Toleranz interpretiert <sup>[21]</sup>. Weitere vermutete pathoimmunologisch bedeutende Entzündungsinitiatoren sind die schwefelhaltige Aminosäure Ergothionein und die Gruppe der Defensine. Bei ersterem konnte gezeigt werden, dass Varianten eines bestimmten Gen OCTN1 (SLC22A4), welches mit einem erhöhten Risiko für einen MC einhergeht, für den Transport von Ergothionein verantwortlich ist <sup>[20]</sup>. In Enterozyten gefundene antimikrobielle Peptide, sogenannten Defensine, sind gegen gramnegative Bakterien, aber auch gegen Pilze gerichtet und zeigen eine erhöhte Produktion bei Bakterienbefall. Bekannt sind humane Alpha (HD1-6)- und Beta (HBD1-3)- Defensine. Beim MC ist eine verminderte Anzahl von Genabschnitten bekannt, die für die Produktion von Beta-Defensinen verantwortlich sind. So haben Erkrankte 3 Defensin-produzierende Genabschnitte am Chromosom Nr. 8, während gesunde Menschen 4 davon tragen, dementsprechend ist der Defensin-Spiegel bei Nicht-erkrankten höher. Auch Mutationen im Gen NOD2/CARD15, welches einen intrazellulären Sensor für bakterielle Strukturen codiert, weisen eine zusätzlich reduzierte Produktion von Alpha-Defensinen auf. Gleichzeitig existiert wahrscheinlich eine Defensin-typische Lokalisation, denn beim MC mit Befall des terminalen Ileums waren Alpha-Defensine, beim MC im Kolon Beta-Defensine reduziert <sup>[169]</sup>. Ein zusätzlicher Nachteil bei einem solchen Defensindefekt besteht bei der therapeutischen Anwendung von E.coli Nissle 1917 Stämmen, da diese vermehrt über Defensine zu wirken scheinen <sup>[15; 23]</sup>.

### 1.4. Klinische Verlaufsformen

Die CED betreffende Inzidenz liegt in den westlichen Industriestaaten für MC bei 8/100.000 Einwohner pro Jahr, die Prävalenz bei etwa 150/100.000. Nach einem stetigen Anstieg bis in die 70-iger Jahre des 20. Jahrhunderts haben Inzidenz und Prävalenz des MC in den letzten Jahrzehnten ein Plateau erreicht. Bei der CU liegt die Inzidenz bei bis zu 10/100.000 Einwohner pro Jahr, die Prävalenz bei 35-200 Fällen/100.000<sup>[4; 9]</sup>. Der Erkrankungsgipfel liegt für beide Erkrankungstypen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, es erkranken aber auch ältere Menschen ab einem Alter von 60 Jahren. Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen, hellhäutige Menschen erkranken doppelt so oft wie dunkelhäutige. Ein MC ist in 30% im Ileum, in 25% isoliert im Kolon und in etwa 45% in beiden Lokalisationen zu finden. Bei 0,5-5% aller MC-Patienten ist nur ein Befall des oberen Gastrointestinaltraktes nachweisbar<sup>[4]</sup>. Anorektale Erkrankung, wie Analfisteln, Analfissuren oder periproktitische Abszesse kommen zu 30-40% vor<sup>[9]</sup>. Die Crohnsche Erkrankung beginnt nur in 20% der Fälle im Rektum, meistens im terminalen Ileum und zieht dann analwärts<sup>[25]</sup>. Das segmentale Befallsmuster kann im gesamten Gastrointestinaltrakt gefunden werden und die Wandstruktur von Mukosa bis zur Serosa bzw. Adventitia betreffen. Der MC zeigt in 20% einen chronisch aktiven Verlauf, in 35% intermittierende akute Schübe in mehr oder weniger kurzen Intervallen<sup>[4]</sup>. Beim MC können in der endoskopischen Untersuchung Rötungen, aphthoide Schleimhautläsionen, Ulzerationen, Fisteln, Fissuren, Pflastersteinreliefs und nach längerem Verlauf Narben und Stenosen gefunden werden<sup>[4]</sup>.

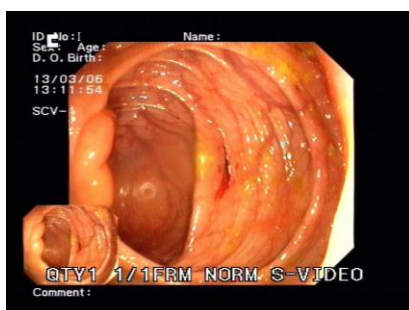


Abb. 2: Valva ileocaecalis im Normalbefund

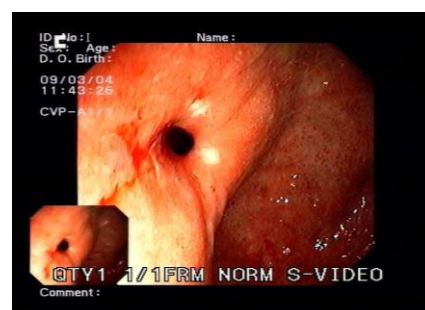


Abb. 3: Stenosierte Valva ileocaecalis, nach langjährigem Morbus-Crohn



45% der MC-Patienten weisen eine lange Remissionsphase nach dem ersten Erkrankungsschub auf. Im weiteren Verlauf der Erkrankung nimmt der relative Anteil von Patienten mit Ileokolitis zu <sup>[4]</sup>. Je nach Krankheitsform treten entweder nur uncharakteristische Symptome wie Abgeschlagenheit, leichte Bauchschmerzen, leichte Diarrhoe und/oder breiiger Stuhl auf, oder sie können schubartig ganz akut und massiv sein. In etwa einem Drittel aller Fälle sind Fisteln oder Abszesse Initialsymptome eines MC. Die CU zeigt in 45% einen isolierten Befall des Rektums. Bei weiteren 40% findet sich eine linksseitige Kolitis und in 20% eine zusätzliche Einbeziehung der proximalen Dickdarmanteile bis hin zur Colitis ulcerosa totalis. Eine Backwash-Ileitis, eine retrograde Entzündungsausbreitung auf das dem Kolon angrenzende terminale Ileum, findet sich bei 10-36% der Patienten mit CU <sup>[4]</sup>. Exzessive blutig-schleimige Durchfälle und Abdominalschmerzen mit Tenesmen sind typisch für die CU. Die Entzündung entwickelt sich kontinuierlich meist vom Rektum oralwärts, bleibt auf das Kolon beschränkt, ist selten im terminalen Ileum zu finden und betrifft die Wandschichten Mukosa und Submukosa. Koloskopisch sind bei CU Hämorrhagien, Ulzerationen, eine gesteigerte Vulnerabilität und später Haustrenverlust und Pseudopolypen zu finden.



Abb.4: CU-Colon descendens mit Haustrenverlust, aufgehobener Gefäßzeichnung und Ulzerationen

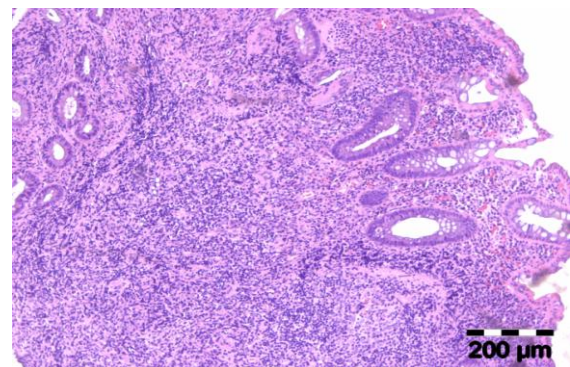


Abb.5: CU-Rektum (10-er Objektiv) mit Kryptenarchitekturstörungen und –abszessen, Leukodiapedese ins Oberflächenepithel, polypöse Schleimhautarchitektur, dichte diffuse Entzündungen (Lymphozyten, neutrophile Granulozyten und Plasmazellen)

Gewebeproben von betroffenen Kolonabschnitten können bei CU Kryptenabszesse und später Schleimhautatrophie, bei Crohn Epitheloidzellgranulome und Wandverdickungen zeigen.

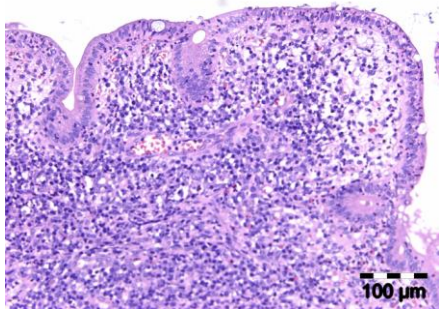


Abb.6: Ileum bei Morbus Crohn (20-er Objektiv): polypoide Schleimhaut, verkürzte, plumpe Zotten mit dichter Entzündung (Lymphozyten, Plasmazellen, neutrophile Granulozyten, sowie Leukodiapedese ins Oberflächenepithel)

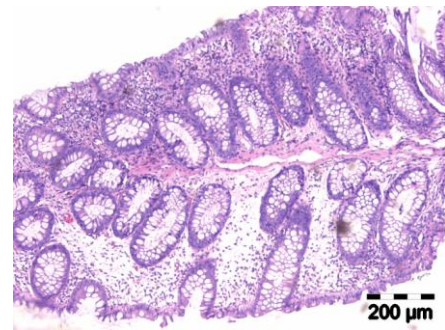


Abb.7: Colon transversum bei Morbus Crohn (10-er Objektiv): fokale betonte entzündliche Infiltration der Mukosa (Lymphozyten, Plasmazellen, eosinophile und neutrophile Granulozyten), typisch hier ist eine fehlende Kryptenarchitektur

Radiologisch und sonographisch sind bei CU Strukturstörungen der Kolonwand, Haustrenschwind, bei MC Fisteln, Stenosen und Pflastersteinreliefs zu sehen. Eine eindeutige Unterscheidung der CU von MC ist in 80% der Fälle möglich <sup>[26]</sup>. 10% der Fälle mit chronischen Entzündungsreaktionen des Gastrointestinaltraktes, welche nicht einer CU oder einem MC zuzuordnen sind, werden unter dem terminus technicus Colitis indeterminata (CI) geführt.

Im Gegensatz zum MC sind bei der CU durch die Möglichkeit der Kolektomie mit Anlage eines Pouches eine Heilung und eine gute Lebensqualität erreichbar. Allerdings kann es zu erneuter Exazerbation der chronischen Entzündung im Pouch kommen. Die Diagnose Pouchitis wird gestellt auf der Basis der klinischen Symptomatik ergänzt durch Mikro- und Makroskopie <sup>[4]</sup>. Das Risiko für eine akute Pouchitis bei Patienten mit CU beträgt bis zum 2. Erkrankungsjahr etwa 30%. Bei 5-10% der Patienten geht die akute Pouchitis in eine chronische Form über <sup>[28]</sup>.



### 1.4.1. Akuter Schub

Der akute Schub ist durch die Konstellation von schleimig-blutiger Diarrhoe und gegebenenfalls Tenesmen definiert <sup>[29]</sup>. Leichte Schübe einer CU imponieren durch weniger als 4 Stühle und wenig Blut. Die Therapie besteht aus 5-Aminosalicylsäure (5-ASA), bei linksseitiger Kolitis oder Proktitis kommen Suppositorien oder Rektalschaum sowie Klysmen zum Einsatz <sup>[9]</sup>. Im mittelschweren Schub, klinisch auffallend durch 5-8 blutig-schleimige Stühle, werden orale Steroide verwendet <sup>[9]</sup>.

Im leichten bis mittelschweren Schub einer MC-Erkrankung stehen ebenfalls 5-ASA, orale oder topische Steroide, zum Beispiel Budesonid, Suppositorien, rektale Schaum- oder Klysmenpräparate zur Verfügung, bei Therapieresistenz wird mittels parenteralen Steroiden, Azathioprin, bei gastrointestinaler Unverträglichkeit mit 6-Mercaptopurin therapiert <sup>[9]</sup>. Als Reservetherapie stehen bei MC Antibiotikakuren mit Metronidazol und Ciprofloxacin, zytostatische Therapien mit Methotrexat oder eine TNF $\alpha$ -Inhibition mit chimären (Infliximab) oder humanisierten (Adalimumab) Antikörpern zur Verfügung.

### 1.4.2. Fulminanter Schub

Der fulminante Schub ist definiert durch einen hospitalisierungspflichtigen Allgemeinzustand, Tachykardie und Anämie sowie erhöhte Entzündungsparameter und abdominelle Abwehrspannung. Entscheidende Symptome sind wässrige, zum Teil blutige Diarrhoe, Fieber  $>38,5^{\circ}$  und Gewichtsabnahme <sup>[29; 9]</sup>. Der Fulminante Schub wird bei CU und MC sofort und primär mit intravenösen systemischen Steroiden behandelt <sup>[9]</sup>. Ungefähr 15-20% aller schweren Schübe einer akuten CU sprechen auf Prednisolon unzureichend an <sup>[30]</sup>. Bei diesen und bei Kontraindikationen kann primär intravenös Cyclosporin eingesetzt werden <sup>[31]</sup>. Ein Vorteil einer zusätzlich initialen Antibiotika-Gabe, wie Metronidazol, Metronidazol plus Tobramycin <sup>[32]</sup>, orales Vancomycin <sup>[33]</sup> oder Ciprofloxacin <sup>[34]</sup> konnte in klinischen Studien nicht nachgewiesen werden. Intravenöses und orales Tacrolimus ist für den fulminanten Schub nur in unkontrollierten Studien dokumentiert <sup>[35; 36]</sup>.

---

### 1.4.3. Chronisch-aktiver Verlauf

Ein chronisch aktiver Verlauf ist primär durch eine persistierende oder rezidivierende Symptomatik über sechs Monate definiert <sup>[171]</sup>, 45% der CU-Patienten erleiden rezidivierend akute Schübe der Erkrankung <sup>[4]</sup>.

Bei immerhin 5-15% der Patienten mit CU findet sich eine chronische Aktivität, das heißt keine vollständige und dauerhafte Remission mit weniger als 2 Rezidiven pro Jahr <sup>[37]</sup>. In einem solchen chronischen Verlauf findet sich eine Zunahme der Ausdehnung der Erkrankung nach proximal in 10-45% der Fälle <sup>[4]</sup>. Das bedeutet, dass der akute Schub durch eine medikamentöse Therapie gebessert, aber keine vollständige und dauerhafte Remission erreicht werden kann. Bei der CU versteht man unter einer chronisch aktiven Verlaufsform eine steroidresistente oder steroidabhängige Form <sup>[15]</sup>.

Zur Therapie empfohlen werden für die CU systemische Steroide, welche zur Dauertherapie aufgrund ihrer Nebenwirkungen in der Regel nicht indiziert sind. Bei distaler Kolitis ist die längerfristige Gabe von topischen Steroiden mit geringer systemischer Bioverfügbarkeit möglich. Neben der Option einer Kolektomie bietet sich die Gabe von Azathioprin an, allerdings ist der Wirkungseintritt von Azathioprin erst nach 3-6 Monaten zu beobachten <sup>[9; 38; 39]</sup>. Bei gastrointestinalen Nebenwirkungen kann, außer im Fall einer Azathioprin-induzierten Pankreatitis und Leukopenie, ein Therapieversuch mit 6-Mercaptopurin durchgeführt werden.

Azathioprin ist auch das Mittel der Wahl bei chronisch aktivem steroidabhängigem MC. Eine Alternative sind der anti-TNF $\alpha$ -monoklonale Antikörper Infliximab und Methotrexat, bei letzterem stellt sich wieder das Problem des protrahierten Wirkungseintrittes dar <sup>[29]</sup>.

### 1.4.4. Komplikationen

Viele Patienten mit CED erleiden im Laufe der Jahre ein Komplikationsstadium ihrer Erkrankung. Das toxische Megakolon, eine freie Perforation sowie ein assoziiertes Kolonkarzinom finden sich signifikant häufiger bei CU. Fisteln, Abszesse, Strikturen und Stenosen sowie Chole- und Nephrolithiasis sind demgegenüber MC-typische Komplikationen. Dabei hat jeder vierte Patient eine Kombination mehrerer Krankheitserscheinungen. Die Symptome kön-

---

nen mit der Entzündungsaktivität zusammenhängen oder sind als eigenständige Krankheit zu diagnostizieren und zu behandeln. Chronische entzündliche Darmerkrankungen zeigen in 60%-80% Reaktionen außerhalb des Gastrointestinaltraktes <sup>[40]</sup>. Diese extraintestinalen Manifestationen können der Darmerkrankung auch vorausgehen.

Patienten mit Beteiligung des Kolons weisen in einem höheren Prozentsatz extraintestinale Manifestationen auf als dies bei Patienten mit isolierter Ileitis Crohn der Fall ist. Vermutet werden dabei, besonders bei CU, Rückwirkungen von Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes über den entero-hepatischen Kreislauf auf die Leber. Bei MC trifft das nur zu, wenn ein ausgedehnter Befall des Kolon besteht <sup>[40]</sup>. Am häufigsten (90%) sind Komplikationen der Leber und der Gallenwege, deren Ausprägung von geringen bis zu stärkeren Veränderungen reicht und in deren Verlauf sich eine Zirrhose entwickeln kann <sup>[41]</sup>.

Patienten mit CU haben ein 10-20-mal höheres Risiko eine primär sklerosierende Cholangitis (PSC) zu entwickeln, als Patienten ohne CU und 50-80% der Patienten, bei denen eine PSC vorliegt, haben gleichzeitig eine CU, sehr viel seltener, in ca. 20%, tritt ein MC auf <sup>[42; 43]</sup>.

Dagegen entwickeln Patienten mit MC in weniger als 1 % der Fälle eine PSC, und nur dann, wenn eine Colitis vorliegt <sup>[26]</sup>. In Studien konnte bei 50% der Patienten mit CED und PSC eine Bachwash-Ileitis beobachtet werden, dabei war das Rektum nicht betroffen. Zusätzlich lagen die 5-Jahres-Überlebensraten mit 79% deutlich niedriger als bei Patienten mit CED ohne PSC mit 97% <sup>[40]</sup>. Das Risiko für eine PSC ist bei Männern mit einem Verhältnis von 7 : 1 im Vergleich zu Frauen deutlich erhöht <sup>[40]</sup>. In einer Fall-Kontroll-Studie hatten 25% der Erkrankten neben der PSC noch mindestens eine Autoimmunerkrankung außerhalb der Leber und des Kolons, verglichen mit 9% in der CED-Kontrollgruppe, in welcher keine PSC vorkam <sup>[44]</sup>. In 70% liegen bei der PSC antineutrophile Antikörper, beim Cholangiozellulärem Karzinom (CCC) in 8-10% vor <sup>[9]</sup>. Die PSC ist durch eine zunehmende fibrotische Entzündung charakterisiert, die zu Strikturen der intra- und extrahepatischen Gallenwege führt. Klinische Hinweise sind Ikterus, Pruritus und Müdigkeit oder verminderte Leistungsfähigkeit. Die Diagnose-Stellung erfolgt mittels Cholangiografie. Ein PSC nimmt in 50% der Fälle einen progressiven Verlauf und führt zur Zirrhose mit einer anschließenden Indikation für eine Lebertransplantation. 20% der lebertransplantierten Patienten erkranken erneut an einer PSC und 8-19% der PSC-Erkrankten entwickeln im Verlauf ein cholangiozelluläres Karzinom (CCC) <sup>[45; 46]</sup>.

---

Während manche Manifestationen in ihrer Ausprägung der Aktivität der Darmerkrankung parallel gehen, zum Beispiel Arthritiden, besteht für andere, zum Beispiel die Spondylitis ankylosans, Pyoderma gangraenosum und die primär sklerosierende Cholangitis kein diesbezüglicher Zusammenhang. Extraintestinale Manifestationen variieren mit dem Krankheitsverlauf einer CED, Ausnahme bildet die PSC, die ankylosierende Spondylarthropathie und das Pyoderma gangraenosum, diese können schon vorher auftreten. Extraintestinale Komplikationen werden als Folge der intestinalen Malabsorption und den daraus resultierenden Pathologien, wie zum Beispiel Gallen- und Nierensteinen, Ödemen und Anämie, gesehen <sup>[47]</sup>.

Bei 1-2% der Patienten mit CU kommt es zum Auftreten eines Pyoderma gangraenosum. In Zusammenhang mit MC ist diese Erkrankung seltener <sup>[40]</sup>. Gelenkbeschwerden sind bei 5-45% der Patienten und Nierensteine bei 15% der Patienten zu finden <sup>[41]</sup>. Eine Arthritis ist in 30% der CED-Fälle als extraintestinale Manifestation vorhanden. Das Vorkommen von HLA-B 27 ist bei Patienten mit CED gehäuft, insbesondere im Zusammenhang mit Spondylitis (60%) und Sakroileitis (40%). Ein Anteil von 50-80% der CU-Patienten ist positiv in Bezug auf p-ANCA, während 60% der Patienten mit MC Antikörper gegen das Mannan-Epitop von *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) besitzen. Weitere neue Antikörper gegen bakterielle Peptide und Glycane sind: AK gegen Laminaribiosid (ALCA), gegen Chitobiosid (ACCA), gegen Mannobiosid (AMCA) oder gegen Außenmembranproteine (Omp) <sup>[186]</sup>.

Die Spondylitis ankylosans, die chronische Form der Arthritis, kommt bis zu 25% bei CU- und bis zu 7% bei MC-Patienten vor <sup>[48]</sup>. Auch die tubuläre Proteinurie wird zu den extraintestinalen Manifestationen gezählt, was bei der Anwendung nephrotoxischer Medikamenten berücksichtigt werden muß <sup>[49; 50]</sup>.

#### 1.4.5. Remissionsraten

Durch Einsatz verschiedener evidenzbasierter Therapieprinzipien gelingt es bei den meisten Patienten, die Erkrankung symptomatisch in Remission zu bringen und Komplikationen zu verhüten. Die Remission der CED wird klinisch definiert. Kriterien der Remission sind Nichtvorliegen von Diarrhoe (nicht mehr als 3 Stühle pro Tag), kein sichtbares Blut im Stuhl sowie keine durch die CED bedingten intestinalen oder extraintestinalen Beschwerden <sup>[51]</sup>. Die Remission gilt bei weniger als 2 Rezidiven pro Jahr als dauerhaft <sup>[33]</sup>. Die Remissionsraten lie-

---

gen unter Steroiden zwischen 60-80%. Eine dauerhafte remissionserhaltende Wirkung besitzen Corticoide nicht <sup>[4]</sup>. 15-20% der Patienten erweisen sich in der Akutphase ihrer Erkrankung gegenüber einer adäquaten systemischen Glucocorticoidtherapie als resistent, auch limitieren schwerwiegende Nebenwirkungen einen längerfristigen Einsatz dieser Steroide in höherer Dosierung <sup>[30]</sup>. Der Erfolg einer steroidalen Dauertherapie hängt davon ab, ob es gelingt, eine ausreichende Dosierung unterhalb der sogenannten Cushing-Schwelle zu finden <sup>[4]</sup>. Die gefürchtete Nebennierenrinden-Insuffizienz ist regelmäßig nach mehr als 2-wöchiger Behandlung mit Dosen oberhalb der Schwelle zu erwarten. Anwendungen von topischen Glucocorticoiden bei der Therapie der distalen CU und bei MC zeigten, dass auch ohne stärkere Absorption und systemische Wirkung eine gute Beeinflussung der Entzündungsaktivität im Darm erzielt werden kann. Für Budesonid lassen sich Remissionsraten zwischen 50% und 65% erzielen <sup>[3]</sup>. Aufgrund ihrer geringen biochemischen Verfügbarkeit sind sie allerdings nicht für die Behandlung extraintestinaler Manifestationen geeignet.

#### 1.4.6. Neoplasie

Karzinome entwickeln sich nicht selten auf dem Boden einer chronischen Entzündung. Patienten mit CU haben ein erhöhtes Risiko, an einem Kolon-, speziell an einem Rektumkarzinom zu erkranken. Patienten mit MC haben ein erhöhtes Risiko, ein Dünndarmkarzinom zu entwickeln; männliche Patienten mit MC besitzen ein erhöhtes Lymphomrisiko <sup>[55]</sup>.

Karzinome entstehen bei der CU nicht wie beim Kolon-Karzinom üblich über eine Adenom-Karzinom-Sequenz, sondern als Dysplasie-Karzinom-Sequenz stets in der flachen Schleimhaut. Das Kolonkarzinom-Risiko liegt bei high-grade Dysplasien bei ca. 40%, bei low-grade Dysplasien noch bei ca. 20%. Eine Kolektomie ist bei nachgewiesener low-grade Dysplasie und entsprechender Erkrankungsdauer, bei low-grade Dysplasie mit dysplasieassoziiertes Läsion sowie bei einer high-grade Dysplasie unabhängig vom Erkrankungsalter indiziert. Ein Teil der Karzinome (20-30%) entsteht ohne begleitende Dysplasien <sup>[30]</sup>. Studien belegt sind kolorektale Karzinominzidenzraten von 2% nach einer Erkrankungsdauer von 10 Jahren, von 8% nach einer Erkrankungsdauer von 20 Jahren und von 18% nach einer 30-jährigen Erkrankungszeit <sup>[57]</sup>. Entwickelt sich eine Linksseitenkolitis steigt das Risiko für ein kolorektales Karzinom um das

---

Vierfache an, speziell wenn das Lebensalter bei Erstdiagnose unter 18 Jahren liegt und wenn der Erkrankungszeitraum länger als 8-10 Jahre beträgt <sup>[9]</sup>.

In 10-25% liegen sogar mehr als 2 Karzinome vor <sup>[52]</sup>. Gut belegt ist dies für die Pankolitis speziell bei ausgedehnter Erkrankung über die linke Flexur hinaus. Zusätzliche Risikofaktoren sind die Erkrankungsdauer und das Vorliegen einer PSC <sup>[30]</sup>. Das kumulative Dysplasie- und Karzinomrisiko bei parallelem Auftreten von PSC und CED erhöht sich nach 30 Jahren um den Faktor 5 gegenüber Patienten mit alleiniger PSC <sup>[54]</sup>.

So ist das allgemeine Karzinomrisiko bei CU nicht höher als in der allgemeinen Bevölkerung, wenn die Entzündung auf das Rektosigmoid beschränkt ist. Nach einer Metaanalyse, die sich auf 116 Studien stützt, beträgt die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms von CU-Patienten nur 3,7% <sup>[57]</sup>. Das Karzinomrisiko bei CU steigt jedoch, wenn eine PSC hinzukommt <sup>[54]</sup>. Cholangiokarzinome sind ein Hauptrisikofaktor für die PSC und entwickelt sich in 15-30% der Fälle, andere Quellen nennen 10-15% <sup>[42; 45; 53]</sup>. Sollte es im Zuge einer Progredienz der PSC zu einer Lebertransplantation kommen, besteht ein erhöhtes Risiko für kolorektale Neoplasien nach der Transplantation infolge der posttransplantären Immunsuppression <sup>[172]</sup>. 20% dieser Patienten erkranken nach circa 5 Jahren erneut an einer PSC <sup>[45]</sup>.

Beim MC ist ebenfalls ein erhöhtes Risiko für eine kolorektale Neoplasie auf das 4 bis 20 fache bekannt. Hier entstehen Karzinome allerdings nicht nur im entzündeten Schleimhautbereich und werden demzufolge spät entdeckt, was eine schlechtere Prognose als bei CU-Patienten zur Folge hat <sup>[56]</sup>. Das prädisponierende Risiko für eine maligne Entartung beim MC besteht bei fortgeschrittener Erkrankung nach ca. 15-20 Jahren, zum Beispiel infolge chronischer Obstruktionen <sup>[25]</sup>. International werden jährliche bis zweijährliche endoskopische Dysplasiescreenings empfohlen, denn die Koloskopie gilt nach wie vor als die beste Methode zum Nachweis von Kolonpolypen und Karzinomen. Für Läsionen von mindestens 10mm betrug in einer Studie mit 614 Patienten bei positivem Hämoccult-Test, Hämatochezia oder positiver Familien-Anamnese, die Sensitivität für den Kontrasteinlauf 48%, für die virtuelle Koloskopie 59% und für die Endoskopie 98% <sup>[60; 61]</sup>.

---

Die Leitlinien der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) sehen für Patienten mit mehr als 8 Jahre bestehender Pankolitis bzw. bei mehr als 15 Jahre bestehender Linksseitenkolitis jährliche endoskopische Kontrollen vor <sup>[46]</sup>. Ein jährliches Zeitintervall zwischen den Kontroll-Koloskopien ist gestützt auf den Nachweis, dass in einem Zweijahres-Rhythmus ein vermehrtes Auftreten von Karzinomen im überwachungsfreien Intervall zu beobachten war <sup>[58]</sup>. Auch nach ileoanaler Pouchanlage sollte initial eine Endoskopie mit Histologie nach 3 Monaten und anschließend in jährlichen Intervallen erfolgen <sup>[27]</sup>. Beim MC werden aufgrund des erhöhten Neoplasie-Risikos ebenfalls regelmäßige Screening-Koloskopien empfohlen. In einer Studie, bei der in Zweijahresabständen 260 Patienten untersucht wurden, fanden sich bei 16% der Erkrankten definitive Dysplasien oder Karzinome, mit Häufung ab dem 45. Lebensjahr <sup>[59]</sup>.

## **1.5. Therapeutischer Ansatz**

### **1.5.1. Aminosalicylate**

Neben Kortikoiden werden Mesalazinhaltige bzw. -freisetzende Präparate eingesetzt. Als erstes Präparat wurde 1942 Sulfasalazin entwickelt. Salazosulfapyridin (SASP), eine Azo-Verbindung bestehend aus Sulfapyridin und Mesalazin (5-Aminosalicylsäure), wird im terminalen Ileum und Kolon zu 75% bakteriell in die beiden Bestandteile Sulfapyridin und Mesalazin gespalten. Mesalazin ist der alleinige Wirkstoff und kann die Entstehung der Prostaglandine hemmen. Verantwortlich sind hierfür vor allem die Hemmung der Produktion von Entzündungsmediatoren wie Leukotriene und Plättchenaktivierender Faktor (PAF), welche aus dem Lipid- und Arachidonsäurestoffwechsel entstehen, und die Hemmung der Prostaglandinsynthese durch Inhibition der Cyclooxygenase-Isoenzyme. Zusätzlich werden Sauerstoffradikal-produzierende Enzyme blockiert, TNF $\alpha$  wird an entsprechenden Rezeptoren dosisabhängig gehemmt. Nebenwirkungen sind im Wesentlichen auf die Sulfonamidkomponente zurückzuführen <sup>[62; 66]</sup>. Die geringe Lipidlöslichkeit der Aminosalicylsäure bedingt eine geringe Resorption (20%), der Wirkungsort ist deshalb präsystemisch an der Darmmukosa. Da nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) nicht wirken, scheint die Hemmung der Lipoxygenase-Aktivität von aktivierten neutro-

---

philen Zellen, wie die Migration, Degranulation und Phagozytose, von größerer Bedeutung zu sein. Des Weiteren wird die Bildung freier toxischer Sauerstoffradikale, die Synthese vom Plättchenaktivierenden Faktor (PAF), sowie die Bildung der Zytokine Interleukin-1 und -6 gehemmt. Gleichzeitig wird die Bildung der IL-2-Rezeptoren unterdrückt, sowie der für die Synthese von Zytokinen verantwortliche nukleäre Faktor (NFκB) gehemmt, der die spezifische Genaktivität für die proinflammatorischen Zytokine (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α) reguliert <sup>[63; 64]</sup>. Weiterhin stimuliert Mesalazin die Apoptose von Kolonkarzinom-Zellen und reduziert die durch die Mitogen-aktivierte Protein (MAP)-Kinase und TNF-α induzierte Proliferationsrate der kolorektalen Mukosa bei Patienten mit sporadischen Polypen <sup>[65; 66]</sup>. Das Risiko an Darmkrebs zu erkranken, ist bei Behandlung mit 5-ASA nur halb so groß wie ohne diese Substanz, was in einer zusammengefassten Studie von 9 Einzelstudien beobachtet werden konnte. Allerdings werden die Ergebnisse angesichts der weit verbreiteten Anwendung und Verträglichkeit von 5-ASA als wahrscheinlich protektiv bewertet <sup>[67]</sup>. Häufigste Nebenwirkungen, bis zu 30%, sind Diarrhoe, Erbrechen, akute interstitielle Nephritis, Pankreatitis, Perikarditis, Azoospermie und Knochenmarksdepression. Die Indikation für Aminosalicylate besteht bei leichten akuten Schüben des MC und der CU sowie mit Einschränkung zur Rezidivprophylaxe. Die Remissionsraten lagen im akuten Schub zwischen 40-50% und im Remissionserhalt bei 5-15% <sup>[4]</sup>. Die Wirkungen sind bei der CU ausgeprägter als beim MC.

## 1.5.2. Antimetabolite

### 1.5.2.1. Azathioprin

Azathioprin ist eines der ältesten Immunsuppressiva und wird seit über 25 Jahren in der klinischen Transplantation zur Prophylaxe der akuten Rejektion und in der jüngeren Vergangenheit in der Therapie im steroidrefraktären Verlauf bei MC sowie bei CU in der Rezidivprophylaxe bei Ansprechen durch Ciclosporin genutzt <sup>[75]</sup>. Azathioprin ist ein zytotoxisch wirkendes immunsuppressives Medikament. Die Thioimidazol-Komponente von Azathioprin ist verantwortlich für die immunmodulatorische Aktivität. Es wird durch intrahepatische Aktivierung in den Purinantagonisten 6-Mercaptopurin umgewandelt, der in die Nucleinsäure-



---

synthese eingreift und durch eine Apoptose von T-Lymphozyten durch 6-Thioguanosin-Triphosphat für Zellen während ihrer Teilungsphase toxisch ist <sup>[68; 69]</sup>. Indikation für Azathioprin sind der steroidabhängige chronisch-aktive Verlauf, die Reduktion der Schub-Inzidenz sowie des Steroidbedarfs <sup>[70]</sup>. Nachteilig an einer Therapie mit Azathioprin ist der späte Wirkungseintritt, eine Latenz von bis zu 4 Monaten ist möglich <sup>[71; 66]</sup>. Als häufigste Nebenwirkung, in 5-10%, ist die Entwicklung einer cholestatischen Hepatitis und einer Pankreatitis zu nennen <sup>[30]</sup>. Berichtet wurde ferner von Leukozytopenie und Panzytopenie, sowie dem myelodysplastischen Syndrom mit typischen Chromosomenaberrationen an Chromosom 7 und über ein 2-3-fach erhöhtes Lymphomrisiko zusätzlich zu dem durch die Grunderkrankung bereits bestehenden Risiko <sup>[72; 73]</sup>. Allerdings wird in Studien auch von einem erniedrigtem kolorektalem Karzinomrisiko bei CED-Erkrankten unter Azathioprin-Therapie berichtet <sup>[74]</sup>. In Kombinationen mit anderen immunsuppressiven Medikamenten werden insgesamt geringere Dosen benötigt, wodurch sich möglicherweise unerwünschte Nebenwirkungen vermeiden lassen <sup>[75]</sup>. Ansonsten bedeutet der Nebenwirkungs-Effekt, dass Azathioprin für 10-20% der Patienten als Therapie-Option nicht in Frage kommt <sup>[66]</sup>.

### **1.5.2.2. Methotrexat**

Als Antimetabolit ist Methotrexat ein Folsäureantagonist. Es verdrängt kompetitiv Dihydrofolsäure vom Enzym Dihydrofolatreduktase und hemmt zudem das Enzym. Dadurch fehlt das Substrat Tetrahydrofolsäure für die Purinnucleotidsynthese. Im Nebenwirkungsprofil imponieren knochenmarkstoxische und hepatotoxische Eigenschaften <sup>[69]</sup>. Im Vergleich zu Azathioprin war Methotrexat weniger effektiv im Remissionserhalt bei CU und MC-Patienten <sup>[76]</sup>.

### **1.5.3. Immunsuppression**

Die Immunsuppression kommt in der Regel erst zum Einsatz bei steroidrefraktären Verlaufsformen einer CED. Mehr als 56% der Patienten mit chronisch aktivem MC sind steroidabhängig oder steroidrefraktär. Bei der CU sind es nur geringfügig weniger. Solange diese Patienten nicht operiert werden müssen, bieten Immunsuppressiva die Möglichkeit, das

---

entgleiste mukosale Immunsystem in Schach zu halten. Immunsuppressiva greifen an den Schlüsseffektorzellen, den T-Lymphozyten, an. Immunsuppressive Medikamente wirken auf die intrazellulären Signalwege der T-Zellen. Die allgemeintoxische Wirkung ist im Vergleich zu der zytotoxischen Wirkung weniger ausgeprägt.

Einige Befürworter der Immunsuppression empfehlen zur Reduktion der Rezidive und der daraus entstehenden Komplikationen einen frühzeitigen Einsatz („hit hard and early“) mit immunmodulierenden und -suppressiven Substanzen <sup>[80; 81]</sup>.

Der Einsatz einer Immunsuppression bei vermuteter Entzündungsreaktion ist nicht unumstritten, zumal unter immunsuppressiver Therapie Fälle von neuauftretener CED bekannt sind <sup>[78; 79]</sup>.

### 1.5.3.1. Glucocortikoide

Glucocorticoide hemmen sowohl spezifische als auch unspezifische Immunreaktionen. Sie regulieren die Expression vieler Gene und wirken insgesamt entzündungshemmend. Sie unterdrücken frühe Schritte der Entzündung, wie zB. die Freisetzung von Entzündungsmediatoren, die Vasodilatation, die Erhöhung der vaskulären Permeabilität und die Leukozyteninfiltration, zusätzlich werden späte Schritte der Entzündung, wie zum Beispiel die Aktivierung von Fibroblasten und die Gefäßproliferation gehemmt. Sie verhindern die Einwanderung der Entzündungszellen in das entzündliche Gewebe und hemmen die Proliferation und Aktivierung dieser Zellen durch eine Verminderung der Produktion von Zytokinen, Prostaglandinen, Leukotrienen, Plättchenaktivierender Faktor (PAF), reaktiven Sauerstoffradikalen und Stickstoffmonoxid. Glucocorticoide hemmen die Synthese der meisten proinflammatorischen Zytokine, welche bei Patienten mit aktivem MC oder CU erhöht sind und fördern die Synthese von antiinflammatorischen Komponenten des Zytokinsystems wie dem IL-1-Rezeptor Typ 2.

Fast alle Zellen des menschlichen Körpers besitzen Glucocorticoidrezeptoren. Es wurde gezeigt, dass CU-Patienten, die auf eine Therapie mit Glucocorticoiden therapierefraktär waren, signifikant weniger Glucocorticoidrezeptoren auf den Blutzellen exprimierten als jene, die gut auf eine solche Therapie ansprachen <sup>[82]</sup>. Von steroidrefraktärem Verlauf wird gesprochen, wenn über drei Monate Prednisolondosierungen über 20 mg/d nicht zur Remission führen. Wenn die Reduktion dieser Dosis nach initialer Remissionsinduktion in den letzten 6 Monaten zu minde-

---

tens einem Rezidiv führte, spricht man von Steroidabhängigkeit <sup>[84]</sup>. Um Nebenwirkungen (Osteoporose, Wachstumsstörungen, Hypertonus, Katarakt, Akne, Striae) zu reduzieren, wurden topische Glucocorticoide (Budesonid, Beclomethason) entwickelt. Diese Substanzen wirken vorwiegend lokal und haben weniger systemische Nebenwirkungen, da sie schlecht absorbiert und durch einen „First-pass“-Metabolismus in der Leber schnell abgebaut werden, so dass nur 10% der Substanz systemisch wirken. Budesonid hat eine ca. 15-fach höhere Rezeptoraffinität und eine 7500-fach höhere glukocorticoide Potenz im Vergleich zu Prednisolon. Remissionsinduktionen konnten unter Budesonid-Therapie bei CU und MC beobachtet werden <sup>[83]</sup>.

### 1.5.3.2. Ciclosporin A

Ciclosporin ist ein zyklisches Dekapeptid. Es wird aus den Sporen des Pilzes *Tolypocladium inflatum* gams gewonnen, welcher erstmals in norwegischen Bodenproben entdeckt wurde. Es enthält 11 Aminosäuren und war die erste Substanz, die nicht über Zellteilungsmechanismen wirkte, sondern ihren Effekt über die Hemmung der IL-2 Synthese und nachgeschalteter Zytokin-Wirkungen entfaltet <sup>[85]</sup>. Ciclosporin hemmt die Signalübertragung über den T-Zell-Rezeptor und verhindert dadurch die Aktivierung der T-Zellen, so dass sie ihre Effektorfunktion nicht ausüben können. Es lagert sich im Zytoplasma von T-Helferzellen an das Immunophilin Cyclophilin. Immunophiline sind Proteine mit einer Peptidyl-Prolyl-cis-trans-Isomeraseaktivität, die an immunsuppressive Substanzen binden. Dieser Komplex aus Immunophilin und Ciclosporin bindet an die Proteinphosphatase Calcineurin, welche an verschiedenen Signalübertragungskaskaden beteiligt ist, die die Entwicklung und Funktion von Immun-, Nerven-, Kardiovaskular- und Muskelskelettsystemen steuern. Im normalen Entzündungsvorgang dephosphoryliert Calcineurin NFAT (Nuclear factor aktivierter T-Zellen). Dieser dephosphorylierte cytosolische Transkriptionsfaktor ist nun in der Lage, in den Kern einzuwandern und die Expression spezifischer Gene zu induzieren und somit fördernd auf die Transkription von Zytokinen, vor allem IL-2, zu wirken. Unter dem Einfluss von Ciclosporin A wird die Phosphatase Calcineurin als Enzym gehemmt und somit die Transkription von IL-2 und damit auch die T-Zell-Aktivierung unterdrückt <sup>[85; 86]</sup>. Dies geschieht in Konzentrationen, die keine Wirkung auf andere Zellen oder auf Tumorzellen ausüben. Der immunsuppressive Effekt ist damit nicht an andere Stoffwechselwirkungen gekoppelt, was als Vorteil gegenüber den Glucocorticoiden angesehen wird.

---

Im Gegensatz dazu werden unter dem Einfluß von Ciclosporin indirekt die Zytokine der Transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) Gruppe, welche von Thrombozyten, Makrophagen und Lymphozyten ausgeschüttet werden und die IL-1 Produktion erhöhen, aktiviert. Im Schleimhaut-immunsystem induzieren sie den Isotypwechsel von B-Zellen zu IgA. Sie limitieren die Entzündung, indem sie in die Wundheilung und in die Immunmodulation involviert sind und regulieren das Zellwachstum. Sie können die Barrierefunktion der Epithelzellschicht erhöhen, was zusätzlichen Nutzen für therapeutische Strategien bei Entzündungs- und Zellbarriere betreffende Enteropathien bringen kann.

Ciclosporin ist nicht sehr toxisch, allerdings darf die Nierenschädigung nicht unterschätzt werden, was die kombinierte Gabe mit anderen nephrotoxischen Substanzen verbietet. Bekannt als häufige Nebenwirkungen sind arterielle Hypertonien, eine Hepato- und Kardiotoxizität, Gingivahyperplasie und Hirsutismus. In Kombination mit Methotrexat stieg die Rate der an Ciclosporin assoziierten toxischen Nebenwirkungen <sup>[87: 168]</sup>.

Pharmakologische Studien belegen, dass im Kolon die höchsten Gewebekonzentrationen gemessen werden <sup>[88]</sup>. Bei einer sehr ausgedehnten CU zeigte sich deshalb schon frühzeitig ein therapeutischer Nutzen. Besonders steroidrefraktäre CU-Verläufe, aktive Verläufe, distale CU und Pouchitiden profitierten von einer Ciclosporin-Therapie und zeigten eine deutliche Befundbesserung <sup>[88; 89; 90]</sup>. Ein kurzzeitiger Therapie-Einsatz war allerdings nicht erfolgreich, ebensowenig profitierten MC-Erkrankte von einer Ciclosporin-Gabe <sup>[88; 91]</sup>.

### 1.5.3.3. Tacrolimus

Tacrolimus ist eine Macrolidverbindung aus dem Bakterium *Streptomyces tsukabaensis* und wurde in Japan entdeckt. Wie Ciclosporin hemmt es die Signalübertragung über den T-Zell-Rezeptor. Es bindet sich im Zytoplasma der Erfolgszellen an spezifische Proteine, sogenannte FK-Binde-proteine (FK war der ursprüngliche Code-Name für Tacrolimus). Der Komplex aus Tacrolimus und dem FK-Bindeprotein lagert sich an Calcineurin an und inhibiert die Aktivität der Phosphatase. So besitzen also die Wirkungsmechanismen von Ciclosporin und Tacrolimus eine gemeinsame Endstrecke. Auf die Dosis bezogen ist Tacrolimus erheblich wirksamer als Ciclosporin, Tacrolimus hat ein 10-100-fach größere immunsuppressive Wirkung, hinsichtlich der therapeutischen Breite gleicht es diesem jedoch.

---

Im Vordergrund der Nebenwirkungen steht ebenfalls eine Nephrotoxizität. Ein Nachteil ist, dass Tacrolimus TGF- $\beta$  nicht aktiviert. Mit der Gabe von Tacrolimus konnten studienbelegt gute Remissionserfolge bei steroidrefraktärer CED mit geringsten Nebenwirkungen (Tremor) beobachtet werden <sup>[35; 92; 93]</sup>.

Bei steroidrefraktärer ulcerativer Colitis konnte unter Tacrolimus eine Operationsfähigkeit für eine Kolektomie erreicht werden <sup>[94]</sup>. Ein Nutzen zeigte sich im Einsatz als Alternative zu Ciclosporin sowie bei therapieresistentem MC mit Langzeit-Remissionen und speziell einer verminderten Fistelbildung <sup>[93; 95; 96; 97]</sup>.

#### 1.5.3.4. Mycophenolat Mofetil

Mycophenolat Mofetil (MMF), der 2-Morpholinoethylester der Mycophenolsäure, ist ein hochwirksamer, selektiver, nicht kompetitiver und reversibler Hemmer der induzierbaren Typ II Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, der den de-novo-Weg der Guanosin-Nucleotidsynthese hemmt, ohne in die DNA eingebaut zu werden. Da T- und B-Lymphozyten, anders als die meisten Zellen, nicht Hypoxanthin zur Purinsynthese verwerten können, werden sie von einer Hemmung der de-novo-Synthese der Purine besonders betroffen. Es wirkt also verhältnismäßig spezifisch. Nach oraler Gabe wird MMF im Körper schnell und vollständig in Mycophenolsäure (MPS), den aktiven Metaboliten umgewandelt <sup>[98]</sup>.

Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von MMF liegt bei 95% und ist unabhängig von der Darreichungsform. Der individuelle Dosierungsbedarf hängt vor allem von der Nierenfunktionsfähigkeit und der Co-Medikation, besonders mit anderen Immunsuppressiva ab <sup>[98]</sup>. Die Substanz ist relativ gut verträglich, nur selten treten gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Leukopenien oder Infekte auf.

MMF ist ein wirkungsvolles Immunsuppressivum nach Organtransplantation. MMF verbesserte im Tierversuch signifikant den Gewebeschaden von Kolitiden mit einem, teilweise bis zu 64%, verringertem Auftreten von Ulcera <sup>[98]</sup>. In mehreren Studien wurde ein deutlicher Rückgang der akuten Rejektion (bis 50%) bei nierentransplantierten Patienten unter Verwendung von MMF anstelle von Azathioprin in Kombination mit Ciclosporin oder Steroiden beschrieben, gleichzeitig traten weniger Nebenwirkungen auf als unter der Kombination <sup>[99]</sup>.

---

Bei akutem MC mit starker Krankheitsaktivität wird MMF als Alternative bei Azathioprin-Unverträglichkeit empfohlen <sup>[99]</sup>. Allerdings sind die Erfolgsraten bei therapierefraktärem MC sowie bei chronisch aktiver CU, auch in der Kombination mit Prednisolon, gering (20%) <sup>[100; 101]</sup>.

#### 1.5.4. Immunmodulation

Durch neue Einblicke in die Pathogenese der CED sind Substanzen entwickelt worden, die auf Basis immunologischen Wissens gezielt in den Entzündungsprozess eingreifen und die Immunreaktion modulieren können. Beachtung findet dabei die Lymphozytenaktivität und die Überexpression von inflammatorischen Zytokinen, sowie die Erkenntnis, dass der Zytokin-Einfluss in die Pathogenese des MC auf Typ1-Helfer-Zellen, TNF- $\alpha$ , Interleukin 12 und Interferon- $\gamma$  fokussiert ist, während Typ2-Helfer-Zellen, Interleukin 4 und 13 als einflussreicher auf die Pathogenese der CU vermutet werden <sup>[102]</sup>.

##### 1.5.4.1. Zytokin-Blockade durch monoklonale Antikörper

TNF- $\alpha$  ist ein Zytokin, das nach der T-Zellaktivierung vor allem durch Makrophagen freigesetzt wird <sup>[103]</sup>. TNF- $\alpha$  ist proinflammatorisch aktiv, indem es die Expression von Gefäßadhäsionsmolekülen sowie die Adhäsion von Matrix-Metalloprotease-1 hochreguliert. Da beim MC eine gesteigerte lokale Th1-Typ-Immunreaktion, mit erhöhten Werten für proinflammatorische Zytokine und TNF- $\alpha$  vorliegt, wurde als Therapiemöglichkeit die Hemmung von TNF- $\alpha$  durch den Antikörper Infliximab (Maus-humaner chimärer monoklonaler AK gegen TNF- $\alpha$ ) entwickelt <sup>[106; 107; 108]</sup>. Etwa ein Drittel der Patienten, die auf die Standardtherapie nur unzureichend reagieren, sind mit Infliximab in Remission zu bringen <sup>[109]</sup>. Studienbelegt sind sowohl einzelne dauerhafte Remissionen bei fistelndem MC als auch Therapieversagen bei chronischen MC-Verläufen <sup>[102; 104; 105; 106]</sup>.

Infliximab ist zur Behandlung von MC, sowie als Reservemedikament für die Therapie mittelschwerer bis schwerer Schübe bei unwirksamer Standardtherapie bei CU zugelassen.

Weitere Antikörper sind Etanercept, ein löslicher TNF- $\alpha$ -Rezeptorblocker, Adalimumab, ein monoklonaler, vollständig humanisierter Antikörper und Certolizumab, ein ebenfalls humanisierter TNF- $\alpha$ -Antikörper <sup>[48; 171]</sup>.

---

Ein Problem der Zytokinblockade mit monoklonalen Antikörpern ist unter der Langzeitbehandlung eine mögliche Reaktivierung, zum Beispiel unter TNF- $\alpha$ -Therapie, einer latenten Tuberkulose, das erhöhte Langzeitrisiko für eine maligne Entartung oder für eine Herzinsuffizienz sowie in bis zu 30% der Fälle das Auftreten von schweren behandlungsbedürftigen Infektionen mit einer Mortalität von 2% [9; 102; 110; 111; 112].

Im Weiteren, besonders bei der wiederholten Anwendung von Infliximab, ist bei bis zu 61% der Patienten die Bildung von Antikörpern gegen die Mauskomponente des Proteins möglich [112].

Eine weitere pathogenetisch bedeutsame Zytokin-Gruppe sind die Interleukine (IL)-12, welche unter 1.3. bereits vorgestellt wurden.

Die Sekretion von Interferon  $\gamma$  durch Th1-Zellen wird durch den Kostimulator (TNF-like factor - TL1A) unterstützt und kommt in Makrophagen und Lymphozyten vor und findet sich hochreguliert unter CED-Erkrankten. Die Höhe des Anteils an TL1A korreliert mit dem Ausmaß der Entzündung, besonders bei MC [114]. In einer Studie erreichten 40% der Patienten mit aktivem MC unter Therapie mit IL-12-Antikörpern eine Remission gegenüber 25% in der Placebogruppe [114]. Allerdings wurden nach entsprechender Therapie anti-IL-12-Antikörper gefunden, bei gleichzeitig niedrigem IL-12-Antikörper-Serumspiegel und einem erhöhten Langzeit-Risiko für maligne Entartungen [102; 113].

#### 1.5.4.2. Interferon

Eine andere Zytokinart, die Interferone, gehören ebenfalls zu den natürlichen Resistenzmechanismen. In Pilotstudien hatte IFN- $\alpha$  (von Monozyten und Makrophagen exprimiert) hohe Remissionsraten bei Patienten mit aktiver CU ergeben. In nachfolgenden randomisiert placebo-kontrollierten Studien mit pegyliertem Interferon- $\alpha$  versus Steroid- und 5-Aminosalicylat-Therapien konnten diese Ergebnisse allerdings nicht bestätigt werden [123].

Unter Interferon- $\alpha$ -Therapie bei HCV-Infektion kam es zum Auftreten von vorher nicht bekannter CED [124]. Im mäßiggradigem Schub einer CU hat sich in einer ersten Studie Interferon- $\beta$ -1a (INF- $\beta$ -1a, von Fibroblasten exprimiert) als wirksam erwiesen [125].

---

### 1.5.4.3. Blockade von Zelladhäsionsmolekülen durch monoklonale Antikörper und Hemmung der Signaltransduktion

Bekannt sind 3 Arten von Adhäsionsmolekülen: Selektine, Integrine und Moleküle der Immunglobulinsuperfamilie. Selektine vermitteln die Bewegung von Leukozyten auf der Endotheloberfläche als Vorbereitung zur Kontaktaufnahme mit den Chemokinen für die anschließende Aktivierung von Integrinen auf der Leukozytenoberfläche. Das transmembranäre Glykoprotein Integrin bindet an der Endotheloberfläche an die Adhäsionsmoleküle, zum Beispiel an die Moleküle der IgG-Superfamilie ICAM-1 (intercellular adhesion molecule), worauf die Transmigration von Leukozyten durch die Endothelzellschicht erfolgen kann. Durch Blockade dieser Adhäsionsmoleküle soll die Endothelmigration von immunkompetenten Zellen und Granulozyten in den Entzündungsbezirk verhindert werden <sup>[115; 117]</sup>. Bisher sind nur bei MC effektive Therapieerfolge durch Natalizumab, einem humanisierten Antikörper, welcher an die Integrin-Untereinheit VLA-4 (CD4) bindet, und ICAM-1 Antisense beobachtet worden; bei letztgenanntem werden Transkriptionsfaktoren der mRNA blockiert, so dass die Proteinexpression massiv vermindert ist <sup>[116]</sup>. Natalizumab als selektiver Adhäsionsmolekül-Inhibitor, auch Leukozyten-Adhäsionsmolekül- $\alpha$ -4 Integrin genannt, verhindert im Endeffekt, dass Immunzellen aus dem Blut ins Gewebe einwandern. Bei Patienten mit aktivem MC wurden in den ENACT-Studien („Evaluation of Natalizumab in Active Crohn’s Disease Trial-1“) Therapieerfolge bezüglich einer dauerhaften (6 Monate) Remission formuliert <sup>[118; 119]</sup>.

Wie schon erwähnt, kodiert das erste Gen, das im Zusammenhang mit MC beschrieben wurde, ein intrazelluläres Protein (zB. NOD2/CARD15), welches von Zellen des Immunsystems zum Aufspüren von Bakterieninfiltrationen durch die Aktivierung des Nuclear-factor- $\kappa$ B (NF $\kappa$ B), genutzt wird. Dieses Wissen hat zu der Annahme geführt, dass es bei der Pathoimmunogenese des MC zu einer Abnahme der durch den NF $\kappa$ B produzierten Zytokine kommt. In diesem Zusammenhang wurde eine Zytokin-Blockade durch Beeinflussung des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B, welcher bei der Regulation der mit der Entzündung verbundenen Genexpression eine wichtige Rolle spielt, diskutiert, zum Beispiel IL-1, 2, 6, 12 und 18, INF- $\gamma$  und TNF- $\alpha$  <sup>[16]</sup>. Allen ist der Mechanismus der Apoptose in aktivierten Lymphozyten, welche die Darmwand infiltrieren, gemein. Moleküle der NF- $\kappa$ B-Familie und der MAP-Kinasen-Familie (Mitogen-aktivierten Proteinkinasen) hemmen die Signaltransduktion. Die Signaltransduktionsmoleküle



---

der MAP-Kinasen spielen eine wichtige Rolle bei Zelldifferenzierungs- und Proliferationsvorgängen. Zwischen den Kinasen und der Zelloberfläche befindet sich ein Proteinkomplex mit Namen TRAFYK. Ein Peptid RDP58, welches hier bindet, hat sich nach Angaben des Herstellers (Sangstat, USA) als wirksam bei der CU erwiesen <sup>[120]</sup>.

Eine noch weiter im Kern ansetzende Therapieoption ist die Gabe von Antisense gegen die p65-Untereinheit von NFκB, einem Transkriptionsfaktor, der multiple proinflammatorische Zytokine induziert <sup>[121]</sup>.

Desweiteren wurden Remissionen bei mäßig aktivem MC unter Butyrat, welches in vitro einen antiinflammatorischen Effekt auf mononukleäre Zellen der Lamina propria, durch Herunterregulierung von NFκB und IL-1 in der Schleimhaut zeigte, beobachtet <sup>[122]</sup>.

#### 1.5.4.4. CD40- (B-Zellen) und CD3- (T-Zellen) Rezeptoren und Liganden

CD40 sind zu den CD-Oberflächenmerkmalen gehörende Rezeptoren von B-Lymphozyten, Makrophagen, dendritische Zellen und Endothelzellen. Der Ligand des CD40-Rezeptors ist CD40L. CD40 ist an der Auslösung der Immunantwort durch die antigenspezifische Aktivierung von B-Lymphozyten beteiligt und trägt mit bei zur Stimulierung der Zytokinproduktion <sup>[126]</sup>.

Eine erhöhte Anzahl von CD40 und CD40 Liganden sind in der menschlichen Mucosa von CED gefunden worden und es werden Interaktionen mit der lokalen Zytokin-Produktion von Makrophagen vermutet. In einer experimentellen Studie konnte gezeigt werden, dass in einem Colitis-Modell der Maus durch Blockade des CD40-Signalweges mittels antiCD40L eine signifikante klinische und histologische Regredienz auftrat und ein Rückgang der proinflammatorischen Zytokine gesehen werden konnte. Ein monoklonaler Antikörper, der auf das CD3-Antigen aktivierter T-Zellen abzielt, ist Visilizumab <sup>[127]</sup>.

#### 1.5.5. Immunstimulation

Da bei CED überschießende Immunreaktionen eine große Rolle spielen, wurde die Hypothese, MC sei eine Immundefekt-Erkrankung, formuliert <sup>[128]</sup>. Die gleichen Autoren beschrieben bei MC-Erkrankten eine erfolgreiche Therapie mit Sargramostin, einem Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor, ebenfalls einem Zytokin, welches die Zellen des intesti-

---

nen Immunsystems stimuliert. Es wurden weniger schwere Schübe und eine höhere Lebensqualität beobachtet.

Patienten mit seltenen angeborenen Immundefekten wie der Glykogenose Typ Ib oder der chronischen Granulomatose leiden unter MC-ähnlichen Kolitiden, auch hier war eine Behandlung mit GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierender Faktor) erfolgreich und es konnten neben einem Beschwerderückgang bei 12 von 15 Patienten und bei 8 Patienten sogar eine Remission erzielt werden <sup>[129]</sup>. Als Nebenwirkung wurden Knochenschmerzen berichtet <sup>[130]</sup>.

### 1.5.5.1. Stimulation endogener Entzündungshemmung

Es wird vermutet, dass Keratinocyten growth factor-2 (KGF-2, Repifermin) intestinale Entzündungen inhibiert, indem es die Prostaglandin-Produktion stimuliert, was am Rückgang chronischer Ulcera beobachtet werden konnte <sup>[131]</sup>. Mit Intestinal growth factor glucagon-like peptide-2 (GLP) konnte im Tierversuch eine reduzierte mukosale Destruktion um 90%, bei gleichzeitigem 100%-iger Rückgang von TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$  beobachtet werden <sup>[132]</sup>.

### 1.5.6. Andere innovative Therapieansätze

#### 1.5.6.1. Zell-Apherese

Die gezielte Entfernung von Zellen der Immunabwehr aus dem Blut könnte eine sichere und wirksame, nichtmedikamentöse Option bei CED, besonders bei Patienten mit allerdings nur mäßig aktiver CU darstellen. Das Prinzip der Zell-Apherese beruht auf der Adsorption von bis zu 65% der Granulozyten und bis zu 57% der Monozyten aus dem Blut. Somit gelangen mehr unreife Leukozyten, die keine entzündungsfördernden Zytokine freisetzen ins Blut, wodurch immunmodulatorische Effekte angestoßen werden. Durch diesen Mechanismus konnten bereits stabile Remissionen erzielt werden <sup>[133]</sup>. Bei zusätzlicher Gabe von Prednisolon wurden Remissionsraten bis zu 74% im Vergleich zu 38% unter alleiniger Zellapherese erzielt. Schwere Nebenwirkungen sind derzeit nicht bekannt <sup>[134; 135; 136]</sup>.

### 1.5.6.2. Heparin

Ein therapeutische Effekt von unfraktioniertem Heparin wurde bei steroidrefraktärer und aktiver CU bei hämostatischer Imbalance durch vorliegende Aktivierung der Gerinnungskaskade und fibrinolytischen Kaskade gesehen <sup>[138; 139; 140]</sup>. Offensichtlich besteht während einer CED ein erhöhtes Thromboserisiko, besonders mit bis zu 60%-iger Wahrscheinlichkeit in Phasen aktiver Erkrankung kommt es unter hohen Konzentrationen von TNF $\alpha$  zur Aktivierung der Gerinnungskaskade mit Ausbildung einer DIC (disseminierte intravasale Coagulation) <sup>[141]</sup>.

Doch Heparin wirkt nicht nur antikoagulatorisch, sondern besitzt auch immunmodulatorische Eigenschaften <sup>[143]</sup>. So verringert es die intradermale Akkumulation eosinophiler Granulozyten und die Bronchokonstriktion <sup>[144; 145]</sup>. Nach antiinflammatorischen Stimuli kann unfraktioniertes Heparin zum einen durch Bindung an Selektine die Extravasation von Leukozyten verringern und zum anderen, durch Bindung an TNF- $\alpha$ , dessen systemische und mukosale Zytotoxizität verringern <sup>[146; 147]</sup>. C-reaktives Protein sowie Serum-TNF- $\alpha$  waren dabei deutlich rückläufig <sup>[137]</sup>. Studienbelegt ist eine 70%-ige Remission in CU durch unfraktioniertes Heparin <sup>[142]</sup>. Als Komedikament bei CED konnten Steroidtherapien unterbrochen werden <sup>[143]</sup>. Für die Therapie des MC zeichnete sich kein Effekt ab.

### 1.5.6.3. Lecithin

Zum Schutz vor Entzündungen durch die ortsständige bakterielle Flora haftet der Kolonschleimhaut eine festanliegende Schleimschicht an, die den direkten Kontakt der Mukosazellen mit Toxinen und Bakterien wirkungsvoll verhindert. Ein Hauptbestandteil dieses Schleims ist Phosphatidylcholin (Lecithin), welches den Schleim festigt und somit zur Etablierung einer wirkungsvollen mukosalen Schleimbarriere beiträgt. Es kann aktiv in den intestinalen Schleim sezerniert werden. Bei CU-Patienten fand sich ein reduzierter Anteil von Lecithin im rektalen Schleim, was auch Rückschlüsse auf die Ätiologie der Kolitis, die oft an dieser Lokalisation beginnt, zulassen würde. Die Substitution des Phosphatidylcholins wird als therapeutischer Ansatz diskutiert <sup>[148]</sup>.

#### 1.5.6.4. Neuropeptide

Urocortin 1 (UCN) und Adrenomedullin (AM) sind Neuropeptide, die an Immunzellen binden und einen endogenen antiinflammatorischen Effekt ausüben. Experimentielle Studien belegen einen Rückgang der Entzündung und Th1-gesteuerten Entzündungsreaktion des Gastrointestinal-Traktes nach Therapie mit diesen Neuropeptiden durch eine mögliche Deaktivierung der intestinalen Entzündungsantwort <sup>[149]</sup>.

#### 1.5.6.5. Nucleosidanaloga

Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) sind Nucleosid-Analoga mit spezifischer Antilymphozytenaktivität, nach Anwendung mit nachweislich suffizientem Rückgang an Lymphozyten und CD4-Zellen, besonders hepatischer Entzündungsinfiltrate bei Patienten mit PSC und CED bei gleichzeitigem Rückgang der Symptomatik <sup>[150]</sup>.

Adenosin ist ein Ribonucleosid und spielt ebenfalls eine Rolle im Entzündungsablauf. Die Aktivierung des Adenosin-Rezeptors reduziert im Tierexperiment Entzündungen in der intestinalen Schleimhaut, es konnte ein Rückgang der Leukozyten-Infiltration und eine Inhibition der proinflammatorischen Zytokine beobachtet werden <sup>[151]</sup>.

#### 1.5.6.6. Antibiotika und Probiotische Ansätze

Bakterienantigene konnten als Triggersubstanz für das Darmimmunsystem identifiziert werden. CED-Patienten zeigten eine Überreaktion gegen diese Antigene, wodurch die entzündlichen Schübe initiiert werden <sup>[158]</sup>.

In experimentellen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen CED und Bakterienlokalisation deutlich, und zwar, dass eine Darmentzündung nur dort auftritt, wo eine Bakterienexposition besteht und es zu einer vermehrten Adhärenz von Bakterien an das Darmepithel kommt <sup>[154; 156; 157]</sup>. Auffällig war ein Zusammenhang zwischen einer Antibiotikaeinnahme 2-3 Jahre vor Diagnosestellung eines MC, ohne dass allerdings ein bestimmtes Antibiotikum selektiert werden konnte <sup>[157]</sup>.

---

Untersuchungen haben gezeigt, dass Breitband-Antibiotika den Verlauf von CED positiv beeinflussen können <sup>[154]</sup>. Studienbelegt ist die Gabe von Metronidazol im Vergleich zu Placebo, dabei kam es bei CED-Patienten zu einer Verringerung endoskopisch diagnostizierter Rezidive <sup>[152]</sup>. Antibiotika zeigen vor allem in der Einleitungstherapie beim MC ansprechende Erfolgsquoten, vorwiegend bei Begleitproblemen im Bereich des Darmausganges. Allerdings ist die Einnahme aufgrund der Nebenwirkungen (gastrointestinale Störungen, Polyneuropathie) auf vier Wochen limitiert, weshalb zu den Indikationen bei MC eine schwere akute Symptomatik mit Fieber oder perianale Entzündungen und Fisteln zählen. CU-Patienten profitierten von der zusätzlichen Gabe von Ciprofloxacin zur konventionellen Steroid- und Aminosalicylat-Therapie <sup>[155; 166]</sup>.

Eine positive Modulation der Darmflora soll durch Probiotika erreicht werden. Diese sind lebende Mikroorganismen, die in ausreichender Menge aufgenommen zu einem positiven therapeutischen Ergebnis führen. Hierzu gehören Lactobacillus GG und E.coli-Stamm Nissle 1917 (von A. Nissle 1917 als neuer E.-coli-Stamm isoliert), sowie Saccharomyces boulardii. Im Tierversuch konnte durch Lactobazillen eine MC-ähnliche Colitis vermieden werden <sup>[158; 159]</sup>. Des weiteren sind kontrollierte Studien bekannt, in welchen gezeigt werden konnte, dass E. coli Nissle 1917 bei CU dem Mesalazin vergleichbar ist und bei 40 Patienten mit chronischer Pouchitis wurde ein probiotisches Mischpräparat über 9 Monate erfolgreich zur Therapie eingesetzt <sup>[160; 161; 162]</sup>.

Der genaue Mechanismus der Probiotikawirkung ist nicht vollständig geklärt. Sie scheinen die mechanische und immunologische Integrität der Darmbarriere zu fördern und auf diesem Weg die Adhärenz und Invasion von Bakterien in die Darmwand vermeiden <sup>[163; 164]</sup>. Bekannt sind Studien mit VSL#3; das Präparat wurde besonders erfolgreich zur Behandlung und Prävention der Pouchitis eingesetzt <sup>[165]</sup>.

### 1.5.7. Chirurgische Therapie

Kann trotz adäquater Standardtherapie keine CED-Remission erreicht werden, treten erhebliche inakzeptable medikamentöse Nebenwirkungen, lokale Komplikationen durch Stenosen, Blutungen, oder Perforationen auf, ist die Lebensqualität aufgrund häufiger Rezidive oder

---

toxischer Verläufe stark eingeschränkt und besteht eine Karzinomgefährdung im Langzeitverlauf, so stehen chirurgische Interventionen wie die Kolektomie zur Verfügung <sup>[26; 167; 168]</sup>. Im Gegensatz zum MC ist bei der CU durch die Möglichkeit der Kolektomie mit Anlage eines Pouches praktisch eine Heilung und in der Regel eine sehr gute Lebensqualität erreichbar. Bei elektiver Indikation ist nach einer Proktokolektomie eine ileoanale Anastomose mit einem Ileumpouch möglich.

Häufigster Eingriff bei CU ist die Kolektomie mit Mukosektomie des Rektums, ileoanaler Anastomose und Bildung eines pelvinen Dünndarpouches. Des Weiteren kommen Proktokolektomie mit endständigem Ileostoma oder mit kontinentem Ileostoma mit Pouchbildung nach Kock, oder eine Kolektomie mit tiefer Ileorektostomie in Betracht. Eine lebenslange endoskopische Nachsorge als Karzinom-Vorsorge ist obligat <sup>[9]</sup>. Bei einer Tumorlokalisation bis zum mittleren Rektumdrittel ist eine Proktokolektomie mit Ileumpouch möglich. Für eine Kolektomie mit ileorektaler Anastomose liegt das Karzinomrisiko im Stumpf nach 20 Jahren bei 6% <sup>[30]</sup>.

Für MC oder CI ist die ileoanale Anastomose mit Pouch keine Therapieoption. Die chirurgische Therapie des MC im oberen Gastrointestinal-Trakt ist eine Therapie der Komplikationen. Ein möglichst sorgsames Vorgehen durch Resektion, Strikturoplastik, oder Fistelexzision ist anzustreben <sup>[9; 30]</sup>. Bei perianalen Erkrankungen mit Abszessen und Fisteln ist eine Kolektomie mit ileorektaler Anastomose keine gute Wahl, weil sich die analen Probleme nach der Operation oft verschlechtern.

Im Einzelnen sind bei Strikturen bis 5cm Länge erst Strikturoplastiken, dann Resektionen angeraten. Bei refraktärem MC, falls kein Rektumbefall vorliegt, erfolgt eine Kolektomie mit Ileorektostomie, bei Rektumbefall eine Proktokolektomie mit Anlage eines terminalen Ileostomas. Bei perianalen Fisteln ist auf eine Fistelspaltung zu verzichten, transsphinkteräre Fisteln werden fadendrainiert, um komplizierte in unkomplizierte Fistel zu überführen, bei ausgedehntem Fistelsystem erfolgt eine Ileostomaanlage, eine Proktektomie kommt erst als ultima ratio in Betracht. Bei anovaginalen Fisteln wird eine operative Versorgung nur bei stark symptomatischen Fisteln oder rezidivierenden Infektionen angestrebt. Ein plastischer Fistelverschluß mittels eines Muskosaverschiebelappens von rektal ist dabei die Therapie der Wahl. Fissuren stellen keine OP-Indikation dar <sup>[167]</sup>. Die Rückfallhäufigkeit nach chirurgischer Therapie liegt bei

etwa 40 Prozent <sup>[10]</sup>. 90% der MC-Patienten müssen nach 10 Jahren Krankheitsdauer mindestens einmal operiert werden.

---

**2. Ziel der Arbeit**

Bedingt durch die Entstehung und Progredienz einer PSC im Verlauf oder vor Diagnosestellung einer CED, wurde der größte Teil der Patienten der Immunsuppressivagruppe aufgrund einer Leberzirrhose lebertransplantiert. Anschließend war eine lebenslange Immunsuppression notwendig. Wir untersuchten die Auswirkung der immunsuppressiven Therapie auf den Erkrankungs-Verlauf der CED. Schwerpunktmäßig konzentrierten sich die Untersuchungen auf den Vergleich der Krankheitsverläufe von CED unter chronischer Immunsuppression mit denen unter konventionellem antientzündlichem Therapieregime ohne eigentliche Immunsuppression. Zur Disposition standen mit den Substanzen Ciclosporin A, Tacrolimus und Mycophenolat Mofetil Therapeutika, wie sie in der Transplantationsnachsorge Anwendung finden.

Am Exempel der lebertransplantierten – id est immunsupprimierten – CED-Patienten sollte als primary endpoint der Frage nachgegangen werden, ob diese transplantatbedingte Immunsuppression einen Einfluss auf die Progredienz der CED haben könnte, um hypothetische Überlegungen, eine immunsuppressive Therapie nach Lebertransplantation bliebe einflusslos auf den Verlauf der chronisch entzündlichen Darmerkrankung, wie bei Vrie et al. beschrieben, zu widerlegen <sup>[168]</sup>. Von Interesse war in diesem Zusammenhang, ob zwischen den verschiedenen Immunsuppressiva unterschiedliche Effekte hinsichtlich des Remissionsverhaltens (Remissionsinduktionen, Remissionserhalt, Rezidive) existieren und ob sich hieraus Hinweise auf Therapieoptionen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen unter Zuhilfenahme immunsuppressiver Substanzen ableiten lassen.

Neben der Verlaufsbeobachtung in zeitlichem Abstand zur Transplantation wurde anhand endoskopischer und sonografischer Befunde, klinischer Symptome und Begleiterkrankungen der Frage nachgegangen, wie sich die markanten Kriterien der CED-Entitäten sowie die Rate an Operationen und Carzinomen generell im beobachteten Zeitraum in beiden Gruppen verhalten.



---

### 3. Patienten und Methoden

#### 3.1. Studiendesign

Die Untersuchung wurde als offen kontrollierte Therapiestudie mit retrospektiver Datenerhebung konzipiert. Basis dieser Analyse waren die Datenbanken der Transplantationsambulanz der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, welcher die Patienten der Immunsuppressivagruppe entstammten, und der Spezialsprechstunde für chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsmedizin Berlin, Charité, Campus Virchow-Klinikum, welcher die Patienten der Kontrollgruppe angehörten.

Die Studiengruppe, welche in der Arbeit unter der Bezeichnung Immunsuppressivagruppe geführt wird, repräsentierte Patienten, die sich überwiegend aufgrund einer fortgeschrittenen PSC im Zeitraum zwischen 1988 bis 2000 einer Lebertransplantation unterzogen und bei denen vor oder nach Lebertransplantation eine CED diagnostiziert wurde. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich bis einschließlich 2003.

Der strukturelle Aufbau der Studie gliedert sich in einen deskriptiv-analytischen Teil, welcher den posttransplantären CED-Erkrankungs-Verlauf anhand von Follow-up Informationen in der Immunsuppressivagruppe charakterisiert, und einen explorativ-analytischen Teil, in welchem der CED-Verlauf zwischen den beiden Gruppen statistisch verglichen wird. Der Vergleich beinhaltete die mikro- und makroskopischen Koloskopie-Befunde, Ultraschall-Dokumentationen, biochemischen Marker, Begleiterkrankungen, die medikamentöse immunsuppressive Therapie und die subjektive Bewertung des individuellen Beschwerdebildes durch den Patienten. Eine Untersuchungseinheit entsprach jeweils einem Zeit-Intervall von 6 Monaten. Für die Immunsuppressivagruppe ergaben sich gemessen an den Intervallen 638 Untersuchungsabschnitte, für die Kontrollgruppe, da in dieser Gruppe 42 statt 41 Patienten eingeschlossen waren, 712 Intervalle.

Ein 6-Monats-Intervall entsprach synonym einer Kurzzeit-Therapie, Zeiträume länger als 6 Monate wurden als Langzeittherapie mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert und beziehen sich auf die gesamte Verlaufsbeobachtung. Die Ergebnisse der Langzeittherapien bezogen sich nur auf Remissionen und Rezidive. Speziell Remissions-Ergebnisse aus den Langzeittherapien

---

setzten wir einem Remissionserhalt gleich. Eine Remission, über einen kurzen oder langen Zeitraum, wurde vom Untersucher der Sprechstunde definiert als Normalisierung der Paraklinik sowie Regredienz der initialen Krankheitssymptome.

Alle Patienten gehörten ethnisch der kaukasischen Gruppe an und waren geographisch dem europäischen Raum zugeordnet.

### **3.2. Kollektiv und Recruitment**

Bezüglich beider Gruppen galt Struktur- und Beobachtungsgleichheit. So wurde darauf geachtet Störgrößen, wie Lebensalter bei Studienbeginn, Geschlecht, Erkrankungsdauer, Alter bei Erstdiagnose und Erstkontakt, auf beide Gruppen durch Zuordnung der Kontrollpatienten zu den Patienten der Immunsuppressivagruppe einander anzupassen sowie gleich große Gruppen von CED-Einzeldiagnosen zu erstellen.

Bei beiden Patientengruppen handelte es sich um selektierte Stichproben. Die Immunsuppressivagruppe bestand aus 41 lebertransplantierten Patienten, welche im Rahmen der Transplantationsnachsorge mit oraler immunsuppressiver Medikation, Ciclosporin A, Tacrolimus und Mycophenolat Mofetil (MMF) zusätzlich zu Steroiden und bedarfsweise Azathioprin, therapiert wurden, wobei MMF nicht als Monotherapie eingesetzt wurde, sondern in Kombination mit einem Calcineurin-Inhibitor, und nicht mit Azathioprin kombiniert wurde, ebenso wurden Calcineurin-Inhibitoren nicht miteinander kombiniert. Anhand regelmäßiger Serumspiegel-Kontrollen wurden die täglichen Immunsuppressiva-Dosierungen bestimmt.

Die Kontrollgruppe setzte sich aus 42 Patienten der Sprechstunde für chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Klinik für Innere Medizin/Gastroenterologie zusammen. Im bisherigen Verlauf ihrer Darmerkrankung mussten diese Patienten nicht wegen einer PSC lebertransplantiert werden. Zum Einsatz immunsuppressiver Medikamente, Steroide wurden aufgrund der leitliniengerechten Therapie-Standards ausgenommen, kam es nur in Ausnahmefällen und zwar in 15 von 712 Intervallen bei verschiedenen Patienten (Abbildung 8). Beide Patientengruppen konsultierten in Zeitabständen von 6 Monaten die betreuende Ambulanz. Hier erfolgten Serumspiegel-, Blutbild- und CRP-Kontrollen, eine Verlaufsanamnese, sowie bei entsprechenden Fragestellungen oder Beschwerden, eine weiterführende Diagnostik, wie Sonographie oder Endoskopie.

---

Die 41 lebertransplantierten Patienten der Immunsuppressivagruppe entstammten der überwiegenden Indikationsgruppe PSC, 2 Patienten waren aufgrund eines fortgeschrittenen PBC/PSC-Überlappungssyndrom, einem Krankheitsbild mit hepatischer und cholestatischer Ausprägung, transplantiert worden, 2 Patienten infolge einer zusätzlich aufgetretenen HCV-Zirrhose, ein Patient aufgrund einer PBC, ein Patient mit einer kryptogenen Zirrhose und ein weiterer Patient mit kombinierter HBV-, HCV-Zirrhose. Aus der Gruppe der Studienteilnehmer entstammten insgesamt 59 Patienten der Diagnose CU, davon waren 30 der Immunsuppressivagruppe zugehörig, 17 der Diagnose MC, davon 6 Patienten aus der Immunsuppressivagruppe und 11 aus der Kontrollgruppe, 7 mit dem Erkrankungsbild einer CI, wobei 5 Patienten allein der Immunsuppressivagruppe entstammten (Abbildung 8).

Es wurden die folgenden histopathologischen und makroskopischen Befunde registriert:

- Störungen der Kriptenarchitektur
- Verteilung der Schleimreduktion, Schleimauflagerung
- Infiltrationen der Mukosa durch Lymphozyten und Plasmazellen
- Becherzellverlust
- Erosionen und Ulcera
- Schleimhautatrophie und Ödeme
- Blutungen, Rötungen und Vulnerabilität
- Hyperplastische Lymphknoten
- Wandstrukturänderungen

Ergänzt wurden die Befunde durch variable Symptomenkonstellationen, Defäkationsverhalten, die Selbsteinschätzung eines jeden Patienten zur individuellen Lebensqualität, Begleiterkrankungen sowie medikamentenbedingte Nebenwirkungen.

Extraintestinale Manifestationen, welche im Verlauf auftraten und untersucht wurden:

- Gelenke: Arthritiden
- Leber, Gallenwege: PSC
- Augen: Uveitis (Retinitis)

In den Daten nicht vorkommend:

- Niere: Nephritis, Amyloidnephrose
- Nervensystem: Polyneuropathien, Myelopathien
- Haut: Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Psoriasis, Rosacea, Sweet-Syndrom
- Lunge: Bronchiolitis obliterans, granulomatöse interstitielle Erkrankungen

Extraintestinale Begleiterkrankungen und nicht krankheitsspezifische Komplikationen, welche im Verlauf auftraten und untersucht wurden:

- Nierensteine (sekundäre Hyperoxalurie)
- Gallensteine (Gallensäureverlustsyndrom)

In den Daten nicht vorkommend:

- Amyloidose, Osteoporose

In den Verläufen als medikamentenbedingt beschriebene Nebenwirkungen:

- Haut: Ekzem, Steroid Akne
- Herz: Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, Hypertonus
- Lunge: chronische Bronchitis, Asthma bronchiale
- Gastrointestinal-Trakt: Gastritis, Duodenitis
- Biliär-pankreatisches System Pankreas: Pankreatitis, Cholangitis
- Stoffwechsel: Diabetes mellitus
- Niere: Niereninsuffizienz

In das biliär-pankreatische System wurden Pankreatitiden und Cholangitiden aufgrund des anatomisch-physiologischen Zusammenhanges eingeschlossen.

Für die Verlaufsbeobachtung wurden Symptome, wie Tenesmen, Meteorismus, Obstipation, Flatulenz, Hämatochezie, Übelkeit und Erbrechen einzeln erfasst und anschließend analysiert.

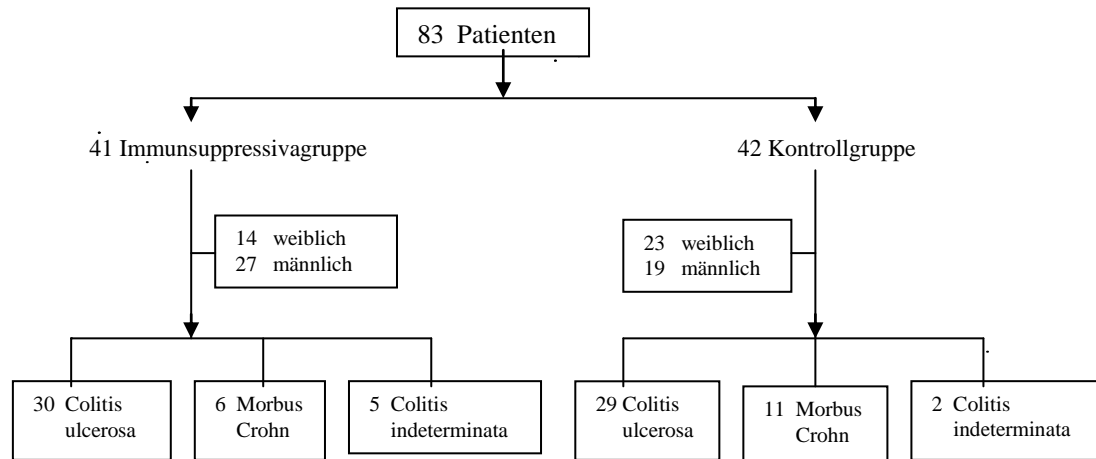


Abb. 8: Studienteilnehmer und CED-Diagnosen

Die differierende Geschlechteraufteilung von 34% weiblichen Patienten in der Immunsuppressivgruppe gegenüber 55% in der Kontrollgruppe resultierte aus dem größeren Anteil männlicher PSC-Erkrankter unter den Lebertransplantierten.

Alle Patienten beider Gruppen hatten ihren Erstkontakt, definiert durch den Zeitpunkt der Transplantation oder den ersten Konsultationstermin in der CED-Sprechstunde, im gemittelten Alter von 38 Jahren, wobei die MC-Patienten der Immunsuppressivgruppe im Median 8 Jahre und die CI-Patienten der Kontrollgruppe 6 Jahre jünger waren (Tabelle 1). Alle Patienten sind mit durchschnittlich 30 Jahren aufgrund einer CED erstdiagnostiziert worden, wobei wiederum die MC-Patienten der Immunsuppressivgruppe durchschnittlich 8 Jahre jünger, die CI-Patienten der Immunsuppressivgruppe aber nun 10 Jahre älter waren.

Zeit (Jahre)	Immun-suppressiva-gruppe (Median)	Kontroll-gruppe (Median)	Immunsuppressivapatienten			Kontrollpatienten		
			CU	MC	CI	CU	MC	CI
Alter bei Erstdiagnose	29,8 ±13,6	31,1 ±13,3	29,4 ±13,7	22,2 ±10,2	41,2 ±10,6	31,7 ±13,9	30,1 ±13,1	27,5 ±6,4
Alter bei Erstkontakt	38,4 ±11,8	37,6 ±15,1	40,2 ±12,2	29,7 ±8,1	38,2 ±10,0	38,4 ±15,3	37,6 ±15,6	27,0 ±5,7

Tab. 1: Alter bei Diagnosestellung und bei Erstkontakt mit Standardabweichung ( $\pm$ )

Der Gesamtanteil der Patienten, die aufgrund ihrer Darmerkrankung vor dem von uns definierten Erstkontakt operiert wurden, betrug 16 Patienten (19%), mit einer etwa gleich großen Gruppeneinteilung von 9 Patienten (22%) aus der Kontrollgruppe und 7 Patienten (17%) aus der Immunsuppressivgruppe. Bezogen auf die einzelnen Gruppen wurden in der Kontrollgruppe 4 CU-Patienten (14%) und 5 MC-Patienten (45%) zu einem früheren Zeitpunkt operiert. In der Immunsuppressivgruppe waren 6 CU-Erkrankte (20%) und 1 (17%) MC-Patient vor Studienbeginn bereits operiert worden (Tabelle 2). Von den CI-Erkrankten war kein Patient zum Beobachtungsbeginn bereits operiert worden.

	<u>Immunsuppressivapatienten</u>				<u>Kontrollpatienten</u>				gesamt
	CU	MC	CI	gesamt	CU	MC	CI	gesamt	
Voroperiert: ja	6	1	0	7	4	5	0	9	16
nein	24	5	5	34	25	6	2	33	67
<b>Gesamt</b>	<b>30</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>41</b>	<b>29</b>	<b>11</b>	<b>2</b>	<b>42</b>	<b>83</b>

Tab. 2: Häufigkeiten der Voroperationen in beiden Gruppen aufgrund der CED-Erkrankung

Im Folgenden (Tabelle 3) sind quantitative Details der voroperierten Patienten dargestellt. Bei Auflistung der einzelnen operativ angewandten Verfahren sind als absolute Zahlen in der Kontrollgruppe 12 statt 9 Voroperationen angezeigt. Dies hängt mit multiplen operativen Eingriffen bei insgesamt 3 Patienten zusammen. 6 von 7 der voroperierten Immunsuppressiva-Patienten sind teil- oder kolektomiert worden. Dieses Verfahren war nur bei 5 von 12 Operationen innerhalb der Kontrollgruppe notwendig gewesen.

Operationen vor Studienbeginn	Immunsuppressiva- gruppe	Kontrollgruppe
Ileumteilresektion	0	2
Ileocecalresektion	1	3
Kolektomie	2	2
Proktokolektomie	2	0
Hemikolektomie	2	3
Appendektomie	0	1
Fistel-Spaltung/Drainierung	0	1
<b>N gesamt</b>	<b>7</b>	<b>12</b>

Tab. 3: Chirurgische Eingriffe aufgrund der CED vor Studienbeginn (Voroperationen)

	Immunsuppressivpatienten						Kontrollpatienten					
	CU		MC		CI		CU		MC		CI	
<b>Patienten</b>	N=30		N=6		N=5		N=29		N=11		N=2	
<b>Alter (Lebensjahr)</b>	absolut	(%)	absolut	(%)	absolut	(%)	absolut	(%)	absolut	(%)	absolut	(%)
< 30	1	3,3	0	0	0	0	1	3,4	3	27,3	0	0
< 40	2	6,7	1	16,7	0	0	3	10,3	5	45,5	0	0
< 50	4	13,3	1	16,7	0	0	4	13,8	5	45,5	0	0
< 60	6	20,0	1	16,7	0	0	4	13,8	5	45,5	0	0

Tab. 4: Patientenalter zum Zeitpunkt der Voroperationen; additiv dargestellt

Bis zum 40. Lebensjahr waren 5 von 11 (45%) der Crohn-Patienten aus der Kontrollgruppe und 1 von 6 (17%) aus der Immunsuppressivgruppe bereits operiert. Patienten mit CI waren wie bereits erwähnt vor Beobachtungsbeginn aufgrund ihrer Darmerkrankung noch nicht operiert

---

worden. Der Anteil an Voroperierten aus der Diagnosegruppe CU war in beiden Gruppen mit 6 und 4 Patienten annähernd gleich groß (Tabelle 4).

#### 3.3. Datenerfassung

Für die Datenakquisition standen die Archive der Transplantationsambulanz und der Colitissprechstunde der Gastroenterologischen Klinik zur Verfügung. Es wurden für beide Gruppen die folgenden Daten gesichtet: Makro- und mikroskopische Koloskopiebefunde, Ultraschallbefunde, biochemische Marker (Alkalische Phosphatase, Hämoglobin, Thrombo- und Leukozytenanzahl), Stuhlverhalten, Voroperationen, extraintestinale Begleiterkrankungen, Nebenwirkungen, Nikotinkonsum, neoplastische Erkrankungen, Koloskopiefrequenz und Lebensqualität.

Nur für die Immunsuppressivagruppe wurden ergänzend folgende Daten erhoben: Autoantikörper und HLA-Merkmale. Zusätzlich erhielten Patienten der Immunsuppressivagruppe einen 36 Punkte umfassenden Fragebogen, um über individuelle Details zum Erkrankungsverlauf berichten zu können.

Die deskriptive Statistik befasste sich mit der zusammenfassenden Darstellung und Beschreibung des Informationsgehalts von Beobachtungsreihen. Im Anschluss an diese zusammenfassenden Beschreibungen der Beobachtungsergebnisse der Stichproben wurden anhand der Studienergebnisse Aussagen über deren Gültigkeit in der Grundgesamtheit durch statistisches Testen getroffen.

Für die Kontrollgruppe war der Beginn der Beobachtung der Zeitpunkt der Erstvorstellung in der gastroenterologischen Spezialsprechstunde, Patienten der Immunsuppressivagruppe sind ab dem Transplantations-Datum erfasst worden. Der gesamte Beobachtungs-Zeitraum entsprach 14,5 Jahren. Verlaufsanalysen bezogen sich nur auf die Kaplan-Meier-Tests. Bei geringer Datenlage erfolgten, neben der Charakterisierung der Patientengruppen, Häufigkeitsanalysen im deskriptiven Ergebnisteil.



---

Alle Verlaufparameter wurden, um eine statistische Verzerrung gering zu halten, für jedes Intervall mit dem Median-Wert zusammengefasst. Für außerhalb des Transplantationsarchives erhobene Befunde erfolgte die ergänzende Datenerhebung durch schriftliche Kontaktierung der jeweiligen betreuenden Hausärzte. Gleichfalls wurde eine standardisierte telefonische Befragung der lebertransplantierten Patienten durchgeführt, um den aktuellen Erkrankungszustand zu erfahren. Diese Informationen fanden jeweils Eingang in das letzte Intervall.

### **3.4. Statistische Auswertung**

Die so gewonnenen Parameter wurden in einer computergestützten Datenbank (Excel, Versions-Nr. 5.0 für Microsoft) gesammelt und mit dem Softwarepaket SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Version 12.0) analysiert. Häufigkeitsberechnungen dienten der jeweiligen Gruppenbeschreibung und der Auswertung des Fragebogens der Immunsuppressivgruppe. Kategoriale Variablen wurden in absoluter und prozentualer Häufigkeit mit zugehörigem Streuungsmaß, kontinuierliche Variablen in Mittelwert, als arithmetisches Mittel, Median bei nicht symmetrischer Verteilung, als mittlere Zahl einer Zahlenreihe, und Standardabweichung erfasst. Als Überblick über die Werteverteilung der einzelnen Variablen-Kombinationen erfolgte neben den Tabellen die Visualisierung der Häufigkeiten in Balken- und Liniendiagrammen. Im Rahmen der Zeit-Ereignis-Analysen nach Kaplan-Meier (Längsschnittstudie) wurden beide Gruppen bezüglich ihres Remissionsverhaltens, hier eigentlich dem Ende der Erkrankung, nach einer Zeitspanne von 5 und 14,5 Jahren gegenübergestellt. Als Überlebenszeit, der Zeit zwischen den zwei Zeitpunkten, bei uns vom Erstkontakt in den Spezialprechstunden oder der Transplantation ausgehend, fungierte die Erkrankungszeit und das Ereignis stellte den Eintritt der Remission dar. Zensierungen stehen für das Nichteintreten der Remission als dem Nichterreichen des Endpunktes. Das Schätzverfahren von Kaplan und Meier gestattet es, die zensierten Überlebenszeiten sinnvoll einzubeziehen. Zum Vergleich zweier Überlebenszeitkurven fungierte der Logrank-Test. Der Logrank-Test als nichtparametrischer Test zum Vergleich von Überlebensraten in zwei oder mehr verbundenen Stichproben erschien aufgrund

---

seiner im Allgemeinen bevorzugten Anwendung für den Vergleich der Ereignisse als am besten geeignet. Anschließend erfolgten Vergleiche innerhalb der Gruppen hinsichtlich Therapie und Remissions- oder Rezidivdauer, wobei die Remission oder das Rezidiv das Ereignis repräsentierten. Im Vergleich der einzelnen Medikamente wurden diese zum einen in zwei Klassen (1  $\hat{=}$  vorhanden und 2  $\hat{=}$  nichtvorhanden) und zum anderen in die täglichen Dosierungen in mehrere Klassen ( $> 2$ ) eingeteilt und fanden dabei Annäherung an die realen Therapie-schemata. Ein Ergebnis in unserer Studie postuliert eine ungleiche Verteilung des Rezidivrisikos, entsprechend einem Unterschied zwischen den Gruppen oder Therapieformen.

Aufgrund der umfangreichen Datenmenge fanden generell nur signifikante Resultate mit der jeweiligen Irrtumswahrscheinlichkeit für  $\alpha$  Erwähnung.

Mittels statistischer Tests (Kaplan und Meier, U-Test, Chi-Quadrat) wurde das zentrale Thema als Nullhypothese in Anlehnung an die Fragestellung formuliert. Diese postuliert einen nicht-existierenden Unterschied in den CED-Erkrankungsverläufen unter chronischer Immunsuppression im Vergleich zu Verläufen unter konservativer antiphlogistischer Therapie. Im Konkreten wollten wir den Beweis für entsprechende Unterschiede erbringen, um den in der Stichprobe gefundenen Effekt nicht auf die zufallsabhängige Streuung zurückzuführen und die Nullhypothese abzulehnen. Der Analyse der einzelnen Medikamente in Bezug auf die Befallsmuster ging eine zuvor erfolgte Zuordnung der Befunde zu den Lokalisationen voraus. Anschließend konnten die einzelnen Befunde mit der jeweiligen Therapie getestet werden.

Da wir in der Fragestellung keine Testung eines konkreten Erwartungswertes thematisierten, fiel bei den kontinuierlich erfassten Variablen und Vorliegen einer Nichtnormalverteilung die Entscheidung auf den nichtparametrischen verteilungsfreien Rangzahlentest, bei zwei unabhängigen Variablen auf den U-Test (Mann-Whitney), bei Vergleichen von mehreren unabhängige Variablen auf den K-Test (Kruskal-Wallis) und bei geordneten Verteilungsfunktionen auf das Verfahren nach Jonckheere-Terpstra. Es wurden keine absoluten Zahlen-Ergebnisse oder Zahlenverhältnisse (nichtparametrischer Test) ermittelt. Vom Prinzip wurden in den Rangsummentests die erhobenen Daten aus den unverbundenen Stichproben der Größe nach geordnet und quantitativen Variablen (Ränge) zugeordnet und im Anschluss zu Rangsummen addiert und daraus die Prüfgrößen gebildet. Mit der Summe der Rangzahlen ließ sich mittels Software die Rechenkontrolle durchführen.

---

Immunsuppressive Medikamente und Befundlokalisationen wurden im Anschluss an den Rangsummentest mittels Chi-Quadrat-Test untersucht. Bei geringerer Test-Schärfe des Chi-Quadrat-Testes im Vergleich zum Rangsummentest stellte sich die Frage, ob noch Signifikanzen bezüglich der Befundmuster außerhalb der Rangsummentests vorlagen. In der Chi-Quadrat-Testung werden Variablen/Stichgrößen untereinander auf Abhängigkeit geprüft. Im konkreten Fall wurde analysiert, ob die Therapieformen, Immunsuppressiva versus konservative antiphlogistische Therapie, generell unterschiedlich sind. Dafür werden die Variablen zueinander in ein prozentuales Verhältnis gesetzt. Eine Signifikanz benennt aber keine quantitativen Ergebnisse und lässt auch keine eindeutige Interpretation der Ergebnisse zu, da Resultate aus dem Chi-Quadrat-Test unter Berücksichtigung aller Einzelhäufigkeiten zustande kommen. Im U-Test werden aus den quantitativen Variablen Rangzahlen gebildet. Ergebnisse orientieren sich stärker an den Merkmalen und sind empfindlicher gegenüber Medianverschiebungen, was die höhere Testschärfe des Rangsummentestes gegenüber der Chi-Quadrat-Testung kennzeichnet. Es werden beim Rangsummentest Vorzeichen und der Betrag der Differenzen berücksichtigt.

Ließen sich durch asymptotische Standardmeßmethoden keine verlässlichen Ergebnisse errechnen, kamen Exakte Tests zum Einsatz. Asymptotische Standardmethoden bieten bei kleinen Stichproben eine möglichst genaue Irrtumswahrscheinlichkeit; eine asymptotische Signifikanz bezeichnet eine Annäherung des p-Wertes mit zunehmender Stichprobe an den wahren Wert. Liegt eine Zelle in der Vierfeldertafel mit einer erwarteten Ergebnis-Häufigkeit unter der Zahl 5 oder 25%, erfolgte die Analyse über einen Exakt Test, hier dem Test nach Fisher.

Es wurde zweiseitig getestet, denn es sollten generelle Unterschiede gefunden werden. Ergebnisse galten als signifikant unter der Bedingung der von der WHO festgesetzten Irrtumswahrscheinlichkeit für  $\alpha < 5\%$ , bei Mehrfachtestung (ausgenommen der K-Test für mehrere Stichproben) erfolgte eine Niveau-Adjustierung der Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha$  entsprechend den Testreihen.

Um den Zusammenhang zwischen zwei Merkmalen (biochemischen Markern und Therapie) zu messen, bot sich als Ergänzung der Testreihen eine Korrelationsanalyse nach Pearson an.

Die Studie wurde durch die Mathematiker Frau Dipl.-Math. G. Siebert und Herrn Dr. rer. nat. E. Dietz vom Institut für Biometrie und Statistik der Charite – Universitätsmedizin Berlin – betreut.

Der sonst bei retrospektiver Dokumentation auftretende Informationsverlust konnte bei den zentralen Fragestellungen mit einem fast lückenlosen Befundbestand im Rahmen der Transplantations-Nachsorge und in der Gastroenterologischen CED-Spezial-Ambulanz vermieden werden.

---

## 4. Datenanalyse

### 4.1. Deskriptive Auswertung

#### 4.1.1. Immunsuppressive Therapie im Studienverlauf

Die Basis-Zielgrößen der Studie bildeten die Immunsuppressiva Tacrolimus, Ciclosporin A und Mycophenolsäure. Ein Überblick über die Häufigkeit der Anwendungen ist in Tabelle 5 visualisiert, wobei alle Intervalle während des gesamten Beobachtungszeitraumes berücksichtigt wurden. Tacrolimus und Ciclosporin bildeten den größten Anteil, Mycophenolsäure (MMF) kam als Therapeutikum seltener zum Einsatz. Bei lediglich 6 Intervallen mit Anwendung von Sirolimus, wobei die Indikation auf einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen der zuvor genannten Medikamente beruhte, stand dieses Immunsuppressivum weder für eine deskriptive noch für eine statistische Analyse zur Verfügung.

Bei 43% der transplantierten Patienten wurde Ciclosporin, bei 56% Tacrolimus und bei 13% MMF eingesetzt. Die Prozentangaben beziehen sich auf die 638 Gesamt-Intervalle der Immunsuppressivgruppe. Die tatsächliche Einnahmedauer pro Intervall (ein Intervall entspricht 6 Monaten = 183 Tage) oder eine entsprechende Dosierung wurde dabei nicht berücksichtigt. Bei ausgeprägter Therapieresistenz wurden innerhalb der Kontrollgruppe gleichfalls Tacrolimus oder MMF eingesetzt, wobei die geringe Variablenanzahl (5 und 10 Intervalle bei einer Gesamt-Intervall-Anzahl von 712) für die Studie keine Relevanz hatte. Infolge der Zuordnung aller Intervalle mit immunsuppressivem Inhalt, entstand in 94 Intervallen eine Doppelregistrierung, welche definiert als Medikamentenkombinationen nur Bestandteil der Häufigkeits-Analysen hatte.

Mycophenolat-Mofetil wurde nicht als Monotherapie eingesetzt und nicht mit Azathioprin kombiniert, ebenso wurden die Calcineurin-Inhibitoren nicht miteinander kombiniert.

Therapie	Immunsuppressiva- gruppe		Kontrollgruppe	
	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit (%)	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit (%)
<b>Intervalle</b>	<b>638</b>		<b>712</b>	
Sirolimus	5	0,8	1	0,1
Tacrolimus	358	56,1	5	0,7
Ciclosporin	274	42,9	0	0
MMF	87	13,6	10	1,4

Tab. 5: Intervalle (6 Monate) mit Immunsuppressiva-Anwendungen für beide Gruppen

Während die Therapie mit den Immunsuppressiva in den untersuchten Kasus der Abwehr der Transplantat-Rejektion geschuldet war, kamen die systemischen Steroide ebenfalls überwiegend in der posttransplantären Frühphase, die topischen Steroide dagegen vorwiegend in den verschiedenen CED-Stadien zum Einsatz. Zur Veranschaulichung der quantitativen Anwendung kortikoidhaltiger Präparate in der Schub- und Intervall-Therapie sind in Tabelle 6 und Abbildung 9 steroidfreie Zeiten von Immunsuppressiva- und Kontrollgruppe gegenübergestellt. In der Immunsuppressivagruppe verkürzte sich die Zeit ohne Steroidanwendung auf durchschnittlich 63 Tage gegenüber der Kontrollgruppe mit 105 Tagen pro Intervall.

<b>Immunsuppressivagruppe</b>	Gültige Intervalle	638
	Fehlende Intervalle	0
	Tage pro Intervall (Mittelwert)	<b>63,28</b>
<b>Kontrollgruppe</b>	Gültige Intervalle	712
	Fehlende Intervalle	27
	Tage pro Intervall (Mittelwert)	<b>104,68</b>

Tab. 6: Mittlere Anzahl von Tagen ohne Steroideinnahme pro Intervall (6 Monate  $\cong$  183 Tage)

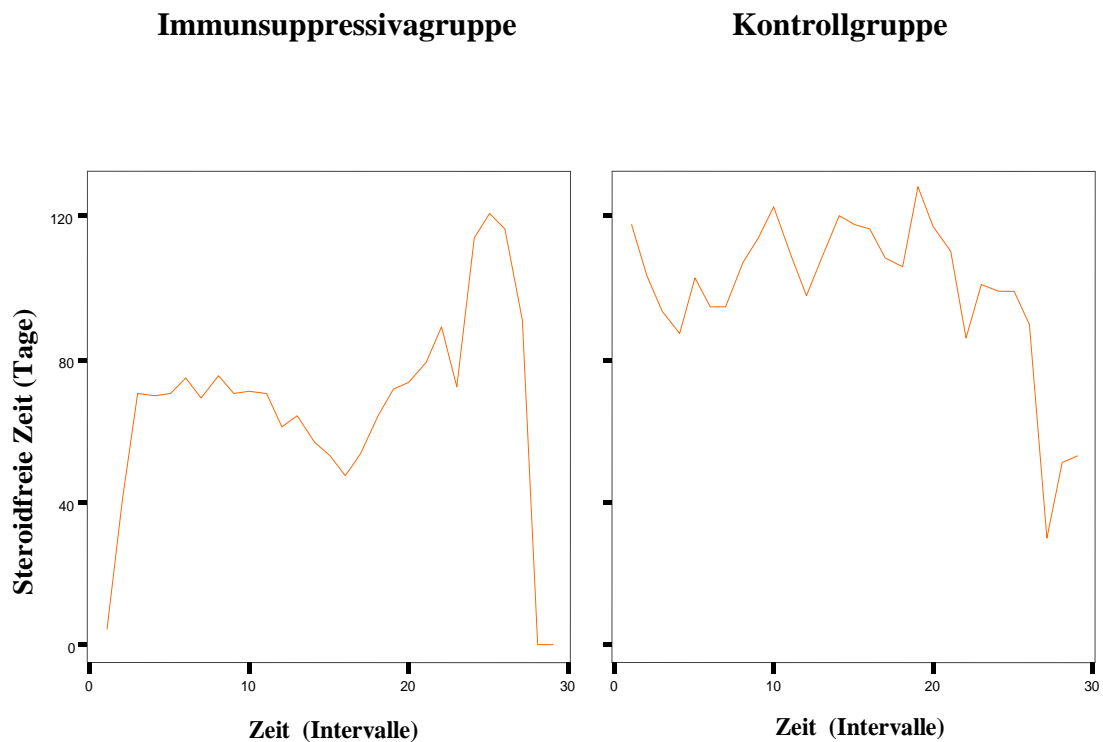


Abb. 9: Anzahl der steroidfreien Zeit (Tage) im Erkrankungsverlauf

#### 4.1.2. Remissionen und Rezidive – Längsschnittstudie nach 5 und 14,5 Jahren

Im Rahmen der deskriptiven Betrachtung verglichen wir nach 5 und 14,5 Jahren die Diagnosen für jeden der 83 Patienten und ordneten sie in Remission oder Rezidiv (Tabelle 7). Von Interesse waren zusätzliche immunsuppressive Medikamente und Dosierungs-Mittelwerte, welche ebenfalls im arithmetischen Mittel angegeben wurden. Die Intervalle bezogen sich, ähnlich einer Längsschnitt-Betrachtung, auf den zeitlichen Verlauf. In den ersten 5 Jahren überwog die Anzahl der Remissionen, mit 15 gegenüber 7 Rezidiven unter einer mittleren Ciclosporin-Therapie von 3,3mg/kgKG/Tag, um mehr als das Doppelte. Nach 14,5 Jahren verringerte sich dieser Unterschied auf 13 Remissionen gegenüber 9 Rezidiven. Die additive immunsuppressive Therapie beinhaltete in fast gleicher Dosierung für beide Gruppen Tacrolimus mit 0,04mg/kgKG/Tag. Remissionen wurden ebenfalls unter MMF (0,9g) bei paralleler Ciclosporin-Therapie beobachtet. Unter einer primären Tacrolimus-Therapie, bei durchschnittlicher Dosis

---

von 0,06mg/kgKG/Tag, konnte im Verlauf vergleichend zu Ciclosporin ein gegenteiliges Verhältnis von Remissionen (10) zu Rezidiven (17) beobachtet werden und nach 14,5 Jahren blieb der Rezidivanteil (16) mit einem geringeren Ciclosporin-Anteil von 1,4mg/kgKG/Tag bei dosisgleicher Zugabe von 0,8g MMF konstant. Es schien bei induzierter Remission eine mittlere Dosisreduktion bis auf die Hälfte im Gegensatz zu Ciclosporin und Tacrolimus möglich. Auch die Dosierung der Additivpräparate unterschied sich bei MMF in beiden Gruppen. Ciclosporin war während früher Rezidive (nach 5 Jahren) nicht Bestandteil der Therapie. Die zusätzliche Tacrolimus-Medikation blieb mit 0,06 bzw. 0,05mg/kgKG/Tag unverändert. In der Summation lag der größere Anteil von Remissionen in der Langzeitbeobachtung unter MMF-Immunsuppression und zu Beginn der Studie unter Ciclosporin, dies mit höherer mittlerer Dosierung. Generell erschien der Anstieg der Remissionen (29 zu 36) verglichen mit dem der Rezidive (28 zu 29) steiler, allerdings war, die einzelnen Medikamente betrachtet, auch kein Abfall der Rezidiv-Quote zu erkennen.



<u>Immunsuppression</u>	<u>Remission</u>		<u>Rezidiv</u>	
	<b>5 Jahre</b>	<b>14,5 Jahre</b>	<b>5 Jahre</b>	<b>14,5 Jahre</b>
<b>Ciclosporin</b>				
<b>Fall (Patient)</b>	<b>15</b>	<b>13</b>	<b>7</b>	<b>9</b>
Mittelwert (mg/kgKG/Tag)	3,2	2,9	3,4	2,4
Zusätzlich:				
Tacrolimus (mg/kgKG/Tag)	0,04	0,03	0,05	0,11
MMF (g/Tag)	0,9	0,5	-	0,4
<b>Tacrolimus</b>				
<b>Fall (Patient)</b>	<b>10</b>	<b>13</b>	<b>17</b>	<b>16</b>
Mittelwert (mg/kgKG/Tag)	0,06	0,05	0,07	0,07
Zusätzlich:				
Ciclosporin (mg/kgKG/Tag)	2,1	1,8	3,2	1,8
MMF (g/Tag)	0,8	0,5	0,8	0,6
<b>Mycophenolatmofetil</b>				
<b>Fall (Patient)</b>	<b>4</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>4</b>
Mittelwert (g/Tag)	0,8	0,4	0,7	0,6
Zusätzlich:				
Ciclosporin (mg/kgKG/Tag)	2,8	2,3	-	2,8
Tacrolimus (mg/kgKG/Tag)	0,06	0,04	0,05	0,05
<b>Gesamt-Fälle</b>	<b>29</b> <b>(70,7%)</b>	<b>36</b> <b>(87,8%)</b>	<b>28</b> <b>(68,3%)</b>	<b>29</b> <b>(70,7%)</b>

Tab. 7: Primäre und additive immunsuppressive Therapie, Dosierungen entsprechen Mittelwerten, Medikamente wurden detailliert erfasst, deshalb erscheinen Fallzahlen größer als die Patientenzahlen

Einen Überblick zum Vorkommen der einzelnen CED-Diagnosen aus allen Intervallen gibt Tabelle 8. Insgesamt wurde eine CU in 145 von 638 Intervallen in der Immunsuppressiva- und in 244 von 712 in der Kontrollgruppe diagnostiziert. Ein MC kam insgesamt 49-mal in der Immunsuppressivgruppe und 126-mal in der Kontrollgruppe vor. Die CI war im Verlauf in beiden Gruppen mit 26 Intervallen gleich verteilt. Ebenso gab es bei der Pouchitis kaum Gruppen-Unterschiede bei 20 gegenüber 23 Intervallen. Die Abbildung 10 veranschaulicht graphisch diese Aufteilung. Der Anteil der Intervalle mit Remissionen am gesamten Patientenpool überwog deutlich in der Immunsuppressivgruppe mit 342 (54%) gegenüber der Kontrollgruppe mit 195 (27%).

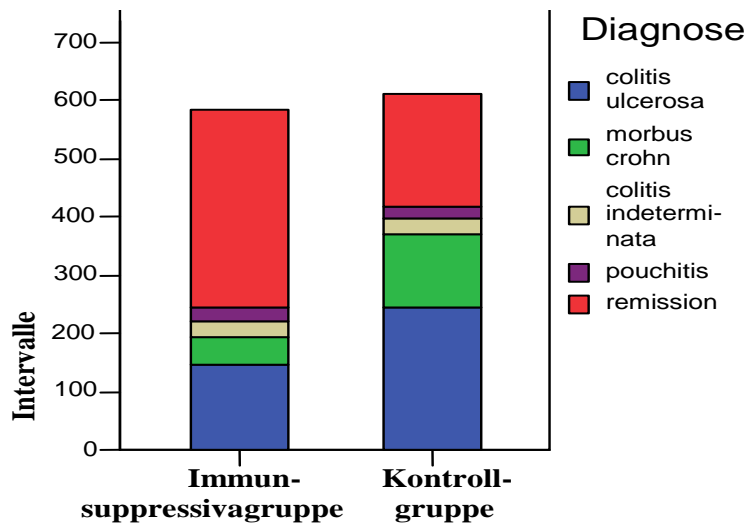


Abb. 10: Remissionen und Rezidive aller Intervalle (über 14,5 Jahre) im Gruppenvergleich

Häufigkeiten	Immunsuppressivgruppe		Kontrollgruppe	
	absolut	relativ (%)	absolut	relativ (%)
CU	145	22,7	244	34,3
MC	49	7,7	126	17,7
CI	26	4,1	26	3,7
Pouchitis	23	3,6	20	2,8
Remission	342	53,6	195	27,4
<b>Gesamt</b>	<b>585</b>	<b>91,7</b>	<b>611</b>	<b>85,9</b>
<b>N fehlend</b>	<b>53</b>	<b>8,3</b>	<b>101</b>	<b>14,1</b>
Gesamt-Intervalle	638	100,0	712	100,0

Tab. 8: Remissionen und Rezidive aller Intervalle, ergänzend zu Abb. 10

### **4.1.3. Komplikationen im CED-Verlauf**

#### **4.1.3.1. Extraintestinale Manifestationen, extraintestinale Begleiterkrankungen und medikamentöse Nebenwirkungen**

Eine Besonderheit dieser Studie ist gekennzeichnet durch das Einschlusskriterium der PSC und verdeutlicht dadurch eine Abweichung im komplikationsbehafteten Erkrankungsverlauf dieser Patienten im Vergleich zu „normalen“ CED-Patienten.

Der Anteil an extraintestinalen Manifestationen, speziell die Leber betreffend, erreichte in der Immunsuppressivgruppe aufgrund des Studiendesigns, bei 39 PSC-Patienten einen Anteil von 95%. In der Kontrollgruppe kam es im Verlauf bei einem CU-Patienten zum Auftreten einer PSC. Nicht abgebildet im explorativen Ergebnisteil sind aufgrund einer geringen Datenlage die Niere betreffende extraintestinale Begleiterkrankungen und medikamentöse Nebenwirkungen. Eine chronische Niereninsuffizienz wurde in der Immunsuppressivgruppe bei 6 Patienten im Verlauf diagnostiziert, in der Kontrollgruppe dagegen nicht beobachtet. Von den 6 betroffenen Patienten waren 3 mit Ciclosporin und 3 mit Tacrolimus behandelt worden. Eine Nephrolithiasis wurde bei 4 Patienten der Immunsuppressivgruppe und 2 Patienten in der Kontrollgruppe beobachtet. Desweiteren wurde bei 3 Immunsuppressiva-Patienten und 2 Kontroll-Patienten im Zusammenhang mit Azathioprin eine Pankreatitis beobachtet. Da auch Pankreatitiden ohne einen vorherigen Bezug zu einer Azathioprin-Medikation auftraten, sind zusätzlich im explorativen Ergebnisteil Pankreatitiden auf einen signifikanten Zusammenhang mit den einzelnen Therapieformen getestet worden. Gallensteine kamen in der Kontrollgruppe bei 3 Patienten vor, in der Immunsuppressivgruppe bei keinem Patienten. Die Entfernung der Gallenblase der transplantierten Leber war Bestandteil der Lebertransplantation.

#### **4.1.3.2. Verlaufsbedingte Komplikationen**

Stenosen und Fisteln sind kardinale Lokalkomplikationen der CED. Fistelnde Komplikationen traten in beiden Gruppen erst im späteren Krankheitsverlauf auf, wie in Tabelle 9 beschrieben, hier ab dem 5. Jahr der Verlaufsbeobachtung. Zu diesem Zeitpunkt kamen 8-mal so viele Steno-

sen wie Fisteln in der Kontroll- als auch in der Immunsuppressivgruppe vor. Im weiteren Verlauf erreichte ab dem 7. Jahr die absolute Stenosehäufigkeit in der Immunsuppressivgruppe 10, in der Kontrollgruppe 14. Die Daten belegen, dass 23% der CU-Patienten der Immunsuppressivgruppe und 22% aus der Kontrollgruppe im gesamten Studienzeitraum an Stenosen erkrankten. Beim MC kam es bei 17% der Patienten der Immunsuppressivgruppe und bei 73% der Patienten der Kontrollgruppe zur Ausbildung einer Stenose.

Fistelungen waren unter CU-Patienten in der Immunsuppressivgruppe nicht zu beobachten, in der Kontrollgruppe lagen diese Komplikationen bei 7%. Unter einem MC waren Fistelungen mit 33% in der Immunsuppressivgruppe und mit 27% in der Kontrollgruppe vorhanden. Die kleine Fallzahl von insgesamt 7 Patienten mit CI ließ nur eine eingeschränkte Bewertung zu. Dem Vorkommen von 2 Stenosen in der Immunsuppressivgruppe stand 1 Fistelung in der Kontrollgruppe gegenüber.

Zeit (Jahre) seit Erst- kontakt	Immunsuppressivgruppe						Kontrollgruppe					
	Stenosen			Fisteln			Stenosen			Fisteln		
	CU (%) N=30	MC (%) N=6	CI (%) N=5	CU (%) N=30	MC (%) N=6	CI (%) N=5	CU (%) N=29	MC (%) N=11	CI (%) N=2	CU (%) N=29	MC (%) N=11	CI (%) N=2
2,5	1 (3)	0	0	0	0	0	3 (10)	3 (27)	0	0	0	0
5	6 (20)	1 (17)	0	0	0	0	5 (17)	7 (64)	0	1 (3)	0	0
7,5	7 (23)	1 (17)	2 (40)	0	1 (17)	0	6 (21)	8 (73)	0	1 (3)	2 (18)	1 (50)
10	7 (23)	1 (17)	2 (40)	0	2 (33)	0	7 (24)	8 (73)	0	2 (7)	3 (27)	1 (50)
14,5	7 (23)	1 (17)	2 (40)	0	2 (33)	0	7 (24)	8 (73)	0	2 (7)	3 (27)	1 (50)
<b>Keine (Ngesamt)</b>	<b>23 (77)</b>	<b>5 (83)</b>	<b>3 (60)</b>	<b>30 (100)</b>	<b>4 (67)</b>	<b>5 (100)</b>	<b>22 (76)</b>	<b>3 (64)</b>	<b>2 (100)</b>	<b>23 (79)</b>	<b>8 (73)</b>	<b>1 (50)</b>

Tab. 9: Patienten mit stenotischen und fistelnden Komplikationen, summativ im Verlauf

---

#### 4.1.4. Chirurgische Therapie im Erkrankungsverlauf

Innerhalb der 14,5 Jahre mussten die Patienten der Kontrollgruppe aufgrund ihrer CED beinahe doppelt so häufig operiert werden wie die Immunsuppressiva-Patienten (Tabelle 10).

Neben einer geringgradigen Kumulation chirurgischer Interventionen im ersten Jahr, verteilten sich die Eingriffe fast gleichmäßig über den Beobachtungszeitraum. Eine Ausnahme bildeten die Intervalle 7 bis 12 innerhalb der Immunsuppressiva-Patienten. Hier wurden keine chirurgischen Eingriffe registriert.

Den größten Anteil der Operationen bildeten Hemi- und Kolektomien, Ileum- und Ileocecalresektionen, sowie Polypektomien (Tabelle 11 und Abbildung 11). Hemi- und Kolektomien wurden in der Immunsuppressivagruppe 3-mal erforderlich, dagegen doppelt so häufig (7-mal) innerhalb der Kontrollgruppe. Bei Ileumresektionen lag das Verhältnis bei 3 : 9 mit dem aufgrund des MC-Rezidives erwarteten Schwerpunkt bei den Kontrollen. Gering unterschiedlich erfolgten 6 Kolon-Polypektomien in der Immunsuppressiva- gegenüber 5 in der Kontrollgruppe. Eingriffe am Anus präter bzw. Pouch wurden 4-mal innerhalb der Immunsuppressiva-Patienten und 6-mal bei den Kontroll-Patienten durchgeführt. Bezüglich Appendektomien war das Verhältnis von 2 : 2 ausgewogen.

Fisteloperationen fanden 4-mal und ausschließlich bei Patienten aus der Kontrollgruppe statt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 11 graphisch dargestellt. Die Anzahl der MC-Erkrankten war entsprechend der von der Lebertransplantation nach PSC geprägten Stichgröße in der Immunsuppressivagruppe geringer. Sie ist außerdem ein Äquivalent zur Tabelle 10. Aus beiden geht neben der Tendenz der gesamten Entwicklung der chirurgischen Eingriffe auch der zeitliche Bezug innerhalb der einzelnen Diagnose- und Therapiegruppen hervor. Naturgemäß häufen sich die Eingriffe mit der Krankheitsdauer. Betroffen waren aber nur die CU-Patienten der Immunsuppressivagruppe (von 6 im ersten gegenüber 15 im 10. Krankheitsjahr) und der Kontrollgruppe (von 2 im ersten gegenüber 10 im 10. Krankheitsjahr), sowie die MC-Patienten der Kontrollgruppe (von 7 im ersten gegenüber 20 im 10. Krankheitsjahr). Ein nur geringes Aufkommen ohne Tendenz zeigten dagegen die Immunsuppressiva-Patienten mit MC und die Patienten in beiden Gruppen mit CI. Insgesamt mussten die 6 an MC erkrankten Patienten der Immunsuppressivagruppe 2-mal und die 11 MC-Patienten der Kontrollgruppe 22-mal aufgrund

ihrer Darmerkrankung chirurgisch versorgt werden (Tabelle 10). Letztere bildeten damit den größten Anteil der Operierten, gefolgt von den CU-Erkrankten der Immunsuppressivgruppe (Abbildung 12). Anteilsmäßig wurde in der Immunsuppressivgruppe bei 6 von insgesamt 18 Operationen am häufigsten polypektomiert, in der Kontrollgruppe entsprechend bei 9 von insgesamt 33 Operationen ileocecal-ileumteilreseziert (Abbildung 12). In toto wurde im Verlauf 15-mal bei 30 CU-Patienten der Immunsuppressivgruppe und 11-mal bei 29 CU-Erkrankten der Kontrollgruppe operiert (Tabelle 10). Als eine Zusammenfassung für die Verteilung der angewandten chirurgischen Verfahren in einer nochmaligen Aufschlüsselung nach den der Arbeit zu Grunde liegenden Diagnosegruppen werden hier Tabelle 12 und Abbildung 12 angefügt. Es sind dabei die Anzahl der Eingriffe je Gruppe und ihre prozentuale Dominanz ablesbar.

<b>Operationen im Studienverlauf</b>						
	<b>Immunsuppressivgruppe</b>			<b>Kontrollgruppe</b>		
<b>Beobachtungs- zeit (Jahre)</b>	<b>CU</b> N=30	<b>MC</b> N=6	<b>CI</b> N=5	<b>CU</b> N=29	<b>MC</b> N=11	<b>CI</b> N=2
<b>1</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>0</b>
<b>5</b>	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>16</b>	<b>0</b>
<b>10</b>	<b>15</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>0</b>
<b>14,5</b>	<b>15</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>11</b>	<b>22</b>	<b>0</b>

Tab. 10: Alle chirurgischen Interventionen summativ im Verlauf

Operationsverfahren	Immunsuppressivgruppe		Kontrollgruppe	
	absolut	relativ (%)	absolut	relativ (%)
Hemikolektomie, Proktokolektomie, Kolektomie	3	16,7	7	21,2
Ileumteilresektion, Ileocoecalresektion	3	16,7	9	27,3
Polypektomie	6	33,3	5	15,2
Appendektomie	2	11,1	2	6,0
Anus praeter/Pouch	4	22,2	6	18,2
Fistel-Operation	0	0	4	12,1
<b>Gesamt</b>	<b>18</b>	<b>100</b>	<b>33</b>	<b>100</b>

Tab. 11: Alle speziellen operativen Eingriffe, in Ergänzung zu Tab. 12

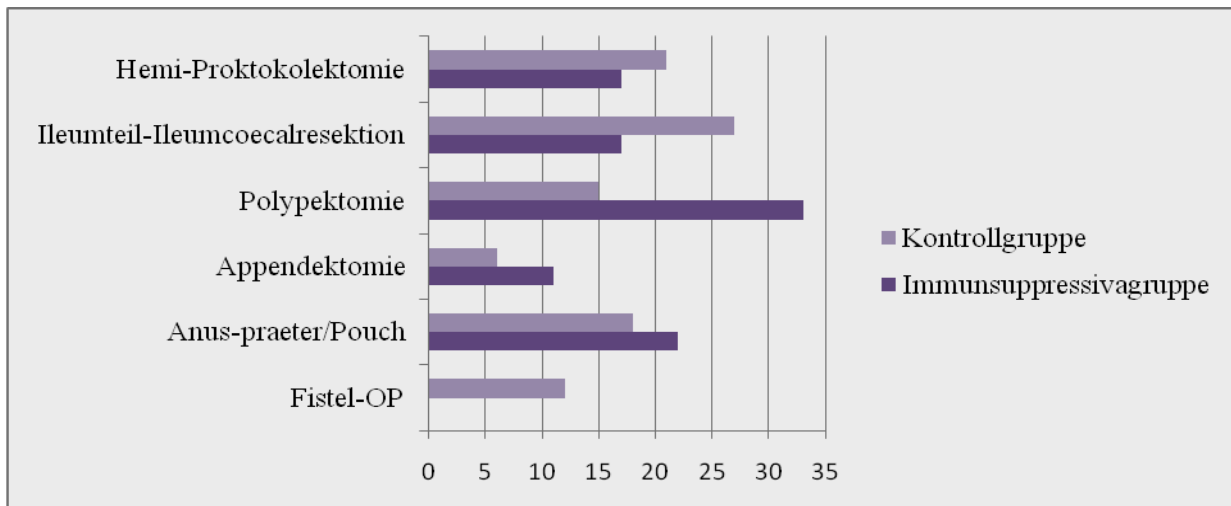


Abb. 11: Prozentuale Häufigkeiten chirurgischer Interventionen im Gruppenvergleich

Intervall	Intervention	Immunsuppressiva- gruppe	Rezidiv	Kontrollgruppe	Rezidiv
<b>1</b>	Polypektomie	3	CU	2	CU
	Anus pr./Pouch	1	CU	2	MC
	Hemikolektomie	1	CU		
	Proktokolektomie			1	MC
	Kolektomie			1	MC
	Ileumteilresektion	1	CU	1	MC
	Ileocoecalresektion			1	MC
	Appendektomie			1	MC
<b>2</b>	Appendektomie	1	MC	-	
<b>3</b>	Anus pr./Pouch	1	CU	-	
	Ileumteilresektion	1	MC		
<b>4</b>	Kolektomie	-		1	CU
	Hemikolektomie			1	MC
<b>5</b>	Ileumteilresektion			1	MC
	Polypektomie	1	CU	2	CU
	Fistel			1	MC
<b>6</b>	Proktokolektomie	1	CU	-	
	Anus pr./Pouch	1	CU		
	Appendektomie	1	CI		
<b>7</b>	Ileumteilresektion	-		1	MC
	Ileocoecalresektion			1	MC
	Anus pr./Pouch				
<b>8</b>	Ileumteilsektion	-		1	MC
	Kolektomie			1	CU
	Fistel			1	MC
<b>9</b>	Ileumteilresektion	-		1	MC
	Fistel			1	MC
<b>11</b>	Ileocoecalresektion	-		1	MC
<b>12</b>	Anus pr./Pouch	-		2	CU/MC
<b>13</b>	Anus pr./Pouch			1	CU
	Polypektomie	1	CU		
<b>14</b>	Polypektomie	1	CU	-	
<b>15</b>	Kolektomie	-		1	CU
	Appendektomie			1	CU
<b>16</b>	Ileumteilresektion	1	CU	1	MC
	Ileocoecalresektion			1	MC
	Proktokolektomie	1	CU		
	Polypektomie				
<b>17</b>	Anus pr./Pouch	1	CU	-	
<b>22</b>	Kolektomie	-		1	MC
	Fistel			1	MC
<b>25</b>	Polypektomie	-		1	CU
	<b>Gesamt</b>	<b>18</b>		<b>33</b>	

Tab. 12: Operationsverfahren im zeitlichen Verlauf - äquivalent zum Studiendesign



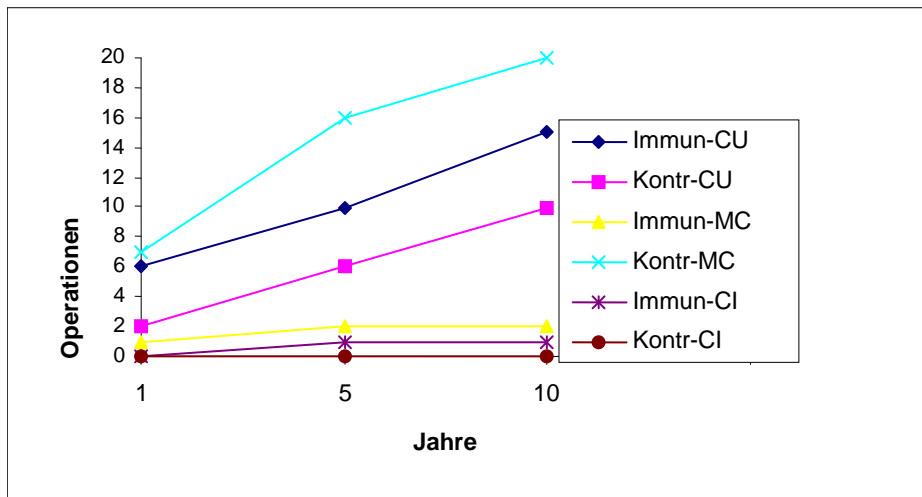


Abb. 12: Anteil an Operationen den CED-Diagnosen/-Rezidiven zugeordnet im Studienverlauf, Immunsuppressivgruppe (Immun.)/Kontrollgruppe (Kontr.)

#### 4.1.5. Maligne Erkrankungen

Die in unserem Rahmen betrachteten Patienten tragen ein vielfach erhöhtes Malignomrisiko im Vergleich zu Gesunden, zum einen aufgrund der CED und zum anderen wegen der Notwendigkeit der Organtransplantation und der damit verbundenen immunsuppressiven Dauertherapie. Eine große Rolle spielen die vorher erwähnten Komplikationen, weshalb das Auftreten maligner Neoplasien in dem relativ langen Beobachtungszeitraum von Interesse war. Die Tabelle 13 bezeichnet die fallbezogene durchschnittliche Zeitdauer der neoplastischen Erkrankungen. Der Erkrankungszeitraum innerhalb der Kontrollgruppe erstreckte sich bei 2 Patienten über 6 Monate und für weitere 2 Fälle über mehr als 18 Monate. Unter Immunsuppression kam es zu einer gedoppelten Fallzahlhäufung innerhalb der ersten 12 Monate und über mehr als 18 Monate nach der Transplantation.

<b>Maligne Erkrankungen</b>		
<b>Erkrankungsdauer (Intervalle)</b>	<b>Immunsuppressiva- gruppe (Patienten)</b>	<b>Kontrollgruppe (Patienten)</b>
<b>1</b>	<b>4</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>≥ 3</b>	<b>4</b>	<b>2</b>

Tab. 13: Patienten mit neoplastischen Erkrankungen in den ersten 18 Monaten (3 Intervalle) nach Transplantation oder Erstkontakt

Im Beobachtungszeitraum erkrankten 12 Patienten an neoplastischen Erkrankungen (Tabelle 14). Dabei kam es in der Immunsuppressivagruppe bei 8 Patienten zu 5 soliden Tumoren und 3 hämatologischen Erkrankungen und in der Kontrollgruppe zu 4 soliden Tumoren. 3 der Immunsuppressivapatienten und 2 der Kontrollgruppen-Patienten verstarben an den Carzinomen (Tabelle 14). Alle Verstorbenen entstammten der Diagnosegruppe CU. Dabei waren die Todesursachen in 3 Fällen ein Cholangio-Celluläres Carcinom, in je einem Fall eine Harnblasenneoplasie oder ein Bronchialkarzinom (Tabelle 14). 1 Immunsuppressiva-Patient verstarb in der posttransplantären Frühphase im Rahmen eines Multiorganversagens.

Gruppe*	Colitis ulcerosa	Morbus crohn
1	Colon-Carzinom	
1	Morbus Hodgkin	
1		Zungengrund-Carzinom
1	Blasenkarzinom †	
1		Burkitt-like-Lymphom (EBV-assoziiert)
1	Cholangiocelluläres-Carzinom der eigenen Leber †	
1		Aplastische Anämie
1	Cholangiocelluläres-Carzinom der transplantierten Leber †	
2	Cholangiocelluläres-Carzinom der eigenen Leber †	
2	Bronchial-Carzinom †	
2	Endometrium-Carzinom	
2	Rektum-Carzinom	

\*1 = Immunsuppressivgruppe, 2 = Kontrollgruppe, † Patient verstorben

Tab. 14: Auflistung maligner Erkrankungen der 12 an neoplastischen Veränderungen erkrankten Patienten, keine Ergebnisse lagen für CI-Patienten vor

In Tabelle 15 wird neben dem Alter der Patienten zum Todeszeitpunkt vor allem die Überlebenszeit seit der Transplantation, oder bei den Kontrollen seit dem Erstkontakt dargestellt. Dabei fällt auf, dass 3 von 4 Patienten aus der Immunsuppressivgruppe lediglich das erste Jahr nach der Transplantation überlebten.

Immunsuppressiva-patienten	Kontroll-patienten	Erstkontakt /Transplantation (Alter)	Todeszeitpunkt (Alter)
1	0	38	39
1	0	45	46
1	0	51	56
1	0	58	59
0	2	59	62

Tab. 15: Lebensalter der im Verlauf verstorbenen Patienten

#### 4.1.6. Nikotinkonsum und Erkrankungsverlauf

In der Einleitung wurde bereits auf die mögliche reziproke Beziehung zwischen Nikotinabusus und CED hingewiesen. In Tabelle 16 sind die Rauchgewohnheiten der Studienteilnehmer erfasst. Insgesamt betrug der Anteil der Nikotin-Konsumenten in der Immunsuppressivagruppe 3 gegenüber 34 Nichtrauchern und in der Kontrollgruppe 6 gegenüber einem Nichtraucheranteil von 21.

Nikotinkonsum							
	Immunsuppressivagruppe			Kontrollgruppe			
Zigaretten/d	CU	MC	CI	CU	MC	CI	gesamt
0	26	5	3	16	4	1	55
< 10	0	0	2	1	1	0	4
< 20	0	0	0	0	3	0	3
> 20	1	0	0	0	1	0	2
N fehlend	4			15			19

Tab. 16: Zigaretten-Konsum/diem in beiden Gruppen

Die Rauchgewohnheiten im Einzelnen betrachtet kann festgestellt werden, dass der Nichtraucheranteil unter den Immunsuppressiva-Patienten 92%, unter den Kontroll-Patienten 78% betrug. 26 von 30 der CU-Patienten (87%), 5 von 6 der MC-Patienten (83%) und 3 von 5 der CI-Patienten (60%) in der Immunsuppressivagruppe waren Nichtraucher. In der Kontrollgruppe imponierte folgende Verteilung: 16 von 29 der CU-Patienten (55%), 4 von 11 der MC-Patienten (36%), und 1 von 2 der CI-Patienten (50%) verneinten einen Nikotinabusus. Der Raucheranteil im Gruppenvergleich gestaltete sich folgendermaßen: von weniger als 10 Zigaretten täglich ( $\frac{1}{2}$  package year) berichteten 2 von 5 CI-Patienten (40%) der Immunsuppressivagruppe, in der Kontrollgruppe waren es unter den MC-Patienten 1 von 11 (9%) und 1 von 2 CI-Patienten (50%). Bis zu 20 Zigaretten pro Tag (1 package year) konsumierte kein Patient der Immunsuppressivagruppe, aber 3 von 11 Patienten der Kontrollgruppe (27%). Mehr

als 20 Zigaretten pro Tag (1½ package years) konsumierten jeweils nur 1 CU-Patient der Immunsuppressivgruppe (3%) und 1 MC-Erkrankter (9%) der Kontrollpatienten.

#### 4.1.7. Screeningkoloskopien

Lediglich 35% der Studienteilnehmer nutzten alle 1 bis 2 Jahre eine koloskopische Kontrolluntersuchung (Tabelle 17), seltener als alle 3 Jahre waren es immerhin 54% der Patienten. Die Aufgliederung innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen entspricht dieser Tendenz im Wesentlichen.

Von den 54 an CU-erkrankten Patienten gingen insgesamt 19 (35%) jährlich oder jedes 2. Jahr und 29 (54%) seltener als alle 3 Jahre zur endoskopischen Untersuchung. Von den MC-Patienten unterzog sich 1 Patient (14%) jedes oder jedes 2. Jahr und 5 Patienten (71%) seltener als alle 3 Jahre einer Koloskopie. Und auch von den 7 Patienten mit diagnostizierter CI ließen sich 4 (57%) jährlich oder jedes 2. Jahr und 3 (43%) seltener als alle 3 Jahre untersuchen.

Der mittlere gruppenunspezifische Zeitabstand zwischen den Untersuchungen, bezogen auf die Fallzahlen, war für 1- bis 2-jährige Koloskopiekontrollen von CU-Patienten nur halb so lang wie der von MC-Patienten, aber insgesamt länger als der von CI-Patienten. Die geringste Untersuchungsfrequenz zeigten MC-Patienten.

Koloskopie- frequenz in Jahren	Immunsuppressivgruppe			Kontrollgruppe			Gesamt (Patienten)
	CU	MC	CI	CU	MC	CI	
1	4	1	2	2	0	0	9
2	5	0	0	8	0	2	15
3	2	0	0	4	1	0	7
> 3	14	4	3	15	1	0	37
N fehlend	5	1	0	0	9	0	15

Tab. 17: Häufigkeit endoskopischer Kontrolluntersuchungen

---

#### 4.1.8. Fragebogen zum CED-Verlauf der Immunsuppressiva-Patienten

In die Studie eingeschlossen war ein schriftliches Interview der Immunsuppressiva-Patienten zur besonderen Berücksichtigung des Transplantationsereignisses im CED-Erkrankungsverlauf. Diese Patienten erhielten einen 36 Punkte umfassenden standardisierten Fragebogen. 33 von 41 Patienten (23 CU, 5 MC, 5 CI) beteiligten sich an der Beantwortung, was einer Rücklaufquote von 81% entsprach. 22 der 33 Patienten hatten Kenntnis von der Diagnose PSC als der ursächlich zur Lebertransplantation führenden Erkrankung (Tabelle 18). 27 dieser Patienten waren gleichzeitig über ihre CED informiert, weshalb auch entsprechende Fragen zum weiteren Krankheitsverlauf der CED beantwortet werden konnten. Von mehr als 5 CED-Schüben vor der Transplantation berichteten 13 Patienten, nach Transplantation waren es nur noch 7 Patienten. Generelle Beschwerden in der schubfreien Zeit wurden von 14 Patienten beklagt, symptomatisch standen dabei Diarrhoe bei 9, abdominelle Schmerzen bei 7 und Meteorismus bei 5 Patienten im Vordergrund. 2 Patienten enthielten sich einer Konkretisierung und beschrieben ein generell schlechtes Allgemeinbefinden. Nach der Transplantation berichteten 17 Patienten über eine veränderte CED-Symptomatik. Entsprechende Krankheitsschübe wurden bei 4 Patienten mit Steroiden und bei 11 Patienten mit Aminosalicylaten therapiert, bei 17 Patienten wurden beide Medikamente eingesetzt. Direkt zum Zeitpunkt der Transplantation war bei 19 Patienten die CED kaum oder nicht aktiv, 4 berichteten von einer hohen Erkrankungsintensität.

<b>Diagnosenkenntnis vor LTx</b>	CED: 27 (82%)	PSC: 22 (67%)		
<b>CED-Aktivität zum LTx-Zeitpunkt</b>	niedrig: 19 (88%)	hoch: 4 (12%)		
<b>Symptomänderung nach LTx</b>	17 (52%)			
<b>Erkrankungsschübe</b>	vor LTx: 27 (82%)	nach LTx: 26 (79%)		
<b>&gt; 5 Erkrankungsschübe</b>	vor LTx: 13 (39%)	nach LTx: 7 (21%)		
<b>Beschwerden im Erkrankungsintervall</b>	14 (42%)			
<b>Art der Beschwerden</b>	Diarrhoe: 9 (27%)	Abdominelle Schmerzen: 7 (21%)	Meteorismus: 5 (15%)	Krankheits- empfinden: 2 (6%)
<b>Therapie im Erkrankungsschub</b>	Steroide: 4 (12%)	5-ASA: 11 (33%)	Steroide + 5-ASA: 17 (52%)	

**Ngesamt =33**

Tab. 18: CED-Erkrankungsverlauf der Immunsuppressiva-Patienten in Bezug auf die Lebertransplantation mittels standardisiertem Fragebogen, Prozentzahlen beziehen sich auf die 33 Patienten, welche an der schriftlichen Befragung teilnahmen

Im Durchschnitt waren Immunsuppressiva-Patienten mit Colitis ulcerosa 27 Jahren alt, als sie erstmals von ihrer chronischen Lebererkrankung erfuhren. Im gleichen Lebensalter realisierten sie erste Stuhlveränderungen. Ein Jahr später wurde die exakte Diagnose PSC gestellt (Tabelle 19) und parallel erfolgte die erste Koloskopie. Der zeitliche Abstand von den ersten Unregelmäßigkeiten im Defäkationsverhalten bis zur Diagnose der Lebererkrankung betrug bei den MC-Erkrankten 7 Jahre, ein Jahr später stand die exakte Diagnose PSC im Alter von 26 Jahren fest. 2 Jahre nach den ersten Stuhlauffälligkeiten erfolgte die erste endoskopische Untersuchung. Bei den 5 CI-Patienten wurden zuerst eine pathologische Lebererveränderung und ein Jahr später eine PSC diagnostiziert, Veränderungen im Stuhlverhalten stellten sich erst später, im Durchschnitt nach 9 Jahren ein.

Wie Tabelle 19 zu entnehmen ist, lag in der Immunsuppressivagruppe das mittlere Lebensalter bei CED-Erstdiagnose unter den CU-Patienten um 29, das der MC-Patienten um 22 und der CI-Patienten um 41 Jahre. Die CED wurde bei den MC-Patienten vor der PSC, bei den CI-Patienten bis 10 Jahre nach der PSC-Erkrankung und bei den CU-Erkrankten etwa zeitgleich mit der PSC festgestellt.

Fragebogen – Anamnese (Alter)	CU	MC	CI
Erste Stuhlveränderungen	27 ± 13	18 ± 7	39 ± 19
Erste Koloskopie	28 ± 13	20 ± 6	40 ± 19
Erst-Diagnose: Lebererkrankung allgemein	27 ± 12	25 ± 12	29 ± 10
Erst-Diagnose: PSC	28 ± 13	26 ± 10	30 ± 9

Tab. 19: CED-Anamnese (standardisierter Fragebogen) der Immunsuppressivpatienten einschließlich Standardmittelwerte

Bis zu einem Zeitraum von 6 Monaten nach Transplantation beschrieben 26 Immunsuppressiva-Patienten die Veränderungen der CED-Symptomatik als am ausgeprägtesten. Ein Jahr nach Therapie-Beginn mit immunsuppressiven Medikamenten waren die Veränderungen regredient. 82% der Patienten beschrieben, bezogen auf den gesamten Verlauf der Darmerkrankung nach der Transplantation (Tabelle 20), einen deutlichen Rückgang der Beschwerden.

Häufigkeit		Veränderte CED-Aktivität		Veränderte Aktivität bei CU		Veränderte Aktivität bei MC	
		N=33		N=23		N=5	
		Absolut	Relativ (%)	Absolut	Relativ (%)	Absolut	Relativ (%)
Zeit nach Lebertransplantation	1 Monat	25	75,8	19	79,0	5	100
	6 Monate	26	78,8	20	83,3	5	100
	1 Jahr	24	72,7	19	79,2	5	100
	> 1 Jahr	23	70,0	18	75,0	4	80
	Insgesamt	27	81,8	19	79,0	5	100

Tab. 20: Relativer Bezug der 33 Immunsuppressiva-Patienten zur Aktivität der Darmerkrankungen nach Lebertransplantation unter Berücksichtigung der Diagnose/Rezidiv, 4 von 5 CI-Patienten beantworteten die Frage nicht » bei CI<sub>N</sub>-Patient =1 folgte keine Darstellung

Vergleicht man die Symptome von MC- und CU- Erkrankten vor und nach der Transplantation, wie in Tabelle 21 veranschaulicht, so kann im folgenden konstatiert werden, dass ein Ansteigen der Stuhlgangsfrequenz post transplantationem nur noch von 18 Patienten, statt wie vor der



Transplantation von 23 beschrieben wurde. Anteilig sank die Zahl der CU-Patienten um 12% und die der MC-Erkrankten um 6%. Blutbeimengungen im Stuhl beklagten insgesamt 5 Patienten weniger, davon 3 innerhalb der CU-Patienten und 2 der MC-Patienten. Auftreten und Intensität der krampfartigen Schmerzen änderten sich innerhalb aller Diagnose-Gruppen kaum. Auch die beklagte Nausea und die registrierten Fieberschübe zeigten keine nennenswerten Tendenzen. Das Vorkommen einer Diarrhoe sank unter CU-Patienten geringfügig um 12% und innerhalb der 5 MC-Patienten beklagten noch 4 diese Beschwerden. Kaum Unterschiede gab es bei allen Diagnosegruppen bezüglich des schlechten Allgemeinbefindens.

Unter den 4 CI-Patienten fiel sowohl eine ansteigende Defäkationsfrequenz um 18% auf, die initial nur von einem, nach der Transplantation aber von allen 4 Patienten registriert wurde. Bei den übrigen Symptomgruppen gab es innerhalb der CI-Patienten keine bemerkenswerten Auffälligkeiten.

Symptom	Vor Transplantation				Nach Transplantation			
	CU (%)	MC (%)	CI (%)	N gesamt	CU (%)	MC (%)	CI (%)	N gesamt
<i>Steigende Defäkationsfrequenz</i>	18 (78,3)	4 (17,4)	1 (4,3)	23	12 (66,7)	2 (11,1)	4 (22,2)	18
<i>Diarrhoe</i>	20 (80,0)	5 (20,0)	0 (0)	25	17 (68,0)	4 (16,0)	4 (16,0)	25
<i>Blutbeimengung</i>	14 (77,8)	3 (16,7)	1 (5,6)	18	11 (84,6)	1 (7,7)	1 (7,7)	13
<i>Schleimbeimengung</i>	10 (71,4)	3 (21,4)	1 (7,1)	14	8 (80,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	10
<i>Tenesmen</i>	11 (78,6)	2 (14,3)	1 (7,1)	14	8 (61,5)	3 (23,1)	2 (15,4)	13
<i>Erbrechen, Übelkeit</i>	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0)	3	4 (66,7)	2 (33,3)	0 (0)	6
<i>Fieber</i>	5 (100,0)	0 (0)	0 (0)	5	3 (75,0)	1 (25,0)	0 (0)	4
<i>Störung des Allgemeinbefindens</i>	12 (75,0)	3 (18,8)	1 (6,2)	16	11 (68,8)	3 (18,7)	2 (12,5)	16

Tab. 21: Symptom-Modalitäten entsprechend Fragebogen der Immunsuppressivapatienten im zeitlichen Bezug zur Lebertransplantation

---

Ein völliger Rückgang vor der Transplantation bekannter CED-Symptome wurde im 1. bis 6. Monat nach Lebertransplantation von 37% bzw. 49%, 15 bis 16 der Immunsuppressivapatienten, beschrieben. Im Langzeitverlauf korrigierte sich diese Zahl auf 27% bzw. 9 Patienten (Tabelle 22). Eine eher gleichbleibende Symptomatik im späteren Verlauf und kurz nach der Transplantation gaben 8 der befragten Immunsuppressivapatienten (24%) an.

Bei 8 von 33 (24%) der Erkrankten kam es insgesamt zu einer Zunahme der Beschwerden oder Neu-Symptomen unter immunsuppressiver Medikation (Tabelle 22). Bereits 6 Monate nach der Transplantation kam es bei 3 Patienten zu einer Progredienz der klinischen Symptomatik. Eine Zunahme an Häufigkeit und im Schweregrad der Beschwerden beklagte im 1. Monat nach Transplantation 1 Patient, für den späteren Verlauf 3 Patienten.

Über eine stabile Regredienz von Symptom-Häufigkeit und -Schweregrad vom 1. Monat nach Lebertransplantation sowie im weiteren Verlauf berichteten 5 Patienten (15%).

Zeitpunkt nach Transplantation:	1 Monat (%)	6 Monate (%)	1 Jahr (%)	>1 Jahr (%)
<b>CED-Symptom-Konstellationen:</b>				
erstmalig aufgetreten	1 (3)	1 (3)	3 (9)	1 (3)
nie mehr aufgetreten	16 (49)	15 (37)	11 (34)	9 (27)
<b>konstant:</b>				
Häufigkeit gleichbleibend	-	-	-	1 (3)
Schweregrad gleichbleibend	-	1 (3)	1 (3)	1 (3)
Häufigkeit/Schweregrad gleichbleibend	5 (15)	4 (12)	5 (15)	6 (18)
<b>progredient:</b>				
Häufigkeit zunehmend	-	3 (9)	2 (6)	2 (6)
Häufigkeit stark zunehmend	-	-	1 (3)	1 (3)
Häufigkeit/Schweregrad zunehmend	1 (3)	-	2 (6)	3 (9)
erstmalig aufgetreten/ Häufigkeit/Schweregrad zunehmend	-	-	-	2 (6)
<b>regredient:</b>				
Häufigkeit rückgängig	1 (3)	2 (6)	1 (3)	1 (3)
Häufigkeit/Schweregrad rückgängig	8 (24)	5 (15)	4 (12)	5 (15)
<b>variabel:</b>				
Häufigkeit zunehmend/Schweregrad rückgängig	1 (3)	-	2 (6)	-
Häufigkeit zunehmend/Schweregrad gleichbleibend	-	1 (3)	1 (3)	-

Tab. 22: CED-Symptome der Immunsuppressiva-Patienten im zeitlichen Verlauf nach Lebertransplantation/standardisierter Fragebogen

#### 4.1.9. HLA-Haplotypen und Blutgruppenantigene der Immunsuppressiva-Patienten

Bei 32 Immunsuppressivpatienten wurden vor der Transplantation HLA-Status (Tabelle 23) und Blutgruppe (Tabelle 24) ermittelt. Transplantationsrelevant sind die 4 HLA-Merkmale: A-B-DR-DQ. Dominierend waren bei den CU-Erkrankten die HLA-Muster C2:7, bei 15 von 22, und DRW52: +, bei 16 von 22. Patienten mit der Diagnose MC zeigten alle (5 von 5) den HLA-Befund B2:8 und Bw6: +.

HLA-Merkmal	HLA-Muster	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit (%)	CU	MC	CI
A1	1	16	38,1	12	3	1
A2	2	10	23,8	9	1	0
B1	0	8	19,0	5	1	2
B1	7	6	14,3	5	1	0
B2	8	16	38,1	8	5	3
Bw4	-	20	47,6	13	5	2
Bw6	+	29	69,0	20	5	4
C1	0	25	59,5	16	4	5
C2	7	21	50,0	15	2	4
DR1	0	8	19,0	5	1	2
DR1	3	7	16,7	2	4	1
DR2	13	7	16,7	5	1	1
DRW52	+	24	57,1	16	4	4
DRW53	-	24	57,1	17	3	4
DQW1	0	22	52,4	17	2	3
<b>Gesamt-Patienten</b>				<b>22</b>	<b>5</b>	<b>5</b>

Patienten fehlend: N=9

Tab. 23: HLA-Antigene und assoziierte CED-Entitäten der Immunsuppressivpatienten

Die Verteilung der Blutgruppenantigene der Immunsuppressiva-Patienten widerspiegelt unabhängig vom CED-Erkrankungstyp die Normalverteilung in der europäischen Bevölkerung (Tabelle 24). Unter den 40 Patienten war die Blutgruppe A zu 45% (Durchschnitt in der europäischen Population 44%), B zu 12,5% (Durchschnittsvorkommen 12%), AB zu 2,5%, (Durchschnittsbevölkerung 6%) und die Blutgruppe 0 zu 40% (Normalbevölkerung 38%) vertreten. Von den Kontrollpatienten wurden im Verlauf keine HLA-Haplotypen oder Blutgruppenantigene bestimmt.

<b>AB0-Blutgruppensystem</b>				
<b>Blutgruppe</b>	<b>Genotyp</b>	<b>Absolute Häufigkeit in der Studie</b>	<b>Relative Häufigkeit in der Studie</b>	<b>Relative Häufigkeit in Deutschland</b>
<b>A</b>	<b>AA oder A0</b>	18	45,0	44,0
<b>B</b>	<b>BB oder B0</b>	5	12,5	12,0
<b>AB</b>	<b>AB</b>	1	2,5	6,0
<b>0</b>	<b>00</b>	16	40,0	38,0

N gesamt= 40, N fehlend= 1

Tab. 24: Verteilung der Blutgruppenantigene der Immunsuppressivapatienten im Vergleich mit der Normalbevölkerung

#### **4.1.10. Auto-Antikörper der Immunsuppressiva-Patienten**

Antikörper-Befunde der Immunsuppressivapatienten wurden nur im Einzelnen bedarfsorientiert im Rahmen von Therapiekontrollen erhoben, was die geringe Befundanzahl erklärt (Tabelle 25). Somit stand primär die quantitative Verteilung der Befunde in allen Intervallen im Mittelpunkt. Folgende Autoantikörper waren innerhalb der Immunsuppressivagruppe nachweisbar: Antinukleäre (ANA), Antilactoferrin- und BPI-ANCA traten besonders bei Vorliegen einer CU und in Remissionsgewebe auf. Antikörper gegen glatte Muskulatur (SMA), wie auch Antikörper

gegen Protoplasma (Aktin-Ak) waren dagegen häufiger unter einem MC zu beobachten.

Diagnose/Rezidiv	Auto-Antikörper					
	ANA	SMA	Aktin-Ak	ANCA	ANCA-BPI	Antilactoferrin-ANCA
<b>CU</b>	3	1	0	4	5	3
<b>MC</b>	1	2	1	1	0	1
<b>CI</b>	1	0	0	1	2	0
<b>Pouchitis</b>	0	1	1	1	1	1
<b>Remission</b>	3	6	1	8	5	3

N gesamt: 57; N fehlend: 581

Tab. 25: Anzahl Antikörper-Befunde der Immunsuppressivapatienten für alle 638 Intervalle

Vereinfacht sind die vorhandenen Antikörper-Muster in Abbildung 13 dargestellt. Antinucleäre Antikörper waren bei MC und CI im Gegensatz zu CU nur geringgradig, bei diagnostizierten Pouchitiden nicht nachweisbar. Unter CU- und CI-Erkrankten fanden sich keine Aktin-Antikörper. Der letztgenannte CED-Subtyp blieb zusätzlich nachweislos für Antikörper gegen glatte Muskulatur (SMA) und Antilactoferrin-ANCA.

<b>CU :</b>	ANA	SMA	ANCA	ANCA-BPI	Antilactoferrin-ANCA	---
<b>MC:</b>	ANA	SMA	ANCA	---	Antilactoferrin-ANCA	AktinAk
<b>CI :</b>	ANA	---	ANCA	ANCA-BPI	---	---
<b>Pouchitis:</b>	---	SMA	ANCA	ANCA-BPI	Antilactoferrin-ANCA	AktinAk

Abb. 13: Auto-Antikörper-Muster der Immunsuppressivagruppe

## 4.2. Explorative Datenanalyse

### 4.2.1. Remissionen und Rezidive nach Kaplan-Meier/Längsschnittstudie nach 5 und 14,5 Jahren

Zur exakten zeitlichen Darstellung von Remissionsentwicklungen im CED-Erkrankungsverlauf wurden beide Gruppen in Kaplan-Meier-Überlebenskurven verglichen. Von insgesamt 83 Patienten erreichten 33 nach 5 Jahren eine Remission ihrer Erkrankung. Detailliert waren es 20 Immunsuppressiva- und 13 Kontrollpatienten (Tabellen 26, 27 und Abbildung 14). Für ein dabei errechnetes  $p$  von 0,0608 nach dem Logrank-Test ergab sich für diesen Beobachtungsabschnitt und dem prozentualen Zensierungsanteil von 51% für die Immunsuppressiva- und 69% für die Kontrollgruppe kein relevanter Gruppenunterschied.

Gruppe	Patienten	Ereignis (Remission)	Ereignis (%)
Immunsuppressiva	41	20	49
Kontrolle	42	13	31

Tab. 26: Remissionen zum Zeitpunkt nach 5 Jahren, Remissionen entsprechen Ereignissen in der Kaplan-Meier-Analyse,  $p = 0,0608$ , Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha < 0,05$

Gruppe	Zensierungen	Zensierungen (%)
Immunsuppressiva	21	51
Kontrolle	29	69

Tab. 27: Ereignis-Zensierungen nach 5 Jahren nach Kaplan-Meier-Analyse,  $p = 0,0608$

In der Graphik von Abbildung 14 ist der Erkrankungsrückgang, als abnehmender Kurvenverlauf bezogen auf die Zeit (6-Monats-Intervalle) für beide Gruppen dargestellt. Der Kurvenverlauf der Immunsuppressivgruppe fiel im Vergleich zur Kontrolle bei insgesamt höherem Remissionsanteil schneller ab.

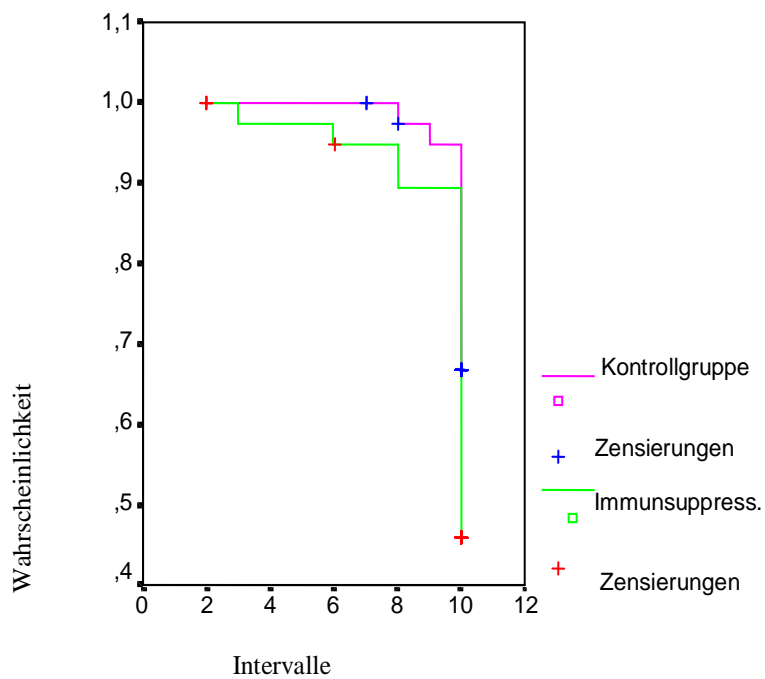


Abb.14: Kaplan-Meier-Analyse zum Rezidivüberleben im Zeitraum nach 5 Jahren (10 Intervalle),  $p = 0,0608$



Am Beobachtungsende imponierte im Log-Rank-Test ein signifikantes Ergebnis für  $p$  von 0,0295 (Tabellen 28, 29). 22 von 41 Immunsuppressivpatienten versus 14 von 42 Kontrollpatienten hatten eine Remission erreicht. Der Zensierungsanteil lag mit 46% unter 50% und 5% unter dem der ersten 5 Jahre für die Immunsuppressiva- und mit 67% und damit 2% unter dem im ersten Zeitabschnitt für die Kontrollgruppe. Im Vergleich zum 5-Jahres-Verlauf stieg parallel die Anzahl der Remissionspatienten für die Immunsuppressivagruppe von 20 auf 22 und für die Kontrollpatienten von 13 auf 14, was Einfluss auf einen signifikanten Gruppenunterschied hatte.

Gruppe	Patienten	Ereignis (Remission)	Ereignis (%)
Immunsuppressiva	41	22	54
Kontrolle	42	14	33

Tab. 28: Remissionen zum Zeitpunkt nach 14,5 Jahren, zur Verwendung des Ereignisses in der Kaplan-Meier-Analyse,  $p=0,0295$ , Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha < 0,05$

Gruppe	Zensierungen	Zensierungen (%)
Immunsuppressiva	19	46
Kontrolle	28	67

Tab. 29: Ereignis-Zensierungen nach 14,5 Jahren nach Kaplan-Meier-Analyse,  $p=0,0295$

Die graphische Darstellung der Kurvenverläufe (Abbildung 15) visualisiert den Unterschied zwischen beiden Gruppen, mit deutlicher Progredienz im Verlauf. Das signifikante Ergebnis des Log-Rank-Testes wird durch den steileren Kurvenverlauf der Immunsuppressivagruppe, bei höherer Remissionszahl und geringerem CED-Rezidivanteil im Gegensatz zur Kontrollgruppe unterstrichen. Allerdings ist der Anteil der Zensierungen in der Kontrollgruppe persistent hoch.

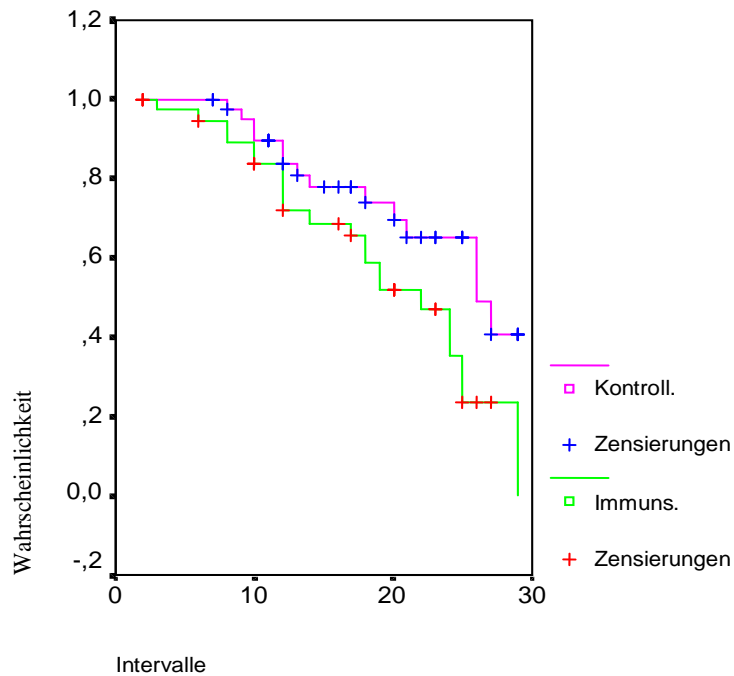


Abb.15: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier-Analyse bis 14,5 Jahre (29 Intervalle), das Ereignis der Berechnungen war die Remission, graphisch ist das Absterben der Erkrankung über die Zeit dargestellt, Zensierungen entstanden durch unterschiedliche Beobachtungslängen oder Nichteintreten der Remission,  $p=0,0295$

#### 4.2.1.1. Remissionen und Rezidive unter immunsuppressiver Therapie

Im Folgenden wurden die Gruppen getrennt betrachtet. Im Fokus standen Zusammenhänge zwischen Therapieschemata und Remissionen und CED-Rezidiven, letzt genannte stellten nun das Ereignis in der Überlebensanalyse dar. Zuerst wurde die generelle Effektivität einer Therapie im Zusammenhang mit einer bestimmten Diagnose untersucht. Die Medikamente wurden dafür in 2 Klassen, in welchen die Anwendung oder Nichtanwendung registriert wurde, eingeteilt. Anschließend erfolgte eine Aufteilung der Medikamente in verschiedene Klassen, orientierend an den therapeutisch üblichen Dosierungen. Welche Dosiereinheit dabei den ausschlaggebenden Faktor für ein signifikantes Ergebnis stellte, ist mit diesem Verfahren nicht eruierbar.

Die Analyse wurde über den Log-Rank-Test vorgenommen. Die komplette Ergebnislistung erfolgte nur für die immunsuppressiven Medikamente, für die konservativen antientzündlichen Therapeutika wurden nur die signifikanten Resultate im Detail tabelliert. Die topischen Steroide wurden in diesem Kapitel getrennt als Hydrokortison und Budesonid geführt. Als auswertbare Zeitabschnitte galten wiederum das 5. und 14,5. Jahr in der Verlaufsbeobachtung, entsprechend dem 10. und 29. Intervall.

5 Jahre nach der Transplantation wurden im Zusammenhang mit einer MMF-Immunsuppression, bei Aufteilung der MMF-Medikation in 4 Dosisstufen, hochsignifikant ( $p=0,0000$ ) Remissionen beobachtet (Tabelle 30). MC-Erkrankungsschübe waren unter MMF-Therapie ( $p=0,0412$ ) nachweisbar, allerdings nach korrigiertem  $\alpha < 0,01$  ohne entscheidende Signifikanz.

Bei Betrachtung des gesamten Beobachtungsverlaufes konnten für die Immunsuppressivapatienten, wie in Tabelle 30 dargestellt, stabile Remissions-Ergebnisse unter einer MMF-Therapie bei Dosis-Aufgliederung in 4 Klassen ( $p=0,0001$ ) bilanziert werden. Gleichzeitig fanden sich allerdings auch Resultate für ein Auftreten von MC-Rezidiven ( $p=0,000$ ) und Pouchitiden ( $p=0,0073$ ). Eine Ciclosporin-Medikation bestand parallel zu einem Vorkommen von CI-Erkrankungen ( $p=0,0177$ ).

<u>Medikament</u>	<u>Klassen**</u>	<u>Diagnose/</u> <u>Rezidiv</u>	<u>p</u>	
			<u>5 Jahre</u>	<u>(14,5 Jahre)</u>
<b>Ciclosporin</b>	<b>2</b>	CI	≥ 0,01	(0,0177)
	<b>5</b>	CI	≥ 0,01	(≥ 0,01)
<b>MMF</b>	<b>2</b>	MC	≥ 0,01	(≥ 0,01)
	<b>4</b>	MC	≥ 0,01	(0,0000)
	<b>2</b>	Pouchitis	≥ 0,01	(≥ 0,01)
	<b>5</b>	Pouchitis	≥ 0,01	(0,0073)
	<b>2</b>	Remission	≥ 0,01	(≥ 0,01)
	<b>4</b>	Remission	0,0000	(0,0001)

\* Index für Dosierungs-Einteilung > 2 Klassen:

	1	2	3	4	5	6	7
Ciclosporin A:	≤ 1	≤ 100	≤ 180	≤ 220	> 220		
Tacrolimus:	0	≤ 2	≤ 3	≤ 4	≤ 5	> 5	
MMF:	0	≤ 500	≤ 1000	> 1000			
MMF:	0	≤ 100	≤ 350	≤ 500	> 500		
Prednisolon:	≤ 5	≤ 10	> 10				
Azathioprin:	≤ 40	≤ 60	> 60				
Aminosalicylsäure:	0	≤ 1000	≤ 2000	≤ 3000	> 3000		
Methylprednisolon:	0	≤ 1	≤ 2	≤ 3	≤ 4	≤ 5	> 5
Budesonid:	0	≤ 1	≤ 2	≤ 3	≤ 4	> 5	
Hydrokortison:	≤ 10000	≤ 20000	> 20000				

(in mg/Tag)

Tab. 30: Immunsuppressiva nach Dosierungsklassen und Rezidiv oder Remission eingeteilt, im Verlauf nach 5 und 14,5 Jahren (10. und 29. Intervall), 2 Klassen entsprechen der dosierungsunabhängigen Anwendung,  $\alpha < 0,01$

---

#### 4.2.1.2. Remissionen und Rezidive unter konservativer antiphlogistischer Therapie

Unter den Immunsuppressivpatienten kamen 5 Jahre nach der Transplantation im Zusammenhang mit einer Prednisolon-Therapie CU-Rezidive vor ( $p=0,0010$ ). Im Falle von Ergebnissen außerhalb des korrigierten Signifikanzniveaus für beide Zeitpunkte (5 und 14,5 Jahre) erfolgte keine Visualisierung in den Tabellen 30 und 31.

Auch in den Kontrollen konnten in den ersten 5 Verlaufsjahren seit Studienbeginn keine relevanten Remissions-Ergebnisse bilanziert werden. CI-Rezidive fielen unter paralleler Gabe von Methylprednisolon ( $p=0,0000$ ) auf, MC-Rezidive ( $p=0,0006$ ) sowie CU-Rezidive ( $p=0,0159$ ) unter Hydrokortison-Therapie.

In der Immunsuppressivgruppe und der Kontrollgruppe ergaben sich am Ende der Beobachtungszeit Remissionen bei laufender, dosisabhängiger Azathioprin-Therapie ( $p=0,0029$  und  $p=0,0140$ ). Eine Steroid-Einnahme, speziell unter Prednisolon ( $p=0,0000$ ) und Methylprednisolon war gleichzeitig mit einer Progredienz von CI assoziiert ( $p=0,0137$ ). Ebenso konnten unter Aminosalicylaten CU-Rezidive beobachten werden ( $p=0,0015$ ). In der Kontrollgruppe stand am Ende der Beobachtungszeit kein Medikament zur Verfügung, welches vorteilhaft mit dem Auftreten von Remissionen zu nennen wäre. Alle Steroide, Hydrokortison ( $p=0,0160$ ), Budesonid ( $p=0,0043$ ) und Prednisolon ( $p=0,0011$ ), zeigten Signifikanzen für eine gleichzeitige Progredienz eines MC oder waren in diesen Zusammenhang involviert, Budesonid zusätzlich für Pouchitiden ( $p=0,0056$ ). CU-Schübe traten auch relevant während paralleler dosisunabhängiger Azathioprin-Gabe auf ( $p=0,0150$ ).

<u>Medikament</u>	<u>Gruppe*</u>	<u>Klassen**</u>	<u>Diagnose/</u> <u>Rezidiv</u>	<u>p</u>	
				<u>5 Jahre</u>	<u>(14,5 Jahre)</u>
<b>Prednisolon</b>	1	3	CI	0,0010	(0,0000)
	2	3	MC	$\geq 0,01$	(0,0011)
<b>Methylprednisolon</b>	1	7	CU	$\geq 0,01$	(0,0137)
	2	7	CI	0,0000	( $\geq 0,01$ )
<b>Hydrokortison</b>	2	2	MC	0,0006	( $\geq 0,01$ )
	2	2	CU	0,0159	( $\geq 0,01$ )
<b>Budesonid</b>	2	2	MC	$\geq 0,01$	(0,0043)
	2	6	Pouchitis	$\geq 0,01$	(0,0056)
<b>Azathioprin</b>	1	3	Remission	$\geq 0,01$	(0,0140)
	2	3	Remission	$\geq 0,01$	(0,0029)
	2	2	CU	$\geq 0,01$	(0,0150)
<b>Aminosalicylate</b>	1	5	CU	$\geq 0,01$	(0,0015)

\*1-Immunsuppressivagruppe, 2-Kontrollgruppe

\*\* Klasseneinteilung siehe vorher

Tab. 31: Konservative antiphlogistische CED-Therapie und Rezidive oder Remissionen, 5 und 14,5 Jahre im Verlauf (10. und 29. Intervall), entsprechend unterschiedlicher Dosiereinheiten, 2 Klassen entsprechen einer dosierungsunabhängigen Anwendung,  $\alpha < 0,01$

#### 4.2.2. Remissionen und Rezidive, Therapiestrategien im Test nach Mann-Whitney

Der folgende Mann-Whitney-Test ist der Wilcoxon-Rangsummen-Test für unabhängige Stichproben. Rezidive/Remissionen/Befunde und Therapie wurden jeweils gegeneinander auf signifikante Resultate getestet und dienen der Nullhypothesen-Entscheidung. Vom Prinzip konnte diese abgelehnt werden, sobald ein signifikantes Ergebnis vorlag, und somit von einem Zusammenhang zwischen der medikamentösen Therapie und dem Befund oder der Diagnose auszugehen war. Detailliert genannt wurden nur signifikante Ergebnisse. In der Tabelle 32 sind Rezidive und eingetretene Remissionen in Bezug auf ein 6-Monats-Intervall unter der entsprechenden Medikation für beide Gruppen herausgestellt. Hierbei erfolgte keine Aufteilung der Medikamente in Dosisklassen.

Während kurzzeitiger Therapie-Zyklen mit Tacrolimus konnten in der Immunsuppressivagruppe Progredienzen von Pouchitiden ( $p=0,000$ ), sowie CU- ( $p=0,022$ ) und CI-Erkrankungen ( $p=0,034$ ) beobachtet werden. Die Anwendung von Tacrolimus stand nicht nur mit Erkrankungsschüben, sondern auch mit Remissionen im Zusammenhang ( $p=0,000$ ). Unter Tacrolimus waren alle CED-Rezidivtypen außer einem MC zu finden, während einer kurzzeitigen Ciclosporin-Einnahme alle außer CI-Erkrankungen, Remissionen konnten aber für alle 3 Immunsuppressiva als hoch signifikant ( $p=0,000/p=0,001$ ) nachgewiesen werden.

Bei MMF-Einnahme ergaben sich Resultate hinsichtlich eines Therapie-Einflusses auf MC ( $p=0,000$ ). Signifikante Ergebnisse im Rahmen der Steroid-Therapie waren wie folgt verteilt: Prednisolon und Hydrokortison fanden sich mit gleichen Ergebnissen im Kontext mit dem Auftreten von CU ( $p=0,000$ ), Pouchitiden ( $p=0,002$ ) aber auch Remissionen ( $p=0,000$ ). Unter Prednisolon fielen jetzt MC-Erkrankungen ( $0,033$ ). Innerhalb der Kontrollgruppe waren bei Medikation von Prednisolon und Budesonid gleichzeitig MC-Rezidive ( $p=0,000$ ), unter Hydrokortison signifikant CU-Rezidive ( $p=0,000$ ) zu beobachten. Prednisolon war zusammenhanglich mit Pouchitiden ( $p=0,031$ ), Hydrokortison mit einem MC ( $p=0,000$ ) und Budesonid mit CU-Erkrankungen ( $p=0,001$ ) aufgefallen. In Remissionen fanden sich die Kontrollpatienten während Prednisolon- ( $p=0,000$ ) und Hydrokortison-Gaben ( $p=0,000$ ), keine Ergebnisse wurden diesbezüglich für Budesonid eruiert.

Insgesamt schienen in der Immunsuppressivagruppe Tacrolimus und Ciclosporin, sowie Prednisolon und Hydrokortison im Zusammenhang mit einer CU relevant. Ein MC war bei paralleler Medikation von MMF sowie Prednisolon und Budesonid signifikant vorhanden, CI dagegen nur unter Tacrolimus-Therapie. Pouchitiden konnten signifikant mit Ciclosporin, Tacrolimus und Prednisolon beobachtet werden. In Remission fanden sich Immunsuppressivapatienten mit jedem Medikament außer mit topischen Steroiden, Aminosalicylaten oder Azathioprin. Unter den letztgenannten waren allerdings in beiden Gruppen auch keine Rezidive nachweisbar. Unter Prednisolon konnten Remissionen für beide Gruppen errechnet werden.

	Immunsuppressivpatienten		Kontrollpatienten	
Medikament	Diagnosen/ Rezidive	p	Diagnosen/ Rezidive	p
Ciclosporin	CU	0,002	-	-
	MC	0,013	-	-
	Remission	0,000	-	-
	Pouchitis	0,000	-	-
Tacrolimus	CU	0,022	-	-
	CI	0,034	-	-
	Remission	0,000	-	-
	Pouchitis	0,000	-	-
MMF	MC	0,000	-	-
	Remission	0,001	-	-
Prednisolon	CU	0,000	MC	0,000
	MC	0,033	Remission	0,000
	Remission	0,000	Pouchitis	0,031
	Pouchitis	0,002		
Hydrokortison	CU	0,000	CU	0,000
			MC	0,000
			Remission	0,000
Budesonid	MC	0,001	CU	0,001
			MC	0,000

Tab. 32: Remissionsinduktionen und CED-Rezidive unter kurzzeitiger (6 Monate) medikamentöser Therapie mit signifikanten Ergebnissen im Mann-Whitney-Test



---

### 4.2.3. Mikro- und Makroskopische Befundmuster und medikamentöse Therapie

#### 4.2.3.1. Immunsuppressive Therapie und Befundmuster im Test nach Mann-Whitney

Die einzelnen Befundmuster wurden während der kurzzeitigen unterschiedlich medikamentösen Therapie im Rangzahlentest hinsichtlich der Nullhypothese geprüft (Tabelle 33). Die Ergebnisse dokumentieren eine Abhängigkeit zwischen einer Therapie und einem endoskopisch oder sonographisch eruierten Ileum oder Kolon betreffenden, Untersuchungs-Befund. Um die Qualität dieser Zusammenhänge zu verdeutlichen, wurden in einem jeweiligen Zeit-Intervall vorkommende Befunde lokalisiert und anschließend mit dem Medikament statistisch auf eine Abhängigkeit getestet. Während Phasen von Tacrolimus-Applikationen imponierten Ergebnisse hinsichtlich der klinischen Diagnostik für Blutungen im terminalen Ileum ( $p=0,002$ ) und im Pouch ( $p=0,006$ ), für Ulcera in Sigma ( $p=0,004$ ) und Rektum ( $p=0,004$ ), für Rötungen im Ileum ( $p=0,003$ ) sowie für Erosionen im chirurgisch angelegten Pouch ( $p=0,007$ ).

Unter Ciclosporin-Einnahmen kristallisierten sich ebenfalls Resultate für das Auftreten von Ulcera in Sigma ( $p=0,002$ ) und Rektum ( $p=0,006$ ) heraus. Die Kolon-Schleimhaut war an der Valva ileocaecalis ödematös verändert ( $p=0,012$ ), im Querkolon durch einen Verlust an Becherzellen innerhalb der Tunica mucosa ( $p=0,010$ ) und durch Fibrinauflagerungen im Rektum gekennzeichnet ( $p=0,011$ ).

Eine MMF-Medikation fiel parallel mit Rötungen im Bereich des Colon ascendens ( $p=0,006$ ), in Sigma ( $p=0,003$ ) und Ileum ( $p=0,004$ ) dagegen mit Schleimauflagerungen auf. Im terminalen Ileum waren zusätzlich Fibrinherde ( $p=0,007$ ) und in der Sigma-Region eine ödematös veränderte Darmwand ( $p=0,015$ ) nachweisbar.

Lokalisation	Medikament	Befund	p
Ileum	Tacrolimus	Blutungen	0,002
		Rötungen	0,003
	MMF	Fibrinauflagerung	0,007
		Schleimauflagerung	0,004
Valva ileocecalis	Ciclosporin	Ödeme	0,012
Colon ascendens	MMF	Rötungen	0,006
Colon transversum	Ciclosporin	Becherzellverlust	0,010
Colon sigmoideum	Ciclosporin	Ulcera	0,002
	Tacrolimus	Ulcera	0,004
	MMF	Schleimauflagerung Ödeme	0,003 0,015
Rektum	Ciclosporin	Ulcera	0,006
		Fibrinauflagerung	0,011
Pouch	Tacrolimus	Erosionen	0,007
		Blutungen	0,006

Tab. 33: Immunsuppressive Therapie und lokalisierte signifikante Befunde im Rangsummentest nach Mann-Whitney für alle 638 Intervalle der Immunsuppressivagruppe,  $\alpha < 0,01$

#### 4.2.3.1.1. Immunsuppressive Therapie und Befundmuster in der Chi-Quadrat-Testung

Ergänzend zum U-Test erfolgte eine, die Ergebnisqualität betreffend, hierarchisch nachgeordnete Chi-Quadrat-Testung. Testspezifisch wurden nur Verteilungen in einem entsprechenden Verhältnis zueinander geprüft. Dadurch konnten noch Signifikanzen außerhalb der Rangzahlentests, wie in Tabelle 34 veranschaulicht, detektiert werden. Ergebnisbestimmend waren unter Ciclosporin-Therapie Stenosen in der Ileum-Region ( $p=0,005$ ), ulcerierende Befunde ( $p=0,001$ ), Schleimhaut-Rötungen ( $p=0,006$ ) und markante Wandverdickungen ( $p=0,002$ ) im Bereich der Valva ileocecalis. Im Colon ascendens fanden sich ebenso Nachweise von Ulzerationen ( $p=0,001$ ), Erosionen ( $p=0,001$ ), vermehrte Schleimauflagerungen ( $p=0,005$ ) sowie eine veränderte Kolon-Wandstruktur ( $p=0,006$ ). Im Colon transversum konnten Erosionen ( $p=0,001$ ), Ulzerationen ( $p=0,000$ ) und deutliche Schleimauflagerungen ( $p=0,005$ ) eruiert werden. Im Colon descendens waren ebenfalls Erosionen ( $p=0,003$ ) und Ulzerationen ( $p=0,000$ ) sowie Wandverdickungen ( $p=0,003$ ) typisch. Unter immunsuppressiver Tacrolimus-Einnahme konsta-

-tierten wir im Colon sigmoideum Erosionen ( $p=0,012$ ) und bei einer MMF-Medikation lagen parallel Stenosen im Colon descendens ( $p=0,005$ ) vor.

Lokalisation	Befund	Ciclosporin (p)	Tacrolimus (p)	MMF (p)
Ileum	Stenose	0,005	-	-
Valva ileocecalis	Ulcera	0,001	-	-
	Rötungen	0,006	-	-
	Wandverdickung	0,002	-	-
Colon ascendens	Erosionen	0,001	-	-
	Ulcera	0,001	-	-
	Wandverdickung	0,006	-	-
	Schleimauflagerung	0,005	-	-
Colon transversum	Ulcera	0,000	-	-
	Erosionen	0,001	-	-
	Schleimauflagerung	0,005	-	-
Colon descendens	Ulcera	0,000	-	-
	Stenosen	-	-	0,005
	Erosionen	0,003	-	-
	Wandverdickung	0,003	-	-
Colon sigmoideum	Erosion	-	0,012	-

Tab. 34: Befundlokalisationen und immunsuppressive Medikamente im Chi-Quadrat-Test, ohne Signifikanzen in der Rangsummentestung,  $\alpha < 0,01$

#### 4.2.3.2. Konservative antiphlogistische CED-Therapie und Befundmuster

##### 4.2.3.2.1. Befundmuster der Immunsuppressivagruppe

In der konservativen medikamentösen CED-Therapie ergaben sich die in Tabelle 35 dargestellten Zusammenhänge: Für Prednisolon zeigten sich die gesuchten Befunde hinsichtlich einer makroskopischen und histologischen Bewertung überwiegend in der proximalen Kolon-Region (Rektum) und im Pouch. Wandstrukturstörungen ( $p=0,016$ ) und Rötungen ( $p=0,003$ ) partizipierten im Rektum an der Ergebnisliste, im Pouch-Bereich waren es Erosionen ( $p=0,004$ ), Zellinfiltrationen ( $p=0,006$ ), Wandverdickungen ( $p=0,018$ ) und -strukturstörungen ( $p=0,018$ ), Blutungen ( $p=0,012$ ), erhöhte Schleimhaut-Vulnerabilität ( $p=0,002$ ), Schleimhaut-Ödeme ( $p=0,002$ )

---

und Rötungen ( $p=0,004$ ). Zusätzlich wurden im Colon ascendens hyperplastische Lymphknoten ( $p=0,010$ ) lokalisiert. Unter Methylprednisolon konnten Zellinfiltrationen als Zeichen von Entzündungsreaktionen in der Ileocecal-Region ( $p=0,018$ ) diagnostiziert werden. Ohne Einsatz einer Kortison-Medikation traten zeitgleich Blutungen im distalen Ileum ( $p=0,018$ ) auf. Für topische Steroide fanden sich keine signifikanten Resultate.

Unter Therapie mit Aminosalicylaten waren parallel Blutungen im Ileum ( $p=0,006$ ) und Stenosen im Colon ascendens ( $p=0,010$ ) eruierbar. Während einer Azathioprin-Therapie konnten Erosionen im Sigma ( $p=0,003$ ) beobachtet werden. Für alle untersuchten Lokalisationen mit Ausnahme von distalem Ileum und Rektum, waren unter Metronidazol-Therapie pathologische Befundkonstellationen nachweisbar. So traten Erosionen ( $p=0,010$ ) und ödematöse Schleimhautveränderungen ( $p=0,018$ ) im Ileocecalbereich und im Colon ascendens, an der Ileocecalklappe zusätzlich Ulzerationen ( $p=0,006$ ), Erosionen ( $p=0,012$ ) im Colon descendens und Kryptenabszesse ( $p=0,012$ ) im Sigma auf. Hochsignifikante Befunde fanden sich in der Pouch-Region ( $p=0,000$ ). Dabei standen Erosionen und Blutungen, Wandverdickungen und –strukturstörungen, sowie eine deutliche Tendenz einer erhöhten Schleimhaut-Vulnerabilität im Vordergrund.

Lokalisation	Therapie	Befund	p		
Ileum	Steroidfreie Zeit	Blutungen	0,018		
	Aminosalicylate	Blutungen	0,006		
Valva ileocecalis	Methylprednisolon	Zellinfiltration	0,018		
	Metronidazol	Erosionen	0,010		
		Ulcera Ödeme	0,006 0,018		
Colon ascendens	Prednisolon	Hyperplastische Lymphknoten	0,010		
	Aminosalicylate	Stenosen	0,010		
	Metronidazol	Erosionen Ödeme	0,010 0,011		
Metronidazol		Erosionen Ödeme	0,008 0,014		
	Colon descendens	Metronidazol	Erosionen	0,012	
Colon sigmoideum	Steroidfreie Zeit	Blutungen	0,002		
	Azathioprin	Erosionen	0,003		
	Metronidazol	Kryptenabszesse	0,012		
Rektum	Prednisolon	Wandstrukturstörung Rötungen	0,016 0,003		
		Steroidfreie Zeit	Blutungen	0,002	
	Pouch	Prednisolon	Erosionen Zellinfiltration Wandverdickung Wandstrukturstörg Blutungen Vulnerabilität Ödeme Rötung	0,004 0,006 0,018 0,018 0,012 0,002 0,002 0,004	
Steroidfreie Zeit			Erosionen Zellinfiltration Wandverdickung Wandstrukturstörung Blutungen Vulnerabilität Rötung	0,001 0,003 0,006 0,006 0,002 0,003 0,007	
			Metronidazol	Erosionen Wandverdickung Wandstrukturstörung Blutungen Vulnerabilität	0,000 0,000 0,000 0,000 0,000

Tab. 35: Konservative medikamentöse Therapie und Lokalbefunde im Rangsummentest nach Mann-Whitney für die Immunsuppressivgruppe,  $\alpha < 0,01$

#### 4.2.3.2.2. Befundmuster der Kontrollgruppe

Auch für die Kontrollpatienten erfolgte hinsichtlich des Gruppenvergleiches die Aufschlüsselung nach Medikament, Erkrankungs-Lokalisation und Befund. Hierbei zeigten sich (Tabelle 36) unter Prednisolon-Medikation im terminalen Ileum eine gerötete ( $p=0,004$ ), Schleimhaut und Zellinfiltrationen ( $p=0,002$ ) in der Tunica mucosa im Rektum.

Unter Therapie mit Methylprednisolon traten hochsignifikant in allen Kolonabschnitten Pseudopolypen auf. Ausgenommen blieben Nicht-Kolonanteile wie terminales Ileum und Pouch-Region. Häufige Befundkonstellationen während topischer Steroid-Medikation waren Erosionen, Kryptenabszesse und Schleimhautaffektionen, im Colon transversum und Rektum traten zusätzlich Blutungen auf. Dabei blieben Colon descendens und Pouch-Region befundlos.

Budesonid war nachweislich nur in der Region des terminalen Ileums hochsignifikant für Befunde. Dort wurden neben Erosionen ( $p=0,000$ ) und Ulzerationen ( $p=0,000$ ) auch Stenosen ( $p=0,010$ ) beobachtet. Ohne eine steroidale Therapie waren im Ileocoekalklappen-Bereich Wandsstrukturstörungen ( $p=0,014$ ), im Colon transversum Fibrinauflagerungen ( $p=0,008$ ) und im Pouch Schleimhaut-Rötungen ( $p=0,007$ ) vorliegend.

Während einer Einnahme von Aminosalicylaten zeigten sich im Ileum-Bereich vermehrt Zyklen von Schleimhautvulnerationen ( $p=0,010$ ), im Colon ascendens Erosionen ( $p=0,008$ ), im Colon transversum Wandverdickungen ( $p=0,002$ ), im Rektum Pseudopolypen ( $p=0,008$ ) und ein auffälliger Becherzellverlust ( $p=0,010$ ). Stenosen im Rektum ( $p=0,009$ ) wurden parallel einer Azathioprin-Medikation beobachtet.

Zeitgleich einer Therapie mit dem Antibiotikum Metronidazol waren Wandsstrukturstörungen vom Colon ascendens ( $p=0,002$ ) bis Colon descendens ( $p=0,000$ ) präsent. Im Rektum waren wie während Azathioprin Stenosen ( $p=0,000$ ) hochsignifikant nachweisbar und in den chirurgisch angelegten Pouch fanden sich additiv Erosionen ( $p=0,003$ ), Ulzerationen ( $p=0,001$ ) und Schleimhaut-Blutungen ( $p=0,004$ ).

Lokalisation	Therapie	Befund	p
<b>Ileum</b>	<b>Prednisolon</b>	Rötungen	0,004
	<b>Budesonid</b>	Erosionen	0,000
		Ulcera	0,000
		Stenosen	0,010
	<b>Aminosalicylate</b>	Vulnerabilität	0,010
<b>Valva ileocecalis</b>	<b>Methylprednisolon</b>	Pseudopolypen	0,000
	<b>Hydrokortison</b>	Erosionen	0,008
		Kryptenabszesse	0,006
	<b>Steroidfreie Zeit</b>	Wandstrukturstörung	0,014
<b>Colon ascendens</b>	<b>Methylprednisolon</b>	Fibrinauflagerung	0,011
		Pseudopolypen	0,000
	<b>Hydrokortison</b>	Erosionen	0,004
		Kryptenabszesse	0,011
		Vulnerabilität	0,005
		Rötung	0,002
	<b>Aminosalicylate</b>	Erosionen	0,008
	<b>Metronidazol</b>	Wandstrukturstörung	0,002
<b>Colon transversum</b>	<b>Methylprednisolon</b>	Pseudopolypen	0,000
	<b>Hydrokortison</b>	Erosionen	0,005
		Blutungen	0,011
		Rötungen	0,001
		<b>Steroidfreie Zeit</b>	Fibrinauflagerung
	<b>Aminosalicylate</b>	Wandverdickung	0,002
	<b>Metronidazol</b>	Wandstrukturstörung	0,000
<b>Colon descendens</b>	<b>Methylprednisolon</b>	Fibrinauflagerung	0,008
		Pseudopolypen	0,001
	<b>Metronidazol</b>	Wandstrukturstörung	0,000
<b>Colon sigmoideum</b>	<b>Methylprednisolon</b>	Pseudopolypen	0,003
	<b>Hydrokortison</b>	Blutungen	0,004
<b>Rektum</b>	<b>Prednisolon</b>	Zellinfiltration	0,014
	<b>Methylprednisolon</b>	Pseudopolypen	0,002
	<b>Hydrokortison</b>	Erosionen	0,003
		Becherzellverlust	0,008
		Blutungen	0,004
		Ödeme	0,001
		<b>Aminosalicylate</b>	Pseudopolypen
	<b>Azathioprin</b>	Stenosen	0,009
	<b>Metronidazol</b>	Stenosen	0,000
<b>Pouch</b>	<b>Steroidfreie Zeit</b>	Rötung	0,007
	<b>Aminosalicylate</b>	Becherzellverlust	0,010
	<b>Metronidazol</b>	Erosionen	0,003
Ulcera		0,001	
Wandverdickung		0,000	
Blutung		0,004	
Vulnerabilität		0,000	

Tab. 36: Therapie und Befundlokalisationen für die Kontrollgruppe,  $\alpha < 0,01$

#### 4.2.4. Extraintestinale Manifestationen, medikamentöse Nebenwirkungen

##### 4.2.4.1. Extraintestinale Manifestationen, medikamentöse Nebenwirkungen und immunsuppressive Therapie

In die Analyse extraintestinaler Manifestationen zählten nicht die zum Transplantationszeitpunkt vorhandenen extraintestinalen Manifestationen der CED (PSC). Extraintestinale Manifestationen traten nur als Arthropathien unter Ciclosporin ( $p=0,000$ ) oder Tacrolimus ( $p=0,000$ ) auf (Tabelle 37). Dermatologische Affektionen ( $p=0,005$  und  $p=0,011$ ) waren bei zeitgleicher singulärer Ciclosporin- oder- MMF-Therapie vorherrschend. Unter Tacrolimus wurden zusätzlich kardiovaskuläre Nebenwirkungen ( $p=0,000$ ) beobachtet. Pulmonologische Begleiterscheinungen ( $p=0,006$ ) waren nur unter MMF-Medikation präsent.

Immunsuppressive Therapie				
Medikament	Extraintestinale Manifestationen	p	medikamentöse Nebenwirkungen	p
<b>Wirkung auf Organsystem:</b>				
Ciclosporin	Bewegungsapparat	0,000	Dermatologisches System	0,005
Tacrolimus	Bewegungsapparat	0,000	Kardiovaskuläres System	0,000
MMF	-	-	Pulmologisches System Dermatologisches System	0,006 0,011

Tab. 37: Immunsuppressive Therapie und Nebenwirkungen sowie extraintestinale Manifestationen nach Mann-Whitney-Testung,  $\alpha < 0,01$



---

#### 4.2.4.2. Extraintestinale Manifestationen, medikamentöse Nebenwirkungen und konservative antiphlogistische Therapie

Systemisch wirksame Steroide gingen innerhalb beider Gruppen (Tabelle 39) mit einer Häufung an dermatologischen Begleiterscheinungen ( $p=0,004/0,002$ ) und pulmonologischen ( $p=0,017$ ) Erkrankungen einher. In der Immunsuppressivagruppe fanden sich zudem gastrointestinale ( $p=0,002$ ) sowie Erkrankungen des biliär-pankreatischen Systems ( $p=0,004$ ), welches Pankreatitiden und Cholangitiden einschloss.

Unter topisch wirkenden Steroiden, wobei Ergebnisse für Budesonid als Beeinträchtigungen des Gastrointestinal-Traktes ( $p=0,000$ ) und des biliär-pankreatischen Systems in beiden Gruppen vorlagen, ergab sich in der Kontrollgruppe speziell für Hydrokortison ein Zusammenhang mit pulmonologischen Begleiterscheinungen ( $p=0,010$ ).

Während des Einsatzes von Aminosalicylsäure kam es unter den Immunsuppressivapatienten insgesamt häufiger zu multiplen Beschwerden. Dabei richtete sich der Fokus auf extraintestinale Manifestationen (Tabelle 38), hier am Bewegungsapparat ( $p=0,000$ ) und Nebenwirkungen mit Beeinträchtigung der Atmungsorgane ( $p=0,007$ ). Eine Ergebnis-Äquivalenz lag für Diabetes mellitus ( $p=0,006/0,004$ ) vor, gastrointestinale Nebenwirkungen ( $p=0,000$ ) traten in der Immunsuppressivagruppe, kardiotoxische ( $p=0,000$ ) in der Kontrollgruppe auf.

Azathioprin stand in beiden Gruppen im Zusammenhang mit kardialen ( $p=0,001/0,000$ ) Erkrankungen, innerhalb der Kontrollen wurden auch gastrointestinale Beschwerden ( $p=0,000$ ) beobachtet. In der Immunsuppressivagruppe kam es zusätzlich zu extraintestinalen Manifestationen am Bewegungsapparates ( $p=0,000$ ). Für eine Metronidazol-Therapie wurden keine Ergebnisse errechnet.

Konservative antiphlogistische Therapie				
Extraintestinale Manifestationen				
Medikament	Immunsuppressivagruppe p		Kontollgruppe	p
<b>Wirkung auf Organsystem:</b>				
Hydrokortison	-	-	Bewegungsapparat	0,003
Aminosalicylate	Bewegungsapparat	0,000	-	-
Azathioprin	Bewegungsapparat	0,000	-	-

Tab. 38: Konservative antiphlogistische Therapie einschließlich Azathioprin und Extraintestinale Manifestationen für beide Gruppen nach Mann-Whitney-Rangsummentestung,  $\alpha < 0,01$

Konservative antiphlogistische Therapie				
Medikamentöse Nebenwirkungen				
Medikament	Immunsuppressivagruppe p		Kontollgruppe	p
<b>Wirkung auf Organsystem:</b>				
Prednisolon	Dermatologisches System	0,004	Dermatologisches System	0,002
	Pulmologisches System	0,003	Pulmologisches System	0,005
	Gastrointestinal-Trakt	0,002		
	Diabetes mellitus	0,000		
	Biliär-pankreatisches System	0,004		
Hydrokortison	-	-	Pulmologisches System	0,010
Budesonid	Gastrointestinal-Trakt	0,000	Gastrointestinal-Trakt	0,000
	Biliär-pankreatisches System	0,000		
Aminosalicylate	Gastrointestinal-Trakt	0,000	Kardiovaskuläres System	0,000
	Pulmologisches System	0,007	Diabetes mellitus	0,004
	Diabetes mellitus	0,006		

Tab. 39: Konservative antiphlogistische Therapie einschließlich Azathioprin und medikamentöse Nebenwirkungen für beide Gruppen nach Mann-Whitney-Rangsummentestung,  $\alpha < 0,01$

#### 4.2.5. Klinische Symptomatik

##### 4.2.5.1. Klinische Symptomatik der Immunsuppressivgruppe nach Mann-Whitney

Die wichtigsten klinischen Symptome, welche als Surrogatparameter Einfluss auf die Bewertung des Erkrankungsverlaufes nahmen, waren Hämatochezie, Tenesmen, Flatulenz, Meteorismus, Übelkeit und Erbrechen. Es kam im Rahmen einer Ciclosporin- oder Tacrolimus Einnahme zu Hämatochezie ( $p=0,002/0,000$ ), Tenesmen ( $p=0,001/0,003$ ) und Übelkeit ( $p=0,003/0,000$ ). Unter MMF waren Übelkeit und Hämatochezie nicht signifikant vorhanden. In unserer Arbeit traten unter MMF obstipative Beschwerden ( $p=0,006$ ) auf.

Immunsuppressivpatienten		
Medikament	Symptom	p
Ciclosporin	Hämatochezie	0,002
	Tenesmen	0,001
	Meteorismus	0,005
	Übelkeit	0,003
Tacrolimus	Hämatochezie	0,000
	Tenesmen	0,003
	Übelkeit	0,000
MMF	Tenesmen	0,001
	Meteorismus	0,000
	Obstipation	0,006

Tab. 40: Immunsuppressive Therapie und Symptome nach Mann-Whitney-Rangsummentestung,  
 $\alpha < 0,008$

---

#### 4.2.5.2. Klinische Symptomatik und konservative antiphlogistische Therapie für beide Gruppen nach Mann-Whitney

Im Vergleich zwischen den beiden Gruppen kam es innerhalb der Immunsuppressivapatienten (Tabelle 41) während systemischer Steroid-Gaben zum signifikanten Auftreten von Hämatochezie ( $p=0,000$ ) und Meteorismus ( $p=0,011$ ), unter den Kontrollpatienten zu Tenesmen ( $p=0,000$ ), Übelkeit ( $p=0,001$ ) und Erbrechen ( $p=0,001$ ).

Topische Steroide fielen zeitgleich in beiden Gruppen ebenfalls mit Erbrechen ( $p=0,000/0,0001$ ) und nur in der Kontrollgruppe mit Hämatochezie ( $p=0,000$ ) auf. Die Symptomatik unter Budesonid war auf Übelkeit ( $p=0,001$ ) und Erbrechen ( $p=0,001$ ) begrenzt. Auch ohne eine Steroid-Therapie waren in der Immunsuppressivagruppe Hämatochezie ( $p=0,001$ ) und Meteorismus ( $p=0,001$ ) nachweisbar, in der Kontrollgruppe blieb der Verlauf dagegen symptomlos.

Die Symptome Hämatochezie ( $p=0,000/0,008$ ) und Tenesmen ( $p=0,000$ ) traten parallel ohne eine relevante Gruppendifferenz während Aminosalicylat-Einnahmen auf. In der Kontrollgruppe konnten parallel einer Azathioprin-Therapie ( $p=0,008$ ) und in der Immunsuppressivagruppe während Metronidazol-Gaben Tenesmen beobachtet werden. Innerhalb der Kontrollen waren dagegen parallel einer Antibiotika-Medikation keine Symptome aufgefallen.

Allgemein betrachtet wurden bei den Immunsuppressivapatienten im Gegensatz zu den Kontrollpatienten unter systemischer Steroid-Gabe weder Tenesmen, Übelkeit noch Erbrechen registriert. Topische Steroid-Anwendungen fanden zeitgleich ohne Anzeichen von Meteorismus, Flatulenz oder Hämatochezie statt. Innerhalb der Kontrollen kam es unter topisch-wirksamen Kortisonpräparaten zu Hämatochezie, aber nicht unter systemischer Steroid-Gabe.

Immunsuppressivapatienten			Kontrollpatienten	
Medikament	Symptom	p	Symptom	p
Prednisolon	Hämatochezie	0,000	Tenesmen	0,000
	Meteorismus	0,011	Übelkeit	0,001
Hydrokortison	Tenesmen	0,011	Erbrechen	0,001
	Erbrechen	0,000	Hämatochezie	0,000
Budesonid	-	-	Obstipation	0,002
	-	-	Übelkeit	0,001
Steroidfreie Zeit	Erbrechen	0,001	Erbrechen	0,001
	Hämatochezie	0,001	-	-
Aminosalicylate	Meteorismus	0,001	Hämatochezie	0,008
	Hämatochezie	0,000	Tenesmen	0,000
	Tenesmen	0,000		
Azathioprin	Meteorismus	0,002		
			Tenesmen	0,008
			Übelkeit	0,011
Metronidazol			Erbrechen	0,001
	Tenesmen	0,000		
	Meteorismus	0,002	-	-
			-	-

Tab. 41: Therapie und Symptome für beide Gruppen nach Mann-Whitney-Rangsummentestung,  $\alpha < 0,01$

#### 4.2.5.3. Symptomqualitäten im Gruppenvergleich nach Kruskal-Wallis- und Jonckheere-Terpstra-Testung

##### 4.2.5.3.1. Stuhlbeschaffenheit

Der Kruskal-Wallis-Test dient dem Vergleich mehrerer Stichproben. Die Stichproben sind nachfolgend durch qualitative Beschreibungen der Symptome gekennzeichnet. Es sollte gemeinsam mit der parallelen Darstellung der Symptom-Häufigkeiten ein Eindruck über die unterschiedlichen Ausprägungen in Abhängigkeit von einer bestimmten Therapie vermittelt werden. Alle Berechnungen, einschließlich der Häufigkeiten, beziehen sich auf die Anzahl der Intervalle. Die für die Darstellung dieser weiterführenden Symptombdifferenzierungen teilweise sehr geringen Intervallzahlen sind der in diesen Punkten geringen Datendichte in den archivierten Untersuchungsprotokollen geschuldet.

Zunächst erfolgte die Analyse der als CED-Majorsymptom häufig beschriebenen Stuhlqualitäten. Die signifikanten Ergebnisse sind in Tabelle 42 visualisiert. Der größte Anteil

(54% der Intervalle) der Immunsuppressivagruppe berichtete über normale, 27% über dünnflüssige Stuhlkonsistenzen. In der Kontrollgruppe waren am häufigsten breiige Stühle (39%), eine normale Stuhlkonsistenz nur in 32% vorhanden. Für die immunsuppressiven Medikamente ergab sich der wahrscheinlichste Zusammenhang zwischen Therapie und Stuhlbeschaffenheit (Tabelle 43) für Ciclosporin und Tacrolimus ( $p=0,000$ ). Prednisolon ( $p=0,010/0,000$ ) und Aminosalicylate ( $p=0,000/0,005$ ) schienen in beiden Gruppen, topische Steroidpräparate nur in der Kontrollgruppe und Azathioprin ( $p=0,000$ ) in der Immunsuppressivagruppe einflussgebend auf eine entsprechende Stuhlbeschaffenheit.

Absolute Häufigkeit (Intervalle)	Stuhlkonsistenz			
	normal	fest	breiig	dünnflüssig
Immunsuppressivagruppe 581 (fehlend 57)	311 (54%)	3 (0,5%)	112 (19%)	155 (27%)
Kontrollgruppe 581 (fehlend 131)	184 (32%)	18 (3%)	228 (39%)	151 (26%)

Tab. 42: Häufigkeiten der verschiedenen Stuhlkonsistenzen für beide Gruppen

Medikament	Gruppe*	p
Ciclosporin	1	0,000
Tacrolimus	1	0,000
Prednisolon	1	0,010
	2	0,000
Hydrokortison	2	0,000
Budesonid	2	0,007
Aminosalicylate	1	0,000
	2	0,005
Azathioprin	1	0,000
Metronidazol	2	0,000

\* 1-Immunsuppressivagruppe, 2-Kontrollgruppe

Tab. 43: Stuhlbeschaffenheit im Rangsummentest nach Kruskal-Wallis für beide Gruppen,

$$\alpha < 0,01$$

## 4.2.5.3.2. Defäkationsfrequenz

Anstelle des Verfahrens nach Kruskal-Wallis erfolgte die Analyse bei geordneten Verteilungsfunktionen nach der Jonckheere-Terpstra-Testung. In beiden Gruppen waren niedrig-normale Stuhlfrequenzen von 1/Tag häufig und über 10/Tag selten vorkommend (Tabelle 44). Im Detail hatten 64% der Immunsuppressivapatienten eine Stuhlfrequenz von 1/Tag und 11% mehr als 10 Stühle pro Tag. In der Kontrollgruppe halbierte sich in etwa der Anteil der Patienten mit unauffälliger Stuhlhäufigkeit (35%) und noch in 19% wurde ein erhöhtes Absetzen von Stühlen bis mehr als 10/Tag beschrieben. Ciclosporin ( $p=0,000$ ) und Tacrolimus ( $p=0,000$ ) schienen hochsignifikant im Zusammenhang mit einer jeweiligen Stuhlfrequenz zu stehen (Tabelle 45). Ebenso zeigten sich Prednisolon ( $p=0,015$ ) in der Kontrollgruppe, und ohne Gruppendifferenz Budesonid ( $p=0,004/0,050$ ), Azathioprin ( $p=0,000/0,052$ ) und Aminosalicylate ( $p=0,000/0,005$ ) einflussgebend auf die Stuhlfrequenz.

Absolute Häufigkeiten (Intervalle)		Stuhlfrequenz			
		1/d	≤ 5/d	≤10/d	>10/d
Immunsuppressivagruppe	441 (fehlend 197)	280 (64%)	57 (13%)	57 (13%)	47 (11%)
Kontrollgruppe	382 (fehlend 330)	132 (35%)	85 (22%)	92 (24%)	73 (19%)

Tab. 44: Häufigkeiten der verschiedenen Stuhlfrequenzen

Medikament	Gruppe*	p
Ciclosporin	1	0,000
Tacrolimus	1	0,000
Prednisolon	2	0,015
Budesonid	1	0,004
	2	0,050
Aminosalicylate	1	0,000
	2	0,005
Azathioprin	1	0,000
	2	0,052

\* 1-Immunsuppressivagruppe, 2-Kontrollgruppe

Tab. 45: Defäkationsfrequenz im Gruppenvergleich nach Jonckheere-Terpstra-Testung,  $\alpha < 0,05$

#### 4.2.5.3.3. Schmerzzeitpunkt

Auf Basis der Intervalle konnte in der häufigkeitsbezogenen Auswertung im Gruppenvergleich ein wenig differierendes Auftreten krankheitstypischer Schmerzen (Tabellen 46 und 47) beobachtet werden. Die Immunsuppressivapatienten legten sich in 47 von 81 (58%) Intervallen auf eine intermittierende Symptomatik fest. In 23% traten die CED-assoziierten Schmerzen größtenteils vor der Defäkation auf und nur in 11% bestanden permanente Beschwerden. In der Kontrollgruppe wurden Schmerzen ebenfalls als überwiegend (50%) rezidivierend angegeben und in 38% als anhaltend charakterisiert.

Für die immunsuppressiven Medikamente wurden im additiven Kruskal-Wallis-Test keine Signifikanzen errechnet. Einzig für Azathioprin ( $p=0,005$ ) errechneten wir Ergebnisse für einen Zusammenhang mit einer zeitlich abgestuften Schmerzcharakteristik.

In der Kontrollgruppe bezog sich die medikamentöse Einflußnahme hinsichtlich des Auftretens von Schmerzen unter Berücksichtigung des korrigierten Signifikanzniveaus auf Steroide, Aminosalicylate ( $p=0,013$ ) und Metronidazol ( $p=0,013$ ).

Absolute Häufigkeiten (Intervalle)		Schmerzzeitpunkt				
		konstant	intermittierend	postprandial	praedefekationem	postdefekationem
Immunsuppressivagruppe	81 (fehlend 557)	9 (11%)	47 (58%)	1 (1%)	23 (28%)	1 (1%)
Kontrollgruppe	196 (fehlend 516)	10 (38%)	98 (50%)	10 (5%)	64 (33%)	14 (7%)

Tab. 46: Häufigkeiten der verschiedenen Schmerzzeiten

Medikament	Gruppe*	p
Hydrokortison	2	0,037
Budesonid	2	0,054
Azathioprin	1	0,005
	2	0,035
Metronidazol	2	0,013
Aminosalicylate	2	0,013

\*1-Immunsuppressivagruppe, 2-Kontrollgruppe

Tab. 47: Schmerzen und Therapie nach der Kruskal-Wallis-Testung,  $\alpha < 0,01$



#### 4.2.5.3.4. Schmerzintensität

92 Intervalle, der Immunsuppressivapatienten, entsprechend der Tabelle 48, standen einer Analyse zur Charakterisierung der Schmerzstärke deskriptiv und explorativ zur Verfügung. Von dieser Gesamtzahl betrug der prozentuale Anteil eines leichten Schmerzes 21% und eines stark bis ausgeprägt kolikartigen Schmerzerlebens 63%. Therapeutika, welche für die unterschiedliche Schmerzausprägung eine signifikante Bedeutung hatten (Tabelle 49), waren innerhalb dieser Gruppe die Immunsuppressiva Ciclosporin ( $p=0,014$ ) und Tacrolimus ( $p=0,019$ ).

Absolute Häufigkeiten (Intervalle)	Schmerzintensität		
	leicht	mittelstark	stark (kolikartig)
Immunsuppressivagruppe 92 (fehlend 546)	19 (21%)	15 (16%)	58 (63%)

Tab. 48: Häufigkeiten der verschiedenen Schmerzintensitäten für die Immunsuppressivagruppe

Medikament	Gruppe*	p
Ciclosporin	1	0,014
Tacrolimus	1	0,019

\*1-Immunsuppressivagruppe, 2-Kontrollgruppe

Tab. 49: Schmerzintensitäten für die Immunsuppressivapatienten nach dem Kruskal-Wallis-Verfahren, ohne Signifikanzen für die Kontrollgruppe,  $\alpha < 0,05$

#### 4.2.6. Lebensqualität im Gruppenvergleich nach Mann-Whitney

Um das unterschiedliche subjektive Krankheitsempfinden miteinander zu vergleichen, wurde dieses in einer Werteskala begrifflich von „sehr gut“ bis „schlecht“ (Tabellen 50 und 51) zusammengefasst und einzeln getestet. Hierbei konnten die Variablen direkt in stärkste und geringste Ausprägungen aufgeteilt werden. Im Verlauf beschrieben die Patienten ihre individuell empfundene Situation unter der jeweiligen immunsuppressiven Therapie.

Deskriptiv lag unter den Immunsupprimierten der Anteil derer, welche ihre Lebensqualität im gesamten Erkrankungsverlauf zusammenfassend als „sehr gut“ bis „gut“ bezeichneten bei 75%, in den Kontrollen bei 54% (Tabelle 50). „Durchschnittlich“ bis „schlecht“ wurde die Situation von 25% der Immunsuppressivpatienten und von 46% der Kontrollpatienten eingeschätzt.

Absolute Häufigkeiten (Intervalle)	Lebensqualität			
	sehr gut	gut	durchschnittlich	schlecht
Immunsuppressivgruppe 494 (fehlend 144)	63 (13%)	305 (62%)	105 (21%)	21 (4%)
Kontrollgruppe 572 (fehlend 140)	17 (3%)	292 (51%)	227 (40%)	36 (6%)

Tab. 50: Lebensqualität nach Kruskal-Wallis für beide Gruppen

Explorativ im Detail errechneten wir jeweils nur für eine kurzzeitige (bis 6 Monate) Medikamentengabe in der Immunsuppressivgruppe unter Ciclosporin-Therapie ( $p=0,000$ ) ein sehr gutes und während Azathioprin-Einnahme ein gutes ( $p=0,001$ ) Befinden (Tabelle 51). Im Zusammenhang mit einer Tacrolimus-Einnahme ( $p=0,000$ ) ergab sich eine durchschnittliche Lebensqualität. Während Einnahmen von Steroiden ( $p=0,033$ ), Aminosalicylaten ( $p=0,003/0,001$ ), sowie Antibiotika ( $p=0,000$ ) erreichte die Bewertung nur ein durchschnittlich bis schlecht. In der Kontrollgruppe stand die Lebensqualität unter topischen ( $p=0,004/0,044$ ) und systemischen Steroiden ( $p=0,000$ ), Aminosalicylaten ( $p=0,007/0,006$ ) und unter Azathioprin ( $p=0,016$ ) mit einer durchschnittlichen bis schlechten Bewertung im Zusammenhang.

<b>Lebensqualität</b>				
<b>Therapie</b>	<b>Immunsuppressivagruppe</b>	<b>p</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>p</b>
<b>Ciclosporin</b>	sehr gut	0,000	-	-
<b>Tacrolimus</b>	durchschnittlich	0,000	-	-
Prednisolon	durchschnittlich schlecht	0,033 0,003	schlecht	0,000
Budesonid	durchschnittlich schlecht	0,000 0,002	-	-
Hydrokortison	-	-	durchschnittlich schlecht	0,004 0,044
Aminosalicylate	durchschnittlich schlecht	0,003 0,001	durchschnittlich schlecht	0,007 0,016
Azathioprin	gut	0,001	schlecht	0,016
Metronidazol	durchschnittlich	0,000	-	-

Tab. 51: Individueller Allgemeinzustand und Therapie nach Mann Whitney-Testung,  $\alpha < 0,05$ 

#### 4.2.7. Serum-Auto-Antikörper und immunsuppressive Therapie

##### 4.2.7.1. Auto-Antikörper nach Mann-Whitney

Im Rahmen der Transplantationsvorsorge und -nachsorge wurde bedarfsorientiert innerhalb der immunerologischen Diagnostik ein Antikörper-Nachweis durchgeführt. Die Häufigkeiten sind im Teil der deskriptiven Statistik dargelegt. Für die Kontrollen war der Antikörper-Nachweis nicht Bestandteil der Diagnostik, so dass kein Gruppenvergleich erfolgen konnte.

Die analytische Auswertung fokussierte die Patienten der Immunsuppressivagruppe (Tabelle 52). Hier waren parallel unter Ciclosporin erhöhte Titer für AMA ( $p=0,023$ ) und antineutrophile Antikörper (ANCA,  $p=0,008$ ), unter MMF ebenfalls für ANCA ( $p=0,018$ ) und Antilactoferrin-Antikörpern ( $p=0,028$ ) nachweisbar.

<b>Therapie</b>	<b>Antikörper</b>	<b>p</b>
<b>Ciclosporin</b>	AMA	0,023
	ANCA	0,008
<b>MMF</b>	ANCA	0,018
	Antilactoferrin	0,028

Tab. 52: Immunsuppressiva und Serum-Autoantikörper,  $\alpha < 0,05$

#### 4.2.8. Biochemische Marker und medikamentöse Therapie

Die Auswirkungen der immunsuppressiven Therapeutika auf einzelne biochemische Marker sind in Tabelle 53 dargestellt. Mittels Korrelationsanalyse sollten die Variablen auf einen eventuellen Zusammenhang untersucht werden. Dabei wurde die Güte der Anpassung durch das Abhängigkeitsmerkmal „r“ (Korrelationskoeffizient) beschrieben. Signifikante Ergebnisse zeichneten sich für alle 3 Immunsuppressiva in Verbindung mit der Thrombozytenzahl ab. Unter Ciclosporin ( $p=0,000$ ) und Azathioprin ( $p=0,000$ ) kam es zu einem Anstieg der Thrombozyten. Unter MMF ( $p=0,000$ ) und Tacrolimus ( $p=0,000$ ) war vorwiegend ein Abfall der Thrombozyten zu beobachten. Tacrolimus bot zusätzlich eine positive Korrelation in Verbindung mit einem Anstieg der Alkalischen Phosphatase ( $p=0,000$ ), die übrigen Marker zeigten keine Beeinträchtigungen. Während systemischer steroidaler Therapie war in der Immunsuppressivagruppe eine Erhöhung der Leukozyten ( $p=0,008$ ), der Alkalischen Phosphatase ( $p=0,045$ ) und ein Hämoglobin-Abfall ( $p=0,018$ ) nachweisbar. Die Kontrollen schienen während Prednisolon-Einnahme positiv in Assoziation mit der Thrombozytenanzahl ( $p=0,000$ ) zu stehen. Im Rahmen einer topischen Steroid-Therapie ergaben sich für die Immunsuppressivagruppe positive Korrelationen hinsichtlich der Thrombozytenanzahl ( $p=0,001$ ), der Leukozytenzahl ( $p=0,001$ ) und der Aktivität der Alkalischen Phosphatase ( $p=0,007$ ). Für die Kontrollpatienten korrelierte nur die Leukozytenanzahl ( $p=0,000$ ) mit den topischen Steroiden. Wurden keine Steroide eingenommen, so zeigte sich in der Immunsuppressivagruppe eine negative Abhängigkeit in Bezug auf die Thrombozytenzahl ( $p=0,002$ ) und die Leukozytenzahl ( $p=0,000$ ), sowie auf eine Abnahme der Alkalischen Phosphatase ( $p=0,002$ ). Unter den Kontrollpatienten war im Rahmen einer steroidfreien Zeit ein Anstieg des Hämoglobin- ( $p=0,003$ ) und des Alkalischen-Phosphatase-Spiegels ( $p=0,039$ ) nachweisbar. Für alle signifikanten Korrelationsergebnisse wurde durch den entsprechenden Koeffizienten ( $r$ ) nur eine schwache Korrelation angezeigt.



---

## 5. Diskussion

### 5.1. Einführung

Die Schwierigkeiten der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen sind durch die Komplexität der noch nicht vollständig identifizierten Pathomechanismen charakterisiert. Nach der anfänglich im Vordergrund stehenden antiinflammatorischen und antimetabolischen Komponente werden derzeit Therapiemodelle auf der Grundlage einer veränderten Pathoimmunologie wie Immunstimulation, -modulation oder, wie hier untersucht, der Immunsuppression diskutiert. Die chronische Immunsuppression, welche bei transplantierten Patienten die Rejektion verhindern soll, war Mittelpunkt dieser Studie. Derzeit sind die Calcineurin-Inhibitoren Ciclosporin und Tacrolimus, sowie der Purin-Synthesehemmer Mycophenolat Mofetil (MMF) die Ecksteine der meisten Immunsuppressionsverfahren.

Trotz selektiver Patientenauswahl stand für die Immunsuppressivgruppe eine ausreichende Fallzahl von Patienten mit chronischer Immunsuppression nach Lebertransplantation, überwiegend aufgrund einer PSC bei CED, zur Verfügung. Diese Patientengruppe war infolge einer aufwendigen lebenslangen Nachbehandlung, einschließlich der Notwendigkeit einer immunsuppressiven Dauermedikation, gekennzeichnet durch eine hochgradige Compliance. Die Patienten der Kontrollgruppe konnten im schubfreien CED-Intervall ohne medizinische Begleitung leben, die Dauermedikation ließ ein deutlich geringeres Nebenwirkungsprofil vermuten und war nicht abhängig von einem regelmäßigen Serum-Spiegel-Monitoring. Dadurch hatten diese Patienten zeitweise das Gefühl des Gesundseins.

### 5.2. CED-Erkrankungsverlauf unter antiphlogistischer Standardtherapie

Patienten der Immunsuppressivgruppe erhielten leitliniengerecht Aminosalicylate, systemische oder topische Steroide und Immunsuppressiva nach Transplantation, sowie eine posttransplantäre Antibiotika- und Virustatika-Prophylaxe. Eine Aminosalicylat-Therapie und Steroide, systemische oder topische, waren in der Kontrollgruppe ebenfalls Teil einer CED-Schub- oder -Dauertherapie.

---

## 5.2.1. CED-Erkrankungsverlauf und Glucocortikoid-Therapie

### 5.2.1.1. Topische Steroide

Der therapeutische Spielraum von Budesonid bezog sich in unserer Arbeit auf alle CED-Patienten. Der primäre Wirkort von Budesonid ist das distale Ileumsegment (Prädilektionsstelle von MC). Das Rektum, welches fast stets primärer Befundort bei CU ist, kommt, nach Kolkman et al., aber auch als Wirkort für Budesonid in Frage <sup>[83]</sup>.

Unter einer langjährigen (bis 14,5 Jahre) Budesonid-Therapie traten in der Kontrollgruppe Pouchitiden und MC-Rezidive auf, unter kurzzeitiger Einnahme (bis 6 Monate) waren in beiden Gruppen MC-Rezidive, in der Kontrollgruppe auch CU-Rezidive festzustellen. Remissionen bei MC unter Budesonid wie von Seow et al. beschrieben, konnten wir weder nach kurzzeitiger, noch nach längerfristiger Einnahme in einer der beiden Gruppen beobachten <sup>[189]</sup>. Somit stimmen wir mit den negativen Resultaten zum Remissionserhalt bei MC durch Budesonid von Escher et al. sowie den Literaturrecherchen von Benchimol et al. überein <sup>[213; 214]</sup>.

Einzig unter Hydrokortison (Colifoam-Rektalschaum) waren in der Kontrollgruppe nach kurzzeitiger Therapie Remissionen, nach langjähriger Einnahme jedoch MC- und in beiden Gruppen CU-Rezidive nachweisbar.

In der Kontrollgruppe fanden sich als Befundausprägungen Erosionen vom terminalen Ileum bis zum Transversum und im Rektum, sowie Stenosen im terminalen Ileum und im Rektosigmoidum. Im Gegensatz zu einer beschriebenen Befundregredienz im Zusammenhang mit CU-Rezidiven bei Löffberg et al. mussten wir in der Kontrollgruppe eine ausgeprägte Befundlage eruieren <sup>[187]</sup>. In der Immunsuppressivgruppe waren keine Befunde vorliegend. Für diese, unter topischen Steroiden negative Befundbilanz, vermuten wir einen günstigen Therapieeffekt durch die parallele Einnahme der Immunsuppressiva.

Klinische Symptome waren in der Immunsuppressivgruppe (Tenesmen, Erbrechen) seltener als in der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe waren aber unter Colifoam-Rektalschaum keine erwarteten Symptome wie Meteorismus, bedingt durch das Aufquellen des rektalen Schaumpräparates, aufgetreten, sondern Hämatochezie, Obstipation, Übelkeit und Erbrechen.

Gastrointestinale Nebenwirkungen waren unter Budesonid in beiden Gruppen annähernd gleich

---

signifikant, unter Hydrokortison aber in der Immunsuppressivagruppe entgegen der Kontrollgruppe, wo pulmonologische Erkrankungen und Arthropathien auftraten, nicht nachweisbar. Ein Anstieg der Thrombozyten und erhöhte Werte für Alkalische Phosphatase in der Immunsuppressivagruppe korrelierten mit der Einnahme topischer Steroide. Für Budesonid ließ sich in beiden Gruppen ein signifikanter Zusammenhang mit der Stuhlfrequenz und nur in der Kontrollgruppe mit der Stuhlkonsistenz errechnen, wobei in diesem Punkt ein Konsens mit Ergebnissen von Scheurlen et al. und Madisch et al. besteht. Hinsichtlich der Lebensqualität deklarierten die Patienten beider Gruppen das Allgemeinbefinden unter Einnahme topischer Steroide als durchschnittlich bis schlecht und widersprechen hierin den Ergebnissen einer guten Lebensqualität unter Budesonid <sup>[190; 215]</sup>.

#### 5.2.1.2. Systemische Steroide

Nach Löfberg et al. ist der Therapieerfolg der topischen Steroide den systemischen äquivalent, zumindest bei der Behandlung der mäßig aktiven CED <sup>[187]</sup>. Wie bei den topischen Steroiden (Hydrokortison) konnten unter kurzzeitiger Therapie mit systemischen Steroiden Remissionen in beiden Gruppen beobachtet werden, ein anhaltendes Remissionsergebnis blieb allerdings aus, somit kann ein ähnlicher Therapieeffekt in diesem Punkt bestätigt werden.

Beobachten ließen sich unter kurzzeitiger Steroid-Therapie in beiden Gruppen neben Remissionen auch Pouchitiden, in der Immunsuppressivagruppe zusätzlich MC- und CU-Rezidive, in der Kontrollgruppe nur MC-Rezidive. Nach langjähriger Einnahme waren in der Kontrollgruppe ebenfalls MC- und auch CI-Rezidive, im Vergleich dazu in der Immunsuppressivagruppe wiederum CU- und CI-Rezidive nachweisbar.

In der Kontrollgruppe waren alle Kolonabschnitte, einschließlich terminales Ileum befundbesetzt (Ödeme, Pseudopolypen, Fibrinauflagerungen, Zellinfiltrationen), in der Immunsuppressivagruppe die Valva ileocecalis, Colon ascendens und das Rektum. Die Befundlage (Zellinfiltrationen, hyperplastische Lymphknoten, Wandstrukturstörungen) der Immunsuppressivagruppe war gegenüber einer Therapie mit topischen Steroiden ausgeprägter. Die Einnahme systemischer Steroide in der Kontrollgruppe erfolgte entsprechend konventioneller Therapiestrategien bei mäßig oder schweren Erkrankungsschüben, dagegen war sie in der Immunsuppressivagruppe Teil der posttransplantären Primärmedikation. Demzufolge imponierten in der Immunsuppress-



---

sivagruppe im Gegensatz zu den Kontrollen mehr diabetogene und kardiovaskuläre Nebenwirkungen.

In der Kontrollgruppe korrelierten systemische Steroide mit einem Thrombozytenanstieg, in der Immunsuppressivagruppe fielen erhöhte Werte für Alkalische Phosphatase auf.

In beiden Gruppen ließen sich Zusammenhänge zwischen systemischen Steroiden und der Stuhlkonsistenz errechnen, auf die Stuhlfrequenz schienen die Steroide dagegen nur in der Kontrollgruppe einflussnehmend. In beiden Gruppen beschrieben die Patienten die Lebensqualität als durchschnittlich bis schlecht.

### 5.2.1.3. Steroidfreie Zeit

Die mittlere steroidfreie Zeit in der Kontrollgruppe, interpretativ einem Steroid-Auslassversuch entsprechend, war mit 105 Tagen pro Intervall, gemessen an einem 183-Tage-Intervall, doppelt so lang wie die 63 Tage in der Immunsuppressivagruppe. Einbezogen waren systemische und topische Steroide. Der erhöhte Steroidbedarf innerhalb der Immunsuppressivagruppe begründet sich in der posttransplantären Frühphase der Immunsuppression.

In der steroidfreien Zeit waren in der Immunsuppressivagruppe Blutungen im Sigma, im terminalen Ileum, im Rektum und im Pouch nachweisbar, letztgenannte Region war zusätzlich geprägt von Erosionen. In der Kontrollgruppe waren dagegen lediglich Wandstrukturstörungen im Bereich der Valva ileocecalis, Fibrinauflagerungen im Colon transversum, und Rötungen im Pouch-Bereich auffällig. Somit entsprach die steroidfreie Zeit in der Immunsuppressivagruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe einer ausgeprägten Befundsituation.

Das steroidfreie Intervall korrelierte in der Kontrollgruppe im Gegensatz zur Immunsuppressivagruppe mit erhöhten Werten für Alkalische Phosphatase. Neben einem Abfall der Alkalischen Phosphatase in der Immunsuppressivagruppe fiel auch ein Abfall der Thrombozyten- und Leukozytenzahl auf. Die Abwesenheit von Glukokortikoide könnte für den Abfall der Leukozytenzahl verantwortlich sein, oder eine knochenmarktoxische Wirkung von Tacrolimus oder MMF als Ursache in Frage kommen. In der Literatur sind Leukopenien oder Neutropenien unter Tacrolimus oder MMF von Ekberg et al. und Banerjee et al. diskutiert worden <sup>[216; 217]</sup>.

---

### 5.2.2. CED-Erkrankungsverlauf und Aminosalicylat-Therapie

Aminosalicylat-Therapieformen wurden von uns nicht separat in orale oder rektale Applikationsformen betrachtet. In Hinsicht auf den Einsatz von Aminosalicylsäure war die Anzahl der Intervalle mit Aminosalicylat-Anwendungen in der Kontrollgruppe (41 Patienten mit 569 Intervallen von 712 Gesamtintervallen) doppelt so hoch wie in der Immunsuppressivagruppe (32 Patienten mit 238 Intervallen bei 638 Gesamtintervallen).

In der Literatur sind für Aminosalicylate kurzzeitige Remissionen bei mäßig aktiver CU von Karagozian et al. mit 15-20%, von Bauer et al. für den akuten Schub mit 40-50% und für den Remissionserhalt mit einer Wahrscheinlichkeit von 5-15% angegeben <sup>[4; 191]</sup>. In der Immunsuppressivagruppe waren unter langfristiger Aminosalicylat-Medikation CU-Rezidive nachweisbar. Unter kurzzeitiger Therapie konnten keine Remissionen, aber auch keine Rezidive beobachtet werden. Somit bestand kein Konsens zu Untersuchungen von Lichtenstein et al., welche in einer Dosisfindungsstudie Remissionen bei CU beobachten konnten <sup>[192]</sup>. Ebenso finden sich unsere Ergebnisse nicht im Konsens mit Datenquellen von Sutherland, welche Aminosalicylate als verantwortlich für eine Befundregredienz und Remissionsinduktion bei CU belegen <sup>[218]</sup>. Aminosalicylate werden von Seow et al. beim MC als wenig effektiv im Vergleich zu Budesonid bezüglich Remissionsinduktionen beschrieben <sup>[189]</sup>.

Für die Kontrollgruppe ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse, weder zum Remissionsverhalten noch zum Auftreten von Rezidiven.

Parallel zu einer Aminosalicylat-Medikation wurden in beiden Gruppen Tenesmen beklagt, dabei fiel eine gleichmäßige Verteilung der klinischen Symptome (Hämatochezie, Tenesmen) in beiden Gruppen auf. Entgegen früheren Studien von Befeler et al. konnte in unserer Arbeit keine Schmerz- oder Symptomkontrolle unter Aminosalicylaten erreicht werden <sup>[182]</sup>.

Nebenwirkungen (gastrointestinale, pulmonologische, diabetogene Erkrankungen) sowie Begleiterkrankungen (Arthropathien) waren in der Immunsuppressivagruppe häufiger.

Aufgrund der Ergebnisse besteht ein Zusammenhang zwischen Aminosalicylaten und der Stuhlkonsistenz und -frequenz in beiden Gruppen. Die Lebensqualität unter der Therapie wurde von den Patienten beider Gruppen mit durchschnittlich bis schlecht bewertet.

### 5.3. CED-Erkrankungsverlauf und Azathioprin-Therapie

Azathioprin dient der Anwendung im steroidabhängigen chronisch-aktiven CED-Verlauf und hat den Vorteil eines nicht erforderlichen Medikamenten-Monitorings. Weiterhin begründet Azathioprin seinen Nutzen entsprechend Befeler et al. und Holtmann in der Dosisreduktion von Tacrolimus oder Ciclosporin zur Verringerung der Nephrotoxizität <sup>[29; 70]</sup>. In der Literatur finden sich bei Nguyen et al. Hinweise für den Einsatz von Azathioprin als first-line-Immunsuppression für MC und CU, mit Betonung der Effektivität und des sicheren Nebenwirkungs-Profiles <sup>[215]</sup>.

Azathioprin-Gaben erfolgten in der Immunsuppressivagruppe in Kombination mit Immunsuppressiva, überwiegend mit Ciclosporin und in geringerer Frequenz mit Tacrolimus. In der Immunsuppressivagruppe wurde Azathioprin bei 26 Patienten in insgesamt 186 Intervallen und in der Kontrollgruppe bei 9 Patienten in insgesamt 26 Intervallen eingesetzt.

In beiden Gruppen waren nach 16 Jahren, entgegen einer von Zeitz und Hoffmann beschriebenen geringen Erfolgsrate (2-12%) für den CED-Remissionserhalt durch sequentiellen Azathioprin-Einsatz, signifikant stabile Remissionen nachweisbar <sup>[180]</sup>. Unter kurzzeitiger Therapie errechneten wir in keiner Gruppe Ergebnisse.

Die effektive, wenn zugleich aber protrahiert auftretende Remission unter Azathioprin, begründet Schroll et al. mit der Medikamenten-Wirkung auf die Wiederherstellung des intestinalen Epithels <sup>[196]</sup>. In diesem Zusammenhang sei auf die Effektivität im Nebeneinander von Calcineurin-Inhibitoren und Azathioprin verwiesen, so wurden von Campbell et al. erfolgreiche Rezidiv-Prophylaxen mit Azathioprin nach Remissionsinduktion durch Ciclosporin beschrieben <sup>[203]</sup>. Aufgrund der in beiden Gruppen errechneten stabilen Remissionen in der Kaplan-Meier-Analyse am Ende der Beobachtungszeit schien Azathioprin für den signifikanten Unterschied im Gesamt-Überlebensvorteil der Gruppen zugunsten der Immunsuppressiva-Patienten jedoch nicht verantwortlich zu sein.

Azathioprin wurde von Arbeitsgruppen um Gisbert et al. und Kull et al. als gleichermaßen effektiv für CU und MC bewertet <sup>[193; 194]</sup>. Wir errechneten dagegen nach langjähriger Therapie CU-Rezidive nur in der Kontrollgruppe und zu keinem Zeitpunkt MC-Rezidive.

Es fanden sich während Azathioprin-Einnahmen in der Kontrollgruppe zeitgleich Wandstrukturstörungen im Bereich der Ileocoecalklappe, sowie Stenosen im Rektum. In der Immunsuppressivagruppe waren nur im Sigma pathologische Befunde (Erosionen) lokalisierbar.

---

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen traten in beiden Gruppen auf, in der Kontrollgruppe additiv gastrointestinale Nebenwirkungen, in der Immunsuppressivagruppe fielen Arthropathien als Begleiterkrankungen auf. Lediglich bei 3 Patienten, 2 aus der Immunsuppressivagruppe und 1 Patient aus der Kontrollgruppe, wurde im Zusammenhang mit Azathioprin eine Pankreatitis diagnostiziert. Damit war die toxische Nebenwirkungsrate in unserer Arbeit (20%) entgegen einer Arbeit von Actis et al. deutlich geringer (41%) ausgeprägt <sup>[197]</sup>. Neben dem Nachweis von Remissionen konnten wir auch direkt einen günstigen Verlauf bei CED-Begleiterkrankungen unter Azathioprin und Immunsuppressiva beobachten. So erhielt konkret 1 Patient der Kontrollgruppe bei rezidivierenden Arthralgien vorübergehend erfolgreich die Kombination Azathioprin und Tacrolimus.

In der Immunsuppressivagruppe korrelierte die Azathioprin-Therapie mit einem Anstieg der Thrombozytenzahl.

Als Hauptsymptom wurden von den Patienten beider Gruppen Tenesmen beklagt, Hämatochezie traten nicht auf. Die Stuhlfrequenz schien in beiden Gruppen durch die Therapie beeinflussbar, in puncto Stuhlkonsistenz traf dies nur für die Immunsuppressivagruppe zu.

Die Lebensqualität unter Azathioprin-Medikation wurde von den Immunsuppressivapatienten als gut, im Gegensatz dazu von den Patienten der Kontrollgruppe als schlecht bewertet.

#### **5.4. CED-Erkrankungsverlauf unter begleitender Antibiotika-Therapie**

Bei Auftreten von Fisteln, Pouchitiden, Abszessen, oder anderen Infektionen, steht die antibiotische Therapie im Vordergrund. Antibiotika, vorrangig Metronidazol, kamen in beiden Gruppen annähernd gleich häufig zum Einsatz. Remissionen unter Gabe von Metronidazol konnten, im Vergleich zur Arbeitsgruppe von Schultz et al., nicht nachgewiesen werden <sup>[154]</sup>.

Gleichermaßen wurden für beide Gruppen keine CED-Rezidive errechnet, obwohl in der Immunsuppressivagruppe von der Valva ileocecalis bis zum Colon descendens nachweislich Erosionen vorhanden waren. In den Kontrollen war die Befundlage mäßig prägnant und betraf Colon ascendens bis Rektum. Zudem war in beiden Gruppen in der Pouch-Region eine ausgeprägte Befundmorphologie zu eruieren, so dass antibiotikabedingte Therapieerfolge wie bei Akerlund et al. bei akuter und chronischer Pouchitis nicht bestätigt werden können <sup>[198]</sup>. Swidsinski et al. begründeten die geringe Therapieeffizienz mit der Bakteriensupprimierung des

---

mukosalen Gewebes durch die Antibiotika, wobei es zu massiven inflammatorischen Rebound-Effekten kommt <sup>[199]</sup>.

Für Begleiterkrankungen oder Nebenwirkungen errechneten wir keine Ergebnisse, klinische Hauptsymptome waren nur in der Immunsuppressivagruppe (Tenesmen und Meteorismus) präsent und allein in der Kontrollgruppe schien die Stuhlkonsistenz durch Metronidazol beeinflussbar. Die Lebensqualität wurde in der Immunsuppressivagruppe als durchschnittlich bewertet, für die Kontrollgruppe errechneten wir keine signifikanten Ergebnisse.

### 5.5. Rauchen und CED-Erkrankungsverlauf

Arbeitsgruppen um Requeiro et al. und Mahid et al. postulieren eine Assoziation im Sinne einer Protektion zwischen der Entstehung einer CU und dem Rauchen, dagegen wird durch Tuvlin et al. ein erhöhtes MC-Risiko bei frühem Nikotin-Abusus angenommen <sup>[174; 175; 176]</sup>. Den Grund für die positive Verlaufsbeeinflussung einer CU vermuten Kikuchi et al. in der modifizierenden Wirkung von Nikotin auf die Immunbalance und ebenso Aldhous et al. in einer positiven Beeinflussung der Cytokine durch das Nikotin, welche unter CED-Bedingungen dysreguliert sind <sup>[211; 212]</sup>. Dagegen ist die Beendigung des Rauchens nach Groß et al. eine wirkungsvolle Maßnahme zum Remissionserhalt bei CU, wodurch eine Halbierung der Rezidivraten möglich ist <sup>[176]</sup>.

Der Nichtraucher-Anteil in unserer Arbeit lag in der Immunsuppressivagruppe mit 92% über dem von 78% in der Kontrollgruppe. Bei den CU-Immunsuppressivapatienten war das Verhältnis von Nichtrauchern zu Rauchern 26 : 1, bei den CU-Kontroll-Patienten 16 : 1.

Der Raucheranteil unter den CU-Patienten beider Gruppen lag bei 4%, der der MC-Patienten bei 36%, wobei kein MC-Patient der Immunsuppressivagruppe rauchte. Zum Vergleich: der Anteil der Raucher an der deutschen Gesamtbevölkerung liegt bei circa 30% <sup>[219]</sup>.

Die geringere Prävalenz des Rauchens unter den Immunsuppressivapatienten führen wir auf eine natürliche Karenz, bedingt durch die Schwere der Erkrankung zurück. Insgesamt waren aufgrund der geringen Datenlage keine Aussagen zum Zusammenhang zwischen dem Rauchen und den CED-Erkrankungen möglich.

---

### 5.6. Genetische Immunologie (HLA) und Immundisbalance (Auto-Ak) bei CED der Immunsuppressivapatienten

Die Präsenz von HLA-B28 bei PSC-Manifestation und CU-Erkrankungen fand in der Literatur bereits frühzeitig Beachtung. So vermuteten Chapman und Varghese bereits 1983 einen Zusammenhang in der Ätiologie beider Erkrankungen <sup>[178]</sup>. Bei den CU-Erkrankten war der Nachweis für das HLA-Merkmal C27 (15 von 22) stark positiv. Für den MC waren 5 von 5 Patienten HLA-B28 und 4 von 5 CI-Patienten ebenso für HLA-C27 positiv. HLA-B28 determiniert weiterhin das Risiko für eine chronische Arthritis, eine HLA-C-Lokalisation das Risiko für die Expression einer Psoriasis. Kein Immunsuppressivapatient in unserer Arbeit war positiv HLA-B27.

In der Literatur sind Zusammenhänge zwischen PSC mit erhöhtem Titer für ANCA und einer CU beschrieben <sup>[179]</sup>. Seibold et al. erkannten eine Korrelation zwischen hohen ANCA-Titern und einer hohen Erkrankungsaktivität bei der CU, für die PSC und den MC traf dies nicht zu <sup>[181]</sup>. Deskriptiv waren innerhalb der Gruppe der CU- und CI-Erkrankten erhöhte ANCA-Titer (BPI, Antilactoferrin) nachweisbar, bei MC ergab sich kein erhöhter Titer-Nachweis. Erhöhte ANCA-Spiegel fanden sich aber auch während Remissionen und Pouchitiden. Es zeigte sich unter den erhobenen Auto-Antikörper-Mustern eine 67%-ige Übereinstimmung in den Krankheitsbildern CU und CI und eine 57%-ige zwischen den Diagnosen MC und Pouchitiden.

In der explorativen Antikörper-Testung wurden unter Ciclosporin und unter MMF, im Gegensatz zur Tacrolimus-Therapie, erhöhte ANCA-Titer nachgewiesen.

---

## 5.7. CED-Erkrankungsverlauf im Gruppenvergleich

### 5.7.1. Deskriptive Auswertung

Die deskriptive Analyse diente der übersichtlichen Darstellung und wurde aus diesem Grunde dem explorativen Ergebnisteil vorangestellt.

#### 5.7.1.1 Remissionen und Rezidive

Frühere Untersuchungen von Papatheodoridis et al. und Wörns et al. zeigten, dass Exacerbationen von CU-Erkrankungen oder de-novo-Erkrankungen unter posttransplantärer Immunsuppression mittels Calcineurin-Inhibitoren, intermittierender Azathioprin- und Steroid-Medikation möglich sind und teilweise sogar einen aggressiveren Verlauf als vor der Transplantation zeigen <sup>[183; 184]</sup>. Dagegen konnten Verdonk et al. durch die gezielte Kombination von Prednisolon, Azathioprin und Tacrolimus Entzündungsprozesse im Rahmen einer chronischen Immunsuppression reduzieren <sup>[220]</sup>. Äquivalente Therapiestrategien kamen in unserer Arbeit in der Immunsuppressivagruppe zum Einsatz.

Insgesamt war in den deskriptiven Analysen der prozentuale Anteil an Gesamt-Remissionen in der Immunsuppressivagruppe um 27% höher als in der Kontrollgruppe. Das direkte Verhältnis von Remissionen zu Rezidiven verringerte sich jeweils im Verlauf nach 5 und nach 16 Jahren unter Ciclosporin von 15 : 7 auf 13 : 9 zugunsten der Rezidive, das unter Tacrolimus-Therapie von 10 : 17 auf 13 : 16 zugunsten der Remissionen. Nur unter MMF verdoppelte sich die Anzahl der Remissionen bei gleichbleibender Rezidivanzahl, laut vorbenanntem Verhältnis von Remissionen zu Rezidiven konkret von 4 : 4 auf 10 : 4. Dabei fiel bei MMF nach 14,5 Jahren, im Gegensatz zu einer Ciclosporin- oder Tacrolimus-Therapie, eine am Mittelwert errechnete Dosisreduktion um die Hälfte auf.

---

### 5.7.1.2. Klinische Symptomatik, Fragebogen der Immunsuppressivapatienten

Es kam in der Immunsuppressivagruppe bei CU- und MC-Erkrankten zu einer Abnahme der Diarrhoe-Symptomatik, der Blut- und Schleimbeimengungen, sowie einer Regredienz von Schmerzen, Fieber und Erbrechen. In der Kontrollgruppe stieg die Prävalenz von Diarrhoe um 20%. Normale Stuhlfrequenzen waren innerhalb der Immunsuppressivagruppe im Vergleich zu den Kontrollen doppelt so oft zu beobachten, in den Kontrollen kam es zweimal so häufig zu 10 oder mehr Stühlen pro Tag.

Chronische Schmerzzustände konnten nur in der Immunsuppressivagruppe durchbrochen werden. So waren Tenesmen in 12% seltener und permanente Schmerzen in 27% weniger häufig als unter den Kontrollpatienten. Die Lebensqualität wurde von den Immunsuppressivapatienten im Vergleich zu den Kontrollen um 20% häufiger mit gut bis sehr gut bewertet.

Den Patienten der Immunsuppressivagruppe wurde Gelegenheit zur Selbsteinschätzung ihres CED-Krankheitsverlaufes anhand eines standardisierten Fragebogens gegeben. Hierdurch konnte eruiert werden, dass zum Transplantationszeitpunkt unter der intensiveren Immunsuppression die Aktivität der Erkrankung in Häufigkeit und Symptomschwere gering war. 88% der Immunsuppressivapatienten berichteten über eine niedrige oder keine CED-Aktivität zum Transplantationszeitpunkt. Ein Jahr nach der Lebertransplantation stellten sich die CED-Symptome überwiegend erneut ein, erschienen den Patienten aber geringer ausgeprägt. Hauptmedikamente im akuten Schub blieben Steroide und Aminosalicylate. Zu einer Progredienz an CED-Symptomen nach Lebertransplantation kam es nur bei den CI-Patienten. Dabei standen steigende Stuhlfrequenzen im Vordergrund.

Eine generell veränderte CED-Aktivität erfuhren 80% der CU-Patienten und alle MC-Patienten. Im Gegensatz zu Verdonk et al., welche eine zunehmende CED-Intensität nach Lebertransplantation mit bis zu 60% beschrieben, gaben im Einzelnen 27% der Patienten an, dass Häufigkeit und Schweregrad der CED-Beschwerden nach der Transplantation Regredienz zeigten und nur 9% der Befragten beschrieben eine progrediente Symptomatik<sup>[185]</sup>. 18% der Patienten berichteten über eine völlige Symptombefreiheit nach Lebertransplantation und über einen Rückgang der Schubfrequenz um die Hälfte.



## 5.7.2. Explorative Auswertung

### 5.7.2.1. Remissionen und Rezidive

Die Arbeitsgruppe von Etchevers et al. vermuteten einen zu späten Einsatz von Immunsuppressiva bei CED, und begründeten dies mit einer ausbleibenden Abnahme an chirurgischen Interventionen bei CED trotz guter Erfolge mit immunsuppressiven Therapiestrategien <sup>[221]</sup>.

Zur Rezidiv-Reduktion bei CED empfehlen demzufolge Befürworter der Immunsuppression wie Ljung et al. einen frühzeitigen Einsatz mit immunmodulierenden oder -suppressiven Substanzen <sup>[80; 81]</sup>. Dagegen verweisen Kritiker wie Cornelius auf zellschädigende Effekte unter Immunsuppression und üben Bedenken ob des sinnvollen Ansatzes einer Therapie mit einem im Ergebnis geschädigten und zu entscheidenden Abwehrreaktionen unfähigen Immunsystem <sup>[77]</sup>.

Unsere Resultate ergaben in der Längsschnittanalyse in der Immunsuppressivagruppe nach 5 Jahren bei 20 von 41 Patienten (49%) eine stabile Remission, in der Kontrollgruppe bei 13 von 42 Patienten (31%). Nach 14,5 Jahren waren 22 von 41 (54%) der Immunsuppressivapatienten versus 14 von 42 (33%) der Kontrollpatienten dauerhaft in Remission.

Remissionen traten während kurzzeitiger (bis 6 Monate) Anwendung unter allen Immunsuppressiva auf, ein Remissionserhalt nach langjähriger (7 Monate bis 14,5 Jahre) Therapie jedoch nur im Zusammenhang mit MMF. Ähnliche Therapieerfolge unter langjähriger MMF-Immunsuppression bei refraktärer CU und MC sind vorbeschrieben bei Palaniappan et al. <sup>[204]</sup>.

Arbeitsgruppen um Wenzel et al. und Neurath et al. bestätigen MMF zwar eine therapeutische Effizienz unter Kurzzeittherapie bei MC, aber keinen Remissionserhalt bei MC <sup>[99; 222]</sup>.

Gleichermaßen traten in unserer Arbeit MC-Rezidive unter Langzeittherapie auf. Zusätzlich wurden MC-Rezidive von uns aber auch in der kurzzeitigen MMF-Anwendung, ähnlich den Ergebnissen von Fellermann et al. und Hassard et al. nachgewiesen <sup>[223; 224]</sup>. Eine langjährige MMF-Medikation stand im Zusammenhang mit Pouchitiden.

Während einer kurzzeitigen Ciclosporin-Therapie konnten Winter et al. und Lichtiger et al. bereits 1993/1994 bei kleinen CU-Patientengruppen, äquivalent unserer Arbeit, Remissionsinduktionen beobachten <sup>[89; 90]</sup>. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen verweisen Literatur-Recherchen

---

von Shibolet et al. auch auf einen Remissionserhalt bei CU-Erkrankungen nach langjähriger Ciclosporin-Therapie <sup>[203]</sup>. Ciclosporin im Zusammenhang mit einer kurzzeitigen Therapie ergab, neben Remissionen, CU- und MC-Rezidive sowie Pouchitiden, unter Langzeittherapie nur CI-Rezidive.

Unter kurzzeitiger Tacrolimus-Therapie beobachteten wir CU- und CI-Rezidive, sowie Pouchitiden, unter Langzeittherapie keine Rezidiv-Ergebnisse, aber auch keine Remissionen. In Hinsicht auf fehlende Remissionen entsprechen wir nicht den Beobachtungen in Arbeiten von Tamaki et al. <sup>[224]</sup>. Auch in Tacrolimus-Vergleichsstudien von Fellermann et al. und Literaturanalysen von Baumgart et al. waren unter kurzzeitiger Therapie, bei Yamamoto et al. sogar unter langjähriger Therapie, Remissionen bei CU-Patienten nachweisbar <sup>[36; 205; 225]</sup>.

Für eine langjährige Tacrolimus-Anwendung errechneten wir ebenfalls keine Resultate und können somit nicht den stabilen Remissionsergebnissen aus unkontrollierten Arbeiten von Baumgart et al. bei CED und de Oca et al. bei MC entsprechen <sup>[35; 93; 209]</sup>.

In Literaturrecherchen von Prasad et al. wurde die Lebensqualität unter einer chronischen Immunsuppression durch Tacrolimus oder Ciclosporin als gleich bewertet <sup>[227]</sup>.

In unserer Arbeit bewerteten die Patienten ihre Lebensqualität unter Tacrolimus nur als durchschnittlich, entsprechend den Remissionen unter kurzzeitiger Ciclosporin-Medikation als gut, für MMF ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse. Aussagen zum Allgemeinbefinden unter langjähriger Dauergabe wurden nicht untersucht.

#### 5.7.2.2. Pathologische Befunde

Unter MMF war ein diskretes Befundmuster mit Schleimauflagerungen und Ödemen am terminalen Ileum, im Colon ascendens und im Colon sigmoideum, aber auch Stenosen im Colon descendens zu beobachten. Während einer Ciclosporin-Medikation traten diskrete Befunde wie Becherzellverlust und Ödeme an der Ileocoecalklappen-Region, im Colon transversum, ulzerierende Befunde im Rektosigmoid und Stenosen im terminalen Ileum auf. Unter Tacrolimus imponierte eine Befundcharakteristik ähnlich einer Linksseitenkolitis, vordergründig fielen dabei Blutungen, Erosionen und Ulzerationen im terminalen Ileum, im Colon sigmoideum und im Pouch auf. Rektum, Ileocoecalklappe, Colon ascendens bis descendens blieben unter Tacrolimus unauffällig.

---

Ileum und Sigma waren unter allen drei Immunsuppressiva befundbelegt. Pathologische Befunde wurden, nach initialer Aufgliederung der Verläufe in patienten-unabhängige Intervalle entsprechend dem Studiendesign, auf eine eventuelle Abhängigkeit zu entsprechenden immunsuppressiven Therapien getestet. Resultierend ergab sich aber bei einzelnen Signifikanzen kein interpretationswürdiges Muster. Innerhalb der Immunsuppressivagruppe war kein Zusammenhang zwischen lokaler Befundausprägung und kurzzeitiger immunsuppressiver Therapie, auch bei hierarchisch nach gestellter Chi-quadrat-Testung, analog in der Kontrollgruppe unter konventioneller Therapie, eruierbar war. Berücksichtigt werden müssen in den Befundausprägungen auch eine Dynamik der Befundpräferenzstellen, das Vorliegen einer GvHD des Darmes nach der Transplantation oder einfach ein unvollständiger Symptomenkomplex, der in toto nicht die Kriterien eines jeweils eindeutigen Diagnose-Bildes erfüllt. Hierfür spricht die Diskrepanz zwischen deutlicher Befundlage unter Ciclosporin-Therapie und einer als sehr gut beschriebenen Lebensqualität.

### 5.7.2.3. Klinische Symptomatik

Unter allen Immunsuppressiva traten, nach Testung in der explorativen Analytik, Hämatochezie, Tenesmen, sowie Meteorismus auf, unter MMF zusätzlich Übelkeit und Erbrechen. Die klinische Symptomatik während einer Tacrolimus-Therapie wurde vor allem durch Hämatochezie, Kolenschmerzen und Meteorismus bestimmt. Ciclosporin und Tacrolimus schienen einen Einfluss auf Stuhlkonsistenz und -frequenz zu haben.

Unter Ciclosporin-Therapie wurde die Lebensqualität generell als sehr gut, unter Tacrolimus dagegen als durchschnittlich bewertet. Keine Ergebnisse in Bezug auf das Befinden konnten für MMF analysiert werden.

### 5.7.2.4. Begleiterkrankungen und Nebenwirkungen

Während MMF traten signifikant dermatologische und pulmonologische Begleiterkrankungen auf, so dass die in der kontrollierten Therapiestudie von Neurath et al. proklamierten nebenwirkungsarmen Eigenschaften von MMF nicht bestätigt werden konnten<sup>[99]</sup>. Ebenso waren

---

Werte für Alkalische Phosphatase erhöht, im Gegensatz zu Ergebnissen von Kamphues et al. [228]. Allerdings konnten von uns vorbeschriebene gastrointestinale Nebenwirkungen ebenso wenig nachgewiesen werden wie das Auftreten extraintestinaler CED-Manifestationen [229].

Mit einer Ciclosporin-Therapie fielen ebenfalls dermatologische Begleiterkrankungen und hier auch Beeinträchtigungen des Bewegungsapparates auf. Damit finden sich unsere Ergebnisse zum einen im Konsens mit Resultaten aus Literaturrecherchen von Robert et al., verhalten sich zum anderen aber konträr mit einem von uns nicht beobachteten kardiovaskulären Nebenwirkungsprofil [230]. Ebenso wenig waren, entgegen Analysen von Rogler et al., gastrointestinale oder hepatotoxische Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Ciclosporin-Medikation signifikant [231].

In der von 2004 bis 2010 durchgeführten Symphonie Studie sind neben einem Anstieg an Infektionen während Ciclosporin-Medikation, in Bezug auf Tacrolimus eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Diabetes mellitus und einer Leukozytopenie beschrieben. Diese Aussagen stehen im Dissens zu unseren Untersuchungen, in welchen wir einen Zusammenhang nur zwischen einer Tacrolimus-Therapie und kardiovaskulären Erkrankungen beobachteten [216]. Dyslipoproteinämien als kardiovaskulärer Risikofaktor sind neben Ciclosporin oder MMF aber auch für Tacrolimus zB. bei Spagnoletti et al. vorbeschrieben [244].

Insgesamt wurden innerhalb unserer Studie Zusammenhänge zwischen Ciclosporin oder Azathioprin hinsichtlich einer Erhöhung der Thrombozytenzahl oder Tacrolimus mit einem Abfall der Thrombozyten errechnet. Thrombopenien unter Tacrolimus fanden bereits bei Hoegenauer et al. Erwähnung [95].

Ein Anstieg der Thrombozyten korrelierte mit Ciclosporin, Azathioprin und topischen Steroiden, ein Abfall der Thrombozyten mit einer Tacrolimus- oder MMF-Therapie. Die remissionserhaltende Immunsuppression mit Ciclosporin oder Azathioprin könnte eine positive Verstärkung durch den Anstieg der Thrombozytenzahl erhalten haben, denn Thrombozyten sorgen für eine erhöhte Zytokinausschüttung mit nachfolgendem Anstieg der IL-1-Produktion und triggern somit den eigenen Wachstumsreiz. Zudem wird der antiinflammatorische Wirkmechanismus der Thrombozyten über die Freisetzung saurer Hydrolasen aus den Lysosomen bevorzugt im sauren Entzündungsmilieu vermittelt.

---

6 Patienten, davon 4 CU- und 2 MC-Erkrankte, entwickelten in unserer Arbeit unter Ciclosporin oder Tacrolimus, nicht unter MMF-Medikation, eine chronische Niereninsuffizienz, dagegen keiner der Kontrollgruppenpatienten.

## 5.8. Komplikationen im CED-Erkrankungsverlauf

### 5.8.1. Fisteln, Stenosen, andere

Obwohl Fisteln und Stenosen eigentlich MC-typische Komplikationen sind, fanden sich in beiden Gruppen unter allen CED-Entitäten nach 29 Intervallen 12 derartige Komplikationen in der Immunsuppressivagruppe versus 21 in der Kontrollgruppe.

Unmittelbar nach der Transplantation wurden in der Immunsuppressivagruppe bei MC-Erkrankten weder Fisteln noch Stenosen, und bei CU-Patienten nur vereinzelt Stenosen nachgewiesen. Im Median traten diese Komplikationen erst 7,5 Jahre nach der Transplantation auf. González-Lama et al. und Sandborn et al. diskutierten bereits eine Effektivität von Tacrolimus bei fistelnden MC-Erkrankungen<sup>[96; 233]</sup>.

Das Verhältnis von Stenosen in der Immunsuppressivagruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe lag bei MC-Patienten bei 1 : 8, das von Fisteln bei 2 : 3. Somit waren mehr MC-Erkrankungen vom stenosierenden Typ in der Kontrollgruppe präsent. Fistelungen bei CU-Patienten waren in der Immunsuppressivagruppe im Gegensatz zu den Kontrollen (2 Patienten) nicht vorhanden.

Eine toxische Kolondilatation oder eine freie Perforation waren im Verlauf in keiner Gruppe aufgetreten.

### 5.8.2. Pouchitis

Postoperative Komplikationen nach ileoanaler Pouchanlage bei CU-Patienten sind als häufig vorkommend von Ferrante et al. beschrieben<sup>[188]</sup>.

Unter kurzzeitiger Therapie mit Aminosalicylaten, Antibiotika, oder systemischen Steroiden waren in der Kontrollgruppe, unter Ciclosporin oder Tacrolimus in der Immunsuppressivagruppe Pouchitiden zu diagnostizieren. Unter kurzzeitiger MMF-Medikation sowie unter topischen Steroiden wurde keine Pouchitis beobachtet. Pouchitiden waren im Verlauf jeweils nach lang-

---

jähriger Therapie unter MMF und in der Kontrollgruppe unter Budesonid zu beobachten. Im Gegensatz dazu sind Remissionen bei Pouchitiden unter kurzzeitiger Budesonid-Therapie bei Cabriada et al. beschrieben <sup>[234]</sup>.

MMF scheint bei Nichtvorhandensein einer Pouchitis unter kurzzeitiger Therapie im Gegensatz zum signifikanten Nachweis unter langjähriger Gabe, einen ungünstigen oder keinen Einfluss auf Pouchitiden bei Daueranwendung zu besitzen. Dagegen hebt de Oca die Effizienz von Tacrolimus zur Remission bei Pouchitiden speziell unter Langzeittherapie hervor <sup>[93]</sup>.

Die Befundmorphologie war geprägt von Erosionen und Blutungen und erschien in der Kontrollgruppe besonders auffällig.

### 5.8.3. Operationen

Beschrieben sind bei Actis et al. Senkungen der Kolektomieraten unter Azathioprin und Nguyen et al. beobachteten eine Reduktion von Kolektomien während Ciclosporin-Medikation bei CU <sup>[206; 207]</sup>. Die Rückfallhäufigkeit nach chirurgischer Intervention unter anti-inflammatorischer CED-Therapie ist in früheren Arbeiten mit 40% beschrieben, bei einem MC wird nach 10 Jahren Krankheitsdauer von einer 90%-igen Operationsindikation ausgegangen <sup>[10]</sup>. Bei 11 MC-Erkrankten aus der Kontrollgruppe war 22-mal ein operativer Eingriff notwendig, was einem Wert von 200% entspricht. Im Gegensatz dazu lag bei den 6 MC-Erkrankten in der Immunsuppressivgruppe der prozentuale Anteil an Operationen nur bei 33%.

Das Verhältnis von Voroperationen zu Operationen im Beobachtungsverlauf lag in der Immunsuppressivgruppe bei insgesamt 6 MC-Patienten bei 1 : 2, und in der Kontrollgruppe bei 11 MC-Patienten bei 5 : 22.

Dabei betrug die mittlere Zeit von der Erstdiagnose der MC-Erkrankung bis zur Vorstellung in den Spezial-Sprechstunden (Transplantation oder Gastroenterologie) in beiden Gruppen im Median 7,5 Jahre. Die MC-Patienten der Kontrollgruppe waren allerdings im Durchschnitt 8 Jahre älter als die MC-Patienten der Immunsuppressivgruppe, anzunehmen war daher ein zeitlich fortgeschrittener Erkrankungsverlauf der MC-Patienten in der Kontrollgruppe als jener der MC-Patienten in der Immunsuppressivgruppe. Ohne Immunsuppression kam es zu einem deutlichen Anstieg an chirurgischen Interventionen unter den MC-Kontrollpatienten, dagegen mussten die MC-Patienten der Immunsuppressivgruppe am seltensten operiert werden. Von den

---

CU-Erkrankten in den Kontrollen benötigten 11 von 29 Patienten (38%) einen chirurgischen Eingriff, in der Immunsuppressivagruppe waren es 15 von 30 Patienten (50%).

Das Verhältnis bei den CU-Patienten bezüglich Voroperation im Gruppenvergleich (Immunsuppressivagruppe versus Kontrollgruppe) lag bei 6 : 4 und bezüglich Operationen im Verlauf bei 15 : 11. Dabei betrug die mittlere Zeit von der Erstdiagnose der CU-Erkrankung bis zur Vorstellung in der Sprechstunde, analog dem Studienbeginn in der Immunsuppressiva-gruppe, 10,8 Jahre, in der Kontrollgruppe 6,7 Jahre.

Das Verhältnis Immunsuppressivagruppe versus Kontrollgruppe bezüglich Operationen im Beobachtungszeitraum bei den CI-Erkrankten von 2 : 0 ist durch die Patientenzahlen  $N = 5$  (Immunsuppressivagruppe) und  $N = 2$  (Kontrollgruppe) bedingt interpretationsfähig. Zudem waren CI-Patienten nicht voroperiert.

Unter den CU-Patienten kam es im Verlauf in beiden Gruppen zu jeweils 3 Kolektomien, unter den MC-Patienten erfolgten keine Kolektomien in der Immunsuppressivagruppe, dafür 4 in der Kontrollgruppe. Ileumteilresektionen/Ileocecalresektionen wurden 3-mal in der Immunsuppressivagruppe (2 CU- und 1 MC-Patient) und 9-mal in der Kontrollgruppe (nur MC-Patienten) durchgeführt. Während der Verlaufsbeobachtung kam es insgesamt in der Immunsuppressivagruppe zu 3 Kolektomien und in der Kontrollgruppe zu 7 Kolektomien. Vor Studienbeginn waren 6 Patienten in der Immunsuppressiva- und 5 in der Kontrollgruppe kolektomiert worden. Demzufolge hatte in den observierten CED-Verläufen die Kolektomierate unter den mit Langzeit-Immunsuppressiva therapierten Patienten abgenommen und die in der Kontrollgruppe geringgradig zugenommen.

#### 5.8.4. Karzinome

Arichi et al. diskutieren erhöhte Karzinom-Inzidenzen unter Tacrolimus-Langzeitimmunsuppression nach 25 Jahren, wohingegen Masunage et al. unter Tacrolimus, Azathioprin und während Ciclosporin-Medikation nach genau dieser Zeit kein erhöhtes Malignomrisiko bei CED-Patienten beobachten konnten <sup>[208; 209]</sup>. Eingeschlossen in die Immunsuppressivagruppe waren 34 PSC-Patienten. Bei 2 dieser Patienten entwickelte sich ein Cholangiocelluläres Karzinom (CCC). Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 6% und liegt damit bei suffizienter Immunsup-

---

pression im unteren Inzidenzbereich - 10% nach 10 Jahren - für ein CCC bei PSC <sup>[235]</sup>. Ein CU-Patient aus der Kontrollgruppe mit neu aufgetretenem CCC verstarb bei rascher Progredienz. Ebenso verstarben 2 CU-Immunsuppressiva-Patienten an einem CCC. Insgesamt kam es bei 8 Patienten in der Immunsuppressivagruppe und 4 Patienten in der Kontrollgruppe zu einer Neoplasie. Von den neoplastischen Erkrankungen in der Immunsuppressivagruppe waren 5 Karzinome (4 CU-, 1 MC-Erkrankter) und 3 hämatologische Erkrankungen (2 MC-Patienten, 1 CU-Patient), in der Kontrollgruppe 4 Karzinome (CU-Patienten). Die Neoplasierate der Immunsuppressivagruppe lag bei 19,5%, in der Kontrollgruppe bei 9,5%. Die allgemeine Karzinomrate in der Immunsuppressivagruppe unterschied sich von der Neoplasierate und betrug 12,2%. Einem erhöhtem Karzinom-Risiko unter posttransplantärer Immunsuppression bei PSC im Rahmen einer CU-Progredienz (12,2%), wie bei Vera et. al beschrieben (14% nach 5 Jahren und 17% nach 10 Jahren), bei jeweils 4 betroffenen CU-Patienten in beiden Gruppen (9,7% für die Immunsuppressivagruppe versus 9,5% für die Kontrollgruppe) kann nicht zugestimmt werden. <sup>[172]</sup>

Progress zeigten 3 Karzinom-Erkrankungen in der Immunsuppressivagruppe und 2 in der Kontrollgruppe, was ebenso gegen eine deutlich höhere posttransplantäre Karzinom-Quote spricht. Hämatologische Erkrankungen traten allerdings unter konventioneller antientzündlicher Therapie nicht auf. Unter den MC-Patienten, alle entstammten der Immunsuppressivagruppe, kam es zu 2 hämatologischen Erkrankungen und 1 Karzinom. Da allerdings, wie Eingangs erwähnt, das prädisponierende Risiko für eine maligne Entartung, speziell kolorektaler Karzinome, beim MC erst im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium nach etwa 15-20 Jahren entsteht, stellt diese Arbeit mit einer Gesamt-Beobachtung von 14,5 Jahren ein unteres zeitliches Limit dar <sup>[26]</sup>.

Von einem erhöhten Risiko speziell für kolorektale Karzinome unter Immunsuppression bei CED mit jeweils einem Fall in beiden Gruppen, von insgesamt 83 Patienten, war ebenfalls nicht auszugehen. Wobei die 3 Patienten, welche im Verlauf kolektomiert oder teilkolektomiert wurden, ergänzend erwähnt werden müssen, da bei diesen Patienten eine Tumorgenese nicht auszuschließen gewesen wäre.

Loftus et al. beschrieben eine allgemeine 15% Inzidenz für eine kolorektale Dysplasie nach Lebertransplantation bei CU-Patienten und speziell eine 5% Inzidenz für ein kolorektales Karzi-



---

nom bis 8 Jahre nach Lebertransplantation unter Patienten mit intaktem Kolon, zum Vergleich, in unserer Arbeit entwickelte 1 Immunsuppressiva-Patient ein kolorektales Karzinom (2,4%), was einer geringeren Inzidenz in unserer Studien bei einem Gesamtzeitraum von 14,5 Jahren entspricht <sup>[243]</sup>.

Letztendlich war die Überlebenszeit bei malignen Erkrankungen unter den Immunsuppressivapatienten im Vergleich zu den Kontrollpatienten aber kürzer. 2 von 8 Patienten verstarben im ersten Jahr nach der Transplantation an den malignen Neoplasien, ein Patient verstarb zusätzlich aufgrund eines Multiorganversagens nach der Lebertansplantation. In der Kontrollgruppe verstarben die 2 Patienten, auch bei malignen Neoplasien, erst in einem Zeitraum von 3 Jahren nach Erstkontakt in der Sprechstunde. Es kann demzufolge eine raschere Progredienz aufgrund der forcierten Immunsuppression angenommen werden.

Ob der regelmäßige Aminosalicylat-Gebrauch, der wie bei van Staa et al. und Tang et al. postuliert, welcher in unserer Arbeit absolut mit 238 Intervallen in der Immunsuppressivagruppe und 569 Intervallen in der Kontrollgruppe lag, mit der Reduktion von kolorektalen Karzinomen assoziiert ist, ließ sich hier nicht erklären <sup>[210; 236]</sup>.

Da die Colitis-assoziierte Karzinom mortalität durch eine endoskopische Überwachung gesenkt werden kann, sind regelmäßige Stufenbiopsien angezeigt, allerdings sind diese bei klinisch diagnostizierter Remission allein zum Beweis der Remission überflüssig und haben ihre Berechtigung einzig in der Karzinomfrüherkennung.

Higgins et al. beschrieben bereits eine deutliche Korrelation von Symptomatik und Endoskopie-Ergebnissen bei CU <sup>[173]</sup>. Gleichermaßen wie für die CU werden für MC-Patienten aufgrund eines erhöhten Neoplasie-Risikos Screening-Koloskopien empfohlen <sup>[59]</sup>. Bei einer Sensitivität für die Endoskopie von 98% gegenüber 48% für den Kontrasteinlauf und 59% für die virtuelle Koloskopie sind keine wirklichen Diagnostik-Alternativen vorhanden <sup>[60; 61; 173]</sup>.

Eine empfohlene regelmäßige koloskopische Untersuchung wurde seltener als alle 3 Jahre jeweils in beiden Gruppen von der Hälfte der CU-Patienten, von 66% der MC-Patienten aus der Immunsuppressivagruppe und 91% aus der Kontrollgruppe, sowie von 60% der CI-Patienten aus der Immunsuppressivagruppe in Anspruch genommen. Nach den individuellen Beweggründen wurden die Patienten nicht befragt.

### 5.9. Vergleich mit Biologicals

Selektive Immunsuppressiva wie Antikörper-Therapiestrategien imponieren durch einen hohen Kostenfaktor und sind in Bezug auf die Dosierung aufgrund fehlender Serum-Spiegelkontrollen schlechter steuerbar als die Calcineurin-Inhibitoren, zudem ist die Nebenwirkungsrate schwerer kalkulierbar. Die Calcineurin-Inhibitoren erfordern zwar einen genauen Applikations-Zeitpunkt und ein engmaschiges Monitoring, die Nebenwirkungen sind aber beschrieben und dadurch kontrollierbar. Dagegen beinhaltet eine Zytokinblockade mit monoklonalen Antikörpern (z.B. Anti-TNF- $\alpha$ ) in der Langzeitbehandlung ein hohes Nebenwirkungsprofil mit einem signifikant hohen Risiko für schwere Infektionen und lymphoproliferative Erkrankungen, sowie eine mögliche Reaktivierung einer latenten Tuberkulose <sup>[110; 112; 102; 237]</sup>.

TNF- $\alpha$ -Blocker sind, wie von Hoffmann et al. beschrieben, zwar effektiv bei fistelnden Komplikationen im Rahmen eines MC, aber weniger wirksam bei therapierefraktären chronischen Verläufen <sup>[238]</sup>.

In der Literatur sind Remissionen unter Infliximab beschrieben, eine anhaltende CU- oder MC-Rezidivprophylaxe oder eine statistisch signifikante Senkung der Kolektomieate bei CU-Erkrankungen konnte nach Ergebnissen von Willert et al., Aratari et al. und Targin et al. aber nicht erreicht werden <sup>[200; 201; 202]</sup>. Eine kürzlich veröffentlichte Multicenter-Studie verglich an MC-Patienten Infliximab und Azathioprin in therapeutischen Mono- und Kombinationsmodellen über 50 Wochen. Resultierend ergab sich, dass Infliximab singularär oder kombiniert mit Azathioprin in Bezug auf eine steroidfreie Remission hinsichtlich Remissionsinduktion und –erhalt überlegen war <sup>[239]</sup>. Dagegen blieben in unserer Arbeit in der Kontrollgruppe 2 Therapie-Versuche bei stenotisch bedingter Ileussyptomatik mit Infliximab erfolglos und konnten eine chirurgische Intervention nicht verhindern.

Als weitere Therapievariante steht IFN- $\alpha$  zur Verfügung. Dazu wurden in Pilotstudien hohe Remissionsraten bei Patienten mit aktiver CU erzielt, nachfolgende placebokontrollierte Arbeiten konnten diese Ergebnisse allerdings nicht bestätigen <sup>[120]</sup>. In der Literatur sind bei Nikolaus et al. zudem Fälle mit neu aufgetretener CED unter INF- $\alpha$ -Therapie beschrieben <sup>[125]</sup>.

Von anderen Therapiekonzepten wie z.B. Immunsystemstimulation durch Zytokine, z.B. Sargramostin, sind die Daten zu vorläufig, um daraus Empfehlungen ableiten zu können <sup>[130]</sup>.

---

### 5.10. Schlussfolgerung

Unter kurzzeitiger Gabe von Aminosalicylaten oder Budesonid konnten wir in keiner Gruppe eine Remission beobachten. Für den gleichen Therapiezeitraum waren dagegen durch systemische Steroide in beiden Patientengruppen Remissionsinduktionen möglich, durch Hydrokortison war dies nur für die Kontrollgruppe nachweisbar. Dauerhafte Remissionen wurden nicht erreicht.

Im Verlauf lag der Steroid-Verbrauch in der Immunsuppressivagruppe, bedingt durch die posttransplantäre Frühphase, deutlich über dem in der Kontrollgruppe. Insgesamt ist, bei erheblichem Nebenwirkungsprofil ohne Möglichkeit eines effizienten Monitoring, eine ausreichend-hochdosierte Steroid-CED-Medikation keine dauerhafte Therapieoption.

Für eine kurzzeitige Azathioprin-Therapie waren selbst keine Remissionen nachweisbar, jedoch konnte unter langfristiger Anwendung ein stabiler Remissionserhalt in beiden Gruppen beobachtet werden. Dabei war die Anwendung von Azathioprin in der Immunsuppressivagruppe aufgrund der posttransplantären Immunsuppression höher frequent als in der Kontrollgruppe.

Unter allen Immunsuppressiva wurden Remissionen in der Immunsuppressivagruppe mittels kurzfristiger Anwendung erzielt, aber eine dauerhafte Remission trat nur unter langjähriger Gabe von MMF auf. Als Rezidive bleiben unter MMF in der Langzeitbetrachtung MC-Erkrankungen, auch nach kurzzeitiger Therapie, und Pouchitiden nachweisbar.

Der Vorteil der Effektivität von MMF gegenüber Ciclosporin und Tacrolimus, einschließlich Azathioprin, könnte in der deutlicheren B-Lymphozytenhemmung durch Apoptose und der dadurch resultierenden effektiven Hemmung der Immunglobulin-Produktion liegen <sup>[240; 241; 242]</sup>.

Im Zusammenhang mit MMF waren pulmonologische, während Tacrolimus kardiovaskuläre Nebenwirkungen, mit Ciclosporin dermatologische und den Bewegungsapparat betreffende Begleiterkrankungen zu beobachten. Kardiovaskuläre Erkrankungen waren unter Ciclosporin nicht aufgetreten. 6 von 41 Immunsuppressivagruppen-Patienten entwickelten unter Tacrolimus oder Ciclosporin eine chronische Niereninsuffizienz.

Im Falle von Rezidiven war die Immunsuppression der konservativen antiphlogistischen Therapie der Kontrollgruppe gemessen an Begleiterkrankungen und Neben-Wirkungsprofil zumindest nicht unterlegen. Die Lebensqualität war trotz chronifizierter Erkrankung während Ciclosporin-Medikation, im Vergleich zu Tacrolimus, sehr gut.

---

Begünstigt durch hohe Immunsuppressiva-Dosierungen direkt nach der Transplantation kam es zu einer regredienten Klinik und CED-Erkrankungsaktivität, mit teilweise sogar völliger Symptombefreiheit im weiteren Verlauf. Eine Progredienz der CED-Symptome nach Lebertransplantation konnte ausschließlich bei den CI-Patienten beobachtet werden, so beklagten post-Ltx 4 Patienten bei prä-Ltx 1 Patient über eine erhöhte Defäkationsfrequenz und ebenso 4 Patienten bei zuvor keinem Patienten erstmals eine Diarrhoe.

Zwar traten bei MC-Patienten Fistelungen in beiden Gruppen anteilig gleich selten auf, Komplikationen wie Stenosen aber mit deutlich höherem Anteil in der Kontrollgruppe.

Ohne Immunsuppression kam es zu einem Anstieg an notwendigen chirurgischen Interventionen unter den MC-Patienten in der Kontrollgruppe, auf die auch der Hauptteil der Operationen entfiel. 4 der 7 kolektomierten Patienten der Kontrollgruppe waren MC-Erkrankte, die Zahl der CU-Kolektomierten blieb in beiden Gruppen mit jeweils 3 Patienten vor und nach Ltx gleich. In den observierten CED-Verläufen betrug somit die Anzahl der kolektomierten Patienten in der Immunsuppressivgruppe 3 (7%), in der Kontrollgruppe 4 (17%) und verringerte sich im Vergleich zum Zeitraum vor der Lebertransplantation von 6 auf 3 Patienten, wobei die Anzahl in der Kontrollgruppe nach Beobachtungsbeginn weiter bis auf 12 Patienten (5 Voroperationen und 7 im Beobachtungsverlauf) anstieg. Demzufolge hatte in den observierten CED-Verläufen die Kolektomierate unter den mit Langzeit-Immunsuppressiva therapierten Patienten abgenommen und die in der Kontrollgruppe geringgradig zugenommen.

Mit einer Inzidenz für ein kolorektales Karzinom bei CU-Patienten nach Lebertransplantation aufgrund von PSC von 2,4% für die Immunsuppressivgruppe bei einer Beobachtungszeit von 14,5 Jahren lagen unsere Ergebnisse damit unter einer vorher beschriebenen Inzidenz von 5% für einen Zeitraum von 8 Jahren.

Letztendlich war die statistische Überlebenszeit bei Auftreten von malignen Erkrankungen unter den Immunsuppressiva-Patienten im Vergleich zu den Kontrollpatienten aufgrund einer rascheren Progredienz allerdings kürzer.

Die 6 Re-Transplantationen waren ausschließlich einem Transplantatversagen verschuldet und nicht bedingt durch eine erneute PSC-Erkrankung unter dem Immunsuppressions-Protokoll. Insgesamt stellt die Zuordnung von CED-Patienten zu einer frühzeitigen und chronischen immunmodulierenden oder immunsuppressiven Therapie eine Option dar, Rezidive und progrediente

---

Verläufe einzugrenzen. Die immunsuppressiven Dosierungen aus der Transplantationsmedizin lassen sich sicherlich nicht ohne Weiteres auf CED-Therapien übernehmen. Der Vorteil der chronischen Immunsuppression gegenüber anderen Therapieoptionen, wie etwa einer Antikörper-Therapie, bietet bei effizientem Medikamenten-Monitoring eine sichere Serum-Wirkstoffkontrolle und zudem kostengünstigere und nebenwirkungs-bekanntere, die Patienten-Compliance (-Adherence) fördernde Therapieeffizienz.

Bei Beobachtungseinheiten von bis zu 14,5 Jahren konnten wir für die Patienten der Immunsuppressivagruppe einen Vorteil gegenüber den Kontrollgruppen-Patienten in Bezug auf die Ergebnisse für einen Remissionserhalt erkennen, wobei sich im Zusammenhang mit dem Immunsuppressivum Mycophenolsäure stabile Remissionen errechnen ließen.

---

## 6. Literaturverzeichnis

1. Crohn BB, Ginzberg LE, Oppenh. GD: Regional Ileitis. JAMA 1932; 10, 99: 1323-29
2. <http://groups.msn.com/CrohnsDiseaseintheUk/historyofibd.msnw>
3. <http://groups.msn.com/CrohnsDiseaseintheUK/geneticinfo.msnw>
4. Bauer J, <http://journalmed.de/012001/brennpunkt2.htm>
5. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology*, 2003 Jun; 124 (7): 1767
6. Meinzer U, Hugot JP. NOD2 and Crohn`s disease: many connected highways. *Lancet* 2005 May 21-27; 365 (9473):1752-54
7. Achkar JP, Dassopoulos T, Silverberg MS. Phenotypestratified genetic linkage study demonstrates that IBD2 is an extensive ulcerative colitis locus. *Am J Gastroenterol* 2006, Mar; 101 (3): 572-80
8. Costello CM, Mah N, Hasler R. Dissection of the ibd transcription using genomewide cDNA microarrays. *PloS Med.* 2005 Aug 23; 2 (8): 199
9. Dirks E, Falk Pharma GmbH, 2005, Poster CU/MC, Overlap-Syndrom-CU/MC (<http://www.drpharmade.de>)
10. Stein M. Morbus Crohn durch Mykobakterien. *Eu.L.E.n-Spiegel* 2003, 4 (9): pp16-18
11. Naser SA, Ghobrial G, Romero C. Culture of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis from the blood of Patients with Crohn`s disease. *Lancet* 2004; 364: 1039
12. Selby WS. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis bacteraemia in patients with inflammatory bowel disease. *Lancet* 2004 Sep 18-24; 364 (9439)1013-14
13. Stange EF. Probiotika, Präbiotika, Symbiotika. *Deutsches Ärzteblatt* 2005, 102, 752-759
14. Ohkusa T, Nomura T, Terai T. Effectiveness of antibiotic combination therapy in patients with active ucerative colitis: a randomized, controlled pilot trial with long-term follow-up. *Scand J Gastroentrol.* 2005 Nov; 40 (11): 1334-42
15. Fellermann K, Wehkamp J, Herrlinger KR. Crohn`s disease: a defensin deficiency syndrome? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 627-634
16. Neurath MF, Schurmann G. immunopathogenesis of ibd. *Der Chirurg* 2000; 71 (1): 30-40

- 
17. Wittig BM, Duchmann R, Stallmach A. Modulation of cytokines in chronic ibd; *Internist* 2001, 42; 47-54
  18. Mankertz J, Hillenbrand B, Tavalali S. Expression from the human occludin promoter is affected by tumor necrosis factor alpha and interferon gamma. *J Cell Sci* 2000, 113 (11), 2085-90
  19. Gründemann D, Harlfinger S, Golz S. Discovery of the ergothioneine transporter, *PNAS*, 2005, 4, vol.102, no.14, pp. 5256-61
  20. Janeway CA, Travers P, Walport M, Sholmchik M. *Immunologie: 5. Auflage* 2002
  21. [http://www.hauss.de/~upload/pages/Neue\\_Seite\\_4445\\_6\\_29.asp](http://www.hauss.de/~upload/pages/Neue_Seite_4445_6_29.asp)
  22. Wehkamp J, Fellermann K, Herrlinger KR. Mechanisms of disease: defensins in gastrointestinal diseases; *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005 Sep; 2 (9): 406-415
  23. Wolff HP, Weihrauch TR. *Internistische Therapie*. p539; 15. Auflage. 2004-5
  24. Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis; *Am J Gastroenterol* 2001, 96: 2113-16
  25. Hahn JM. *Innere Medizin*. 1997, S. 340
  26. Hope RA, Longmore JM. *Oxford handbook of clinical medicine*, third and fourth edition, p. 514-516
  27. [www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/11/iverd009.htm](http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/11/iverd009.htm)
  28. Tiainen J, Matikainen M. Health-related quality of life after ileal J-pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis: long term results. *Scand. J Gastroenterol* 1999 Jun; 34 (6): 601-605
  29. Behrens R, Buderus S, Keller KM. *Morbus Crohn und Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen*, 2001, p. 43, 45
  30. Knoflach P, Petritsch W. oder: [http://oeggh.at/konsensus\\_colitisulcer.htm](http://oeggh.at/konsensus_colitisulcer.htm)
  31. Zeitz M, Hoffmann J, *der kassenarzt*, 2005, 22, pp 28-29
  32. Mantzaris GJ, Jatzis A, Kontogiannis P. Intravenous tobramycin and metronidazole as an adjunct to corticosteroids in acute severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 43-46
  33. Dickinson RJ, O'Connor HJ, Pinder I. Double blind controlled trial of oral vancomycin as adjunctive treatment in acute exacerbations idiopathic colitis. *Gut* 1985; 26: 1380-84

- 
34. Mantzaris GJ, Petraki K, Archavlis E. A prospective randomized controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 971-974
  35. Baumgart DC, Wiedemann B, Dignass AU. Rescue therapy with tacrolimus is effective in patients with severe and refractory ibd. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1273-81
  36. Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR. Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506), *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 317-324
  37. Dignass AU, Herrlinger K, Schölmerich J. Chronisch aktiver verlauf der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, *Gastroenterol* 2004; 42: 1012-16
  38. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of ibd: a 30 year review. *Gut* 2002; 50: 485-489
  39. Pearson DC, May GR, Fick G. Azathioprine for maintaining remission of Crohn`s disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2
  40. Sauer P, <http://aerztezeitung.de/docs/2000/10/24/190a1101.asp>
  41. Classen M, Hansen WE. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, *Innere Medizin* 1994, p.611
  42. Raj V, Lichtenstein DR. Hepatobiliary manifestations of ibd *Gastroenterol; Clin North Am* 1999; Jun; 28 (2): 492-513
  43. Caspary LF. Klinik der Darmkrankheit, Diagnostik, Therapie. 1999, p630
  44. Saarinen S, Olerup O, Broome U. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with psc. *Am J Gastroenterol.* 2000, 11; 95: 3024-26
  45. Wiesner RH. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: timing, outcome, impact of ibd and recurrence of disease. *Clinical Gastroenterol.* 2001 Aug; 15 (4): 667-680
  46. Stein J, Dignass A. Chronisch entzündliche Darmerkrankung, Springer 2001, p154,168
  47. falk symposium 146. darm-leber-wechselwirkungen: experimentelle und klinische Konzepte. 2005
  48. Meier EMM. Handbuch - Rheumatoide Arthritis. Sweden Diagnostics, 2005 pp34, 99, 100
  49. Herrlinger K, Noftz MK, Fellermann K. Minimal renal dysfunction in ibd is related to disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2001 Mar; 15: 363-369
  50. Fraser JS, Müller AF, Smith DJ. renal tubular injury is present in acute ibd prior to the introduction of drug therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001, 15: 1131-37



- 
51. Kruis W, Schreiber S. Remissionserhaltung bei CU, Gastroenterol; 2004; 42: 1017-20
  52. Adler G, Herbay A, Sterlinger M. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa. Springer Berlin 1993
  53. Poupon R, Chazouilleres O, Poupon RE. Chronic cholestatic diseases, J Hepatol 2000, 32: 129-140
  54. Broomé U, Löfberg R, Veress B. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. Hepatology 1995 Nov; 22 (5): 1404-8
  55. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliwer E. Cancer risk in patients with ibd. A population based study; CANCER 2001, 91: 854-862
  56. Hartmann F. CU-Die Karzinomgefahr bedenken. MMW-Fortschr. Med 2001 (Jg. 143), pp7-8
  57. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The true risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut. 2001 Apr; 48 (4): 526-535
  58. Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CB. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. Gastroenterol 1994; 107: 934-944
  59. Friedmann S, Rubin PH, Bodian C. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn`s colitis Gastroenterology 2001; 120: 820-826
  60. Halligan S, Aktin W. Unibased studies are needed before virtual colonoscopy can be dismissed. Lancet 2005, Jan, 22-28, 365(9456), 275-276
  61. Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. Lancet 2005 Jan 22-28; 365, 305-311
  62. Miller B. Nebenwirkungen der Therapie mit Salazosulfapyridin. Dtsch. Med. Wochenschr. 1980; 105, 1596-97
  63. Egan LJ, Mays DC, Huntoon CJ. Inhibition of interleukin-1-stimulates NFκB RelA/p65 phosphorylation by mesalamine is accompanied by decreased transcriptional activity. J Biol Chem 1999 Sep 10; 274 (37) 26448-53
  64. Kaiser GC, Yan F, Polk DB. Mesalamine blocks tumor necrosis factor growth inhibition and nuclear factor κB activation in mouse colonocytes. Gastroenterol 1999 Mar; 116 (3): 602-609

- 
65. Reinacher-Schick A, Seidensticker F, Petrasch S. Mesalazine changes apoptosis and proliferation in normal mucosa of patients with sporadic polyps of the large bowel. *Endoscopy* 2000 Mar; 32 (2): 245-254
  66. Roth M, Bernhardt V. Chronisch entzündliche Darmerkrankung, 2001, 7. Auflage, falk, pp31, 41-43
  67. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol.* 2005 Jun; 100 (6): 1345-53
  68. Neurath MF, Kiesslich R, Teichgräber U. 6-Thioguanosine diphosphate and triphosphate levels in red blood cells and response to azathioprine therapy in Crohn`s disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005 Oct; 3 (10):1007-14
  69. Karow T, Lang R. Pharmakologie und Toxikologie, 2003, p668
  70. Holtmann M. 16. Interdisziplinäres Symposium über CED. Internistenkongreß, Wiesbaden 2005, 4
  71. Petritsch W, Tilg H, Knoflach P. Infliximab in the treatment of Crohn`s disease – a practical approach. Infliximab and chronic Crohn`s disease – consensus statement of the working Group on chronic Inflammatory Crohn`s Disease of the OGGH. *Z Gastroenterol.* 2004 Oct; 42 (10): 1256-63
  72. Reinisch W, Dejaco C, Knoflach P. Immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: consensus by the Austrian working group on IBD. *Z Gastroenterol.* 2004 Sep; 42 (9): 1033-45
  73. Aithel GP, Mansfield JC. Review article: The risk of lymphoma associated with ibd and immunosuppressive treatment. *Aliment Pharmacol Ther;* 2001 Aug 15 (8): 1101-8
  74. v. Staa TP, Card T, Logan RF. 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in ibd. *Gut* 2005, 54: 1573-78
  75. Armstrong VW, Oellerich M. New developments in the immunosuppressive drug monitoring of cyclosporin, tacrolimus and azathioprin. *Clinical Biochemistry;* 2001 Feb; 34 (1) 9-16
  76. Mate-Jimenez J, Hermida C, Cantero-Perona J. 6-Mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent ibd. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004, Nov; 12: 1227-33

- 
77. Cornelius P. Immunkonforme Therapie; Diskussion zu Immunsuppression bei MC, Dt. Ärzteblatt 2004; 6, Jg. 101, 23, p1353
  78. Riley TR, Schoen RE, Lee RG. A case series of transplant recipients who despite immunosuppression develop IBD. *Am J Gastroenterol* 1997, 2; 279-282
  79. Ramji A, Owen DA, Erb SR. Post-liver transplant Crohn's disease: graft tolerance but not self-tolerance; *Dig Dis Sci* 2002, 3; 47: 522-527
  80. Ljung T, Karlen P, Schmidt D. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut* 2004: 849-853
  81. Ochsenkühn T. Update und Innovationen in der Gastroenterologie und Hepatologie. 2004, 7: <http://dccc.de/news/article973.html>
  82. Madretsma GS, Dijk AP, Wilson JH. Crohn's disease patients not responding to high dose corticosteroids have a low glucocorticoid receptor content of their mononuclear cells. *Gastroenterology* 1995; 108: 1061-62
  83. Kolkman JJ, Möllmann HW, Möllmann AC. Evaluation of oral budesonide in the treatment of active distal ulcerative colitis. *Drugs of Today* 2004 Jul; 40 (7) 589-601
  84. *Medical Tribune* 2001 Juli; 36, 28: p26
  85. [www.rheuma-online.de/medikamente/ciclosporin-immunosporin.html](http://www.rheuma-online.de/medikamente/ciclosporin-immunosporin.html)
  86. [www.biorama.ch](http://www.biorama.ch)
  87. Egan LJ, Tremaine WJ, Mays DC. Clinical outcome and pharmacokinetics after addition of low-dose cyclosporine to methotrexate: a case study of five patients with treatment-resistant inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2000; 6: 286-289
  88. Brynskov J, Freund L, Norby-Rasmussen S. Final report on a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicentre trial of cyclosporin treatment in active chronic Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol* 1991, 26, 689-695
  89. Winter TA, Dalton HR, Merrett MN. Cyclosporin A retention enemas in refractory distal ulcerative colitis and pouchitis. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28 (8): 701-704
  90. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A. Cyclosporin in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *NEW Engl J of Med* 1994, Jun, Nr. 26, 330: 1841-45
  91. Stange EF, Modigliani R, Pena AS. European trial of cyclosporin in chronic active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995, 109 (3): 774-782

- 
92. Ogata H, Matsui T, Nakamura M. A randomised, dosed-finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006 Sep; 55 (9): 1255-62
  93. De Oca J, Vilar L, Castellote J. Immunodulation with tacrolimus: results of a prospective, open-label, non-controlled trial in patients with ibd: *Rev Esp Enferm Dig* 2003 Jul; 95 (7): 465-70, 459-464
  94. Fellermann K, Herrlinger KR, Witthoeft T. Tacrolimus: a new immunosuppressant for steroid refractory ibd. *Transplantation Proceedings* 2001, 5, 2247-48
  95. Hogenauer C, Wenzel HH, Hinterleitner TA. Effect of oral tacrolimus on steroid-refractory moderate/severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003, Aug, 18 (4): 415-423
  96. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003, Aug, 125 (2): 380-388
  97. Ierardi E, Principi M, Francavilla R. Oral tacrolimus long-term therapy in patients with Crohn's disease and steroid resistant, *Aliment Pharmacol Ther* 2001 Mar; 15 (3): 371-377
  98. [www.labor-arndt-partner.de/diagnostik/aktuelle\\_labordiagnostik/mycophen.htm](http://www.labor-arndt-partner.de/diagnostik/aktuelle_labordiagnostik/mycophen.htm)
  99. Neurath MF, Wanitschke R, Peters M. Randomized trial of mycophenolat mofetil versus azathioprine for treatment of chronic active Crohn's disease. *Gut* 1999, 5, 44; 625-628
  100. Hafraoui S, Dewit O, Marteau P. Mycophenolate mofetil in refractory Crohn's disease after failure of treatments by azathioprine or methotrexate. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26 (1): 17-22
  101. Orth T, Peters M, Schlaak JF. Mycophenolate mofetil versus azathioprin in patients with chronic active ulcerative colitis: a 12-month pilot study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (5): 1201-7
  102. Cominelli F. Cytokine-based Therapie for Crohn's Disease - New Paradigm. *N Engl J Med* 2004 Nov 11; 351(20) 2045-48
  103. Fuss IK, Marth T, Neurath MF. Anti-interleukin 12 treatment regulates apoptosis of cells in experimental colitis in mice. *Gastroenterology* 1999; 117: 1078-88
  104. D'Haens G, van Deventer S, van Hogezaand R. Endoscopic and histological healing with Infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease. An European multi-center trial; *Gastroenterology* 1999; 116: 1029-34

- 
105. Nikolaus S, Raedler A, Kühbacher T. Mechanism in failure of Infliximab for Crohn`s disease; *Lancet* 2000; 356: 1475-79
  106. Present DH, Rutgeerts P, Targan S. Infliximab for the treatment of fistulas in patient with Crohn`s disease. *N Engl Med* 1999; 340: 1398-1405
  107. Paronchi P, Romagnani P, Annunziato F. Type 1 T-helper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn`s disease. *Am J Pathol* 1997; 150: 823-832
  108. Komatsu M, Kobayashi D, Saito K. Tumour necrosis factor alpha in serum of patients with ibd as measured by a highly sensitive Immuno-PCR. *Clin Chem* 2001; 47, 7: 1297-1301
  109. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumour necrosis factor alpha for Crohn`s disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-35
  110. Keane J, Gershon S, Wise RP. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl Med* 2001; 345: 1098-1104
  111. Garcia-Planella E, Domenech E, Esteve-Comas M. Development of antinuclear antibodies and its clinical impact in patients with Crohn`s disease treated with chimeric monoclonal anti-TNF alpha antibodies (infliximab). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 154, 351-354
  112. Beart F, Norman M, Vermeire S. Influence of immunogenicity on the long-term efficiency of infliximab in Crohn`s disease. *N Engl J Med* 2003; 348, 7: 601-608
  113. Bamias G, Martin C 3<sup>rd</sup>, Marini M. Expression, localization, and functional activity of TL1A, a novel Th1-polarizing cytokine in ibd. *J Immunol* 2003 Nov 1; 171 (9): 4868- 74
  114. Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L. Anti-Interleukin-12-Antibody for Active Crohn`s Disease. *The N Engl J MED* 2004, Nov, 2069-79
  115. Sands BE. Therapy of ibd. *Gastroenterology* 2000; 118: p68-82
  116. Gordon FH. Monoklonale Antikörper gegen die Adhäsionsproteine ICAM-1,  $\alpha$ 4-Mad-CAM, CD44V7 *Gastroenterology* 2001; 121: 268-274
  117. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S. Etanercept for active Crohn`s disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001, 1088-94
  118. Ghosh S, Goldin E, Gordan FH. Natalizumab for Active Crohn`s Disease. *New England J of Medicine* 2003 (1), vol. 348; 24-32

- 
119. V Andrian UH, Engelhardt B. Alpha4intergrins as therapeutic targets in autoimmune disease. *New England J of Medicine* 2003 Jan 2; 348 (1): 68-72
  120. [www.sangstat.com](http://www.sangstat.com)
  121. Neurath MF, Pettersson S, Meyer KH. Local administration of antisense phosphorothioate oligonucleotides to the p65 subunit of NF-kappa B abrogates established experimental colitis in mice. *Nat Med* 1996 Sep; 2 (9): 998-1004
  122. DiSabatino A, Morera R, Ciccocioppo R. Oral butyrate for mildly to moderately active Crohn`s disease. *Alimente Pharmacol Ther* 2005 Nov 1; 2 (9): 789-794
  123. Til G, Vogelsang H, Ludwiczek O. A randomized placebo controlled trial of pegylates interferon  $\alpha$  in active ulcerative colitis. *Gut* 2003; 52: 1728-33
  124. Sprenger R, Sagmeister M, Offner F. Acute ulcerative colitis during successful interferon treatment vor chronic hepatitis, *Gut* 2003; 52: 1728-33
  125. Nikolaus S, Rutgeerts P, Steinhart AH. Interferon beta-1a in ulcerative colitis: a placebo controlled, randomised, dose escalating study. *Gut* 2003, Sep; 52 (9): 1286-90
  126. <http://flexicon.doccheck.com>
  127. Liu Z, Geboes K, Colpaert S. prevention of experimental colitis in SCID mice reconstituted with CD45RB CD4+T-Cells by blocking the CD40-CD154 interactions. *The Journal of Immunology* 2000, 164: 6005-14
  128. Korzenik JR, Dieckgraefe BK. Is Crohn`s disease an immunodeficiency?: A hypothesis suggesting possible early events in the pathogenesis of Crohn`s disease. *Dig Dis Sci* 2000 Jun; 45(6): 1121-29
  129. Dieckgraefe BK, Korzenik JR. Treatment of active Crohn`s disease with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Lancet* 2002; Nov 9, 360: 1478-80
  130. Korzenik JR, Dieckgraefe BK, Valentine JF. Sargramostim in Crohn`s Disease Study group. *N Engl J Med* 2005, May 26, 352 (21), 2193-2201
  131. Han DS, Li F, Connolly K. Keratinocyte growth factor-2 (FGF-10) promotes healing of experimental small intestinal ulceration in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000, Nov; 279 (5): 1011-22
  132. Alavi K, Schwartz MZ, Palazzo JP. Treatment of ibd in a rodent model with the intestinal growth factor glucagon-like peptide-2, *J Pediatr Surg* 2000 Jun; 35 (6) 847-51

- 
133. Reinshagen M. Bei Colitis führt die Zellapherese zur Remission. *Ärztezeitung* 2004, 11
  134. Sawada K, Muto T, Shimoyama T. Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with leukocytapheresis. *Curr Pharm Dec* 2003; 9 (4): 307-321
  135. Sawada K, Kusugami K, Suzuki Y. Leukocytapheresis in ulcerative colitis: results of multicenter double-blind prospective case- control study with sham apheresis as placebo treatment. *Am J Gastroenterol* 2005 Jun; 100 (6): 1362-69
  136. Fukuda Y, Matsui T, Suzuki Y. Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis for refractory Crohn`s disease. *J Gastroenterol* 2004, Dec; 39 (12) 1158-64
  137. Brazier F, Yzet T, Boruchowicz A. Treatment of ulcerative colitis with heparin. *Gastroenterology* 1996, 110: 872
  138. Gaffney PR, O`Leary JJ, Doyle CT. Response to heparin in patients with ulcerative colitis. *Lancet* 1991 Jan 26; 337: 238-239
  139. Gaffney PR. Paradoxical response to heparin in 10 patients with ulcerative col. *Am J Gastroenterology* 1995; 90: 220-223
  140. van Bodegraven AA, Schoorl M, Baak JP. Hemostatic imbalance in active and quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterology* 2001 Feb; 96 (2): 487-493
  141. Mieshler W, Reinisch W, Novack G. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific riskfactor for thrombembolism? *Gut* 2004; 53: 542-548
  142. Prajapati DN, Newcomer JR, Emmons J. Successful Treatment of an Acute Flare of Steroid-Resistant Crohn`s Colitis During Pregnancy with Unfractionated Heparin. *Inflammatory Bowel Disease* 2002; May, 8 (3): 192-195
  143. Torkvist L, Thorlacius H, Sjoquist U. Low molecular weight heparin as adjuvant therapy in active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999, Oct; 13 (10): 1323-28
  144. Ahmed T, Abraham WM, D`Brot J. Effects of inhaled heparin on immunologic and non-immunologic bronchoconstrictor responses in sheep. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 566-570
  145. Bowler SD, Smith SM, Lavercombe PS. Heparin inhibits the immediate response to antigen in the skin and lungs of allergic subject. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 160-163
  146. Nelson RM, Cecconi O, Roberts WG. Heparin oligosaccharides bind L- and P- selectin and inhibit acute inflammation. *Blood* 1993; 82: 3253-58

- 
147. Lantz M, Thysell H, Nilsson E. On the binding of tumor necrosis factor to heparin and the release in vivo of the TNF-binding protein I by heparin. *J Clin Invest* 1991; 88: 2026-31
  148. Stremmel W, 2006: [www.gastroenterologie.uni-hd.de/darm/lecithin.php](http://www.gastroenterologie.uni-hd.de/darm/lecithin.php)
  149. Gonzalez-Rey E, Fernandez-Martin A, Chorny A. Therapeutic effect of urocortin and adrenomedullin in a murine model of Crohn`s disease. *Gut* 2006 Jun; 55 (6): 824-832
  150. Duchini A, Younossi ZM, Saven A. An open-label pilot trial of cladribine (2-cholor-deoxyadenosine) in patientes with psc. *J Clin Gastroenterol* 2000 Dec; 31 (4), 292-296
  151. Odashima M, Bamias G, Rvera-Niedes J. Acivation of A2A adenosine receptor attenuates intestinal inflammation in animal moderl of ibd. *Gastroenterology* 2005 Jul; 129 (1): 26-33
  152. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K. Controlled trial of Metronidazole treatment for prevention of Crohn`s recurrens after ileal resection. *Gastroenterology* 1995; 108, 1617-21
  153. Card T, Logan RF, Rodrigues LC. Antibiotic use and the development ov Crohn`s disease. *Gut*. 2004; 53 (2): 246-250
  154. Schultz M, Schölmerich J, Rath HC. Rationale for probiotics and antibiotic treatment strategies in ibd. *Dig Dis* 2003; 21 (2): 105-128
  155. Turunen UM, Farkkila MA, Hakala K. Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin. *Gastroenterology* 1998; 115 (5): 1072-78
  156. Janowitz HD, Croen EC, Sachar DB. The role of the fecal stream in Crohn`s disease: an historical and analytic review. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4: 29-39
  157. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A. Mucosal flora in ibd. *Gastroenterology* 2002; 122: 44-54
  158. Schütz E. Sicherheit und Apathogenität von Mutaflor. *Kassenarzt*; 40; 2001, p32
  159. Madsen KL, Doyle JS, Jewell LD. Lactobacillus species prevent colits in interleukin 10 gene-deficient mice. *Gastroenterology* 1999; 116: 1107-4
  160. Kruis W, Schütz F, Fric P. Double-blind comparison of an oral E.coli preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 853-858
  161. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM. Non-pathogenic E.coli versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: A randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 635-639



- 
162. Gionchetti P, Ribello F, Venturi A. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 1305-9
  163. Madsen K, Cornish A, Soper P. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology* 2001; 121: 580-591
  164. Boudeau J, Glasser AL, Julien S. Inhibitory effect of probiotic *E. coli* strain Nissle 1917 on adhesion to and invasion of intestinal epithelial cells by adherent-invasive *E. coli* strains isolated from patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 45-56
  165. Mumura T, Rizello F, Helwig U. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53: 108-515
  166. Behrens R, Buderus S, Keller KM. Morbus Crohn und colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen, 2001, p40, 69
  167. Buhr HJ, Kroesen AJ, Stange EF. Leitlinien der DGVS: Chirurgie-Fisteln, *Gastroenterol* 2003; 41: 43-49
  168. Vrie W, D Man RA, V Buuren HR. Ibd and liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Eur J Gastroenterol hepatol* 2003 Jun; 15 (6): 657-663
  169. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression. *Gut* 2004 Nov; 53 (11): 1558-60
  170. Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, et al.: The NOD2 genotype and the clinical course of Crohn's disease. *Lancet* 2002; 359: 1661-65
  171. Schreiber S. Certolizumab-Pegol, a humanised anti-TNF pegylated Fab' fragment, is safe and effective in the maintenance of response and remission following induction in active Crohn's disease: a phase III study. *Gut* 2005; Octob. 54, Suppl VII, A82
  172. Vera A, Gansch BK, Ussatoff V. Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transplantation*. 2003 Jun 27; 75 (12): 1983-88
  173. Higgins, PD, Schwartz M, Mapili J. Is endoscopy necessary for the measurement of disease activity in ulcerative colitis? *Am. J. Gastroenterol.* 2005 Feb; 100 (2): 355-361

- 
174. Requeiro M, Kip KE, Cheung O. Cigarette smoking and age at diagnosis of ibd. *Inflamm. Bowel Dis.* 2005 Jan; 11 (1): 42-47
  175. Tuvlin JA, Raza SS, Bracamonte S. Smoking and ibd: trends in familial and sporadic cohorts. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007 May; 13 (5): 573-579
  176. Groß V. Morbus Crohn, *Falk Gastro Review Journal* (2) 2007, p47-60
  177. Mahid SS, Minor KS, Hornung CA. Smoking and ibd: a meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.* 2006 Nov; 81 (11): 1462-71
  178. Chapman RW, Varghese Z, Gaul R. Association of primary sclerosing cholangitis with HLA-B8. *Gut* 1983 Jan; 24 (1): 38-41
  179. Seibold F, Weber P, Klein R. Clinical significance of antibodies against neutrophils in patients with inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 1992 May; 33 (5): 657-662
  180. Hoffmann JC, Zeitz M. Standardtherapie bei MC, *Internist* 2002; 43: 1376-85
  181. Tursi A, Brandimarte G, Daffinà R. Long-term treatment with mesalazine and rifaximin alone for patients with recurrent attacks of acute diverticulitis. *Dig Liver Dis.* 2002 Jul; 34 (7): 510-515
  182. Befeler AS, Lissos TW, Schiano TD. Clinical course and management of ibd after liver transplantation. *Transplantation.* 1998 Feb 15; 65 (3): 393-396
  183. Papatheodoridis GV, Hamilton M, Mistery PK. Ulcerative colitis has an aggressive course after orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 1998 Nov; 43 (5): 595-596
  184. Wörns MA, Lohse AW, Neurath MF. Five cases of de novo ibd after olt. *Am. J. Gastroenterol.* 2006 Aug; 101 (8): 1931-37
  185. Verdonk RC, Dijkstra G, Haagsma EB. Ibd after liver transplantation: risk factors for recurrence and de novo disease. *Am. J. Transplant.* 2006 Jun; 6 (6): 1422-29
  186. Ferrante M, Henckaerts L, Joossens M. New serological markers in ibd are associated with complicated disease behavior, *Gut.* 2007; 56: 1394-1403
  187. Löfberg R, Danielsson A, Suhr O. Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1996 Jun; 110 (6): 1713-18

- 
188. Ferrante M, Declerck S, De Hertogh G. Outcome after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Jan; 14 (1): 20-28
  189. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM. Budesonid for induction of remission in Crohn`s disease. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2008 Jul 16; (3): CD000296#
  190. Scheurlen C, Allgayer H, Hardt M. Effect of short-term topical corticosteroid treatment on mucosal enzyme systems in patients with distal ibd. *Hepatogastroenterology*. 1998 Sep-Oct; 45 (23): 1539-45
  191. Karagozian R, Burakoff R. The role of mesalamine in the treatment of ulcerative colitis. *Ther clin Risk Manag*. 2007 Oct; 3 (5): 893-903
  192. Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P. Effect of once- or twice- daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild ore moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenerol Hepatol*. 2007 Jan; 5 (1): 95-102
  193. Gisbert JP, Nino P, Cara C. Comparative effectiveness of azathioprine in Crohn`s disease and ulcerative colitis: prospektive, long-term, follow-up study of 394 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jul; 28 (2); 228-238
  194. Kull E, Beau P. Compared azathioprine efficiacy in ulcerative colitis an in Crohn`s disease. *Gastroenterol Clin Biol*. 2002 Apr; 26 (4): 367-371
  195. Campbell S, Ghosh S. Combination immunomodulatory therapy with cyclosporine and azathioprine in corticosteroid-resistant severe ulcerative colitis: the Edingburgh experience of outcome. *Dig Liver Dis*. 2003 Aug; 35 (8): 546-551
  196. Schroll S, Sarlette A, Ahrens K. Effects of azathioprine and its metabolites on repair mechanisms of the intestinal epithelium in vitro. *Regul Pept*. 2005 Nov; 131 (1-3): 1-11
  197. Actis GC, Fadda M, David E. The 17-year singel-center experience with the use of azathioprine to maintain remission in ulcerative colitis. *Biomed Pharmacother*. 2009 Jun; 63 (5): 362-365
  198. Akerlund JE, Löfberg R. Pouchitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2004 Jul; 20 (4): 341-344
  199. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Bengmark S. Bacterial biofilm suppression with antibiotics for ulcerative and indeterminate colitis: consequences of aggressive treatment. *Arch Med Res*. 2008 Feb; 39 (2): 198-204

- 
200. Willert RP, Lawrance IC. Use of infliximab in the prevention and delay of colectomy in severe steroid dependent and refractory ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2008 Apr 28; 14 (16): 2544-49
  201. Aratari A, Papi C, Clemente V. Colectomy rate in acute severe ulcerative colitis in the infliximab era. *Dig Liver Dis.* 2008 Oct; 40 (10): 821-826
  202. Targin SR, Feagan BG, Fedorak RN. Natalizumab for the treatment of active Crohn`s disease: Results of the ENCORE Trial. *GASTROENTEROLOGY* 132: 1672-83 (2007)
  203. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25; (1). CD004277
  204. Palaniappan S, Ford AC, Greer D. Mycophenolate mofetil therapy for refractory ibd. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 Dec; 13 (12): 1488-82
  205. Yamamoto S, Nakase H, Mikami S. Therapy in patients with refractory ulcerative colitis. Long-term effect of tacrolimus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Sep 1; 28 (5): 589-597
  206. Actis GC, Fadda M, David E. Colectomy rate in steroid-refractory colitis initially responsive to cyclosporin: a long-term retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2007 Mar; 27 (7): 13
  207. Nguyen GC, Harris ML, Dassapoulos T. Insights in immunomodulatory therapies for ulcerative colitis and Crohn`s disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2006 Dec; 8 (6): 499-505
  208. Arichi N, Kishikawa H, Nishimura K. Malignancy following kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2008 Sep; 40 (7): 2400-2
  209. MasunagaY, Ohno K, Ogawa R. Meta-analysis of risk of malignancy with immunosuppressive drugs in ibd. *Ann Pharmacother.* 2007 Jan; 41 (1): 21-28
  210. Staa TP, Card T, Logan RF. 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in ibd: a large epidemiological study. *Gut.* 2005 Nov; 54 (11): 1573-78
  211. Kikuchi H, Itoh J, Fukuda S. Chronic nicotine stimulation modulates the immune response of mucosal T cells to Th1-dominant pattern via nAChR by upregulation of Th1-specific transcriptional factor. *Neurosci Lett.* 2008 Feb 27; 432 (3): 217-221
  212. Aldhous MC, Prescott RJ, Roberts S. Does nicotine influence cytokine profile and subsequent cellcycling/apoptotic responses in ibd? *Inflamm Bowel Dis,* 2008 Nov 14; (11): 1469-82

- 
213. Escher JC, European Collaborative Research Group on Budesonide in paediatric IBD. Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, double-blind, controlled. Multicentre-trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Jan; 16 (1): 47-54
  214. Benchimol EI, Seow CH, Otley AR. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21; (1):CD002913
  215. Madisch A, Heymer P, Voss C. Oral budesonide therapy improves quality of life in patients with collagenous colitis. *Int J Colorectal Dis.* 2005 Jul; 20 (4): 312-316
  216. Ekberg H, Bernasconi C, Nöldeke J. Cyclosporine, tacrolimus and sirolimus retain their distinct toxicity profiles despite low doses in the Symphony study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Jun 25 (6): 2004-10
  217. Banerjee R, Halil O, Bain BJ. Neutrophil dysplasia caused by mycophenolate mofetil. *Transplantation.* 2000 Dec 15; 70 (11): 1608-10
  218. Sutherland L. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000, 2003, 2006; CD000543
  219. „Tabakatlas Deutschland 2009“. Deutsches Krebsforschungszentrum 2009, 128 S. 125. ([www.springer.com/978-3-7985-1882-7](http://www.springer.com/978-3-7985-1882-7))
  220. Verdonk RC, Haagsma EB, Konker MR. Effects of different immunosuppressive regimens on regulatory T-cells in noninflamed colon of liver transplant recipients. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 Jun; 13 (6): 703-709
  221. Etchevers MJ, Aceituno M, Sans M. Are we giving azathioprine too late? The case for early immunomodulation in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008 Sep 28; 14 (36): 5512-18
  222. Wenzl HH, Hinterleitner TA, Aichbichler BW. Mycophenolate mofetil for Crohn's disease: short-term efficacy and long-term outcome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Feb 15; 19 (4): 427-434
  223. Fellermann K, Steffen M, Stein J. Mycophenolate mofetil: lack of efficacy in chronic active inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000 Feb; 14 (2): 171-176
  224. Hassard PV, Vasiliauskas EA, Kam LY. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients failing 6-mercaptopurine or azathioprine therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2000 Feb; 6 (21): 16-20

- 
225. Tamaki H, Nakase H, Matsuura M. The effect of tacrolimus on Japanese patients with refractory Crohn`s disease. *J Gastroenterol*. 2008; 43 (10): 774-779
  226. Baumgart DC, Macdonald JK, Feagan B. Tacrolimus for induction of remission in refractory ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16; (3): CD007216
  227. Baumgart DC, Pinthoffl JP, Sturm A. Tacrolimus is safe and effective in patients with severe steroid-refractory or steroid-dependent inflammatory bowel disease - a long-term follow up. *Am J Gastroenterol*. 2006 May; 101 (5): 1048-56
  228. Prasad GV, Nash MM, Keough-Ryan T. A quality of life comparison in cyclosporine- and tacrolimus- treated renal transplant recipients across Canada. *J Nephrol*. 2010 Apr 1.
  229. Kamphues C, Bova R, Röcken C. Safety of mycophenolate mofetil monotherapy in patients after liver transplantation. *Am. Transplant*. 2009 Oct-Dec; 14 (4): 40-46
  230. Wang K, Zhang H, Li Y. Safety of mycophenolate mofetil versus azathioprine in renal transplantation: a systematic review. *Transplant Proc*. 2004 Sep; 36 (7): 2068-70
  231. Robert N, Wong GW, Wright JM. Effect of cyclosporine on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20; (1): CD007893
  232. Rogler G. Gastrointestinal and liver adverse effects of drugs used for treating IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Apr; 24 (2): 157-165
  233. González-Lama Y, Abreu L, Vera MI. Long-term oral tacrolimus therapy in refractory to infliximab fistulizing Crohn`s disease: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2005 Jan; 11 (1): 8-15
  234. Cabriada Nuno JL, Hernández Martín A, Bernal Martínez A. Oral Budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2008 Oct, 31(8): 485-9
  235. Hirner A, Weise K. *Chirurgie*. Thieme 2004, p518
  236. Tang J, Sharif o, Pai C. Mesalamine Protects Against Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2010 Jun, 55 (6): 1696-1703
  237. Salliot C, Gossec L, Ruysen-Witrand A. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Feb; 46 (2): 327-334
  238. Hoffmann JC. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Anti-TNF-Strategien – und was kommt weiter? *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 576-578

- 
239. Colombel JF, Sandborn WJ, Lichtiger S, SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15; 362 (15): 1383-95
240. Heidt S, Roelen DL, Eijsink C. Effects of immunosuppressive drugs on purified human B cells: evidence supporting the use of MMF and rapamycin. *Transplantation*. 2008 Nov 15; 86 (9): 1292-1300
241. Heidt S, Roelen DL, Eijsink C. Calcineurin inhibitors affect B cell antibody responses indirectly by interfering with T cell help. *Clin Exp Immunol*. 2010 Feb, 159 (2): 199-207
242. Salinas-Carmona MC, Perez LI, Galan K. Immunosuppressive drugs have different effect on B lymphocyte subsets and IgM antibody production in immunized BALB/c mice. *Autoimmunity*. 2009 Sep; 42 (6): 537-544
243. Loftus EV jr, Aguilar HI, Sandborn WJ. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis und ulcerative colitis following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1998 Mar; 27 (3): 685-690
244. Spagnoletti G, Citterio F, Favi E. Cardiovascular risk profile in kidney transplant recipients treated with two immunosuppressive regimens: tacrolimus and mycophenolat mofetil versus everolimus and low-dose cyclosporine. *Transplant Proc*. 2009 May; 41(4): 1175-77
245. Szabo S, Kim ST, Costa GL. A novel transcription factor, T-beta, directs Th1 lineage commitment. *Cell*. 2000 Mar 17; 100 (6): 655-669
246. Neurath MF, Weigmann B, Finotto S. The transcription factor T-bet regulates mucosal T cell activation in experimental colitis and Crohn's disease. *J Exp Med*. 2002 May 6; 195 (9): 1129-43

**7. Abbildungsverzeichnis**

1. Burrill B. Crohn (1884-1983 [http: astrazeneca. no/bibliotek/azmedica/gastro/ga\\_990\\_burrill.html](http://astrazeneca.no/bibliotek/azmedica/gastro/ga_990_burrill.html))
- 2 – 4. Hanns FM: Städt. Krkh. Ehst., Gastroenterologie 2004-2008
- 5 – 6. Kosmehl H, Wagner C: Institut f. Pathologie, HELIOS-Klinikum Erfurt, 2008



## 8. Abkürzungsverzeichnis

AMA	Antimitochondriale Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile Cytoplasmatische Antikörper
ANA	Antinucleäre Antikörper
ASCA	Antikörper gegen <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
5-ASA	5-Aminosalicylsäure
BPI (ANCA)	Bactericidal/Permeability Increasing Protein
CCC	Cholangiocelluläres Carzinom
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CI	Colitis indeterminata
CU	Colitis ulcerosa
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
GvHD	Graft versus Host Disease
IFN $\gamma$	Interferon $\gamma$
Ltx	Lebertransplantation
MAP	Mitogen-aktivierte Protein-Kinase
MC	Morbus Crohn
MMF	Mycophenolatmofetil
MPS	Mycophenolsäure
MTX	Methotrexat
NFAT	nuclear factor of activated T-cells
NF $\kappa$ B	Nuklearer Faktor
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PAF	Plättchen aktivierender Faktor
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
SASP	Salazosulfapyridin
SMA	Antikörper gegen glatte Muskulatur
TGF $\beta$	Transforming growth factor $\beta$
TNF $\alpha$	Tumor Nekrosefaktor $\alpha$

---

## 9. Zusammenfassung

Der chronisch progrediente Verlauf einer CED bleibt eine therapeutische Herausforderung. In diesem Zusammenhang interessierte der Stellenwert einer immunsuppressiven Therapie mit Ciclosporin A, Tacrolimus und Mycophenolsäure (MMF) nach Lebertransplantation. Die Arbeit verfolgte die entsprechenden Einflüsse im Vergleich zur antiinflammatorischen Basistherapie als prospektive Therapiestudie. Evaluiert wurden im Zeitraum von 1988-2003 Symptomkonstellationen, extraintestinale Manifestationen, Komplikationsraten, Begleiterkrankungen, medikamentös-bedingte Nebenwirkungen, Remissionsphasen, Rezidive, Inzidenzen maligner Erkrankungen und die Lebensqualität. Eine Patientengruppe umfasste 41, überwiegend aufgrund einer PSC, lebertransplantierte CED-Erkrankte mit entsprechender immunsuppressiver Therapie; die zweite Gruppe (Kontrolle) 42 nicht-transplantierte CED-Patienten. Im Einzelnen partizipierten 59 CU-Patienten (71%), davon 30 in der Immunsuppressivgruppe und 29 in der Kontrollgruppe, 17 MC-Patienten (21%), davon 6 in der Immunsuppressivgruppe und 11 in der Kontrollgruppe, sowie 7 Patienten mit dem Erkrankungsbild einer CI (8%), dabei 5 Patienten in der Immunsuppressiva- und 2 in der Kontrollgruppe.

Analysiert wurde im Gruppenvergleich mittels Kaplan-Meier-Überlebens-Analyse analog langfristiger Therapiekonzepte bis 14,5 Jahre, und innerhalb der Gruppen entsprechend kurzfristiger Therapieschemata bis 6 Monate mit Hilfe der U- und K-Rangsummen-Statistik. Im Ergebnis fielen in der Immunsuppressivgruppe im Zusammenhang mit der Anwendung aller drei Immunsuppressiva Remissionsinduktionen auf. Eine stabile Remission war aber nur während einer MMF-Therapie zu beobachten. Unter langfristiger MMF-Therapie traten MC-Rezidive und Pouchitiden auf. CU-Rezidive traten nicht unter kurzfristiger MMF-Therapie, MC-Rezidive nicht unter kurzzeitiger Tacrolimus-Therapie auf.

Kurzzeitige Remissionen fanden sich ebenso in beiden Patientengruppen unter systemischer Steroid-Therapie, dauerhafte Remissionen wurden auch bei höherem Steroidverbrauch, wie in der Immunsuppressivgruppe entsprechend einer posttransplantären Behandlung üblich, nicht erreicht.

In beiden Gruppen war am Ende der Verlaufsbeobachtung ein signifikanter Remissionserhalt während Azathioprin-Einnahme nachweisbar. Bei allerdings signifikantem Ergebnis im rezidiv-

---

freiem Langzeit-Überleben zugunsten der Immunsuppressivagruppe schien das Medikament für dieses Resultat im Gruppenvergleich nicht entscheidend. Im Falle eines CED-Rezidives war die Immunsuppression der konservativen antiinflammatorischen Therapie der Kontrollgruppe gemessen an Begleiterkrankungen und Nebenwirkungsprofil nicht unterlegen. Generell war die CED-Erkrankungsaktivität direkt nach der Transplantation unter immunsuppressiver Therapie regredient, teilweise (15 Patienten nach 6 Monaten und 9 Patienten >1 Jahr) dominierte eine völlige Symptombefreiheit. Eine Progredienz der CED-Symptome nach Lebertransplantation fiel ausschließlich bei CI-Patienten auf. Ohne Immunsuppression kam es bei MC-Patienten in der Kontrollgruppe zu einer Zunahme an chirurgischen Interventionen. Kolektomiert werden mußten 3 Patienten der Immunsuppressivagruppe und 7 Patienten der Kontrollgruppe.

Mit einer Inzidenz für ein kolorektales Karzinom bei CU-Patienten nach Lebertransplantation aufgrund von PSC von 2,4% für die Immunsuppressivagruppe bei einer Beobachtungszeit von 14,5 Jahren lagen unsere Ergebnisse damit unter einer vorher beschriebenen Inzidenz von 5% für einen Zeitraum von 8 Jahren.

Die statistische Überlebenszeit war bei Auftreten von malignen Erkrankungen unter den Immunsuppressiva-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen aber kürzer. Bei Follow-up-Phasen von bis zu 14,5 Jahren, konnten wir bei effizientem Medikamenten-Monitoring und bledem Nebenwirkungsprofil unter der Gesamtheit der Immunsuppressiva Ciclosporin A, Tacrolimus und Mycophenolsäure für die Patienten der Immunsuppressivagruppe einen Vorteil im rezidivfreien Überleben konstatieren, mit im Einzelnen signifikantem Ergebnis für einen Remissionserhalt unter dem Immunsuppressivum Mycophenolsäure.

**Erklärung:**

„Ich, Sabine Franz, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **Verlauf chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen unter immunsuppressiver Therapie nach Lebertransplantation** selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 01.08.2010

Mein Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

**DANKSAGUNG**

Mein Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater Herrn PD. Dr. med. Andreas Pascher, Oberarzt an der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationsmedizin, für die Überlassung des Themas, seiner Unterstützung und Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten.

Weiterhin danke ich den Mitarbeitern der Transplantationsambulanz unter Leitung von Frau Dr. med. Ruth Neuhaus für die freundliche Hilfsbereitschaft und optimalen Arbeitsbedingungen.

Den lebertransplantierten Patienten der Immunsuppressivagruppe, welche trotz ihres Einsatzes in multiplen Studien auch für die Beantwortung unserer Fragen bereit standen, sei mein Dank geschuldet.

Für Beratung und mathematischen Disput bei der statistischen Analyse danke ich Frau Dipl.-Math. Gerda Siebert, zum Zeitpunkt der Studie wissenschaftliche Mitarbeiterin des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie, und Herrn Dr. rer. nat. Ekkehart Dietz.

Hans-Christian Ummethun danke ich herzlichst für die Hilfe bei der Korrektur des schriftlichen Teils dieser Arbeit.