

Aus der Praxis für Innere Medizin, Rheumatologie und Gastroenterologie

Unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Kellner



Vergleich des Referenzprodukts Remicade mit dem Biosimilar
Inflectra, hinsichtlich Wirksamkeit und der Beeinflussung
verschiedener Laborparameter, bei der Behandlung chronisch
entzündlicher Erkrankungen. Eine retrospektive Analyse.

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Lukas Sebastian Vogel, B.Sc.

aus

Heidelberg

Jahr

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Herbert Kellner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Carolin Daniel

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.03.2022

Die Ergebnisse dieser Dissertation wurden im Rahmen des 46. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) als Poster präsentiert und sind zitierfähig.

Eine Kopie des veröffentlichten Posters ist dieser Arbeit beigelegt und kann im Anhang eingesehen werden.

Danksagung

Herrn Prof. Herbert Kellner für die Überlassung des Themas, der ausgezeichneten Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Dem gesamten Praxispersonal für Rat und Tat in jeglicher Form.

Meinen Eltern und meinem Bruder möchte ich dafür danken, dass sie mir über all die Jahre stets eine Stütze waren.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Lukas Sebastian Vogel, erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

Vergleich des Referenzprodukts Remicade mit dem Biosimilar Inflectra, hinsichtlich Wirksamkeit und der Beeinflussung verschiedener Laborparameter, bei der Behandlung chronisch entzündlicher Erkrankungen. Eine retrospektive Analyse.

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle für die Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Baden-Baden, den 11.03.2022

Ort, Datum

Lukas Vogel

Unterschrift Doktorand

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	8
1. Einleitung	13
1.1 Chronisch entzündliche Erkrankungen.....	13
1.2 Rheumatoide Arthritis.....	14
1.2.2 DAS28 – Disease Activity Score auf der Basis von 28 Gelenken [16,18]:.....	15
1.2.3 Einschätzung der Funktionseinschränkung – Funktionsfragebogen Hannover.....	16
1.3 Morbus Bechterew	16
1.3.1 Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) [31,32,32,33]:	17
1.3.2 BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Metrology Index [35]	18
1.3.3 BASFI [31]	18
1.4 Morbus Crohn.....	19
1.5 Colitis Ulcerosa.....	20
1.6 Psoriasis	21
1.7 Laborparameter	21
1.7.1 Hämatokrit	22
1.7.2 Thrombozyten.....	22
1.7.3 Leukozyten.....	22
1.7.4 Transaminasen (GOT, GPT); Gamma-GT	23
1.7.5 C-reaktives Protein	24
1.8 Biologika.....	25
1.8.1 Monoklonale Antikörper.....	26
1.8.2 Infliximab.....	28
1.9 Biosimilars	29
1.9.1 CT-P13.....	29
1.9.2 Die „Switch-Studie“	30
2. Zielsetzung	31
3. Methodik und Auswertung.....	32
3.1 Statistische Tests.....	33
3.1.1 Mittelwert (Arithmetisches Mittel).....	33

3.1.2 Median	33
3.1.3 Standardabweichung	34
3.1.4 Signifikanzniveau	34
4. Ergebnisse	35
4.1 Vergleich der Leukozytenkonzentration.....	35
4.1.1 Verlauf der Leukozytenkonzentration nach Antikörpern	36
4.1.2 Vergleich der Leukozytenkonzentration nach Antikörpern Q1	37
4.1.3 Vergleich der Leukozytenkonzentration nach Antikörpern Q10.....	38
4.2 Vergleich der Thrombozytenkonzentration	38
4.2.1 Verlauf der Thrombozytenkonzentrationen nach Antikörpern.....	39
4.2.2 Vergleich der Thrombozytenkonzentration nach Antikörpern Q1	40
4.2.3 Vergleich der Thrombozytenkonzentration nach Antikörpern Q10	41
4.3 Vergleich des Hämatokrits.....	41
4.3.1 Verlauf des Hämatokrits nach Antikörpern	42
4.3.2 Vergleich des Hämatokrits nach Antikörpern Q1	43
4.3.3 Vergleich des Hämatokrits nach Antikörpern Q10.....	44
4.4 Vergleich der GOT-Konzentration	44
4.4.1 Verlauf der GOT-Konzentration nach Antikörpern.....	45
4.4.2 Vergleich der GOT-Konzentration nach Antikörpern Q1	46
4.4.3 Vergleich der GOT-Konzentration nach Antikörpern Q10	47
4.5 Vergleich der GPT-Konzentration.....	47
4.5.1 Verlauf der GPT-Konzentration nach Antikörpern	48
4.5.2 Vergleich der GPT-Konzentration nach Antikörpern Q1	49
4.5.3 Vergleich der GPT-Konzentration nach Antikörpern Q10.....	50
4.6 Vergleich der GGT-Konzentration	50
4.6.1 Verlauf der GGT-Konzentration nach Antikörpern.....	51
4.6.2 Vergleich der GGT-Konzentration nach Antikörpern Q1	52
4.6.3 Vergleich der GGT-Konzentration nach Antikörpern Q10	53
4.7 Vergleich der CRP-Konzentration.....	53
4.7.1 Verlauf der CRP-Konzentration nach Antikörpern	54
4.7.2 Vergleich der CRP-Konzentration nach Antikörpern Q1	55
4.7.3 Vergleich der CRP-Konzentration nach Antikörpern Q10.....	56
4.8 Vergleich der FFbH-Werte bei rheumatoider Arthritis	57
4.8.1 Verlauf der FFbH-Werte nach Antikörpern für die Quartale 1 – 10	57
4.8.2 Vergleich der FFbH-Werte nach Antikörpern Q1	58
4.8.3 Vergleich der FFbH-Werte nach Antikörpern Q10	59
4.9 Vergleich der BASDAI-Scores bei Morbus Bechterew	59

4.9.1 Verlauf der BASDAI-Scores nach Antikörpern für die Quartale 1 – 10.....	60
4.9.2 Vergleich der BASDAI-Scores nach Antikörpern Q1.....	62
4.9.3 Vergleich der BASDAI-Scores nach Antikörpern Q10.....	63
4.10 Vergleich der BASFI-Scores bei Morbus Bechterew.....	63
4.10.1 Verlauf der BASFI-Scores nach Antikörper für die Quartale 1 – 10.....	64
4.10.2 Vergleich der BASFI-Scores nach Antikörper Q1.....	65
4.10.3 Vergleich der BASFI-Scores nach Antikörper Q10.....	66
4.11 Vergleich der Antikörperverteilung bei verschiedenen Parametern.....	66
4.11.1 Vergleich der Antikörperverteilung nach Diagnose.....	67
4.11.2 Analyse der Altersverteilung bei therapeutischer Behandlung mit Antikörpern.....	68
4.11.3 Analyse der Geschlechterverteilung bei einer Antikörpertherapie.....	69
5. Diskussion.....	70
5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	70
5.2 Diskussion der Methoden.....	71
5.3 Diskussion der Ergebnisse.....	71
6. Zusammenfassung.....	76
7. Literaturverzeichnis.....	77
8. DGRh Poster.....	87

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Herstellung monoklonaler Antikörper	27
Abb. 2: Übersichtsgrafik der Leukozytenkonzentration im Verlauf	36
Abb. 3: Übersichtsgrafik als Boxplot der Thrombozytenkonzentrationen Q1 – Q10	39
Abb. 4: Gegenüberstellung des Hämatokritverlaufs (Q1 – Q10) der jeweiligen Antikörper	42
Abb. 5: Verlauf der GOT-Konzentration nach Antikörpern.....	45
Abb. 6: Übersichtsgrafik der GPT-Konzentration im Verlauf (Q1 – Q10)	48
Abb. 7: Boxplot der GGT-Konzentrationen nach Antikörpern und Quartalen getrennt	51
Abb. 8: Graphische Darstellung der CRP-Konzentrationen (Q1 – Q10).....	54
Abb. 9: Übersichtsgrafik des Verlaufs der verschiedenen FfbH-Werte nach Antikörpern	57
Abb. 10: Übersichtsgrafik zur Verteilung der BASDAI-Scores je Antikörper und Quartal	60
Abb. 11: Veranschaulichung der BASFI-Scores im Verlauf der Quartale 1 – 10 je Antikörper.	64

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Eigenschaften akuter und chronischer Entzündungen im Vergleich.....	13
Tab. 2: Leukozytenkonzentration bei unterschiedlichen Antikörpern im ersten Quartal.....	37
Tab. 3: Leukozytenkonzentration bei unterschiedlichen Antikörpern Q10.....	38
Tab. 4: Thrombozytenkonzentration bei unterschiedlichen Antikörpern im ersten Quartal	40
Tab. 5: Thrombozytenkonzentration bei unterschiedlichen Antikörpern im zehnten Quartal	41
Tab. 6: Hämatokritwerte je Antikörper Q1.....	43
Tab. 7: Hämatokritwerte je Antikörper Q10.....	44
Tab. 8: GOT-Konzentrationen je Antikörper Q1.....	46
Tab. 9: GOT-Konzentrationen je Antikörper Q10.....	47
Tab. 10: GPT-Konzentrationen je Antikörper Q1	49
Tab. 11: GPT-Konzentrationen je Antikörper Q10	50
Tab. 12: GGT-Konzentrationen je Antikörper Q1.....	52
Tab. 13: GGT-Konzentrationen je Antikörper Q10.....	53
Tab. 14: CRP-Konzentrationen je Antikörper Q1	55
Tab. 15: CRP-Konzentrationen je Antikörper Q10	56
Tab. 16: FFbH-Werte je Antikörper Q1	58
Tab. 17: FFbH-Werte je Antikörper Q10	59
Tab. 18: BASDAI-Scores je Quartal (Remicade) Teil 1	60
Tab. 19: BASDAI-Scores je Quartal (Remicade) Teil 2	61
Tab. 20: BASDAI-Scores je Quartal (Inflectra) Teil 1.....	61
Tab. 21: BASDAI-Scores je Quartal (Inflectra) Teil 2.....	61
Tab. 22: BASDAI-Scores je Quartal (Remicade; in Q1 2015 Wechsel auf Inflectra) Teil 1	61
Tab. 23: BASDAI-Scores je Quartal (Remicade; in Q1 2015 Wechsel auf Inflectra) Teil 2.....	62
Tab. 24: BASDAI-Scores je Antikörper Q1	62
Tab. 25: BASDAI-Scores je Antikörper Q10.....	63
Tab. 26: BASFI-Scores je Antikörper Q1	65

Tab. 27: BASFI-Scores je Antikörper Q10	66
Tab. 28: Prozentuale Antikörperverteilung bei verschiedenen Indikationsstellungen	67
Tab. 29: Betrachtung des Alters bei verschiedenen Antikörpern	68
Tab. 30: Betrachtung des Geschlechts bei verschiedenen Antikörpern.....	69

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Rheumatology
AK	Antikörper
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CU	Colitis Ulcerosa
CRP	C-reaktives Protein
DAS28	Disease Activity Score (28 Gelenke)
EMA	European Medicine Agency
EULAR	European League Against Rheumatism
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HK	Hämatokrit
MB	Morbus Bechterew
MC	Morbus Crohn
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
RA	Rheumatoide Arthritis
Tab.	Tabelle
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
Ugs.	Umgangssprachlich
Z.B.	zum Beispiel

1.Einleitung

Im nachfolgenden Kapitel, sollen die für das Verständnis dieser Dissertation notwendigen Grundlagen, ausführlich dargelegt werden. Dazu wird detailliert auf die relevanten chronisch entzündlichen Erkrankungen sowie deren Evaluation und Therapie eingegangen. Um die Relevanz der erhobenen Daten und Ergebnisse besser einschätzen zu können, erfolgt zusätzlich eine nähere Betrachtung der jeweiligen Funktionsindices und Laborparameter. Abschließend erfolgt die essentielle Darlegung des aktuellen Wissensstands zum Thema Biologika und Biosimilar.

1.1 Chronisch entzündliche Erkrankungen

Die Inzidenz verschiedenster chronisch entzündlicher Erkrankungen hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Als Auslöser rücken, neben genetischen Faktoren, auch Veränderungen in Bezug auf Lebensweise oder Ernährung in den Fokus [1]. Der Bereich der chronisch entzündlichen Erkrankungen umfasst eine Vielzahl von unterschiedlichen Erkrankungen, denen allen persistierende entzündliche Reaktionen des Körpers zu Grunde liegen. Eine Entzündung kann zum heutigen Zeitpunkt als eine „Reaktion vaskularisierten Gewebes auf eine Gewebeschädigung mit dem Ziel, die Schädigung zu eliminieren, zu begrenzen oder zu reparieren“ [2] definiert werden. An den entzündlichen Vorgängen des Körpers sind eine Vielzahl von Zytokinen, Immunzellen und Mediatoren beteiligt [3]. Entzündungen können anhand verschiedener Eigenschaften in akut und chronisch unterschieden werden (Tabelle 1). Akute Entzündungen sind häufig eine Reaktion auf eine bakterielle Infektion, welche im Normalfall nach Beseitigung der Erreger wieder abklingt [4].

Tab. 1: Eigenschaften akuter und chronischer Entzündungen im Vergleich [5]

<i>Eigenschaft</i>	<i>Akut</i>	<i>Chronisch</i>
<i>Beginn</i>	Schnell: Minuten bis Stunden	Langsam: Tage
<i>Zelluläres Infiltrat</i>	Hauptsächlich Neutrophile	Monozyten/Makrophagen Lymphozyten
<i>Gewebeschädigung, Fibrose</i>	Gewöhnlich leicht und selbstlimitierend	Häufig schwer und fortschreitend
<i>Lokale und systemische Zeichen</i>	Prominent	Weniger präsent; kann subtil sein

Für die Entstehung einer chronischen Entzündung gibt es unterschiedliche Möglichkeiten. Persistiert der entzündungsauslösende Reiz, kann ein Übergang vom Stadium der akuten zur chronischen Entzündung erfolgen. Immer häufiger rücken aber auch autoimmunologische Prozesse als Auslöser in den Fokus. Bei chronischen Entzündungen ist dabei oftmals keine direkte Verbindung zwischen dem initialen entzündungsauslösenden Reiz und der Persistenz der Entzündung mehr auszumachen [3,5]. Das Fortbestehen der mit Entzündung verbundenen Reaktionen des Körpers kann mit der Zeit zu dauerhaften Schäden führen [6]. Gleichzeitig ist die Lebensqualität bei chronisch entzündlichen Erkrankungen stark eingeschränkt [7].

Ziel der modernen Medizin ist es deshalb, die entzündlichen Prozesse des Körpers zu minimieren bzw., nach Möglichkeit, zu beenden. Dafür ist ein genaueres Verständnis der unterschiedlichen Erkrankungen wichtig.

1.2 Rheumatoide Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine autoimmunologische Erkrankung, deren Ursprung bisher nicht vollständig geklärt werden konnte. Als auslösende Faktoren kommen nach aktuellem Wissensstand, neben genetischer Prädisposition und verschiedenen Umweltfaktoren, vor allem Infektionen in Frage [8]. Dabei kommt es durch die Infektion und die damit verknüpfte Immunantwort zu einer Kreuzreaktion mit dem Gewebe des Körpers [9]. Als Erkrankung des rheumatischen Formenkreises ist die RA durch einen schubweise auftretenden Krankheitsverlauf und eine Beeinträchtigung des Bewegungsapparates charakterisiert. Das Fortschreiten der Krankheit kann sich in den verschiedensten Symptomen manifestieren. Allen voran kommt es, durch die immunologisch bedingten Prozesse, zu einer Zerstörung und, damit einhergehend, zu einem möglicherweise vollständigen Funktionsverlust der Gelenke [9,10]. Da es sich bei der RA um eine systemische, chronisch entzündliche Erkrankung handelt, kann theoretisch jedes Organ oder Gewebe betroffen sein. Von großer Bedeutung ist hierbei die Erkenntnis, dass die RA mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einhergeht [11]. Generell sind Frauen häufiger betroffen als Männer [12]. Nach aktuellen Schätzungen sind 0,5–1% der Weltbevölkerung erkrankt, wobei hier die Prävalenz der Erkrankung in den verschiedenen Ländern stark variiert und mit dem Alter zunehmend ist [13]. Da die Erkrankung mit erheblichen gesundheitlichen Beeinträchtigungen verbunden ist, hat sie ebenfalls eine starke sozioökonomische Bedeutung. In diversen

Studien konnte eine signifikant erhöhte Arbeitsunfähigkeit der Erkrankten im Vergleich zur Referenzbevölkerung gezeigt werden [14]. Entscheidend für die Reduzierung der Folgeerscheinungen ist eine frühe Diagnosestellung und Behandlung. Dafür wurden von der „European League Against Rheumatism“ (EULAR) und dem „American College of Rheumatology“ (ACR) im Jahr 2010 gemeinsame Klassifikationskriterien eingeführt [15]. Ein weiterer, in der Praxis sehr häufig verwendeter Score zur Krankheitsaktivität stellt der DAS28 dar [16]. Dieser hat sich über viele Jahre hinweg bewährt und besitzt eine hohe Validität [17].

1.2.2 DAS28 – Disease Activity Score auf der Basis von 28 Gelenken [16,18]:

Der DAS28 ist einer der gebräuchlichsten Scores zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei RA. Für die Auswertung sind dabei vier verschiedene Parameter relevant:

- Laborwerte (CRP oder BSG)
- Selbsteinschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten
- Druckschmerz der Gelenke
- Schwellung der Gelenke

Mit Hilfe einer Formel kann dann der jeweilige Endwert errechnet und in den Referenzbereich eingeordnet werden:

DAS28-Wert	
- < 2,6	klinische Remission (Primärziel)
- $\geq 2,6$ und <3,2	niedrige Krankheitsaktivität
- $\geq 3,2$ und <5,1	moderate Krankheitsaktivität
- $\geq 5,1$	hohe Krankheitsaktivität

Bei einer bestätigten Diagnose der RA gilt es, als Primärziel, die zugrundeliegenden entzündlichen Vorgänge zu kontrollieren. Dies ist von übergeordneter Wichtigkeit, um eine Zerstörung der Gelenke zu verhindern und dem Patienten ein möglichst beeinträchtigungsfreies Leben zu ermöglichen [19]. Neben Physio- und Ergotherapie ist hier vor allem eine medikamentöse Behandlung unabdingbar [20]. Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) werden dabei zur Linderung der Schmerzen und der Steifigkeit der Gelenke eingesetzt. Im Bereich der Basismedikation bei RA gehören immunsuppressive bzw. zytostatische Arzneimittel, wie etwa Methothrexat, Sulfasalazin

oder Azathioprin. Ergänzend dazu können geringe Dosen an Cortison verabreicht werden [19,21]. Stellt sich unter der medikamentösen Behandlung keine Besserung der Symptome oder gar eine Verschlechterung derselben ein, kann auf den Einsatz von Biologika zurückgegriffen werden [20,22] (siehe Biologika, Seite 25). Dabei konnte in verschiedenen Studien eine sehr gute Wirksamkeit der Therapie nachgewiesen werden [23,24].

1.2.3 Einschätzung der Funktionseinschränkung – Funktionsfragebogen Hannover

Neben der Bestimmung der Krankheitsaktivität, ist es wichtig, auch die Einschränkungen im normalen Lebensalltag erfassen und nachvollziehen zu können. Ein Beispiel hierfür ist der Funktionsfragebogen Hannover (FFbH). Um den Grad der Einschränkung bzw. der Selbstständigkeit des Patienten beurteilen zu können, ist eine momentane Einschätzung (der vergangenen sieben Tage) wichtig. Die jeweiligen Fragen, wie zum Beispiel: „Können Sie Strümpfe an- und ausziehen?“, sollen mit drei möglichen Antwortmöglichkeiten eingeschätzt werden. Kann die Tätigkeit ohne Schwierigkeiten ausgeführt werden, entspricht dies zwei Punkten. Ein Punkt ist äquivalent zur eingeschränkten Ausführung (z.B. bei längerer Dauer oder Schmerzen). Kann die Tätigkeit nicht mehr alleine oder nur mit Hilfe ausgeführt werden, entspricht dies 0 Punkten. Die errechnete Funktionskapazität wird in Prozent angegeben und lässt zuverlässige Rückschlüsse auf die tatsächliche alltägliche Behinderung zu. Eine maximale Funktionskapazität entspricht dabei 100%. [25] (Fragebogen, siehe Seite 87).

1.3 Morbus Bechterew

Der Morbus Bechterew (MB), oder auch Spondylitis Ankylosans, gehört, wie auch die RA, zur Gattung der Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises [26]. Gleichermäßen handelt es sich bei MB um eine chronisch entzündliche Erkrankung mit schwerpunktmäßigem Befall der Wirbelsäule. Anders als bei der RA, liegt der Fokus hier auf den Gelenken der Wirbelsäule. Hier kann es im extremen Fall zu einer vollkommenen Versteifung der Wirbel kommen [27]. Die wichtigste Erscheinungsform außerhalb der Gelenke stellt die Uveitis dar, also die Entzündung der Regenbogenhaut [28]. Der Ursprung der Erkrankung konnte bisher nicht vollständig geklärt werden. Neben autoimmunologischen Prozessen scheint hier die genetische Prädisposition, mit Fokus

auf dem Human Leukocyte Antigen-B27 (HLA-B27), eine wichtige Rolle zu spielen [29]. Wie bei allen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises sollte die Erkrankung, wegen möglicher dauerhafter Folgen, so früh als möglich erkannt und behandelt werden. Da viele Erkrankungsfälle durch einen milden Verlauf unerkant bleiben, gibt es, je nach Land und Studie, unterschiedliche Zahlen zur Prävalenz in der Bevölkerung [27]. Diese scheint aber mit einem Wert von etwa 0,5–1,4% mit der Prävalenz der RA vergleichbar zu sein [30]. Zur bestmöglichen Funktionalitätserhaltung ist eine frühe Erstbehandlung wichtig. Neben der medikamentösen Behandlung ist dabei eine physiotherapeutische Behandlung unabdingbar. Auch wenn, wie im Falle der RA, die auslösenden Faktoren nicht vollständig bekannt sind, gilt es in erster Linie, die entzündlichen Prozesse des Körpers zu reduzieren. Das Mittel der ersten Wahl bilden NSAIDs, die, bei ausbleibendem Erfolg, durch TNF- α -Inhibitoren ersetzt werden sollten.

1.3.1 Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) [31,32,32,33]:

Seit 1994 gibt es mit dem Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index eine durch verschiedene Studien bestätigte Methode, um die Krankheitsaktivität bei MB zuverlässig zu erfassen. Diese ermöglicht es, Verbesserungen oder Verschlechterungen der Krankheitsausprägung besser beurteilen zu können. Initial werden die Patienten dazu gebeten, ihre Selbsteinschätzung zu sechs verschiedenen Punkten auf einer Skala einzutragen.

Kategorien zur Selbsteinschätzung, jeweils bezogen auf die vergangenen sieben Tage:

- Müdigkeit und Erschöpfung
- Rücken-, Nacken-, Hüftschmerzen
- Schmerzen und/oder Schwellungen in anderen Gelenken
- Beschwerden bei Druck/Berührung
- Stärke der Morgensteifigkeit
- Dauer der Morgensteifigkeit (0 bis >2h)

Je Kategorie sind maximal 10 Punkte zu erreichen. Eine Ausnahme bilden dabei die Kategorien 5 und 6. Hier wird der Mittelwert errechnet und mit den restlichen Punkten verrechnet. Das Ergebnis wird dann zur finalen Bestimmung durch 5 geteilt. Eine Punktzahl unter 4 ist dabei wünschenswert und wird als therapeutisches Ziel angesehen. Werte über 4 sprechen für eine nicht optimale Krankheitsaktivität und erfordern eine

Umstellung der Behandlung. Zur Bestimmung der Funktionseinschränkung bei MB gibt es ebenfalls verschiedene, in der Praxis genutzte, Indices. Zu den am häufigsten verwendeten gehören der Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) sowie der Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). In Kombination der verschiedenen Indices kann das gesamte Krankheitsspektrum zuverlässig eingeschätzt und auf etwaige Veränderungen reagiert werden. Dabei ist es wichtig zu wissen, ab wann eine Veränderung zu einer merklichen klinischen Differenz führt [34].

1.3.2 BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Metrology Index [35]

Um die Beweglichkeitseinschränkung der Wirbelsäule bei MB einschätzen zu können, werden fünf verschiedene Parameter erfasst:

- Lendenwirbelsäulen-Beugung
- Wirbelsäulen-Seitneigung
- Tragus-Wand-Abstand
- Intermalleoläre Distanz
- Halswirbelsäulendrehung

Ein Wert nahe 0 entspricht dabei keiner bzw. einer geringen Einschränkung, wohingegen ein Wert von 10 gleichbedeutend mit einer erheblichen Bewegungseinschränkung ist.

1.3.3 BASFI [31]

Um eine Einschätzung zu erhalten, wie sehr die alltägliche Lebenseinschränkung eines an MB erkrankten Patienten ist, wurde der BASFI entwickelt. Anhand dieses Fragebogens kann nicht nur ein Eindruck der Beeinträchtigung gewonnen, sondern auch die Effektivität der Behandlung beurteilt werden. Die für eine Evaluation relevanten Fragen, wie etwa „Können Sie ohne Schmerzen 10 Minuten stehen ohne sich anzulehnen?“, sollen dabei möglichst viele alltägliche Tätigkeiten abdecken. Zur Auswertung dient eine Skala zwischen 0 (einfach) und 10 (unmögliches Ausführen der Tätigkeit). Je höher der errechnete Gesamtwert ausfällt, desto höher ist auch die alltägliche Einschränkung zu erachten.

1.4 Morbus Crohn

Bei Morbus Crohn (MC) handelt sich um eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, die mit einem sehr starken Leidensdruck der Betroffenen einhergeht [36]. Die Prävalenz der Erkrankung ist weltweit zunehmend, was mit den veränderten Lebensumständen (z.B. verändertes Essverhalten) in Verbindung gebracht wird. Ebenso wie der veränderte Lebensstil werden vor allem genetische Faktoren als Auslöser vermutet [37]. In der Theorie kann der gesamte Gastrointestinaltrakt betroffen sein. Primär ist allerdings der Dünndarm (Ileum), der Dickdarm oder eine Kombination aus beiden betroffen [2]. Ein wichtiges Diagnosekriterium, und auch Unterscheidungsmerkmal, zur Colitis Ulcerosa (CU) bildet dabei der diskontinuierliche Befall des Darms. Die betroffenen Segmente sind dabei alternierend zu den gesunden Arealen [2,38]. Da eine sichere Diagnose anhand einer einzigen Untersuchung schwierig ist, kommen, je nach Ausprägung und Lokalisation der Erkrankung, verschiedene Methoden zum Einsatz [39]. Neben der Ileo-Koloskopie mit Biopsie kann eine Untersuchung der Blutwerte (BSG & CRP), eine Sonographie oder auch eine MRT zielführend sein [37,39]. Die Krankheitsausprägung ist dabei zwischen den Patienten stark variabel. Führende Symptome sind chronische Durchfälle, abdominelle Schmerzen und Gewichtsverlust [40]. Abgesehen von den intestinalen Symptomen ist bei vielen Erkrankten eine Manifestation außerhalb des Gastrointestinaltrakt zu finden. Dabei sind vor allem Erkrankungen des muskuloskelettalen Systems bzw. der Gelenke und der Haut (z.B. Erythema nodosum) führend [41]. Wichtige Komplikationen im Zusammenhang mit MC sind Strikturen oder die Ausbildung von Fisteln [42]. Dies resultiert häufig in der Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention. Es konnte gezeigt werden, dass die Häufigkeit abdomineller chirurgischer Eingriffe in Verbindung mit MC deutlich erhöht ist [42,43]. Als chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind MC sowie CU mit starken psychosozialen Begleiterscheinungen einhergehend. Dazu gehören vor allem Depressionen und Angstgefühle, die für die Betroffenen eine zusätzliche Belastung darstellen [44]. Durch den hohen Leidensdruck der Patienten, erheblichen ökonomischen Faktoren sowie einer steigenden Prävalenz besteht ein großes Interesse an einer zufriedenstellenden Behandlungsmöglichkeit [45]. Da es sich bei MC um eine schubförmig verlaufende Erkrankung handelt, wird nach Möglichkeit auch die Therapie an die jeweilige Situation angepasst. Neben Glukokortikoiden, die zumeist bei akuten Schüben zielführend sind, können Immunsuppressiva und Biologika eingesetzt werden [46]. Neben einer

medikamentösen Behandlung wird bei vielen Patienten mit schwerwiegendem Krankheitsverlauf eine operative Entfernung der entzündeten Darmabschnitte durchgeführt [47,48]. Trotz der hohen Rezidivrate der Erkrankung, kann bei vielen Patienten für eine gewisse Zeit Linderung und eine gesteigerte Lebensqualität erreicht werden [49,50]. Grundsätzlich wird aber ohne vorhandene Komplikationen eine nicht invasive Behandlung präferiert, was den Stellenwert der Entwicklung neuer Medikamente, wie etwa Biologika unterstreicht [51,52].

1.5 Colitis Ulcerosa

Wie der MC wird auch die Colitis Ulcerosa zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gezählt. Die gesicherten Neudiagnosen sowie der Anteil der Betroffenen in der Bevölkerung ist dabei höher als bei MC [53]. Frauen sind ebenso häufig betroffen wie Männer. Mit dem gehäuften Auftreten im Alter zwischen 30–40 Jahren entstehen im Falle einer Erkrankung, durch Fehltag und Beeinträchtigung der Arbeitsleistung, erhebliche wirtschaftliche Verluste [54,55]. Die CU wird, wie auch der MC, mit veränderten Lebens- und Essgewohnheiten, genetischen Faktoren sowie autoimmunologischen Prozessen in Verbindung gebracht [53]. Als Leitsymptom bei CU sind häufig auftretende blutige Durchfälle zu definieren [56]. Bei der Mehrzahl der Patienten sind die Symptome dabei mit einer Proktitis einhergehend. Diese kann sich im Verlauf der Krankheit bis zu einer vollständigen Endzündung des Dickdarms ausdehnen [53,56]. Je nach Ausprägung und Verlauf der Entzündung, kann es bei schweren Schüben unter anderem zu Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und ungewollten Stuhlabgängen kommen [53]. Wie auch MC, ist CU deshalb nicht nur mit körperlichen, sondern auch in großem Maße mit psychischen Beeinträchtigungen verbunden. Auch wenn die Erkrankung oftmals mit milden Verläufen und hohen Remissionsraten einhergeht, besteht für viele Patienten eine erhebliche Verminderung der Lebensqualität [57,58]. Therapeutisch kann nach jetzigem Stand keine medikamentöse Heilung der Erkrankung erreicht werden [59]. Durch neue Medikamente, unter anderem Biologika, wie etwa Infliximab, können die Symptome der Erkrankung generell gut erfasst werden [56,60,61]. Da bei CU allein der Dickdarm betroffen ist, kann eine Heilung durch Resektion erfolgen [62,63].

1.6 Psoriasis

Bei Psoriasis handelt es sich um eine autoimmunologische Erkrankung, die mit einer Hyperproliferation der Hautzellen einhergeht. Da es sich um eine multifaktorielle Erkrankung handelt, konnten die krankheitsauslösenden Faktoren bisher nicht vollständig geklärt werden. Genetische Prädispositionen, im Zusammenspiel mit verschiedenen Umweltfaktoren, scheinen aber eine entscheidende Rolle zu spielen [64,65]. Psoriasis äußert sich als entzündliche Erkrankung vor allem durch gerötete, stark schuppene sowie oft mit starkem Juckreiz verbundene Hautstellen an typischen Prädilektionsstellen des Körpers. Dazu gehören vor allem die Streckseiten der Gliedmaßen, die Kopfhaut und die Nägel [2]. Braucht eine gesunde normale Haut etwa einen Monat, um sich zu erneuern, geschieht dies bei Psoriasis in wenigen Tagen [64]. Das daraus resultierende Erscheinungsbild ist für viele Erkrankte mit einem starken psychischen Leidensdruck verbunden [66]. Neben den typischen Symptomen der Haut wird die Erkrankung mit verschiedenen anderen Manifestationsorten in Verbindung gebracht. Führend ist dabei eine entzündliche Gelenkbeteiligung (Arthritis psoriatica) [67,68]. Neue Studien weisen auf eine, mit Psoriasis in Verbindung stehende, insgesamt gesteigerte Komorbidität hin [69]. Durch die hohe Prävalenz in der Weltbevölkerung (etwa 2%) ist es wichtig, die Erkrankung besser zu verstehen, um sie effektiv behandeln zu können [70]. Bei mildem Verlauf wird auf eine topische Behandlung zurückgegriffen. Bei mittlerem bis schwerem Verlauf, bzw. bei schwerer werdenden Symptomen, wird zumeist eine systemische Behandlung nötig [71]. Neben den, häufig bei chronisch entzündlichen Erkrankungen eingesetzten, immunsuppressiven Medikamenten können auch verschiedene Biologika eingesetzt werden [72].

1.7 Laborparameter

Um den Therapieverlauf der verschiedenen chronisch entzündlichen Erkrankungen beurteilen und um auf eventuelle unerwünschte Nebenwirkungen schnell reagieren zu können, ist eine sorgfältige Überwachung der Laborparameter essentiell. Zur Überwachung der Behandlung mit monoklonalen Antikörpern sind unterschiedliche Blutwerte relevant. Nachfolgend wird speziell auf die im Rahmen dieser Arbeit relevanten und zur Auswertung herangezogenen Werte genauer eingegangen.

1.7.1 Hämatokrit

Der Hämatokrit spiegelt den Anteil der Erythrozyten am Gesamtvolumen des Blutes wider. Ein verringerter Hämatokrit legt eine Anämie oder eine größere Blutung nahe. Bei einem erhöhten Wert kann eine Erkrankung des Knochenmarks oder eine Dehydrierung ursächlich sein [73]. Neben der Eisenmangelanämie, welche die häufigste Form darstellt, können auch autoimmunologische bzw. chronisch entzündliche Erkrankungen, wie etwa RA, zu einer Anämie führen [74]. Dabei nehmen z.B. verschiedene proinflammatorische Entzündungsmediatoren, wie etwa TNF- α oder Interleukine, Einfluss auf blutbildungsrelevante Kreisläufe im Körper [74,75]. Hinsichtlich der Betrachtung des Krankheitsverlaufs sowie der Therapiebeurteilung ist es bei chronisch entzündlichen Erkrankungen sinnvoll, den Hämatokrit in Relation zur Norm zu betrachten (Männer 42–52%; Frauen 37–47%) [76].

1.7.2 Thrombozyten

Thrombozyten, oder auch „Blutplättchen“, sind ein integraler Teil des Blutes und spielen eine wichtige Rolle bei der Blutgerinnung [77]. Thrombozyten besitzen keinen Zellkern und entstammen den im Knochenmark beheimateten Megakaryozyten [78]. Neben ihrer wichtigen Funktion bei der Blutgerinnung legen immer mehr Studien auch eine Beteiligung an verschiedenen entzündlichen Erkrankungen nahe [79]. In früheren Studien konnte eine Korrelation der Plättchenzahl mit der Krankheitsaktivität bei RA hergestellt werden [80]. Auch die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen MC und CU gehen mit einer veränderten Thrombozytenzahl und -funktion einher [81]. Eine medikamentös induzierte Thrombozytopenie, also eine Verringerung der Thrombozytenzahl, ist eine klinisch relevante, mögliche Nebenwirkung [82]. Da sich dies auch bei einer Behandlung mit Anti-TNF- α -Antikörpern zeigt, ist eine Überwachung der Thrombozytenzahl während einer entsprechenden Behandlung wichtig. [83].

1.7.3 Leukozyten

Leukozyten (ugs. „weiße Blutkörperchen“) spielen eine tragende Rolle bei der Immunantwort des Körpers auf verschiedene Reize [84]. Sie können nach ihren Eigenschaften oder Funktionen weiter klassifiziert werden. Die einzelnen Zellen erfüllen

dabei die verschiedensten Aufgaben und sind essentiell für eine uneingeschränkte Funktion des Organismus [84]. Neben ihrer tragenden Rolle bei der Abwehr von Erregern sind sie maßgeblich an den entzündlichen Vorgängen des Körpers beteiligt [85]. Durch ihre Schlüsselrolle in den verschiedenen immunologischen Prozessen sind mit ihnen Fehl- oder Überreaktionen im Zusammenhang mit verschiedenen Krankheitsbildern assoziiert [86]. Auch bei den chronisch entzündlichen Erkrankungen, wie etwa der RA, sind Leukozyten entscheidend [87]. Die Krankheitsbilder der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind ebenfalls durch eine massive Beteiligung und Einwanderung von Leukozyten charakterisiert [88]. Einer, im Vergleich zum Normwert gemessenen, Abweichung der Leukozytenzahl können verschiedene Ursachen zu Grunde liegen. Dabei können nicht nur Erkrankungen, sondern auch eine Vielzahl an Medikamenten zu einer Abweichung führen [84,89,90]. Da bei einer Behandlung mit Anti-TNF- α -Antikörpern entscheidend in immunologische Kreisläufe des Körpers eingegriffen wird, kann es als seltene Nebenwirkung zu einer stark verringerten Leukozytenzahl kommen [91]. Neben den möglichen Nebenwirkungen ist, durch die stark immunsuppressive Wirkung der Antikörperbehandlung, auf eine Veränderung der Laborparameter zu achten.

1.7.4 Transaminasen (GOT, GPT); Gamma-GT

Die sog. „Leberwerte“ erfordern, durch ihre vielseitige und vor allem in Bezug auf die unterschiedlichen Stoffwechselprozesse unabdingbare Rolle im Körper, eine strikte Überwachung bei der medikamentösen Behandlung verschiedener Erkrankungen [92]. Die zentrale Rolle der Leber macht diese, neben einem potentiellen Hauptort möglicher Medikamentennebenwirkungen, auch zu einem Zielpunkt verschiedener Krankheiten und Erreger [93]. Um einen Überblick über die Leberfunktion und den Zustand der Leber zu erhalten, haben sich über die Jahre unterschiedliche Parameter etabliert [92,94]. Schon früh konnten verschiedene Erkrankungen mit veränderten leberbezogenen Parametern in Verbindung gebracht werden. So zeigte sich z.B. bei einem großen Anteil von Patienten mit RA eine Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase-Werte [95]. Im Hinblick auf die Behandlung chronisch entzündlicher Erkrankungen wurden im Rahmen der vorliegenden Dissertation die Werte der Transaminasen (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)) sowie der Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT; Gamma-GT) betrachtet. Diese Parameter können als Indikatoren verwendet werden, um eine potentielle Leberschädigung durch eventuelle, medikamentös bedingt unerwünschte

Nebenwirkungen oder Erkrankungen frühzeitig zu erkennen [96,97]. In Verbindung mit rheumatoiden bzw. systemisch entzündlichen Erkrankungen konnte in verschiedenen Studien eine Veränderung der relevanten Werte festgestellt werden [98,99]. Auch eine direkte Mitbeteiligung der Leber konnte bei Erkrankungen, wie etwa der RA, beobachtet werden [98]. Dadurch ist eine Überwachung der Parameter nicht nur durch die direkte Krankheitsbeteiligung, sondern auch durch die therapiebedingten Nebenwirkungen von ungemeiner Wichtigkeit. Methotrexat, als häufig eingesetztes Medikament in der Behandlung der RA, kann zu einer Erhöhung der Leberenzyme führen [100]. Die häufigsten Veränderungen der Leberwerte sowie Auswirkungen auf die Leber selbst, sind hierbei auf behandlungsbedingt unerwünschte Nebenwirkungen der eingesetzten Medikamente zurückzuführen [101]. Die zur Behandlung eingesetzten immunsuppressiven Arzneimittel sind zum Teil mit einer deutlichen Hepatotoxizität verbunden. Neben einer medikamentös induzierten Hepatitis ist die Möglichkeit einer opportunistischen Infektion eine wichtige und auf keinen Fall zu vernachlässigende Nebenwirkung [102]. In diesem Zusammenhang ist immer auch an eine potentielle Reaktivierung einer latenten viralen Hepatitis zu denken [103]. Dies sollte deshalb vor einer Behandlung mit TNF- α -Blockern ausgeschlossen werden [104]. Durch die potentiell große Tragweite medikamentös bedingter Leberschäden, ist eine frühe und engmaschige Überwachung der Leberparameter in der Behandlung chronisch entzündlicher Erkrankungen, auch hinsichtlich potentieller Spätfolgen, erforderlich [105].

1.7.5 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein wichtiger Bestandteil der unspezifischen Akute-Phase-Reaktion des Körpers auf Entzündungen, Infektionen oder Gewebeschäden [106]. Die CRP-Konzentration steigt dabei, nach einem Stimulus, rasant und auf ein Vielfaches der ursprünglichen Konzentration an [107]. Da die CRP-Plasmahalbwertszeit dauerhaft konstant bleibt, ist eine Erhöhung der Konzentration allein durch eine gesteigerte Syntheserate verursacht [108]. Eine Erhöhung der CRP-Konzentration wurde durch eine Vielzahl von Studien mit den unterschiedlichsten Krankheiten in Verbindung gebracht [107]. Durch verbesserte und genauere labortechnische Möglichkeiten der Bestimmung kann eine Bestimmung der CRP-Werte auch als prädiktiver Marker eingesetzt werden [109,110]. In diesem Zusammenhang sind vor allem die kardiovaskulären Erkrankungen,

mit primärem Fokus auf atherosklerotische Veränderungen, zu nennen [111]. Entzündliche Prozesse scheinen dabei in allen Stadien der Atherosklerose entscheidend an der Entstehung von Arterienwandveränderungen beteiligt zu sein [112]. Daneben konnte in verschiedenen Studien eine starke Assoziation entzündlicher Marker mit dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen gezeigt werden [113]. Das CRP erwies sich dabei als besonders geeigneter Marker, um einen Eindruck des Risikos für das Auftreten von Myokardinfarkten oder Schlaganfällen zu erhalten [114]. Ebenso konnte die Bestimmung der CRP-Werte als nützlicher prognostischer Faktor bei Patienten mit metabolischem Syndrom identifiziert werden [115]. Zusätzlich konnte in verschiedenen Versuchen eine Beeinflussung der endothelialen Zellen durch CRP nachgewiesen werden. Dies kann eine gestörte vasodilatorische Funktion und somit auch ein potentielles Risiko kardiovaskulärer Ereignisse nach sich ziehen [116]. Der Anstieg entzündlicher Marker, allen voran CRP, ist damit hinsichtlich chronisch entzündlicher Erkrankungen sowohl diagnostisch als auch pathophysiologisch von erhöhter Relevanz. Eine Korrelation zwischen CRP-Level und Krankheitsaktivität konnte mehrfach für verschiedene chronisch entzündliche Erkrankungen, wie etwa MC oder Psoriasis, nachgewiesen werden [117–120]. In der Rheumatologie ist die Bestimmung der CRP-Werte ein zentraler Bestandteil einer jeden Behandlung. Dabei ist das CRP zuverlässiger geeignet, um eine Aussage über Krankheitsaktivität treffen zu können, als unter Verwendung der ebenfalls geläufigen Erythrozytensedimentationsrate (ESR) [121,122]. Dies unterstreicht die Wichtigkeit des CRP-Spiegels hinsichtlich mit chronisch entzündlichen Prozessen einhergehender Erkrankungen. Eine Verminderung des CRP-Spiegels ist, durch die negativen Effekte erhöhter Konzentrationen auf den Körper, neben einer Reduktion der entzündlichen Prozesse, selbst ein zentrales Ziel einer jeden Behandlung. Der Einsatz des C-reaktiven Proteins zur Verlaufskontrolle bei der Therapie chronisch entzündlicher Erkrankungen unterstreicht dessen universelle Rolle als diagnostischer Marker und bildet deshalb einen wichtigen Parameter im Rahmen dieser Dissertation.

1.8 Biologika

Unter „Biologika“ (eng. „Biologicals“) werden biotechnologisch hergestellte Arzneistoffe verstanden, die aus biologischen Systemen gewonnen werden [123]. Zu ihrer Produktion können sowohl tierische Zelllinien, als auch Mikroorganismen oder

pflanzliche Zellen herangezogen werden [124,125]. Für die Herstellung der jeweils relevanten Moleküle, zumeist Proteine, wird das zur Produktion ausgewählte System gezielt genetisch verändert [126]. Die Bandbreite der medizinisch verwendeten Biologika erstreckt sich über Hormone und Gerinnungsfaktoren bis hin zu Antikörpern [125]. Hinsichtlich der im Rahmen dieser Dissertation betrachteten Behandlung von chronisch entzündlichen Erkrankungen spielen vor allem gentechnisch hergestellte monoklonale Antikörper eine übergeordnete Rolle [127].

1.8.1 Monoklonale Antikörper

Das Prinzip zur Herstellung monoklonaler Antikörper bildet einen wichtigen Meilenstein der modernen Medizin. Im Jahr 1984 wurde für die zugrundeliegende Idee der Nobelpreis in Medizin verliehen [128]. Ziel der Herstellung monoklonaler Antikörper ist es, eine ausreichend große Menge an Antikörpern zu produzieren, welche die gleiche Bindungsspezifität für ein bestimmtes Epitop aufweisen. In einem ersten Schritt wird dafür das Antigen, gegen welches der Antikörper gebildet werden soll, in eine Maus injiziert. Nach erfolgter Immunisierung können aus der Milz des Tieres spezifische Antikörper produzierende B-Lymphozyten gewonnen werden. In einem weiteren Schritt werden diese Zellen mit replikativ unsterblichen Myelomzellen fusioniert. Die daraus resultierenden Hybridomzelllinien weisen Eigenschaften beider Ursprungszellen auf. Über verschiedene Selektionsschritte können nun die Zellen herausgefiltert werden, welche die höchste Bindungsaffinität zum anfänglich eingesetzten Antigen aufweisen. Durch die Vermehrung der selektierten Zellen können größere Mengen spezifischer Antikörper produziert werden [129,130].

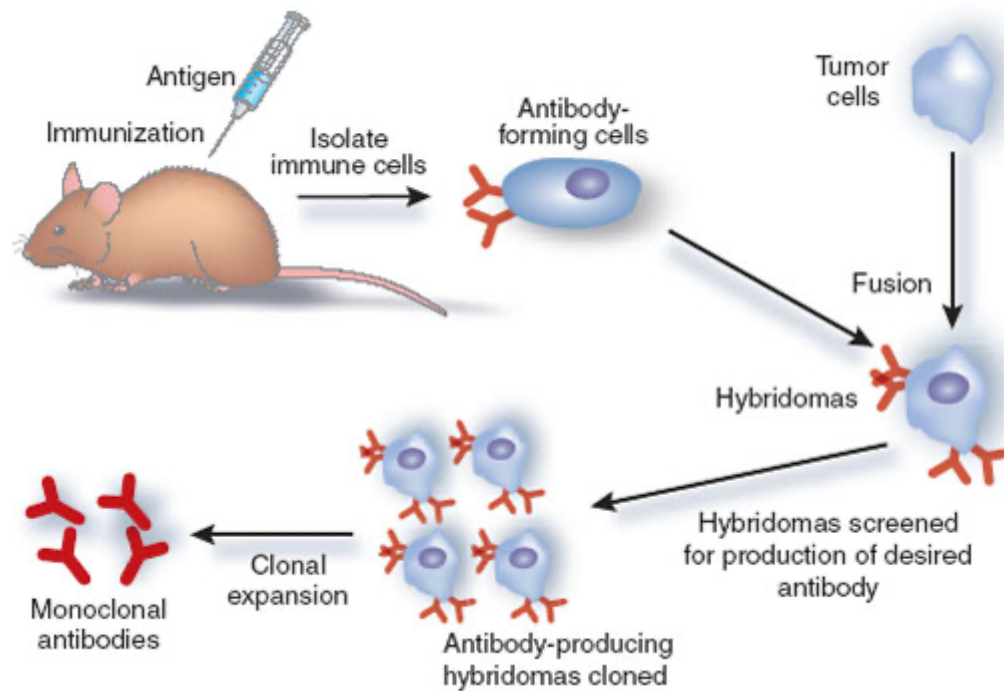


Abb. 1: Herstellung monoklonaler Antikörper: Zur Herstellung monoklonaler Antikörper wird das Antigen von Interesse in das Versuchstier injiziert. Nach erfolgter Immunantwort können die gegen das injizierte Antigen spezifischen Plasmazellen isoliert und mit einer Tumorzelllinie fusioniert werden. Die daraus entstandenen Hybridzellen können zur Produktion der jeweiligen Antikörper verwendet werden. [131]

Der Markt für monoklonale Antikörper ist seit ihrer ersten Zulassung im Jahr 1986 stetig gestiegen. Mit der steigenden Zahl zugelassener Antikörper hat gleichzeitig auch die Zahl möglicher Indikationen rapide zugenommen [132]. Im Zuge einer einheitlichen Kategorisierung werden monoklonale Antikörper, aufgrund ihres Ursprungs bzw. Aufbaus, wie folgt eingeteilt:

- Humane Antikörper enden auf: -umab
- Humanisierte Antikörper: -zumab
- Chimäre Antikörper: -ximab
- Antikörper aus Primaten stammend: -imab
- Antikörper aus Mäusen stammend (murine Ak): -omab

Von „chimären Antikörpern“ ist die Rede, wenn die humane konstante Region des Antikörpers an eine veränderte, bzw. nicht aus dem Menschen stammende, variable Region gebunden ist. Bei humanisierten Antikörpern ist allein die Antigenbindungsstelle nicht-menschlichen Ursprungs [133].

1.8.2 Infliximab

Infliximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, der unter dem Handelsnamen „Remicade“ bekannt ist. Infliximab bindet an den bei entzündlichen Vorgängen produzierten Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) [134]. TNF- α ist ein essentielles proinflammatorisches Zytokin, das bei Entzündungen ganz entscheidend an der Immunantwort des Körpers beteiligt ist. Chronisch entzündliche Erkrankungen sind neben einer überschießenden Immunantwort auch durch eine erhöhte TNF- α -Produktion des Körpers charakterisiert. Durch die Gabe von Infliximab und die damit verbundene Neutralisation des Zytokins, kann eine Verringerung der entzündlichen Reaktionen erreicht werden [135,136]. Die Wirksamkeit von Infliximab zur Reduktion der entzündlich bedingten Vorgänge des Körpers konnte für verschiedene Indikationen gezeigt werden [137].

Anwendungsgebiete nach europäischer Zulassung:

- Rheumatoide Arthritis
- Morbus Crohn (bei Erwachsenen; aktiv mit Fistelbildung; Kinder und Jugendliche)
- Colitis ulcerosa (bei Erwachsenen; Kinder und Jugendliche)
- Ankylosierende Spondylitis
- Psoriasis-Arthritis
- Psoriasis

Je nach Indikation sind bei der Darreichung von Infliximab verschiedene Besonderheiten zu beachten. Die Anwendung erfolgt stets als Infusion über einen Zeitraum von zwei Stunden. Da die Gefahr für infusionsbezogene Reaktionen des Körpers gegeben ist, müssen die Patienten beobachtet und gegebenenfalls notfallbedingt behandelt werden. Da Infliximab durch die Blockade des TNF- α stark in die körpereigene Regulierung entzündlicher Prozesse eingreift, muss hinsichtlich der Möglichkeit von Infektionen eine engmaschigere Überwachung erfolgen. Wegen der Möglichkeit zur Reaktivierung einer latenten Tuberkulose, ist vor Behandlungsbeginn eine gründliche Untersuchung wichtig [137,138]. Unbedingt zu beachten ist auch die gleichzeitige Gabe von Methotrexat, bei Behandlung einer RA.

1.9 Biosimilars

Bei Biosimilars handelt es sich um eine neue Gruppe von Arzneimitteln, die nach Ablauf eines biopharmazeutischen Patents hergestellt werden [139]. Biosimilars weisen eine hohe Ähnlichkeit zu ihren Referenzarzneimitteln auf. Anders als die zumeist synthetisch hergestellten Generika, sind diese mit ihnen aber nicht vollkommen identisch [140]. Als Folgeprodukte von Biologika, bei denen es sich um große und komplexe Moleküle handelt, werden Biosimilars aufwendig aus lebenden Zellen gewonnen [141]. Dieser Herstellungsvorgang führt unter anderem zu einem unterschiedlichen Glykosylierungsmuster der Proteinstrukturen, weshalb keine exakte Übereinstimmung mit dem Original gewährleistet werden kann [142]. Daraus ergeben sich im Vergleich zu Generika auch veränderte Zulassungskriterien [143,144]. Im Jahr 2006 erteilte die europäische Arzneimittelbehörde „European Medicine Agency“ (EMA) einem Biosimilar die erste europaweite Zulassung [145]. Seit diesem Zeitpunkt ist die Zahl der Zulassungen stetig gestiegen. In Fachkreisen besteht die Hoffnung, dass, durch die verringerten Kosten der Biosimilars, die Behandlung einer größeren Anzahl an Patienten zur Verfügung stehen wird [146,147]. Die Indikationen der Arzneimittel entsprechen dabei denjenigen der Originalprodukte. In verschiedenen Studien konnte, vor allem bei chronisch entzündlichen Erkrankungen, wie etwa RA oder MB, keine Unterlegenheit gegenüber den Referenzprodukten gezeigt werden [148,149].

1.9.1 CT-P13

CT-P13 ist ein unter dem Handelsnamen „Inflectra“ bekanntes Biosimilar, welches auf dem Referenzprodukt Infliximab basiert. Nach umfassender Prüfung und Äquivalenzbescheinigung wurde CT-P13 als erster biosimilarer monoklonaler Infliximab Antikörper durch die EMA für therapeutische Zwecke zugelassen [150,151]. Die Indikationen des Biosimilars entsprechen dabei denen des Originals. In verschiedenen Studien konnte im Folgenden eine Äquivalenz hinsichtlich therapeutischer Wirksamkeit und Sicherheit des Biosimilars bei der Behandlung verschiedener chronisch entzündlicher Erkrankungen bestätigt werden [9,151,152].

1.9.2 Die „Switch-Studie“

Um die behandlungsrelevanten Kriterien zwischen dem Referenzprodukt Infliximab und dem in Frage kommenden Biosimilar direkt vergleichen zu können, wurde die sogenannte NOR-Switch-Studie durchgeführt. In dieser, in Norwegen durchgeführten, Studie wurde randomisiert eine Gruppe von Patienten weiterhin mit Infliximab behandelt, wohingegen eine zweite Gruppe auf das Biosimilar (CT-P13) umgestellt wurde. Es zeigte sich, in Effizienz, Sicherheit und immunologischem Potential keine Unterlegenheit des gewählten Biosimilars. Die Daten dieser Studie legen nahe, dass der therapeutische Einsatz von Biosimilars zu identischen Ergebnissen hinsichtlich Wirkung und Verträglichkeit führen. Im Folgenden sollen die in der „Switch-Studie“ präsentierten Ergebnisse nachvollzogen und mit den Ergebnissen der, im Rahmen der vorliegenden Dissertation erhobenen Daten, verglichen werden.

2. Zielsetzung

Chronisch entzündliche Erkrankungen stehen durch ihre hohe Prävalenz, ihren großen sozioökonomischen Einfluss sowie die starken körperlichen und seelischen Beeinträchtigungen der Patienten im Fokus der modernen Medizin. Durch immer neue Erkenntnisse aus dem Bereich der medizinischen bzw. naturwissenschaftlichen Forschung werden vielversprechende Medikamente und Behandlungsmethoden zugänglich. Als eine in diesem Bereich wichtige Errungenschaft der vergangenen Jahre kann die Entwicklung von Biologika angesehen werden. Diese ermöglichen, gerade bei schweren Verläufen der entzündlichen Erkrankungen, etwa bei Rheumatoider Arthritis oder Morbus Crohn, eine weitere, oftmals sehr effektive Behandlungsmöglichkeit. Infliximab, bekannt unter dem Handelsnamen „Remicade“, wird als monoklonaler Antikörper zur Klasse der Biologika gezählt. Nach Ablauf des Patents zur exklusiven Herstellung sind nun ähnliche Folgeprodukte, die als Biosimilars bezeichnet werden, verfügbar geworden. Diese sind, im Vergleich zum Referenzprodukt, kostengünstiger und sollen deshalb für mehr Patienten als Therapiemöglichkeit zur Verfügung stehen.

Ziel dieser Arbeit ist es, Remicade mit dem Biosimilar Inflectra in Bezug auf Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit zu vergleichen. Dafür wurden Daten von Patienten erhoben, die aufgrund einer chronisch entzündlichen Erkrankung im erfassten Zeitraum (Januar 2015 – Juni 2017) mit einem der beiden Produkte behandelt worden sind. Um den Behandlungserfolg quantifizieren zu können, wurden, neben definierten Laborparametern, verschiedene krankheitsspezifische Scores sowie Indices ermittelt und miteinander verglichen. Neben dem direkten Vergleich der monoklonalen Antikörper hinsichtlich ihrer Wirkung sowie der Beeinflussung ausgewählter Laborwerte soll im Verlauf dieser Arbeit auch untersucht werden, ob ein Wechsel vom originalen Remicade auf ein entsprechendes Biosimilar im Therapieverlauf mit etwaigen Auswirkungen einhergehend ist. Dazu wurden die Patienten, bei denen ab Q1 2015 ein Wechsel von der Behandlung mit Remicade auf Inflectra erfolgte, ebenfalls auf die in dieser Arbeit relevanten Nenngrößen hin untersucht.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen ihren Teil dazu beitragen, dass eine größere Klarheit bezüglich einer Therapie mit Biosimilars herrscht. Oftmals herrscht sowohl auf Seiten des Arztes als auch seitens der Patienten eine gewisse Skepsis gegenüber Nachahmerprodukten. Zu evaluieren, ob diese Skepsis begründet ist oder nicht, ist Gegenstand der vorliegenden Dissertation.

3. Methodik und Auswertung

Für die Erhebung der Daten wurde ein Zeitraum von zehn Quartalen, beginnend im Januar 2015, betrachtet. Die relevanten Daten wurden, mit Hilfe der Stichwörter „Remicade“ und „Inflixtra“, von allen in diesem festgelegten Zeitraum behandelten Patienten, aus der Praxisverwaltungssoftware ausgelesen. Erfasst wurden insgesamt 62 Patienten, die in diesem Zeitraum aufgrund unterschiedlicher chronisch entzündlicher Erkrankungen, regelmäßig und wiederkehrend, per Infusion mit Infliximab Antikörpern gegen TNF- α therapiert wurden. Die Erhebung der Daten fand in der Praxis für Innere Medizin, Gastroenterologie und Rheumatologie in München statt. Für alle Patienten wurden die folgenden Grundparameter erfasst:

- Diagnose
- Geschlecht
- Alter
- Gewicht
- Infusionsdosis
- Laborwerte
 - Leukozyten
 - Hämatokrit
 - Thrombozyten
 - Transaminasen
 - CRP

Neben diesen Grundparametern wurden, je nach Diagnose und Möglichkeit, verschiedene weitere krankheitsspezifische Indices bestimmt (z.B. FFbH, BASDAI, BASFI). Hierzu wurden spezifische Fragebögen ausgewertet, um z.B. die Krankheitsaktivität oder Funktionseinschränkung besser einschätzen zu können. Um eine strukturierte Erfassung und Auswertung der Daten zu ermöglichen, wurde Microsoft Excel 2016 verwendet. Zur Gewährleistung einer dauerhaften und sicheren Anonymisierung der Patientendaten, wurden alle Patienten, gemäß gültiger Vorgaben und Richtlinien, mit Hilfe von Laufnummern versehen. Im Laufe der weiteren Bearbeitung wurden alle auswertungsrelevanten Parameter kodiert. Hierzu wurde z.B. das Geschlecht (weiblich=1; männlich=2) oder die Diagnose (RA=1; MB=2 etc.) als Zahl notiert. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (IBM

SPSS Statistics Software, Version 22) und in Zusammenarbeit mit der Ärztin und Statistikerin, Dr. med. Kottmann.

3.1 Statistische Tests

In den folgenden Abschnitten werden die zum Verständnis der Auswertung statistisch relevanten Grundlagen bereitgestellt. Auf eine weitere Erläuterung, der mit Hilfe von SPSS durchgeführten komplexen statistischen Testverfahren, wurde bewusst verzichtet. Die Kapitel 3.3.1 bis 3.3.4 zeigen die zur weiteren Auswertung wichtigen Verfahren auf.

3.1.1 Mittelwert (Arithmetisches Mittel)

Zur Berechnung des Mittelwertes werden alle relevanten Werte addiert und die daraus resultierende Summe durch die Anzahl der Werte (n) geteilt.

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n}{n}$$

3.1.2 Median

Da der Mittelwert für Extremwerte bzw. Ausreißer in den Daten anfällig ist, wird bei der statistischen Auswertung häufig der Median verwendet. Zur Bestimmung des Medians werden die relevanten Daten im ersten Schritt der Größe nach sortiert. Je nach Vorliegen einer geraden oder ungeraden Anzahl n kann der Median daraufhin abgelesen oder errechnet werden. Handelt es sich bei der Datenmenge um eine ungerade Anzahl, kann der Median wie folgt bestimmt werden:

$$\tilde{x} = x_{\frac{n+1}{2}}$$

Liegt ein Datensatz mit einer geraden Anzahl an Werten vor, wird der Median mit der folgenden Formel bestimmt:

$$\tilde{x} = \frac{1}{2} \left(x_{\frac{n}{2}} + x_{\frac{n}{2}+1} \right)$$

Der Median teilt den betrachteten Datensatz so, dass jeweils 50% der Daten über und 50% der Daten unter dem entsprechenden Wert liegen.

3.1.3 Standardabweichung

Die Standardabweichung (σ) gibt an, wie weit die einzelnen Werte vom errechneten Mittelwert abweichen. Zur Berechnung derselben wird die Quadratwurzel der Varianz verwendet:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n}}$$

Eine kleinere Standardabweichung spricht für eine geringere Abweichung zum jeweiligen Mittelwert der Daten. Bei einer größeren Abweichung hingegen ist eine weitere Streuung vorhanden.

3.1.4 Signifikanzniveau

Das Signifikanzniveau beschreibt die Wahrscheinlichkeit oder das Risiko, eine richtige Nullhypothese fälschlich zu verwerfen. Damit ist es möglich, eine Aussage darüber treffen zu können, wie wahrscheinlich es ist, dass die gemachten Testergebnisse allein durch Zufall zustande gekommen sind. Zumeist wird ein Signifikanzniveau (α) zwischen 0,01 und 0,05 gewählt. Bei Werten, die kleiner als das gewählte Signifikanzniveau sind, kann von statistischer Signifikanz gesprochen werden.

4. Ergebnisse

In den folgenden Abschnitten dieses Kapitels werden die Ergebnisse dieser Dissertation dargelegt. Im Mittelpunkt stehen hierbei die Erkenntnisse, die sich aus dem Vergleich des Referenzprodukts Remicade, mit dem Nachahmerprodukt Inflectra ergeben. Neben einem direkten Vergleich der beiden Antikörper, hinsichtlich der Beeinflussung verschiedener Laborwerte und Indices, steht ebenso der Wechsel auf das Biosimilar Inflectra, nach vorrausgegangener Therapie mit Remicade, im Fokus dieser Arbeit. In den Kapiteln 4.1 – 4.7 werden verschiedene Laborparameter verglichen, welche potentiell durch eine Antikörpertherapie signifikant beeinflusst werden können. Hierbei sind Veränderungen der Laborwerte vor allem hinsichtlich potentieller Nebenwirkungen von großer Wichtigkeit. Nachfolgend werden verschiedene Indices zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und alltäglichen Funktionseinschränkung betrachtet. Zur besseren Einordbarkeit und Übersicht der Ergebnisse ist die Antikörper-, Alters- und Geschlechtsverteilung in den Kapiteln 4.11.1 – 4.11.3 veranschaulicht. Weiterführend findet eine Diskussion der Ergebnisse in Kapitel fünf statt.

4.1 Vergleich der Leukozytenkonzentration

Um den Einfluss der jeweiligen Behandlung auf die Leukozytenkonzentration einschätzen zu können, werden die Ergebnisse der Auswertung in den Kapiteln 4.1.1 – 4.1.3 betrachtet.

4.1.1 Verlauf der Leukozytenkonzentration nach Antikörpern

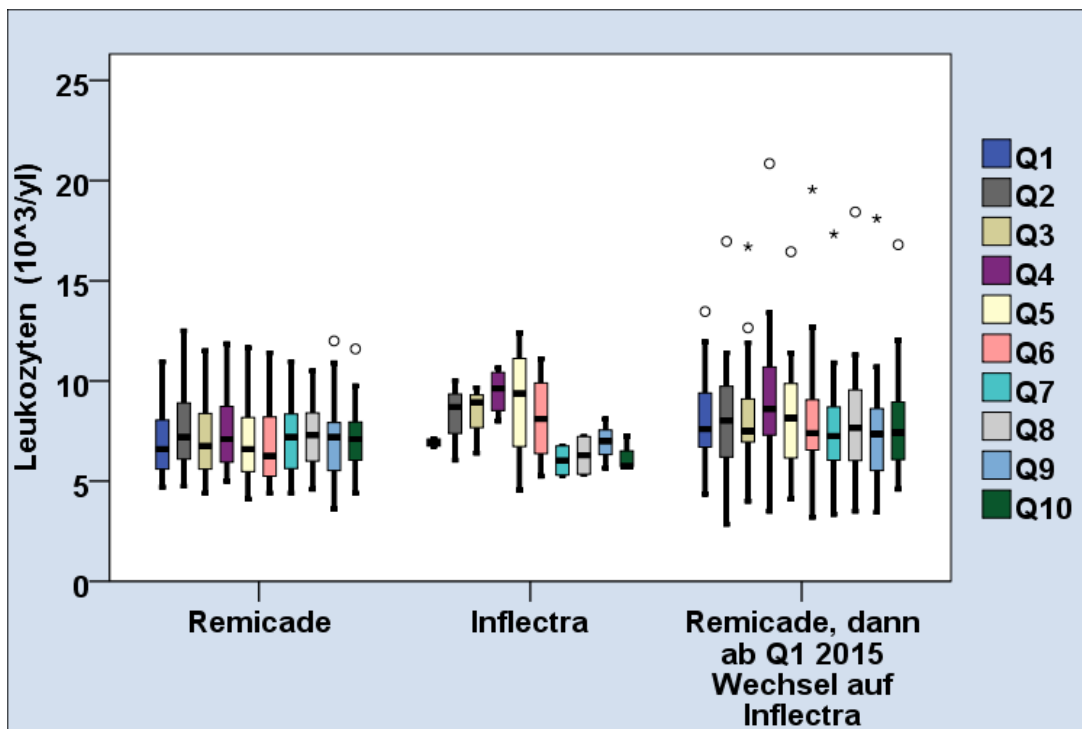


Abb. 2: Übersichtsgrafik der Leukozytenkonzentration im Verlauf der untersuchten Quartale 1 – 10. Ausreißer wurden als Kreise, Extremwerte als Sternchen kenntlich gemacht.

Nach statistischer Auswertung ist bei den mit Remicade behandelten Patienten, über den Verlauf der zehn Quartale, kein signifikanter Unterschied in der Leukozytenkonzentration festzustellen (Friedman-Test: $p=0,109$). Hinsichtlich der mit Inflectra behandelten Patienten wurde aufgrund der begrenzten Fallzahl auf eine Signifikanztestung bzw. weitere Auswertung verzichtet. Im Kollektiv der Patienten, die in Q1 2015 nach vorheriger Behandlung mit Remicade auf das Biosimilar umgestellt wurden, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (Friedman-Test: $p=0,008$). Dies ist auf einen Anstieg der Leukozytenkonzentration von Q1 bis Q4 zurückzuführen. Ab Q5 konnte ein Abfall der Konzentration verzeichnet werden. Diese erreichte bis Q10 wieder ihr Ausgangsniveau.

4.1.2 Vergleich der Leukozytenkonzentration nach Antikörpern Q1

Tab. 2: Leukozytenkonzentration bei unterschiedlichen Antikörpern im ersten Quartal

	Leukozyten Q1 ($10^3/\text{yl}$)			
	Antikörper			
	Remicade	Inflectra	Remicade, dann ab Q1 2015 Wechsel auf Inflectra	gesamt
Mittelwert	6,88	6,93	8,14	7,40
Standardabweichung	1,65	0,25	2,38	2,04
Perzentil 25	5,60	6,75	6,60	5,88
Median	6,60	6,93	7,60	6,93
Perzentil 75	8,10	7,10	9,50	8,30
Minimum	4,7000	6,7500	4,3500	4,3500
Maximum	10,9500	7,1000	13,4660	13,4660
Anzahl	31	6	25	62
Gültige Anzahl	31	2	23	56

Im Vergleich der Leukozytenkonzentrationen bei den unterschiedlichen in dieser Arbeit relevanten Antikörpern, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Kruskal-Wallis-Test: $p=0,102$). Dies legt einen geringen Einfluss der Auswahl des eingesetzten Antikörpers auf die Leukozytenkonzentration nahe. Auch in der Gruppe der Patienten, bei denen nach vorheriger Behandlung mit Remicade auf das Biosimilar Inflectra gewechselt wurde, war kein signifikanter Unterschied festzustellen.

4.1.3 Vergleich der Leukozytenkonzentration nach Antikörpern Q10

Tab. 3: Leukozytenkonzentration bei unterschiedlichen Antikörpern Q10

	Leukozyten Q10 ($10^3/\text{yl}$)			
	Antikörper			
	Remicade	Inflectra	Remicade, dann ab Q1 2015 Wechsel auf Inflectra	gesamt
Mittelwert	7,12	6,24	8,19	7,47
Standardabweichung	1,69	0,89	3,13	2,35
Perzentil 25	6,00	5,70	6,08	5,95
Median	7,10	5,75	7,43	7,12
Perzentil 75	8,00	7,27	8,95	8,30
Minimum	4,4000	5,7000	4,6000	4,4000
Maximum	11,6000	7,2660	16,8000	16,8000
Anzahl	31	6	25	62
Gültige Anzahl	23	3	16	42

Im Vergleich der Leukozytenkonzentrationen im Zeitraum Q10 konnte, für die therapeutisch bei den unterschiedlichen Indikationen verwendeten Antikörper, ebenfalls kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Kruskal-Wallis-Test: $p=0,370$). Auch hier legen die Ergebnisse, wie unter Punkt 4.1.2, einen geringen Einfluss in der Auswahl der Antikörper in Bezug auf eine Veränderung der Leukozytenkonzentration nahe.

4.2 Vergleich der Thrombozytenkonzentration

In den folgenden Unterpunkten des Kapitels wird der Einfluss der Antikörperwahl auf die Thrombozytenkonzentration der behandelten Patienten erfasst.

4.2.1 Verlauf der Thrombozytenkonzentrationen nach Antikörpern

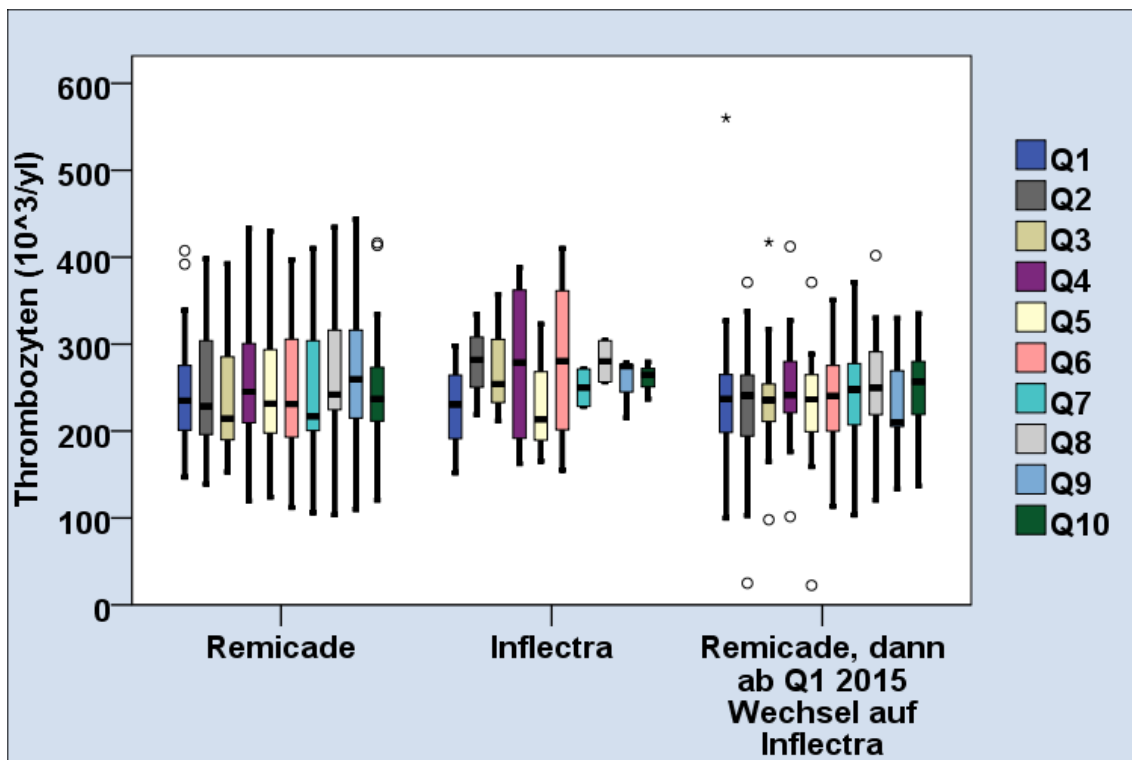


Abb. 3: Übersichtsgrafik als Boxplot der Thrombozytenkonzentrationen Q1 – Q10. Ausreißer wurden als Kreise, Extremwerte als Sternchen kenntlich gemacht.

Werden die Thrombozytenkonzentrationen unter der Gabe von Remicade betrachtet, ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Quartalen (Friedman-Test: $p=0,0$). Dies wurde vor allem im Vergleich der Konzentrationen zwischen Q1 und Q8/Q9 sowie Q3 und Q8/9 deutlich. Aufgrund der geringen Fallzahl bei mit Inflectra behandelten Patienten, konnte keine aussagekräftige Signifikanztestung durchgeführt werden. Für die Konzentrationen bei zuvor mit Remicade behandelten Patienten ergab sich ein nicht signifikantes Ergebnis (Friedman-Test: $p=0,015$). Dies ist auf eine große Anzahl von Extremwerten zurückzuführen.

4.2.2 Vergleich der Thrombozytenkonzentration nach Antikörpern Q1

Tab. 4: Thrombozytenkonzentration bei unterschiedlichen Antikörpern im ersten Quartal

	Thrombozyten Q1 ($10^3/\text{yl}$)			
	Antikörper			
	Remicade	Inflectra	Remicade, dann ab Q1 2015 Wechsel auf Inflectra	gesamt
Mittelwert	245,46	226,83	243,34	243,63
Standardabweichung	61,31	73,07	87,55	72,34
Perzentil 25	200,50	152,00	197,00	200,00
Median	235,00	230,50	237,00	235,00
Perzentil 75	281,00	298,00	265,00	267,66
Minimum	147,000	152,000	100,000	100,000
Maximum	407,500	298,000	560,000	560,000
Anzahl	31	6	25	62
Gültige Anzahl	31	3	23	57

Der Vergleich der Thrombozytenkonzentrationen, der im ersten Quartal mit therapeutischen Antikörpern behandelten Patienten, zeigte keinen signifikanten Unterschied (Kruskal-Wallis-Test: $p=0,929$). Im ausgewerteten Quartal 1 gab es also keinen Hinweis auf eine signifikant abweichende Beeinflussung der Thrombozytenkonzentration durch die Wahl des eingesetzten Antikörpers.

4.2.3 Vergleich der Thrombozytenkonzentration nach Antikörpern Q10

Tab. 5: Thrombozytenkonzentration bei unterschiedlichen Antikörpern im zehnten Quartal

	Thrombozyten Q10 ($10^3/\text{yl}$)			
	Antikörper			
	Remicade	Inflectra	Remicade, dann ab Q1 2015 Wechsel auf Inflectra	gesamt
Mittelwert	252,37	260,33	248,03	251,29
Standardabweichung	70,77	21,49	48,10	59,73
Perzentil 25	211,00	237,00	219,00	214,00
Median	237,00	264,66	256,75	251,50
Perzentil 75	280,00	279,33	280,00	279,33
Minimum	120,500	237,000	137,000	120,500
Maximum	416,500	279,330	335,000	416,500
Anzahl	31	6	25	62
Gültige Anzahl	23	3	16	42

Wie bei der vorherigen Auswertung von Q1 ergaben sich auch in Q10 keine statistischen Anhaltspunkte für eine signifikante Abweichung der Thrombozytenkonzentration zwischen den Antikörpern (Kruskal-Wallis-Test: $p=0,701$). Dies spricht für eine geringfügige Relevanz der Antikörperauswahl. Die ausgewerteten Ergebnisse zum Verlauf der Thrombozytenkonzentration wiesen keine signifikante Beeinflussung durch einen Wechsel vom Originalprodukt Remicade auf das Biosimilar auf.

4.3 Vergleich des Hämatokrits

Um den Einfluss der Antikörperwahl auf den Hämatokrit-Wert beurteilen zu können, werden in den folgenden Abschnitten, die Ergebnisse veranschaulicht dargestellt.

4.3.1 Verlauf des Hämatokrits nach Antikörpern

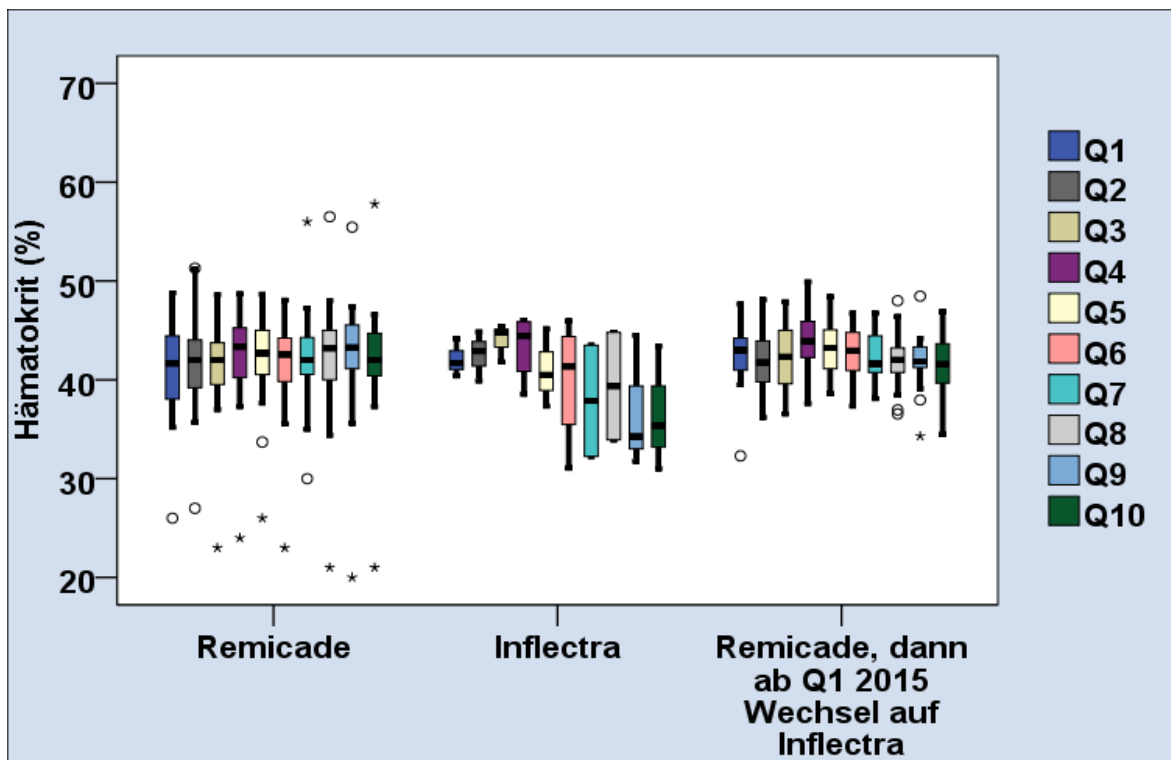


Abb. 4: Gegenüberstellung des Hämatokritverlaufs (Q1 – Q10) der jeweiligen Antikörper als Boxplot. In dieser Grafik wurden drei Extremausreißer nicht dargestellt.

Die statistische Auswertung des Hämatokritverlaufs, der mit Remicade behandelten Patienten, ergab für die Quartale 1 – 10 keine signifikanten Unterschiede (Friedman-Test: $p=0,07$). Für den Verlauf unter Inflectra gilt dasselbe ($p=0,437$). Bei der Auswertung der ab Q1 2015 mit Inflectra behandelten Patienten (nach vorheriger Behandlung mit Remicade) zeigten sich mit Hilfe des Friedman-Tests signifikante Unterschiede ($p=0,006$). Dies ist auf den Vergleich des Hämatokrits zwischen Quartal 2 und 4 zurückzuführen. Hier war eine steigende Tendenz zu beobachten, welche mit Beginn des fünften Quartals wieder als fallend verzeichnet werden konnte.

4.3.2 Vergleich des Hämokrits nach Antikörpern Q1

Tab. 6: Hämokritwerte je Antikörper Q1

	Hämokrit Q1 (%)			
	Antikörper			
	Remicade	Inflectra	Remicade, dann ab Q1 2015 Wechsel auf Inflectra	gesamt
Mittelwert	46,30	42,10	74,67	57,53
Standardabweichung	28,91	1,93	110,05	73,55
Perzentil 25	37,70	40,40	40,95	40,40
Median	41,65	41,70	43,00	42,20
Perzentil 75	44,50	44,20	44,30	44,30
Minimum	26,0000	40,4000	32,3000	26,0000
Maximum	200,0000	44,2000	496,0000	496,0000
Anzahl	31	6	25	62
Gültige Anzahl	31	3	23	57

Im ersten Quartal ergaben sich für den Verlauf des Hämokrits im Vergleich der drei Antikörper keine signifikanten Unterschiede (Kruskal-Wallis-Test: $p=0,561$).

4.3.3 Vergleich des Hämatokrits nach Antikörpern Q10

Tab. 7: Hämatokritwerte je Antikörper Q10

	Hämatokrit Q10 (%)			
	Antikörper			
	Remicade	Inflectra	Remicade, dann ab Q1 2015 Wechsel auf Inflectra	gesamt
Mittelwert	42,11	36,59	41,31	41,41
Standardabweichung	6,18	6,29	3,08	5,28
Perzentil 25	39,50	31,00	39,68	39,30
Median	42,00	35,37	41,58	41,75
Perzentil 75	45,10	43,40	43,65	44,00
Minimum	21,0000	31,0000	34,4500	21,0000
Maximum	57,8000	43,4000	46,9000	57,8000
Anzahl	31	6	25	62
Gültige Anzahl	23	3	16	42

Unter Verwendung des Kruskal-Wallis-Tests für unabhängige Stichproben, konnten bei dem Vergleich des Hämatokrits für die vorliegenden Antikörper keine signifikanten Unterschiede errechnet werden (Kruskal-Wallis-Test: $p=0,238$). Die Ergebnisse in Q1 sowie Q10 sprechen gegen einen signifikanten, durch die Auswahl des zur Therapie eingesetzten Antikörpers bedingten Unterschied. Auch ein Wechsel vom originalen Remicade auf das Biosimilar Inflectra geht, im Vergleich der Antikörper, nach diesen Ergebnissen nicht mit einer Verschlechterung der Werte einher.

4.4 Vergleich der GOT-Konzentration

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse zur Beeinflussung der GOT-Konzentrationen über den Therapieverlauf veranschaulicht. Dabei wird der Verlauf der Konzentration je Antikörper visualisiert.

4.4.1 Verlauf der GOT-Konzentration nach Antikörpern

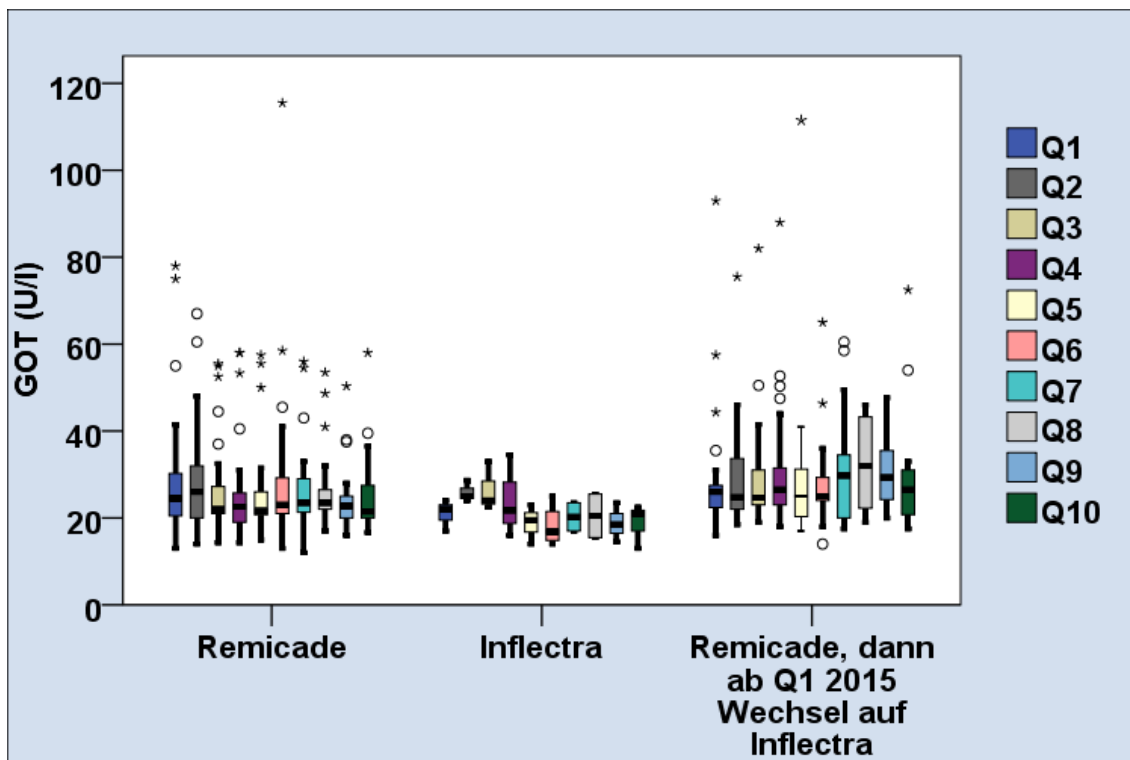


Abb. 5: Verlauf der GOT-Konzentration nach Antikörpern. Veranschaulichung als Boxplot. Extremwerte sind als Sterne, Ausreißer als Kreise dargestellt.

Unter Verwendung des Friedman-Tests für verbundene Stichproben ergab sich für die Verteilung der GOT-Werte bei Remicade kein signifikanter Unterschied ($p=0,278$). Auch bei Betrachtung der GOT-Werte unter Inflectra-Gabe zeigte sich kein deutlicher Unterschied ($p=437$). Bei einem Wechsel des Antikörpers, nach anfänglicher Remicade-Therapie, konnten ebenfalls keine signifikanten Abweichungen in den Werten beobachtet werden ($p=0,251$). Für den Verlauf der GOT-Konzentrationen in den Quartalen 1 – 10 war in keiner der untersuchten Antikörpergruppen eine signifikante Abweichung innerhalb der Quartale zu verzeichnen. Auffallend war die erhöhte Anzahl an Extremwerten.

4.4.2 Vergleich der GOT-Konzentration nach Antikörpern Q1

Tab. 8: GOT-Konzentrationen je Antikörper Q1

	GOT Q1 (U/l)			
	Antikörper			
	Remicade	Inflectra	Remicade, dann ab Q1 2015 Wechsel auf Inflectra	gesamt
Mittelwert	28,51	21,00	29,85	28,65
Standardabweichung	15,17	3,61	16,43	15,28
Perzentil 25	19,50	17,00	22,33	21,50
Median	24,50	22,00	26,00	25,00
Perzentil 75	30,50	24,00	28,00	28,00
Minimum	13,000	17,000	16,000	13,000
Maximum	78,000	24,000	93,000	93,000
Anzahl	31	6	25	62
Gültige Anzahl	31	3	23	57

Im Vergleich der drei Antikörper hinsichtlich des GOT-Konzentrationsverlaufs konnten via Kruskal-Wallis-Test keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden ($p=0,295$). In Anbetracht dieser Ergebnisse gibt es keinen statistisch signifikanten Hinweis auf eine stärkere Beeinträchtigung der Werte durch die Auswahl des Antikörpers. Im Vergleich mit den Werten bei einem Wechsel von Remicade auf Inflectra sind ebenfalls keine statistisch belegten Gründe zu errechnen, die gegen einen Austausch sprechen würden.

4.4.3 Vergleich der GOT-Konzentration nach Antikörpern Q10

Tab. 9: GOT-Konzentrationen je Antikörper Q10

	GOT Q10 (U/l)			
	Antikörper			
	Remicade	Inflectra	Remicade, dann ab Q1 2015 Wechsel auf Inflectra	gesamt
Mittelwert	25,67	18,83	29,59	26,68
Standardabweichung	9,39	5,11	14,44	11,54
Perzentil 25	20,00	13,00	20,75	20,00
Median	21,50	21,00	26,50	23,25
Perzentil 75	28,00	22,50	31,00	29,50
Minimum	16,667	13,000	17,500	13,000
Maximum	58,000	22,500	72,500	72,500
Anzahl	31	6	25	62
Gültige Anzahl	23	3	16	42

Bei statistischer Auswertung der GOT-Konzentration im Vergleich der drei untersuchten Antikörper ergaben sich keine signifikanten Abweichungen der Werte (Kruskal-Wallis-Test: $p=0,290$). Die Wahl des Antikörpers zur Behandlung scheint auf die GOT-Konzentration in den ausgewerteten Quartalen keinen statistisch signifikanten Einfluss zu nehmen. Auch war in den Quartalen 1 und 10 keine deutliche Verschlechterung des Parameters zu beobachten.

4.5 Vergleich der GPT-Konzentration

Um die Beeinflussung der GPT-Konzentrationen für Remicade und Inflectra sowie bei einem Wechsel auf Inflectra in Q1 2015 bestimmen zu können, sind die Daten in den Kapiteln 4.5.1 – 4.5.3 aufgetragen.

4.5.1 Verlauf der GPT-Konzentration nach Antikörpern

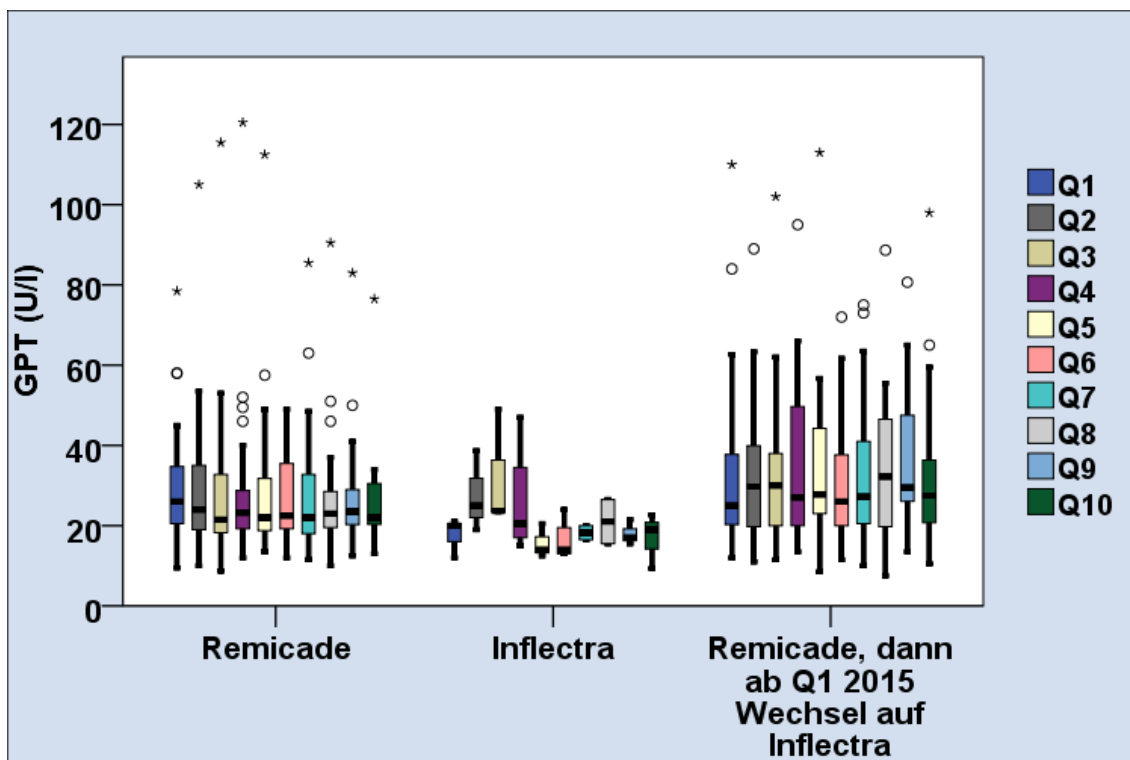


Abb. 6: Übersichtsgrafik der GPT-Konzentration im Verlauf (Q1 – Q10). Darstellung als Boxplot.

Bei der Auswertung des GPT-Konzentrationsverlaufs der Quartale 1 – 10 ergab sich für Remicade kein signifikanter Unterschied der Werte (Friedman-Test: $p=0,676$). Auf eine Signifikanztestung wurde, unter Gabe von Inflectra, aufgrund nicht vollständiger Datensätze verzichtet. Bei einem therapeutischen Wechsel des Antikörpers in Q1 2015 konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede für den Verlauf der GPT-Konzentrationen errechnet werden ($p=0,684$). Wie schon bei der vorausgegangenen Auswertung der GOT-Konzentration, ließ sich hier keine signifikante Abweichung innerhalb der jeweiligen Quartale zeigen. Zu vermerken sind jedoch die, in Abbildung 6 zu sehenden, gehäuft auftretenden Extremwerte.

4.5.2 Vergleich der GPT-Konzentration nach Antikörpern Q1

Tab. 10: GPT-Konzentrationen je Antikörper Q1

	GPT Q1 (U/l)			
	Antikörper			
	Remicade	Inflectra	Remicade, dann ab Q1 2015 Wechsel auf Inflectra	gesamt
Mittelwert	34,97	17,67	33,75	33,57
Standardabweichung	35,82	4,93	23,48	30,32
Perzentil 25	19,00	12,00	18,50	19,00
Median	26,00	20,00	25,00	25,00
Perzentil 75	35,50	21,00	41,00	34,50
Minimum	9,5000	12,0000	12,0000	9,5000
Maximum	210,5000	21,0000	110,0000	210,5000
Anzahl	31	6	25	62
Gültige Anzahl	31	3	23	57

Bei einer Analyse der GPT-Konzentrationen bei unterschiedlichen Antikörpern im ersten Quartal, konnten im Vergleich der Werte keine signifikanten Unterschiede berechnet werden (Kruskal-Wallis-Test: $p=0,189$). Ersichtlich wird in Tabelle 10 ebenfalls das Vorhandensein von Extremwerten (siehe Maximum). Diese wichen stark von den errechneten Mittelwerten ab. Die statistische Aussagekraft bei der Auswertung der allein mit Inflectra behandelten Patienten ist durch die kleine Anzahl an gültigen Datensätzen zwar begrenzt, kann aber für eine tendenzielle Aussage verwendet werden. Hier zeigte sich, im Vergleich zu den mit Remicade behandelten Patienten, keine deutliche Erhöhung bzw. Veränderung der Werte.

4.5.3 Vergleich der GPT-Konzentration nach Antikörpern Q10

Tab. 11: GPT-Konzentrationen je Antikörper Q10

	GPT Q10 (U/l)			
	Antikörper			
	Remicade	Inflectra	Remicade, dann ab Q1 2015 Wechsel auf Inflectra	gesamt
Mittelwert	26,74	17,00	34,07	28,84
Standardabweichung	12,38	6,89	22,47	17,11
Perzentil 25	20,00	9,33	20,75	20,00
Median	22,00	19,00	27,50	24,00
Perzentil 75	31,00	22,66	36,33	31,00
Minimum	13,0000	9,3330	10,5000	9,3330
Maximum	76,5000	22,6600	98,0000	98,0000
Anzahl	31	6	25	62
Gültige Anzahl	23	3	16	42

Mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests ließ sich errechnen, dass es in der Verteilung der GPT-Konzentration für das Quartal 10, über die drei Kategorien von Antikörpern keine signifikanten Abweichungen gab ($p=0,157$). Hier legen die Ergebnisse nahe, dass, wie auch im vorherigen Abschnitt, kein statistisch signifikanter Unterschied der jeweiligen Antikörper auf den Verlauf der GPT-Konzentration besteht. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse, zumindest bezüglich der in dieser Arbeit relevanten Antikörper, ist keiner der Antikörper notwendigerweise für eine Behandlung zu präferieren. Auch hinsichtlich eines Antikörperwechsels nach vorausgegangenen Episoden der Remicade-Behandlung ist, wie die Ergebnisse der Messungen zur GPT-Konzentration zeigten, kein Nachteil ersichtlich.

4.6 Vergleich der GGT-Konzentration

In den folgenden Unterpunkten des Kapitels wird der Einfluss der Antikörperwahl auf die GGT-Konzentrationen der Stichprobe erfasst.

4.6.1 Verlauf der GGT-Konzentration nach Antikörpern

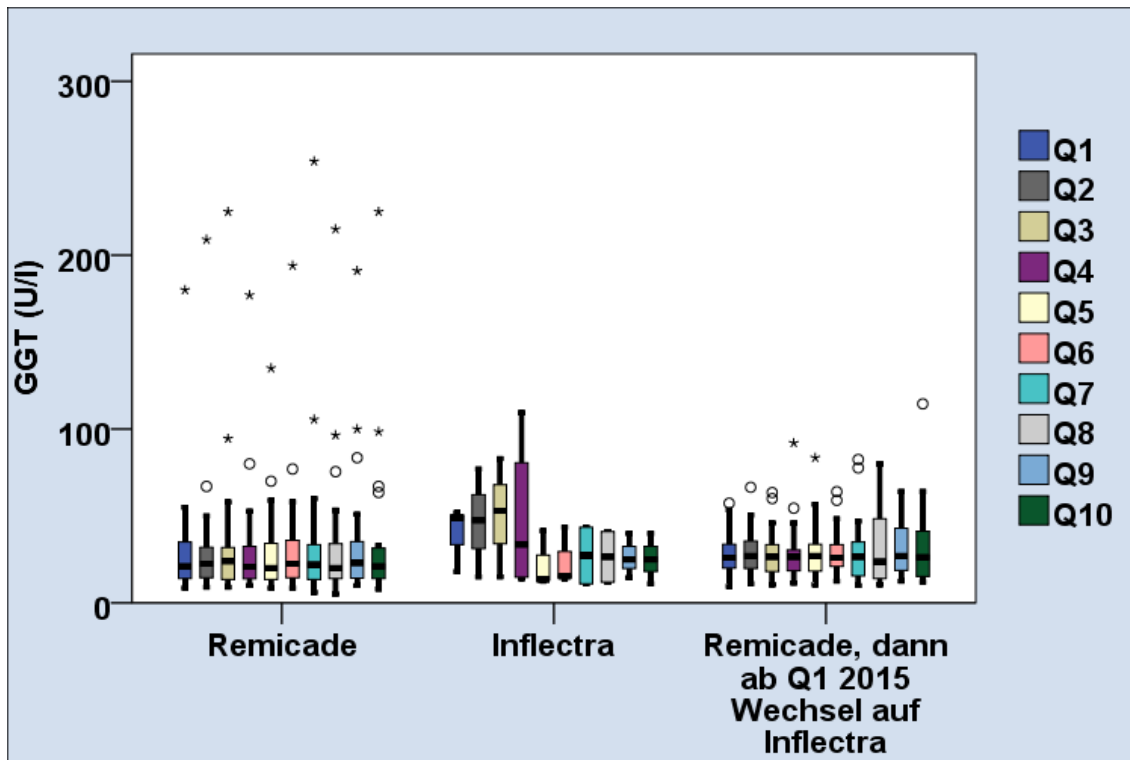


Abb. 7: Boxplot der GGT-Konzentrationen nach Antikörpern und Quartalen getrennt. Auftragung der Extremwerte als Sterne, Kreise markieren Ausreißer

Für den Verlauf der GGT-Konzentration für die Quartale 1 – 10 zeigten sich, wie ein Friedman-Test nahelegt, nach therapeutischer Behandlung mit Remicade keine signifikanten Abweichungen in den Werten ($p=0,029$). Hier war ein gesteigertes Vorliegen von Extremwerten zu vermerken. Auch die Signifikanztestung bei Inflectra ergab keine signifikanten Unterschiede. ($p=0,437$). Im Patientenkollektiv, in dem ein Wechsel auf Inflectra durchgeführt wurde, ergaben sich nach Durchführung eines Friedman-Tests, ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ($p=0,189$).

Es ergaben sich also, so lässt sich zusammenfassen, für keine der drei Antikörpergruppen starke Abweichungen der Werte im Quartalsverlauf (Q1 – Q10). Dies kann auf eine geringe Beeinflussung des Parameters durch die Gabe der verwendeten Antikörper hindeuten.

4.6.2 Vergleich der GGT-Konzentration nach Antikörpern Q1

Tab. 12: GGT-Konzentrationen je Antikörper Q1

	GGT Q1 (U/l)			
	Antikörper			
	Remicade	Inflectra	Remicade, dann ab Q1 2015 Wechsel auf Inflectra	gesamt
Mittelwert	29,32	39,67	28,60	29,58
Standardabweichung	30,63	18,82	12,82	24,20
Perzentil 25	13,00	18,00	19,00	17,00
Median	21,00	49,00	26,00	25,33
Perzentil 75	36,00	52,00	34,33	36,00
Minimum	8,500	18,000	9,500	8,500
Maximum	180,000	52,000	57,330	180,000
Anzahl	31	6	25	62
Gültige Anzahl	31	3	23	57

Im direkten Vergleich der GGT-Konzentrationen der jeweiligen Antikörper, ergaben sich für Q1 keine signifikanten Unterschiede (Kruskal-Wallis-Test: $p=0,291$). In Tabelle 12 ist, für das mit Remicade behandelte Patientenkollektiv, das Vorhandensein von Ausreißern (Maximum: 180) zu erkennen. Im Vergleich der Minima der GGT-Werte der jeweiligen Antikörper ist ein erhöhter Wert bei den mit Inflectra behandelten Patienten auffallend. Dies kann auf eine vergleichsweise geringe Anzahl an gültigen Datensätzen (Inflectra: 3; Remicade: 31, Inflectra nach Remicade: 23) zurückgeführt werden. Unter Berücksichtigung aller Werte des ersten Quartals lässt sich feststellen, dass es keinen statistischen Hinweis auf eine starke, durch die Antikörperauswahl bedingte Verschlechterung der GGT-Werte gibt.

4.6.3 Vergleich der GGT-Konzentration nach Antikörpern Q10

Tab. 13: GGT-Konzentrationen je Antikörper Q10

	GGT Q10 (U/l)			
	Antikörper			
	Remicade	Inflectra	Remicade, dann ab Q1 2015 Wechsel auf Inflectra	gesamt
Mittelwert	36,61	25,33	33,53	34,58
Standardabweichung	47,41	14,50	26,36	38,22
Perzentil 25	14,00	11,00	15,25	14,00
Median	21,00	25,00	26,25	24,50
Perzentil 75	31,50	40,00	41,25	33,00
Minimum	8,000	11,000	12,000	8,000
Maximum	225,000	40,000	114,500	225,000
Anzahl	31	6	25	62
Gültige Anzahl	22	3	16	41

Die Verteilung der GGT-Konzentration wies nach Signifikanztestung über Kruskal-Wallis für Q10 im Vergleich der Antikörper mit einem p-Wert von 0,771 keine signifikanten Unterschiede auf. Ebenso wie bei den beiden anderen zuvor ausgewerteten leberspezifischen Parametern (GOT & GPT), zeigte sich auch bei der Analyse der GGT-Werte für die betrachteten Quartale kein signifikanter Einfluss der Antikörperwahl. Die Werte waren unter Berücksichtigung der Ausreißer bzw. Extremwerte ähnlich und schienen nicht gravierend von der Wahl der Antikörpergruppe beeinflusst zu werden.

4.7 Vergleich der CRP-Konzentration

Als wichtiger Entzündungsmarker ist die Betrachtung der CRP-Konzentration im Therapieverlauf entscheidend. In den Abschnitten dieses Kapitels wird deshalb der Verlauf der CRP-Konzentrationen für die jeweiligen Antikörper verglichen.

4.7.1 Verlauf der CRP-Konzentration nach Antikörpern

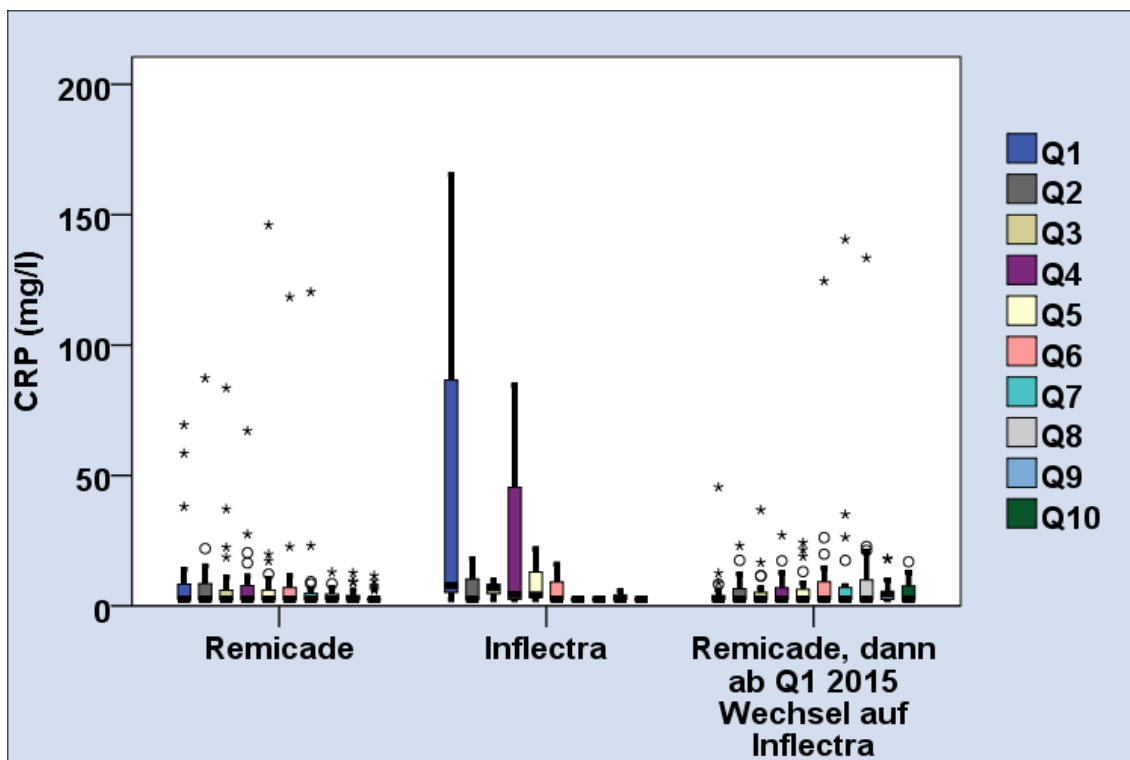


Abb. 8: Graphische Darstellung der CRP-Konzentrationen (Q1 – Q10) als Boxplot getrennt nach untersuchtem Antikörper.

Im Vergleich der CRP-Konzentrationen bei therapeutischem Einsatz von Remicade, konnten über den Verlauf der Quartale 1 – 10 keine signifikanten Unterschiede erwiesen werden (Friedman-Test: $p=0,519$). Hinsichtlich der therapeutischen Behandlung mit Inflectra wurde, für den Verlauf der CRP-Konzentrationen, aufgrund der begrenzten Fallzahl auf eine weitere Auswertung verzichtet. Mit einem p-Wert von 0,760 waren für den Vergleich der CRP-Konzentrationen keine signifikanten Abweichungen festzustellen. Deutlich zu sehen sind in Abbildung 8 vor allem die vorhandenen Extremwerte in den jeweiligen Quartalen. Auch unter Berücksichtigung dieser, ergab sich innerhalb der ausgewerteten Gruppen keine deutliche Abweichung der Werte für den Quartalsverlauf.

4.7.2 Vergleich der CRP-Konzentration nach Antikörpern Q1

Tab. 14: CRP-Konzentrationen je Antikörper Q1

	CRP Q1 (mg/l)			
	Antikörper			
	Remicade	Inflectra	Remicade, dann ab Q1 2015 Wechsel auf Inflectra	gesamt
Mittelwert	9,60	58,57	5,62	10,61
Standardabweichung	16,65	92,52	9,10	25,17
Perzentil 25	2,50	2,50	2,50	2,50
Median	2,50	7,84	2,50	2,50
Perzentil 75	8,30	165,36	5,50	7,96
Minimum	2,5000	2,5000	2,5000	2,5000
Maximum	69,3600	165,3600	45,5000	165,3600
Anzahl	31	6	25	62
Gültige Anzahl	29	3	23	55

Nach statistischer Auswertung ergaben sich im Vergleich der CRP-Konzentrationen (Q1) zwischen den jeweiligen Antikörpern, keine signifikanten Abweichungen (Kruskal-Wallis-Test: $p=0,272$). In Tabelle 14 ist das Vorhandensein von Ausreißern bzw. Extremwerten in den Daten in Form von Maxima ersichtlich. Zur Berechnung und Auswertung der Daten sind CRP-Konzentrationen < 5 mg/L mit 2,5 angegeben. Diese Konzentrationen lagen unter der messtechnischen Schwelle des Labors und sind therapiebedingt wünschenswert. Auffallend ist der hohe Mittelwert bei den mit Inflectra behandelten Patienten (MW=58,57; SD=92,52). Dies ist maßgeblich durch die geringe Anzahl an Datensätzen bedingt, was auch hinsichtlich der Betrachtung des Medians deutlich wird. Die statistische Auswertung ergab keine signifikanten Hinweise auf eine Überlegenheit einer der betrachteten Antikörper bei der Senkung der CRP-Konzentration. Auch ein Antikörperwechsel kann, auf Basis der in der Stichprobe erhobenen Daten, nicht als unterlegen klassifiziert werden.

4.7.3 Vergleich der CRP-Konzentration nach Antikörpern Q10

Tab. 15: CRP-Konzentrationen je Antikörper Q10

	CRP Q10 (mg/l)			
	Antikörper			
	Remicade	Inflectra	Remicade, dann ab Q1 2015 Wechsel auf Inflectra	gesamt
Mittelwert	3,83	2,50	5,11	4,28
Standardabweichung	2,61	,00	4,39	3,44
Perzentil 25	2,50	2,50	2,50	2,50
Median	2,50	2,50	2,50	2,50
Perzentil 75	2,50	2,50	7,63	4,67
Minimum	2,5000	2,5000	2,5000	2,5000
Maximum	11,6000	2,5000	16,9500	16,9500
Anzahl	31	6	25	62
Gültige Anzahl	25	3	20	48

Die CRP-Konzentrationen der jeweiligen Antikörper für das Quartal 10 wiesen, mit einem p-Wert von 0,333, im direkten Vergleich miteinander, keine signifikanten Unterschiede auf. Auffallend bei der Auswertung der CRP-Konzentrationen in Q10 für die jeweiligen Antikörper waren die, im Vergleich zum ersten Quartal, niedrigeren Werte. Wie aus der obigen Tabelle ersichtlich, lag der Median bei allen drei Gruppen bei 2,5, also unter der Messgrenze des Labors. Da die Reduzierung der entzündlichen Vorgänge im Körper und, damit verbunden, auch eine Verringerung der Entzündungsparameter ein Hauptziel der Antikörpertherapie darstellt, spricht dies für eine positive Wirksamkeit der Therapie. Wie auch bei der Auswertung der CRP-Konzentrationen im ersten Quartal, weisen die Ergebnisse auf einen geringen Einfluss der Auswahl zwischen Originalprodukt und Biosimilar hin. Es ergaben sich auch keine signifikant abweichenden Werte bei dem Patientenkollektiv, in dem ein Wechsel der Antikörper stattfand. Die Ergebnisse legen nahe, dass, im Hinblick auf eine Senkung der CRP-Konzentration, das Biosimilar dem Originalprodukt gleichwertig ist.

4.8 Vergleich der FFbH-Werte bei rheumatoider Arthritis

Zur Einschätzung der Funktionseinschränkung bei rheumatoider Arthritis werden in den Kapiteln 4.8.1 – 4.8.3 die FFbH-Werte je Antikörper verglichen

4.8.1 Verlauf der FFbH-Werte nach Antikörpern für die Quartale 1 – 10

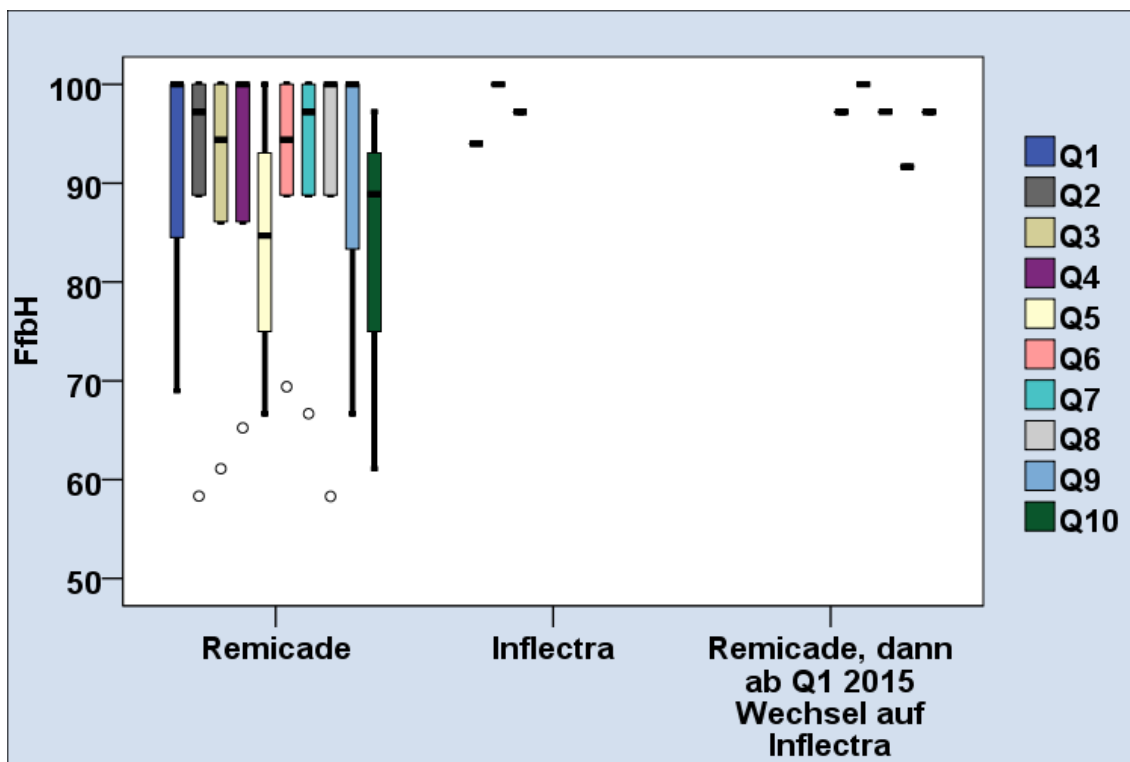


Abb. 9: Boxplot als Übersichtsgrafik des Verlaufs der verschiedenen FFbH-Werte nach Antikörpern. Auftragung der Quartale 1 – 10. Ausreißer wurden als Kreise vermerkt.

Für die Verteilung der FFbH-Werte je Antikörper und Quartal ergaben sich, nach Durchführung eines Friedman-Tests, keine signifikanten Unterschiede ($p=0,293$) in der Remicade-Gruppe. Eine statistische Auswertung der Werte für das Patientenkollektiv der allein mit Inflectra bzw. nach vorheriger Remicade Behandlung mit Inflectra behandelten Patienten konnte aufgrund fehlender Werte nicht durchgeführt werden.

4.8.2 Vergleich der FFbH-Werte nach Antikörpern Q1

Tab. 16: FFbH-Werte je Antikörper Q1

	FFbH Q1			
	Antikörper			
	Remicade	Inflectra	Remicade, dann ab Q1 2015 Wechsel auf Inflectra	gesamt
Mittelwert	89,67	.	.	89,67
Standardabweichung	17,90	.	.	17,90
Perzentil 25	69,00	.	.	69,00
Median	100,00	.	.	100,00
Perzentil 75	100,00	.	.	100,00
Minimum	69,0	.	.	69,0
Maximum	100,0	.	.	100,0
Anzahl	7	2	5	14
Gültige Anzahl	3	0	0	3

Eine Signifikanztestung konnte aufgrund fehlender Werte im Patientenkollektiv der mit Inflectra bzw. Remicade und nachfolgend mit Inflectra behandelten Patienten nicht durchgeführt werden. In der obigen Tabelle vermerkt sind diesbezüglich darum nur die spezifischen Werte für die mit Remicade behandelten Patienten.

4.8.3 Vergleich der FFbH-Werte nach Antikörpern Q10

Tab. 17: FFbH-Werte je Antikörper Q10

	FFbH Q10			
	Antikörper			
	Remicade	Inflectra	Remicade, dann ab Q1 2015 Wechsel auf Inflectra	gesamt
Mittelwert	82,40	.	97,20	86,10
Standardabweichung	18,91	.	.	17,12
Perzentil 25	61,10	.	97,20	75,00
Median	88,89	.	97,20	93,05
Perzentil 75	97,22	.	97,20	97,21
Minimum	61,10	.	97,20	61,10
Maximum	97,22	.	97,20	97,22
Anzahl	7	2	5	14
Gültige Anzahl	3	0	1	4

Durch das Fehlen vollständiger Daten des Inflectra-Patientenkollektivs wurden für eine Signifikanztestung nur die verbleibenden FFbH-Werte der beiden anderen Antikörper verwendet. Hier ergab sich, unter Verwendung des Kruskal-Wallis-Tests, keine signifikante abweichende Verteilung der Werte ($p=0,655$). Die Ergebnisse legen nahe, dass ein Wechsel von Remicade auf das Biosimilar Inflectra zu keinem deutlich veränderten Ergebnis hinsichtlich der FFbH-Werte führt. In der ausgewerteten Stichprobe waren die Werte in der Gruppe, in der ein Wechsel vollzogen wurde, sogar höher als im vorliegenden Referenzkollektiv (Remicade).

4.9 Vergleich der BASDAI-Scores bei Morbus Bechterew

Um die Beeinflussung der Krankheitsaktivität bei Morbus Bechterew durch die unterschiedlichen Therapien beurteilen zu können, sind in den nachfolgenden Kapiteln die BASDAI-Scores veranschaulicht.

4.9.1 Verlauf der BASDAI-Scores nach Antikörpern für die Quartale 1 – 10

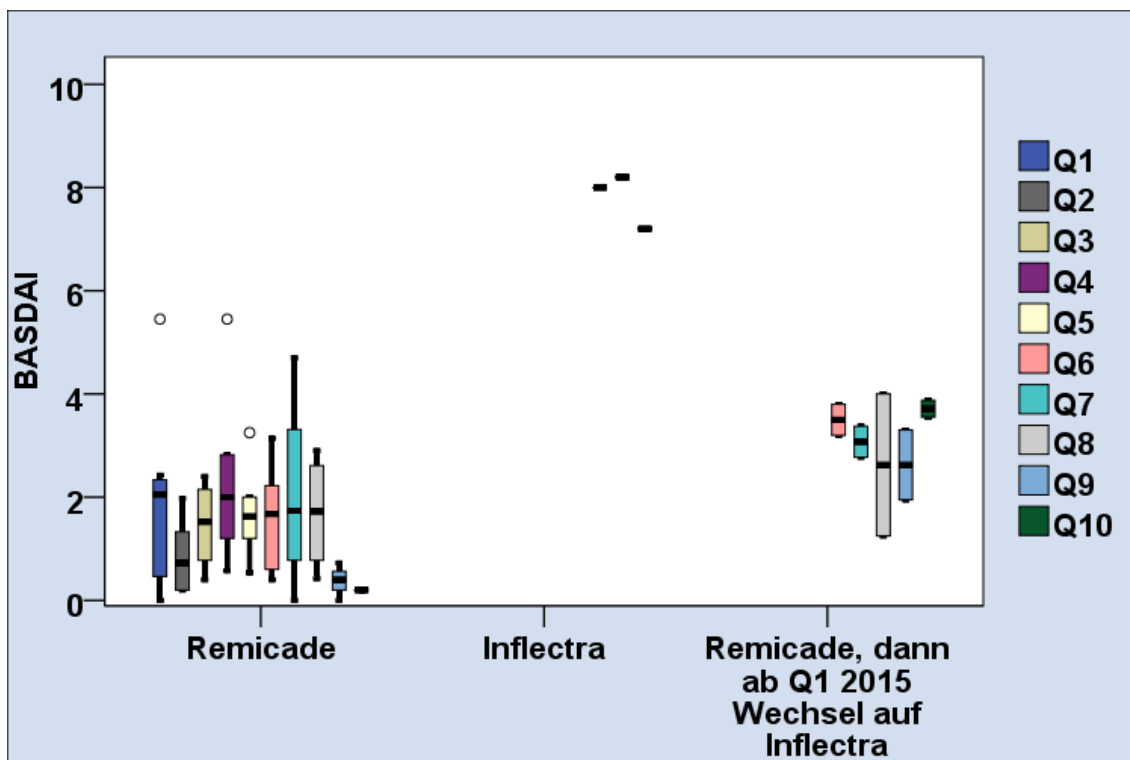


Abb. 10: Übersichtsgrafik zur Verteilung der BASDAI-Scores je Antikörper und Quartal

Wegen einer zu geringen Anzahl an vollständigen Datensätzen musste bei allen drei Antikörpergruppen auf eine Signifikanztestung verzichtet werden. Die Aufstellung der Daten ist aus den Tabellen 18 – 23 ersichtlich.

Tab. 18: BASDAI-Scores je Quartal (Remicade) Teil 1

		BASDAI Q1	BASDAI Q2	BASDAI Q3	BASDAI Q4	BASDAI Q5
N	Gültig	7	6	4	5	6
	Fehlend	7	8	10	9	8
Mittelwert		1,872143	0,85917	1,46250	2,40900	1,7067
Median		2,050000	0,72500	1,52500	2,00000	1,6250
Standardabweichung		1,8598653	0,718752	0,875000	1,897967	0,92199
Minimum		0,0000	0,200	0,400	0,575	0,54
Maximum		5,4500	1,975	2,400	5,450	3,25
Perzentile	25	0,400000	0,20000	0,58750	0,88750	1,0350
	50	2,050000	0,72500	1,52500	2,00000	1,6250
	75	2,425000	1,49125	2,27500	4,13500	2,3125

Tab. 19: BASDAI-Scores je Quartal (Remicade) Teil 2

		BASDAI Q6	BASDAI Q7	BASDAI Q8	BASDAI Q9	BASDAI Q10
N	Gültig	6	4	4	3	1
	Fehlend	8	10	10	11	13
Mittelwert		1,61917	2,04375	1,69375	0,37500	0,20000
Median		1,67500	1,73750	1,72500	0,40000	0,20000
Standardabweichung		1,030778	1,957078	1,123494	0,363146	.
Minimum		0,400	0,000	0,425	0,000	0,200
Maximum		3,140	4,700	2,900	0,725	0,200
Perzentile	25	0,55000	0,38750	0,60000	0,00000	0,20000
	50	1,67500	1,73750	1,72500	0,40000	0,20000
	75	2,45375	4,00625	2,75625	.	0,20000

Tab. 20: BASDAI-Scores je Quartal (Inflectra) Teil 1

		BASDAI Q1	BASDAI Q2	BASDAI Q3	BASDAI Q4	BASDAI Q5
N	Gültig	0	0	0	0	0
	Fehlend	2	2	2	2	2

Tab. 21: BASDAI-Scores je Quartal (Inflectra) Teil 2

		BASDAI Q6	BASDAI Q7	BASDAI Q8	BASDAI Q9	BASDAI Q10
N	Gültig	0	0	1	1	1
	Fehlend	2	2	1	1	1
Mittelwert		.	.	8,00000	8,20000	7,20000
Median		.	.	8,00000	8,20000	7,20000
Minimum		.	.	8,000	8,200	7,200
Maximum		.	.	8,000	8,200	7,200
Perzentile	25	.	.	8,00000	8,20000	7,20000
	50	.	.	8,00000	8,20000	7,20000
	75	.	.	8,00000	8,20000	7,20000

Tab. 22: BASDAI-Scores je Quartal (Remicade; in Q1 2015 Wechsel auf Inflectra) Teil 1

		BASDAI Q1	BASDAI Q2	BASDAI Q3	BASDAI Q4	BASDAI Q5
N	Gültig	0	0	0	0	0
	Fehlend	9	9	9	9	9

Tab. 23: BASDAI-Scores je Quartal (Remicade; in Q1 2015 Wechsel auf Inflectra) Teil 2

		BASDAI Q6	BASDAI Q7	BASDAI Q8	BASDAI Q9	BASDAI Q10
N	Gültig	2	2	2	2	2
	Fehlend	7	7	7	7	7
Mittelwert		3,50000	3,07500	2,62500	2,62500	3,71250
Median		3,50000	3,07500	2,62500	2,62500	3,71250
Standardabweichung		0,424264	0,424264	1,944544	0,954594	0,229810
Minimum		3,200	2,775	1,250	1,950	3,550
Maximum		3,800	3,375	4,000	3,300	3,875
Perzentile	25	3,20000	2,77500	1,25000	1,95000	3,55000
	50	3,50000	3,07500	2,62500	2,62500	3,71250
	75

4.9.2 Vergleich der BASDAI-Scores nach Antikörpern Q1

Tab. 24: BASDAI-Scores je Antikörper Q1

	BASDAI Q1			
	Antikörper			
	Remicade	Inflectra	Remicade, dann ab Q1 2015 Wechsel auf Inflectra	gesamt
Mittelwert	1,87	.	.	1,87
Standardabweichung	1,86	.	.	1,86
Perzentil 25	0,40	.	.	0,40
Median	2,05	.	.	2,05
Perzentil 75	2,43	.	.	2,43
Minimum	0,0000	.	.	0,0000
Maximum	5,4500	.	.	5,4500
Anzahl	14	2	9	25
Gültige Anzahl	7	0	0	7

Aufgrund des unvollständigen Datensatzes musste auf eine Signifikanztestung für die Verteilung der BASDAI-Scores im ersten untersuchten Quartal verzichtet werden. Die vorliegenden Werte sind aus der Tabelle ersichtlich.

4.9.3 Vergleich der BASDAI-Scores nach Antikörpern Q10

Tab. 25: BASDAI-Scores je Antikörper Q10

	BASDAI Q10			
	Antikörper			
	Remicade	Inflectra	Remicade, dann ab Q1 2015 Wechsel auf Inflectra	gesamt
Mittelwert	0,20	7,20	3,71	3,71
Standardabweichung	.	.	0,23	2,86
Perzentil 25	0,20	7,20	3,55	1,88
Median	0,20	7,20	3,71	3,71
Perzentil 75	0,20	7,20	3,88	5,54
Minimum	0,200	7,200	3,550	0,200
Maximum	0,200	7,200	3,875	7,200
Anzahl	14	2	9	25
Gültige Anzahl	1	1	2	4

Die BASDAI-Scores im Vergleich der Antikörper für Q10 zeigten, nach Verwendung des Kruskal-Wallis-Tests zur Bestimmung der Signifikanz, mit einem p-Wert von 0,259 keine deutlichen Abweichungen in der Verteilung auf. Die Auswertung legt nahe, dass es, hinsichtlich der in der Stichprobe verwendeten Antikörper, keine eindeutigen Unterschiede in der Beeinflussung der BASDAI-Scores gibt. Hier zeigten sich die Antikörper als nicht signifikant unterschiedlich in ihrer Auswirkung. Natürlich muss beachtet werden, dass diese Auswertung bzw. Interpretation der Ergebnisse auf einer geringen Anzahl an vollständigen Datensätzen beruht.

4.10 Vergleich der BASFI-Scores bei Morbus Bechterew

Um, wie auch bei rheumatoider Arthritis unter Verwendung der FFbH-Werte, die alltägliche Funktionseinschränkung einschätzen zu können, werden für Morbus Bechterew in diesem Kapitel die BASFI-Scores ausgewertet.

4.10.1 Verlauf der BASFI-Scores nach Antikörper für die Quartale 1 – 10

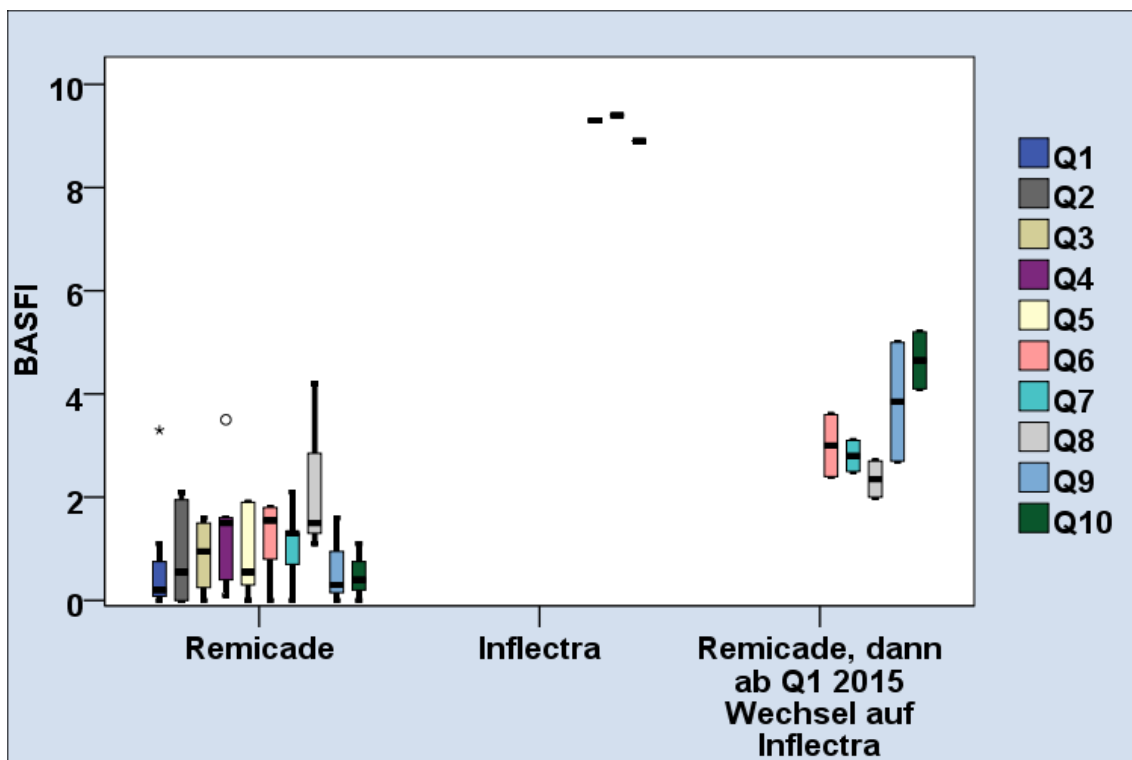


Abb. 11: Boxplot zur Veranschaulichung der BASFI-Scores im Verlauf der Quartale 1 – 10 je Antikörper.

Nach Anwendung des Friedman-Tests für verbundene Stichproben ergaben sich für den Vergleich der BASFI-Scores über den Verlauf der zehn Quartale mit einem p-Wert von 0,437 keine signifikanten Unterschiede. Die Patientenkollektive unter direkter bzw. nachfolgender Behandlung mit Inflectra waren aufgrund unvollständiger Datensätze ohne Möglichkeit der Signifikanztestung.

4.10.2 Vergleich der BASFI-Scores nach Antikörper Q1

Tab. 26: BASFI-Scores je Antikörper Q1

	BASFI Q1			
	Antikörper			
	Remicade	Inflectra	Remicade, dann ab Q1 2015 Wechsel auf Inflectra	gesamt
Mittelwert	0,74	.	.	0,74
Standardabweichung	1,19	.	.	1,19
Perzentil 25	0,00	.	.	0,00
Median	0,20	.	.	0,20
Perzentil 75	1,10	.	.	1,10
Minimum	0,00	.	.	0,00
Maximum	3,30	.	.	3,30
Anzahl	14	2	9	25
Gültige Anzahl	7	0	0	7

Durch das Fehlen der gültigen bzw. vollständigen Daten bei Inflectra bzw. Inflectra nach vorheriger Remicade-Therapie, konnte keine Signifikanztestung erfolgen. Die Werte für die mit Remicade behandelten Patienten sind in der obigen Tabelle, zur besseren Nachvollziehbarkeit, abgebildet.

4.10.3 Vergleich der BASFI-Scores nach Antikörper Q10

Tab. 27: BASFI-Scores je Antikörper Q10

	BASFI Q10			
	Antikörper			
	Remicade	Inflectra	Remicade, dann ab Q1 2015 Wechsel auf Inflectra	gesamt
Mittelwert	0,50	8,90	4,65	3,28
Standardabweichung	0,56	.	0,78	3,46
Perzentil 25	0,00	8,90	4,10	0,40
Median	0,40	8,90	4,65	2,60
Perzentil 75	1,10	8,90	5,20	5,20
Minimum	0,0	8,9	4,1	0,0
Maximum	1,1	8,9	5,2	8,9
Anzahl	14	2	9	25
Gültige Anzahl	3	1	2	6

Nach statistischer Auswertung und Signifikanztestung ergaben sich für den Vergleich der BASFI-Scores im letzten ausgewerteten Quartal der jeweiligen Antikörper, nach durchgeführtem Kruskal-Wallis-Test, keine signifikanten Unterschiede in den Werten ($p=0,117$). Dies legt, wie auch bei der zuvor durchgeführten Auswertung der BASDAI-Scores, keinen starken Unterschied der Antikörper bezüglich einer Verbesserung der BASFI-Scores nahe. Auch hinsichtlich eines Antikörperwechsels bei vorheriger Behandlung mit Remicade ergab sich kein signifikanter Unterschied zu den anderen untersuchten Antikörpergruppen. Auch hier muss aber die geringe Anzahl der vollständigen Datensätze bei einer Interpretation der Ergebnisse miteinbezogen werden.

4.11 Vergleich der Antikörperverteilung bei verschiedenen Parametern

In den Kapiteln 4.11.1 – 4.11.3 wird zur besseren Einordbarkeit der Ergebnisse, die Antikörperverteilung in Relation zu verschiedenen Parametern untersucht. Neben der Antikörperverteilung für die in dieser Dissertation relevanten Diagnosen, wird weiterführend auch die Alters- sowie Geschlechterverteilung betrachtet.

4.11.1 Vergleich der Antikörperverteilung nach Diagnose

Tab. 28: Prozentuale Antikörperverteilung bei verschiedenen Indikationsstellungen

		Antikörper			Gesamt
		Remicade	Inflectra	Remicade, dann ab Q1 2015 Wechsel auf Inflectra	
Diagnose RA	Anzahl	7	2	5	14
	% innerhalb von Diagnose	50,0%	14,3%	35,7%	100,0%
	% innerhalb von Antikörper	22,6%	33,3%	20,0%	22,6%
Morbus Bechterew	Anzahl	14	2	9	25
	% innerhalb von Diagnose	56,0%	8,0%	36,0%	100,0%
	% innerhalb von Antikörper	45,2%	33,3%	36,0%	40,3%
Morbus Crohn	Anzahl	3	1	1	5
	% innerhalb von Diagnose	60,0%	20,0%	20,0%	100,0%
	% innerhalb von Antikörper	9,7%	16,7%	4,0%	8,1%
Colitis Ulcerosa	Anzahl	2	0	2	4
	% innerhalb von Diagnose	50,0%	0,0%	50,0%	100,0%
	% innerhalb von Antikörper	6,5%	0,0%	8,0%	6,5%
Psoriasis Arthritis	Anzahl	5	1	8	14
	% innerhalb von Diagnose	35,7%	7,1%	57,1%	100,0%
	% innerhalb von Antikörper	16,1%	16,7%	32,0%	22,6%
Gesamt	Anzahl	31	6	25	62
	% innerhalb von Diagnose	50,0%	9,7%	40,3%	100,0%
	% innerhalb von Antikörper	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 28 zeigt die Antikörperverteilung nach Diagnose. Dabei machte das Patientenkollektiv der mit Remicade behandelten Patienten den größten Anteil aus (50% der Indikationsstellungen). Mit Inflectra behandelte Patienten waren in der erhobenen Stichprobe mit 9,7% am geringsten repräsentiert. Innerhalb der Stichprobe war Morbus Bechterew, mit 25 Patienten, die am häufigsten mit Antikörpern behandelte Diagnose.

4.11.2 Analyse der Altersverteilung bei therapeutischer Behandlung mit Antikörpern

Tab. 29: Betrachtung des Alters bei verschiedenen Antikörpern

	Alter (Jahre)			
	Antikörper			
	Remicade	Inflectra	Remicade, dann ab Q1 2015 Wechsel auf Inflectra	gesamt
Mittelwert	46,52	50,83	52,48	49,34
Standardabweichung	11,55	19,20	12,81	12,99
Perzentil 25	38,00	34,00	46,00	39,00
Median	45,00	53,00	54,00	50,50
Perzentil 75	54,00	67,00	62,00	57,00
Minimum	24	24	25	24
Maximum	71	74	77	77
Anzahl	31	6	25	62
Gültige Anzahl	31	6	25	62

Nach Analyse des Alters bei der Gabe von Antikörpern zur Behandlung verschiedener Indikationsstellungen, zeigte sich eine Normalverteilung der Daten. Die älteste behandelte Person war 77, die jüngste 24 Jahre alt. Im Mittel lag das Alter der behandelten Patienten bei 49 Jahren. 75% aller behandelten Patienten waren jünger als 57 Jahre. Diese Ergebnisse sprechen für eine gute Repräsentation der Gesamtbevölkerung durch die erhobene Stichprobe.

4.11.3 Analyse der Geschlechterverteilung bei einer Antikörpertherapie

Tab. 30: Betrachtung des Geschlechts bei verschiedenen Antikörpern

		Antikörper			Gesamt
		Remicade	Inflectra	Remicade, dann ab Q1 2015 Wechsel auf Inflectra	
Geschlecht weiblich	Anzahl	12	3	9	24
	% innerhalb von Geschlecht	50,0%	12,5%	37,5%	100,0%
	% innerhalb von Antikörper	38,7%	50,0%	36,0%	38,7%
männlich	Anzahl	19	3	16	38
	% innerhalb von Geschlecht	50,0%	7,9%	42,1%	100,0%
	% innerhalb von Antikörper	61,3%	50,0%	64,0%	61,3%
Gesamt	Anzahl	31	6	25	62
	% innerhalb von Geschlecht	50,0%	9,7%	40,3%	100,0%
	% innerhalb von Antikörper	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Nach Betrachtung der Geschlechterverteilung ergab sich für die erhobene Stichprobe die in Tabelle 30 ersichtliche Verteilung. Im Kollektiv wurden 24 weibliche sowie 38 männliche Patienten behandelt. Die Ergebnisse der Geschlechterverteilung in der erhobenen Stichprobe muss in einer weiterführenden Betrachtung mit den relativen Häufigkeitsverteilungen der einzelnen entzündlichen Erkrankungen in Kontrast gesetzt werden.

5. Diskussion

Im nachfolgenden Kapitel dieser Dissertation, soll eine kritische Evaluation der erhobenen Daten und Ergebnisse erfolgen. Zusätzlich erfolgt auch eine detailliertere Betrachtung der zugrundeliegenden Methodik. Zur besseren Übersichtlichkeit, sind vor Beginn der eigentlichen Diskussion, noch einmal die Hauptergebnisse dieser Dissertation kurz zusammengefasst.

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte die Wirksamkeit des Originalprodukts Remicade und des Biosimilars Inflectra und die Beeinflussung verschiedener Parameter durch dieselben untersucht werden. Dazu wurden verschiedene Laborparameter, wie etwa Leukozyten- oder CRP-Konzentration sowie verschiedene krankheitsspezifische Funktionsindices erhoben und miteinander verglichen. Die Erhebung der Daten resultierte in eine Aufteilung der Patienten in drei verschiedene Kollektive. In den ersten beiden Gruppen wurden die Patienten unentwegt mit Remicade, respektive Inflectra, behandelt. Bei den Patienten der dritten Gruppe erfolgte, nach anfänglicher Remicadegabe, eine Umstellung auf das Biosimilar Inflectra im ersten Quartal 2015. Die statistische Auswertung umfasste einen Vergleich der jeweiligen Parameter für zehn Quartale, beginnend im Januar 2015. Dieser Vergleich wurde für die untersuchten Patientengruppen getrennt durchgeführt. Dies diente dazu, den späteren Vergleich des Originalprodukts Remicade mit dem Biosimilar Inflectra besser einschätzbar zu machen. Im Folgenden wurde ein direkter Vergleich der erhobenen Werte für die jeweiligen Antikörper in Quartal 1&10 durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass die Entscheidung zwischen dem Original Remicade und dem Biosimilar Inflectra zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden in den betrachteten Parametern führte. Zusätzlich legen die Ergebnisse nahe, dass eine Umstellung der Behandlung auf Inflectra, nach vorheriger Therapie mit Remicade, nicht mit einer schlechteren Wirksamkeit oder stärkeren Beeinflussung der wichtigen Laborparameter assoziiert ist. Die Ergebnisse dieser Dissertation sprechen also für eine Äquivalenz des Biosimilars Inflectra mit dem Referenzprodukt Remicade in der Behandlung der untersuchten chronisch entzündlichen Erkrankungen.

5.2 Diskussion der Methoden

Die Auswertung der relevanten erhobenen Daten erfolgte über das Statistikprogramm SPSS. Dies ermöglichte eine umfassende Analyse der Daten sowie eine Signifikanztestung. Als problematisch gestaltete sich hierbei die Auswertung nicht vollständiger Datensätze, wie sie in der Praxis häufig vorzufinden sind. Dies hatte zur Folge, dass, trotz einer großen Anzahl erhobener Daten, für die detaillierte Auswertung und Signifikanztestung teilweise nur eine geringe Anzahl gültiger Werte Verwendung finden konnte. Zum Zwecke der Einordbarkeit der Ergebnisse und der möglichen Vergleichbarkeit mit anderen Arbeiten, wurden im Versuchsaufbau klassische Laborparameter herangezogen. Die Erhebung der Funktionsindices bei RA und MB erfolgte über standardisierte Fragebögen [25,153,154]. Durch die Verwendung der Fragebögen konnte eine gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse sowie eine Nachverfolgung des Behandlungserfolges gewährleistet werden. In nachfolgenden Arbeiten sollte auf ein größeres Patientenkollektiv sowie auf eine unbedingte Vollständigkeit der Datensätze geachtet werden, um aussagekräftige Schlussfolgerungen ziehen zu können. Dies ermöglicht nicht zuletzt eine bessere Einordnung der gewonnenen Ergebnisse in den Kontext der jeweiligen Erkrankungen. Um die erhobenen Daten in Relation zur Allgemeinbevölkerung setzen zu können, wurden Vergleiche der Geschlechter- sowie Altersverteilung in der Stichprobe durchgeführt.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

Der Stellenwert des Einsatzes von therapeutischen Antikörpern zur Behandlung von chronisch entzündlichen Erkrankungen hat in den vergangenen Jahren stark zugenommen. Mit der Entwicklung von verschiedenen Biosimilars, wie etwa Inflectra, wächst auch die Entscheidungsmöglichkeit bei der Auswahl der Therapieoptionen stetig. Die kritische Hinterfragung einer Therapie mit dem Nachahmerprodukt Inflectra, an Stelle eines Einsatzes des bewährten Originals Remicade, ist Hintergrund dieser Dissertation. Hier ist natürlich sicherzustellen, dass die Festlegung auf eine Therapie keine nachteiligen Effekte bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung aufweist.

Die EMA bescheinigte dem Biosimilar Inflectra für die Indikationen des Originals Remicade, hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit, bereits eine Äquivalenz [150,151].

Auch in den, dieser Dissertation vorrausgegangen, Veröffentlichungen ergaben sich aus einem Einsatz des Biosimilars keine Nachteile [148,149]. Diese Grundlagen waren richtungsweisend für die Durchführung des vorliegenden Dissertationsprojektes und sollten durch die Erhebung sowie die Analyse entsprechender Daten überprüft werden. Die vorliegenden Ergebnisse ergaben, unter Betrachtung der untersuchten Laborparameter, keine signifikanten Unterschiede durch die Verwendung des Biosimilars Inflectra. Für den Vergleich der untersuchten Patientengruppen war, hinsichtlich der Verschlechterung bzw. Beeinflussung der Laborwerte, kein Anhalt zu finden, der gegen die Verwendung des Biosimilars spräche. Auch hinsichtlich der Wirksamkeit des Produkts, welche in dieser Arbeit durch den Vergleich der CRP-Konzentrationen bzw. Funktionsindices betrachtet wurde, war keine statistisch signifikante Unterlegenheit seitens des Biosimilars festzustellen. Auch wenn sich die Ergebnisse dieser Dissertation also mit denjenigen der bereits vorliegenden Studien decken, gilt es dennoch, die Ergebnisse derselben kritisch zu hinterfragen.

Die Ergebnisse dieser Dissertation lassen keinen direkten Schluss auf eventuelle Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten außerhalb der untersuchten Parameter zu. Der therapeutische Einsatz von Antikörpern zur Behandlung chronisch entzündlicher Erkrankungen, wie etwa RA oder MC, birgt ein hohes Potential eventueller Nebenwirkungen, was schon ein kurzer Blick auf die beigefügten Packungsbeilagen verdeutlicht [155,156]. Hinsichtlich der absoluten Verträglichkeit, bezogen auf die von Laborparametern abweichenden Veränderungen, müssen zusätzliche Untersuchungen durchgeführt werden. Studien zu diesem Thema sollten wegen potentiell spät auftretender Nebenwirkungen eine lange Laufzeit aufweisen. Nur so kann auch über Jahre hinweg eine zuverlässige Einschätzung des Gesamtrisikos und der Vergleichbarkeit der Therapien gewährleistet werden.

Ein weiterer wichtiger Punkt, der bei der Interpretation der Ergebnisse Beachtung finden sollte, ist das eventuelle Vorhandensein von Nebenerkrankungen. Die durchgeführte Analyse der Altersverteilung des therapierten Patientenkollektivs (Tab. 29) ergab ein mittleres Alter von etwa 49 Jahren. Der Schwerpunktbericht der Gesundheitsberichterstattung des „Bundes zur Gesundheit von Frauen und Männern im mittleren Lebensalter“ zeigt einen deutlichen Anstieg verschiedener Erkrankungen im untersuchten Altersbereich [157]. Da potentielle Nebenerkrankungen bei der Auswertung der Ergebnisse dieser Dissertation nicht berücksichtigt wurden, sollten eventuelle Veränderungen oder Nebenwirkungen auch dahingehend nähere Beachtung finden.

Wichtig wäre eine solche Betrachtung auch hinsichtlich der Auswertung der Ergebnisse, da im Auswertungszeitraum auftretende zeitweilige Infekte, oder andere Erkrankungen, ursächlich für Ausreißer oder Extremwerte sein könnten.

Für eine objektive und unbefangene Interpretation der Ergebnisse ist es weiterhin wichtig, auch auf Probleme der statistischen Auswertung einzugehen. Für den Vergleich des Originals Remicade mit dem Biosimilar Inflectra wurden, ohne diejenigen Patienten, bei denen ein Wechsel von Remicade auf Inflectra stattfand, Daten von 37 Patienten erfasst. Das Patientenkollektiv der mit Inflectra behandelten Personen ist mit sechs Datensätzen deutlich kleiner als das Kollektiv der mit Remicade behandelten Patienten. An dieser Stelle ist zu vermerken, dass, im Rahmen des Vergleichs zwischen Remicade und Inflectra, die einzelnen Diagnosen nicht separat betrachtet wurden. Durch die vergleichsweise geringe Anzahl vollständiger Datensätzen bei den mit Inflectra behandelten Patienten ist es schwierig, aus den erzielten Daten allgemeingültige Aussagen abzuleiten. So kann zum Beispiel aus dem Fehlen von Werten in der Gruppe der mit dem Biosimilar behandelten Patienten, keine Schlussfolgerung über die Wirksamkeit oder Verträglichkeit bei bestätigter CU-Diagnose erzielt werden. In weiterführenden Studien sollte deshalb vor allem auf ein größeres Patientenkollektiv geachtet werden, um aussagekräftigere Schlussfolgerungen zu erreichen. Ein größeres Patientenkollektiv würde zugleich auch den Einfluss von einzelnen Werten minimieren, die als Extremwerte oder Ausreißer die Ergebnisse beeinträchtigen können. Um detailliertere Aussagen bezüglich der einzelnen, für eine Antikörpertherapie in Frage kommenden Indikationen zu erhalten, ist eine separierte Betrachtung nach Diagnosen ratsam. So kann nicht nur der allgemeine Vergleich zur Therapie chronisch entzündlicher Erkrankungen gewährleistet, sondern auch potentielle Unterschiede in der Wirksamkeit oder Verträglichkeit für die jeweiligen Diagnosen untersucht werden.

Neben der direkten Gegenüberstellung des Originals Remicade mit dem Biosimilar Inflectra stand noch ein weiterer Vergleich im Fokus dieser Arbeit. Dazu wurden Daten von Patienten erfasst, bei denen nach einer anfänglichen Remicade-Therapie im ersten Quartal 2015 auf das Biosimilar Inflectra gewechselt wurde. Bereits vorliegende Arbeiten zu diesem Thema legten nahe, dass der Wechsel auf ein Biosimilar zu keinen nachteiligen Effekten bezüglich der Sicherheit der Patienten oder der Wirksamkeit des Produkts führt [148,158,159]. Auch die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation legen denselben Schluss nahe. Im Vergleich der Laborparameter der jeweiligen Patientenkollektive kam es in den betrachteten Gruppen zu keinen signifikanten Unterschieden. Es zeigte sich

keine Verschlechterung oder starke Beeinflussung der Werte, nachdem ein Wechsel auf das Biosimilar durchgeführt wurde. Auch hinsichtlich der Wirksamkeit unter Betrachtung des Verlaufes der CRP-Konzentrationen oder der Funktionsindices (FFbH, BASDAI, BASFI) war kein Unterschied festzustellen. Diese Ergebnisse decken sich mit einer groß angelegten Studie, in der verschiedene Funktionsindices (BASDAI, BASFI, BASMI) bei MB untersucht wurden [160]. Hier zeigte sich deutlich eine vergleichbare Immunogenität und Sicherheit bei einem Wechsel auf ein Biosimilar. Studien zum Switch bei einer Therapie der entzündlichen Darmerkrankungen zeigten ein ähnliches Ergebnis [161,162]. Auch hinsichtlich der Behandlung der rheumatoiden Arthritis konnten sehr ähnliche Ergebnisse bei einem Vergleich der Patientengruppen erzielt werden [163]. Im Rahmen dieser Dissertation konnte bei keiner der behandelten Indikationsstellungen nach einem Wechsel auf das Biosimilar Inflectra eine Verschlechterung bezüglich der untersuchten Parameter gezeigt werden.

Trotz der, im Vergleich zu den ausschließlich mit Inflectra behandelten Patienten höheren Anzahl an erhobenen Datensätzen (n=25), sind auch hier die vorliegenden Daten kritisch zu betrachten. Wie im direkten Vergleich der Antikörper miteinander, kann auch hier kein Schluss auf potentielle Nebenwirkungen oder Langzeitfolgen, unabhängig von den untersuchten Laborparametern, gezogen werden. Wie auch in der vorherigen Analyse der Daten, für ausschließlich mit Inflectra behandelten Patienten, erfolgte auch bei der Untersuchung der Auswirkungen des Antikörperwechsels keine separierte Auswertung der jeweiligen Diagnosen. Unter Betrachtung der Fallzahlen einzelner therapierter Erkrankungen, wie etwa MC oder CU, wird ersichtlich, dass die vorliegenden Ergebnisse nur richtungsweisende Aussagen zulassen. Im Untersuchungszeitraum wurde bei nur einem Patienten mit MC vom Original auf das Biosimilar gewechselt, weshalb diesbezüglich keine statistisch signifikante Schlussfolgerung zu treffen ist. Auch das Vorhandensein eventueller Komorbiditäten konnte nicht in die Auswertung bzw. Interpretation miteinbezogen werden. Ein Miteinbezug der möglichen Nebenerkrankungen sowie eine separate Aufteilung und Betrachtung der Patienten würde einen enormen arbeitstechnischen und finanziellen Aufwand bedeuten. Eine weitere Schwierigkeit ist die Generierung einer ausreichenden Datenmenge, da jede Separierung auch mit einer Verkleinerung des Patientenkollektivs einhergeht.

Die Ergebnisse dieser Dissertation sowie vorheriger Veröffentlichungen sind hinsichtlich der steigenden Zahl verordneter Antikörperbehandlungen vielseitig von großem Interesse. Mit dem Erlöschen des Patents für die jeweiligen Originalprodukte und der

Zulassung der korrespondierenden Biosimilars gibt es nun eine Möglichkeit, die Kosten von Therapien merklich zu reduzieren. Dies spiegelt sich auch in den Arzneimittelvereinbarungen der Kassenärztlichen Vereinigungen wieder, die je nach Fachgruppe, bestimmte Quoten für den Einsatz von Biosimilars fordern. Durch die Möglichkeit eines äquivalenten therapeutischen Einsatzes der Biosimilars wird gehofft, dass mehr Patienten der Zugang zur Therapie gewährt werden kann. Durch eine potentiell frühere und auch breitgefassere Therapie sollen auch eventuelle Spätfolgen minimiert werden. Gerade bei Erkrankungen, wie der RA sind Spätfolgen oftmals die Ursache einer starken Einschränkung der Lebensqualität oder frühzeitiger Arbeitsunfähigkeit [164]. Trotz vielversprechender Studienergebnisse, die eine Äquivalenz der Biosimilars zeigen, ist ihr Einsatz im Vergleich zu den Referenzprodukten selten, jedoch zunehmend [165]. An dieser Stelle ist eine bessere Aufklärung der Patienten sowie der Ärzte wichtig, um Vorurteile und Ängste in Bezug auf die Therapie mit Biosimilars zu verringern. Ein Grund, der gegen den konsequenteren Einsatz der Biosimilars sprechen würde, ergibt sich aus den Ergebnissen dieser Arbeit nicht.

6. Zusammenfassung

Der Einsatz von Antikörpern zur Behandlung verschiedener chronisch entzündlicher Erkrankungen hat in den letzten Jahren stark zugenommen und stellt eine wichtige Errungenschaft der modernen Medizin dar. Mit der Entwicklung von Biosimilars, also Nachahmerprodukten von Biologika, deren Patent ausgelaufen ist, steht eine vergleichbar wirksame Therapieoption zur Verfügung.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist war, das Referenzprodukt Remicade mit dem Biosimilar Inflectra hinsichtlich seiner Wirksamkeit und der Beeinflussung verschiedener Laborparameter zu vergleichen. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob ein Wechsel auf das Biosimilar Inflectra nach vorheriger Remicade-Behandlung mit einer Veränderung der Wirksamkeit bzw. Verträglichkeit einhergeht.

Für die Erhebung der Daten wurde ein Zeitraum von zehn Quartalen, beginnend im Januar 2015 (Erstzulassung von Infliximab Biosimilars), betrachtet. Erfasst wurden alle Patienten, die in diesem Zeitraum aufgrund unterschiedlicher Erkrankungen, wie etwa rheumatoider Arthritis oder Morbus Crohn, mit Antikörpern behandelt wurden. Zum Vergleich der verschiedenen Kollektive hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit der jeweils verabreichten Medikamente wurden verschiedene Laborparameter (Leukozytenzahl, GOT, CRP etc.) sowie Funktionsindices (BASDAI, BASFI, FFbH) der Patienten erfasst. Die statistische Auswertung und Signifikanztestung der Daten erfolgte mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS.

Die Untersuchung ergab, hinsichtlich der untersuchten Parameter, keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Original und dem Biosimilar. Auch nach einem Wechsel auf das Biosimilar, nach vorausgegangener Therapie mit dem Original, erwies sich eine Äquivalenz der Wirksamkeit bzw. Verträglichkeit.

In weiterführenden Studien sollten diese Ergebnisse für ein größeres Patientenkollektiv validiert werden, um breitgefaste, signifikante Schlussfolgerungen ziehen zu können.

7. Literaturverzeichnis

1. Grashoff K. Chronisch-entzündliche Erkrankungen. Ernährung. 2007;1(7):332–8. doi: 10.1007/s12082-007-0070-y.
2. Kirchner T, Müller-Hermelink HK, Roessner A, Grundmann E, editors. Kurzlehrbuch Pathologie. 13th ed. München: Elsevier Urban & Fischer; 2018. 561 p.
3. Punchard NA, Whelan CJ, Adcock I. The Journal of Inflammation. J Inflamm (Lond). 2004;1(1):1. doi: 10.1186/1476-9255-1-1. PubMed PMID: 15813979.
4. Serhan CN, Gilroy DW, Ward PA, editors. Fundamentals of inflammation. Cambridge: Cambridge University Press; 2010. 473 p.
5. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. Robbins basic pathology. Student consult. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2017. 910 p.
6. Lawrence T, Gilroy DW. Chronic inflammation: a failure of resolution? Int J Exp Pathol. 2007;88(2):85–94. doi: 10.1111/j.1365-2613.2006.00507.x. PubMed PMID: 17408451.
7. Nowakowski ACH. Chronic inflammation and quality of life in older adults: a cross-sectional study using biomarkers to predict emotional and relational outcomes. Health Qual Life Outcomes. 2014;12:141. doi: 10.1186/s12955-014-0141-0. PubMed PMID: 25260501.
8. Chaudhari K, Rizvi S, Syed BA. Rheumatoid arthritis: current and future trends. Nat Rev Drug Discov. 2016;15(5):305–6. doi: 10.1038/nrd.2016.21. PubMed PMID: 27080040.
9. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2011;365(23):2205–19. doi: 10.1056/NEJMra1004965. PubMed PMID: 22150039.
10. Bellucci E, Terenzi R, La Paglia GMC, Gentileschi S, Tripoli A, Tani C, et al. One year in review 2016: pathogenesis of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2016;34(5):793–801. PubMed PMID: 27716458.
11. Klingenberg R, Luscher TF. Rheumatoid arthritis and coronary atherosclerosis: Two cousins engaging in a dangerous liaison. Eur Heart J. 2015;36(48):3423–5. doi: 10.1093/eurheartj/ehv489. PubMed PMID: 26443024.
12. World Health Organization. Chronic rheumatic conditions [cited 2020 November 10]. Available from: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>.
13. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. Arthritis Res. 2002;4 Suppl 3:S265–72. doi: 10.1186/ar578. PubMed PMID: 12110146.
14. Verstappen SMM, Bijlsma JWJ, Verkleij H, Buskens E, Blaauw AAM, ter Borg EJ, et al. Overview of work disability in rheumatoid arthritis patients as observed in cross-sectional and longitudinal surveys. Arthritis Rheum. 2004;51(3):488–97. doi: 10.1002/art.20419. PubMed PMID: 15188338.
15. Fiehn C. Rheumatoide Arthritis - Meilensteine für Klassifikation und Therapie. Dtsch Med Wochenschr. 2011;136(5):203–5. doi: 10.1055/s-0031-1272510. PubMed PMID: 21271482. ger.
16. Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. Clin Exp Rheumatol. 2005;23(5 Suppl 39):S93–9. PubMed PMID: 16273792.
17. Wells G, Becker J-C, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):954–60. doi: 10.1136/ard.2007.084459. PubMed PMID: 18490431.

18. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):3–15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524. PubMed PMID: 25969430.
19. Davis JM, Matteson EL. My treatment approach to rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(7):659–73. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.03.011. PubMed PMID: 22766086.
20. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(5):276–89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8. PubMed PMID: 25687177.
21. Kahlenberg JM, Fox DA. Advances in the medical treatment of rheumatoid arthritis. *Hand Clin.* 2011;27(1):11–20. doi: 10.1016/j.hcl.2010.09.002. PubMed PMID: 21176795.
22. Horton SC, Emery P. Biological therapy for rheumatoid arthritis: where are we now? *Br J Hosp Med (Lond).* 2012;73(1):12–8. PubMed PMID: 22241404.
23. Conti F, Ceccarelli F, Massaro L, Cipriano E, Di Franco M, Alessandri C, et al. Biological therapies in rheumatic diseases. *Clin Ter.* 2013;164(5):e413-28. doi: 10.7417/CT.2013.1622. PubMed PMID: 24217844.
24. Pierer M, Baerwald C. Biologikatherapie bei rheumatologischen Erkrankungen. *Internist (Berl).* 2008;49(8):938–46. doi: 10.1007/s00108-008-2059-2. PubMed PMID: 18587545. ger.
25. Raspe, H., Hagedorn, U., Kohlmann, T., Mattussek, S. Der Funktionsfragebogen Hannover (FFbH): Ein Instrument zur Funktionsdiagnostik bei polyartikulären Gelenkerkrankungen.: Wohnortnahe Betreuung Rheumakrankter. Siegriest J, 164-182. 1990.
26. Johnson SR, Goek O-N, Singh-Grewal D, Vlad SC, Feldman BM, Felson DT, et al. Classification criteria in rheumatic diseases: a review of methodologic properties. *Arthritis Rheum.* 2007;57(7):1119–33. doi: 10.1002/art.23018. PubMed PMID: 17907227.
27. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med.* 2016;374(26):2563–74. doi: 10.1056/NEJMra1406182. PubMed PMID: 27355535.
28. Sun L, Wu R, Xue Q, Wang F, Lu P. Risk factors of uveitis in ankylosing spondylitis: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(28):e4233. doi: 10.1097/MD.0000000000004233. PubMed PMID: 27428230.
29. Sheehan NJ. The ramifications of HLA-B27. *J R Soc Med.* 2004;97(1):10–4. PubMed PMID: 14702356.
30. Rudwaleit S. Diagnose und Frühdiagnose der Spondylitis ankylosans (M. Bechterew): Vorschlag einer neuen Krankheitsbezeichnung. *Morbus-Bechterew-Journal Nr. 100 (März 2005)* [Internet]. 2005(Zeitschrift für Rheumatologie 63 (2004)):S. 193–202. Available from: https://www.bechterew.de/fileadmin/DVMB_BV/pdf-dateien/mbj/mbj100/100rudwaleit.pdf.
31. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2281–5. PubMed PMID: 7699629.
32. Bönisch A, Ehlebracht-König I. Der BASDAI-D--ein Fragebogen zur Erfassung der Krankheitsaktivität bei Spondylitis ankylosans und verwandten Erkrankungen. *Z Rheumatol.* 2003;62(3):251–63. doi: 10.1007/s00393-003-0519-6. PubMed PMID: 12827402. ger.

33. Haywood KL, Garratt AM, Dawes PT. Patient-assessed health in ankylosing spondylitis: a structured review. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(5):577–86. doi: 10.1093/rheumatology/keh549. PubMed PMID: 15695297.
34. Pavy S, Brophy S, Calin A. Establishment of the minimum clinically important difference for the bath ankylosing spondylitis indices: a prospective study. *J Rheumatol*. 2005;32(1):80–5. PubMed PMID: 15630730.
35. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol*. 1994;21(9):1694–8. PubMed PMID: 7799351.
36. Kemp K, Griffiths J, Lovell K. Understanding the health and social care needs of people living with IBD: a meta-synthesis of the evidence. *World J Gastroenterol*. 2012;18(43):6240–9. doi: 10.3748/wjg.v18.i43.6240. PubMed PMID: 23180944.
37. Ha F, Khalil H. Crohn's disease: a clinical update. *Therap Adv Gastroenterol*. 2015;8(6):352–9. doi: 10.1177/1756283X15592585. PubMed PMID: 26557891.
38. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1147–55. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.070. PubMed PMID: 20637205.
39. Dignass A, van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):28–62. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.002. PubMed PMID: 21122489.
40. Lennard-Jones JE, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997;9(4):353–9. PubMed PMID: 9160197.
41. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011;7(4):235–41. PubMed PMID: 21857821.
42. Sato Y, Matsui T, Yano Y, Tsurumi K, Okado Y, Matsushima Y, et al. Long-term course of Crohn's disease in Japan: Incidence of complications, cumulative rate of initial surgery, and risk factors at diagnosis for initial surgery. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(12):1713–9. doi: 10.1111/jgh.13013. PubMed PMID: 26094852.
43. Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Sandborn WJ, Loftus EV. Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004). *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1693–701. doi: 10.1038/ajg.2012.298. PubMed PMID: 22945286.
44. Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: a review of comorbidity and management. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(7):1105–18. doi: 10.1002/ibd.20873. PubMed PMID: 19161177.
45. Hovde Ø, Moum BA. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: results from observational studies. *World J Gastroenterol*. 2012;18(15):1723–31. doi: 10.3748/wjg.v18.i15.1723. PubMed PMID: 22553396.
46. Bandzar S, Gupta S, Platt MO. Crohn's disease: a review of treatment options and current research. *Cell Immunol*. 2013;286(1-2):45–52. doi: 10.1016/j.cellimm.2013.11.003. PubMed PMID: 24321565.
47. Poggioli G, Pierangeli F, Laureti S, Ugolini F. Review article: indication and type of surgery in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16 Suppl 4:59–64. PubMed PMID: 12047262.

48. Holzheimer RG, editor. *Surgical treatment: Evidence-based and problem-oriented*. München [u.a.]: Zuckschwerdt; 2001. Online-Ressource.
49. Michelassi F, Balestracci T, Chappell R, Block GE. Primary and recurrent Crohn's disease. Experience with 1379 patients. *Ann Surg*. 1991;214(3):230-8; discussion 238-40. PubMed PMID: 1929605.
50. Mirow L, Hauenschild L, Hildebrand P, Kleemann M, Keller R, Franke C, et al. Das postoperative rezidiv des m. Crohn--ursachen und risiken. *Zentralbl Chir*. 2008;133(2):182–7. doi: 10.1055/s-2008-1004743. PubMed PMID: 18415909. ger.
51. Roseano M, Turoldo A, Ziza F, Balani A, Scaramucci M. Morbo di Crohn: fattori prognostici e scelte terapeutiche. *Chir Ital*. 2002;54(2):141–54. PubMed PMID: 12038104. ita.
52. Fornaro R, Secco GB, Picori E, Stabilini C, Frascio M, Ricci B, et al. La terapia chirurgica nelle complicanze della malattia di Crohn. Nostra esperienza. *G Chir*. 2006;27(1-2):21–6. PubMed PMID: 16608628. ita.
53. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1713–25. doi: 10.1056/NEJMra1102942. PubMed PMID: 22047562.
54. Ford AC, Moayyedi P, Hanauer SB. Ulcerative colitis. *BMJ*. 2013;346:f432. doi: 10.1136/bmj.f432. PubMed PMID: 23386404.
55. Cohen RD, Yu AP, Wu EQ, Xie J, Mulani PM, Chao J. Systematic review: the costs of ulcerative colitis in Western countries. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(7):693–707. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04234.x. PubMed PMID: 20064142.
56. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *The Lancet*. 2017;389(10080):1756–70. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2.
57. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(4):431–40. doi: 10.1080/00365520802600961. PubMed PMID: 19101844.
58. Sajadinejad MS, Asgari K, Molavi H, Kalantari M, Adibi P. Psychological issues in inflammatory bowel disease: an overview. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:106502. doi: 10.1155/2012/106502. PubMed PMID: 22778720.
59. Ghosh S, Shand A, Ferguson A. Ulcerative colitis. *BMJ*. 2000;320(7242):1119–23. PubMed PMID: 10775225.
60. Hanauer SB. Review article: evolving concepts in treatment and disease modification in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27 Suppl 1:15–21. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03606.x. PubMed PMID: 18307645.
61. Deiana S, Gabbani T, Annese V. Biosimilars in inflammatory bowel disease: A review of post-marketing experience. *World J Gastroenterol*. 2017;23(2):197–203. doi: 10.3748/wjg.v23.i2.197. PubMed PMID: 28127193.
62. Garud S, Peppercorn MA. Ulcerative colitis: current treatment strategies and future prospects. *Therap Adv Gastroenterol*. 2009;2(2):99–108. doi: 10.1177/1756283X09102329. PubMed PMID: 21180538.
63. Bernstein CN, Ng SC, Lakatos PL, Moum B, Loftus EV. A review of mortality and surgery in ulcerative colitis: milestones of the seriousness of the disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(9):2001–10. doi: 10.1097/MIB.0b013e318281f3bb. PubMed PMID: 23624887.
64. Schön MP, Boehncke W-H. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2005;352(18):1899–912. doi: 10.1056/NEJMra041320. PubMed PMID: 15872205.
65. Perera GK, Di Meglio P, Nestle FO. Psoriasis. *Annu Rev Pathol*. 2012;7:385–422. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132448. PubMed PMID: 22054142.

66. Grüber B. Psoriasis: Systemerkrankung mit hohem Leidensdruck. *Dtsch Arztebl International*. 2013;110(19):A-938-A-940.
67. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(10):957–70. doi: 10.1056/NEJMra1505557. PubMed PMID: 28273019.
68. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, Bertoni M, Cassarà E. Psoriatic arthritis: a systematic review. *Int J Rheum Dis*. 2010;13(4):300–17. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01540.x. PubMed PMID: 21199465.
69. Marrie RA, Bernstein CN, Peschken CA, Hitchon CA, Chen H, Garland A. Increased Incidence of Critical Illness in Psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2017;1203475417712497. doi: 10.1177/1203475417712497. PubMed PMID: 28587481.
70. Rahman M, Alam K, Ahmad MZ, Gupta G, Afzal M, Akhter S, et al. Classical to current approach for treatment of psoriasis: a review. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2012;12(3):287–302. PubMed PMID: 22463723.
71. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):2277–94. doi: 10.1111/jdv.13354. PubMed PMID: 26481193.
72. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris: Update 2011.
73. Schreijer AJM, Reitsma PH, Cannegieter SC. High hematocrit as a risk factor for venous thrombosis. Cause or innocent bystander? *Haematologica*. 2010;95(2):182–4. doi: 10.3324/haematol.2009.017285. PubMed PMID: 20139389.
74. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011–23. doi: 10.1056/NEJMra041809. PubMed PMID: 15758012.
75. Cullis JO. Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. *Br J Haematol*. 2011;154(3):289–300. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08741.x. PubMed PMID: 21615381.
76. Doucette LJ. *Mathematics for the clinical laboratory*. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2016. 1 online resource (ix, 397).
77. Parise LV. Introduction to a review series: megakaryocytes to platelets in health and disease. *Blood*. 2016;127(10):1215. doi: 10.1182/blood-2015-11-664029. PubMed PMID: 26787732.
78. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:781857. doi: 10.1155/2014/781857. PubMed PMID: 24729754.
79. McNicol A, Israels S. Beyond Hemostasis: The Role of Platelets in Inflammation, Malignancy and Infection. *CHDDT*. 2008;8(2):99–117. doi: 10.2174/187152908784533739.
80. Hutchinson RM, Davis P, Jayson MI. Thrombocytosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1976;35(2):138–42.
81. Danese S, La Motte Cd Cd, Fiocchi C. Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(5):938–45. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.04129.x. PubMed PMID: 15128364.
82. Brunasso AMG, Massone C. Thrombocytopenia associated with the use of anti-tumor necrosis factor-alpha agents for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(5):781–5. doi: 10.1016/j.jaad.2008.12.001. PubMed PMID: 19217692.

83. Salar A, Bessa X, Muniz E, Monfort D, Besses C, Andreu M. Infliximab and adalimumab-induced thrombocytopenia in a woman with colonic Crohn's disease. *Gut*. 2007;56(8):1169–70. doi: 10.1136/gut.2007.123547.
84. Male D. *Immunology: [study smart with student consult ; studentconsult.com]*. 8th ed. Edinburgh: Elsevier; 2013. 472 p.
85. Nourshargh S, Alon R. Leukocyte migration into inflamed tissues. *Immunity*. 2014;41(5):694–707. doi: 10.1016/j.immuni.2014.10.008. PubMed PMID: 25517612.
86. Blumenreich. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations: Chapter 153 The White Blood Cell and Differential Count*: Butterworths; 1990. 1 online resource.
87. Burman A, Haworth O, Bradfield P, Parsonage G, Filer A, Thomas AMC, et al. The role of leukocyte-stromal interactions in chronic inflammatory joint disease. *Joint Bone Spine*. 2005;72(1):10–6. doi: 10.1016/j.jbspin.2004.03.009. PubMed PMID: 15681242.
88. Arseneau KO, Cominelli F. Targeting leukocyte trafficking for the treatment of inflammatory bowel disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97(1):22–8. doi: 10.1002/cpt.6. PubMed PMID: 25670380.
89. Chabot-Richards DS, George TI. Leukocytosis. *Int J Lab Hematol*. 2014;36(3):279–88. doi: 10.1111/ijlh.12212. PubMed PMID: 24750674.
90. Coulthard LR, Geiler J, Mathews RJ, Church LD, Dickie LJ, Cooper DL, et al. Differential effects of infliximab on absolute circulating blood leucocyte counts of innate immune cells in early and late rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Immunol*. 2012;170(1):36–46. doi: 10.1111/j.1365-2249.2012.04626.x. PubMed PMID: 22943199.
91. Food and Drug Administration FDA. Medication Guide Remicade.
92. Gowda S, Desai PB, Hull VV, Math AAK, Vernekar SN, Kulkarni SS. A review on laboratory liver function tests. *Pan Afr Med J*. 2009;3:17. PubMed PMID: 21532726.
93. Protzer U, Maini MK, Knolle PA. Living in the liver: hepatic infections. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(3):201–13. doi: 10.1038/nri3169. PubMed PMID: 22362353.
94. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ*. 2005;172(3):367–79. doi: 10.1503/cmaj.1040752. PubMed PMID: 15684121.
95. Akesson A, Berglund K, Karlsson M. Liver function in some common rheumatic disorders. *Scand J Rheumatol*. 1980;9(2):81–8. PubMed PMID: 7433928.
96. Amacher DE. Serum transaminase elevations as indicators of hepatic injury following the administration of drugs. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1998;27(2):119–30. doi: 10.1006/rtp.1998.1201. PubMed PMID: 9671567.
97. Kim WR, Flamm SL, Di Bisceglie AM, Bodenheimer HC. Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. *Hepatology*. 2008;47(4):1363–70. doi: 10.1002/hep.22109. PubMed PMID: 18366115.
98. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD. Liver involvement in patients with systemic autoimmune diseases. *Maedica (Buchar)*. 2013;8(4):394–7. PubMed PMID: 24790676.
99. Walker NJ, Zurier RB. Liver abnormalities in rheumatic diseases. *Clin Liver Dis*. 2002;6(4):933–46. PubMed PMID: 12516200.
100. Sotoudehmanesh R, Anvari B, Akhlaghi M, Shahraeeni S, Kolahdoozan S. Methotrexate hepatotoxicity in patients with rheumatoid arthritis. *Middle East J Dig Dis*. 2010;2(2):104–9. PubMed PMID: 25197521.
101. Cappello M, Randazzo C, Bravatà I, Licata A, Peralta S, Craxì A, et al. Liver Function Test Abnormalities in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Hospital-based Survey.

- Clin Med Insights Gastroenterol. 2014;7:25–31. doi: 10.4137/CGast.S13125. PubMed PMID: 24966712.
102. Rojas-Feria M, Castro M, Suárez E, Ampuero J, Romero-Gómez M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol.* 2013;19(42):7327–40. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7327. PubMed PMID: 24259964.
 103. Tran-Minh M-L, Sousa P, Maillet M, Allez M, Gornet J-M. Hepatic complications induced by immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease. *World J Hepatol.* 2017;9(13):613–26. doi: 10.4254/wjh.v9.i13.613. PubMed PMID: 28539989.
 104. Colina F, Molero A, Casís B, Martínez-Montiel P. Infliximab-related hepatitis: a case study and literature review. *Dig Dis Sci.* 2013;58(11):3362–7. doi: 10.1007/s10620-013-2698-6. PubMed PMID: 23645381.
 105. Restellini S, Chazouillères O, Frossard J-L. Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Liver Int.* 2017;37(4):475–89. doi: 10.1111/liv.13265. PubMed PMID: 27712010.
 106. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem.* 2004;279(47):48487–90. doi: 10.1074/jbc.R400025200. PubMed PMID: 15337754.
 107. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805–12. doi: 10.1172/JCI18921. PubMed PMID: 12813013.
 108. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest.* 1993;91(4):1351–7. doi: 10.1172/JCI116336. PubMed PMID: 8473487.
 109. Koenig W, Pepys MB. C-Reactive Protein Risk Prediction: Low Specificity, High Sensitivity. *Ann Intern Med.* 2002;136(7):550. doi: 10.7326/0003-4819-136-7-200204020-00014.
 110. World Health Organization. C-reactive protein concentrations as a marker of inflammation or infection for interpreting biomarkers of micronutrient status.: Vitamin and Mineral Nutrition Information System.
 111. S C. C - reactive protein: An inflammatory marker with specific role in physiology, pathology, and diagnosis. *IJRCI.* 2014;2(S1). doi: 10.15305/ijrci/v2iS1/117.
 112. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension.* 2004;44(1):6–11. doi: 10.1161/01.HYP.0000130484.20501.df. PubMed PMID: 15148294.
 113. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342(12):836–43. doi: 10.1056/NEJM200003233421202. PubMed PMID: 10733371.
 114. Ridker PM. Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. *Circulation.* 2003;107(3):363–9. doi: 10.1161/01.CIR.0000053730.47739.3C.
 115. Ridker PM. C-Reactive Protein, the Metabolic Syndrome, and Risk of Incident Cardiovascular Events: An 8-Year Follow-Up of 14 719 Initially Healthy American Women. *Circulation.* 2003;107(3):391–7. doi: 10.1161/01.CIR.0000055014.62083.05.
 116. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-Reactive Protein Levels and Impaired Endothelial Vasoreactivity in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2000;102(9):1000–6. doi: 10.1161/01.CIR.102.9.1000.
 117. Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, Hodgson HJ, Chadwick VS, Petrie A, et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest.* 1982;12(4):351–9. PubMed PMID: 6814926.

118. Karoui S, Ouerdiane S, Serghini M, Jomni T, Kallel L, Fekih M, et al. Correlation between levels of C-reactive protein and clinical activity in Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2007;39(11):1006–10. doi: 10.1016/j.dld.2007.06.015. PubMed PMID: 17889628.
119. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, et al. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut.* 2008;57(11):1518–23. doi: 10.1136/gut.2007.146357. PubMed PMID: 18566104.
120. Beygi S, Lajevardi V, Abedini R. C-reactive protein in psoriasis: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(6):700–11. doi: 10.1111/jdv.12257. PubMed PMID: 23998353.
121. Birtane M, Yavuz S, Taştekin N. Laboratory evaluation in rheumatic diseases. *World J Methodol.* 2017;7(1):1–8. doi: 10.5662/wjm.v7.i1.1. PubMed PMID: 28396844.
122. Kushner I. C-reactive protein in rheumatology. *Arthritis Rheum.* 1991;34(8):1065–8. PubMed PMID: 1859483.
123. Rader RA. (Re)defining biopharmaceutical. *Nat Biotechnol.* 2008;26(7):743–51. doi: 10.1038/nbt0708-743. PubMed PMID: 18612293.
124. Jozala AF, Gerald DC, Tundisi LL, Feitosa VdA, Breyer CA, Cardoso SL, et al. Biopharmaceuticals from microorganisms: from production to purification. *Braz J Microbiol.* 2016;47 Suppl 1:51–63. doi: 10.1016/j.bjm.2016.10.007. PubMed PMID: 27838289.
125. Sekhon B, Saluja V. Biosimilars: An overview. *BS.* 2011;Volume 1:1–11. doi: 10.2147/BS.S16120.
126. Rathore AS, Winkle H. Quality by design for biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol.* 2009;27(1):26–34. doi: 10.1038/nbt0109-26. PubMed PMID: 19131992.
127. Ward SG. New drug targets in inflammation: efforts to expand the anti-inflammatory armoury. *Br J Pharmacol.* 2008;153 Suppl 1:S5-6. doi: 10.1038/sj.bjp.0707628. PubMed PMID: 18246097.
128. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984 [cited 2019 May 29]. Available from: https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1984/.
129. Liu JKH. The history of monoclonal antibody development - Progress, remaining challenges and future innovations. *Ann Med Surg (Lond).* 2014;3(4):113–6. doi: 10.1016/j.amsu.2014.09.001. PubMed PMID: 25568796.
130. Yamada T. Therapeutic monoclonal antibodies. *Keio J Med.* 2011;60(2):37–46. PubMed PMID: 21720199.
131. Michnick SW, Sidhu SS. Submitting antibodies to binding arbitration. *Nat Chem Biol.* 2008;4(6):326–9. doi: 10.1038/nchembio0608-326. PubMed PMID: 18488004.
132. Ecker DM, Jones SD, Levine HL. The therapeutic monoclonal antibody market. *MAbs.* 2015;7(1):9–14. doi: 10.4161/19420862.2015.989042. PubMed PMID: 25529996.
133. USAN Naming Guidelines for Monoclonal Antibodies | AMA [cited 2019 July 29]. Available from: <https://www.ama-assn.org/about/monoclonal-antibodies>.
134. Ebert EC. Infliximab and the TNF-alpha system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;296(3):G612-20. doi: 10.1152/ajpgi.90576.2008. PubMed PMID: 19136378.
135. Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ.* 2003;10(1):45–65. doi: 10.1038/sj.cdd.4401189. PubMed PMID: 12655295.
136. Kirman I, Whelan RL, Nielsen OH. Infliximab: mechanism of action beyond TNF-alpha neutralization in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(7):639–41. PubMed PMID: 15201575.

137. European Medicines Agency - Find medicine - Remicade [cited 2019 May 30]. Available from:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000240/human_med_001023.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
138. Diel R, Hauer B, Loddenkemper R, Manger B, Kruger K. Empfehlungen für das Tuberkulose-Screening vor Gabe von TNF-alpha-Inhibitoren bei rheumatischen Erkrankungen. *Z Rheumatol.* 2009;68(5):411–6. doi: 10.1007/s00393-009-0475-x. PubMed PMID: 19513727. ger.
139. Dingermann T, Zündorf I. Biosimilars: Eine neue Gruppe rekombinanter Arzneimittel. *Pharmazie in unserer Zeit.* 2012;41(6):446–52. doi: 10.1002/pauz.201200490.
140. Blandizzi C, Meroni PL, Lapadula G. Comparing Originator Biologics and Biosimilars: A Review of the Relevant Issues. *Clin Ther.* 2017;39(5):1026–39. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.03.014. PubMed PMID: 28416374.
141. Kumar R, Singh J. Biosimilar drugs: Current status. *Int J Appl Basic Med Res.* 2014;4(2):63–6. doi: 10.4103/2229-516X.136774. PubMed PMID: 25143877.
142. Beck A. Biosimilar, biobetter and next generation therapeutic antibodies. *MAbs.* 2014;3(2):107–10. doi: 10.4161/mabs.3.2.14785.
143. Ventola CL. Biosimilars: Part 1: Proposed Regulatory Criteria for FDA Approval. *Pharmacy and Therapeutics.* 2013;38(5):270–87.
144. Epstein MS, Ehrenpreis ED, Kulkarni PM. Biosimilars: the need, the challenge, the future: the FDA perspective. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(12):1856–9. doi: 10.1038/ajg.2014.151. PubMed PMID: 24957160.
145. Danese S, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Biosimilars in IBD: from theory to practice. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(1):22–31. doi: 10.1038/nrgastro.2016.155. PubMed PMID: 27729659.
146. Misra M. Biosimilars: current perspectives and future implications. *Indian J Pharmacol.* 2012;44(1):12–4. doi: 10.4103/0253-7613.91859. PubMed PMID: 22345862.
147. Blackstone EA, Joseph PF. The Economics of Biosimilars. *American Health & Drug Benefits.* 2013;6(8):469–78.
148. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): A 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet.* 2017;389(10086):2304–16. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5.
149. Nast A, Rosumeck S, Seidenschneur K. Biosimilars: a systematic review of published and ongoing clinical trials of antipsoriatics in chronic inflammatory diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(4):294–300. doi: 10.1111/ddg.12621. PubMed PMID: 25819235.
150. Jung YS, Park DI, Kim YH, Lee JH, Seo PJ, Cheon JH, et al. Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(12):1705–12. doi: 10.1111/jgh.12997. PubMed PMID: 25974251.
151. McKeage K. A review of CT-P13: an infliximab biosimilar. *BioDrugs.* 2014;28(3):313–21. doi: 10.1007/s40259-014-0094-1. PubMed PMID: 24723086.
152. Taylor P. A scientific update on biosimilar infliximab (CT-P13) in rheumatic diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11 Suppl 1:S1-4. doi: 10.1586/1744666X.2015.1090876. PubMed PMID: 26395831.

153. DVMB. BASDAI Summenmaß für Krankheitsaktivität bei Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew). Available from: https://www.bechterew.de/fileadmin/DVMB_BV/pdf-dateien/mb/bas dai.pdf
154. DVMB. BASFI Maß für Funktions-Einschränkungen bei Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew). Available from: https://www.bechterew.de/fileadmin/DVMB_BV/pdf-dateien/mb/bas fi.pdf.
155. MSD. Gebrauchsinformation: Information für Patienten: Remicade® Influximab [cited 2019 Aug 17]. Available from: https://www.msd.de/fileadmin/files/gebrauchsinformationen/GI_Remicade_100mg_Pulver.pdf.
156. Pfizer. Inflectra™ 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [cited 2019 Aug 17]. Available from: https://www.pfizer.de/fileadmin/produkt Datenbank/pdf/015975_freigabe.pdf.
157. ROBERT KOCH INSTITUT Statistisches Bundesamt. Schwerpunktbericht der Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Gesundheit von Frauen und Männern im mittleren Lebensalter [cited 2019 Aug 17]. Available from: http://www.gbe-bund.de/pdf/mittleres_lebensalter.pdf.
158. DOP032. Switching of patients with inflammatory bowel disease from original infliximab (Remicade®) to biosimilar infliximab (Remsima™) is effective and safe. ECCOJC. 2016;10(suppl 1):S45.2-S46. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw019.061.
159. Braun J, Kudrin A. Switching to biosimilar infliximab (CT-P13): Evidence of clinical safety, effectiveness and impact on public health. *Biologicals*. 2016;44(4):257–66. doi: 10.1016/j.biologicals.2016.03.006. PubMed PMID: 27117857.
160. W. Park, P. Miranda, M. Brzosko, P. Wiland, S. Gutierrez-Ureña, H. Mikazane, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (infliximab biosimilar) over two years in patients with ankylosing spondylitis: comparison between continuing with CT-P13 and switching from infliximab to CT-P13. *Arthritis Rheum*. 2013(Arthritis Rheum, 65 (2013), p. 3326):p. 3326.
161. Kang Y-S, Moon HH, Lee SE, Lim YJ, Kang HW. Clinical Experience of the Use of CT-P13, a Biosimilar to Infliximab in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Case Series. *Dig Dis Sci*. 2015;60(4):951–6. doi: 10.1007/s10620-014-3392-z. PubMed PMID: 25326115.
162. Park SH, Kim Y-H, Lee JH, Kwon HJ, Lee S-H, Park DI, et al. Post-marketing study of biosimilar infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9 Suppl 1:35–44. doi: 10.1586/17474124.2015.1091309. PubMed PMID: 26395533.
163. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramiterre E, Lanzon A, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: Comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):355–63. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208786.
164. Backman CL. Employment and work disability in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16(2):148–52. PubMed PMID: 14770102.
165. Deutsche Apothekerzeitung DAZ. Der beschwerliche Weg der Biosimilars [cited 2020 Aug 18]. Available from: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2012/daz-22-2012/der-bescherliche-weg-der-biosimilars>.
166. Kuipers JG, editor. *Medal Rheumatologie: Kriterien für die Klassifikation, Diagnose, Aktivität und Prognose rheumatologischer Erkrankungen*. 1st ed. Friedrichshafen: Wiskom; 2006. XIV, 231 S.

8. DGRh Poster

Retrospektiver Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Remicade mit dem Infliximab Biosimilar Inflectra über ein Beobachtungsintervall von 30 Monaten

18-090
VS.07

Vogel, L.¹; Kellner, H.²

¹Ludwig-Maximilians-Universität, München; ²Schwerpunktpraxis für Rheumatologie und Gastroenterologie, München

Einleitung

- Der Einsatz von Biologika zur Therapie verschiedenster Erkrankungen stellt eine der wichtigsten Errungenschaften der modernen Medizin dar. Seit Februar 2015 stehen nun auch Biosimilars zur Behandlung bestimmter chronisch-entzündlicher Erkrankungen zur Verfügung.
- Biosimilars bilden eine neue Gruppe biologischer Arzneimittel, die nach Ablauf des Patents für das jeweilige Referenzprodukt hergestellt werden. Diese ähneln dabei dem jeweiligen Arzneimittel, sind aber nicht identisch. Das Referenzarzneimittel, mit dem Inflectra ebenfalls für die vorliegende Studie verglichen wurde, ist Remicade.
- Das Biosimilar Inflectra ist nach aktuellem Stand zur Behandlung folgender chronisch-entzündlicher Erkrankungen zugelassen (1):
 - Rheumatoide Arthritis
 - Morbus Crohn
 - Colitis Ulcerosa
 - Ankylosierende Spondylitis
 - Psoriasis-Arthritis
- Ziel der Untersuchung war es, das Referenzprodukt Remicade mit dem Biosimilar Inflectra hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Verträglichkeit in einer retrospektiven Untersuchung über einen Zeitraum von 30 Monaten zu vergleichen. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob ein Wechsel auf das Biosimilar Inflectra nach vorheriger Remicade-Behandlung mit einer Veränderung der Wirksamkeit bzw. Verträglichkeit einhergeht.

Methoden

- Die retrospektive Erhebung der Daten wurde für den Zeitraum von Januar 2015 - Juni 2017 durchgeführt.
- In die Studie aufgenommen wurden insgesamt 62 Patienten, die in diesem Zeitraum aufgrund unterschiedlicher chronisch-entzündlicher Erkrankungen mit Infliximab (Remicade oder Inflectra) behandelt wurden.
- Zum Vergleich der beiden Patientenkollektive hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden sowohl die zur Therapieberwachung gängigen Laborparameter als auch die routinemäßig durchgeführten Krankheitsfunktionsindizes der Patienten erfasst.
 - Aufstellung der ausgewerteten Laborparameter und Indizes:
 - Leukozytenkonzentration
 - Thrombozytenkonzentration
 - Hämatokrit
 - Transaminasen (GPT, GOT, GGT)
 - CRP
 - Fibrinogen
 - BASDAI
 - BASFI
- Die statistische Auswertung und Signifikanztestung der Daten erfolgte mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS.

Ergebnisse

- 62 Patienten wurden im Beobachtungszeitraum regelmäßig und wiederkehrend aufgrund einer chronisch-entzündlichen Erkrankung (RA, AS, PsA, MC und CU) mit dem monoklonalen Antikörper Infliximab behandelt.
- Das Altersmittel der behandelten Patienten lag bei 49 Jahren (75% < 57 Jahre). (Tabelle 1)

Tabelle 1: Altersverteilung im Patientenkollektiv

	Alter (Jahre)			
	Antikörper			
	Remicade	Inflectra	Remicade, dann ab Q1 2015 Wechsel auf Inflectra	gesamt
Mittelwert	46,52	50,83	52,48	49,34
Standardabweichung	11,55	19,20	12,81	12,99
Perzentil 25	38,00	34,00	46,00	39,00
Median	45,00	53,00	54,00	50,50
Perzentil 75	54,00	67,00	62,00	57,00
Minimum	24	24	25	24
Maximum	71	74	77	77
Anzahl	31	6	25	62
Gültige Anzahl	31	6	25	62

- Im direkten Vergleich zwischen den mit Inflectra bzw. Remicade behandelten Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Laborparameter oder klinischen Funktionsindizes.
- Auch bei einem Wechsel auf das Biosimilar, nach vorausgegangener Therapie mit dem Original, konnten keine signifikanten Abweichungen bezüglich der Wirksamkeit bzw. Verträglichkeit gezeigt werden.
- Exemplarisch für die Ergebnisse der Studie ist der Verlauf der Leukozytenkonzentration in Abbildung 1 sowie der Vergleich der CRP-Konzentration in Tabelle 2 dargestellt

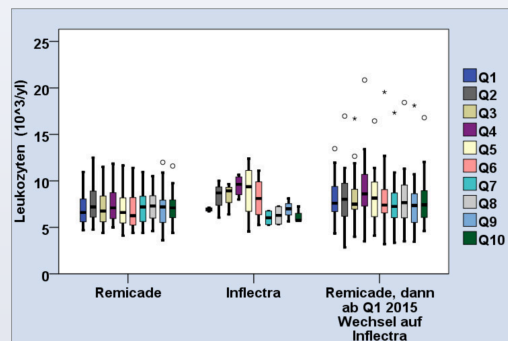


Abbildung 1: Leukozytenkonzentration im Verlauf der untersuchten Quartale 1-10

Tabelle 2: Vergleich der CRP-Konzentration nach Antikörper in Q10

	CRP Q10 (mg/l)			
	Antikörper			
	Remicade	Inflectra	Remicade, dann ab Q1 2015 Wechsel auf Inflectra	gesamt
Mittelwert	3,83	2,50	5,11	4,28
Standardabweichung	2,61	,00	4,39	3,44
Perzentil 25	2,50	2,50	2,50	2,50
Median	2,50	2,50	2,50	2,50
Perzentil 75	2,50	2,50	7,63	4,67
Minimum	2,5000	2,5000	2,5000	2,5000
Maximum	11,6000	2,5000	16,9500	16,9500
Anzahl	31	6	25	62
Gültige Anzahl	25	3	20	48

Die in der Tabelle aufgeführte CRP-Konzentration von 2,5mg/l wurde im Zuge der statistischen Auswertbarkeit für Werte unterhalb der möglichen Messgrenze des Labors gewählt.

Schlussfolgerung

- Im klinischen Alltag besteht trotz einer insgesamt steigenden Zahl der Verordnungen, nicht selten eine gewisse Skepsis gegenüber einer Therapie mit Biosimilars.
- Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die therapeutische Verwendung von Biosimilars zur Behandlung chronisch-entzündlicher Erkrankungen, ohne signifikante Veränderungen bezüglich der Wirksamkeit oder Verträglichkeit einher geht. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen früherer Studien (2).
- Die Behandlung mit Biosimilars stellt demnach eine äquivalente, und im Beobachtungszeitraum, zum Teil deutlich kostenreduzierte Alternative zum Referenzprodukt Remicade dar. Da eine möglichst schnelle und wirksame Therapie der chronischen Entzündungsprozesse eine entscheidende Rolle in der Verhinderung potentieller Spätschäden steht, kann der Einsatz von Biosimilars für viele Patienten von hoher Relevanz sein. Ein Grund, der gegen die Verordnung des Biosimilars Inflectra hinsichtlich Wirksamkeit oder Verträglichkeit spricht, hat sich in den Ergebnissen unserer Studie nicht gezeigt.

Referenzen

- (1) Inflectra, infliximab – European Medicines Agency - Europa EU. EMA/402688/2013, EMEA/H/C/002778
- (2) Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): A 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. The Lancet. 2017;389(10086):2304–16. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5.