

Aus dem  
Isar Klinikum München  
Vorstand: Prof. Dr. Julia Mayerle

# Klinische Ergebnisse einer Therapie mit dem monoklonalen Anti-Interleukin-12/23-Antikörper Ustekinumab bei therapierefraktärer und therapieintoleranter Colitis ulcerosa



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

vorgelegt von  
Shorena Janelidze

aus  
Sokhumi, Georgien

Jahr  
2023

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Ochsenkühn  
Mitberichtserstatter: PD Dr. Daniel Kotlarz, PhD  
Prof. Dr. Stephan Brand  
Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:  
Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann  
Tag der mündlichen Prüfung: 23.11.2023

# Eidesstattliche Versicherung

**Shorena Janelidze**

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Klinische Ergebnisse einer Therapie mit dem monoklonalen Anti-Interleukin-12/23-Antikörper Ustekinumab bei therapierefraktärer und therapieintoleranter Colitis ulcerosa

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 zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 26. Dezember 2023

Shorena Janelidze

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)	1
1.2 Historie der CED	1
1.3 Epidemiologie der CED	2
1.4 Ätiologie und Pathogenese der CED	2
1.5 Immunsystem	2
1.6 Genetik	4
1.7 Bakterielle Darmflora	5
1.8 Umweltfaktoren	6
1.9 Colitis ulcerosa (CU)	7
1.10 Morbus Crohn (MC)	8
1.11 Extraintestinale Manifestationen	8
1.11.1 Enteropathische Arthropathien	8
1.11.2 Episkleritis und Uveitis	10
1.11.3 CED-assoziierte Dermatosen	10
1.11.4 Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	10
1.12 CED-Diagnostik	11
1.13 Anamnese und körperliche Untersuchung	11
1.14 Laborchemische Untersuchung	11
1.15 Endoskopie	12
1.16 Radiologische Verfahren	13
1.17 Kapselendoskopie	13
1.18 Ballonenteroskopie	14
1.19 Medikamentöse Therapieoptionen bei CU	14
1.19.1 Aminosalicylsäure (ASA)	14
1.19.2 Kortikosteroide	15
1.19.3 Thiopurin-Präparate (Azathioprin und 6-Mercaptopurin)	16
1.19.4 Methotrexat (MTX)	17
1.19.5 Calcineurin-Inhibitoren	17
1.19.6 Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper (Infliximab, Adalimumab und Golimumab)	18
1.19.7 Anti-Integrin-Antikörper (Vedolizumab)	19
1.19.8 Januskinase (JAK)-Inhibitoren (Tofacitinib)	20
1.19.9 Anti-Interleukin (IL)-12/IL-23-Antikörper (Ustekinumab)	20

---

1.19.10 Selektive Anti-IL-23p19-Antikörper (Mirikizumab, Risankizumab, Guselkumab)	23
1.20 Chirurgische Verfahren . . . . .	24
<b>2 Ziele der Arbeit</b>	<b>27</b>
<b>3 Material und Methoden</b>	<b>29</b>
3.1 Studienkohorte und Datenbasis . . . . .	29
3.2 Betrachtete Parameter . . . . .	30
3.3 Statistische Verfahren . . . . .	35
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>37</b>
4.1 Studienablauf . . . . .	37
4.2 Charakteristika des Patientenkollektivs zu Beginn der Studie . . . . .	38
4.3 Entwicklung des Colitis Activity Index (CAI) und des Mayo-Endoskopie-Scores unter der Ustekinumab-Therapie . . . . .	40
4.4 Therapieabbruch . . . . .	40
4.5 Auftreten von Nebenwirkungen . . . . .	41
4.6 Entwicklung der klinischen Parameter unter der Ustekinumab-Therapie . . . . .	42
4.7 Steroid-Einsparung . . . . .	44
4.8 Remissionsinduktion und Remissionserhaltung . . . . .	44
<b>5 Diskussion</b>	<b>46</b>
5.1 Wirksamkeit von Ustekinumab . . . . .	47
5.2 Steroid-Einsparung . . . . .	50
5.3 Vergleich mit den Ergebnissen der UNIFI-Studie . . . . .	50
5.4 Stärken und Schwächen dieser Studie . . . . .	51
5.5 Sicherheit der Ustekinumab-Therapie . . . . .	52
5.6 Schlussfolgerung und Ausblick . . . . .	54
<b>6 Zusammenfassung</b>	<b>56</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>58</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>88</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>90</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>91</b>
<b>Danksagung</b>	<b>92</b>
<b>Wissenschaftlicher Beitrag</b>	<b>93</b>

# Kapitel 1

## Einleitung

### 1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)

CED sind rezidivierend verlaufende, chronische Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (Goetz & Hoffman, 2012), die mit Veränderungen der Darmwandstruktur, einer Malabsorption und einer pathologischen Exkretion einhergehen. Basierend auf ihren Manifestationen werden Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) in zwei Haupttypen eingeteilt. Die Colitis ulcerosa (CU) betrifft hauptsächlich den Dickdarm, während der Morbus Crohn (MC) unterschiedliche Lokalisationen im gesamten Gastrointestinaltrakt aufweist. Aufgrund des fortschreitenden destruktiven Entzündungsprozesses werden bei CED im Gastrointestinaltrakt häufig Komplikationen wie Fibrosen, Stenosen oder Malignome beobachtet, was die Notwendigkeit einer wirksamen entzündungshemmenden Therapie unterstreicht (Neurath & Leppkes, 2019).

### 1.2 Historie der CED

Zahlreiche Beschreibungen von Krankheitsbildern aus früheren Jahrhunderten könnten einer CED entsprechen. Der Arzt Wilhelm Fabry berichtete 1612 über die Autopsie eines Patienten, dessen pathologische Befunde auf einen MC hindeuten (Kirsner, 1988, 2001). CED waren damals nicht als eigenständige Krankheiten definierbar, erst der Durchbruch in der mikrobiologischen Forschung erlaubte im 19. Jahrhundert eine diagnostische Abgrenzung der CU von infektiösen Kolitiden (Hoffmann et al., 2020, S. 4). Der erste CU-Fall wurde 1859 von Samuel Wilks dokumentiert (Sigmund & Zeitz, 2004); der MC wurde erstmals 1932 beschrieben (Smith & Wakefield, 1994). Der amerikanische Gastroenterologe Burrill B. Crohn hielt zunächst das *Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis* (MAP) für die Ursache der von ihm entdeckten „regionalen Ileitis“. Trotz erfolgloser Versuche, MAP bei Patienten mit MC nachzuweisen, wurde diese Hypothese lange Zeit beibehalten. Auch heutzutage gibt es Gastroenterologen, die von einer bakteriologischen Ursache der CED überzeugt sind (Gitlin et al., 2012; Sartor, 2005).

## 1.3 Epidemiologie der CED

Die CED-Prävalenz zeigt starke Unterschiede zwischen Industrie- und Entwicklungsländern sowie zwischen städtischen und ländlichen Gebieten (Molodecky et al., 2012; Ng et al., 2013). Laut zahlreicher Studien nimmt die CED-Inzidenz in vielen Regionen der Welt weiter zu; industrialisierte Regionen weisen höhere Inzidenzraten auf (Burisch et al., 2013; Cosnes et al., 2011; Kappelman et al., 2013). Am häufigsten werden CED im Alter von 15-40 Jahren beobachtet (Shivananda et al., 1996), wobei CU einen leicht versetzten Altersgipfel um etwa 5-10 Jahre aufweist (Hoffmann et al., 2020, S. 23). Frauen haben gegenüber Männern laut neuerer Studien ein geringfügig höheres relatives Risiko an einem MC zu erkranken (1,2 : 1), bei der CU hingegen wurde ein umgekehrtes Verhältnis beobachtet (Hoffmann et al., 2020, S. 22; S. C. Shah et al., 2018). In Deutschland liegt die MC-Inzidenz bei etwa 6 Fällen/100.000 Einwohner pro Jahr und für die CU bei etwa 4 Fällen/100.000 Einwohner pro Jahr (Hoffmann et al., 2020, S. 19).

Die Prävalenzen variieren in Europa beträchtlich. Laut Ng et al. (2017) zeigt Norwegen die höchsten Werte für die CU (505/100.000 Einwohner) und Deutschland für den MC (322/100.000 Einwohner); in den USA hingegen beträgt die CU-Prävalenz 286/100.000 Einwohner und in Kanada sind MC-Erkrankungen mit 319/100.000 Einwohner häufiger als in den USA (Ng et al., 2017).

## 1.4 Ätiologie und Pathogenese der CED

Die Ätiologie der CED ist nicht vollständig geklärt; vermutlich handelt es sich jedoch um eine multifaktorielle Genese. Demnach führt eine komplexe Interaktion zwischen immunologischen, genetischen, umweltbedingten sowie mikrobiellen Faktoren zur Entwicklung einer CED (Zhang & Li, 2014). In internationalen CED-Zentren wurden über 200 Suszeptibilitätsgene für CED ermittelt (Degenhardt & Franke, 2017). Neben genetischen Faktoren belegen neuere Studien (Geremia et al., 2014) auch die Bedeutung der angeborenen Immunantwort bei CED.

## 1.5 Immunsystem

CED sind durch eine unkontrollierte Aktivierung von intestinalen Immunzellen in einem genetisch anfälligen Organismus gekennzeichnet. Bei einer Störung der intestinalen Barriere kommt es zur überschießenden Immunreaktion gegen Bestandteile der Darmflora, dabei werden proinflammatorische Zytokine freigesetzt und entzündungshemmende Mechanismen inhibiert (Neurath, 2019b). Bei einer Invasion von Mikroorganismen in die Darmschleimhaut aktivieren bakterielle Antigenstrukturen angeborene und erworbene Immunmechanismen (Oliva-Hemker & Fiocchi, 2002; Zhang & Li, 2014).

Die angeborene Immunantwort spielt beim Schutz vor Krankheitserregern eine wichtige Rolle. Sie wird durch eine Vielzahl von Zelltypen wie Epithelzellen, Neutrophilen, dendritische Zellen, Monozyten, Makrophagen, natürlichen Killerzellen und Adipozyten

vermittelt (Medzhitov & Janeway, 2000). Die angeborene Immunantwort ist für die erste Abwehrreaktion beim Eindringen von Mikroorganismen verantwortlich (Abreu et al., 2005; Stroh et al., 2008). Toll-like Rezeptoren (TLRs) auf der Zelloberfläche und Nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like Rezeptoren im Zytoplasma erkennen ubiquitär vorkommende, mikrobielle Strukturen (Abreu et al., 2005). In einem genetisch anfälligen Organismus führt die Erkennung dieser Strukturen zu einer Immunantwort in Form einer übermäßigen Zytokin-Produktion (z.B. Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ), Interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-23, Chemokine) (Abraham & Cho, 2009a).

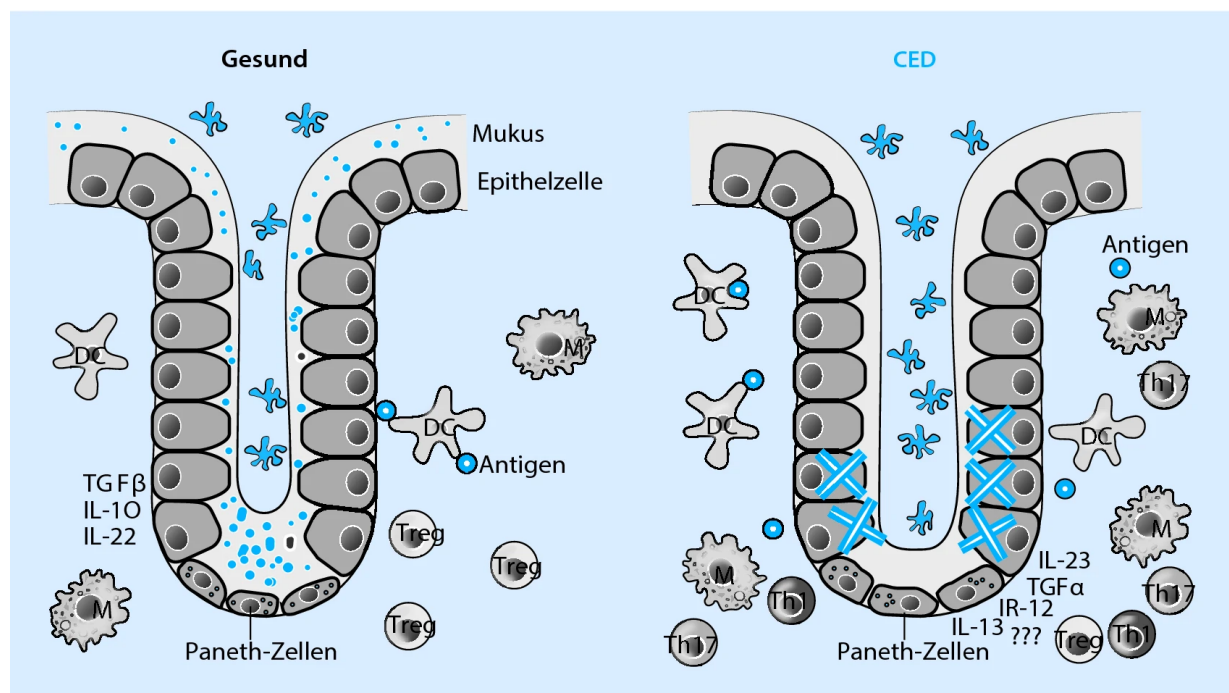


Abbildung 1: Interaktion des angeborenen und erworbenen Immunsystems im gesunden Darm (links) und bei CED (rechts). Dendritische Zelle (DC); Interleukin (IL); Makrophage (M); transforming growth factor-alpha (TGF- $\alpha$ ); transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ); Regulatorische T-Zellen (T<sub>Reg</sub>); T-Helferzelle Typ 1 (T<sub>H1</sub>); T-Helferzelle Typ 2 (T<sub>H2</sub>); T-Helferzelle 17 (T<sub>H17</sub>)

Abbildung aus (Siegmund, 2020, S. 59). Reproduziert mit Genehmigung von *Springer Nature*.

Die erworbene Immunantwort hat im Gegensatz zur angeborenen Immunantwort einen hochspezifischen Charakter. Zelluläre Bestandteile des adaptiven Immunsystems sind B-Zellen und T-Zellen. Die wichtigsten unter den T-Zellen sind CD8<sup>+</sup>-T-Zellen und CD4<sup>+</sup>-T-Helferzellen (T<sub>H</sub>) (Sauls et al., 2023). In Abhängigkeit vom auf sie einwirkenden Zytokinspektrum differenzieren CD4<sup>+</sup>-T-Zellen in funktionell unterschiedliche Subtypen. T<sub>H1</sub> Zellen sind an der Beseitigung intrazellulärer Krankheitserreger beteiligt und produzieren Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) und IL-2 (Geremia et al., 2014). T<sub>H2</sub> Zellen wehren Parasiten ab und setzen IL-4, IL-15 und IL-13 frei (Geremia et al., 2014). T<sub>H17</sub> Zellen unterstützen



das Immunsystem bei der Beseitigung extrazellulärer Bakterien und Pilze und produzieren IL-17 und IL-22 (Geremia et al., 2014). T<sub>H</sub>17 Zellen sind aber auch an der Entzündungsreaktion bei CED beteiligt (Geremia & Jewell, 2012; S. H. Lee et al., 2018). Bei Entzündungen im Darm kommt es zu einer deutlichen Ausdehnung der *Lamina propria* mit einer erhöhten Anzahl proinflammatorischer CD4<sup>+</sup>-T<sub>H</sub>-Zellen, die große Mengen an Zytokinen und Chemokinen freisetzen (Abraham & Cho, 2009b). Chemokine mobilisieren Leukozyten und locken sie zum Ort der Entzündung, wodurch die Entzündungsreaktion verstärkt und verlängert wird (Abraham & Cho, 2009a). IL-23 spielt eine zentrale Rolle bei der Steuerung der Immunreaktion gegen Mikroorganismen. Die Assoziation von IL-23-Rezeptor-Polymorphismen sowohl mit dem MC als auch mit der CU deutet auf eine Rolle von IL-23 bei beiden CED hin (Duerr et al., 2006).

Die Epithelzellen und der Mukus bilden die erste intestinale Barriere. Die Mukusschicht des Kolons wird von Goblet-Zellen und Paneth-Zellen produziert (Hoffmann et al., 2020, S. 60). Ein weiterer Akteur sind die T<sub>Reg</sub>, die die Immunhomöostase durch die Produktion entzündungshemmender Zytokine wie IL-10, TGF- $\beta$  und IL-22 aufrechterhalten. Bei Störung der intestinalen Homöostase werden vermehrt proinflammatorische Zytokine IL-12, IL-13, IL-23, TGF- $\alpha$  freigesetzt (siehe Abb. 1).

Auch B-Zellen sind an der Pathogenese der CED beteiligt, wobei deren genaue Rolle noch unklar ist. In einer CU-Studie zeigte eine Exposition der B-Zellen mit dem gegen Cluster of Differentiation 20 (CD20) gerichteten Antikörper Rituximab keine therapeutische Relevanz (Geremia & Arancibia-Cárcano, 2017).

## 1.6 Genetik

Bisher wurden über 200 mit CED-assoziierten Suszeptibilitäts-Genloci identifiziert (Deegenhardt & Franke, 2017). Das Gen für das Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2 (NOD2) (auch bekannt als NOD2 caspase recruitment domain containing protein 15 (CARD15)) auf Chromosom 16 spielt eine bedeutende Rolle in der Pathogenese des MC (Nunes et al., 2011; Schnitzler, 2007; Seiderer et al., 2006b). Die drei häufigsten Mutationen des NOD2/CARD15-Gens (p.Arg702Trp (rs2066844), p.Gly908Arg (rs2066847) und p.Leu1007fsX1008 (rs2066847)) sind mit der Entwicklung einer CED assoziiert. Bei Mutationen eines Allels ist das relative Risiko dreimal höher, an einem MC zu erkranken; sind beide Allele betroffen, steigt das Erkrankungsrisiko um das 30- bis 40-fache (Schnitzler, 2007).

Klinische Studien (Seiderer et al., 2006b, 2006a) belegen, dass NOD2/CARD15-Mutationen, insbesondere homozygote Konstellationen von Mutationen in dem Gen, mit einer schnelleren Progression der Erkrankung und einem penetrierenden und stenosierenden Krankheitsverlauf assoziiert sind. In der prospektiven Studie (Seiderer et al., 2006b) zur Analyse der diagnostischen Wertigkeit von NOD2/CARD15-Mutationen bei MC-Patienten wurde die 1007fs-Variante als genetischer Prädiktor für Darmstenosen identifiziert. In der klinischen Praxis könnte eine Genotypisierung genutzt werden, um Hochrisikopatienten mit spezifischen diagnostischen und therapeutischen Bedürfnissen zu identifizieren (Seiderer et

al., 2006b, 2006a).

Genetische Studien, insbesondere Beobachtungen aus Zwillingsstudien haben gezeigt, dass genetische Faktoren bei der CU im Vergleich zum MC einen geringeren Einfluss haben. Während bei monozygoten Zwillingen in bis zu 15% der Fälle beide Geschwister von einer CU betroffen sind und bis zu 20-50% von einem MC, waren bei dizygotischen Zwillingen nur in 5% (CU) bzw. 10% (MC) der Fälle beide erkrankt (Halfvarson et al., 2006).

Duerr et al. (2006) fanden einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen MC und dem IL 23R-Gen auf Chromosom 1p31, das eine Untereinheit des Rezeptors für das proinflammatorische Zytokin IL-23 kodiert. Replikationsstudien bestätigen IL 23R-Assoziationen in unabhängigen Kohorten von Patienten mit MC und CU. Diese Ergebnisse zur proinflammatorischen Rolle von IL-23 räumen diesen Signalweg als therapeutisches Ziel bei MC und CU ein (Duerr et al., 2006).

## 1.7 Bakterielle Darmflora

Das menschliche Darmmikrobiom umfasst etwa 100 Billionen Bakterienzellen. Jedes Individuum beherbergt mindestens 160 mikrobielle Arten (Qin et al., 2010). Intestinale Mikrobiota unterstützen die Verdauungsprozesse im Gastrointestinaltrakt, verhindern die Vermehrung pathogener Mikroorganismen und stärken die intestinale Barriere sowie die mukosale Immunität (O'Hara & Shanahan, 2006). Laut Studien können Veränderungen der Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota mit einer chronischen Darmentzündung assoziiert sein. Mikroorganismen wie *Escherichia coli* Stämme, *Bacteroides spp.* und *Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis* (MAP) werden mit der CED-Pathogenese in Verbindung gebracht (Nitzan et al., 2016). Der Bacteroides-Enterotyp ist mit einer „westlichen“ proteireichen Ernährung assoziiert, während der Prevotella-Enterotyp bei einer kohlenhydratreichen Diät vorkommt (De Filippo et al., 2010). Die potenzielle Rolle des westlichen Enterotyps als Risikofaktor für die Entwicklung von CED ist nicht ausreichend belegt. Dagegen ist die Verschiebung von vorherrschenden „Symbionten“-Mikroben zu potenziell schädlichen „Pathobionten“-Mikroben gut dokumentiert (Kaur et al., 2011). Einige Veränderungen im Darmmikrobiom finden sich bei allen CED, andere sind MC- oder CU-spezifisch. Ausführlich beschrieben wurde eine verringerte Häufigkeit der *Phyla Firmicutes* bei CED-Patienten (Frank et al., 2007; Peterson et al., 2008; Sokol et al., 2006). Parallel dazu ist bei CED-Patienten die Anzahl der Bacteroides-Bakterien erhöht (Andoh et al., 2012; Hold et al., 2014; Neut et al., 2002; Walker et al., 2011). Es gibt aber auch Studien, die eine Verringerung dieser Bakterienspezies fanden (Frank et al., 2007). Firmicutes-Bakterien sind zusammen mit *Actinobacteria* und *Verrucomicrobia* die Hauptproduzenten kurzkettiger Fettsäuren (Arumugam et al., 2011; Louis & Flint, 2017; Lozupone et al., 2012). Kurzkettige Fettsäuren halten die intestinale Homöostase durch ihre entzündungshemmenden Aktivitäten aufrecht, steuern die Proliferation und Differenzierung von T<sub>Reg</sub>-Zellen des Dickdarms und verändern deren Genexpression (Corrêa-Oliveira et al., 2016; Donohoe et al., 2011; Parada Venegas et al., 2019). So beeinflussen diese Prozesse systemische Autoimmunreaktionen und Entzündungsprozesse (Sun et al., 2017).

Für die Erhaltung einer gesunden Darmflora spielt die Ernährung eine bedeutende Rolle. In einer Studie zu den Auswirkungen der enteralen Ernährung auf die Darmmikrobiota bei MC-Patienten veränderte eine Ernährungstherapie die Darmflora und verringerte die Entzündungsmarker (Horwat et al., 2020). In einer anderen Untersuchung zum Effekt einer Ustekinumab-Behandlung auf die Darmflora wurde die Eignung der fäkalen Mikrobiota als Biomarker für ein Therapieansprechen analysiert (Doherty et al., 2018). In dieser Studie war die Zusammensetzung der Darmflora mit dem Erkrankungsschweregrad und den Behandlungsergebnissen assoziiert; bei den Ustekinumab-Therapieansprechern veränderten sich die Mikrobiota unter der Behandlung (Doherty et al., 2018). Das Vorhandensein von *Faecalibacterium spec.* war prognostisch günstig, während *Escherichia*- und *Shigella*-Stämme mit der Entzündung assoziiert waren (Sartor & Wu, 2017). Im klinischen Alltag sind diese prädiktiven Biomarker des fäkalen Mikrobioms potenziell von großem Nutzen. Zur Etablierung dieser Methode ist eine weitere Validierung in unabhängigen Studien erforderlich (Doherty et al., 2018).

## 1.8 Umweltfaktoren

Als weitere Ursache für die Entstehung einer CED werden Umweltfaktoren bei entsprechender genetischer Ausstattung des Organismus vermutet. Gastrointestinale Infektionen, Umweltverschmutzung, Stress, Nahrungsmittel, Medikamente sowie Tabakkonsum gelten als mögliche Auslöser einer CED (Ananthakrishnan et al., 2015). Aktives Rauchen verändert die Darmflora. Ein Rauchstopp führt zu einer Vermehrung von Firmicutes- und Actinobacteria-Stämmen und zu einer Abnahme von Proteobacteria- und Bacteroides-Mikroorganismen in der Darmflora (Biedermann et al., 2014). Ein Nikotinkonsum gilt als Risikofaktor für den MC; eine CU wird dagegen bei Nichtrauchern und ehemaligen Rauchern häufiger beobachtet (Mahid et al., 2006). Auch Arzneimittel (z.B. orale Kontrazeptiva, nicht-steroidale entzündungshemmende Präparate (Sands, 2004)) können Krankheitsschübe einer CED triggern (Carbonnel et al., 2009; Dam et al., 2013; Halfvarson et al., 2006; Molodecky & Kaplan, 2010; Rogler et al., 2016). Studien belegen einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Antibiotika im ersten Lebensjahr und der Entwicklung einer pädiatrischen CED (Shaw et al., 2010), dabei tritt ein MC häufiger auf als eine CU. Auch bei Erwachsenen besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem MC und einer Antibiotika-Einnahme in der Anamnese (Wilhelm, 2016). Auch die spezifischen Lebensmittelzusatzstoffe wie Titandioxid (Ruiz et al., 2017) oder Emulgatoren (Chassaing et al., 2016) beeinträchtigen die Funktion der Darmbarriere und können daher zur Entwicklung einer CED beitragen (Ananthakrishnan, 2015; Ananthakrishnan et al., 2014; Chassaing et al., 2016; Hou et al., 2014).

## 1.9 Colitis ulcerosa (CU)

Die CU ist eine chronische, meist in Schüben verlaufende Darmerkrankung mit entzündlichen Veränderungen der Dickdarmschleimhaut und blutiger Diarrhoe (Neurath & Leppkes, 2019; Ungaro et al., 2017). Typisch ist eine kontinuierliche Entzündungsausbreitung ausgehend von der Rektumsschleimhaut bis proximal in das Kolon. Etwa zwei Drittel der CU-Patienten zeigen bei der Diagnose eine auf das Rektum oder den linken Dickdarm beschränkte Erkrankung (Singh et al., 2019). Bei einem Befall des terminalen Ileums spricht man von einer Backwash-Ileitis (Stange et al., 2008).

Die CU ist in westlichen Ländern mit einer signifikanten Morbidität verbunden, in Entwicklungsländern nimmt ihre Inzidenz zu (Ramos & Papadakis, 2019). Die typischen Symptome einer CU sind Tenesmen, abdominale Schmerzen, Durchfälle mit blutigen oder schleimigen Beimengungen. Bei höherer Entzündungsaktivität können rektale Blutungen, Anämie, Fieber oder extraintestinale Symptome in unterschiedlichen Organen auftreten. Die Schwere der Krankheitssymptome und die Stuhlfrequenz hängen von der Entzündungsausprägung ab. Zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung werden verschiedene Indizes verwendet (CAI, Mayo-Endoskopie-Score), die wichtige klinische Kriterien wie Allgemeinbefinden, Stuhlfrequenz, blutige Diarrhoe und Bauchschmerzen bewerten.

Laut bevölkerungsbezogener Kohortenstudien hat die Mehrzahl der CU-Patienten einen leichten bis mittelschweren Verlauf; etwa 14-17% der Patienten zeigen einen aggressiven Verlauf (Burisch et al., 2014; Fumery et al., 2018; Ng et al., 2016; Niewiadomski et al., 2015; Samuel et al., 2013; Solberg et al., 2009; Vegh et al., 2014). Fast die Hälfte der CU-Patienten benötigt im Verlauf der Erkrankung einen Krankenhausaufenthalt. Das kumulative 5- und 10-Jahres-Kolektomierisiko liegt bei 10-15% (Teich & Klugmann, 2018). Obwohl die Rate der frühen Kolektomien zurückgegangen ist, bleiben die langfristigen Raten konstant (Burisch et al., 2014; Frolkis et al., 2013; Samuel et al., 2013; Solberg et al., 2009). Neben einer signifikanten Beeinträchtigung der Lebensqualität und der Arbeitsfähigkeit ist die CU mit einem erhöhten Risiko für Darmkrebs verbunden (Singh et al., 2019), daher ist eine regelmäßige Endoskopie obligat. Die Prädiktoren für einen aggressiven Krankheitsverlauf und eine Kolektomie sind eine Pankolitis, eine schwere endoskopische Aktivität, ein junges Alter (< 40 Jahre), das Vorhandensein extraintestinaler Manifestationen, ein frühzeitiger Bedarf an Kortikosteroiden und erhöhte Entzündungsmarker (Dassopoulos et al., 2015; Dias et al., 2015; Khan et al., 2014). Dagegen besteht bei Patienten mit begrenzter anatomischer Ausdehnung und leichter endoskopischer Aktivität ein geringes Risiko für eine Kolektomie. Zu den Behandlungszielen einer CU zählen die Induktion und Aufrechterhaltung einer steroidfreien Remission, die Mukosaheilung, die Verhinderung von Krankenhauseinweisungen und Operationen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität. Abhängig vom Schweregrad und von der Entzündungsausbreitung finden Mesalazin, Kortikosteroide, orale Immunmodulatoren (small molecules) oder Biologika Anwendung. Der Einsatz von Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern, Vedolizumab und Tofacitinib hat die therapeutischen Möglichkeiten bei einer CU deutlich erweitert (Viscido et al., 2019). Dennoch erhalten knapp die Hälfte (42%) der CU-Patienten eine Steroid-Dauertherapie (Selinger et al., 2017), rund 25% zeigen eine unzureichende Symptomkontrolle (Jäger-Becker, 2019) und 10-16% der

Patienten verlieren aufgrund therapierefraktärer Situationen ihren Dickdarm (Parragi et al., 2018; Ungaro et al., 2017).

## 1.10 Morbus Crohn (MC)

MC ist eine rezidivierende CED mit häufigen extraintestinalen Manifestationen (Baumgart & Sandborn, 2012). Die transmurale, granulomatöse Entzündung zeigt ein segmentales und diskontinuierliches Befallsmuster (Mills et al., 2011). Die entzündlichen Läsionen können vom Mund bis zum After im gesamten Gastrointestinaltrakt auftreten (Veauthier & Hornecker, 2018), die Prädilektionsstellen sind jedoch das terminale Ileum und das proximale Kolon. Häufige Symptome sind Durchfall, Bauchschmerzen, Rektalblutungen, Fieber, Gewichtsverlust und Müdigkeit (Veauthier & Hornecker, 2018). Langfristig können Komplikationen wie Fisteln, Stenosen, Abszesse, Konglomerattumoren, Mangelernährung, Osteoporose und kolorektale Karzinome auftreten (Freeman, 2014). Zur Abschätzung der Entzündungsaktivität ist der klinische Aktivitätsindex (CDAI, Remission < 150 Punkte) oder der Harvey-Bradshaw-Index (Remission < 5 Punkte) hilfreich (Vetter & Neurath, 2018). Die meisten Patienten benötigen langfristige oder lebenslange Therapien zur Entzündungshemmung und Vermeidung von langfristigen Risiken. Die ersten klinisch etablierten Therapien bei aktiver MC waren Kortikosteroide und Immunsuppressiva (z.B. Azathioprin). Nach der Einführung von Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern wurden weitere biologische Substanzen (z.B. Vedolizumab, Ustekinumab) zugelassen. Innovative Therapeutika (z.B. Januskinaseinhibitoren Filgotinib und Upadacitinib, monoklonaler Anti-IL-23-Antikörper Risankizumab) werden die CED-Therapiemöglichkeiten erweitern (Vetter & Neurath, 2018).

## 1.11 Extraintestinale Manifestationen

Aufgrund der pathogenetischen Mechanismen der CED auftretende, außerhalb des Gastrointestinaltraktes lokalisierte Krankheitsbilder werden als extraintestinale Manifestationen bezeichnet (Dignass et al., 2011). Bei bis zu 30% der Patienten mit CED sind extraintestinale Manifestationen nachweisbar (Sands et al., 2004; van Hogezaand & Hamdy, 2006). Die häufigsten Formen sind muskuloskelettale, dermatologische, okuläre sowie hepatobiliäre Manifestationen (Krones & Fickert, 2013; Vavricka et al., 2015) (siehe Abb. 2). Eine frühe Diagnose der extraintestinalen Manifestationen ermöglicht eine adäquate Therapie und reduziert die Gesamtmorbidität des Patienten. Bei bis zu einem Viertel aller CED-Patienten treten extraintestinale Manifestationen vor dem ersten Schub auf (Vavricka et al., 2018).

### 1.11.1 Enteropathische Arthropathien

Zu den häufigsten extraintestinalen Manifestationen einer CED gehören enteropathische Arthropathien wie Arthritiden, Arthralgien, Sakroiliitiden oder ankylosierende Spondylitiden (Krones & Fickert, 2013). Eine Sakroiliitis wird in der radiologischen Bildgebung

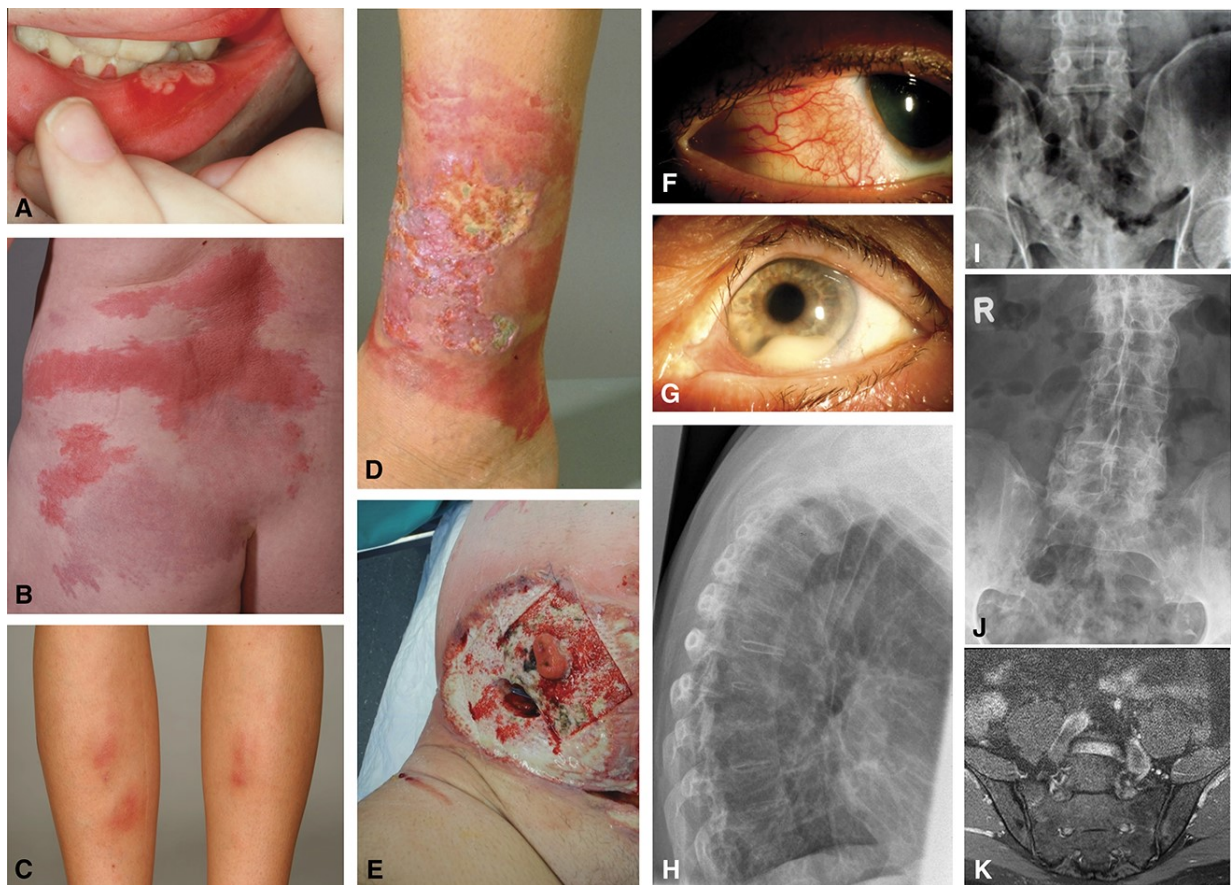


Abbildung 2: Extraintestinale Manifestationen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. (A) Orale Aphten, (B) Sweet Syndrom, (C) Erythema nodosum, (D) Pyoderma gangrenosum, (E) Peristomale Pyoderma gangrenosum, (F) Episkleritis, (G) Uveitis, (H) Syndesmophyten (konventionelle Röntgenaufnahme der Wirbelsäule), (I) bilaterale Sacroiliitis (Röntgenbild der Iliosakralgelenke), (J) bilaterale Ankylose (Röntgenbild des Kreuzbeins), (K) chronisch entzündliche Veränderungen (Magnetresonanzaufnahme der Iliosakral-Gelenke)

Abbildung aus (Vavricka et al., 2015, S. 1983), Copyright © 2015 Crohn's & Colitis Foundation of America, Inc., lizenziert unter Creative Commons CC BY.

bei 15-27% der CED-Patienten beobachtet (J. Chan et al., 2018; Leclerc-Jacob et al., 2014; Peeters et al., 2008), während eine progressive ankylosierende Spondylitis mit Syndesmophyten nur bei etwa 3-10% der CED-Patienten auftritt (Rodríguez-Reyna et al., 2009). Zur Symptomlinderung kann eine Kurzzeitbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden, nicht-steroidalen entzündungshemmenden Präparaten und lokalen Steroidinjektionen erfolgen. In therapieresistenten Fällen wird eine Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper-Therapie empfohlen (Annese, 2019).

### 1.11.2 Episkleritis und Uveitis

Die Episkleritis und Uveitis gehören zu den häufigsten ophthalmologischen extraintestinalen Manifestationen bei CED. Eine Augenbeteiligung tritt bei ca. 10% der CED-Patienten auf (Bernstein et al., 2001). Eine unbehandelte Uveitis kann zu einem irreversiblen Sehvermögensverlust führen (Annese, 2019). Zur Behandlung der Episkleritis sollten eine Therapie der Grunderkrankung und eine zusätzliche topische Medikation mit Glukokortikoiden erfolgen (Calvo & Pablo, 2013; Larsen et al., 2010). Zur Therapie der Uveitis werden topische Kortikosteroide eingesetzt. Auch Medikationen mit Azathioprin, Methotrexat, Infliximab oder Adalimumab können gute therapeutische Effekte zeigen (Imrie & Dick, 2007; Levy-Clarke et al., 2014; Sharma et al., 2009).

### 1.11.3 CED-assoziierte Dermatosen

Extraintestinale kutane Erscheinungen treten bei etwa einem Drittel der CED-Patienten auf (Trost & McDonnell, 2005). 8% der MC-Patienten leiden an einem Erythema nodosum und bis zu 2% an einem Pyoderma gangraenosum (Henschel et al., 2002). Beim Pyoderma gangraenosum werden neben topischen Therapieoptionen systemische Präparate wie Glukokortikosteroide, Ciclosporin A, Immunglobulin G, TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (Infliximab, Adalimumab, Etanercept), Anti-IL-12/23-Antikörper (Ustekinumab), IL-1R-Antagonisten (Anakinra) sowie Anti-IL-1 $\beta$ -Antikörper (Canakinumab) eingesetzt (Jaeger et al., 2013; Kolios et al., 2015). Die besten Wirksamkeitsevidenzen liegen für Ciclosporin, Prednisolon und Infliximab vor (Quist & Kraas, 2017).

Das Erythema nodosum ist die häufigste dermatologische Manifestation bei CED-Patienten und tritt häufiger bei Frauen auf (Chowaniec et al., 2016; Farhi et al., 2008; Freeman, 2005; Nguyen et al., 2006). Die Therapie basiert auf der antientzündlichen Behandlung des CED-Schubs. In schweren Fällen ist der Einsatz von systemischen Kortikosteroiden erforderlich, in therapieresistenten Fällen oder bei häufigen Rückfällen auch eine Behandlung mit Infliximab, Adalimumab oder Azathioprin (Clayton et al., 2006; Ortego-Centeno et al., 2007).

### 1.11.4 Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

Die PSC ist die schwerste extraintestinale Manifestation. Dabei handelt es sich um eine chronische cholestatische Lebererkrankung mit progredienter Gallenwegsdestruktion (Lutz et al., 2013). Bei bis zu 80% der PSC-Patienten liegt eine CED vor. Davon leiden bis zu 80% Patienten unter einer CU und bis zu 13% Patienten unter einem MC, der meist eine Kolonbeteiligung aufweist (Boonstra et al., 2012; Karlsen et al., 2010; Krones & Fickert, 2013). Die PSC präsentiert sich oft asymptomatisch. Ein gründliches laborchemisches Screening ist wichtig, da das Risiko für die Entwicklung eines hepatobiliären Karzinoms bei betroffenen Patienten bei 13-14% liegt (Bergquist et al., 2002). Bei CED-Patienten mit PSC liegt damit die Rate kolorektaler Karzinome signifikant höher als bei CED-Patienten ohne PSC (Fevery et al., 2012; Soetikno et al., 2002). Bei Patienten mit laborchemischen Cho-

lestasezeichen kann die PSC-Diagnose nach Ausschluss anderer sekundärer Ursachen mit einer Magnetresonanz-Cholangiografie gesichert werden (Karlsen & Boberg, 2013; Lüth et al., 2009; Talwalkar et al., 2004; Vitellas et al., 2002). Zur PSC-Behandlung werden Ursodesoxycholsäure-Präparate in moderaten Dosen (13-20 mg/kg Körpergewicht (KG) pro Tag) eingesetzt (Kucharzik, 2019). Laut einer prospektiven, Placebo-kontrollierten Studie reduziert die Behandlung von an PSC und CU erkrankten Patienten mit Ursodesoxycholsäure das Kolonkarzinom-Risiko um 74% (Pardi et al., 2003). Eine endoskopische Dilatation ist bei klinisch relevanten Gallenwegsstenosen ebenfalls eine therapeutische Option (Liwinski & Schramm, 2018). Trotz aktueller Therapiemöglichkeiten benötigen ca. 40% der PSC-Patienten im Verlauf eine Lebertransplantation (Tischendorf et al., 2007).

## 1.12 CED-Diagnostik

Die Diagnose einer CED wird anhand der Symptome, der laborchemischen und endoskopischen Befunde, der histopathologischen Ergebnisse und der Bildgebungsdaten gestellt. Bei Erstmanifestation kann die Differentialdiagnose zu infektiösen Darmerkrankungen schwierig sein und erst im Verlauf gesichert werden (Herrlinger, 2011).

## 1.13 Anamnese und körperliche Untersuchung

Neben der gründlichen Anamnese sind abdominelle Symptome, Nahrungsmittelunverträglichkeiten und infektiöse Erkrankungen zu berücksichtigen. Das typische Symptom der Colitis ulcerosa ist eine Diarrhoe mit Blut- und Schleimbeimengungen. Beim Morbus Crohn kommen Bauchschmerzen und extraintestinale Nebenerscheinungen häufiger vor. Bei der allgemeinen körperlichen Untersuchung ist eine Detektion möglicher extraintestinaler Manifestationen auch bei fehlenden abdominellen Symptomen wichtig. Bei einer abdominellen Untersuchung sollten Druckschmerzen, tastbare Verhärtungen, pathologische Darmgeräusche sowie rektal-/perianale Veränderungen detektiert werden (Hoffmann et al., 2020, S. 88–89).

## 1.14 Laborchemische Untersuchung

Eine laborchemische Untersuchung der Entzündungsparameter, des Blutbilds, des C-reaktiven Proteins (CRP) sowie der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) zählt zur Basisdiagnostik einer CED. CRP ist ein Serummarker der akuten Phase (Halbwertszeit ca. 19h), der von der Leber bei einer Entzündung freigesetzt wird (Iskandar & Ciorba, 2012). Der CRP-Wert korreliert in der Regel mit der Entzündungsaktivität und kann als Biomarker zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden (Jürgens et al., 2011). Ebenso sind Gerinnungswerte, Nierenfunktionswerte, Transaminasen und Cholestase-Parameter bei der CED-Diagnostik wichtig. Außerdem sollten der Eisenhaushalt sowie Mineralstoffe, Vitamine und Eiweiß abgeklärt werden (Wehkamp et al., 2016). Zum Ausschluss einer infektiösen Enteritis ist die



bakteriologische Stuhluntersuchung obligat, diese sollte bei einem erneuten Schub wiederholt werden (Rahier et al., 2014). Eine begleitende intestinale Zytomegalievirus-Infektion ist häufig und oft mit einem Rückfall, einem erhöhten Schweregrad und einer schlechten Prognose der CED assoziiert (Ahmed et al., 2018). Einen hohen diagnostischen Stellenwert hat das fäkale Calprotectin. Dieses im Zytosol von neutrophilen Granulozyten vorkommende Protein wird bei entzündlichen Veränderungen der Darmmukosa ins Darmlumen freigesetzt (Jukic et al., 2021). Erhöhte Calprotectin-Werte korrelieren mit der Entzündungsaktivität des Darmes. Eine Normalisierung der Calprotectin-Konzentration ist ein Indikator für ein Therapieansprechen (Jukic et al., 2021) und stimmt meist mit der endoskopischen und histologischen Remission der CED (bei Kolonbefall) überein (Carlsen et al., 2018).

## 1.15 Endoskopie

Bei klinischem Verdacht einer CED ist eine Untersuchung des oberen Gastrointestinaltrakts mittels einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie sowie eine Ileokoloskopie mit Intubation des terminalen Ileums ein Goldstandard (Munkholm et al., 1995; Preiß et al., 2014; Shergill et al., 2015). Die Erstdiagnose einer CED, die Bestimmung der Krankheitsaktivität und die endoskopische Überwachung sind die wichtigen Schritte eines rationalen Krankheitsmanagements. In Verbindung mit der Histologie ist die Endoskopie von grundlegender Bedeutung für die Diagnose und Nachsorge. Ferner ermöglicht die Kombination der endoskopischen und histologischen Verfahren eine Differenzierung zwischen MC und CU sowie anderer Krankheitsentitäten mit ähnlichem Krankheitsbild (z.B. medikamentös induzierte, infektiöse und ischämische Kolitis, segmentale Kolitis bei Divertikulitis) (Spiceland & Lodhia, 2018). Bei der Nachsorge von CED sind die Symptome nicht immer die zuverlässigen Indikatoren für den zugrunde liegenden Entzündungszustand. Mehrere Studien zeigen eine Diskrepanz zwischen dem klinischen Erscheinungsbild und objektiven Entzündungsparametern wie fäkalem Calprotectin und endoskopischer Aktivität (Baert et al., 2010; Kopylov et al., 2016).

Bei andauernder Entzündung haben CED-Patienten ein erhöhtes Risiko, ein kolorektales Malignom zu entwickeln. Das kumulative Risiko beträgt etwa 2% nach den ersten 10 Jahren, 8% nach 20 Jahren und 18% nach 30 Jahren (Eaden et al., 2001). Um Risiken für das kolorektale Malignom zu mindern, werden die Patienten regelmäßig endoskopisch überwacht. In einer Studie mit CED-Patienten konnte eine positive Korrelation zwischen einer Schleimhautentzündung und der Neoplasieinzidenz bestätigt werden (Gupta et al., 2007). Das Zeitintervall richtet sich nach dem Vorhandensein von Risikofaktoren und reicht von einer jährlichen Koloskopie bei CU-Patienten mit aktiver Pankolitis oder PSC bis zu 5-jährlichen Koloskopie-Intervallen bei linksseitiger Kolitis in Remission (Parigi et al., 2022).

Bye et al. (2017) analysierten und verglichen fünf Beobachtungsstudien (7199 Teilnehmer) von Patienten mit und ohne regelmäßigen endoskopischen Untersuchungen. Das regelmäßig untersuchte Patientenkollektiv wies eine deutlich niedrigere Kolonkarzinom-bedingte Sterberate auf. Das Krebsrisiko sank in dieser Gruppe um 42% und das Risiko, an einem

Kolonkarzinom zu sterben, sank um 64%. Die Entdeckung eines kolorektalen Karzinoms im Anfangsstadium erhöhte die Überlebensrate (Bye et al., 2017).

Kürzlich konnte eine große prospektive deutsche Kohortenstudie belegen, dass die Vorsorgekoloskopie mit einer deutlichen Senkung der kolorektalen Karzinominzidenz und Karzinommortalität verbunden ist (Guo et al., 2021).

## 1.16 Radiologische Verfahren

Einen weiteren großen diagnostischen Stellenwert haben radiologische bildgebende Verfahren (Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomografie (CT)). Sie dienen der Bestätigung der Diagnose, der Beurteilung der Entzündungsausprägung sowie der Erkennung von Komplikationen wie Abszess- und Fistelbildung, Darmstenosen und Konglomerattumoren (Wehkamp et al., 2016). Ultraschall und MRT des Dünndarms vervollständigen die primäre diagnostische Bewertung des Krankheitsausmaßes. Die Darmsonografie wird als unkomplizierte und wenig aufwendige Methode häufig zur Überwachung des Krankheitsverlaufs verwendet (Dong et al., 2014; Preiß et al., 2014), obwohl die MRT-Bildgebung (oder die CT in Notfällen) der Sonografie beim Nachweis von Fisteln und Abszessen überlegen ist (Potthast et al., 2002).

In der Studie von Tillack et al. (2008) wurde die Sensitivität einer Magnetresonanztomographie mit Enteroklysma (MRE) und einer drahtlosen Videokapselendoskopie bei der Erkennung und Klassifizierung einer Dünndarmentzündung (bei MC) bewertet und miteinander verglichen. MRE und Kapselendoskopie zeigten eine gute Korrelation bei der Erkennung und Lokalisation der entzündlichen Darmerkrankung. Bezüglich der Krankheitsaktivität war die MRE bei der Erkennung oberflächlicher Schleimhautentzündungen unterlegen, zeigte jedoch zuverlässig schwere entzündliche Veränderungen innerhalb der Darmwand (Tillack et al., 2008).

## 1.17 Kapselendoskopie

Eine Ösophagogastroduodenoskopie und Ileokoloskopie sowie bildgebende Verfahren reichen in einigen Fällen für die CED-Diagnosesicherung nicht aus. Die 2001 eingeführte drahtlose Videokapselendoskopie (Albert et al., 2008) hat sich als sichere und effektive Technologie zur Abbildung der Dünndarmschleimhaut etabliert. Die fehlende Invasivität dieser Methode ist ein wesentlicher Vorteil gegenüber der Enteroskopie (Qvigstad et al., 2005). Die Fähigkeit, frühe Schleimhautläsionen zu erkennen, erhöht die Sensitivität der Methodik im Vergleich zu radiologischen Verfahren (Spiceland & Lodhia, 2018; Tillack et al., 2008). Kapselendoskopien sollten bei Patienten mit bekannten oder vermuteten Stenosen im Verdauungstrakt zurückhaltend angewendet werden, da die Behinderung der Kapselpassage zu einer Retention der Kapsel führen kann, die aber meist harmlos ist. Daher wird vor einer Kapselendoskopie die Überprüfung der Darmdurchgängigkeit mittels Dünndarmbildgebung oder einer Testkapsel (Patency-Kapsel) empfohlen (Leighton et al., 2007).

Wenn die Testkapsel 30 Stunden nach der Einnahme erfolgreich ausgeschieden wird oder im Röntgenbild im Dünndarm nicht mehr nachweisbar ist, kann eine diagnostische Kapselendoskopie durchgeführt werden (Caunedo-Alvarez et al., 2008). Die Nachteile dieser Methode sind das Fehlen einer Steuerungsmöglichkeit und die fehlende Möglichkeit, Gewebeproben für die histologische Untersuchung zu gewinnen (Spiceland & Lodhia, 2018).

## 1.18 Ballonenteroskopie

Wenn der betroffene Darmabschnitt außerhalb der Reichweite der Standardendoskopie liegt, kann eine ballongestützte Enteroskopie verwendet werden. Diese wird bei tief lokalisiertem Dünndarmbefall angewendet. Angesichts der umfangreichen diagnostischen Möglichkeiten weniger invasiver Methoden spielt die Enteroskopie bei der Erstbewertung von Patienten mit CED-Verdacht eine begrenzte Rolle. Nach Feststellung der Dünndarmbeteiligung ist jedoch die endoskopische und histologische Bewertung der Entzündung häufig ein notwendiger Schritt. Darüber hinaus ermöglicht die Enteroskopie therapeutische Eingriffe (z.B. Blutstillung, Strikturen-Dilatation, Fremdkörperentfernung) (Spiceland & Lodhia, 2018).

## 1.19 Medikamentöse Therapieoptionen bei CU

Die optimale Therapiestrategie einer CU hängt von der Ausdehnung und dem Schweregrad der Erkrankung ab (Siegmond & Zeitz, 2004). Die Behandlungsoptionen reichen von lokal wirksamen 5-Aminosalicylsäure-Präparaten (Mesalazin) bis zur systemischen Behandlung mit Steroiden, Immunsuppressiva oder Biologika.

Bei einer leichten bis mittelschweren distalen CU sollte zunächst eine topische bzw. orale 5-Aminosalicylsäure-Medikation begonnen werden. Bei fehlender Wirkung der Mesalazintherapie werden topische Steroidgaben (Schaum, Einlauf) oder orale Budesonid-Multimatrix (MMX)-Präparate verabreicht. Auch leichte bzw. mittelschwere Pancolitis ulcerosa wird initial mit Mesalazin behandelt. Im Falle unzureichender Wirkung kann diese Therapie auf Budesonid-MMX umgestellt werden. Bei ausbleibender Remissionsinduktion erfolgt eine systemische Therapie mit Glukokortikoiden (Kucharzik, 2019) (siehe Abb. 3).

Bei einem steroidabhängigen Verlauf werden Thiopurine, Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper, monoklonale Antikörper gegen  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin (Vedolizumab), orale Januskinase-Inhibitoren (Tofacitinib) oder Anti-IL-12/23-Antikörper (Ustekinumab) eingeleitet. Bei einer steroidrefraktären CU kann neben den Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern, Tofacitinib oder Ustekinumab eine Therapie mit Calzineurinhibitoren (lediglich zur Remissionsinduktion) eingesetzt werden (Kucharzik, 2019) (siehe Abb. 4).

### 1.19.1 Aminosalicylsäure (ASA)

Sulfasalazin, eine Verbindung aus dem Antibiotikum Sulfapyridin mit dem antientzündlich wirksamen 5-ASA, gehört zu den ersten Arzneimitteln, die bei einer CU eingesetzt wur-

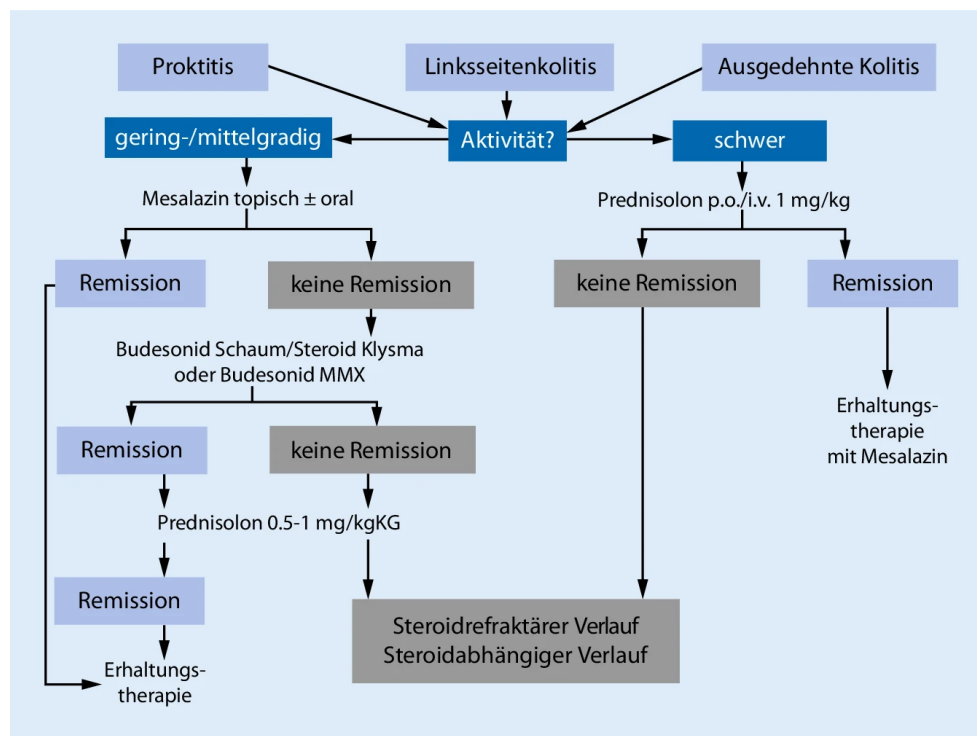


Abbildung 3: Behandlungsalgorithmus zur konventionellen Therapie der CU.

Abbildung aus (Kucharzik, 2019, S. 416). Reproduziert mit Genehmigung von *SN CSC*.

de (Selby, 1997; Svartz, 1948; Taffet & Das, 1983). Aufgrund von Nebenwirkungen (Pearl et al., 1986; Taffet & Das, 1983) und zur Vermeidung unerwünschter Arzneimittelereignisse wurden isolierte 5-ASA-Präparate entwickelt (Mayberry, 2013), die als Erstleitlinientherapie bei leichter bis mittelschwerer CU sowohl topisch als Suppositorien und Klysmen als auch oral verabreicht werden können (Hanauer, 2016). Verschiedene 5-ASA-Formulierungen unterscheiden sich nicht in ihrer Wirksamkeit oder Sicherheit (Feagan et al., 2013a). Verglichen mit Sulfasalazin ist 5-ASA deutlich besser verträglich. Laut einer Analyse von 54 randomisierten klinischen Studien sind orale 5-ASA-Präparate deutlich wirksamer als Placebo (Murray et al., 2020). 5-ASA-Präparate halten die CU-Remission aufrecht und reduzieren auch die Tumorentwicklung, indem sie den proinflammatorischen Zytokinspiegel senken, die Anziehung von Neutrophilen blockieren und Mastzellen aktivieren (S. H. Lee et al., 2018). Bei MC-Patienten zeigen 5-ASA-Präparate eine geringere Wirksamkeit (Lim et al., 2016).

### 1.19.2 Kortikosteroide

CU-Patienten, die nicht auf 5-ASA ansprechen, können mit Kortikosteroiden behandelt werden. Rektal verabreichte Kortikosteroide induzieren eine Remission bei Proktitis oder linksseitiger CU. Bei bereits induzierter Remission sind allerdings die topischen 5-ASA-

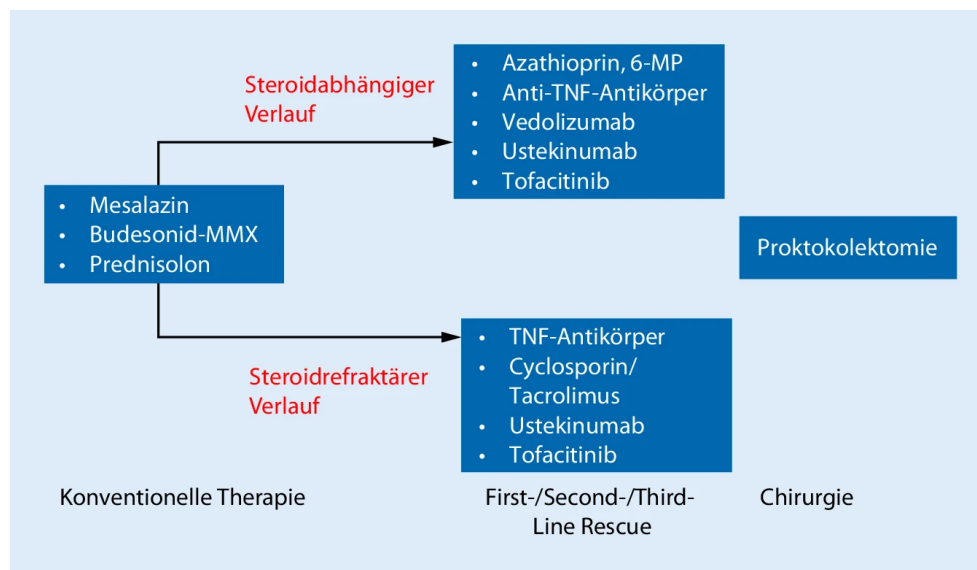


Abbildung 4: Immunsuppression und Biologikatherapie bei steroidabhängigem und steroidrefraktärem Verlauf einer CU. Multimatrix (MMX), 6-Mercaptopurin (6-MP), Tumornekrosefaktor (TNF).

Abbildung aus (Kucharzik, 2019, S. 416). Reproduziert mit Genehmigung von *SN CSC*.

Präparate den topischen Kortikosteroiden überlegen (Bressler et al., 2015). Eine klinische und endoskopische Befundbesserung wird durch eine Kombination aus rektalen 5-ASA-Präparaten und Kortikosteroiden erreicht (Mulder et al., 1996). Auch orale Steroide mit geringer systemischer Bioverfügbarkeit (z.B. Budesonid MMX) sind bei der CU-Remissionsinduktion wirksam (Danese et al., 2014; Sandborn et al., 2015; Van Assche et al., 2015). Angesichts des geringeren Risikos für systemische Nebenwirkungen sind diese Präparate als alternative Erstlinien-Induktionsmedikamente für leichte bis mittelschwere CU geeignet. Auch systemische Glukokortikoide führen zu einer Remissionsinduktion bei der CU (Ford et al., 2011). Aufgrund zahlreicher und tiefgreifender Nebenwirkungen sollten Kortikosteroide nicht zur Remissionserhaltung eingesetzt werden. Bei Patienten mit negativen prognostischen Faktoren (z.B. junges Alter bei Krankheitsbeginn, ausgedehnte CU, tiefe Ulzerationen), die zwei oder mehr Steroidbehandlungen in einem Jahr benötigen, ist eine Therapieeskalation auf Thiopurine oder Biologika sinnvoll (Bressler et al., 2015).

### 1.19.3 Thiopurin-Präparate (Azathioprin und 6-Mercaptopurin)

Das Purin-Analogon Azathioprin führt nach dem Einbau in DNA-Strängen zur Blockade der Zellproliferation und zur Apoptose von T-Lymphozyten (McCarthy et al., 2015; Tiede et al., 2003). Azathioprin wird zur Remissionserhaltung bei Steroidabhängigkeit, bei wiederkehrenden CED-Rezidiven sowie zur Remissionsinduktion im schweren CED-Schub in Kombination mit Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern eingesetzt. Auch nach einer Calcineurin-Inhibitor-induzierten Remission bei steroidrefraktärer CU können Thiopurine zur Remis-

sionserhaltung verwendet werden.

Timmer et al. (2016) untersuchten 7 Studien mit insgesamt 302 CU-Patienten, die oral Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Placebo oder eine Standardtherapie mit Mesalazin zur Remissionserhaltung über 12 Monate erhielten. Die Remissionsraten lagen nach einem Jahr bei 56% unter Azathioprin und bei 35% unter Placebo (Timmer et al., 2016).

Unter einer Thiopurin-Therapie können allerdings schwere Nebenwirkungen (z.B. gastrointestinale Störungen, Pankreatitis, Hepatotoxizität, Leukopenie) auftreten (Chande et al., 2015). Große Kohortenstudien zeigen zum Therapieabbruch führende Unverträglichkeitsraten von 25% (Avallone et al., 2014; Fraser et al., 2002). Ferner wurde ein erhöhtes Risiko für bösartige Hauterkrankungen beschrieben. In einer Studie mit über 1000 CED-Patienten zeigten die 123 Patienten mit einer Thiopurin-Therapie ein 5-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von dermatologischen Malignomen (Setshedi et al., 2012). Zu den gefährlichsten Nebenwirkungen zählt auch das mögliche Auftreten von Lymphomen unter Thiopurinen, das in mehreren Studien beschrieben wurde (Beaugerie et al., 2014; Kandiel et al., 2005).

#### 1.19.4 Methotrexat (MTX)

MTX ist ein Immunsuppressivum, das als Folsäure-Antagonist zytotoxisch wirkt (E. S. L. Chan et al., 2013). MTX blockiert die Dihydrofolatreduktase und hemmt die Synthese weiterer Enzyme, was den Zelltod zur Folge hat (Abali et al., 2008). In hohen Dosen wird MTX als Chemotherapeutikum zur Behandlung von Lymphomen, Leukämien und soliden Tumoren eingesetzt (Chamorro-Petronacci et al., 2019). In niedrigen Dosen (< 25 mg/Woche) wirkt es entzündungshemmend und wird zur Therapie von Autoimmunerkrankungen verwendet (Katsoulas et al., 2016). MTX ist in der Lage, eine Remission bei MC-Patienten zu induzieren und aufrechtzuerhalten (Herfarth, 2016; Vetter & Neurath, 2018). Für die CU könnte MTX nach Verwendung von Thiopurinen und Biologika auch eine Therapiealternative sein (Gomollón et al., 2017). Trotz bekannter Risiken (Myelotoxizität, Lebertoxizität) wird MTX von vielen Patienten auch langfristig gut vertragen (Gomollón et al., 2015).

#### 1.19.5 Calcineurin-Inhibitoren

Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus, Ciclosporin) sind Reservemittel mit zeitbegrenzter Anwendung bei fulminanten Manifestationen einer Steroid-refraktären oder -intoleranten, mittelschweren bis schweren CU. Calcineurin-Inhibitoren wirken über eine intrazelluläre Hemmung von Calcineurin, Inhibition der Zytokin-Synthese und Blockade der Aktivierung von T-Lymphozyten (Safarini et al., 2023). In einer randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie wurde mit Ciclosporin (täglich 4 mg/kg KG, intravenös (i.v.)) ein schnelles Ansprechen bei einer steroidrefraktären CU erzielt (Lichtiger et al., 1994). In weiteren Studien kam es zu einer signifikanten Senkung der Proktokolektomieerate (Cohen et al., 1999; Lichtiger et al., 1994; Moskovitz et al., 2006; Van Assche et al., 2003). In einer Studie mit 100 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU erwies sich die Tacrolimus-

Therapie als ähnlich wirksam und sicher wie eine Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper-Behandlung (Yamamoto et al., 2016).

### 1.19.6 Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper (Infliximab, Adalimumab und Golimumab)

Die Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper, insbesondere Infliximab, haben die Therapie der mittelschweren und schweren CED revolutioniert. Objektive therapeutische Ergebnisse (endoskopische und histologische Heilung) einer Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper-Behandlung bei CU sind mit geringeren Rückfällen, Krankenhausaufenthalten und Kolektomieraten assoziiert (Arias et al., 2015; Colombel et al., 2011; Laharie et al., 2013; Levesque et al., 2015; Patil et al., 2016; Tursi et al., 2015). Der chimäre, murin-humane monoklonale IgG<sub>1</sub>-Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper Infliximab ist in Deutschland seit 1999 für die Therapie eines schweren, therapierefraktären MC und seit 2006 für die Behandlung einer therapierefraktären CU zugelassen (Beglinger et al., 2008; Hanauer et al., 2002).

Die Wirksamkeit von Infliximab bei CU-Patienten wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien (ACT 1 und 2) (Rutgeerts et al., 2005) mit jeweils 364 therapierefraktären Patienten mit mäßig aktiver CU evaluiert. Unter ACT 1 zeigten 69% bzw. 61% der Patienten unter einer Infliximab-Dosis von 5 mg/kg KG bzw. 10 mg/kg KG und 37% Patienten in der Placebogruppe in Woche 8 ein klinisches Ansprechen. Die Remissionsraten lagen bei 38,8% (5 mg/kg KG Infliximab), 32% (10 mg/kg KG Infliximab) bzw. 14,9% (Placebo) (Rutgeerts et al., 2005).

Als Standarddosierung wird Infliximab mit 5 mg/kg KG in Woche 0, 2 und 6 i.v. appliziert. Bei gutem Ansprechen wird die Infliximab-Gabe zur Remissionserhaltung in achtwöchigen Abständen fortgesetzt (Kucharzik, 2019).

Trotz der hohen Wirksamkeit der Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper-Therapie zeigen ungefähr ein Drittel der behandelten Patienten kein primäres Ansprechen (Ben-Horin & Chowers, 2014). Darüber hinaus verliert Infliximab bei 30-50% Patienten seine Wirkung im Krankheitsverlauf (Hanauer et al., 2002). Für den Wirkverlust wurde bei sekundären Non-Respondern die Entwicklung von Antikörpern gegen den therapeutischen Antikörper verantwortlich gemacht (Ben-Horin et al., 2014). Die Ergebnisse einer Studie (Steenholdt et al., 2014) deuten allerdings an, dass neben bekannten pharmakodynamischen Faktoren weitere nicht vollständig geklärte Mechanismen für das unterschiedliche Ansprechen auf eine Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper-Therapie existieren (Schmitt et al., 2019).

Ein weiterer, seit 2012 für CU zugelassener TNF- $\alpha$ -Inhibitor ist Adalimumab (European Medicines Agency [EMA], 2012). Die Zulassung basierte auf Bewertung der ULTRA 1 (Biologika-naive Patienten mit mittelschwerer und schwerer CU) und ULTRA 2 (Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper vorbehandelte Patienten mit mittelschwerer und schwerer CU) Studien, die signifikant höheren klinischen Remissionsraten in der Adalimumab-Gruppe im Vergleich zu Placebo-Gruppe zeigten. Mit einer Induktionsdosis von 160/80 mg Adalimumab in Woche 8 in der ULTRA 1 erreichten eine klinische Remission 18,5% (vs. 9,2% unter Placebo) und in der ULTRA 2 Studie 16,5% unter Adalimumab (vs. 9,3% unter Placebo) (Reinisch

et al., 2011; Sandborn et al., 2012b).

Y. I. Lee et al. (2021) berichteten über Daten zum direkten Vergleich der Behandlungswirksamkeit und der Langzeitergebnisse zwischen Infliximab (83 Patienten) und Adalimumab (30 Patienten) bei insgesamt 113 Biologika-naiven Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU. Diese retrospektive Studie zeigte, dass die klinische Remission und die Ansprechraten nach 8 und 52 Wochen zwischen Infliximab und Adalimumab vergleichbar waren. Die klinischen Remissions- und Ansprechraten lagen bei beiden Wirkstoffen nach 8 Wochen bei 49,6% bzw. 84,1% und nach 52 Wochen bei 42,5% bzw. 73,5%.

Mit Golimumab erhielt auch ein weiterer Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper nach dem Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit in den Induktions- (PURSUIT-SC) und Erhaltungsstudien (PURSUIT-M) die Zulassung für die Behandlung von moderater bis schwerer CU (EMA, 2009). Die Raten des klinischen Ansprechens bei Woche 6 lagen bei 51% bzw. 54,9% der Patienten, denen 200 mg/100 mg bzw. 400 mg/200 mg Golimumab verabreicht wurde, gegenüber 30,3% in Placebogruppe (Sandborn et al., 2014a). In der Erhaltungsstudie (PURSUIT-M) konnten bei 47% der Patienten unter 50 mg Golimumab, bei 49,7% der Patienten unter 100 mg Golimumab bzw. bei 31,2% Patienten in der Placebogruppe das klinische Ansprechen bis Woche 54 aufrechterhalten werden (Sandborn et al., 2014b).

Auch im klinischen Alltag erweist sich Golimumab als wirksam. In einer prospektiven Studie wurde kürzlich gezeigt, dass nach 3-monatiger Golimumab-Induktion eine signifikante Verbesserung der Arbeitsproduktivität, täglichen Aktivität und Lebensqualität bei Patienten mit moderater bis schwerer CU erreicht werden konnte (Teich et al., 2020).

### 1.19.7 Anti-Integrin-Antikörper (Vedolizumab)

Vedolizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen das  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin (Sandborn et al., 2020). Vedolizumab hemmt die Adhäsion von Lymphozyten an das mucosal addressin cellular adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) und blockiert selektiv den Transport von T-Lymphozyten in das entzündete Darmgewebe (Rosario et al., 2017). Vedolizumab ist für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU und MC in der EU seit 2014 zugelassen (EMA, 2014b).

Seine Wirksamkeit zur Induktion und Remissionserhaltung bei MC und bei CU wurde in den GEMINI 1-3 Zulassungsstudien nachgewiesen. Die Untersuchungsergebnisse der GEMINI-2 Studie (MC-Patienten) waren im Vergleich zur GEMINI-1-Studie (CU-Patienten) bezüglich klinischen Ansprechens, klinischer Remission und mucosaler Heilung weniger erfolgreich (Feagan et al., 2013b; Sandborn et al., 2013). In der GEMINI-3 Studie wurden MC-Patienten nach Versagen einer Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpertherapie untersucht. Unter Vedolizumab zeigten diese Patienten erst nach 10 Wochen Behandlung eine klinische Remission, allerdings weniger deutlich im Vergleich zu den CU-Patienten der GEMINI-1 Studie (Sands et al., 2014). Crooks et al. (2020) beschreiben bessere Ergebnisse der Vedolizumab-Therapie bei den Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper-naiven Patienten. Die doppelblinde, randomisierte, kontrollierte VARSITY-Studie mit 769 Teilnehmern aus 37 Ländern verglich die Wirksamkeit von Vedolizumab (383 Patienten) und Adalimumab (386 Patienten) bei Erwachsenen mit mäßig bis stark aktiver CU (Sands et al., 2019a). Hinsichtlich



der Erzielung einer klinischen Remission und einer endoskopischen Heilung war Vedolizumab dem Adalimumab überlegen. Das galt jedoch nicht für eine steroidfreie klinische Remission (Sands et al., 2019a).

### 1.19.8 Januskinase (JAK)-Inhibitoren (Tofacitinib)

Tofacitinib hemmt JAK1 und JAK3 (Danese et al., 2016; Flanagan et al., 2010). JAK-Signalwege regulieren die Synthese immunrelevanter Mediatoren, wie IFN- $\gamma$  und IL-2, -4, -6, -7, -9, -12, -15, -21, -23, -27 (Boland et al., 2014; Clark et al., 2014), die an der CED-Pathogenese beteiligt sind (Schreiber et al., 2002). Als orales small molecule wird Tofacitinib bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis seit längerer Zeit erfolgreich eingesetzt, naturgemäß traten hierbei kein sekundärer Wirkverlust und keine Antikörperbildung auf (Sandborn et al., 2017).

In den Phase-3-Studien (OCTAVE-Induction-1 und 2) von Sandborn et al. (2017) zur Induktionstherapie bei moderater bis schwerer CU lagen die Remissionsraten nach 8 Wochen Tofacitinib-Therapie (10 mg zweimal täglich) signifikant höher als in der Placebogruppe. Das klinische Ansprechen und die Symptomlinderung setzten schnell ein; eine signifikante Verbesserung des Mayo-Teilscores wurde nach 2 Wochen beobachtet (Sandborn et al., 2017). In einer weiteren Phase-3-Studie (OCTAVE Sustain) von Sandborn et al. (2017) zur Erhaltungstherapie mit Tofacitinib waren die Behandlungseffekte nach 52 Wochen für beide Dosierungen (5 mg oder 10 mg zweimal täglich) signifikant größer als unter Placebo. Es kam zu einer anhaltenden Remission und Mukosaheilung auch bei Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper-Versagen. In diesen Fällen war die höhere Dosierung für die Erhaltungstherapie effektiver (Wepner, 2019).

Jedoch können unter einer hochdosierten Tofacitinib-Therapie lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten. Die Post-hoc-Analyse von Mease et al. (2020) zeigt, dass bei Patienten  $\geq 50$  Jahren mit rheumatoider Arthritis und kardiovaskulären Risikofaktoren im Tofacitinib-Arm (10 mg zweimal täglich) im Vergleich zum Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper-Arm häufiger Lungenembolien auftraten (Mease et al., 2020).

### 1.19.9 Anti-IL-12/IL-23-Antikörper (Ustekinumab)

In den neuen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) wurde Ustekinumab im Jahr 2020 als Erstlinienbiologikum zur Behandlung einer steroidabhängigen und steroidrefraktären CU aufgenommen (Kucharzik et al., 2020). Ustekinumab ist ein humaner, monoklonaler Antikörper gegen die p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23 (siehe Abb. 5) (Feagan et al., 2016). Diese Zytokine haben die Fähigkeit, die Produktion weiterer Zytokine und Chemokine zu stimulieren und eine Entzündungskaskade auszulösen (Benson et al., 2011). Studien der vergangenen Jahre belegen eine zentrale Rolle von IL-23 in der Pathogenese entzündlicher Darmerkrankungen sowie bei Colitis-assoziiertem Dickdarmkrebs (Neurath, 2019a). Die Zytokine IL-12 und IL-23 induzieren die T-Lymphozyten-Differenzierung und erhöhen die Expression inflammatorischer Zytokine. IL-12/23-Inhibitoren zielen auf immunologische Mechanismen

ab, die sowohl beim MC als auch bei der CU eine Rolle spielen (Sands et al., 2019b).

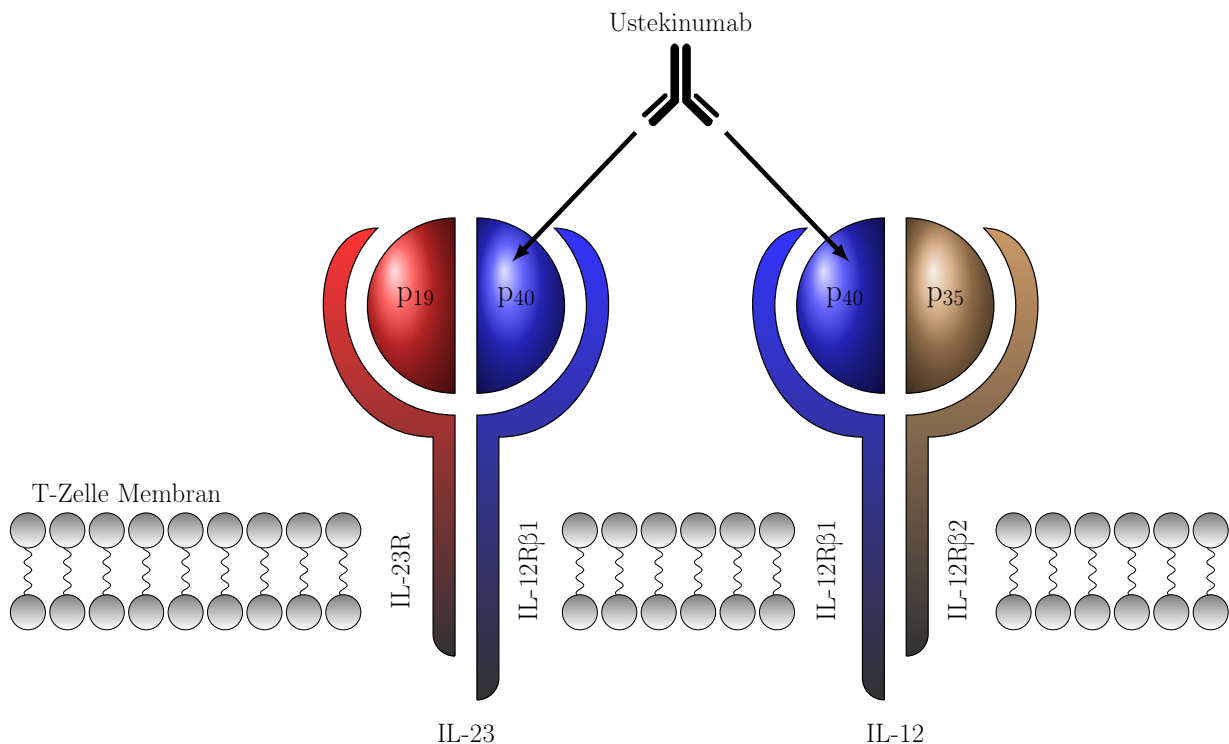


Abbildung 5: Aufbau von IL-12 und IL-23 und Ustekinumab-Rezeptoren-Bindung; IL-12 setzt sich aus der p40- und p35-Untereinheit zusammen, IL-23 dagegen aus der p40- und p19-Untereinheit. Der IL-12 besteht aus den beiden Untereinheiten (IL-12R $\beta$ 1, IL-12R $\beta$ 2), der IL-23 aus den beiden Untereinheiten (IL-12R $\beta$ 1, IL-23R)

eigene Darstellung, basierend auf (Kotze et al., 2018).

2013 wurde Ustekinumab erstmals zur Behandlung einer Psoriasis-Arthritis und 2014 zur Plaque-Psoriasis-Therapie zugelassen (EMA, 2013, 2014a). Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem MC, die ein unzureichendes Ansprechen, eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen auf eine konventionelle Therapie oder Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper-Therapie zeigen, erhielt der Wirkstoff 2016 die Zulassung (EMA, 2016).

Erhöhte Konzentrationen von IL-23 und T<sub>H</sub>17-Zytokinen kommen in der Darmschleimhaut, im Plasma und im Serum sowohl bei MC-Patienten als auch bei CU-Patienten vor (Abraham & Cho, 2009a; Geremia et al., 2011; Kleinschek et al., 2009). In experimentellen Colitis-Tiermodellen (Elson et al., 2007; Yen et al., 2006) reduzierte eine IL-23-Blockade die Schleimhautentzündung. Diese Tatsache förderte später auch die Überlegung zum Ustekinumab-Einsatz bei Patienten mit CU.

Feagan et al. (2016) untersuchten die Effektivität von Ustekinumab bei Patienten mit moderater und schwerer aktiver MC-Erkrankung. In ihren Zulassungsstudien (Feagan et al., 2016) UNITI-1 (741 Patienten mit fehlendem Ansprechen auf eine Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper-

Therapie) und UNITI-2 (628 Patienten mit fehlendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie) unter der Ustekinumab-Induktionstherapie (130 mg oder 6 mg/kg KG i.v.) betrug die Rate des klinischen Ansprechens in Woche 3, 6 und 8 bei den mit Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper vorbehandelten Patienten entsprechend 25,3%, 34,3%, 33,5% unter 130 mg Ustekinumab, 30,1%, 33,7%, 37,8% unter Ustekinumab 6 mg/kg KG und 17,8%, 21,5%, 20,2% unter Placebo. Bei den Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper-naiven Patienten betrug die Rate des klinischen Ansprechens in Woche 3, 6 und 8 entsprechend 32,5%, 51,7%, 47,4% bei 130 mg Ustekinumab, 38,8%, 55,5%, 57,9% unter Ustekinumab 6 mg/kg KG im Vergleich zu 21,5%, 28,7%, und 32,1% unter Placebo (siehe Abb. 6). Die klinischen Remissionsraten in Woche 3, 6 und 8 bei den mit Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper vorbehandelten MC-Patienten entsprachen 10,6%, 16,3%, 15,9% (130 mg Ustekinumab). Unter Ustekinumab 6 mg/kg KG lagen klinischen Remissionsraten entsprechend bei 12,9%, 18,5%, 20,9% und 5,7%, 8,9%, 7,3% unter Placebo. Bei den Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper-naiven Patienten betrug die klinische Remissionsrate in Woche 3, 6 und 8 entsprechend 15,8%, 28,7%, 30,6% unter 130 mg Ustekinumab, 23%, 34,9%, 40,2% unter Ustekinumab 6 mg/kg KG und 11,5%, 17,7% und 19,7% unter Placebo. Zusammenfassend lagen die Ansprechraten bei mit Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper vorbehandelten MC-Patienten nach 8 Wochen Ustekinumab-Behandlung über 30% und ca. 20% unter Placebo. In der Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper-naiven Gruppe zeigten etwa die Hälfte der Patienten ein klinisches Ansprechen nach 8 Wochen. Die klinische Remissionsrate bei Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper-naiven Patienten war höher als bei Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper-vorbehandelten Patienten, diese betrug 30% bis 40% nach 8 Wochen im Vergleich zu 19,7% in der Placebogruppe (Eckert, 2017; Feagan et al., 2016).

Die Patienten der UNITI-1- und UNITI-2-Studien, die in der Induktionsphase auf die Therapie ansprachen, wurden in eine 44-wöchige IM-UNITI Erhaltungsstudie (397 Patienten) aufgenommen. Diese Patienten erhielten 90 mg Ustekinumab subkutan (s.c.) alle 8 Wochen, alle 12 Wochen oder Placebo. Die Remissionsraten betrugen in Woche 44 53,1% (alle 8 Wochen Ustekinumab), 48,8% (alle 12 Wochen Ustekinumab) bzw. 35,9% (Placebo) (Feagan et al., 2016). Die endoskopische Heilungsrate unter Ustekinumab war deutlich höher als unter Placebo.

Inzwischen verfügbare Langzeitdaten bei MC zeigen, dass unter fortgesetzter Behandlung mit Ustekinumab das klinische Ansprechen und die Remission über 3 Jahre bei der Mehrzahl der Patienten aufrechterhalten werden konnte (Hanauer et al., 2020).

2019, also nach Abschluss unserer Studie, erfolgte die Ustekinumab-Zulassung auch für die Therapie von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU, die auf Biologika oder eine konventionelle Therapie unzureichend ansprechen bzw. eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für diese Behandlungen aufweisen (EMA, 2019).

Die Zulassung basierte auf den Ergebnissen einer 8-wöchigen Ustekinumab-Induktionsstudie (UNIFI-I) und einer 44-wöchigen Erhaltungsstudie (UNIFI-M) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU (Sands et al., 2019b). In der UNIFI-I Studie erhielten 961 Patienten nach dem Zufallsprinzip entweder eine Ustekinumab-Induktionsdosis von 130 mg i.v. (320 Patienten), eine gewichtsadaptierte Ustekinumab-Dosis von 6 mg/kg KG (322 Patienten) oder Placebo (319 Patienten). Den primären Endpunkt, die klinische Remission in Woche 8, erreichten 15,6% der Patienten unter 130 mg Ustekinumab und 15,5% unter

6 mg/kg KG vs. 5,3% unter Placebo (Mayo-Score  $\leq 2$ , siehe Abb. 7). Die Unterschiede der Remissionsraten zwischen den Ustekinumab-Gruppen und der Placebo-Gruppe waren signifikant. Bei einem unzureichenden klinischen Ansprechen bis zu diesem Zeitpunkt erhielten die Patienten ab Woche 8 90mg Ustekinumab s.c. (Sands et al., 2019b). Dadurch wurde in Woche 16 eine klinische Remission bei 9,4% und ein klinisches Ansprechen bei 59,7% der Patienten erreicht. Die Therapie-Responder (523 Patienten) erhielten anschließend über 44 Wochen randomisiert Ustekinumab 90 mg s.c. alle 8 Wochen (q8w, 176 Patienten) oder alle 12 Wochen (q12w, 172 Patienten) bzw. Placebo (175 Patienten). Der Prozentsatz der Patienten mit klinischer Remission in Woche 44 war in der q12w- (38,4%) und q8w-Gruppe (43,8%) signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (24,0%, siehe Abb. 7). Eine steroidfreie Remission präsentierten in der 44. Woche 42% (q8w), 37,8% (q12w) bzw. 23,4% (Placebo) der Patienten (siehe Abb. 7). Die Anteile der Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis entwickelt hatten, waren 69,2% (q12w-Gruppe), 77,3% (q8w-Gruppe) bzw. 78,9% (Placebo-Gruppe). Die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war in den Ustekinumab-Gruppen und in der Placebo-Gruppe vergleichbar. Der Prozentsatz der Patienten mit mindestens einer schweren Nebenwirkung war 7,6% (q12w-Gruppe), 8,5% (q8w-Gruppe) bzw. 9,7% (Placebo-Gruppe). Der Prozentsatz der Patienten mit mindestens einer schweren Infektion war 3,5% (q12w-Gruppe), 1,7% (q8w-Gruppe) bzw. 2,3% (Placebo-Gruppe). Unter der Ustekinumab-Exposition traten zwei Todesfälle (akutes Atemnotsyndrom bzw. Blutung durch Ösophagusvarizen) sowie in sieben Fälle Tumoren (jeweils ein Fall mit Prostata-, Dickdarm-, Nieren- und Rektumkarzinom sowie drei Fälle dermatologischer Malignome) auf (Sands et al., 2019b).

### 1.19.10 Selektive Anti-IL-23p19-Antikörper (Mirikizumab, Risankizumab, Guselkumab)

Der selektive Anti-IL-23p19-Antikörper Mirikizumab ist bereits seit 2023 zur Behandlung von CU zugelassen (EMA, 2023). In einer randomisierten Phase-3-Induktionsstudie (LUCENT-1) und Erhaltungsstudie (LUCENT-2) konnte eine signifikante Überlegenheit von Mirikizumab gegenüber Placebo bezüglich der klinischen Remissionsrate bewiesen werden (D’Haens et al., 2023). Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils unter den insgesamt 1217 Patienten hatten 15 Patienten eine opportunistische Infektion (darunter 6 Patienten eine Herpes Zoster Infektion), 8 Patienten wiesen eine Krebserkrankung auf, davon 3 Patienten ein kolorektales Karzinom (D’Haens et al., 2023).

Weitere selektive Anti-IL-23p19-Antikörper Risankizumab und Guselkumab wurden in Phase-2 und Phase-3 Studien bei CU getestet.

In der derzeit noch unveröffentlichten Phase-3 Induktionsstudie von AbbVie (2023) zeigte Risankizumab eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo betreffend der klinischen Remissionsrate (20,3% vs. 6,2%), sowie betreffend des klinischen Ansprechens (64,3% in der Risankizumab-Gruppe vs. 35,7% in der Placebo-Gruppe) zu Woche 12. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen wurden bei 2,3% in der Risankizumab-Gruppe vs. 10,2% in der Placebogruppe beobachtet (AbbVie, 2023).

Der selektive Anti-IL-23p19-Antikörper Guselkumab wurde in einer randomisierten Phase-2b-Studie (QUASAR) untersucht (Dignass et al., 2022). Nach 12 Wochen der Guselkumab-Therapie zeigten über 60% der CU-Patienten ein klinisches Ansprechen in Guselkumab-Gruppe und 27,6% in der Placebo-Gruppe. Dabei erreichten eine klinische Remission über 25% der CU-Patienten in der Guselkumab-Gruppe vs. 9,5% Patienten in Placebo-Gruppe. Schwerwiegende Ereignisse traten bei 1% in der Guselkumab-Gruppe vs. 5,7% in der Placebo-Gruppe (Dignass et al., 2022).

## 1.20 Chirurgische Verfahren

Die Entscheidung für eine chirurgische Intervention erfolgt nach dem Versagen medikamentöser Therapien mit Steroiden, Immunsuppressiva oder Biologika (Kucharzik, 2019). Eine Operation führt in vielen Fällen langfristig zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität. Anders als der MC kann die CU durch eine Kolektomie weitgehend geheilt werden (Roses & Rombeau, 2008). Obwohl nach der Zulassung der Infliximab-Behandlung für die CU kurzfristig ein signifikanter Nutzen beobachtet wurde, blieb die Kolektomierate stabil, was wahrscheinlich auf den erst späten Einsatz dieses Biologikums in der Therapiekaskade zurückzuführen ist. Ungefähr 15% der CU-Betroffenen entwickeln im Krankheitsverlauf einen schweren Colitis-Schub; bei 30% dieser Patienten ist eine Kolektomie erforderlich (Gallo et al., 2018). Seit fast vier Jahrzehnten ist eine Proktokolektomie mit Anlage einer ileoanalen Anastomose die Standardbehandlung für eine therapierefraktäre CU und für kolorektale Malignome (Lichtenstein et al., 2006). Patienten, die bei einer Indikation zur dringlichen Kolektomie verzögert operiert wurden, wiesen ein 1,5-fach erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen auf (Feuerstein et al., 2016; Germer & Reibetanz, 2018; Leeds et al., 2017). Außerdem kann eine verzögerte Operation bei schwerem Verlauf zu einer erhöhten Morbidität führen (Kimura et al., 2016). Patienten, die im Vorfeld mehrere Wochen Glukokortikoide ( $> 20$  mg/d), Biologika oder Immunsuppressiva erhalten haben, oder eine Mangelernährung bzw. Begleiterkrankungen aufweisen, zeigen ein erhöhtes perioperatives Risiko (Baumgart et al., 2006).

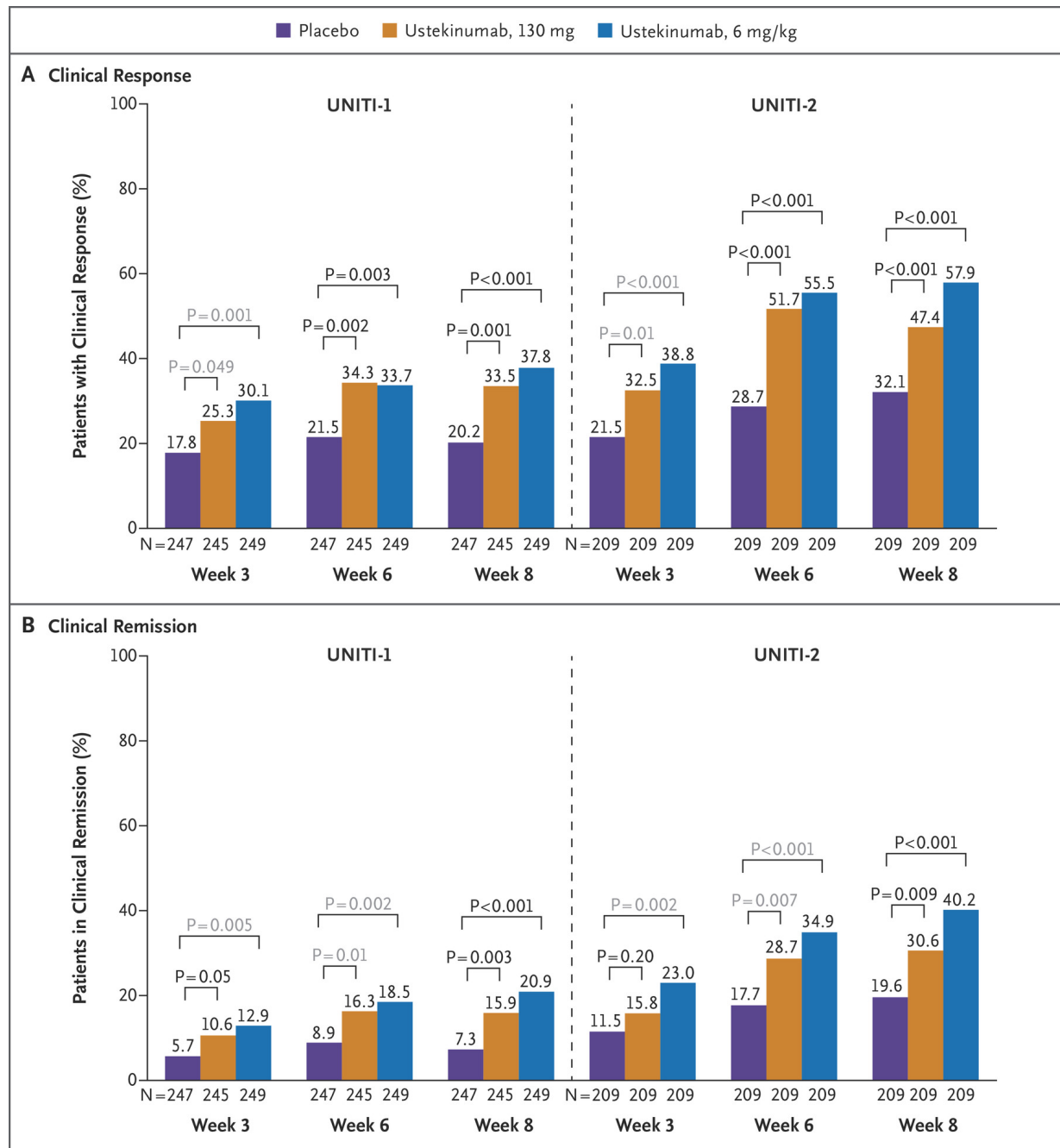


Abbildung 6: Raten des klinischen Ansprechens (oben) und der klinischen Remission (unten) in den UNITI-1- und UNITI-2-Studien bei Morbus Crohn unter Ustekinumab und Placebo (Feagan et al., 2016)

Reproduzierte Abbildung mit Genehmigung von (Feagan et al., 2016, S. 1953), Copyright © Massachusetts Medical Society.

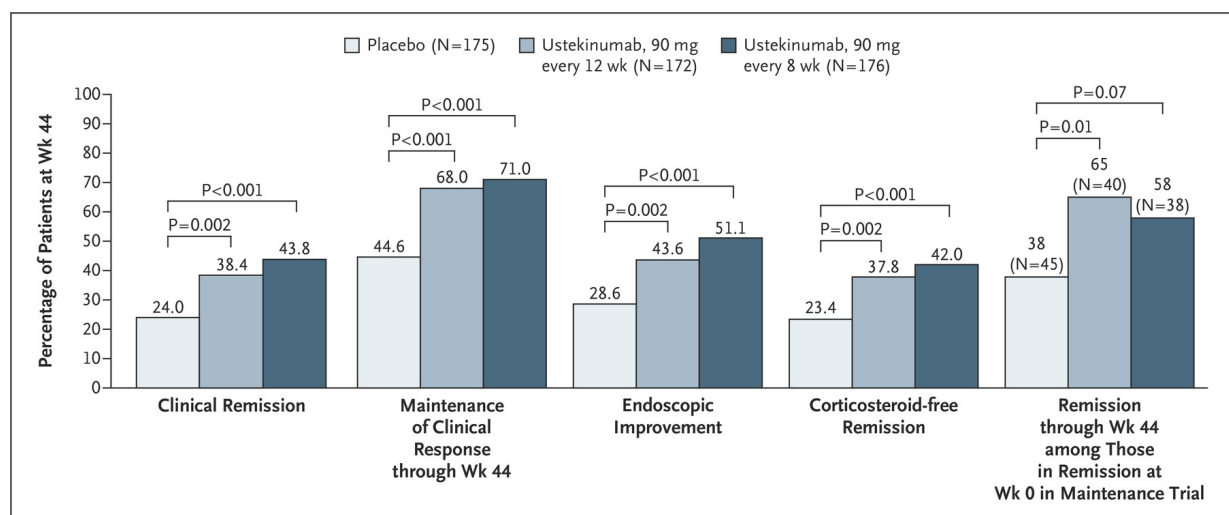
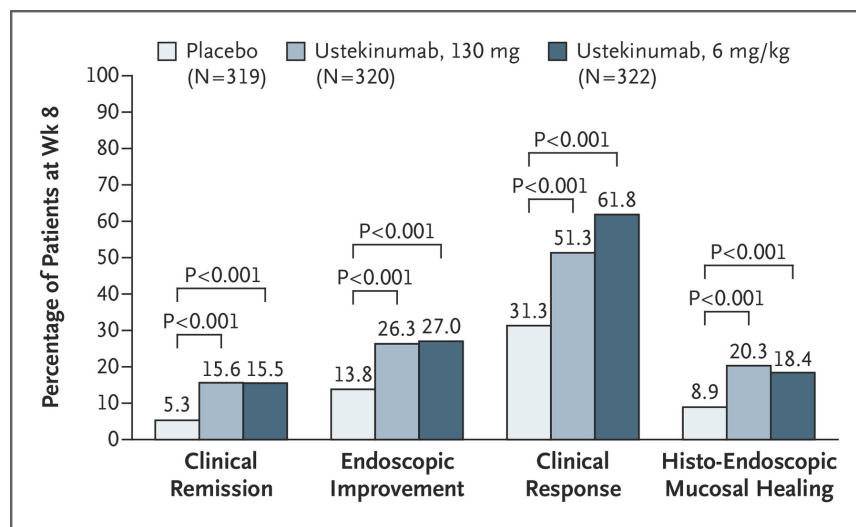


Abbildung 7: Wirksamkeit einer Ustekinumab-Therapie - Ergebnisse der Patienten in der UNIFI-I Induktionsstudie (oben) und UNIFI-M Erhaltungstudie (unten) (Sands et al., 2019b):

(oben) klinische Remission, endoskopische Verbesserung, klinisches Ansprechen, histoendoskopische Mucosaheilung nach 8 Wochen.

(unten) klinische Remission, Erhalt der klinischen Antwort über 44 Wochen, endoskopische Verbesserung, steroidfreie Remission, Remission nach 44 Wochen bei Therapie-Respondern in Woche 0 nach 44 Wochen.

Reproduzierte Abbildungen mit Genehmigung von (Sands et al., 2019b, S. 1208–1209), *Copyright* © Massachusetts Medical Society.

# Kapitel 2

## Ziele der Arbeit

Trotz der zunehmenden Anwendung von Immunsuppressiva, Immunmodulatoren und Biologika ist der Leidensdruck durch die CU bei vielen Betroffenen groß (Danese & Fiocchi, 2011; Ungaro et al., 2017). Somit besteht ein erhöhter Bedarf an Therapiealternativen, die effektiv und sicher zur CU-Behandlung eingesetzt werden können.

Wie bereits erwähnt, ist Ustekinumab erst seit 2019 in Deutschland für die Behandlung von CU zugelassen (EMA, 2019), daher lagen bei Beginn unserer Studie weder Ergebnisse von Vorabgenehmigungsstudien noch klinischen Beobachtungsstudien zur Anwendung von Ustekinumab bei CU vor. Deshalb war das Interesse an Daten zur Remission, Sicherheit und den Nebenwirkungen der Ustekinumab-Therapie besonders hoch. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Erfahrungen zur Wirksamkeit und Sicherheit der Ustekinumab-Therapie bei CU-Patienten, die Ustekinumab im Therapieversuch erhielten, zu veröffentlichen.

Eine gute Wirksamkeit von Ustekinumab zur Behandlung von Patienten mit MC war erstmals in den Zulassungsstudien UNITI-1 (741 Patienten mit fehlendem Ansprechen auf eine Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper-Therapie) und UNITI-2 (628 Patienten mit fehlendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie) bewiesen worden (Eckert, 2017; Feagan et al., 2016). In unserem Zentrum für CED des VivaQ MVZ München (ehemals im Isar Klinikum München) erhielten therapierefraktäre Patienten mit Colitis Crohn und Colitis indeterminata eine Ustekinumab-Therapie vor der Ustekinumab-Zulassung (2016), daher standen uns bereits eigene Erfolgserfahrungen von Patienten mit CED zur Verfügung. Aufgrund der guten Behandlungsergebnisse bei MC bzw. Colitis indeterminata nahmen wir eine Studie mit Ustekinumab bei Patienten mit therapierefraktärer und -intoleranter CU vor. Wir führten eine prospektiv betreute Studie mit 19 erwachsenen Patienten mit CU durch und untersuchten dabei anhand einer retrospektiven Analyse die klinischen Ergebnisse, Remissions- und Abbruchsdaten sowie das Nebenwirkungsprofil unter Ustekinumab. Alle Studienteilnehmer waren im Vorfeld mit Steroiden, Thiopurinen, Ciclosporin, Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern und Vedolizumab therapiert worden. Unsere Analyse der klinischen Parameter und Remissionsraten erfolgte nach 12 Monaten der Ustekinumab-Therapie. Im Fokus der Arbeit standen folgende Fragestellungen:

- Welche Wirkung hat Ustekinumab auf den Krankheitsverlauf der CU-Patienten?



- In welchem Umfang kann Ustekinumab bei CU-Patienten eine Remission induzieren und erhalten?
- Wie hoch ist die klinische Remissionsrate bei CU-Patienten nach einem Jahr Ustekinumab-Therapie?
- Wie hoch ist endoskopische Remissionsrate bei CU-Patienten nach einem Jahr Ustekinumab-Therapie?
- Wie hoch ist die steroidfreie Remissionsrate bei CU-Patienten nach einem Jahr Ustekinumab-Therapie?
- Welche klinischen/laborchemischen Parameter sind mit einem Therapieerfolg assoziiert?
- Wie ist das Ustekinumab-Sicherheitsprofil bei CU-Patienten zu bewerten und welche Nebenwirkungen traten auf?

# Kapitel 3

## Material und Methoden

### 3.1 Studienkohorte und Datenbasis

Für die vorliegende Beobachtungsstudie wurden in den Patientendaten des CED-Zentrums des VivaQ MVZ München (ehemals im Isar Klinikum München) 22 erwachsene Patienten mit therapietoleranter und -refraktärer CU identifiziert, die Ustekinumab erhielten. 3 Patienten hatten bereits einen Pouch und wurden aus der Studie ausgeschlossen. Somit konnten 19 Patienten in die Studiauswertung aufgenommen werden. Die retrospektiven Auswertungen erstreckten sich über den Zeitraum von Oktober 2016 bis Juni 2018. Die Patienten waren gegenüber Steroiden, Thiopurinen, Ciclosporin, Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern und Vedolizumab intolerant oder refraktär. Daher zeigten die teilnehmenden Patienten entweder eine Entzündungsaktivität oder durch die vorbestehende Therapie eine klinische Remission, jedoch mit Nebenwirkungen oder Steroidabhängigkeit. Einigen Patienten wurde als einzige mögliche Therapiealternative eine Kolektomie angeboten. Folgende Einschlusskriterien wurden für die Studie festgelegt:

- Endoskopisch gesicherte CU mit Angabe des Zeitpunkts der Erstdiagnose
- Mindestens eine konventionelle Koloskopie vor Beginn der Ustekinumab-Therapie
- Therapierefraktärer oder steroidabhängiger Verlauf der CU oder Entwicklung schwerer Nebenwirkungen unter der bisherigen Therapie
- Vorangegangene immunmodulierende/-supprimierende Behandlung mit Thiopurinen, Ciclosporin, Steroiden, Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern und Integrin-Inhibitoren (Vedolizumab)
- Vorliegende Calprotectin-Parameter zu Beginn und im Verlauf der Ustekinumab-Therapie
- Vorliegende Parameter des Colitis Activity Index (CAI)-Scores
- Vorliegende Parameter des Mayo-Endoskopie-Scores

Alle 19 Patienten erfüllten diese Kriterien und standen zur Analyse zur Verfügung. Nach ausführlicher Aufklärung über die verfügbaren Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten von Ustekinumab und nach Einverständniserklärung der Patienten wurde eine Genehmigung für die Off-Label-Anwendung bei der Krankenversicherung beantragt.

Alle Patienten erhielten eine objektive Bewertung ihrer Krankheitsaktivität vor Beginn der Ustekinumab-Therapie (umfangreiche internistische Laboruntersuchung einschließlich CRP und fäkales Calprotectin, endoskopische und histologische Beurteilung der Schleimhautentzündung). Der klinische Schweregrad der Erkrankung wurde anhand des Lichtiger-Scores (siehe Kap. 3.2) bewertet (Chaparro et al., 2012; Lichtiger et al., 1994). Der primäre Endpunkt, das Erreichen einer klinischen Remission nach einem Jahr, war definiert als  $\leq 3$  Punkte im CAI.

Das Standarddosierungsschema bestand aus einer Induktionsdosis mit 6 mg/kg KG Ustekinumab i.v., gefolgt von Ustekinumab-Injektionen jeweils 90 mg s.c. alle 8 Wochen. Unter der Ustekinumab-Therapie wurden die Patienten nach einem Monat sowie nach 2, 3, 6, 9 und 12 Monaten klinisch untersucht. Ebenso wurden die Daten des CAI-Scores, Mayo-Endoskopie-Scores und fäkalen Calprotectins erfasst.

Eine Koloskopie erfolgte vor Beginn und in 40-50 Wochen nach Beginn der Ustekinumab-Behandlung. Die Koloskopien wurden von erfahrenen Gastroenterologen unseres CED-Zentrums, Dr. med. Cornelia Tillack-Schreiber, Dr. med. Daniel Szokodi und Prof. Dr. med. Thomas Ochsenkühn durchgeführt. Die Ergebnisse wurden unter Verwendung des Mayo-Endoskopie-Scores klassifiziert (siehe Kap. 3.2).

Die retrospektive Datenauswertung der anonymisierten Patientendaten im Rahmen der Studie wurde am 17. April 2018 von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg (PV 5539) genehmigt. Das Studienprotokoll entspricht den ethischen Leitlinien der Erklärung von Helsinki von 1975.

## 3.2 Betrachtete Parameter

Aus den Patientenakten der 19 ausgewählten Patienten wurden Anamnesedaten, Untersuchungsergebnisse, aktuelle und bisherige Medikation entnommen. Zusätzlich wurden Patienten telefonisch befragt und Daten mit deren Hilfe vervollständigt. Anhand der Krankenakten und Patienteninterviews wurden standardisiert folgende Daten erfasst:

- Patientendaten und Geburtsdatum
- Geschlecht
- Anamnesedaten: Zeitpunkt der Erstdiagnose, Erkrankungsdauer
- Medikamentenanamnese
- Erkrankungssymptome, Lichtiger-Score (CAI)
- Laborparameter, fäkales Calprotectin

- Endoskopiebefunde: Bewertung der endoskopischen Aktivität nach dem Mayo-Endoskopie-Score

## Patienten- und Anamnesedaten

Der Patientennamenname wurde verschlüsselt. Erfasst wurden das Geschlecht, das Geburtsdatum und das Jahr der CU-Erstdiagnose. Mithilfe dieser Daten wurde das aktuelle Alter, das Alter bei der Erstdiagnose und die Dauer der Erkrankung berechnet.

## Medikamentenanamnese

Die vorangegangenen Medikationen (Thiopurine, Ciclosporin, Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper und Anti-Integrin-Antikörper (Vedolizumab)) der Patienten wurden erfasst. Ebenso wurde eine Begleitmedikation mit Steroiden dokumentiert. Insbesondere wurde dokumentiert, ob die Patienten vor der Ustekinumab-Gabe bereits Steroide erhalten hatten und ob sie während der Ustekinumab-Therapie weiterhin damit behandelt worden waren. Zudem wurde dokumentiert, ob die Steroid-Medikation unter Ustekinumab reduziert oder abgesetzt worden war.

## Erkrankungssymptome, Lichtiger-Score (CAI)

Zur Bewertung der klinischen Krankheitsaktivität sowie zur Einschätzung des Therapieerfolgs wurde in der vorliegenden Arbeit der Lichtiger-Score (CAI) (Lichtiger et al., 1994) verwendet. Dabei wurden die Parameter wie Stuhlfrequenz, nächtlicher Durchfall, Stuhlinkontinenz, rektale Blutungen, Bauchschmerzen und Druckempfindlichkeit, allgemeines Wohlbefinden sowie die Verwendung von Antidiarrhoika berücksichtigt (siehe Tab. 2). Zur klinischen Verlaufskontrolle wurden die CAI-Daten vor der ersten Ustekinumab-Gabe sowie im Therapieverlauf erhoben. Im Fragebogen angegebene Punkte wurden addiert und folgendermaßen interpretiert:

- $\leq 3$  Punkte  $\Rightarrow$  Remission
- 4-10 Punkte  $\Rightarrow$  Teilremission
- $> 10$  Punkte  $\Rightarrow$  schwerer Schub

Die maximale Punktezahl ist 21 (Lichtiger et al., 1994). Ein Rückgang der CAI-Punktzahl auf  $< 10$  Punkte und um  $> 4$  Punkte wurde als klinisches Ansprechen auf die Therapie gewertet. Ein Rückgang der Punktzahl auf  $\leq 3$  Punkte sprach für das Erreichen einer Remission.

Calprotectinwerte		
$\leq 80 \mu\text{g/g}$	80 - 160 $\mu\text{g/g}$	$\geq 160 \mu\text{g/g}$
Kein Hinweis auf eine Entzündung, Reizdarmsyndrom (RDS) möglich	Milde Form einer Entzündung, Divertikulitis oder CED	Aktive Form einer organischen Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, weitere Diagnostik empfohlen

Tabelle 1: Interpretation der Werte des fäkalen Calprotectin (Berinstein et al., 2019; Bühlmann Labs, 2022)

Reproduziert von (Bühlmann Labs, 2022), Mit Genehmigung der *Bühlmann Laboratories AG*.

## Fäkales Calprotectin

In der vorliegenden Arbeit wurde das fäkale Calprotectin zu Beginn der Therapie sowie im Verlauf dokumentiert. Die Bestimmung von fäkalem Calprotectin ist eine nicht invasive Stuhluntersuchung zur Messung der Entzündungsaktivität der Darmschleimhaut. Calprotectin ist ein zytosolisches Protein, das in neutrophilen Granulozyten vorkommt und bei entzündlichen Veränderungen der Darmmukosa ins Darmlumen freigesetzt wird (Burri et al., 2016). Die Calprotectin-Untersuchung hat sich in Studien als hilfreich für die Prognose der Mukosaheilung erwiesen (De Vos et al., 2012; Guidi et al., 2014) und wird häufig bei der CU zur Nachsorge und Therapiekontrolle bestimmt (siehe Tab. 1), da erhöhte Calprotectin-Konzentrationen frühzeitig (noch vor der Symptomentwicklung) einen Rückfall vorhersagen können (Lewis, 2011). Fäkales Calprotectin korreliert mit endoskopischen CU-Scores (Schoepfer et al., 2013; Theede et al., 2015) und zeigt eine diagnostische Überlegenheit im Vergleich zu den systemischen Blutparametern wie CRP oder BSG (Schoepfer et al., 2013).

## Videoendoskopie

Zur Dokumentation der Krankheitsausdehnung sowie des Mayo-Endoskopie-Scores wurde eine Koloskopie vor Beginn der Ustekinumab-Therapie sowie nach 40-50 Wochen durchgeführt. Zur Klassifizierung des Befallmusters und der Gewebeprobenentnahmen für die Histologie wurde eine komplette Koloskopie mit Intubation des terminalen Ileums durchgeführt. Im Vorfeld der Untersuchung wurden die Patienten in einem ärztlichen Gespräch über technische und praktische Durchführung und Risiken der Koloskopie aufgeklärt. Ebenso fand eine Aufklärung zur optimalen Untersuchungsvorbereitung statt (über die Anwendung der praxisüblichen Laxantien zur Förderung der Darmentleerung).

## Montreal-Klassifikation

Ein etabliertes Instrument zur Bewertung der Entzündungsausbreitung im Darm ist die Montreal-Klassifikation (Satsangi et al., 2006). Die genaue Lokalisation der Entzündung

Klinisches Symptom		Punktezahl
Diarrhoe (Zahl der Stühle pro Tag)	0-2	0
	3-4	1
	5-6	2
	7-9	3
	10	4
Nächtliche Durchfälle	Nein	0
	Ja	1
Sichtbares Blut im Stuhl (% der Durchfälle)	0	0
	< 50%	1
	≥ 50%	2
	100%	3
Stuhlinkontinenz	Nein	0
	Ja	1
Abdominelle Schmerzen/Krämpfe	Keine	0
	Mild	1
	Moderat	2
	Schwer	3
Allgemeinbefinden	Perfekt	0
	Sehr gut	1
	Gut	2
	Durchschnittlich	3
	Schlecht	4
	Sehr schlecht	5
Abdominelle Druckempfindlichkeit	Keine	0
	Lokalisiert oder mild	1
	Diffus, mild oder moderat	2
	Stark	3
Medikamentöse Durchfalltherapie	Nein	0
	Ja	1

Tabelle 2: Colitis Activity Index (CAI) nach Lichtiger (Lichtiger et al., 1994).

Reproduziert mit Genehmigung von (Lichtiger et al., 1994, S. 1842), *Copyright © Massachusetts Medical Society*.

Einteilung	Manifestation	Beschreibung
<b>E1</b>	Ulzerative Proktitis	Entzündungsausdehnung im Rektum (distal des rekto-sigmoidalen Übergangs)
<b>E2</b>	Linksseitencolitis (distale Colitis)	Befall bis zur linken Flexur
<b>E3</b>	Ausgedehnte Colitis (Pankolitis)	Ausdehnung der Erkrankung über die linke Flexur hinaus

Tabelle 3: Montreal-Klassifikation (Satsangi et al., 2006)

Tabelle aus (Satsangi et al., 2006, S. 750). Reproduziert mit Genehmigung von *BMJ Publishing Group Ltd., Copyright 2006 © Gut.*

liefert wichtige Hinweise für die Therapiewahl, die Krankheitsprognose und das Operationsrisiko. In Abhängigkeit von der Befallsausdehnung wird die CU gemäß der Montreal-Klassifikation in eine Proktitis (E1, limitiert auf das Rektum, distal des rekto-sigmoidalen Übergangs), Linksseitencolitis (E2, Befall bis zur linken Flexur) oder Pankolitis (E3, Ausdehnung über die linke Flexur hinaus bis zur Pankolitis) eingeteilt (siehe Tab. 3).

## Mayo-Endoskopie-Score

Der Mayo-Endoskopie-Score wurde zur Beurteilung des makroskopischen Endoskopiebildes der Darmschleimhaut entwickelt und ist der am häufigsten verwendete endoskopische Index in der klinischen Routinepraxis sowie in klinischen Studien (J. Shah et al., 2020). Das Therapieziel bei der CU ist nicht nur eine symptomatische Verbesserung, sondern eine Schleimhautheilung bis zu histologischer Remission (J. Shah et al., 2020). Diese ist mit einem verringerten Risiko für einen Krankheitsrückfall und einer krankheitsbedingten Morbidität verbunden (Ardizzone et al., 2011; Frøslie et al., 2007). Die Schleimhautheilung ist definiert als das Fehlen von Erythemen, Erosionen und Ulzerationen in allen endoskopisch einsehbaren Dickdarmsegmenten. Der Mayo-Endoskopie-Score (siehe Tab. 4) beschreibt verschiedene Aspekte der Darmschleimhaut wie Erytheme, Gefäßmuster, Blutungsneigung, Erosionen und Ulzerationen. In der vorliegenden Studie wurden Endoskopie-Ergebnisse vor Beginn der Ustekinumab-Therapie sowie ein Jahr danach dokumentiert.

## Nebenwirkungen

Dokumentiert wurde welche Nebenwirkungen unter der Ustekinumab-Medikation (Mammakarzinom, Otitis media, Amotio retinae, Vorhofflimmern, Hörverlust, Pharyngitis, rektales Adenom) neu aufgetreten waren.

### 3.3 Statistische Verfahren

Im Rahmen unserer Studie wurden die Patientendaten nach einem einjährigen Follow-up retrospektiv erfasst. Die Sammlung und Auswertung dieser Daten erfolgten in Microsoft Excel.

Kategoriale Variablen wurden in Absolutwerten und Prozentzahlen angegeben, numerische Daten über Mittelwerte und Mediane. Weitere für die vorliegende Arbeit verwendete Programme waren Microsoft Excel und Microsoft Word. Eine statistische Datenauswertung fand aufgrund der geringen Anzahl der Studienteilnehmer nicht statt.



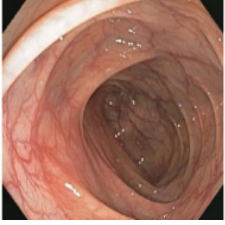

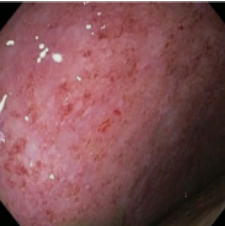

Beurteilung	Beschreibung	Punktwert
Normalbefund 	Normaler Aspekt	0
Milde Erkrankung 	Mukosa gerötet, verminderte Gefäßzeichnung, nur leicht verminderte Belastbarkeit (geringe Blutungsneigung)	1
Moderate Erkrankung 	Mukosa stark gerötet, Gefäßzeichnung vollständig aufgehoben, deutlich verminderte Belastbarkeit (deutliche Blutungsneigung), Blutungsneigung	2
Schwere Erkrankung 	Ulzerationen, Spontanblutungen	3

Tabelle 4: Endoskopischer Mayo-Score

Abbildungen aus (Hamilton, 2012, S. 3). Copyright © 2012 Matthew J. Hamilton, lizenziert unter Creative Commons CC BY.

# Kapitel 4

## Ergebnisse

### 4.1 Studienablauf

In der vorliegenden Studie erhielten 19 erwachsene Patienten mit CU Ustekinumab, da ihre vorangegangene Langzeitmedikation entweder zu keinem angemessenen klinischen Ansprechen ( $n = 16$ ) oder zu schweren Nebenwirkungen geführt hatte ( $n = 3$ ). Die erste Induktionsdosis betrug 6 mg/kg KG Ustekinumab i.v., danach wurde die Therapie in der Dosis von jeweils 90 mg Ustekinumab s.c. fortgesetzt. Bei fünf Patienten wurde die Therapie aufgrund eines refraktären Krankheitsverlaufs oder der Entwicklung von Nebenwirkungen abgebrochen. 14 von 19 Studienteilnehmer erhielten Ustekinumab über 1 Jahr (siehe Abb. 8).

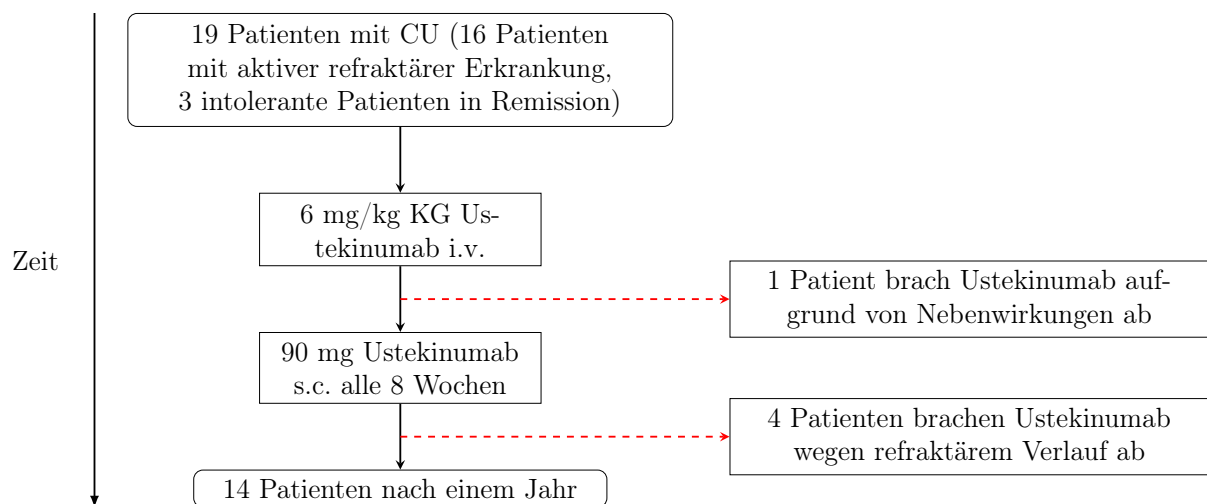


Abbildung 8: Studiendesign nach (Ochsenkühn et al., 2020)

Flussdiagramm der 19 in die Beobachtungsstudie einbezogenen Patienten mit CU. intravenös (i.v.); subkutan (s.c.); Körpergewicht (KG)

Abbildung aus (Ochsenkühn et al., 2020, S. 93). Reproduziert mit Genehmigung von *John Wiley and Sons, Inc.*, Copyright © 2020 The Authors.

## 4.2 Charakteristika des Patientenkollektivs zu Beginn der Studie

In unserer Beobachtungsstudie nahmen 19 erwachsene Patienten mit mittelschwerer oder schwerer CU teil. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten waren refraktär oder intolerant gegenüber folgenden Arzneimitteln: Azathioprin, Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper (Infliximab, Golimumab, Adalimumab), Vedolizumab, Ciclosporin und Steroide. 8 von 19 Patienten hatten bereits auf eine Kombinationstherapie aus zwei verschiedenen Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern (Infliximab und zusätzlich entweder Golimumab oder Adalimumab) nicht angesprochen. Ein Viertel der Patienten hatte im Vorfeld auch Ciclosporin i.v. erhalten und war dagegen refraktär. 9 von 19 Patienten hatten eine Steroidtherapie zu Beginn der Ustekinumab-Therapie (siehe Tab. 5). Acht der 19 Patienten waren weiblich, elf Patienten männlich. Das mediane Alter im Patientenkollektiv betrug 46 Jahre. Der jüngste Patient war 25 Jahre, der älteste 81 Jahre alt. Die Altersgruppen 25-40 Jahre, 41-60 Jahre und > 60 Jahre waren annähernd gleich besetzt (siehe Abb. 9).

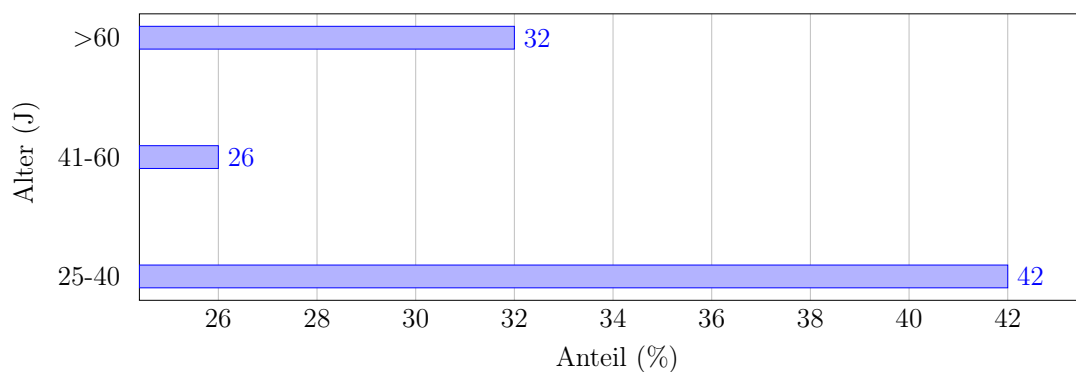


Abbildung 9: Altersverteilung zu Beginn der Ustekinumab-Therapie.

Die mediane Krankheitsdauer betrug 5 Jahre (Bereich: 2-15 Jahre). Sechs von 19 Patienten erhielten unmittelbar vor Beginn der Ustekinumab-Therapie eine Vedolizumab-Monotherapie, vier Patienten Vedolizumab plus Golimumab, drei Patienten Vedolizumab plus Azathioprin und zwei Patienten Vedolizumab plus Ciclosporin (siehe Abb. 10). Drei Patienten wurden mit Infliximab therapiert und ein Patient mit Azathioprin. Zum Zeitpunkt des Beginns der Ustekinumab-Therapie wurden knapp die Hälfte der Patienten (9 von 19 Patienten) zusätzlich mit Glukokortikoiden therapiert.

Das Befallsmuster wurde anhand des Endoskopiebefunds eruiert. Die Ausdehnung der Darmentzündung wurde mittels der Montreal-Klassifikation erfasst. Acht Patienten (42%) wiesen eine Entzündungsausdehnung vom Rektum bis zur linken Flexur auf (Montreal-Score E2), elf Patienten (58%) zeigten einen Befall im gesamten Kolon (Pancolitis E3).

Geschlecht (weiblich/männlich)	8 (42%) / 11 (58%)	
Alter (Median (Bereich))	46 (25-81) Jahre	
Mittlere Zeit ab Erstdiagnose	5,3 Jahre	
Krankheitsdauer (Median (Bereich))	5 (2-15) Jahre	
Refraktär oder intolerant gegenüber Arzneimitteln: Thiopurine, Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper (Infliximab, Golimumab, Adalimumab), Anti-Integrin-Antikörper (Vedolizumab)	19/19 (100%)	
Medikation zu Beginn der Ustekinumab-Therapie	Vedolizumab	6/19 (31%)
	Vedolizumab + Golimumab	4/19 (21%)
	Vedolizumab + Azathioprin	3/19 (16%)
	Vedolizumab + Ciclosporin	2/19 (11%)
	Infliximab	3/19 (16%)
	Azathioprin	1/19 (5%)
Steroidtherapie zu Beginn der Ustekinumab-Therapie	9/19 (47%)	
Refraktär gegen Infliximab und entweder Golimumab oder Adalimumab	8/19 (42%)	
Refraktär gegen i.v. Ciclosporin	5/19 (26%)	
CAI-Werte	CAI > 3 (Patienten mit aktiver Erkrankung), Median 8,5 (Bereich 4-12),	16/19 (84%)
	CAI < 4 Punkte (Patienten in Remission)	3/19 (16%)
	Median (Bereich)	8,5 (4-12) Punkte
	Mittelwert	7,9 Punkte
Ausdehnung der Entzündung (Montreal-Score)	Pancolitis oder proximal der linken Flexur (E3)	11/19 (58%)
	Rektum bis linke Flexur (E2)	8/19 (42%)
	Nur Rektum	0/19 (0%)
Mayo-Subscore zu Studienbeginn (Median (Bereich))	2 (1-3)	

Tabelle 5: Ausgangsmerkmale der Patienten (Ochsenkühn et al., 2020).

Tabelle aus (Ochsenkühn et al., 2020, S. 94). Reproduziert mit Genehmigung von *John Wiley and Sons, Inc.*, Copyright © 2020 The Authors.

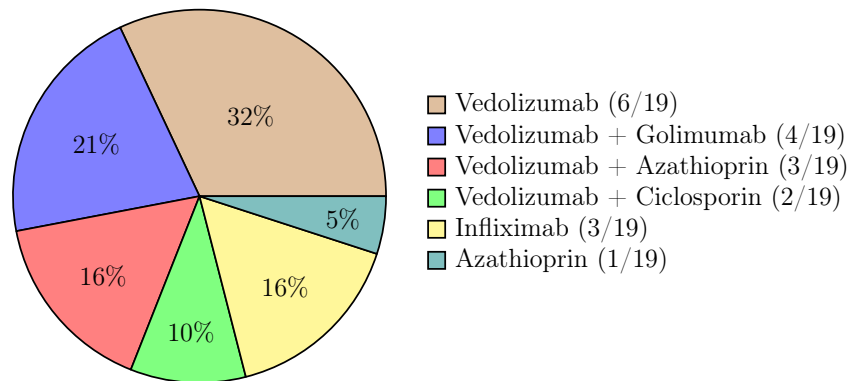


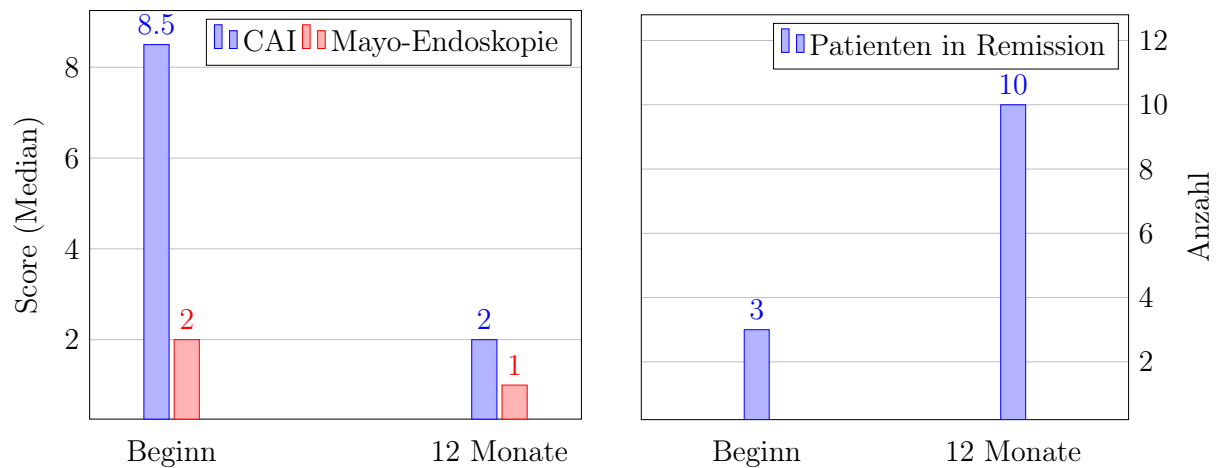
Abbildung 10: Immunmodulierende Medikation unmittelbar vor der Ustekinumab-Therapie

### 4.3 Entwicklung des CAI und des Mayo-Endoskopie-Scores unter der Ustekinumab-Therapie

Die klinischen Parameter des CAI und des Mayo-Endoskopie-Scores wurden zu Beginn und unter der Ustekinumab-Therapie im Verlauf von 12 Monaten erfasst und miteinander verglichen. Bei den 19 Patienten, die in die Beobachtungsstudie eingeschlossen wurden, fiel der CAI-Medianwert von 8,5 Punkten (Bereich 1-12) zu Beginn der Ustekinumab-Therapie auf 2,0 Punkte (Bereich 0-5,5) nach einem Jahr (siehe Abb. 11a). Im gleichen Zeitraum sank der Mayo-Endoskopie-Score im Median von 2 Punkten (Bereich 1-3, Mittelwert 2,3 Punkte) auf 1 Punkt (Bereich 1-3, Mittelwert 1,4 Punkte) (siehe Abb. 11a). Unter Einbezug der fünf Patienten, die die Ustekinumab-Therapie abgebrochen hatten, wurde bei 10 der 19 Patienten (53%) eine klinische Remission (CAI  $\leq$  3 Punkte) nach 12 Monaten erreicht (siehe Abb. 11b).

### 4.4 Therapieabbruch

In der vorliegenden Studie wurden 19 CU-Patienten mit einer Ustekinumab-Therapie behandelt (6 mg/kg KG als 1. Gabe i.v., danach jeweils 90 mg Ustekinumab (UST) als s.c. Injektionen alle 8 Wochen (q8w)). Mit Beginn der Ustekinumab-Therapie wurden alle anderen Erhaltungsmedikamente (Azathioprin, Ciclosporin, Golimumab, Infliximab bzw. Vedolizumab) bis auf die Glukokortikoide abgesetzt. Bei allen Patienten wurde dann versucht, die Steroide auszuschleichen. Bei einem Patienten wurde die Therapie bereits nach 4 Wochen Ustekinumab-Erstdosis abgebrochen (aufgrund von Schläfrigkeit), bei 4 Patienten aufgrund einer refraktären Erkrankung. Der Therapieabbruch fand bei jeweils einem Patienten nach 3 und 6 Monaten und bei 2 Patienten nach 9 Monaten statt (siehe Abb. 12). Von den 5 Patienten, die die Ustekinumab-Therapie abbrachen, wurden zwei kolektomiert.



(a) Entwicklung des CAI und des Mayo-Endoskopie-Scores nach einem Jahr Ustekinumab-Therapie

(b) Anzahl der Patienten in Remission zu Beginn und nach einem Jahr Ustekinumab-Therapie

Abbildung 11: Entwicklung des CAI bzw. Mayo-Endoskopie-Scores und Anzahl der Patienten in Remission zu Beginn und nach einem Jahr Ustekinumab-Therapie

## 4.5 Auftreten von Nebenwirkungen

14 von 19 Patienten setzten die Ustekinumab-Therapie bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes fort. In dieser Zeit wurden keine allergischen Reaktionen oder Komplikationen beobachtet. Bei einer Studienteilnehmerin wurde ein Mammakarzinom unmittelbar nach der ersten Ustekinumab-Induktionsdosis diagnostiziert. Sie erhielt eine Mastektomie, eine adjuvante Chemotherapie und wollte die Ustekinumab-Medikation aufgrund der guten Wirksamkeit fortsetzen. Bei einer anderen Patientin wurde bei der letzten Koloskopie ein neu aufgetretenes rektales Adenom diagnostiziert und entfernt. Eine weitere Teilnehmerin entwickelte nach 6 Monaten eine Otitis media, die erfolgreich mit einem Antibiotikum behandelt wurde. Eine Patientin entwickelte nach 9 Monaten Ustekinumab-Therapie eine selbstlimitierende Pharyngitis. Bei einem männlichen Studienteilnehmer kam es zu einem akuten sensorineuralen Hörverlust, der mit Glukokortikoiden erfolgreich behandelt wurde. Bei einem anderen Patienten wurde nach 6 Monaten ein Vorhofflimmern diagnostiziert. Bei einem Patienten trat nach 6 Monaten eine Amotio retinae auf, die mit einem Laser erfolgreich behandelt werden konnte. Alle Patienten setzten trotz der auftretenden Nebenwirkungen die Ustekinumab-Therapie fort (siehe Tab. 6).

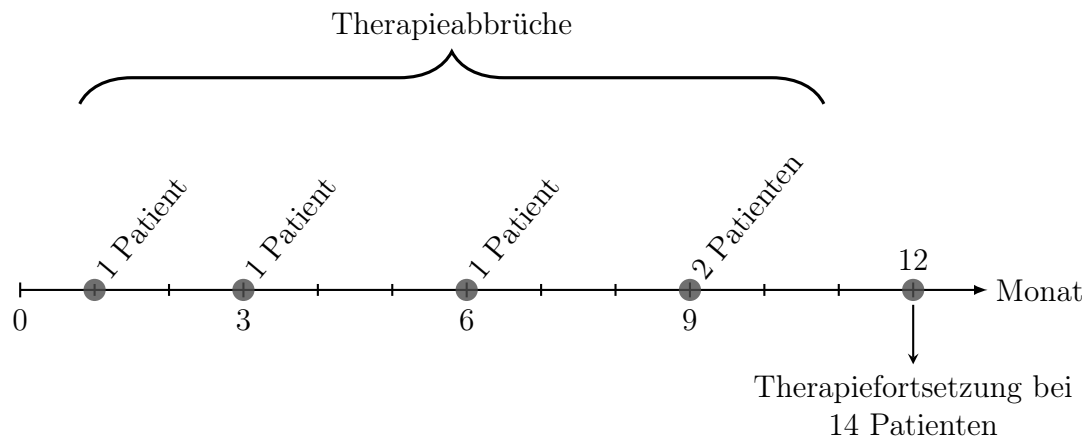


Abbildung 12: Zeitpunkte des Therapieabbruchs im Studienverlauf

## 4.6 Entwicklung der klinischen Parameter unter der Ustekinumab-Therapie

### Colitis Activity Index (CAI)

Einen klaren Abfall unter Ustekinumab zeigte der CAI. Bei den Studienteilnehmern fiel der mediane CAI von 8,5 Punkten (Bereich 1-12) zu Beginn der Ustekinumab-Therapie nach 3 Monaten auf 2,5 Punkte (Bereich 0-5), nach 6 Monaten auf 2,5 Punkte (Bereich 0-6), nach 9 Monaten auf 1,8 Punkte (Bereich 0-5) und nach 12 Monaten auf 2,0 Punkte (Bereich 0-5) (siehe Abb. 13a und 13b).

### Fäkales Calprotectin

Auch das fäkale Calprotectin änderte sich unter der Ustekinumab-Therapie deutlich. Die Medianwerte sanken von 428  $\mu\text{g/g}$  (Bereich 165-6000) zu Beginn der Studie auf 236  $\mu\text{g/g}$  (Bereich 97-6000) nach 3 Monaten, auf 316  $\mu\text{g/g}$  (Bereich 84-3161) nach 6 Monaten, auf 260  $\mu\text{g/g}$  (Bereich 63-1596) nach 9 Monaten und auf 244  $\mu\text{g/g}$  (Bereich 28-1443) nach 12 Monaten (siehe Abb. 14).

Bei den zehn Patienten, die sich nach einem Jahr in klinischer Remission befanden, betrug der mediane Calprotectin-Wert zu Beginn der Studie 516  $\mu\text{g/g}$  (Mittelwert 1645  $\mu\text{g/g}$ ; Bereich 30-6000). Im Verlauf der Ustekinumab-Therapie fiel der Wert auf 186  $\mu\text{g/g}$  (Mittelwert 242  $\mu\text{g/g}$ ; 28-810) ab.

### Mayo-Endoskopie-Score

Die 14 Patienten, die die Ustekinumab-Therapie bis zum Ende der Beobachtungsdauer fortsetzten, erhielten nach 12 Monaten eine totale Koloskopie. Bei diesen Patienten fielen die Mayo-Endoskopie-Score-Werte von 2 Punkten (Bereich 1-3, Mittelwert 2,3) zu Beginn

#### 4.6 Entwicklung der klinischen Parameter unter der Ustekinumab-Therapie 43

Patientenzahl	Art der Nebenwirkungen	Nebenwirkungszeitpunkt nach Start	Weiterführen UST
1 Patient	Schläfrigkeit	4 Wochen	nein
1 Patient	Mammakarzinom	4 Wochen	ja
1 Patient	Otitis media	6 Monate	ja
1 Patient	Amotio retinae	6 Monate	ja
1 Patient	Vorhofflimmern	6 Monate	ja
1 Patient	Hörverlust	7 Monate	ja
1 Patient	Pharyngitis	9 Monate	ja
1 Patient	Rektales Adenom	12 Monate	ja

Tabelle 6: Beobachtete klinische Ereignisse/Nebenwirkungen unter der Ustekinumab-Therapie

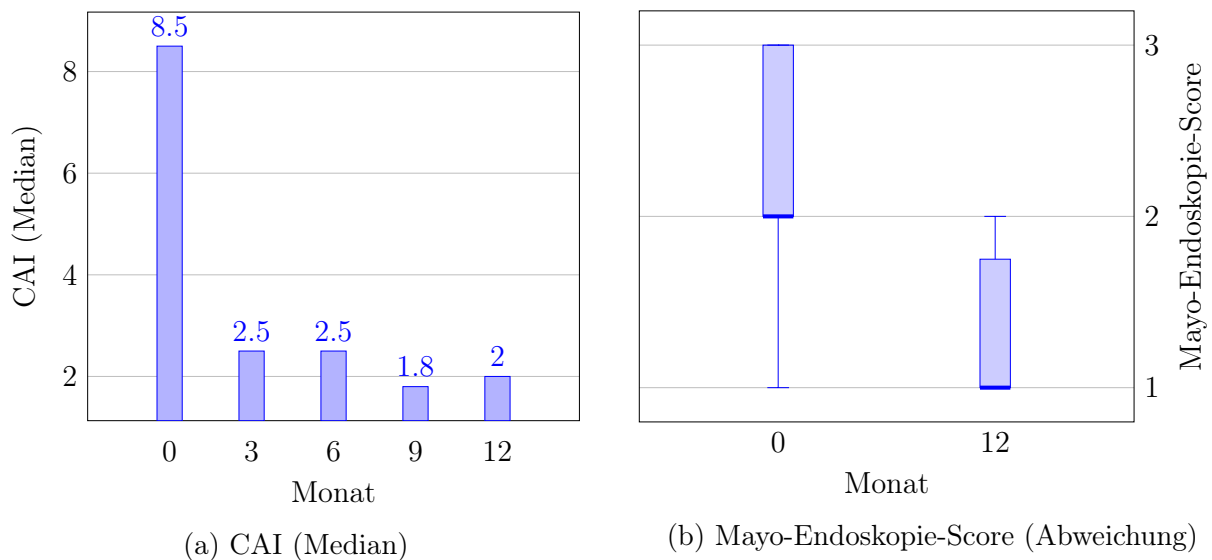


Abbildung 13: Entwicklung des Colitis Activity Index (CAI) und des Mayo-Endoskopie-Scores (Ochsenkühn et al., 2020) unter der Ustekinumab-Therapie. Bei Abb. 13b sind die Ergebnisse der 14 Patienten dargestellt, die die Ustekinumab-Therapie mindestens 1 Jahr fortsetzten - Eigene Darstellung, basierend auf (Ochsenkühn et al., 2020)



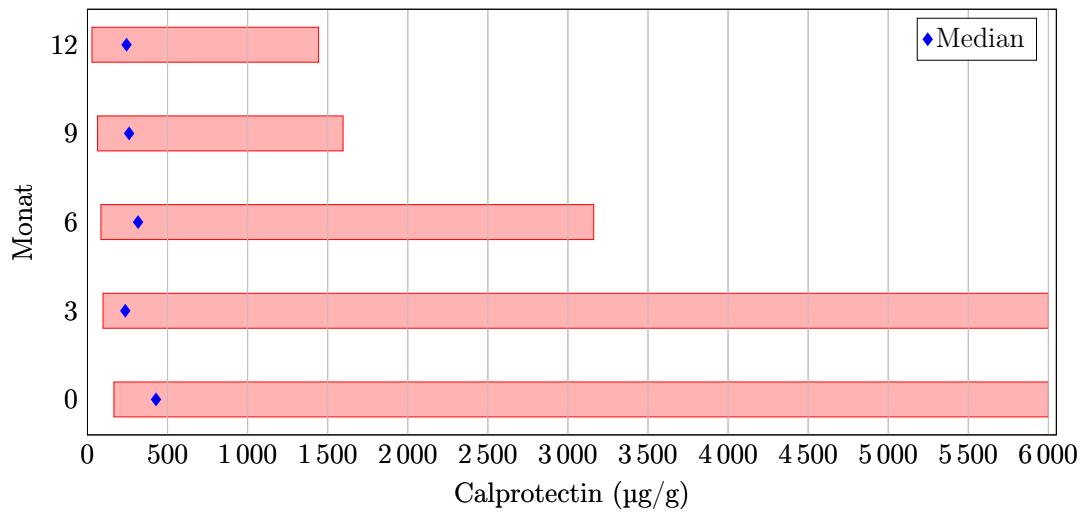


Abbildung 14: Entwicklung des fäkalen Calprotectins unter der Ustekinumab-Therapie. Dargestellt sind die Bereiche und der Median nach 0, 3, 6, 9 und 12 Monaten.

der Ustekinumab-Behandlung auf 1 Punkt (Bereich 1-3, Mittelwert 1,4) nach 12 Monaten (siehe Abb. 13b). 10 von 14 (71%) Patienten, die kontinuierlich mit Ustekinumab behandelt wurden, erreichten nach 12 Monaten einen Mayo-Endoskopie-Wert von 1 Punkt.

## 4.7 Steroid-Einsparung

Zu Beginn der Ustekinumab-Behandlung waren 9 von 19 Patienten mit Steroiden behandelt worden. Bereits nach 3 Monaten waren mit einer Ausnahme alle Patienten, die eine Remission zeigten, steroidfrei.

## 4.8 Remissionsinduktion und Remissionserhaltung

Von den 19 in die Studie eingeschlossenen Patienten befanden sich 16% (3/19) zu Beginn der Beobachtung in Remission. Nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten wurde eine klinische Remission bei 37% (7/19), 58% (11/19), 58% (11/19), 53% (10/19) und 53% (10/19) der Patienten beobachtet.

Drei Patienten befanden sich zu Beginn der Studie bereits in Remission, hatten aber die damals aktuellen Medikamente nicht vertragen. Bei zwei dieser Patienten blieb die Remission unter der Ustekinumab-Therapie bis zu 1 Jahr bestehen. Bei einem Patienten sank der CAI-Wert von 1 Punkt auf 0 Punkte, bei dem anderen von 3 Punkten auf 1 Punkt. Der dritte Patient mit einer Remission zu Beginn der Studie brach die Therapie wegen Schläfrigkeit vorzeitig ab.

Von den 16 Patienten mit einer aktiven CU zu Beginn der Beobachtung befanden sich 4 Patienten nach 1 Monat (25%) in klinischer Remission (CAI < 4). Nach 3, 6, 9 und 12

Monaten erreichten 8 (50% Patienten) von 16 Patienten mit einer aktiven CU eine klinische Remission. Von diesen 8 Patienten erreichten 4 Patienten nach einem Monat eine klinische Remission, 2 Patienten nach 2 Monaten, ein Patient nach 3 Monaten und ein weiterer Patient nach 6 Monaten.

Wenn man die Wirkung von Ustekinumab auf die Induktion der klinischen Remission betrachtet, haben 25% von den 16 Patienten mit einer aktiven CU eine klinische Remission bereits nach der ersten Gabe Ustekinumab erreicht. 50% der Patienten mit initial aktiver CU befanden sich nach 1 Jahr in klinischer Remission.

# Kapitel 5

## Diskussion

Abhängig von Schweregrad und Entzündungsausdehnung erfordert die CU eine individuell angepasste Behandlung. Das therapeutische Ziel ist die Induktion und langfristige Aufrechterhaltung einer Remission (Edwards & Truelove, 1963; Stange et al., 2008). Trotz der großen Auswahl medikamentöser Therapien bleibt eine nebenwirkungsarme und steroidfreie Remissionserhaltung in vielen Fällen eine Herausforderung. Seit 20 Jahren sind Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper die wichtigsten Medikamente zur Behandlung einer mittelschweren und schweren CU. Jedoch sprechen etwa ein Drittel der CU-Patienten auf diese Therapie nicht an (primäre Nonresponder); bei bis zu 40% der primären Responder verlieren die Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper im Krankheitsverlauf ihre therapeutische Wirkung (sekundäre Nonresponder) (Ben-Horin & Chowers, 2011). Außerdem löst eine Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper-Therapie in seltenen Fällen schwere Nebenwirkungen (z.B. paradoxe Autoimmunreaktionen) aus (Ramos-Casals et al., 2010). Seit der Einführung der Biologika kann zwar oft auf eine dauerhafte Steroidmedikation verzichtet werden, jedoch sind die Unverträglichkeiten oder Wirkverluste im Verlauf nicht selten, was zu dem Abbruch dieser Medikation führt. Die Entwicklung neuer Therapieformen bei CED ist daher von großer Bedeutung.

Zum Zeitpunkt 2016 lagen keine Daten zum Einsatz von Ustekinumab bei CU vor, in der Literatur waren weder Zulassungsdaten zur Wirksamkeit einer Ustekinumab-Therapie bei CU noch Beobachtungsdaten im realen Praxisalltag verfügbar. Daher beschlossen wir eine Ustekinumab-Studie bei CU durchzuführen. Ziel unserer Arbeit war es, die klinischen Ergebnisse und Daten zur Effektivität und Sicherheit von Ustekinumab bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer CU unter den Therapiebedingungen in der täglichen Praxis zu bestimmen.

In unsere Studie wurden 19 erwachsene Patienten mit CU eingeschlossen und über einen Zeitraum von 1 Jahr beobachtet. Diese Patienten erhielten zwischen Oktober 2016 und Juni 2018 mindestens eine Ustekinumab-Infusion. Die in die retrospektive Datenanalyse eingeschlossenen Patienten waren gegenüber Steroiden, Thiopurine, Ciclosporin, Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper, Integrin-Antikörper (Vedolizumab) refraktär (16 Patienten) oder intolerant (3 Patienten). Bei 3 Patienten war als einzig mögliche Therapieoption eine Kolektomie empfohlen worden. Allen Patienten wurde Ustekinumab als Off-Label-Behandlung angeboten. In der vorliegenden Arbeit haben wir erstmalig die langfristige Wirksamkeit

von Ustekinumab unter klinischen Alltagsbedingungen untersucht und die Ergebnisse mit Resultaten aus kontrollierten randomisierten Studien verglichen. Dabei wurden folgende wichtige Fragen erörtert:

- Wie viele Therapieabbrüche sind unter Ustekinumab vorgekommen?
- Wie viele der verbliebenen Patienten befanden sich in Remission nach einem Jahr Ustekinumab-Therapie?

Ferner wurden wichtige Parameter wie CAI-Score, fäkales Calprotectin, begleitende Steroidmedikation und Vorkommen von Nebenwirkungen ausgewertet.

Im Verlauf unserer Studie brachen 26% Patienten (5 von 19 Patienten) die Ustekinumab-Therapie aufgrund einer Nebenwirkung oder einer refraktären Erkrankung ab. Der Therapieabbruch bei einem Patienten erfolgte bereits nach 4 Wochen Ustekinumab-Therapie wegen Schläfrigkeit. Bei weiteren 2 Patienten wurde die Therapie jeweils nach 3 und 6 Monaten und bei 2 Patienten nach 9 Monaten Ustekinumab-Behandlung aufgrund fehlender Wirksamkeit abgebrochen.

## 5.1 Wirksamkeit von Ustekinumab

14 von 19 Patienten setzten die bei ihnen erfolgreiche Ustekinumab-Therapie bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes fort. In unserer Beobachtungsstudie zeigte sich Ustekinumab als eine wirksame Behandlungsoption bei therapierefraktären Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU. Bei 50% der Patienten unserer Studie konnte unter Ustekinumab eine Remission erzielt werden. Das verwendete Dosierungsschema entsprach dem der UNITI- und UNIFI-Studien (Feagan et al., 2016; Sands et al., 2019b). Bei den 16 Patienten mit aktiver Erkrankung zu Beginn der Ustekinumab-Therapie setzte die Remission bei acht Patienten nach 3 Monaten ein und blieb im weiteren Verlauf bestehen. Von den drei Patienten, die sich zu Beginn der Ustekinumab-Therapie bereits in Remission befanden, jedoch aufgrund einer Unverträglichkeit eine Medikamentenumstellung benötigten, blieb die Remission unter der Ustekinumab-Therapie bei zwei Patienten im Beobachtungszeitraum erhalten. Die klinische Remission ging einher mit einer Verringerung des medianen Calprotectin-Wertes von 428 µg/g (Bereich 165-6000) zu Beginn der Ustekinumab-Therapie auf 244 µg/g (Bereich 28-1443) nach 12 Monaten sowie mit einem Abfall des medianen Mayo-Endoskopie-Scores von initial 2 Punkten (Bereich 1-3) auf 1 Punkt (Bereich 1-3) nach 12 Monaten. 71% der Patienten (10 von 14 Patienten), die kontinuierlich 12 Monate mit Ustekinumab behandelt wurden, zeigten einen Mayo-Endoskopie-Score von 1 Punkt, was als endoskopische Remission bewertet wird. Bei den 19 Patienten, die in die Beobachtungsstudie eingeschlossen waren, fiel der CAI-Medianwert von 8,5 Punkten (Bereich 1-12) zu Beginn der Ustekinumab-Therapie auf 2,0 Punkte (Bereich 0-5,5) nach einem Jahr. Von den 19 Studienteilnehmern befanden sich 16% (3/19) zu Beginn der Beobachtung in klinischer Remission. Nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten unter der Ustekinumab-Therapie wurde eine klinische Remission entsprechend bei 37% (7/19), 58% (11/19), 58% (11/19), 53% (10/19) und 53% (10/19) der

Patienten beobachtet. Unserer Studie ist es weltweit erstmals gelungen, Ustekinumab als ein wirksames Arzneimittel für die Behandlung einer therapierefraktären und therapieintoleranten CU in täglicher Praxis zu identifizieren. In einem Heilversuch konnten wir zeigen, dass Ustekinumab eine klinische Remission induzieren und aufrechterhalten kann (Ochsenkühn et al., 2020). Inzwischen existieren Studien, die die Effektivität von Ustekinumab bei CU untersucht haben. Die Daten dieser Untersuchungen belegen die Wirksamkeit und Sicherheit der Ustekinumab-Therapie bei CU.

Im Oktober 2020 wurden die Ergebnisse aus der laufenden UNIFI-Langzeitstudie (44-220 Wochen Ustekinumab-Therapie) veröffentlicht (Panaccione et al., 2020). In die Studie wurden 399 Patienten aufgenommen, die auf eine i.v. Ustekinumab-Induktionstherapie angesprochen hatten. Diese Patienten wurden randomisiert einer Erhaltungstherapie zugeweiht. 115 Patienten erhielten Placebo, 141 Patienten 90 mg Ustekinumab s.c. alle 12 Wochen (q12w) und 143 Patienten 90 mg Ustekinumab s.c. alle 8 Wochen (q8w). Die Placebo-Behandlung wurde bei der Entblindung nach Woche 44 abgebrochen. Die klinischen Remissionsraten lagen in Woche 92 bei 64,5% (q12w) bzw. 67,6% (q8w). Deutlich hoch waren auch die Raten einer symptomatischen Remission; 78,7% (q12w) und 83,2% (q8w) der Patienten erreichten in der 92. Woche eine symptomatische Remission; über 95% dieser Patienten waren steroidfrei (Panaccione et al., 2020). Die Remissionsraten dieser Arbeit waren höher als in unserer Beobachtungsstudie.

In der UNIFI-Langzeitverlängerung belegen Abreu et al. (2021) die Wirksamkeit von Ustekinumab bei CU über einen Zeitraum von 3 Jahren. Während der Erhaltungstudie wurden 348 Patienten mit Ustekinumab randomisiert, darunter 174 Biologika-naive Patienten, 161 Patienten, die auf Biologika nicht angesprochen haben und 13 Patienten, die mit Biologika vorbehandelt wurden. Von allen Patienten, die eine Ustekinumab-Therapie erhielten, befanden sich 185 Patienten (55,2%) in Woche 152 in klinischer Remission, 96,4% dieser Patienten waren steroidfrei. Unter Biologika-naiven Patienten befanden sich 115 (66,1%) in Woche 152 in symptomatischer Remission, 97,4% dieser Patienten waren steroidfrei. Bei Patienten, die vorher auf eine Biologikatherapie nicht angesprochen hatten, befanden sich 70 Patienten (43,5%) unter Ustekinumab in Woche 152 in symptomatischer Remission und 94,3% (66/70) dieser Patienten waren steroidfrei (Abreu et al., 2021). Diese Daten sind mit den Ergebnissen unserer Studie vergleichbar.

Auch Amiot et al. (2020) konnten eine gute Ustekinumab-Wirksamkeit unter realen Alltagsbedingungen nachweisen. In einer französischen multizentrischen retrospektiven Praxisstudie (Januar 2019 bis September 2019) wurden 103 CU-Patienten untersucht. 70% der Patienten waren zuvor mit  $\geq 2$  Biologika-Präparaten behandelt worden, 85% hatten Vedolizumab erhalten. Die Mehrzahl der Patienten (90,3%) erhielt eine Induktionsdosis 6 mg/kg KG Ustekinumab i.v., den anderen wurde 90 mg Ustekinumab s.c. verabreicht. Ziel dieser Studie war die Bewertung der kurzfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Ustekinumab. Der primäre Endpunkt war eine steroidfreie klinische Remission in den Wochen 12-16. Alle Patienten erhielten nach der Induktion in Woche 8 eine Dosis von 90 mg Ustekinumab s.c. 55,4% der Patienten zeigten ein klinisches Ansprechen; den primären Endpunkt erreichten 35% der Patienten. Zwei Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab und wurden operiert. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten bei 7,8% der Patienten

ten auf und 3,9% der Patienten entwickelten schwere Nebenwirkungen. In dieser Kohorte mit hochrefraktären CU-Patienten führte Ustekinumab in einem Drittel der Fälle in den Wochen 12-16 zu einer steroidfreien klinischen Remission (Amiot et al., 2020). Vergleicht man diese Daten mit den Ergebnissen unserer Studie, kann man sagen, dass sich in unserer Studie höhere Remissionsraten fanden; Über die Hälfte unserer Patienten mit CU erreichten eine klinische Remission bereits nach 3 Monaten unter der Ustekinumab-Therapie. Bis auf eine Ausnahme waren alle diese Patienten nach 1 Jahr steroidfrei.

Chaparro et al. (2021) konnten ebenfalls eine gute Ustekinumab-Wirksamkeit bei CU bestätigen. Aus dem prospektiv geführten ENEIDA-Register wurden kürzlich die Daten von 95 Patienten mit einer aktiven CU (Mayo-Teilscore > 2) veröffentlicht, die mindestens eine i.v. Ustekinumab-Dosis erhalten hatten. Die klinische Aktivität und die Wirksamkeit von Ustekinumab wurde mittels des Mayo-Teilscores erhoben. In Woche 16 zeigten 53% der Patienten ein Therapieansprechen und 35% der Patienten eine Remission. In Woche 24 bzw. 52 betrug der Anteil der Patienten mit Remission 39% bzw. 33%. Insgesamt 34 Patienten (36%) brachen die Ustekinumab-Behandlung während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31 Wochen ab. Die Wahrscheinlichkeit der Fortsetzung der Ustekinumab-Behandlung betrug in den Wochen 16, 56, und 72 jeweils 87%, 63% und 59%. Die Gründe für das Absetzen der Ustekinumab-Therapie waren ein primäres Versagen (22%), ein Wirkverlust (13%) und ein unerwünschtes Ereignis bei 1 Patienten (1%). Insgesamt drei Patienten zeigten unerwünschte Ereignisse, einer von ihnen hatte eine schwere tödliche SARS-CoV-2-Infektion. 53 Patienten der Studie standen zu Studienbeginn unter Steroiden, davon bei 35 Patienten (66%) Steroide abgesetzt werden konnte (Chaparro et al., 2021). Diese Studie belegt die gute Wirkungsweise und Sicherheit von Ustekinumab, die mit Ergebnissen unserer Studie übereinstimmen. Analog zu unserer Arbeit behielten über 60% der Patienten dieser Studie die Ustekinumab-Therapie nach 12 Monaten bei, was darauf hindeutet, dass diese Therapie auch langfristige Vorteile bringt. In unserer Arbeit waren Remissionsraten noch höher, bereits nach 4 Wochen erreichten 37% der Patienten eine klinische Remission, nach 12 Monaten lagen Remissionsraten bei 53%. Auch die Raten der steroidfreien Remission waren in unsere Studie deutlich höher; mit einer Ausnahme waren alle Patienten bereits nach 3 Monaten steroidfrei, obwohl 9 von 19 Patienten zu Beginn der Ustekinumab-Behandlung mit Steroiden behandelt worden waren. Die Abbruchrate unserer Studie (26%) war niedriger im Vergleich zu der Arbeit von Chaparro et al. (2021) (36%). Zusammenfassend belegte diese Studie die langfristige Wirksamkeit von Ustekinumab in der täglichen Praxis, auch in hochrefraktären Kohorten. Die Sicherheit entsprach dem bekannten Profil von Ustekinumab (Chaparro et al., 2021).

Eine effektive Ustekinumab-Wirkungsweise zeigten Thomas et al. (2021) auch bei immunvermittelter Colitis. In einer kürzlich publizierten Arbeit wurden onkologische Patienten, die unter Checkpoint-Inhibitoren eine Kolitis entwickelten und nicht auf Steroide, Vedolizumab oder Infliximab ansprachen, mit Ustekinumab erfolgreich behandelt. Deren Analyse zeigte, dass eine IL-12/23-Hemmung als Therapieziel und als eine Alternative zur langfristigen Steroidabhängigkeit bei Behandlung von immunvermittelter Colitis sein kann (Thomas et al., 2021).

Auch in einer pädiatrischen Kohorte belegten Dhaliwal et al. (2021) eine gute Usteki-

numab-Wirksamkeit bei therapierefraktärer CU. An 6 Zentren zwischen Januar 2018 und November 2019 erhielten 25 Kinder (medianes Alter 14,8 Jahre) Ustekinumab in medianer Dosis 6,4 mg/kg KG. Bei allen Patienten war eine vorangegangene Influximab-Therapie fehlgeschlagen und bei 12 Kindern (48%) auch Vedolizumab. Auf Intent-to-Treat-Basis erreichten 44% der Patienten den primären Endpunkt (steroidfreie Remission) in Woche 52. 7 von 11 Patienten, die eine Remission erreichten, erfüllten die Kriterien für eine endoskopische Remission. 5 Patienten brachen die Ustekinumab-Therapie ab. Diese Ergebnisse decken sich mit den Beobachtungen unserer Studie, wobei die Remissionsraten unserer Studie höher waren. Bemerkenswert war die Tatsache, dass keine unerwünschten Ereignisse mit der Ustekinumab-Therapie in pädiatrischer Kohorte in Verbindung gebracht werden konnten (Dhaliwal et al., 2021). In unserer Studie entwickelten 8 von 19 Patienten (42%) eine Nebenwirkung. Diese Daten könnten auf eine bessere Verträglichkeit der Ustekinumab-Therapie bei Kindern hindeuten.

## 5.2 Steroid-Einsparung

Zu Beginn der Ustekinumab-Therapie befanden sich 9 von 19 der beobachteten Patienten unter Steroidtherapie. Die zehn Patienten unserer Studie, die eine Remission erreicht haben, waren bis auf eine Ausnahme nach 3, 6, 9 und 12 Monaten frei von Steroiden. Neben der Induktion einer klinischen Remission war unter Ustekinumab auch eine Steroid-Reduktion möglich. Steroid-Freiheit ist ein wichtiger Therapieeffekt, da eine langfristige Steroid-Therapie mit Komplikationen und schweren Krankheitsverläufen assoziiert ist. Bei einer Glukokortikoid-Therapie sind zahlreiche unerwünschte Ereignisse zu erwarten, die mit der Therapiedauer zunehmen. Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen Gewichtszunahme, Cushing-Syndrom, Diabetes mellitus, opportunistische Infektionen, Osteoporose, Hypertonie, okuläre Nebenwirkungen (Glaukom und Katarakt) sowie psychische und neurologische Störungen (Curkovic et al., 2013). Der Steroid-einsparende Effekt der Ustekinumab-Therapie erhöhte somit in der vorliegenden Studie den therapeutischen Nutzen der Behandlung, da die unerwünschten Ereignisse einer Steroid-Therapie vermieden werden konnten.

## 5.3 Vergleich mit den Ergebnissen der UNIFI-Studie

Trotz der geringen Studiengröße von 19 Patienten und eines nicht validierten Bewertungssystems waren die Ergebnisse der vorliegenden Analyse eindeutig. Mehr als 50% der therapierefraktären bzw. -intoleranten CU-Patienten unserer Studie erreichten eine klinische und endoskopische Remission nach 1 Jahr Ustekinumab-Therapie. Damit sind die vorliegenden Ergebnisse mit den Ergebnissen der UNIFI-Zulassungsstudie von Sands et al. (2019b) vergleichbar. Beginnend zunächst mit der UNIFI-Induktionsstudie (UNIFI-I) erhielten insgesamt 961 Patienten mit mittelschwerer und schwerer CU (Mayo-Endoskopie-Score > 2) eine einmalige i.v. Gabe Ustekinumab entweder in Dosis 130 mg, dosisadaptiert 6 mg/kg KG oder Placebo. Eine klinische Remission erreichten etwa 16% der Patienten

in der Ustekinumab-Gruppe und 5% der Patienten in der Placebo-Gruppe. In unserer Studie waren die Remissionsraten nach Induktionsdosis deutlich höher, 37% der Patienten erreichten eine klinische Remission bereits nach der ersten Ustekinumab-Gabe. Wie bereits beschrieben, waren die klinischen Remissionsraten in der UNIFI-Erhaltungsstudie (UNIFI-M) in Woche 44 unter der Ustekinumab-Therapie signifikant höher (ca. 40%) als in der Placebo-Gruppe (24,0%). Eine steroidfreie Remission erreichten ca. 40% der CU-Patienten in Woche 44 und lediglich 23,4% der Patienten in der Placebogruppe. Bei diesen Werten ist jedoch zu berücksichtigen, dass in die UNIFI-Erhaltungsstudie nur Responder aus der UNIFI-Induktionsstudie aufgenommen wurden (Sands et al., 2019b). Damit liegt der Prozentsatz der Patienten, die eine Ustekinumab-Therapie begannen und in Woche 44 eine klinische Remission erreichten, vermutlich niedriger. Zudem waren etwa 32% der CU-Patienten in der UNIFI-Studie gegenüber Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper-Präparaten und Vedolizumab refraktär oder intolerant (Sands et al., 2019b). Etwa 50% der CU-Patienten im q8w-Arm der UNIFI-Erhaltungsstudie zeigten in Woche 44 eine endoskopische Remission (endoskopischer Mayo-Subscore 0-1). Dieses Ergebnis ist mit den vorliegenden Befunden vergleichbar. Darüber hinaus präsentierten in Woche 44 ca. 40% der beobachteten Patienten der UNIFI-Erhaltungsstudie eine steroidfreie Remission. In unserer Arbeit konnten alle Studienteilnehmer bis auf einen Patienten eine steroidfreie Remission unter Ustekinumab erreichen. Diese steroidfreie Remissionsrate ist deutlich höher als die Raten in den klinischen Zulassungsstudien.

Zusammenfassend konnten im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit höhere Remissionsraten gezeigt werden als in den Zulassungsstudien.

## 5.4 Stärken und Schwächen dieser Studie

Die Stärke dieser Arbeit liegt in der Tatsache, dass die Wirksamkeit der Ustekinumab-Therapie bei therapierefraktärer CU in der täglichen Praxis erstmals aufgezeigt wurde. Eine mögliche Schwäche bei der Interpretation der Befunde ist in der geringen Patientenzahl zu sehen. Es handelte sich um eine retrospektive Datenanalyse mit einer geringen Anzahl von Teilnehmern (19 Patienten). Bei einer retrospektiven Datenauswertung kommt es möglicherweise zu Verzerrungen, die wir aber in der Datenanalyse durch eine sorgfältige Auswertung verringern wollten. Das offene, nicht verblindete Studiendesign ist anfällig für Bias. Die Tatsache allerdings, dass bei 10 Patienten, die nach einem Jahr Ustekinumab-Therapie in Remission waren, der Calprotectinwert von einem Mittelwert von 1645  $\mu\text{g/g}$  auf einen Mittelwert von 242  $\mu\text{g/g}$  gesunken war und 10 der 14 Patienten einen Mayo-Endoskopie-Score von 1 nach 12 Monaten Ustekinumab-Therapie aufzeigten, bestätigt unsere Beobachtung. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass 9 von 10 Patienten, die eine Remission erreichten und frei von Steroiden nach 3, 6 und 12 Monaten waren, obwohl alle neun Patienten mit Steroiden angefangen hatten, verdeutlichen den guten Effekt der Ustekinumab-Therapie. Ein möglicher Bias bezüglich der Patientenauswahl kann in der Tatsache gefunden werden, dass zehn Patienten, die sich am Ende der Stu-



die in Remission befanden, zu Beginn der Ustekinumab-Therapie noch unter dem Einfluss von Vedolizumab standen (15 von 19 Patienten erhielten Vedolizumab als letztes Medikament vor der Ustekinumab-Therapie). Die selektive Hemmung der Lymphozyten-Invasion in die Darmschleimhaut durch Vedolizumab reicht möglicherweise für eine Entzündungshemmung in der Schleimhaut nicht aus. Laut einer Studiengruppe aus Erlangen weisen Vedolizumab-refraktäre CED-Patienten genetische Signaturen auf, die durch eine erhöhte Expression von Genen gekennzeichnet sind, die Schleimhautentzündungen auslösen (Rath et al., 2018). Bei Vedolizumab-refraktären Patienten findet sich eine starke Aktivierung von TNF-abhängigen Signalwegen, was darauf hindeutet, dass eine Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper-Therapie eine effektive therapeutische Option in diesem Patientenkollektiv sein könnte. Unter den Vedolizumab-refraktären CU-Patienten signifikant stärker exprimierten Genen gehörten auch solche, die an einer verstärkten Produktion des p40-haltigen Zytokins IL-23 beteiligt sind (Rath et al., 2018). Daher könnte die IL-23-Blockade mit Ustekinumab bei unseren Patienten besonders wichtig gewesen sein, um die Aktivierung von Immunzellen und die Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen wie IL-17, IL-17F, IL-6 und TNF zu unterdrücken (Neurath, 2019a).

## 5.5 Sicherheit der Ustekinumab-Therapie

Der IL-12- und IL-23-Antagonist Ustekinumab greift in die Regulation des Immunsystems ein. Hieraus ergeben sich theoretische Bedenken hinsichtlich der Sicherheit einer Ustekinumab-Therapie. In der vorliegenden Studie wurde bei einer Patientin ein Mammakarzinom und bei einem Patienten ein rektales Adenom diagnostiziert. Die Diagnose Mammakarzinom wurde unmittelbar nach der Ustekinumab-Induktionsdosis gestellt, eine Kausalität ist damit schwer nachvollziehbar. Weitere unter der Ustekinumab-Behandlung auftretende Komorbiditäten waren eine Otitis media, ein akuter sensorineuraler Hörverlust, ein Vorhofflimmern, eine Amotio retinae und eine Pharyngitis. Trotzdem setzten alle Patienten die Ustekinumab-Therapie fort. Todesfälle, schwerwiegende opportunistische Infektionen oder schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse traten nicht auf. Das gute Sicherheitsprofil der vorliegenden Studie stimmt mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Ustekinumab bei MC-Patienten und den neuesten Sicherheitsdaten aus den CU-Studien überein (Amiot et al., 2020; Chaparro et al., 2021; Sandborn et al., 2012a; Sands et al., 2019b).

Auch in den UNIFI-Studien hat sich die Ustekinumab-Therapie bisher als sicher erwiesen (Sands et al., 2019b). Unter der Induktionstherapie traten Nebenwirkungen bei 41% (130 mg Ustekinumab), 50,6% (6 mg/kg KG Ustekinumab) und 48% (Placebo) und schwere Nebenwirkungen bei 3,7%, 3,4% und 6,9% der Patienten auf. Während der Erhaltungstherapie wurden in Woche 44 Nebenwirkungen bei 69,2% (90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen), 77,3% (90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen) und 78,9% (Placebo) der Patienten beobachtet. Die Raten für schwere Nebenwirkungen betragen 7,6%, 8,5% und 9,7% und für schwere Infektionen 3,5%, 1,7% und 2,3%. Die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war unter Ustekinumab und Placebo vergleichbar. Während der Ustekinumab-Exposition traten zwei Todesfälle (akutes Atemnotsyndrom und Blutung durch Ösopha-

gusvarizen) auf. Sieben Patienten entwickelten Tumoren (jeweils ein Fall von Prostata-, Dickdarm-, Nieren- und Rektumkarzinom sowie 3 Fälle mit Hautkrebs). Bei einem von 319 Patienten wurde unter Placebo ein Ovarialkarzinom diagnostiziert. Bei vier Patienten wurde eine Zytomegalievirus-Kolitis, Legionellen-Pneumonie, ophtalmologische Infektion und eine Herpes-Infektion der Mundschleimhaut festgestellt. Zu den kardiovaskulären Ereignissen gehörten ein Herzstillstand ohne Todesfolge, ein akuter Myokardinfarkt und ein Schlaganfall (Sands et al., 2019b). Aufgrund des fehlenden Risikos für das gehäufte Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen kann eine Ustekinumab-Therapie nach Expertenmeinung auch bei Patienten mit Komorbiditäten eingesetzt werden (Fiorino et al., 2020).

In der UNIFI-Langzeitstudie (Panaccione et al., 2020) (Woche 44-96) betragen die Nebenwirkungen pro 100 Patientenjahre 255,68 in der Ustekinumab-Gruppe vs. 267,93 in der Placebo-Gruppe; für schwere Nebenwirkungen lagen die Raten bei 9,34 vs. 12,69, für Malignome bei 0,93 vs. 1,49 und für schwere Infektionen 2,33 vs. 2,99. Ein Patient mit multiplen Komorbiditäten erlitt einen tödlichen Herzstillstand nach einer Ustekinumab-Dosis.

In einer kürzlich durchgeführten Studie (Davies et al., 2019) mit insgesamt 542 Teilnehmern erwies sich Ustekinumab beim MC für die Remissionserhaltung und Symptomlinderung wirksamer als Placebo. Die Inzidenz der Nebenwirkungen betrug in der Ustekinumab-Gruppe 80% und in der Placebo-Gruppe 84%; die Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen lag bei 11% bzw. 16%. Zu den häufigen Nebenwirkungen gehörten Infektionen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Bauchschmerzen, Arthralgien und Kopfschmerzen. Die Ergebnisse deuten an, dass eine Ustekinumab-Therapie kein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen (z.B. schwere Infektionen, bösartige Neubildungen, Basalzellkarzinome) aufweist (Davies et al., 2019).

In Bezug auf das Malignitätsrisiko unter einer Ustekinumab-Therapie wurden umfangreiche gepoolte Datenanalysen auf Basis der Studien bei Psoriasis durchgeführt, bei der Ustekinumab schon seit 2008 in der EU (EMA, 2008) bzw. 2009 in den USA (Drugs.com, 2009) eingesetzt wird. In einem Beobachtungszeitraum < 5 Jahre zeigte sich kein erhöhtes Malignitätsrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (K. A. Papp et al., 2013). Basierend auf vorläufigen Daten des Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR), einem internationalen prospektiven Register mit 11.900 Psoriasis-Patienten (darunter 3796 mit Ustekinumab-Exposition), wurden bisher keine eindeutigen Sicherheitsbedenken gemeldet (K. Papp et al., 2015). Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass bei einer Psoriasis niedrigere Ustekinumab-Dosen verabreicht werden als bei einer CU. Bislang fehlen die Angaben zur Dosistoxizität von Ustekinumab.

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Studien gibt es laut Daten der Food and Drug Administration und der Eudra Vigilance-Datenbank (Drug Regulating Authorities) der EU Hinweise für ein vermehrtes Auftreten von Malignitäten in Patientenpopulationen, die von 2001-2016 mit Ustekinumab behandelt wurden. Diese Nebenwirkung trat überwiegend bei Patienten mit Psoriasis auf (Florek et al., 2017). Prospektive Langzeitstudien, pharmako-epidemiologische Studien und Register sind erforderlich, um ein eventuell bestehendes Malignitätsrisiko bei der Ustekinumab-Therapie von CU- und MC-Patienten zu

evaluieren. Weitere Analysen sind erforderlich, da CU- und MC-Patienten mit deutlich höheren Ustekinumab-Dosen behandelt werden als Psoriasis-Patienten.

In der Langzeitverlängerung der IM-UNITI-Studie waren Sicherheitsereignisse (pro 100 Patientenjahre) in den Ustekinumab- und Placebo-Gruppen vergleichbar (unerwünschte Ereignisse 389,7 vs. 444,17; schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: 18,97 vs. 19,54; schwere Infektionen: 4,21 vs. 3,97) (Hanauer et al., 2020).

Kürzlich wurde in einer internationalen Studie (Ungaro et al., 2021) der Einfluss von CED-Medikamenten für das Risiko eines schweren Covid-19 Verlaufs analysiert. Bei über 1400 CED-Patienten konnte gezeigt werden, dass eine Thiopurin-Monotherapie bzw. Kombinationstherapie im Vergleich zu den Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern mit einem signifikant erhöhten Risiko für schwere Covid-19 Verläufe bei CED-Patienten assoziiert ist. Anwendung von IL-12/IL-23 -Inhibitoren bzw. Integrinhemmern war nicht mit einem signifikant erhöhten Risiko für komplizierte Verläufe assoziiert (Ungaro et al., 2021).

Insgesamt zeigen die meisten hier aufgeführten Studien ein gutes Sicherheitsprofil der Ustekinumab-Therapie.

## 5.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Trotz der 2019 erfolgten Zulassung der Ustekinumab-Therapie bei mittelschwerer und schwerer CU sind bislang wenig Erfahrungsberichte aus der klinischen Praxis verfügbar. Die positiven Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien und offenen realen Kohorten bezüglich der Wirksamkeit einer Ustekinumab-Therapie unterstützen die Etablierung dieses Biologikums. Bisher wurde eine Ustekinumab-Therapie meist bei Patienten eingesetzt, bei denen konventionelle und Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper-Therapien versagt haben (Kotze et al., 2018). Die Daten zur Verwendung von Ustekinumab als First-Line-Biologikum bei mittelschwerer und schwerer CU wurden bisher nur im Zusammenhang mit Biologikarefraktärer Patienten beschrieben. Bis 2021 lagen weltweit keine Studiendaten vor, die eine Behandlung von CU-Patienten mit Ustekinumab und anderen Biologika-Präparaten direkt verglichen.

Jüngst wurden in einer multizentrischen randomisierten Head-to-Head-Studie (SEAVUE) die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Anti-IL-12/23-Antikörpers Ustekinumab und des Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpers Adalimumab bei insgesamt 386 Biologika-naiven MC-Patienten untersucht und miteinander verglichen (Sands et al., 2021). In Woche 52 erreichten 65% der Patienten mit Ustekinumab und 61% Patienten mit Adalimumab eine klinische Remission. Die wichtigsten sekundären Endpunkte, einschließlich der endoskopischen Remission, waren bei beiden Gruppen ähnlich. Die überwiegende Anzahl der Patienten erreichte eine steroidfreie Remission. Die Sicherheitsergebnisse stimmten mit früheren Erfahrungen für beide Substanzen überein und waren günstiger in der Ustekinumab-Gruppe. Unerwünschte Arzneimittelereignisse traten bei 13% Patienten mit Ustekinumab und bei 16% mit Adalimumab auf. Die Abbruchrate lag in der Ustekinumab-Gruppe bei etwa 6% und 11% in der Adalimumab-Gruppe. Infektionen wurden bei 34% Patienten mit Uste-

kinumab und bei etwa 40% Patienten mit Adalimumab dokumentiert, wobei jeweils 2% der Patienten der beiden Gruppen schwerwiegende Infektionen entwickelten (Fath, 2021; Sands et al., 2021).

Die aktuell verfügbaren Langzeitdaten aus der Dermatologie, Rheumatologie und Gastroenterologie belegen eine gute Verträglichkeit und Sicherheit von Ustekinumab. Bei einer therapieresistenten mittelschweren bis schweren CU hat sich Ustekinumab als wirksame und sichere Behandlungsoption erwiesen. Als Antikörper gegen IL-12 und IL-23 ist Ustekinumab zur Erstlinientherapie bei CU-Patienten gut geeignet, die ein erhöhtes Infektionsrisiko, schwere Komorbiditäten (Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, demyelinisierende Erkrankungen), eine begleitende Psoriasis oder Gelenkbeteiligungen aufweisen. Weiter ist Ustekinumab auch bei Patienten mit psoriasisformen Hautläsionen als Folge einer Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper-Therapie wirksam (Tillack et al., 2014). Interessanterweise wurden unter der Ustekinumab-Therapie bisher keine Fälle mit Tuberkulose-Reaktivierung beschrieben. Die vorliegende Arbeit belegt, dass Ustekinumab auch außerhalb klinischer Studien bei therapierefraktärer oder -intoleranter CU wirksam ist. Jedoch sind weitere Untersuchungen und Beobachtungsstudien erforderlich, um die Langzeitdaten der Ustekinumab-Therapie bei CU im klinischen Alltag zu validieren.

Mit wachsenden klinischen Erfahrungen und Wissen über Immunmechanismen von Ustekinumab können wir die Wahl der Therapie für den einzelnen Patienten verfeinern. Es bleiben noch offene Fragen zur Wirksamkeit von Ustekinumab auf bestimmten Patientenpopulationen, zum Beispiel mit extraintestinalen Manifestationen. Interessant ist auch die Klärung der selektiven Hemmung von IL-23. Der Nutzen der kombinierten Blockade von IL-12 und IL-23 verglichen mit der lediglichen IL-23-Hemmung, was keinen signifikanten Unterschied darstellte, bleibt noch zu bestimmen. Letztere könnte sich als eine selektive Therapieoption erweisen, um die Nebenwirkungen durch die gleichzeitige Blockade von beiden IL-12 und IL-23 zu vermeiden. Es ist von großer Bedeutung, die spezifischen Komponenten der immunologischen Kaskade zu identifizieren, um die therapeutische Wirksamkeit zu maximieren und Nebenwirkungen zu reduzieren. In diesem Sinne schauen wir erwartungsvoll auf die Zulassung der neuen, selektiv gegen IL-23 gerichteten Antikörper Risankizumab und Guselkumab in den nächsten Monaten.

# Kapitel 6

## Zusammenfassung

Trotz des Einsatzes hochpotenter Medikamente bleibt ein Anteil der CU Patienten therapieresistent. Die Entdeckung effektiver Therapiealternativen ist ein bedeutender Gegenstand der Forschung. Das Interesse der vorliegenden Arbeit war die Bewertung der Effektivität, Sicherheit und Verträglichkeit einer Ustekinumab-Therapie bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer CU zu einem Zeitpunkt, als noch keine Daten hierzu vorlagen. Das Personalkollektiv unserer Studie bestand aus therapieresistenten oder -intoleranten Patienten mit CU, die im Vorfeld mit Steroiden, Thiopurinen, Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern oder mit Vedolizumab therapiert worden waren. Die Daten von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU, die vom Oktober 2016 bis Juni 2018 im Zentrum für chronisch entzündliche Darmerkrankungen des VivaQ MVZ München (ehemals im Isar Klinikum München) eine Ustekinumab-Therapie als Off-Label-Use erhalten haben, wurden anhand einer retrospektiven Analyse erfasst.

Insgesamt analysierten wir die Daten von 19 Patienten mit CU, die mit Ustekinumab behandelt wurden. Vorherige Medikamente wurden vor Beginn abgesetzt, die Steroide wurden im Verlauf ausgeschlichen. Anhand der elektronischen Patientenakten sowie mithilfe telefonischer Patienteninterviews wurden die Parameter Alter, Geschlecht, Anamnese und Medikation erfasst. Zudem wurde der Einfluss von Ustekinumab auf den Krankheitsverlauf untersucht. Das Therapieschema beinhaltete als Induktionsdosis Ustekinumab 6mg/kg KG i.v. gefolgt von 90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen s.c. über 1 Jahr. Im Fokus der Analyse standen das klinische Ansprechen und Erreichen einer klinischen Remission anhand der Parameter wie CAI, fäkales Calprotectin und Mayo-Endoskopie-Score.

Ein besonderer Wert wurde auf das Erreichen einer steroidfreien Remission gelegt. Die zehn Patienten, die sich in Remission befanden, waren bis auf eine Ausnahme nach 3, 6, 9 und 12 Monaten frei von Steroiden, obwohl neun dieser Patienten zu Beginn der Ustekinumab-Therapie zusätzlich Steroide benötigten. Als deutliches Zeichen der Ustekinumab-Wirksamkeit zeigte sich im Verlauf unserer Studie ein signifikanter Abfall des fäkalen Calprotectins, der Werte des CAI und des Mayo-Endoskopie-Scores. Von den 19 Studienteilnehmern befanden sich 16% (3/19) zu Beginn der Beobachtung in klinischer Remission. Nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten wurde eine klinische Remission bei 37% (7/19), 58% (11/19), 58% (11/19), 53% (10/19) und 53% (10/19) der Patienten beobachtet.

Während der Ustekinumab-Therapie wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet. Bei 7 Patienten wurden unerwünschte Ereignisse wie Schläfrigkeit, ein rektales Adenom, eine Otitis media, eine Pharyngitis, ein sensorineuraler Hörverlust, ein Vorhofflimmern und eine Amotio retinae dokumentiert. Bei einer Patientin wurde unmittelbar nach der ersten Ustekinumab-Gabe ein Mammakarzinom diagnostiziert. Bis auf einen Patienten mit Schläfrigkeit setzten alle diese Patienten die Ustekinumab-Therapie fort.

Zusammenfassend hat unsere Arbeit wichtige Informationen zur Ustekinumab-Therapie geliefert. Unserer Studie ist es erstmals gelungen, Ustekinumab als ein effektives und sicheres Arzneimittel zur Behandlung einer mittelschweren und schweren CU zu identifizieren.

# Literatur

- Abali, E. E., Skacel, N. E., Celikkaya, H., & Hsieh, Y.-C. (2008). Regulation of human dihydrofolate reductase activity and expression. *Vitamins and Hormones*, *79*, 267–292. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(08\)00409-3](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(08)00409-3)
- AbbVie. (2023, 23. März). *Risankizumab (SKYRIZI®) achieves primary and all secondary endpoints in phase 3 induction study in patients with ulcerative colitis* [AbbVie news center]. Verfügbar 10. Dezember 2023 unter <https://news.abbvie.com/2023-03-23-Risankizumab-SKYRIZI-R-Achieves-Primary-and-All-Secondary-Endpoints-in-Phase-3-Induction-Study-in-Patients-With-Ulcerative-Colitis>
- Abraham, C., & Cho, J. H. (2009a). Interleukin-23/Th17 pathways and inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, *15*(7), 1090–1100. <https://doi.org/10.1002/ibd.20894>
- Abraham, C., & Cho, J. H. (2009b). Inflammatory Bowel Disease. *New England Journal of Medicine*, *361*(21), 2066–2078. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804647>
- Abreu, M. T., Fukata, M., & Arditi, M. (2005). TLR signaling in the gut in health and disease. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *174*(8), 4453–4460. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.8.4453>
- Abreu, M. T., Rowbotham, D. S., Danese, S., Sandborn, W. J., Miao, Y., Zhang, H., Panaccione, R., Hisamatsu, T., Scherl, E., Leong, R., Arasaradnam, R., Afif, W., Peyrin-Biroulet, L., Sands, B. E., & Marano, C. (2021). S696 Efficacy of Ustekinumab for Ulcerative Colitis in Patients Through 3 Years: UNIFI Long-term Extension. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, *116*, S315. <https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000776316.42087.9c>
- Ahmed, I., Kassem, W., Salam, Y., Furnari, M., & Mehta, T. (2018). Outcome of Cytomegalovirus Colitis in Inflammatory Bowel Disease with Different Regimes of Ganciclovir. *Middle East Journal of Digestive Diseases*, *10*(4), 220–229. <https://doi.org/10.15171/mejdd.2018.114>
- Albert, J. G., Wiedbrauck, F., & Keuchel, M. (2008). Endoskopie des Dünndarms. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, *133*(21), 1136–1141. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1077229>
- Amiot, A., Filippi, J., Abitbol, V., Cadiot, G., Laharie, D., Serrero, M., Altwegg, R., Bouhnik, Y., Peyrin-Biroulet, L., Gilletta, C., Roblin, X., Pineton de Chambrun, G., Vuitton, L., Bourrier, A., Nancey, S., Gornet, J.-M., Nahon, S., Bouguen, G., Viennot, S., ... UC-USK-GETAID Study Group. (2020). Effectiveness and safety

- of ustekinumab induction therapy for 103 patients with ulcerative colitis: a GETAID multicentre real-world cohort study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 51(11), 1039–1046. <https://doi.org/10.1111/apt.15717>
- Ananthakrishnan, A. N. (2015). Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 12(4), 205–217. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.34>
- Ananthakrishnan, A. N., Khalili, H., Konijeti, G. G., Higuchi, L. M., de Silva, P., Fuchs, C. S., Willett, W. C., Richter, J. M., & Chan, A. T. (2014). Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*, 63(5), 776–784. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305304>
- Ananthakrishnan, A. N., Khalili, H., Song, M., Higuchi, L. M., Richter, J. M., Nimptsch, K., Wu, K., & Chan, A. T. (2015). High School Diet and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(10), 2311–2319. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000501>
- Andoh, A., Kuzuoka, H., Tsujikawa, T., Nakamura, S., Hirai, F., Suzuki, Y., Matsui, T., Fujiyama, Y., & Matsumoto, T. (2012). Multicenter analysis of fecal microbiota profiles in Japanese patients with Crohn's disease. *Journal of Gastroenterology*, 47(12), 1298–1307. <https://doi.org/10.1007/s00535-012-0605-0>
- Annese, V. (2019). A Review of Extraintestinal Manifestations and Complications of Inflammatory Bowel Disease. *Saudi Journal of Medicine & Medical Sciences*, 7(2), 66–73. [https://doi.org/10.4103/sjmms.sjmms\\_81\\_18](https://doi.org/10.4103/sjmms.sjmms_81_18)
- Ardizzone, S., Cassinotti, A., Duca, P., Mazzali, C., Penati, C., Manes, G., Marmo, R., Massari, A., Molteni, P., Maconi, G., & Porro, G. B. (2011). Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 9(6), 483–489.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.12.028>
- Arias, M. T., Vande Casteele, N., Vermeire, S., de Buck van Overstraeten, A., Billiet, T., Baert, F., Wolthuis, A., Van Assche, G., Noman, M., Hoffman, I., D'Hoore, A., Gils, A., Rutgeerts, P., & Ferrante, M. (2015). A panel to predict long-term outcome of infliximab therapy for patients with ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 13(3), 531–538. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.07.055>
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D. R., Fernandes, G. R., Tap, J., Bruls, T., Batto, J.-M., Bertalan, M., Borrueal, N., Casellas, F., Fernandez, L., Gautier, L., Hansen, T., Hattori, M., Hayashi, T., Kleerebezem, M., ... Bork, P. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, 473(7346), 174–180. <https://doi.org/10.1038/nature09944>
- Avallone, E. V., Pica, R., Cassieri, C., Zippi, M., Paoluzi, P., & Vernia, P. (2014). Azathioprine treatment in inflammatory bowel disease patients: type and time of onset of side effects. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 18(2), 165–170.



- Baert, F., Moortgat, L., Van Assche, G., Caenepeel, P., Vergauwe, P., De Vos, M., Stokkers, P., Hommes, D., Rutgeerts, P., Vermeire, S., D'Haens, G., Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group & North-Holland Gut Club. (2010). Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*, *138*(2), 463–468, quiz e10–11. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.09.056>
- Baumgart, D. C., Pintoff, J. P., Sturm, A., Wiedenmann, B., & Dignass, A. U. (2006). Tacrolimus is safe and effective in patients with severe steroid-refractory or steroid-dependent inflammatory bowel disease—a long-term follow-up. *The American Journal of Gastroenterology*, *101*(5), 1048–1056. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00524.x>
- Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). Crohn's disease. *Lancet (London, England)*, *380*(9853), 1590–1605. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60026-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60026-9)
- Beaugerie, L., Carrat, F., Colombel, J.-F., Bouvier, A.-M., Sokol, H., Babouri, A., Carbonnel, F., Laharie, D., Faucheron, J.-L., Simon, T., de Gramont, A., Peyrin-Biroulet, L., & CESAME Study Group. (2014). Risk of new or recurrent cancer under immunosuppressive therapy in patients with IBD and previous cancer. *Gut*, *63*(9), 1416–1423. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305763>
- Beglinger, C., Binek, J., Braegger, C., Michetti, P., Rogler, G., Sauter, B., Seibold, F., & Straumann, A. (2008). Infliximab-Monotherapie versus Kombinationstherapie mit Immunmodulatoren : Aktuelle Therapieempfehlungen einer Schweizer Experten-gruppe. *Medical Journal (TMJ)*, (1), 32–34. <https://doi.org/10.5167/uzh-27712>
- Ben-Horin, S., & Chowers, Y. (2011). Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *33*(9), 987–995. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04612.x>
- Ben-Horin, S., & Chowers, Y. (2014). Tailoring anti-TNF therapy in IBD: drug levels and disease activity. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, *11*(4), 243–255. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.253>
- Ben-Horin, S., Kopylov, U., & Chowers, Y. (2014). Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity Reviews*, *13*(1), 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.06.002>
- Benson, J. M., Sachs, C. W., Treacy, G., Zhou, H., Pendley, C. E., Brodmerkel, C. M., Shankar, G., & Mascelli, M. A. (2011). Therapeutic targeting of the IL-12/23 pathways: generation and characterization of ustekinumab. *Nature Biotechnology*, *29*(7), 615–624. <https://doi.org/10.1038/nbt.1903>
- Bergquist, A., Ekblom, A., Olsson, R., Kornfeldt, D., Lööf, L., Danielsson, A., Hultcrantz, R., Lindgren, S., Prytz, H., Sandberg-Gertzén, H., Almer, S., Granath, F., & Broomé, U. (2002). Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology*, *36*(3), 321–327. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(01\)00288-4](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(01)00288-4)
- Berinstein, J. A., Steiner, C. A., Bousvaros, A., Tiongco, F. P., Greenberg, E., Hardi, R., Lembo, A. J., Friedenber, K., Sedghi, S., Fint, A., Florez, D. A., Kumar, A., Arsenescu, R., Park, K. T., Kupchak, P., Grob, A., Leavitt, J., & Higgins,

- P. D. R. (2019). The Clinical Accuracy of the BÜHLMANN fCAL ELISA in the Differentiation of Inflammatory Bowel Disease From Irritable Bowel Syndrome: A Multicenter Prospective Case-Control Study. *Crohn's & Colitis* 360, 1(3), otz037. <https://doi.org/10.1093/crocol/otz037>
- Bernstein, C. N., Blanchard, J. F., Rawsthorne, P., & Yu, N. (2001). The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *The American Journal of Gastroenterology*, 96(4), 1116–1122. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x>
- Biedermann, L., Brülisauer, K., Zeitz, J., Frei, P., Scharl, M., Vavricka, S. R., Fried, M., Loessner, M. J., Rogler, G., & Schuppler, M. (2014). Smoking cessation alters intestinal microbiota: insights from quantitative investigations on human fecal samples using FISH. *Inflammatory Bowel Diseases*, 20(9), 1496–1501. <https://doi.org/10.1097/MIB.000000000000129>
- Boland, B. S., Sandborn, W. J., & Chang, J. T. (2014). Update on Janus kinase antagonists in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 43(3), 603–617. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2014.05.011>
- Boonstra, K., Beuers, U., & Ponsioen, C. Y. (2012). Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *Journal of Hepatology*, 56(5), 1181–1188. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.10.025>
- Bressler, B., Marshall, J. K., Bernstein, C. N., Bitton, A., Jones, J., Leontiadis, G. I., Panaccione, R., Steinhart, A. H., Tse, F., Feagan, B., & Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group. (2015). Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology*, 148(5), 1035–1058.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.03.001>
- Bühlmann Labs. (2022). *Calprotectin - Differentiating IBD from non-inflammatory Diseases*. Verfügbar 10. Juli 2022 unter <https://www.buhlmannlabs.ch/products-solutions/gastroenterology/calprotectin/>
- Burisch, J., Jess, T., Martinato, M., Lakatos, P. L., & ECCO -EpiCom. (2013). The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's & Colitis*, 7(4), 322–337. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.01.010>
- Burisch, J., Pedersen, N., Cukovic-Cavka, S., Turk, N., Kaimakliotis, I., Duricova, D., Shonová, O., Vind, I., Avnstrøm, S., Thorsgaard, N., Krabbe, S., Andersen, V., Dahlerup Jens, F., Kjeldsen, J., Salupere, R., Olsen, J., Nielsen, K. R., Manninen, P., Collin, P., ... EpiCom Group. (2014). Initial disease course and treatment in an inflammatory bowel disease inception cohort in Europe: the ECCO-EpiCom cohort. *Inflammatory Bowel Diseases*, 20(1), 36–46. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000436277.13917.c4>
- Burri, E., Beglinger, C., Biedermann, L., Michetti, P., Nydegger, A., Schoepfer, A. M., Seibold, F. W., Vavricka, S., & Rogler, G. (2016). Diagnostischer Nutzen von Calprotectin im klinischen Alltag. *Swiss Medical Forum*, 16, 68–73. <https://doi.org/10.5167/uzh-132970>
- Bye, W. A., Nguyen, T. M., Parker, C. E., Jairath, V., & East, J. E. (2017). Strategies for detecting colon cancer in patients with inflammatory bowel disease. *The Cochra-*

- ne Database of Systematic Reviews*, 9(9), CD000279. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000279.pub4>
- Calvo, P., & Pablo, L. (2013). Managing IBD outside the gut: ocular manifestations. *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)*, 31(2), 229–232. <https://doi.org/10.1159/000353375>
- Carbonnel, F., Jantchou, P., Monnet, E., & Cosnes, J. (2009). Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: an update. *Gastroenterologie Clinique Et Biologique*, 33 Suppl 3, S145–157. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(09\)73150-1](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(09)73150-1)
- Carlsen, K., Riis, L. B., Elsberg, H., Maagaard, L., Thorkilgaard, T., Sørbye, S. W., Jakobsen, C., Wewer, V., Florholmen, J., Goll, R., & Munkholm, P. (2018). The sensitivity of fecal calprotectin in predicting deep remission in ulcerative colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 53(7), 825–830. <https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1482956>
- Caunedo-Alvarez, A., Romero-Vazquez, J., & Herrerias-Gutierrez, J.-M. (2008). Patency and Agile capsules. *World Journal of Gastroenterology*, 14(34), 5269–5273. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.5269>
- Chamorro-Petronacci, C., García-García, A., Lorenzo-Pouso, A.-I., Gómez-García, F.-J., Padín-Iruegas, M.-E., Gándara-Vila, P., Blanco-Carrión, A., & Pérez-Sayáns, M. (2019). Management options for low-dose methotrexate-induced oral ulcers: A systematic review. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal*, 24(2), e181–e189. <https://doi.org/10.4317/medoral.22851>
- Chan, E. S. L., Liu, H., Fernandez, P., Luna, A., Perez-Aso, M., Bujor, A. M., Trojanowska, M., & Cronstein, B. N. (2013). Adenosine A<sub>2A</sub> receptors promote collagen production by a Fli1- and CTGF-mediated mechanism. *Arthritis Research & Therapy*, 15(3), R58. <https://doi.org/10.1186/ar4229>
- Chan, J., Sari, I., Salonen, D., Silverberg, M. S., Haroon, N., & Inman, R. D. (2018). Prevalence of Sacroiliitis in Inflammatory Bowel Disease Using a Standardized Computed Tomography Scoring System. *Arthritis Care & Research*, 70(5), 807–810. <https://doi.org/10.1002/acr.23323>
- Chande, N., Patton, P. H., Tsoulis, D. J., Thomas, B. S., & MacDonald, J. K. (2015). Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(10), CD000067. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000067.pub3>
- Chaparro, M., Burgueño, P., Iglesias, E., Panés, J., Muñoz, F., Bastida, G., Castro, L., Jiménez, C., Mendoza, J. L., Barreiro-de Acosta, M., Senent, S. G., Gomollón, F., Calvet, X., García-Planella, E., Gómez, M., Hernández, V., Hinojosa, J., Mañosa, M., Nyssen, O. P., & Gisbert, J. P. (2012). Infliximab salvage therapy after failure of ciclosporin in corticosteroid-refractory ulcerative colitis: a multicentre study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 35(2), 275–283. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04934.x>
- Chaparro, M., Garre, A., Iborra, M., Sierra-Ausín, M., Barreiro-de Acosta, M., Fernández-Clotet, A., de Castro, L., Boscá-Watts, M., Casanova, M. J., López-García, A., Lorente, R., Rodríguez, C., Carbajo, A. Y., Arroyo, M. T., Gutiérrez, A., Hino-

- josa, J., Martínez-Pérez, T., Villoria, A., Bermejo, F., ... Gisbert, J. P. (2021). Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Ulcerative Colitis: Real-world Evidence from the ENEIDA Registry. *Journal of Crohn's & Colitis*, 15(11), 1846–1851. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab070>
- Chassaing, B., Koren, O., Goodrich, J. K., Poole, A. C., Srinivasan, S., Ley, R. E., & Gewirtz, A. T. (2016). Correction: Corrigendum: Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*, 536(7615), 238–238. <https://doi.org/10.1038/nature18000>
- Chowaniec, M., Starba, A., & Wiland, P. (2016). Erythema nodosum - review of the literature. *Reumatologia*, 54(2), 79–82. <https://doi.org/10.5114/reum.2016.60217>
- Clark, J. D., Flanagan, M. E., & Telliez, J.-B. (2014). Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(12), 5023–5038. <https://doi.org/10.1021/jm401490p>
- Clayton, T. H., Walker, B. P., & Stables, G. I. (2006). Treatment of chronic erythema nodosum with infliximab. *Clinical and Experimental Dermatology*, 31(6), 823–824. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2006.02221.x>
- Cohen, R. D., Stein, R., & Hanauer, S. B. (1999). Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *The American Journal of Gastroenterology*, 94(6), 1587–1592. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01149.x>
- Colombel, J. F., Rutgeerts, P., Reinisch, W., Esser, D., Wang, Y., Lang, Y., Marano, C. W., Strauss, R., Oddens, B. J., Feagan, B. G., Hanauer, S. B., Lichtenstein, G. R., Present, D., Sands, B. E., & Sandborn, W. J. (2011). Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 141(4), 1194–1201. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.054>
- Corrêa-Oliveira, R., Fachi, J. L., Vieira, A., Sato, F. T., & Vinolo, M. A. R. (2016). Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clinical & Translational Immunology*, 5(4), e73. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.17>
- Cosnes, J., Gower-Rousseau, C., Seksik, P., & Cortot, A. (2011). Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 140(6), 1785–1794. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.01.055>
- Crooks, B., Barnes, T., & Limdi, J. K. (2020). Vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: evolving paradigms. *Drugs in Context*, 9, 2019–10–2. <https://doi.org/10.7573/dic.2019-10-2>
- Curkovic, I., Egbring, M., & Kullak-Ublick, G. A. (2013). Risks of inflammatory bowel disease treatment with glucocorticosteroids and aminosalicylates. *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)*, 31(3-4), 368–373. <https://doi.org/10.1159/000354699>
- Dam, A. N., Berg, A. M., & Farraye, F. A. (2013). Environmental influences on the onset and clinical course of Crohn's disease-part 1: an overview of external risk factors. *Gastroenterology & Hepatology*, 9(11), 711–717.
- Danese, S., Siegel, C. A., & Peyrin-Biroulet, L. (2014). Review article: integrating budesonide-MMX into treatment algorithms for mild-to-moderate ulcerative colitis. *Alimentary*

- Pharmacology & Therapeutics*, 39(10), 1095–1103. <https://doi.org/10.1111/apt.12712>
- Danese, S., & Fiocchi, C. (2011). Ulcerative colitis. *The New England Journal of Medicine*, 365(18), 1713–1725. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1102942>
- Danese, S., Grisham, M., Hodge, J., & Telliez, J.-B. (2016). JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 310(3), G155–162. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00311.2015>
- Dassopoulos, T., Cohen, R. D., Scherl, E. J., Schwartz, R. M., Kosinski, L., & Regueiro, M. D. (2015). Ulcerative Colitis Care Pathway. *Gastroenterology*, 149(1), 238–245. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.036>
- Davies, S. C., Nguyen, T. M., Parker, C. E., MacDonald, J. K., Jairath, V., & Khanna, R. (2019). Anti-IL-12/23p40 antibodies for maintenance of remission in Crohn's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12(12), CD012804. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012804.pub2>
- De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J. B., Massart, S., Collini, S., Pieraccini, G., & Lionetti, P. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(33), 14691–14696. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005963107>
- De Vos, M., Dewit, O., D'Haens, G., Baert, F., Fontaine, F., Vermeire, S., Franchimont, D., Moreels, T., Staessen, D., Terriere, L., Vander Cruyssen, B., Louis, E., & behalf of BIRD. (2012). Fast and sharp decrease in calprotectin predicts remission by infliximab in anti-TNF naïve patients with ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & Colitis*, 6(5), 557–562. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2011.11.002>
- Degenhardt, F., & Franke, A. (2017). Genetik des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa. *Der Gastroenterologe*, 12(1), 38–48. <https://doi.org/10.1007/s11377-016-0127-z>
- D'Haens, G., Dubinsky, M., Kobayashi, T., Irving, P. M., Howaldt, S., Pokrotnieks, J., Krueger, K., Laskowski, J., Li, X., Lisssoos, T., Milata, J., Morris, N., Arora, V., Milch, C., Sandborn, W., & Sands, B. E. (2023). Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis [Publisher: Massachusetts Medical Society]. *New England Journal of Medicine*, 388(26), 2444–2455. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2207940>
- Dhaliwal, J., McKay, H. E., Deslandres, C., Debruyne, J., Wine, E., Wu, A., Huynh, H., Carman, N., Crowley, E., Church, P. C., Walters, T. D., Ricciuto, A., Griffiths, A. M., & Canadian Children IBD Network. (2021). One-year outcomes with ustekinumab therapy in infliximab-refractory paediatric ulcerative colitis: a multicentre prospective study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 53(12), 1300–1308. <https://doi.org/10.1111/apt.16388>
- Dias, C. C., Rodrigues, P. P., da Costa-Pereira, A., & Magro, F. (2015). Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Crohn's & Colitis*, 9(2), 156–163. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju016>

- Dignass, A., Preiss, J. C., Aust, D. E., Autschbach, F., Ballauff, A., Barretton, G., Bokemeyer, B., Fichtner-Feigl, S., Hagel, S., Herrlinger, K. R., Jantschek, G., Kroesen, A., Kruis, W., Kucharzik, T., Langhorst, J., Reinshagen, M., Rogler, G., Schleiermacher, D., Schmidt, C., ... Stallmach, A. (2011). [Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011]. *Zeitschrift Fur Gastroenterologie*, *49*(9), 1276–1341. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1281666>
- Dignass, A., Rubin, D., Bressler, B., Huang, K. H., Shipitofsky, N., Germinaro, M., Zhang, H., Johanns, J., Feagan, B., Sandborn, W., Sands, B., Hisamatsu, T., Lichtenstein, G., Panes, J., & Allegretti, Q. I., J. (2022). OP23 The efficacy and safety of guselkumab induction therapy in patients with moderately to severely active Ulcerative Colitis: Phase 2b QUASAR Study results through week 12 [ECCO abstract OP32]. *Journal of Crohn's and Colitis*, *16*(suppl 1), i025–i026. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab232.022>
- Doherty, M. K., Ding, T., Koumpouras, C., Telesco, S. E., Monast, C., Das, A., Brodmerkel, C., & Schloss, P. D. (2018). Fecal Microbiota Signatures Are Associated with Response to Ustekinumab Therapy among Crohn's Disease Patients. *mBio*, *9*(2), e02120–17. <https://doi.org/10.1128/mBio.02120-17>
- Dong, J., Wang, H., Zhao, J., Zhu, W., Zhang, L., Gong, J., Li, Y., Gu, L., & Li, J. (2014). Ultrasound as a diagnostic tool in detecting active Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. *European Radiology*, *24*(1), 26–33. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-2973-0>
- Donohoe, D. R., Garge, N., Zhang, X., Sun, W., O'Connell, T. M., Bunger, M. K., & Bultman, S. J. (2011). The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metabolism*, *13*(5), 517–526. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.02.018>
- Drugs.com. (2009). *CHMP summary of positive opinion for Stelara*. Verfügbar 15. Juni 2023 unter <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-stelara-ustekinumab-psoriasis-1667.html>
- Duerr, R. H., Taylor, K. D., Brant, S. R., Rioux, J. D., Silverberg, M. S., Daly, M. J., Steinhart, A. H., Abraham, C., Regueiro, M., Griffiths, A., Dassopoulos, T., Bitton, A., Yang, H., Targan, S., Datta, L. W., Kistner, E. O., Schumm, L. P., Lee, A. T., Gregersen, P. K., ... Cho, J. H. (2006). A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science (New York, N.Y.)*, *314*(5804), 1461–1463. <https://doi.org/10.1126/science.1135245>
- Eaden, J. A., Abrams, K. R., & Mayberry, J. F. (2001). The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*, *48*(4), 526–535. <https://doi.org/10.1136/gut.48.4.526>
- Eckert, N. (2017). Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: Ustekinumab wirkt bei M. Crohn. *Deutsches Arzteblatt*, *114*(14), A–691. Verfügbar 10. Dezember 2019 unter <https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=187681>
- Edwards, F. C., & Truelove, S. C. (1963). THE COURSE AND PROGNOSIS OF ULCE-RATIVE COLITIS. *Gut*, *4*(4), 299–315. <https://doi.org/10.1136/gut.4.4.299>

- Elson, C. O., Cong, Y., Weaver, C. T., Schoeb, T. R., McClanahan, T. K., Fick, R. B., & Kastelein, R. A. (2007). Monoclonal anti-interleukin 23 reverses active colitis in a T cell-mediated model in mice. *Gastroenterology*, *132*(7), 2359–2370. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.104>
- European Medicines Agency. (2008). *CHMP summary of positive opinion for Stelara* [EMA/CHMP/582270/2008]. Verfügbar 15. Juni 2023 unter [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-stelara\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-stelara_en.pdf)
- European Medicines Agency. (2009). *Simponi : EPAR - Summary for the public* [EMA/552/2019]. Verfügbar 11. Juni 2023 unter [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/simponi-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/simponi-epar-summary-public_en.pdf)
- European Medicines Agency. (2012). *Summary of opinion - (post authorisation)* [EMA/CHMP/120503/2012]. Verfügbar 11. Juni 2023 unter [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-humira\\_en.pdf-0](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-humira_en.pdf-0)
- European Medicines Agency. (2013). *Stelara-H-C-958-II-0029 : EPAR - Assessment Report - Variation* [EMA/CHMP/431551/2013]. Verfügbar 15. Juni 2023 unter [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/stelara-h-c-958-ii-0029-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/stelara-h-c-958-ii-0029-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- European Medicines Agency. (2014a). *CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Stelara* [EMA/CHMP/20129/2014]. Verfügbar 15. Juni 2023 unter [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-stelara\\_en.pdf-0](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-stelara_en.pdf-0)
- European Medicines Agency. (2014b). *Entyvio : EPAR - Summary for the public* [EMA/3386/2022]. Verfügbar 11. Juni 2023 unter [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/entyvio-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/entyvio-epar-summary-public_en.pdf)
- European Medicines Agency. (2016). *CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Stelara* [EMA/CHMP/582037/2016]. Verfügbar 15. Juni 2023 unter [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-stelara\\_en.pdf-2](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-stelara_en.pdf-2)
- European Medicines Agency. (2019). *CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Stelara - II/0071* [EMA/CHMP/408535/2019]. Verfügbar 15. Juni 2023 unter [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-stelara-ii0071\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-stelara-ii0071_en.pdf)
- European Medicines Agency. (2023). *CHMP summary of positive opinion for Omvoh* [EMA/CHMP/138535/2023]. Verfügbar 15. Juni 2023 unter [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-omvoh\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-omvoh_en.pdf)
- Farhi, D., Cosnes, J., Zizi, N., Chosidow, O., Seksik, P., Beaugerie, L., Aractingi, S., & Khosrotehrani, K. (2008). Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine*, *87*(5), 281–293. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318187cc9c>
- Fath, R. (2021). Erstlinien-Biologikum Ustekinumab bewährt sich bei Crohn-Patienten. *Gastro-News*, *8*(4), 65–65. <https://doi.org/10.1007/s15036-021-2387-9>

- Feagan, B. G., Chande, N., & MacDonald, J. K. (2013a). Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of Oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? evidence from cochrane reviews. *Inflammatory Bowel Diseases*, *19*(9), 2031–2040. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e3182920108>
- Feagan, B. G., Rutgeerts, P., Sands, B. E., Hanauer, S., Colombel, J.-F., Sandborn, W. J., Van Assche, G., Axler, J., Kim, H.-J., Danese, S., Fox, I., Milch, C., Sankoh, S., Wyant, T., Xu, J., Parikh, A., & GEMINI 1 Study Group. (2013b). Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England Journal of Medicine*, *369*(8), 699–710. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215734>
- Feagan, B. G., Sandborn, W. J., Gasink, C., Jacobstein, D., Lang, Y., Friedman, J. R., Blank, M. A., Johanns, J., Gao, L.-L., Miao, Y., Adedokun, O. J., Sands, B. E., Hanauer, S. B., Vermeire, S., Targan, S., Ghosh, S., de Villiers, W. J., Colombel, J.-F., Tulassay, Z., ... UNITI-IM-UNITI Study Group. (2016). Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *The New England Journal of Medicine*, *375*(20), 1946–1960. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602773>
- Feuerstein, J. D., Akbari, M., Tapper, E. B., & Cheifetz, A. S. (2016). Systematic review and meta-analysis of third-line salvage therapy with infliximab or cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Annals of Gastroenterology*, *29*(3), 341–347. <https://doi.org/10.20524/aog.2016.0032>
- Feverly, J., Henckaerts, L., Van Oirbeek, R., Vermeire, S., Rutgeerts, P., Nevens, F., & Van Steenberghe, W. (2012). Malignancies and mortality in 200 patients with primary sclerosing cholangitis: a long-term single-centre study. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, *32*(2), 214–222. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02575.x>
- Fiorino, G., Allocca, M., Correale, C., Roda, G., Furfaro, F., Loy, L., Zilli, A., Peyrin-Biroulet, L., & Danese, S. (2020). Positioning ustekinumab in moderate-to-severe ulcerative colitis: new kid on the block. *Expert Opinion on Biological Therapy*, *20*(4), 421–427. <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1727437>
- Flanagan, M. E., Blumenkopf, T. A., Brissette, W. H., Brown, M. F., Casavant, J. M., Shang-Poa, C., Doty, J. L., Elliott, E. A., Fisher, M. B., Hines, M., Kent, C., Kudlacz, E. M., Lillie, B. M., Magnuson, K. S., McCurdy, S. P., Munchhof, M. J., Perry, B. D., Sawyer, P. S., Strelevitz, T. J., ... Changelian, P. S. (2010). Discovery of CP-690,550: a potent and selective Janus kinase (JAK) inhibitor for the treatment of autoimmune diseases and organ transplant rejection. *Journal of Medicinal Chemistry*, *53*(24), 8468–8484. <https://doi.org/10.1021/jm1004286>
- Florek, A. G., Nardone, B., Thareja, S., Tran, G., Giles, F. J., & West, D. P. (2017). Malignancies and ustekinumab: an analysis of the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System and the European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance database. *The British Journal of Dermatology*, *177*(5), e220–e221. <https://doi.org/10.1111/bjd.15752>
- Ford, A. C., Bernstein, C. N., Khan, K. J., Abreu, M. T., Marshall, J. K., Talley, N. J., & Moayyedi, P. (2011). Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease:



- systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, 106(4), 590–599, quiz 600. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.70>
- Frank, D. N., St Amand, A. L., Feldman, R. A., Boedeker, E. C., Harpaz, N., & Pace, N. R. (2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(34), 13780–13785. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706625104>
- Fraser, A. G., Orchard, T. R., & Jewell, D. P. (2002). The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut*, 50(4), 485–489. <https://doi.org/10.1136/gut.50.4.485>
- Freeman, H. J. (2005). Erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in 50 patients with Crohn's disease. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien De Gastroenterologie*, 19(10), 603–606. <https://doi.org/10.1155/2005/323914>
- Freeman, H. J. (2014). Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*, 20(1), 31–36. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.31>
- Frolkis, A. D., Dykeman, J., Negrón, M. E., Debruyn, J., Jette, N., Fiest, K. M., Frolkis, T., Barkema, H. W., Rioux, K. P., Panaccione, R., Ghosh, S., Wiebe, S., & Kaplan, G. G. (2013). Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*, 145(5), 996–1006. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.07.041>
- Frøslie, K. F., Jahnsen, J., Moum, B. A., Vatn, M. H., & IBSEN Group. (2007). Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*, 133(2), 412–422. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.05.051>
- Fumery, M., Singh, S., Dulai, P. S., Gower-Rousseau, C., Peyrin-Biroulet, L., & Sandborn, W. J. (2018). Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 16(3), 343–356.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.016>
- Gallo, G., Kotze, P. G., & Spinelli, A. (2018). Surgery in ulcerative colitis: When? How? *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 32-33, 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2018.05.017>
- Geremia, A., & Arancibia-Cárcamo, C. V. (2017). Innate Lymphoid Cells in Intestinal Inflammation. *Frontiers in Immunology*, 8, 1296. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01296>
- Geremia, A., Arancibia-Cárcamo, C. V., Fleming, M. P. P., Rust, N., Singh, B., Mortensen, N. J., Travis, S. P. L., & Powrie, F. (2011). IL-23-responsive innate lymphoid cells are increased in inflammatory bowel disease. *The Journal of Experimental Medicine*, 208(6), 1127–1133. <https://doi.org/10.1084/jem.20101712>
- Geremia, A., Biancheri, P., Allan, P., Corazza, G. R., & Di Sabatino, A. (2014). Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity Reviews*, 13(1), 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.06.004>

- Geremia, A., & Jewell, D. P. (2012). The IL-23/IL-17 pathway in inflammatory bowel disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 6(2), 223–237. <https://doi.org/10.1586/egh.11.107>
- Germer, C. T., & Reibetanz, J. (2018). [Early colectomy in patients with acute exacerbation of ulcerative colitis]. *Der Chirurg; Zeitschrift Fur Alle Gebiete Der Operativen Medizen*, 89(7), 561. <https://doi.org/10.1007/s00104-018-0657-7>
- Gitlin, L., Borody, T. J., Chamberlin, W., & Campbell, J. (2012). Mycobacterium avium ss paratuberculosis-associated diseases: piecing the Crohn's puzzle together. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 46(8), 649–655. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31825f2bce>
- Goetz, M., & Hoffman, A. (2012). Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: Aktuelle Diagnostik und Therapie. *Arzneimitteltherapie*, 9, 265–272.
- Gomollón, F., Dignass, A., Annese, V., Tilg, H., Van Assche, G., Lindsay, J. O., Peyrin-Biroulet, L., Cullen, G. J., Daperno, M., Kucharzik, T., Rieder, F., Almer, S., Armuzzi, A., Harbord, M., Langhorst, J., Sans, M., Chowers, Y., Fiorino, G., Juillerat, P., ... ECCO. (2017). 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's & Colitis*, 11(1), 3–25. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>
- Gomollón, F., Rubio, S., Charro, M., García-López, S., Muñoz, F., Gisbert, J. P., Domènech, E., & En Representación de GETECCU. (2015). [Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of methotrexate in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterologia Y Hepatologia*, 38(1), 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.10.002>
- Guidi, L., Marzo, M., Andrisani, G., Felice, C., Pugliese, D., Mocci, G., Nardone, O., De Vitis, I., Papa, A., Rapaccini, G., Forni, F., & Armuzzi, A. (2014). Faecal calprotectin assay after induction with anti-Tumour Necrosis Factor  $\alpha$  agents in inflammatory bowel disease: Prediction of clinical response and mucosal healing at one year. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 46(11), 974–979. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.07.013>
- Guo, F., Chen, C., Holleczeck, B., Schöttker, B., Hoffmeister, M., & Brenner, H. (2021). Strong Reduction of Colorectal Cancer Incidence and Mortality After Screening Colonoscopy: Prospective Cohort Study From Germany. *The American Journal of Gastroenterology*, 116(5), 967–975. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001146>
- Gupta, R. B., Harpaz, N., Itzkowitz, S., Hossain, S., Matula, S., Kornbluth, A., Bodian, C., & Ullman, T. (2007). Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology*, 133(4), 1099–1105, quiz 1340–1341. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.08.001>
- Halfvarson, J., Jess, T., Magnuson, A., Montgomery, S. M., Orholm, M., Tysk, C., Binder, V., & Järnerot, G. (2006). Environmental factors in inflammatory bowel disease: a co-twin control study of a Swedish-Danish twin population. *Inflammatory Bowel Diseases*, 12(10), 925–933. <https://doi.org/10.1097/01.mib.0000228998.29466.ac>

- Hamilton, M. J. (2012). The valuable role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy*, 2012, 467979. <https://doi.org/10.1155/2012/467979>
- Hanauer, S. B. (2016). Oral or Topical 5-ASA in Ulcerative Colitis. *Digestive Diseases*, 34(1), 122–124. <https://doi.org/10.1159/000443026>
- Hanauer, S. B., Feagan, B. G., Lichtenstein, G. R., Mayer, L. F., Schreiber, S., Colombel, J. F., Rachmilewitz, D., Wolf, D. C., Olson, A., Bao, W., Rutgeerts, P., & ACCENT I Study Group. (2002). Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet (London, England)*, 359(9317), 1541–1549. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08512-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08512-4)
- Hanauer, S. B., Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Gasink, C., Jacobstein, D., Zou, B., Johanns, J., Adedokun, O. J., Sands, B. E., Rutgeerts, P., de Villiers, W. J. S., Colombel, J.-F., & Ghosh, S. (2020). IM-UNITI: Three-year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. *Journal of Crohn's & Colitis*, 14(1), 23–32. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz110>
- Henschel, R., Breit, R., & Gummer, M. (2002). Morbus-Chron-assozierte Dermatosen. *Deutsches Arzteblatt*, 99(50), A–3401 / B–2864 / C–2665.
- Herfarth, H. H. (2016). Methotrexate for Inflammatory Bowel Diseases - New Developments. *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)*, 34(1-2), 140–146. <https://doi.org/10.1159/000443129>
- Herrlinger, K. (2011). [Ulcerative colitis—state of the art in diagnosis and therapeutic strategies]. *MMW Fortschritte der Medizin*, 153(23), 75–78, quiz 79. <https://doi.org/10.1007/BF03368531>
- Hoffmann, J. C., Klump, B., Kroesen, A., & Siegmund, B. (Hrsg.). (2020). *Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: in Klinik und Praxis*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-59104-8>
- Hold, G. L., Smith, M., Grange, C., Watt, E. R., El-Omar, E. M., & Mukhopadhyaya, I. (2014). Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? *World Journal of Gastroenterology*, 20(5), 1192–1210. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i5.1192>
- Horwat, P., Kopeć, S., Garczyk, A., Kaliciak, I., Starega, Z., Drogowski, K., Mardas, M., & Stelmach-Mardas, M. (2020). Influence of Enteral Nutrition on Gut Microbiota Composition in Patients with Crohn's Disease: A Systematic Review. *Nutrients*, 12(9), 2551. <https://doi.org/10.3390/nu12092551>
- Hou, J. K., Lee, D., & Lewis, J. (2014). Diet and inflammatory bowel disease: review of patient-targeted recommendations. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 12(10), 1592–1600. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.09.063>
- Imrie, F. R., & Dick, A. D. (2007). Biologics in the treatment of uveitis. *Current Opinion in Ophthalmology*, 18(6), 481–486. <https://doi.org/10.1097/ICU.0b013e3282f03d42>
- Iskandar, H. N., & Ciorba, M. A. (2012). Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 159(4), 313–325. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.01.001>

- Jaeger, T., Andres, C., Grosber, M., Zirbs, M., Hein, R., Ring, J., & Traidl-Hoffmann, C. (2013). Pyoderma gangrenosum and concomitant hidradenitis suppurativa—rapid response to canakinumab (anti-IL-1 $\beta$ ). *European journal of dermatology: EJD*, *23*(3), 408–410. <https://doi.org/10.1684/ejd.2013.2018>
- Jäger-Becker, D. (2019). Interleukin-12/23-Inhibitor jetzt auch für Colitis ulcerosa zugelassen. *Gastro-News*, *6*(6), 67–67. <https://doi.org/10.1007/s15036-019-0706-1>
- Jukic, A., Bakiri, L., Wagner, E. F., Tilg, H., & Adolph, T. E. (2021). Calprotectin: from biomarker to biological function. *Gut*, *70*(10), 1978–1988. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324855>
- Jürgens, M., Mahachie John, J. M., Cleynen, I., Schnitzler, F., Fidder, H., van Moerkercke, W., Ballet, V., Noman, M., Hoffman, I., van Assche, G., Rutgeerts, P. J., van Steen, K., & Vermeire, S. (2011). Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn’s disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, *9*(5), 421–427.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.02.008>
- Kandiel, A., Fraser, A. G., Korelitz, B. I., Brensinger, C., & Lewis, J. D. (2005). Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut*, *54*(8), 1121–1125. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.049460>
- Kappelman, M. D., Moore, K. R., Allen, J. K., & Cook, S. F. (2013). Recent trends in the prevalence of Crohn’s disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population. *Digestive Diseases and Sciences*, *58*(2), 519–525. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2371-5>
- Karlsen, T. H., & Boberg, K. M. (2013). Update on primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology*, *59*(3), 571–582. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.015>
- Karlsen, T. H., Schruppf, E., & Boberg, K. M. (2010). Update on primary sclerosing cholangitis. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, *42*(6), 390–400. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.01.011>
- Katsoulas, N., Chrysomali, E., Piperi, E., Levidou, G., & Sklavounou-Andrikopoulou, A. (2016). Atypical methotrexate ulcerative stomatitis with features of lymphoproliferative like disorder: Report of a rare ciprofloxacin-induced case and review of the literature. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, *8*(5), e629–e633. <https://doi.org/10.4317/jced.52909>
- Kaur, N., Chen, C.-C., Luther, J., & Kao, J. Y. (2011). Intestinal dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*, *2*(4), 211–216. <https://doi.org/10.4161/gmic.2.4.17863>
- Khan, N. H., Almukhtar, R. M., Cole, E. B., & Abbas, A. M. (2014). Early corticosteroids requirement after the diagnosis of ulcerative colitis diagnosis can predict a more severe long-term course of the disease - a nationwide study of 1035 patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *40*(4), 374–381. <https://doi.org/10.1111/apt.12834>
- Kimura, H., Kunisaki, R., Tatsumi, K., Koganei, K., Sugita, A., & Endo, I. (2016). Prolonged Medical Therapy Increases the Risk of Surgical Complications in Patients

- with Severe Ulcerative Colitis. *Digestive Surgery*, 33(3), 182–189. <https://doi.org/10.1159/000442676>
- Kirsner, J. B. (1988). Historical aspects of inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 10(3), 286–297. <https://doi.org/10.1097/00004836-198806000-00012>
- Kirsner, J. B. (2001). Historical origins of current IBD concepts. *World Journal of Gastroenterology*, 7(2), 175–184. <https://doi.org/10.3748/wjg.v7.i2.175>
- Kleinschek, M. A., Boniface, K., Sadekova, S., Grein, J., Murphy, E. E., Turner, S. P., Raskin, L., Desai, B., Faubion, W. A., de Waal Malefyt, R., Pierce, R. H., McClanahan, T., & Kastelein, R. A. (2009). Circulating and gut-resident human Th17 cells express CD161 and promote intestinal inflammation. *The Journal of Experimental Medicine*, 206(3), 525–534. <https://doi.org/10.1084/jem.20081712>
- Kolios, A. G. A., Maul, J.-T., Meier, B., Kerl, K., Traidl-Hoffmann, C., Hertl, M., Zillikens, D., Röcken, M., Ring, J., Facchiano, A., Mondino, C., Yawalkar, N., Contassot, E., Navarini, A. A., & French, L. E. (2015). Canakinumab in adults with steroid-refractory pyoderma gangrenosum. *The British Journal of Dermatology*, 173(5), 1216–1223. <https://doi.org/10.1111/bjd.14037>
- Kopylov, U., Klang, E., Yablecovitch, D., Lahat, A., Avidan, B., Neuman, S., Levhar, N., Greener, T., Rozendorn, N., Beytelman, A., Yanai, H., Dotan, I., Chowers, Y., Weiss, B., Ben-Horin, S., Amitai, M. M., Eliakim, R., & Israeli IBD research Nucleus (IIRN). (2016). Magnetic resonance enterography versus capsule endoscopy activity indices for quantification of small bowel inflammation in Crohn's disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 9(5), 655–663. <https://doi.org/10.1177/1756283X16649143>
- Kotze, P. G., Ma, C., Almutairdi, A., & Panaccione, R. (2018). Clinical utility of ustekinumab in Crohn's disease. *Journal of Inflammation Research*, 11, 35–47. <https://doi.org/10.2147/JIR.S157358>
- Krones, E., & Fickert, P. (2013). Extraintestinale Manifestationen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*, 11(1), 15–20. Verfügbar 15. Dezember 2019 unter <https://www.kup.at/kup/pdf/10851.pdf>
- Kucharzik, T. (2019). Colitis ulcerosa leitliniengerecht behandeln. *Der Gastroenterologe*, 14(6), 415–422. <https://doi.org/10.1007/s11377-019-00387-w>
- Kucharzik, T., Dignas, A., & Siegmund, B. (2020). Aktualisierung der Colitis ulcerosa Leitlinie 2020. *Zeitschrift Für Gastroenterologie*, 58(12), 1209–1232. <https://doi.org/10.1055/a-1296-3494>
- Laharie, D., Filippi, J., Roblin, X., Nancey, S., Chevaux, J.-B., Hébuterne, X., Flourié, B., Capdepon, M., & Peyrin-Biroulet, L. (2013). Impact of mucosal healing on long-term outcomes in ulcerative colitis treated with infliximab: a multicenter experience. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 37(10), 998–1004. <https://doi.org/10.1111/apt.12289>

- Larsen, S., Bendtzen, K., & Nielsen, O. H. (2010). Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Annals of Medicine*, *42*(2), 97–114. <https://doi.org/10.3109/07853890903559724>
- Leclerc-Jacob, S., Lux, G., Rat, A. C., Laurent, V., Blum, A., Chary-Valckenaere, I., Peyrin-Biroulet, L., & Loeuille, D. (2014). The prevalence of inflammatory sacroiliitis assessed on magnetic resonance imaging of inflammatory bowel disease: a retrospective study performed on 186 patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *39*(9), 957–962. <https://doi.org/10.1111/apt.12680>
- Lee, S. H., Kwon, J. E., & Cho, M.-L. (2018). Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intestinal Research*, *16*(1), 26–42. <https://doi.org/10.5217/ir.2018.16.1.26>
- Lee, Y. I., Park, Y., Park, S. J., Kim, T. I., Kim, W. H., & Cheon, J. H. (2021). Comparison of Long-Term Outcomes of Infliximab versus Adalimumab Treatment in Biologic-Naïve Patients with Ulcerative Colitis. *Gut and Liver*, *15*(2), 232–242. <https://doi.org/10.5009/gnl19433>
- Leeds, I. L., Truta, B., Parian, A. M., Chen, S. Y., Efron, J. E., Gearhart, S. L., Safar, B., & Fang, S. H. (2017). Early Surgical Intervention for Acute Ulcerative Colitis Is Associated with Improved Postoperative Outcomes. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, *21*(10), 1675–1682. <https://doi.org/10.1007/s11605-017-3538-3>
- Leighton, J. A., Legnani, P., & Seidman, E. G. (2007). Role of capsule endoscopy in inflammatory bowel disease: Where we are and where we are going. *Inflammatory Bowel Diseases*, *13*(3), 331–337. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ibd.20058>
- Levesque, B. G., Sandborn, W. J., Ruel, J., Feagan, B. G., Sands, B. E., & Colombel, J.-F. (2015). Converging goals of treatment of inflammatory bowel disease from clinical trials and practice. *Gastroenterology*, *148*(1), 37–51.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.003>
- Levy-Clarke, G., Jabs, D. A., Read, R. W., Rosenbaum, J. T., Vitale, A., & Van Gelder, R. N. (2014). Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology*, *121*(3), 785–796.e3. <https://doi.org/10.1016/j.opht.2013.09.048>
- Lewis, J. D. (2011). The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, *140*(6), 1817–1826.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.11.058>
- Lichtenstein, G. R., Cohen, R., Yamashita, B., & Diamond, R. H. (2006). Quality of life after proctocolectomy with ileoanal anastomosis for patients with ulcerative colitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, *40*(8), 669–677. <https://doi.org/10.1097/00004836-200609000-00002>
- Lichtiger, S., Present, D. H., Kornbluth, A., Gelernt, I., Bauer, J., Galler, G., Michelassi, F., & Hanauer, S. (1994). Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *The New England Journal of Medicine*, *330*(26), 1841–1845. <https://doi.org/10.1056/NEJM199406303302601>

- Lim, W.-C., Wang, Y., MacDonald, J. K., & Hanauer, S. (2016). Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7(7), CD008870. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008870.pub2>
- Liwinski, T., & Schramm, C. (2018). [Primary sclerosing cholangitis : Current diagnostics and treatment]. *Der Internist*, 59(6), 551–559. <https://doi.org/10.1007/s00108-018-0428-z>
- Louis, P., & Flint, H. J. (2017). Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental Microbiology*, 19(1), 29–41. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13589>
- Lozupone, C. A., Stombaugh, J. I., Gordon, J. I., Jansson, J. K., & Knight, R. (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 489(7415), 220–230. <https://doi.org/10.1038/nature11550>
- Lüth, S., Kanzler, S., Frenzel, C., Kasper, H. U., Dienes, H. P., Schramm, C., Galle, P. R., Herkel, J., & Lohse, A. W. (2009). Characteristics and long-term prognosis of the autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 43(1), 75–80. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318157c614>
- Lutz, H., Trautwein, C., & Tischendorf, J. W. (2013). Primary sclerosing cholangitis: diagnosis and treatment. *Deutsches Arzteblatt International*, 110(51-52), 867–874. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0867>
- Mahid, S. S., Minor, K. S., Soto, R. E., Hornung, C. A., & Galandiuk, S. (2006). Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, 81(11), 1462–1471. <https://doi.org/10.4065/81.11.1462>
- Mayberry, J. (2013). The history of 5-ASA compounds and their use in ulcerative colitis—trailblazing discoveries in gastroenterology. *Journal of gastrointestinal and liver diseases: JGLD*, 22(4), 375–377.
- McCarthy, N. E., Hedin, C. R., Sanders, T. J., Amon, P., Hoti, I., Ayada, I., Baji, V., Giles, E. M., Wildemann, M., Bashir, Z., Whelan, K., Sanderson, I., Lindsay, J. O., & Stagg, A. J. (2015). Azathioprine therapy selectively ablates human V $\delta$ <sup>2+</sup> T cells in Crohn's disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 125(8), 3215–3225. <https://doi.org/10.1172/JCI80840>
- Mease, P., Charles-Schoeman, C., Cohen, S., Fallon, L., Woolcott, J., Yun, H., Kremer, J., Greenberg, J., Malley, W., Onofrei, A., Kanik, K. S., Graham, D., Wang, C., Connell, C., Valdez, H., Hauben, M., Hung, E., Madsen, A., Jones, T. V., & Curtis, J. R. (2020). Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(11), 1400–1413. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216761>
- Medzhitov, R., & Janeway, C. (2000). Innate immunity. *The New England Journal of Medicine*, 343(5), 338–344. <https://doi.org/10.1056/NEJM200008033430506>
- Mills, S. C., von Roon, A. C., Tekkis, P. P., & Orchard, T. R. (2011). Crohn's disease. *BMJ clinical evidence*, 2011, 0416.

- Molodecky, N. A., & Kaplan, G. G. (2010). Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & Hepatology*, 6(5), 339–346.
- Molodecky, N. A., Soon, I. S., Rabi, D. M., Ghali, W. A., Ferris, M., Chernoff, G., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Barkema, H. W., & Kaplan, G. G. (2012). Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 142(1), 46–54.e42, quiz e30. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>
- Moskovitz, D. N., Van Assche, G., Maenhout, B., Arts, J., Ferrante, M., Vermeire, S., & Rutgeerts, P. (2006). Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 4(6), 760–765. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.04.001>
- Mulder, C. J., Fockens, P., Meijer, J. W., van der Heide, H., Wiltink, E. H., & Tytgat, G. N. (1996). Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 8(6), 549–553. <https://doi.org/10.1097/00042737-199606000-00010>
- Munkholm, P., Langholz, E., Davidsen, M., & Binder, V. (1995). Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 30(7), 699–706. <https://doi.org/10.3109/00365529509096316>
- Murray, A., Nguyen, T. M., Parker, C. E., Feagan, B. G., & MacDonald, J. K. (2020). Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8(8), CD000543. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000543.pub5>
- Neurath, M. F. (2019a). IL-23 in inflammatory bowel diseases and colon cancer. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 45, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.12.002>
- Neurath, M. F. (2019b). Targeting immune cell circuits and trafficking in inflammatory bowel disease. *Nature Immunology*, 20(8), 970–979. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0415-0>
- Neurath, M. F., & Leppkes, M. (2019). Resolution of ulcerative colitis. *Seminars in Immunopathology*, 41(6), 747–756. <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00751-6>
- Neut, C., Bulois, P., Desreumaux, P., Membré, J.-M., Lederman, E., Gambiez, L., Cortot, A., Quandalle, P., van Kruiningen, H., & Colombel, J.-F. (2002). Changes in the bacterial flora of the neoterminal ileum after ileocolonic resection for Crohn's disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 97(4), 939–946. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05613.x>
- Ng, S. C., Bernstein, C. N., Vatn, M. H., Lakatos, P. L., Loftus, E. V., Tysk, C., O'Morain, C., Moum, B., Colombel, J.-F., & Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). (2013). Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*, 62(4), 630–649. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303661>
- Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., & Kaplan,



- G. G. (2017). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet (London, England)*, *390*(10114), 2769–2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)
- Ng, S. C., Zeng, Z., Niewiadomski, O., Tang, W., Bell, S., Kamm, M. A., Hu, P., de Silva, H. J., Niriella, M. A., Udara, W. S. A. A. Y., Ong, D., Ling, K. L., Ooi, C. J., Hilmi, I., Lee Goh, K., Ouyang, Q., Wang, Y. F., Wu, K., Wang, X., . . . Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study (ACCESS) Group. (2016). Early Course of Inflammatory Bowel Disease in a Population-Based Inception Cohort Study From 8 Countries in Asia and Australia. *Gastroenterology*, *150*(1), 86–95.e3, quiz e13–14. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.09.005>
- Nguyen, G. C., Torres, E. A., Regueiro, M., Bromfield, G., Bitton, A., Stempak, J., Dasso-poulos, T., Schumm, P., Gregory, F. J., Griffiths, A. M., Hanauer, S. B., Hanson, J., Harris, M. L., Kane, S. V., Orkwis, H. K., Lahaie, R., Oliva-Hemker, M., Pare, P., Wild, G. E., . . . Silverberg, M. S. (2006). Inflammatory bowel disease characteristics among African Americans, Hispanics, and non-Hispanic Whites: characterization of a large North American cohort. *The American Journal of Gastroenterology*, *101*(5), 1012–1023. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00504.x>
- Niewiadomski, O., Studd, C., Hair, C., Wilson, J., Ding, N. S., Heerasing, N., Ting, A., McNeill, J., Knight, R., Santamaria, J., Prewett, E., Dabkowski, P., Dowling, D., Alexander, S., Allen, B., Popp, B., Connell, W., Desmond, P., & Bell, S. (2015). Prospective population-based cohort of inflammatory bowel disease in the biologicals era: Disease course and predictors of severity. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *30*(9), 1346–1353. <https://doi.org/10.1111/jgh.12967>
- Nitzan, O., Elias, M., Peretz, A., & Saliba, W. (2016). Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, *22*(3), 1078–1087. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.1078>
- Nunes, T., Fiorino, G., Danese, S., & Sans, M. (2011). Familial aggregation in inflammatory bowel disease: is it genes or environment? *World Journal of Gastroenterology*, *17*(22), 2715–2722. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i22.2715>
- Ochsenkühn, T., Tillack, C., Szokodi, D., Janelidze, S., & Schnitzler, F. (2020). Clinical outcomes with ustekinumab as rescue treatment in therapy-refractory or therapy-intolerant ulcerative colitis. *United European Gastroenterology Journal*, *8*(1), 91–98. <https://doi.org/10.1177/2050640619895361>
- O'Hara, A. M., & Shanahan, F. (2006). The gut flora as a forgotten organ. *EMBO reports*, *7*(7), 688–693. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400731>
- Oliva-Hemker, M., & Fiocchi, C. (2002). Etiopathogenesis of inflammatory bowel disease: the importance of the pediatric perspective. *Inflammatory Bowel Diseases*, *8*(2), 112–128. <https://doi.org/10.1097/00054725-200203000-00008>
- Ortego-Centeno, N., Callejas-Rubio, J. L., Sanchez-Cano, D., & Caballero-Morales, T. (2007). Refractory chronic erythema nodosum successfully treated with adalimumab. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, *21*(3), 408–410. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2006.01893.x>

- Panaccione, R., Danese, S., Sandborn, W. J., O'Brien, C. D., Zhou, Y., Zhang, H., Adedokun, O. J., Tikhonov, I., Targan, S., Abreu, M. T., Hisamatsu, T., Scherl, E. J., Leong, R. W., Rowbotham, D. S., Arasaradnam, R. P., Sands, B. E., & Marano, C. (2020). Ustekinumab is effective and safe for ulcerative colitis through 2 years of maintenance therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *52*(11-12), 1658–1675. <https://doi.org/10.1111/apt.16119>
- Papp, K. A., Griffiths, C. E. M., Gordon, K., Lebwohl, M., Szapary, P. O., Wasfi, Y., Chan, D., Hsu, M.-C., Ho, V., Ghislain, P. D., Strober, B., Reich, K., PHOENIX 1 Investigators, PHOENIX 2 Investigators & ACCEPT Investigators. (2013). Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *The British Journal of Dermatology*, *168*(4), 844–854. <https://doi.org/10.1111/bjd.12214>
- Papp, K., Gottlieb, A. B., Naldi, L., Pariser, D., Ho, V., Goyal, K., Fakharzadeh, S., Chevrier, M., Calabro, S., Langholff, W., & Krueger, G. (2015). Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *Journal of drugs in dermatology: JDD*, *14*(7), 706–714.
- Parada Venegas, D., De la Fuente, M. K., Landskron, G., González, M. J., Quera, R., Dijkstra, G., Harmsen, H. J. M., Faber, K. N., & Hermoso, M. A. (2019). Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Frontiers in Immunology*, *10*, 277. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>
- Pardi, D. S., Loftus, E. V., Kremers, W. K., Keach, J., & Lindor, K. D. (2003). Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*, *124*(4), 889–893. <https://doi.org/10.1053/gast.2003.50156>
- Parigi, T. L., Mastrorocco, E., Da Rio, L., Allocca, M., D'Amico, F., Zilli, A., Fiorino, G., Danese, S., & Furfaro, F. (2022). Evolution and New Horizons of Endoscopy in Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(3), 872. <https://doi.org/10.3390/jcm11030872>
- Parragi, L., Fournier, N., Zeitz, J., Scharl, M., Greuter, T., Schreiner, P., Misselwitz, B., Safroneeva, E., Schoepfer, A. M., Vavricka, S. R., Rogler, G., Biedermann, L., & Swiss IBD Cohort Study Group. (2018). Colectomy Rates in Ulcerative Colitis are Low and Decreasing: 10-year Follow-up Data From the Swiss IBD Cohort Study. *Journal of Crohn's & Colitis*, *12*(7), 811–818. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy040>
- Patil, D. T., Moss, A. C., & Odze, R. D. (2016). Role of Histologic Inflammation in the Natural History of Ulcerative Colitis. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, *26*(4), 629–640. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2016.06.009>
- Pearl, R. K., Nelson, R. L., Prasad, M. L., Orsay, C. P., & Abcarian, H. (1986). Serious complications of sulfasalazine. *Diseases of the Colon & Rectum*, *29*(3), 201–202. <https://doi.org/10.1007/BF02555026>

- Peeters, H., Vander Cruyssen, B., Mielants, H., de Vlam, K., Vermeire, S., Louis, E., Rutgeerts, P., Belaiche, J., & De Vos, M. (2008). Clinical and genetic factors associated with sacroiliitis in Crohn's disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *23*(1), 132–137. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.05108.x>
- Peterson, D. A., Frank, D. N., Pace, N. R., & Gordon, J. I. (2008). Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Cell Host & Microbe*, *3*(6), 417–427. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2008.05.001>
- Potthast, S., Rieber, A., Von Tirpitz, C., Wruk, D., Adler, G., & Brambs, H.-J. (2002). Ultrasound and magnetic resonance imaging in Crohn's disease: a comparison. *European Radiology*, *12*(6), 1416–1422. <https://doi.org/10.1007/s00330-001-1191-3>
- Preiß, J. C., Bokemeyer, B., Buhr, H. J., Dignaß, A., Häuser, W., Hartmann, F., Herrlinger, K. R., Kaltz, B., Kienle, P., Kruis, W., Kucharzik, T., Langhorst, J., Schreiber, S., Siegmund, B., Stallmach, A., Stange, E. F., Stein, J., Hoffmann, J. C., & German Society of Gastroenterology. (2014). [Updated German clinical practice guideline on "Diagnosis and treatment of Crohn's disease"2014]. *Zeitschrift Fur Gastroenterologie*, *52*(12), 1431–1484. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1385199>
- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., Mende, D. R., Li, J., Xu, J., Li, S., Li, D., Cao, J., Wang, B., Liang, H., Zheng, H., ... Wang, J. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, *464*(7285), 59–65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>
- Quist, S. R., & Kraas, L. (2017). Therapieoptionen beim Pyoderma gangraenosum. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG*, *15*(1), 34–41. [https://doi.org/10.1111/ddg.13173\\_g](https://doi.org/10.1111/ddg.13173_g)
- Qvigstad, G., Fløttum, O., & Waldum, H. L. (2005). [Capsule endoscopy—a new method for the diagnosis of diseases of the small intestine]. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening: Tidsskrift for Praktisk Medicin, Ny Raekke*, *125*(2), 163–166.
- Rahier, J. F., Magro, F., Abreu, C., Armuzzi, A., Ben-Horin, S., Chowers, Y., Cottone, M., de Ridder, L., Doherty, G., Ehehalt, R., Esteve, M., Katsanos, K., Lees, C. W., Macmahon, E., Moreels, T., Reinisch, W., Tilg, H., Tremblay, L., Veereman-Wauters, G., ... European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). (2014). Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & Colitis*, *8*(6), 443–468. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.12.013>
- Ramos, G. P., & Papadakis, K. A. (2019). Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clinic Proceedings*, *94*(1), 155–165. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.013>
- Ramos-Casals, M., Roberto-Perez-Alvarez, n., Diaz-Lagares, C., Cuadrado, M.-J., Khamashta, M. A., & BIOGEAS Study Group. (2010). Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? *Autoimmunity Reviews*, *9*(3), 188–193. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.10.003>
- Rath, T., Billmeier, U., Ferrazzi, F., Vieth, M., Ekici, A., Neurath, M. F., & Atreya, R. (2018). Effects of Anti-Integrin Treatment With Vedolizumab on Immune Pathways

- and Cytokines in Inflammatory Bowel Diseases. *Frontiers in Immunology*, 9, 1700. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01700>
- Reinisch, W., Sandborn, W. J., Hommes, D. W., D'Haens, G., Hanauer, S., Schreiber, S., Panaccione, R., Fedorak, R. N., Tighe, M. B., Huang, B., Kampman, W., Lazar, A., & Thakkar, R. (2011). Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*, 60(6), 780–787. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.221127>
- Rodríguez-Reyna, T. S., Martínez-Reyes, C., & Yamamoto-Furusho, J. K. (2009). Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 15(44), 5517–5524. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.5517>
- Rogler, G., Zeitz, J., & Biedermann, L. (2016). The Search for Causative Environmental Factors in Inflammatory Bowel Disease. *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)*, 34 Suppl 1, 48–55. <https://doi.org/10.1159/000447283>
- Rosario, M., Dirks, N. L., Milch, C., Parikh, A., Bargfrede, M., Wyant, T., Fedyk, E., & Fox, I. (2017). A Review of the Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of Vedolizumab. *Clinical Pharmacokinetics*, 56(11), 1287–1301. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0546-0>
- Roses, R. E., & Rombeau, J. L. (2008). Recent trends in the surgical management of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 14(3), 408–412. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.408>
- Ruiz, P. A., Morón, B., Becker, H. M., Lang, S., Atrott, K., Spalinger, M. R., Scharl, M., Wojtal, K. A., Fischbeck-Terhalle, A., Frey-Wagner, I., Hausmann, M., Kraemer, T., & Rogler, G. (2017). Titanium dioxide nanoparticles exacerbate DSS-induced colitis: role of the NLRP3 inflammasome. *Gut*, 66(7), 1216–1224. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310297>
- Rutgeerts, P., Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Reinisch, W., Olson, A., Johanns, J., Travers, S., Rachmilewitz, D., Hanauer, S. B., Lichtenstein, G. R., de Villiers, W. J. S., Present, D., Sands, B. E., & Colombel, J. F. (2005). Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England Journal of Medicine*, 353(23), 2462–2476. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050516>
- Safarini, O. A., Keshavamurthy, C., & Patel, P. (2023). Calcineurin Inhibitors. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558995/>
- Samuel, S., Ingle, S. B., Dhillon, S., Yadav, S., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R., Tremaine, W. J., Sandborn, W. J., & Loftus, E. V. (2013). Cumulative incidence and risk factors for hospitalization and surgery in a population-based cohort of ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 19(9), 1858–1866. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e31828c84c5>
- Sandborn, W. J., Danese, S., D'Haens, G., Moro, L., Jones, R., Bagin, R., Huang, M., David Ballard, E., Masure, J., & Travis, S. (2015). Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: pooled analysis of two phase 3 studies. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 41(5), 409–418. <https://doi.org/10.1111/apt.13076>

- Sandborn, W. J., Baert, F., Danese, S., Krznarić, Ž., Kobayashi, T., Yao, X., Chen, J., Rosario, M., Bhatia, S., Kisfalvi, K., D'Haens, G., & Vermeire, S. (2020). Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*, *158*(3), 562–572.e12. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.027>
- Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Marano, C., Zhang, H., Strauss, R., Johanns, J., Adedokun, O. J., Guzzo, C., Colombel, J.-F., Reinisch, W., Gibson, P. R., Collins, J., Järnerot, G., Hibi, T., Rutgeerts, P., & PURSUIT-SC Study Group. (2014a). Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*, *146*(1), 85–95, quiz e14–15. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.05.048>
- Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Marano, C., Zhang, H., Strauss, R., Johanns, J., Adedokun, O. J., Guzzo, C., Colombel, J.-F., Reinisch, W., Gibson, P. R., Collins, J., Järnerot, G., Rutgeerts, P., & PURSUIT-Maintenance Study Group. (2014b). Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*, *146*(1), 96–109.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.06.010>
- Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Rutgeerts, P., Hanauer, S., Colombel, J.-F., Sands, B. E., Lukas, M., Fedorak, R. N., Lee, S., Bressler, B., Fox, I., Rosario, M., Sankoh, S., Xu, J., Stephens, K., Milch, C., Parikh, A., & GEMINI 2 Study Group. (2013). Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *The New England Journal of Medicine*, *369*(8), 711–721. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215739>
- Sandborn, W. J., Gasink, C., Gao, L.-L., Blank, M. A., Johanns, J., Guzzo, C., Sands, B. E., Hanauer, S. B., Targan, S., Rutgeerts, P., Ghosh, S., de Villiers, W. J. S., Panaccione, R., Greenberg, G., Schreiber, S., Lichtiger, S., Feagan, B. G., & CERTIFI Study Group. (2012a). Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *The New England Journal of Medicine*, *367*(16), 1519–1528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203572>
- Sandborn, W. J., Su, C., Sands, B. E., D'Haens, G. R., Vermeire, S., Schreiber, S., Danese, S., Feagan, B. G., Reinisch, W., Niezychowski, W., Friedman, G., Lawendy, N., Yu, D., Woodworth, D., Mukherjee, A., Zhang, H., Healey, P., Panés, J., & OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. (2017). Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England Journal of Medicine*, *376*(18), 1723–1736. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606910>
- Sandborn, W. J., van Assche, G., Reinisch, W., Colombel, J.-F., D'Haens, G., Wolf, D. C., Kron, M., Tighe, M. B., Lazar, A., & Thakkar, R. B. (2012b). Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*, *142*(2), 257–265.e1–3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.032>
- Sands, B. E. (2004). From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*, *126*(6), 1518–1532. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.02.072>

- Sands, B. E., Anderson, F. H., Bernstein, C. N., Chey, W. Y., Feagan, B. G., Fedorak, R. N., Kamm, M. A., Korzenik, J. R., Lashner, B. A., Onken, J. E., Rachmilewitz, D., Rutgeerts, P., Wild, G., Wolf, D. C., Marsters, P. A., Travers, S. B., Blank, M. A., & van Deventer, S. J. (2004). Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *The New England Journal of Medicine*, *350*(9), 876–885. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030815>
- Sands, B. E., Feagan, B. G., Rutgeerts, P., Colombel, J.-F., Sandborn, W. J., Sy, R., D'Haens, G., Ben-Horin, S., Xu, J., Rosario, M., Fox, I., Parikh, A., Milch, C., & Hanauer, S. (2014). Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*, *147*(3), 618–627.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.05.008>
- Sands, B. E., Irving, P. M., Hoops, T., Izanec, J. L., Gao, L.-L., Gasink, C., Greenspan, A., Allez, M., Danese, S., Hanauer, S. B., Jairath, V., Kuehbach, T., Lewis, J. D., Loftus, E. V., Mihaly, E., Panaccione, R., Scherl, E. J., Shchukina, O., & Sandborn, W. J. (2021). 775d Ustekinumab Versus Adalimumab for Induction and Maintenance Therapy in Moderate-to-Severe Crohn's Disease: The SEAVUE Study. *Gastroenterology*, *161*(2), e30–e31. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.040>
- Sands, B. E., Peyrin-Biroulet, L., Loftus, E. V., Danese, S., Colombel, J.-F., Törüner, M., Jonaitis, L., Abhyankar, B., Chen, J., Rogers, R., Lirio, R. A., Bornstein, J. D., Schreiber, S., & VARSITY Study Group. (2019a). Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *The New England Journal of Medicine*, *381*(13), 1215–1226. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905725>
- Sands, B. E., Sandborn, W. J., Panaccione, R., O'Brien, C. D., Zhang, H., Johanns, J., Adedokun, O. J., Li, K., Peyrin-Biroulet, L., Van Assche, G., Danese, S., Targan, S., Abreu, M. T., Hisamatsu, T., Szapary, P., Marano, C., & UNIFI Study Group. (2019b). Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England Journal of Medicine*, *381*(13), 1201–1214. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900750>
- Sartor, R. B. (2005). Does *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis cause Crohn's disease? *Gut*, *54*(7), 896–898. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.055889>
- Sartor, R. B., & Wu, G. D. (2017). Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology*, *152*(2), 327–339.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.012>
- Satsangi, J., Silverberg, M. S., Vermeire, S., & Colombel, J.-F. (2006). The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, *55*(6), 749–753. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.082909>
- Sauls, R. S., McCausland, C., & Taylor, B. N. (2023). Histology, T-Cell Lymphocyte. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535433/>
- Schmitt, H., Billmeier, U., Dieterich, W., Rath, T., Sonnwald, S., Reid, S., Hirschmann, S., Hildner, K., Waldner, M. J., Mudter, J., Hartmann, A., Grützmann, R., Neufert, C., Münster, T., Neurath, M. F., & Atreya, R. (2019). Expansion of IL-23 receptor bea-

- ring TNFR2+ T cells is associated with molecular resistance to anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Gut*, 68(5), 814–828. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315671>
- Schnitzler, F. (2007). *Untersuchung des CARD15-Gens in Patienten mit Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Colitis indeterminata und Korrelation des Genotyps mit dem Phänotyp* [Diss., Ludwig-Maximilians-Universität München]. <https://edoc.ub.uni-muenchen.de/7641/>
- Schoepfer, A. M., Beglinger, C., Straumann, A., Safroneeva, E., Romero, Y., Armstrong, D., Schmidt, C., Trummler, M., Pittet, V., & Vavricka, S. R. (2013). Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger Index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes. *Inflammatory Bowel Diseases*, 19(2), 332–341. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e3182810066>
- Schreiber, S., Rosenstiel, P., Hampe, J., Nikolaus, S., Groessner, B., Schottelius, A., Kühbacher, T., Hämling, J., Fölsch, U. R., & Seeger, D. (2002). Activation of signal transducer and activator of transcription (STAT) 1 in human chronic inflammatory bowel disease. *Gut*, 51(3), 379–385. <https://doi.org/10.1136/gut.51.3.379>
- Seiderer, J., Brand, S., Herrmann, K. A., Schnitzler, F., Hatz, R., Crispin, A., Pfennig, S., Schoenberg, S. O., Göke, B., Lohse, P., & Ochsenkühn, T. (2006a). Predictive value of the CARD15 variant 1007fs for the diagnosis of intestinal stenoses and the need for surgery in Crohn's disease in clinical practice: Results of a Prospective Study. *Inflammatory Bowel Diseases*, 12(12), 1114–1121. <https://doi.org/10.1097/01.mib.0000235836.32176.5e>
- Seiderer, J., Schnitzler, F., Brand, S., Staudinger, T., Pfennig, S., Herrmann, K., Hofbauer, K., Dambacher, J., Tillack, C., Sackmann, M., Göke, B., Lohse, P., & Ochsenkühn, T. (2006b). Homozygosity for the CARD15 frameshift mutation 1007fs is predictive of early onset of Crohn's disease with ileal stenosis, entero-enteral fistulas, and frequent need for surgical intervention with high risk of re-stenosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 41(12), 1421–1432. <https://doi.org/10.1080/00365520600703900>
- Selby, W. (1997). 4 The natural history of ulcerative colitis. *Baillière's Clinical Gastroenterology*, 11(1), 53–64. [https://doi.org/10.1016/S0950-3528\(97\)90053-1](https://doi.org/10.1016/S0950-3528(97)90053-1)
- Selinger, C. P., Parkes, G. C., Bassi, A., Fogden, E., Hayee, B., Limdi, J. K., Ludlow, H., McLaughlin, S., Patel, P., Smith, M., & Raine, T. (2017). A multi-centre audit of excess steroid use in 1176 patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 46(10), 964–973. <https://doi.org/10.1111/apt.14334>
- Setshedi, M., Epstein, D., Winter, T. A., Myer, L., Watermeyer, G., & Hift, R. (2012). Use of thiopurines in the treatment of inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of non-melanoma skin cancer in an at-risk population: a cohort study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 27(2), 385–389. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06865.x>
- Shah, J., Dutta, U., Das, A., Sharma, V., Mandavdhare, H., Sharma, P., Kalsi, D., Popli, P., & Kochhar, R. (2020). Relationship between Mayo endoscopic score and histological

- scores in ulcerative colitis: A prospective study. *JGH open: an open access journal of gastroenterology and hepatology*, 4(3), 382–386. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12260>
- Shah, S. C., Khalili, H., Gower-Rousseau, C., Olen, O., Benchimol, E. I., Lynge, E., Nielsen, K. R., Brassard, P., Vutcovici, M., Bitton, A., Bernstein, C. N., Leddin, D., Tamim, H., Stefansson, T., Loftus, E. V., Moum, B., Tang, W., Ng, S. C., Geary, R., . . . Colombel, J.-F. (2018). Sex-Based Differences in Incidence of Inflammatory Bowel Diseases-Pooled Analysis of Population-Based Studies From Western Countries. *Gastroenterology*, 155(4), 1079–1089.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.06.043>
- Sharma, S. M., Nestel, A. R., Lee, R. W. J., & Dick, A. D. (2009). Clinical review: Anti-TNFalpha therapies in uveitis: perspective on 5 years of clinical experience. *Ocular Immunology and Inflammation*, 17(6), 403–414. <https://doi.org/10.3109/09273940903072443>
- Shaw, S. Y., Blanchard, J. F., & Bernstein, C. N. (2010). Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 105(12), 2687–2692. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.398>
- Shergill, A. K., Lightdale, J. R., Bruining, D. H., Acosta, R. D., Chandrasekhara, V., Chathadi, K. V., Decker, G. A., Early, D. S., Evans, J. A., Fanelli, R. D., Fisher, D. A., Fonkalsrud, L., Foley, K., Hwang, J. H., Jue, T. L., Khashab, M. A., Muthusamy, V. R., Pasha, S. F., Saltzman, J. R., . . . DeWitt, J. M. (2015). The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointestinal Endoscopy*, 81(5), 1101–1121.e13. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.10.030>
- Shivananda, S., Lennard-Jones, J., Logan, R., Fear, N., Price, A., Carpenter, L., & Blankenstein, M. v. (1996). Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*, 39(5), 690–697. <https://doi.org/10.1136/gut.39.5.690>
- Siegmund, B. (2020). Pathogenese chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. In J. C. Hoffmann, B. Klump, A. Kroesen & B. Siegmund (Hrsg.), *Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: in Klinik und Praxis* (S. 51–69). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-59104-8\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-662-59104-8_3)
- Siegmund, B., & Zeitz, M. (2004). Therapie bei Colitis ulcerosa - wann lokal, wann oral? *Ärztezeitung*. Verfügbar 18. Dezember 2019 unter <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Therapie-bei-Colitis-ulcerosa-wann-lokal-wann-oral-326318.html>
- Singh, S., Feuerstein, J. D., Binion, D. G., & Tremaine, W. J. (2019). AGA Technical Review on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*, 156(3), 769–808.e29. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.008>
- Smith, M. S. H., & Wakefield, A. J. (1994). Crohn's disease: ancient and modern. *Postgraduate Medical Journal*, 70(821), 149–153. <https://doi.org/10.1136/pgmj.70.821.149>
- Soetikno, R. M., Lin, O. S., Heidenreich, P. A., Young, H. S., & Blackstone, M. O. (2002). Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*, 56(1), 48–54. <https://doi.org/10.1067/mge.2002.125367>



- Sokol, H., Seksik, P., Rigottier-Gois, L., Lay, C., Lepage, P., Podglajen, I., Marteau, P., & Doré, J. (2006). Specificities of the fecal microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, *12*(2), 106–111. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000200323.38139.c6>
- Solberg, I. C., Lygren, I., Jahnsen, J., Aadland, E., Høie, O., Cvancarova, M., Bernklev, T., Henriksen, M., Sauar, J., Vatn, M. H., Moum, B., & IBSEN Study Group. (2009). Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *44*(4), 431–440. <https://doi.org/10.1080/00365520802600961>
- Spiceland, C. M., & Lodhia, N. (2018). Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World Journal of Gastroenterology*, *24*(35), 4014–4020. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i35.4014>
- Stange, E. F., Travis, S. P. L., Vermeire, S., Reinisch, W., Geboes, K., Barakauskiene, A., Feakins, R., Fléjou, J. F., Herfarth, H., Hommes, D. W., Kupcinskas, L., Lakatos, P. L., Mantzaris, G. J., Schreiber, S., Villanacci, V., Warren, B. F., & European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). (2008). European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & Colitis*, *2*(1), 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2007.11.001>
- Steenholdt, C., Brynskov, J., Thomsen, O. Ø., Munck, L. K., Fallingborg, J., Christensen, L. A., Pedersen, G., Kjeldsen, J., Jacobsen, B. A., Oxholm, A. S., Kjellberg, J., Bendtzen, K., & Ainsworth, M. A. (2014). Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut*, *63*(6), 919–927. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305279>
- Stroh, T., Batra, A., Glaubien, R., Fedke, I., Erben, U., Kroesen, A., Heimesaat, M. M., Bereswill, S., Girardin, S., Zeitz, M., & Siegmund, B. (2008). Nucleotide oligomerization domains 1 and 2: regulation of expression and function in preadipocytes. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *181*(5), 3620–3627. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.5.3620>
- Sun, M., Wu, W., Liu, Z., & Cong, Y. (2017). Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *Journal of Gastroenterology*, *52*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1242-9>
- Svartz, M. (1948). The treatment of 124 cases of ulcerative colitis with salazopyrine and attempts of desensibilization in cases of hypersensitiveness to sulfa. *Acta Medica Scandinavica*, *131*, 465–472. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1948.tb12083.x>
- Taffet, S. L., & Das, K. M. (1983). Sulfasalazine - adverse effects and desensitization. *Digestive Diseases and Sciences*, *28*(9), 833–842. <https://doi.org/10.1007/BF01296907>
- Talwalkar, J. A., Angulo, P., Johnson, C. D., Petersen, B. T., & Lindor, K. D. (2004). Cost-minimization analysis of MRC versus ERCP for the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, *40*(1), 39–45. <https://doi.org/10.1002/hep.20287>

- Teich, N., Grümmer, H., Jörgensen, E., Liceni, T., Holtkamp-Endemann, F., Fischer, T., & Hohenberger, S. (2020). Golimumab in real-world practice in patients with ulcerative colitis: Twelve-month results. *World Journal of Gastroenterology*, *26*(21), 2852–2863. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i21.2852>
- Teich, N., & Klugmann, T. (2018). [Inflammatory Bowel Diseases - Diagnosis and Therapy in Practice]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)*, *113*(13), 945–952. <https://doi.org/10.1055/a-0538-3715>
- Theede, K., Holck, S., Ibsen, P., Ladelund, S., Nordgaard-Lassen, I., & Nielsen, A. M. (2015). Level of Fecal Calprotectin Correlates With Endoscopic and Histologic Inflammation and Identifies Patients With Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, *13*(11), 1929–1936.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.05.038>
- Thomas, A. S., Ma, W., & Wang, Y. (2021). Ustekinumab for Refractory Colitis Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *The New England Journal of Medicine*, *384*(6), 581–583. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2031717>
- Tiede, I., Fritz, G., Strand, S., Poppe, D., Dvorsky, R., Strand, D., Lehr, H. A., Wirtz, S., Becker, C., Atreya, R., Mudter, J., Hildner, K., Bartsch, B., Holtmann, M., Blumberg, R., Walczak, H., Iven, H., Galle, P. R., Ahmadian, M. R., & Neurath, M. F. (2003). CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *The Journal of Clinical Investigation*, *111*(8), 1133–1145. <https://doi.org/10.1172/JCI16432>
- Tillack, C., Ehmman, L. M., Friedrich, M., Laubender, R. P., Papay, P., Vogelsang, H., Stallhofer, J., Beigel, F., Bedynek, A., Wetzke, M., Maier, H., Koburger, M., Wagner, J., Glas, J., Diegelmann, J., Koglin, S., Dombrowski, Y., Schaubert, J., Wollenberg, A., & Brand, S. (2014). Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- $\gamma$ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut*, *63*(4), 567–577. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302853>
- Tillack, C., Seiderer, J., Brand, S., Göke, B., Reiser, M. F., Schaefer, C., Diepolder, H., Ochsenkühn, T., & Herrmann, K. A. (2008). Correlation of magnetic resonance enteroclysis (MRE) and wireless capsule endoscopy (CE) in the diagnosis of small bowel lesions in Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, *14*(9), 1219–1228. <https://doi.org/10.1002/ibd.20466>
- Timmer, A., Patton, P. H., Chande, N., McDonald, J. W. D., & MacDonald, J. K. (2016). Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2016*(5), CD000478. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000478.pub4>
- Tischendorf, J. J. W., Hecker, H., Krüger, M., Manns, M. P., & Meier, P. N. (2007). Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. *The American Journal of Gastroenterology*, *102*(1), 107–114. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00872.x>

- Trost, L. B., & McDonnell, J. K. (2005). Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgraduate Medical Journal*, *81*(959), 580–585. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.031633>
- Tursi, A., Elisei, W., Picchio, M., Forti, G., Penna, A., Inchingolo, C. D., Nenna, R., & Brandimarte, G. (2015). Histological inflammation in ulcerative colitis in deep remission under treatment with infliximab. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, *39*(1), 107–113. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2014.07.012>
- Ungaro, R. C., Brenner, E. J., Geary, R. B., Kaplan, G. G., Kissous-Hunt, M., Lewis, J. D., Ng, S. C., Rahier, J.-F., Reinisch, W., Steinwurz, F., Underwood, F. E., Zhang, X., Colombel, J.-F., & Kappelman, M. D. (2021). Effect of IBD medications on COVID-19 outcomes: results from an international registry. *Gut*, *70*(4), 725–732. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322539>
- Ungaro, R. C., Mehandru, S., Allen, P. B., Peyrin-Biroulet, L., & Colombel, J.-F. (2017). Ulcerative colitis. *Lancet (London, England)*, *389*(10080), 1756–1770. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32126-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2)
- Van Assche, G., D’Haens, G., Noman, M., Vermeire, S., Hiele, M., Asnong, K., Arts, J., D’Hoore, A., Penninckx, F., & Rutgeerts, P. (2003). Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*, *125*(4), 1025–1031. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(03\)01214-9](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)01214-9)
- Van Assche, G., Manguso, F., Zibellini, M., Cabriada Nuño, J. L., Goldis, A., Tkachenko, E., Varoli, G., Kleczkowski, D., Annese, V., D’Heygere, F., Balzano, A., & BETA study participating centers. (2015). Oral prolonged release beclomethasone dipropionate and prednisone in the treatment of active ulcerative colitis: results from a double-blind, randomized, parallel group study. *The American Journal of Gastroenterology*, *110*(5), 708–715. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.114>
- van Hogezaand, R. A., & Hamdy, N. a. T. (2006). Skeletal morbidity in inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology. Supplement*, (243), 59–64. <https://doi.org/10.1080/00365520600664276>
- Vavricka, S. R., Greuter, T., & Zeitz, J. (2018). Extraintestinale Manifestationen bei chronisch entzündlichen Darmkrankheiten. *Therapeutische Umschau*, *75*(5), 281–285. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a001004>
- Vavricka, S. R., Schoepfer, A., Scharl, M., Lakatos, P. L., Navarini, A., & Rogler, G. (2015). Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, *21*(8), 1982–1992. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000392>
- Veauthier, B., & Hornecker, J. R. (2018). Crohn’s Disease: Diagnosis and Management. *American Family Physician*, *98*(11), 661–669.
- Vegh, Z., Burisch, J., Pedersen, N., Kaimakliotis, I., Duricova, D., Bortlik, M., Avnstrøm, S., Vinding, K. K., Olsen, J., Nielsen, K. R., Katsanos, K. H., Tsianos, E. V., Lakatos, L., Schwartz, D., Odes, S., Lupinacci, G., De Padova, A., Jonaitis, L., Kupcinskis, L., ... EpiCom-group. (2014). Incidence and initial disease course of inflammatory bowel diseases in 2011 in Europe and Australia: results of the 2011

- ECCO-EpiCom inception cohort. *Journal of Crohn's & Colitis*, 8(11), 1506–1515. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.06.004>
- Vetter, M., & Neurath, M. F. (2018). Treatment Perspectives in Crohn's Disease. *Digestion*, 98(3), 135–142. <https://doi.org/10.1159/000488449>
- Viscido, A., Papi, C., Latella, G., & Frieri, G. (2019). Has infliximab influenced the course and prognosis of acute severe ulcerative colitis? *Biologics: Targets & Therapy*, 13, 23–31. <https://doi.org/10.2147/BTT.S179006>
- Vitellas, K. M., Enns, R. A., Keogan, M. T., Freed, K. S., Spritzer, C. E., Baillie, J., & Nelson, R. C. (2002). Comparison of MR cholangiopancreatographic techniques with contrast-enhanced cholangiography in the evaluation of sclerosing cholangitis. *AJR. American journal of roentgenology*, 178(2), 327–334. <https://doi.org/10.2214/ajr.178.2.1780327>
- Walker, A. W., Sanderson, J. D., Churcher, C., Parkes, G. C., Hudspith, B. N., Rayment, N., Brostoff, J., Parkhill, J., Dougan, G., & Petrovska, L. (2011). High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC microbiology*, 11, 7. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-11-7>
- Wehkamp, J., Götz, M., Herrlinger, K., Steurer, W., & Stange, E. F. (2016). Inflammatory Bowel Disease. *Deutsches Arzteblatt International*, 113(5), 72–82. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0072>
- Wepner, U. (2019). Anhaltende Remission und Mukosaheilung mit oralem JAK-Inhibitor möglich. *Gastro-News*, 6(1), 65–65. <https://doi.org/10.1007/s15036-019-0549-9>
- Wilhelm, S. M. (2016). Report: impact of inflammatory bowel disease. *The American Journal of Managed Care*, 22(3 Suppl), s32–38.
- Yamamoto, T., Shimoyama, T., Umegae, S., & Matsumoto, K. (2016). Tacrolimus vs. anti-tumour necrosis factor agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a retrospective observational study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 43(6), 705–716. <https://doi.org/10.1111/apt.13531>
- Yen, D., Cheung, J., Scheerens, H., Poulet, F., McClanahan, T., McKenzie, B., Kleinschek, M. A., Owyang, A., Mattson, J., Blumenschein, W., Murphy, E., Sathe, M., Cua, D. J., Kastelein, R. A., & Rennick, D. (2006). IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(5), 1310–1316. <https://doi.org/10.1172/JCI21404>
- Zhang, Y.-Z., & Li, Y.-Y. (2014). Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(1), 91–99. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.91>

# Abkürzungsverzeichnis

**CED** Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

**DC** Dendritische Zelle

**M** Makrophage

**DNA** Desoxyribonukleinsäure

**CU** Colitis ulcerosa

**MC** Morbus Crohn

**MMX** Multimatrix

**MAP** *Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis*

**TLRs** Toll-like Rezeptoren

**NOD** Nucleotide-binding oligomerization domain

**NOD2** Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2

**TNF** Tumornekrosefaktor

**TNF- $\alpha$**  Tumornekrosefaktor-alpha

**IL** Interleukin

**ASA** Aminosalicylsäure

**BSG** Blutsenkungsgeschwindigkeit

**CAI** Colitis Activity Index

**CARD15** NOD2 caspase recruitment domain containing protein 15

**CD20** Cluster of Differentiation 20

**CRP** C-reaktives Protein

**CT** Computertomografie

**TGF- $\alpha$**  transforming growth factor-alpha

**TGF- $\beta$**  transforming growth factor-beta

**i.v.** intravenös

**IFN- $\gamma$**  Interferon-gamma

**JAK** Januskinase

**KG** Körpergewicht

**MRT** Magnetresonanztomographie

**MRE** Magnetresonanztomographie mit Enteroklysma

**MTX** Methotrexat

**PSC** Primär sklerosierende Cholangitis

**s.c.** subkutan

**T<sub>H</sub>** T-Helferzelle

**T<sub>H1</sub>** T-Helferzelle Typ 1

**T<sub>H2</sub>** T-Helferzelle Typ 2

**T<sub>H17</sub>** T-Helferzelle 17

**T<sub>Reg</sub>** Regulatorische T-Zellen

**IgG<sub>1</sub>** Immunglobulin G<sub>1</sub>

**UST** Ustekinumab

# Abbildungsverzeichnis

1	Interaktion des angeborenen und erworbenen Immunsystems im gesunden Darm und bei CED (Siegmund, 2020) . . . . .	3
2	Extraintestinale Manifestationen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (Vavricka et al., 2015) . . . . .	9
3	Behandlungsalgorithmus zur konventionellen Therapie der CU (Kucharzik, 2019) . . . . .	15
4	Immunsuppression und Biologikatherapie bei steroidabhängigem und steroidrefraktärem Verlauf einer CU (Kucharzik, 2019) . . . . .	16
5	Aufbau von IL-12 und IL-23 und Ustekinumab-Rezeptoren-Bindung (Kotze et al., 2018) . . . . .	21
6	Raten des klinischen Ansprechens und der klinischen Remission in den UNITI-1- und UNITI-2-Studien unter Ustekinumab und Placebo (Feagan et al., 2016)	25
7	Wirksamkeit einer Ustekinumab-Therapie - Ergebnisse der Patienten UNIFI-I Induktionsstudie und UNIFI-M Erhaltungsstudie (Sands et al., 2019b) . .	26
8	Studiendesign nach (Ochsenkühn et al., 2020) . . . . .	37
9	Altersverteilung zu Beginn der Ustekinumab-Therapie. . . . .	38
10	Immunmodulierende Medikation unmittelbar vor der Ustekinumab-Therapie	40
11	Entwicklung des CAI bzw. Mayo-Endoskopie-Scores und Anzahl der Patienten in Remission zu Beginn und nach einem Jahr Ustekinumab-Therapie	41
12	Zeitpunkte des Therapieabbruchs im Studienverlauf . . . . .	42
13	Entwicklung des Colitis Activity Index (CAI) und des Mayo-Endoskopie-Scores (Ochsenkühn et al., 2020) unter der Ustekinumab-Therapie. . . . .	43
14	Entwicklung des fäkalen Calprotectins unter der Ustekinumab-Therapie . .	44

# Tabellenverzeichnis

1	Interpretation der Werte des fäkalen Calprotectin (Berinstein et al., 2019; Bühlmann Labs, 2022) . . . . .	32
2	Colitis Activity Index (CAI) nach Lichtiger (Lichtiger et al., 1994) . . . . .	33
3	Montreal-Klassifikation (Satsangi et al., 2006) . . . . .	34
4	Endoskopischer Mayo-Score . . . . .	36
5	Ausgangsmerkmale der Patienten (Ochsenkühn et al., 2020) . . . . .	39
6	Beobachtete klinische Ereignisse/Nebenwirkungen unter der Ustekinumab-Therapie . . . . .	43



# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Thomas Ochsenkühn bedanken, der mir nicht nur zu einem spannenden Thema für meine Doktorarbeit verhalf, sondern mir auch entscheidende Impulse, Wissen und Erfahrung mit auf meinen beruflichen Weg gab.

Danken möchte ich Herrn PD Dr. med. Fabian Schnitzler für die freundliche Mitbetreuung dieser Dissertation.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Isar Klinikum München und VivaQ MVZ München, insbesondere Frau Dr. med. Cornelia Tillack-Schreiber, Herrn Dr. med. Daniel Szokodi, den Schwestern und MFA, danke ich für die ausgezeichnete Mitarbeit und freundliche Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Andrea Hennig für ihre Beratung und Unterstützung.

Auch meinen Kollegen Herrn Dr. med. Felix Bonke und Herrn Dr. med. Florian Bonke möchte ich für die motivierenden Worte und ihre Hilfsbereitschaft danken.

Insbesondere möchte ich meinem Ehemann, meinen Kindern und meiner ganzen Familie für ihre Geduld, Bemühungen und Ermutigungen während der Arbeit an dieser Dissertation danken.

Ein weiterer Dank gilt Frau Shorena Gogrichiani und Herrn Ruwan Dissanayake für die moralische Unterstützung.

Zu guter Letzt gilt mein tiefer Dank meinen Eltern, die mir mit viel Zuwendung und Liebe stets zur Seite standen.

# Wissenschaftlicher Beitrag

Teile dieser Dissertation wurden in folgenden Publikationen veröffentlicht: Ochsenkühn, T., Tillack, C., Szokodi, D., Janelidze, S., & Schnitzler, F. (2020). Clinical outcomes with ustekinumab as rescue treatment in therapy-refractory or therapy-intolerant ulcerative colitis. *United European Gastroenterology Journal*, 8(1), 91–98. <https://doi.org/10.1177/2050640619895361>