Aus der Inneren Abteilung des Evangelischen Krankenhauses Kalk GmbH in Köln

Akademisches Lehrkrankenhaus für die Universität zu Köln

Chefarzt: Professor Dr. med. W. Kruis

Klinisch- und Biomarker-adaptierte Behandlung der moderaten bis schwergradigen, therapierefraktären Colitis ulcerosa mittels Granulozyten-Monozyten/Makrophagen-Apherese mit Adacolumn®

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Gia Phuong Nguyen

aus Binh Tri Thien / Vietnam

promoviert am 09.November 2011

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln 2011

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h. c. Th. Krieg

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. W. Kruis

2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. T. Goeser

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Die Studiendaten im Studienzentrum 01 wurden durch mich erfasst. Die Erfassung der Studiendaten im Studienzentrum 02 erfolgte durch Prof. Dr. med. M. Reinshagen. Die Rohdaten wurden dann an die Otsuka Frankfurt Research Institute GmbH in Frankfurt am Main weiter geleitet, wo sie zusammengefasst wurden. Ich versichere, dass ich jederzeit und uneingeschränkt auf alle Daten zurückgreifen konnte. Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Solingen, 15.Mai.2011 Gia Phuong Nguyen

Bei der Betreuung und Behandlung der Patienten sowie bei der Dokumentation der Studiendaten am Studienzentrum 01 erhielt ich Unterstützung durch das ärztliche und pflegerische Personal des Evangelischen Krankenhauses Kalk GmbH in Köln. Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen des Blutes sowie des Urins am Studienzentrum 01 wurden im lokal ansässigen Labor des MVZ Leverkusen durchgeführt.

Die Betreuung und Behandlung der Patienten sowie die Dokumentation der Studiendaten am Studienzentrum 02 erfolgte durch das ärztliche und pflegerische Personal des Städtischen Klinikums Braunschweig unter der Leitung von Prof. Dr. med. M. Reinshagen. Die laborchemischen Untersuchungen des Blutes und des Urins am Studienzentrum 02 wurden im Labor des Städtischen Klinikums Braunschweig durchgeführt.

Die Bestimmung des fäkalen Calprotectins erfolgte durch LKF - Laboratorium für Klinische Forschung GmbH - in Schwentinental.

Sponsor der Studie war Otsuka Pharma GmbH in Frankfurt am Main.

Danksagung

Meinem Lehrer und Betreuer, Herrn Prof. Dr. med. W. Kruis, möchte ich für die Überlassung des Themas, seine großzügige Unterstützung und seine wertvolle Zeit einen besonderen Dank aussprechen.

Den beteiligten Ärzten und Pflegern der Studienzentren, hierbei insbesondere Herrn Prof. Dr. med. M. Reinshagen sowie Frau Dr. med. J. Morgenstern, danke ich für die freundliche und stets zuverlässige Zusammenarbeit.

Meiner Familie, insbesondere meiner Mutter, die allen ihren Kindern eine Schulbildung ermöglichte, sowie meiner Frau und meinen Kindern, die Verzicht üben mussten, gilt mein herzlicher Dank.

Meiner Frau und meinen Kindern in Liebe.

Inhalt

I Einleitung 9

I.1 Colitis ulcerosa 11

I.1.1 Epidemiologie 11

I.1.2 Ätiologie und Pathogenese 12

I.1.3 Pathologie 14

I.1.4 Klinisches Bild 14

I.1.5 Diagnostik 16

I.1.6 Therapie 18

I.2 GMA Adacolumn® 20

I.2.1 Therapeutische Apherese 20

I.2.2 Prinzipien und Wirkmechanismen von GMA Adacolumn® 21

I.2.3 Apherese-Behandlung mit GMA Adacolumn® 24

I.2.4 Klinische Erfahrungen mit GMA Adacolumn® 25

I.3 Fäkales Calprotectin in der Diagnostik der Colitis ulcerosa 27

II Patienten und Methodik 30

II.1 Patienten 30

II.2 Methodik 33

II.2.1 Studiendesign und Fragestellung 33

II.2.2 Studienprotokoll 34

III Ergebnisse 45

III.1 Studienkollektiv 45

III.1.1 Allgemeine Übersichtsdaten 45

III.1.2 Demographische Daten und klinische Charakteristika der Studienpopulation .. 46

III.2 Daten zur Effektivität der Studienbehandlung 50

III.2.1 Klinische Remission und klinisches Ansprechen nach CAI 50

III.2.2 Therapie-Adaptation nach CAI und fäkalem Calprotectin 55

III.2.3 Lebensqualität nach IBDQ 60

III.2.4 Daten zur Sicherheit der Studientherapie 60

IV Diskussion und Schlussfolgerung 65

IV.1 Diskussion 65

IV.2 Schlussfolgerung 78

V Zusammenfassung 81

VI Literaturverzeichnis 83

VII Lebenslauf 105

I Einleitung

In der BRD sind berechnungsweise 100.000 bis 160.000 Patienten [57, 103,161, 212] an einer Colitis ulcerosa (CU) erkrankt. Neben den gesundheitlichen Aspekten für die Betroffenen sind auch die sozio-ökonomischen Folgen beträchtlich [169]. Trotz neuer Erkenntnisse in den letzten Jahren bleiben die ätiologischen sowie die genauen pathophysiologischen Mechanismen bei der CU bis zum heutigen Tage ungeklärt. Entsprechend stehen kurative Therapieoptionen bislang nicht zur Verfügung. Bei mehr als 10% der Patienten kann mittels der bisher zugelassenen Medikamente keine langfristige Remission etabliert werden [13, 16, 79, 86, 135]. Eine Reduktion der Proktokolektomierate im Verlauf der letzten Jahrzehnte konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden [16, 87, 190]. Trotz der Entwicklung von TNF-α-Antikörpern und der Implementierung der Calcineurin-Inhibitoren in den klinischen Alltag verbleiben systemische Glukokortikoide bei einem moderaten bis schwergradigen Schub der CU als Hauptmedikamente zur Induktion der klinischen Remission [191]. Die endoskopisch-histologische Remission („mucosal healing“), deren prognostische Bedeutung für den günstigen Verlauf der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen von Experten zunehmend diskutiert wird, kann mittels Glukokortikoide jedoch meist nicht erzielt werden [6, 24, 47, 89, 102, 106, 191, 192]. Zusätzlich führen steroidrefraktäre und -abhängige Verläufe mit entsprechenden Nebenwirkungen der Glukokortikoid-Therapie im klinischen Alltag zu therapeutischen Problemen.

Bei der Entwicklung neuer Therapieoptionen für therapierefraktäre Patienten erbrachten klinische Studien positive Ergebnisse bei der Behandlung der CU mit dem Granulozyten-Monozyten/Makrophagen-Apherese-System Adacolumn® (im Folgenden als GMA Adacolumn® bezeichnet), wobei bisher insgesamt eine niedrige Nebenwirkungsrate registriert werden konnte [37, 68, 133, 153, 160]. GMA Adacolumn® (Otsuka Pharma GmbH) ist als Medizinprodukt zertifiziert (CE-Mark; EC Certificate G1 05 10 366 76011, TÜV). Eine Zulassung zur Behandlung der CU liegt bereits in Japan vor. Eine sham-kontrollierte, doppelt-verblindete Multicenter-Studie zur Beurteilung der Effektivität der GMA Adacolumn®-Therapie befand sich zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Arbeit ebenfalls in der Durchführungsphase [151]. Ergebnissen einer Metaanalyse zur Folge ist die GMA Adacolumn®-Apherese effektiv

zur Induktion einer klinischen Remission bei Patienten mit CU [61]. Die bisher vorliegende Evidenz zeigt in klinischen Studien die erfolgreiche Induktion einer Remission mittels GMA Adacolumn®-Apherese bei 37%-85% der Patienten [17, 66, 99, 110, 205], wobei Dosierung und Dosierungsintervalle zum Teil noch Gegenstand klinischer Untersuchungen sind. Angesichts des in den Studien unterschiedlich großen Anteils an Patienten mit klinischem Ansprechen auf die GMA Adacolumn®-Therapie und den beschriebenen Nebenwirkungen bei nicht vernachlässigbaren Therapiekosten [206] wären im klinischen Alltag einfach anwendbare prädiktive Parameter für das Ansprechen auf eine GMA Adacolumn®-Therapie wünschenswert. Umgekehrt formuliert sind prädiktive Parameter für ein primäres Therapieversagen der GMA Adacolumn®-Apherese sinnvoll, um so die unnötige Fortsetzung der Therapie nach empirischen Standarddosen zu vermeiden. Trotz einiger Ansätze konnten bisher noch keine entsprechenden, einfach anwendbaren prädiktiven Parameter gefunden werden.

Neben der Endoskopie als invasive Methode wird in Studien zur klinischen Beurteilung der CU häufig der „clinical activity index“ (CAI) nach Rachmilewitz [129] verwendet. Bei schlechter Korrelation zwischen etablierten systemischen Entzündungsmarkern wie der Leukozytenzahl, dem CRP-Wert oder der BSG [104] und dem klinischen Bild der Colitis ulcerosa rückte in den letzten Jahren das fäkale Calprotectin, ein zum großen Teil von neutrophilen Granulozyten produziertes stabiles Protein, zunehmend als Biomarker der CU-Aktivität in den Vordergrund [25, 182, 201].

In Anbetracht der in klinischen Studien zum Teil differierenden Evidenzlage zur Dosierung und Effektivität der GMA Adacolumn®-Therapie war es das Ziel dieser Arbeit, die Effektivität, Sicherheit und Verträglichkeit einer an die Klinik (CAI) und einen Biomarker (fäkales Calprotectin) adaptierten Apherese-Therapie mit GMA Adacolumn® bei CU-Patienten mit moderater bis schwergradiger Entzündungsaktivität (CAI>6) zu untersuchen. Insbesondere sollte die Bedeutung des klinischen Ansprechens sowie des fäkalen Calprotectins nach drei Adacolumn®-Apherese-Sitzungen als prädiktive Parameter für den weiteren klinischen Verlauf unter der Apherese-Behandlung überprüft werden.

I.1 Colitis ulcerosa

Die Colitis ulcerosa und der Morbus Crohn stellen die Hauptentitäten der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) dar. Unter CED versteht man eine „immunvermittelte, chronische Entzündung des Darmes“ [162].

I.1.1 Epidemiologie

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der bisher vorliegenden epidemiologischen Studien zur Inzidenz und Prävalenz der CU eine deutliche Heterogenität. Diese ist zum Einen auf systematische Probleme der Studien (u.a. kurze Erhebungszeiträume, Untererfassung niedrig-symptomatischer Fälle, höhere Inzidenz in Tertiärzentren, regionale Unterschiede in der Etablierung der endoskopischen Untersuchungs-methoden), zum Anderen aber auch auf regionale Unterschiede zurückzuführen. So zeigte sich sowohl in Europa als auch weltweit ein Nord-Südgefälle der CU-Inzidenz mit höherer Inzidenz in nördlichen Regionen [57, 161, 166, 183]. Die auffällig höchste Inzidenz liegt für die westlichen Industriestaaten vor. Während die im letzten Jahrhundert dort zu beobachtende steigende Inzidenz der CU in den letzten Jahren ein Plateau erreicht zu haben scheint, zeigen aktuelle Daten eine steigende Inzidenz der CU sowohl in (fern-)östlichen als auch südlichen, industriell weniger entwickelten Ländern, so dass eine aktuelle Erhebung ein Angleichen der Inzidenzrate zwischen den verschiedenen Regionen zeigen dürfte. Die Gründe hierfür sind noch unklar; ein zunehmendes Angleichen der sozialen und hygienischen Bedingungen an die der westlichen Industrienationen wird als mögliche Ursache vermutet [23, 42, 210]. Für Europa und Nordamerika werden eine Inzidenz von 5-16/100.000 Personenjahre und eine Prävalenz von 37-246/100.000 Personenjahre angegeben [35, 57, 93, 122, 124, 171, 184, 207]. Die große Varianz der angegebenen Inzidenz- und Prävalenz-Werte betonen den Bedarf für umfassendere neue epidemiologische Untersuchungen.

Bezüglich der Geschlechterverteilung zeigen die Studien [57, 87, 161, 183, 212] allenfalls eine leichte Bevorzugung des männlichen Geschlechts. Die Altersverteilung der Inzidenz zeigt einen Gipfel in der zweiten und dritten Lebensdekade [135]. Das in der Literatur zum Teil angegebene Bestehen eines zweiten Inzidenzgipfels zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr wird von einigen Autoren unter anderem angesichts eines möglichen Untersuchungsbias im Rahmen der Vorsorgekoloskopien kritisch betrachtet

[42,162]. Genetische Faktoren bei der CED wurden in Studien häufiger für den M. Crohn (z.B. NOD2/CARD15-Mutationen) als für die CU beschrieben. So liegt die Konkordanz bei eineiigen Zwillingen für den M. Crohn bei bis zu 60% [123,167], bei der CU jedoch bei unter 20% [8, 62]. Familiär findet sich für die CU ein 10%iges Erkrankungsrisiko für Verwandte ersten Grades. Ethnische Unterschiede fanden sich in verschiedenen Studien über das Auftreten der CED in der Bevölkerung [82, 150, 200, 209]. So tritt die Colitis ulcerosa in der farbigen Bevölkerung Afrikas seltener als bei Kaukasiern, bei bestimmten jüdischen Bevölkerungsgruppen der M. Crohn deutlich häufiger auf. Jedoch zeigt sich in den späteren Generationen von Immigranten häufig ein Angleichen der Prävalenz an die der Grundbevölkerung, so dass eine komplexere Interaktion zwischen genetischer Disposition und sozioökologischen Faktoren zu existieren scheint [58]. So tritt die CU beispielsweise bei Rauchern nach Entwöhnung häufiger auf als bei Nie-Rauchern. Die Appendektomie gilt als negativ-prädiktiver Faktor für das spätere Auftreten der CU; in jüngster Zeit wurde in klinischen Studien sogar die Appendektomie zur Behandlung der therapie-refraktären Proktitis ulcerosa angewendet [14]. Zur Prognose der Colitis ulcerosa liegen insbesondere für die skandinavische „IBSEN"-Kohorte die längsten Beobachtungszeiten vor [165], wobei unter Berücksichtigung weiterer Arbeiten [43, 135, 199] keine bzw. eine allenfalls minimal erhöhte Mortalität durch die CU-Erkrankung zu bestehen scheint. Als Risikofaktoren für die erhöhte Mortalität werden u.a. das Auftreten von kolorektalen Karzinomen, hepatobiliären und pulmonalen Erkrankungen sowie die Komplikationen der Proktokolektomie genannt.

I.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Trotz neuer Erkenntnisse bleiben die ätiologischen sowie die genauen pathophysiologischen Mechanismen bei der Colitis ulcerosa bis zum heutigen Tage ungeklärt. Aktuell wird häufig die Hypothese vertreten, dass bei genetischer Prädisposition das Zusammentreffen von Umwelt- und Wirtsfaktoren zu einer immunologischen Dysregulation führt, wodurch ein chronisch-entzündliches Geschehen im Darm perpetuiert [9]. Hierbei wird häufig die genetisch bedingte Störung der mukosalen Barriere des Intestinums als Ausgangspunkt der Entzündungsaktivität angenommen. Die gestörte Produktion von Muzinen wird u.a. als wichtiger Faktor für die intestinale Barrierestörung bei der CU betrachtet [51, 77], für den M. Crohn die

reduzierte Produktion von α- und β-Defensinen durch Paneth-Zellen [130, 198]. Während für den M. Crohn mehrere krankheitsassoziierte Genloci (u.a. NOD2/CARD15, DLG5, TCF-4) bekannt sind [63, 80, 98, 119, 120, 170], wurden bisher für die CU weniger Assoziationen, u. a. AGR2, 17REL [40, 46, 214] beschrieben. Durch verbesserte technische Möglichkeiten sind zukünftig weitergehende Erkenntnisse durch genomweite Assoziationsstudien zu erwarten, wobei sich das Bild der CED als polygene Erkrankungen mit deutlicher genetischer Heterogenität bereits zum jetzigen Zeitpunkt zunehmend abzeichnet.

Zusammenfassend wird nach aktueller Auffassung durch die (genetisch bedingte) Dysfunktion des innaten Immunsystems mit gestörter mukosaler Barrierestörung und Präsentation von Antigenen (u.a. bakterielle Antigene) eine Aktivierung des adaptiven Immunsystems initiiert, wodurch eine Entzündungsreaktion mit konsekutiver progredienter Störung der mukosalen Barriere bei der chronisch entzündlichen Darmerkrankung resultiert. Im Rahmen der immunologischen Prozesse spielen u.a. Zytokine wie TNF-α, IFN-γ, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12, IL-16, IL-18 sowie auf zellulärer Ebene die Th2-Lymphozyten und bei den phagozytierenden Zellen insbesondere die neutrophilen Granulozyten eine Rolle, deren transepitheliale Migration in das intestinale Kryptenlumen histopathologisch bei der aktiven CU nachweisbar ist. Die systemische Aktivierung des Immunsystems im Rahmen der Perpetuierung der Entzündung beinhaltet eine systemische Erhöhung der am Entzündungsprozess beteiligten Zytokine, aber auch die Erhöhung der aktivierten Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten [91]. Interessant ist in diesem Zusammenhang die klinische Beobachtung langer Remissionen ohne immunsuppressive Therapie bei CED-Patienten, die eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten haben [19, 36, 105]. Wie unten dargelegt werden wird, beruhen Theorien zum potentiellen Wirkmechanismus der GMA Adacolumn®-Apherese teilweise auf ähnlichen Ansätzen.

Aus den genannten Erkenntnissen folgernd kann hypothetisch eine Therapie, die das adaptive Immunsystem beeinflusst, von einer auf das innate Immunsystem gerichtete Behandlung unterschieden werden. Die aktuell leitlinienkonformen Therapieoptionen haben vornehmlich das adaptive Immunsystem als Ziel. Als Therapieformen, die das innate Immunsystem zu beeinflussen scheinen, können die u.a. zur Remissionserhaltung zugelassene Therapie mit E. coli Nissle 1917 (Mutaflor®) [100] sowie der

experimentelle Therapieansatz mit Phosphatidylcholin (Lecithin) [172, 173] genannt werden.

I.1.3 Pathologie

Bei der CU handelt es sich um eine aboral betonte nicht transmurale Entzündung der kolorektalen Schleimhaut mit variabler, kontinuierlicher Ausdehnung bis zum Coecum. Nach der Montreal-Klassifikation [155] erfolgt die Einteilung in die isolierte Proktitis (25-60% d. Fälle), die Linksseitenkolitis sowie die extensive Kolitis/Pankolitis (20% d. Fälle) [59, 87, 162]. Gelegentlich kann es jedoch auch zu einem Übergreifen der Entzündung auf das terminale Ileum (1-2% d. Fälle), als „Backwash-Ileitis“ bezeichnet, kommen. Makroskopisch zeigt die Colonschleimhaut bei höhergradiger Entzündungsaktivität ein deutliches Schleimhautödem, Schleim- und Fibrinbeläge, Blutungen, Erosionen und Ulzerationen. Bei leichter Entzündung besitzt die Mukosa eine fein granulierte, erythematöse Oberfläche. Entzündliche Pseudopolypen entsprechen hyperregenerierten Schleimhautinseln der zerstörten Mukosa bei lang bestehender Erkrankung. Davon sind dysplastische, nur teils flach-polypös imponierende Läsionen der Schleimhaut (DALM) mit wichtiger prognostischer Bedeutung abzugrenzen [43]. In Remission kann die Schleimhaut sich makroskopisch unauffällig darstellen; häufig findet sich bei langjährigem Verlauf jedoch eine atrophe blasse Schleimhaut mit rarefizierter oder komplett aufgehobener Gefäßzeichnung. Das Colon stellt sich bei fehlender Haustrierung häufig verkürzt und gelegentlich stenosiert dar.

Mikroskopisch zeigt sich meist eine auf die Mukosa und Submukosa beschränkte Entzündung mit Zerstörung der Kryptenarchitektur und Nachweis von entzündlichen Schleimhautinfiltraten mit Lymphozyten, Makrophagen und Granulozyten. Auch finden sich Plasmazellinfiltrate; häufig sind Kryptenabszesse nachweisbar. Die mukosalen Gefäße sind gestaut und zerstört mit entsprechend nachweisbaren Einblutungen. Insgesamt ergibt sich bei stärkerer Entzündungsaktivität durch die Destruktion der Mukosa und Submukosa das Bild einer erosiven bzw. ulzerösen Kolitis.

I.1.4 Klinisches Bild

Bei der CU treten als Hauptsymptome Durchfälle mit Blut-, Schleim- oder/und Eiterbeimengung, krampfartige Abdominalschmerzen, imperativer Stuhldrang sowie

Stuhlinkontinenz auf. Hierbei zeigt sich in den meisten Fällen eine langsam progrediente Entwicklung der Symptomatik; akut auftretende Diarrhöen weisen eher auf andere Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes hin. Durch den (chronischen) Blutverlust kann sich eine Eisenmangelanämie manifestieren; die Durchfälle verursachen häufig auch einen Proteinmangel. Bei Proktitis zeigen sich häufig hellrote Blutauflagerungen auf dem Stuhl mit begleitendem Defäkationsschmerz. Bei Proktosigmoiditis klagen viele Patienten auch über eine unvollständige Stuhlentleerung, teils auch über Obstipationsbeschwerden, was auf einer verzögerten Transitzeit in den vorgeschalteten Kolonabschnitten beruht [162]. Bei weiterer oraler Ausbreitung der Kolitis zeigt sich eine zunehmende Verringerung der Stuhlkonsistenz mit Vermischung des Stuhls mit Blut und Eiter. Es resultieren häufig Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Allgemeinzustandsverschlechterung und Leistungsminderung.

Der zeitliche Verlauf der Erkrankung stellt sich bei einzelnen Patientengruppen unterschiedlich dar. So existieren sehr seltene Verläufe mit kurzem akutem Schub und anschließender, teilweise lebenslanger Remission. Beim größten Teil der Patienten zeigt sich jedoch ein chronisch-rezidivierender Verlauf (bis 80% d. Fälle); bei anderen besteht wiederum ein chronisch-aktiver Verlauf (10-15%) [59]. Auch die Intensität der Entzündungsreaktion im Schub kann sehr unterschiedliche und teilweise für den Patienten akut lebensbedrohliche Ausmaße bis zum toxischen Megacolon annehmen.

Neben dem Darm können im Rahmen der CED als extraintestinale Manifestation auch andere Organsysteme betroffen bzw. mit den CED können auch Erkrankungen anderer Organsysteme assoziiert sein. So treten Gelenkbeschwerden bei bis zu 30% der CED-Patienten auf, wobei Arthralgien oder Arthritiden/Synovialitiden grundsätzlich in allen Körpergelenken auftreten können [10, 39]. Häufig sind unter anderem die Kniegelenke sowie das Achsenskelett inklusive einer Sakroiliitis betroffen. Weitere extraintestinale Manifestationen sind unter anderem an der Haut, den Augen, der Lunge, der Leber/Gallengänge oder dem Pankreas zu finden. Beim extraintestinalen Befall der Leber und Gallengänge im Rahmen der Colitis ulcerosa kann u.a. eine Primär sklerosierende Cholangitis mit prognostisch wichtiger Bedeutung für den Betroffenen auftreten.

Insbesondere im Rahmen eines schweren akuten Schubes können bei der CED lebensbedrohliche Komplikationen auftreten. Beim toxischen Megacolon kommt es im Rahmen der Entzündung zu einer Distension des Darmes mit der Gefahr einer

Perforation mit konsekutiver Peritonitis und Sepsis mit Multiorganversagen und letztlich tödlichem Ausgang. Als weitere wichtige Komplikation der CED ist die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms zu nennen. Die Prävalenz des kolorektalen Karzinoms bei allen CU-Patienten wird in einer Metaanalyse mit 3,7% beziffert [41]. Das Risiko der Karzinom-Entwicklung steigt mit der Dauer der Erkrankung sowie mit dem Ausmaß bzw. der Ausdehnung der Entzündung des Darmes an. Während für Patienten mit isolierter Proktitis im Vergleich zur Normalbevölkerung allenfalls ein leicht erhöhtes Risiko für ein kolorektales Karzinom besteht, wird das Risiko durch eine chronische Pancolitis etwa um den Faktor 14,8 erhöht [43, 157].

I.1.5 Diagnostik

Bei bestehendem klinischem Verdacht auf eine CU stehen neben der Labordiagnostik bildgebende Verfahren, hierbei insbesondere die Endoskopie, zur Diagnostik und zur Differentialdiagnostik zur Verfügung. Eine eindeutige Diagnose der CU bei der erstmaligen Diagnostik gelingt jedoch mit keiner Methode. Vielmehr spielt der Verlauf bzw. die Verlaufsdiagnostik die entscheidende Rolle. Trotzdem kann bei einem Teil der Patienten keine eindeutige Zuordnung zu einer CU oder einem M. Crohn getroffen werden (Colitis indeterminata).

Die Anamnese sowie der klinische Untersuchungsbefund bilden die Basis der Diagnostik jeglicher Erkrankungen, so auch der CU. Hierbei sind der zeitliche Verlauf und die Dynamik des Beschwerdebildes differentialdiagnostisch wichtig. Ein akutes Auftreten von Diarrhöen weist tendenziell auf eine infektiöse Genese hin, während ein langsam progredientes Beschwerdebild für die CED typischer ist. Das Auftreten weiterer Erkrankungsfälle im familiären und sozialen Umfeld kann wegweisend sein. Bei der klinischen Untersuchung ist neben der Beurteilung des Abdomens auch auf eine extraintestinale Manifestation an Organsystemen wie der Haut, Augen oder Gelenken zu achten. Eine Einschätzung des Allgemeinzustandes des Patienten ist zur Planung der weiteren Diagnostik und Therapie unabdinglich. Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität wurden unterschiedliche klinische Aktivitätsindizes vorgeschlagen. In klinischen Studien wird häufig der „clinical activity index“ (CAI) nach Rachmilewitz [129] verwendet (s. Tabelle 3, Kapitel II.2.2). Es konnte eine Korrelation zwischen dem CAI und den endoskopischen Befunden der CU nachgewiesen werden [75, 213].

Insgesamt spielen Aktivitätsindizes im klinischen Alltag aufgrund ihrer Komplexität jedoch eine untergeordnete Rolle.

Während sie für die Diagnosestellung der CU eine untergeordnete Rolle spielen, können Laborparameter im Rahmen der Differentialdiagnostik sowie zur Verlaufsbeobachtung, insbesondere zur Überwachung von Komplikationen jedoch sinnvoll eingesetzt werden. Das Blutbild, BSG, CRP sind bei aktiver CU häufig pathologisch, korrelieren jedoch oft nicht mit der Krankheitsaktivität. Insbesondere bei distaler CU finden sich häufig unauffällige Laborparameter. Die Anämie kann sich als Kombination aus Entzündungs- und Eisenmangelanämie manifestieren. Als weitere wichtige Parameter sollten die GPT, γ-GT und AP zum Ausschluss einer Mitbeteiligung der Leber bzw. der Gallenwege bei der CU bestimmt werden. Individuell kann die Bestimmung weiterer Laborparameter (u.a. Elektrolyte, GFR, Harnstoff, Gesamteiweiß) notwendig sein. Zum Ausschluss einer infektiösen Genese der Beschwerden sind mikrobiologische Stuhluntersuchungen auf pathogene Keime obligat [7, 94]. Zusätzliche serologische und histopathologische Untersuchungen auf pathogene Keime (z.B. CMV) sollten in Einzelfällen das mikrobiologische Untersuchungsspektrum erweitern. Die Bestimmung serologischer Parameter wie pANCA oder fäkaler Biomarker wie Calprotectin und Laktoferrin werden in der Routine-Diagnostik von der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) bislang nicht empfohlen.

Als bildgebende diagnostische Optionen stehen die radiologischen Methoden, die Sonographie sowie die Endoskopie zur Verfügung. Während sie für die Diagnostik bei M. Crohn eine wichtige Rolle spielen, sind radiologische Methoden bei der CU von untergeordneter Bedeutung. Der Kolonkontrasteinlauf ist obsolet. Bei toxischem Megakolon hat die Röntgen-Übersichtsaufnahme des Abdomens einen hohen diagnostischen Wert. Mit zunehmend besseren technischen Voraussetzungen gewinnt die Sonographie in den letzen Jahren mehr an Bedeutung zur Beurteilung des Darmes. Durch die hochauflösende Sonographie mit den modernen Hochfrequenzschallgeräten können anhand der feinen Darstellung der Darmwand die einzelnen Wandschichten differenziert und die Wanddicke sowie die Durchblutung des Kolons mittels der Farbdoppler-Technik ermittelt werden. Anhand der genannten Parameter kann der Untersucher eine Entzündung des Darmes nachweisen. Die Beurteilung der Echogenität der Wandschichten sowie die Messung der Dicke der einzelnen Wandschichten und deren Verhältnis zueinander gibt dem erfahrenen Untersucher zusätzlich zur

Durchblutung des Darmes im Farbdoppler die Möglichkeit, den Aktivitätsgrad einer Kolitis zu bestimmen. Die longitudinale Ausdehnung der Kolitis kann anhand der Sonographie mit hoher Sensitivität ermittelt werden. Die durch Kontrastmittel verstärkte Sonographie (KM-Sonographie), welche sich in der Diagnostik fokaler Leberläsionen bereits etabliert hat, gewinnt auch zur Beurteilung des Darmes bei CED an Bedeutung [31, 112, 203]. So konnte in einer Studie eine hohe Sensitivität und Spezifität der KM-Sonographie nachgewiesen werden. Durch ihre geringe Belastung für den Patienten sowie die niedrigen Kosten eignet sich die Sonographie insbesondere zur Verlaufskontrolle der CU. Die Endoskopie mit der Möglichkeit zur Biopsie stellt den Goldstandard der CU-Diagnostik dar. Neben der Primärdiagnostik und der Verlaufskontrolle spielt sie auch zur Detektion einer malignen Entartung im Kolon die entscheidende Rolle.

I.1.6 Therapie

Bei ungeklärter Ätiologie ist eine kurative Therapie der Colitis ulcerosa bis dato nicht möglich, so dass die symptomatische Behandlung im Vordergrund steht. Grundsätzlich kann eine Therapie zur Induktion einer Remission von einer remissionserhaltenden Therapie differenziert werden. Zur Behandlung der CU besteht neben der medikamentös-konservativen Behandlung die Option der chirurgischen Therapie.

Im Laufe der Jahre wurden verschiedene Medikamente und Therapiekonzepte zur Behandlung der Colitis ulcerosa entwickelt. Zu den wichtigsten Medikamenten zählen Glukokortikoide, Aminosalicylate, Probiotika, Immunsuppressiva und seit einigen Jahren sogenannte „biologicals“. Das gemeinsame Ziel dieser Medikamente besteht in der Suppression der Entzündungsreaktion, wobei jedes der eingesetzten Medikamente nur bei einem unterschiedlich großen Teil der Patienten effektiv ist. Durch die Behandlung der Kolitis kann ein extraintestinaler Befall ebenfalls positiv beeinflusst werden bzw. sind die genannten Medikamente auch zur Behandlung des extraintestinalen Befalls effektiv [132]. Empfehlungen zur Behandlungen der Colitis ulcerosa wurden in der BRD von der DGVS als S3-Leitlinie veröffentlicht. Bei einem Schub der Colitis ulcerosa mit leicht- bis mittelgradiger Aktivität wird eine Therapie mit Aminosalizylaten empfohlen. Bei distalem Befall wird die topische Therapie bevorzugt. Bei zunehmender proximaler Ausbreitung der Entzündung des Kolons wird

eine kombinierte orale und topische Therapie empfohlen. Bei Versagen der Therapie mit Aminosalizylaten sowie bei schwerem Schub der Colitis ulcerosa unabhängig vom Ausbreitungsgrad der Entzündung sollte eine systemische Glukokortikoid-Therapie Anwendung finden. Ob die Kombination mit einem Aminosalizylat in diesen Fällen von Vorteil ist, ist nach aktueller Studienlage unklar. Bei Versagen der systemischen Glukokortikoid-Therapie zur Induktion einer Remission, welches Studien und einer Metanalyse zur Folge bei mehr als 1/3 der Patienten der Fall ist [113, 187, 190], sind die Calcineurin-Inhibitoren Ciclosporin und Tacrolimus sowie Infliximab als TNF-α-Antagonist die möglichen Alternativen [16, 10, 141, 149]. Auf diese Therapiealternativen refraktäre Patienten, entweder als Primär- oder im Verlauf als Sekundärversager, wurden jedoch häufig beschrieben [84, 107, 131, 193] und führen zu therapeutischen Problemen im klinischen Alltag. Zur Remissionserhaltung werden primär Aminosalizylate empfohlen [10, 101], wobei eine kombinierte orale und topische Therapie vorteilhaft sein kann. Bei Versagen dieser Medikamente oder auch bei Patienten mit primär schwerem Schub wird die Therapie mit Purinanaloga (Azathioprin/6-Mercaptopurin) empfohlen [54, 101, 149]. Infliximab kann bei einem Teil der Patienten zur Remissionserhaltung erfolgreich fortgeführt werden. Insgesamt ist die Datenlage zur Remissionserhaltung sowohl mit Purinanaloga als auch mit Infliximab schlechter als beim M. Crohn. Die notwendige Dauer der remissionserhaltenden Therapie bleibt letztlich unklar, da Studien zum Nutzen einer Therapiedauer über zwei Jahre hinaus fehlen.

Bei Versagen der konservativen Therapiemaßnahmen und/oder Auftreten von Komplikationen wie Stenosenbildung mit Passagestörung, Perforation, toxisches Megacolon, hochgradiger intraepithelialer Neoplasie oder Karzinom-Entwicklung ist die chirurgische Behandlung indiziert [31]. Als Standardoperation wird die Proktokolektomie mit ileo-pouch-analer Anastomose gefordert. Da die Morbidität und Mortalität der Notfalloperation im Vergleich zum „elektiven“ Eingriff bekanntermaßen erhöht ist, sollte bei schwerer Erkrankung frühzeitig die chirurgische Behandlung interdisziplinär erwogen werden. Neben (peri-)operativen Risiken sind als Komplikationen nach einer Proktokolektomie insbesondere die Stuhlinkontinenz, die Pouchitis sowie die Anastomosenstenose zu nennen. Eine erhöhte Stuhlfrequenz kann auch ohne Auftreten von Komplikationen nicht gänzlich verhindert werden. Zur Therapie der Pouchitis werden Antibiotika (Metronidazol, Ciprofloxacin), Probiotika,

topische Glukokortikoide oder Aminosalicylate empfohlen, wobei keine befriedigende Datenlage vorliegt [127, 148, 168]. Dies gilt ebenfalls für die klinische Effektivität einer Therapie mit Immunsuppressiva oder Infliximab.

I.2 GMA Adacolumn®

I.2.1 Therapeutische Apherese

Als Apherese, aus dem Griechischen „apairesos“, werden medizinische Verfahren bezeichnet, die Bestandteile aus dem Blut entfernen. Hierbei können die unterschiedlichen Verfahren der Gewinnung und Herstellung von medizinischen Produkten aus Blut, jedoch auch direkten therapeutischen Zwecken dienen [15]. Im Bereich der Gewinnung von Blutbestandteilen finden die apheretische Plasmaspende, die Erythrozyten- und die Thrombozytenspende eine verbreitete Anwendung.

Die therapeutische Apherese umfasst die Elimination von Zellen, Proteinen oder anderen Bestandteilen des Blutes. Hierbei erfolgt die Entfernung der Zielsubstanz in einem extrakorporalen System, welches als Kreislauf realisiert ist. Auf der Basis von Filtration, Adsorption oder Präzipitation werden im Wesentlichen nur die Zielsubstanzen aus dem Blut bzw. Plasma entfernt und die restlichen Bestandteile ohne zusätzliche Verwendung von Flüssigkeiten dem Körper retransfundiert. Die Elimination von Plasmabestandteilen wird als Plasmapherese, die Entfernung von Blutzellen als Zytapherese bezeichnet. Im Bereich der Plasmapherese sind entsprechend der Ziel-Substanz u.a. die LDL- oder Lipid-Apherese, Immun-Apherese sowie die Toxin-Apherese als therapeutische Behandlungsprozeduren zu nennen.

Die Zytapherese kann nach dem zu separierenden Zelltyp in die Erythrozyten-, Thrombozyten- sowie die Leukozyten-Apherese unterteilt werden. Wie oben erwähnt hat die Herstellung von Zellkonzentraten von gesunden Spendern einen etablierten Stellenwert im klinischen Alltag. Als mögliche Verfahren zur Zellseparation stehen die Zentrifugation, die Zellfiltration sowie die Zelladsorption zur Verfügung. Meist wird die Adsorption pathogenetisch bedeutender Blutzellen an affine Adsorbenzien als Therapieprinzip angewendet. Hierbei wird das Blut des Patienten über eine Adsorbersäule geleitet, welche die zu eliminierenden Zellen auf der Basis der

Oberflächenadhäsion bindet. Anschließend wird das depletierte Blut dem Patienten retransfundiert. Der Aufbau eines Adsorbers beinhaltet das Gehäuse sowie das hierin gelagerte Adsorbent. Zellulose-Acetat-Granulate sowie Polyesterfasern finden häufig als Adsorbenzien Anwendung.

I.2.2 Prinzipien und Wirkmechanismen von GMA Adacolumn®

Das im Rahmen dieser klinischen Studie verwendete Granulozyten-Monozyten/Makrophagen-Apherese-System Adacolumn® stellt ein Verfahren der Zytapherese dar. Die folgend dargestellten Zusammenhänge beruhen auf den Angaben des Herstellers. Als Adsorbent dienen Zellulose-Acetat-Perlen. Die Säule besteht aus einem Polycarbonat-Gehäuse mit einem Füllvolumen von 335ml, in der 220g Zellulose-Acetat-Perlen in 130 ml physiologischer Kochsalzlösung eingefasst sind. Zellulose-Acetat ist ein Ester der Zellulose mit Ethansäure. Durch die Veresterung von drei Hydroxylgruppen einer Glukoseeinheit der Zellulose mit Ethansäureanhydrid wird Zellulose-Tri-Acetat gewonnen. Hierbei dient Schwefelsäure als Katalysator. Anschließend entsteht durch die partielle Hydrolyse Zellulose-di-Acetat. Zellulose-Acetat wurde über Jahre zur Herstellung von Membranen für die Hämodialyse verwendet, so dass umfangreiche Erfahrungen über den medizinischen Einsatz mit direktem Blutkontakt vorliegen. Durch spezielle Verfahren werden die in der Adacolumn®-Säule verwendeten Zellulose-Acetat-Perlen mit spezifischen Oberflächeneigenschaften hergestellt. Die sphärischen Zellulose-Acetat-Partikel haben eine spezielle mikroporöse Struktur bei einem mittleren Durchmesser von 2mm. Insgesamt sind ca. 35.000 Partikel in einer Adacolumn®-Säule enthalten. Die Sterilisation der Adacolumn®-Säulen erfolgt nach Angabe des Herstellers durch Autoklavieren.

Seit 1999 liegt für die Adacolumn®-Säule eine Zulassung zur Behandlung der Colitis ulcerosa durch die japanische Gesundheitsbehörde vor. Eine Zertifizierung nach der europäischen Medizinprodukte-Richtlinie RL93/42EWG erfolgte ebenfalls 1999. Seitdem ist die mit dem CE-Zeichen versehene Adacolumn®-Säule innerhalb der europäischen Union verkehrsfähig. Gemäß der CE-Gebrauchsanweisung ist die Adacolumn®-Säule zur Einleitung einer Remission bei Patienten mit Colitis ulcerosa sowie zur Behandlung von Symptomen bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis bei unzureichender Standardbehandlung indiziert.

Einem Medizinprodukt entsprechend sind für das GMA Adacolumn® umfangreiche vorklinische Daten erhoben worden. Die biologische Sicherheit sowie die Biokompatibilität wurden nach anerkannten Standards u.a. mittels Toxizitäts-, Mutagenitäts-, Chromosomen-Aberrations- und Zytotoxizitäts-Tests im Tierexperiment bzw. in vitro in verschiedenen Zell-Linien nachgewiesen. Risikoanalysen zeigten eine sichere Anwendung der Adacolumn®-Säule sowie deren notwendiger technischer Systeme, dem Adamonitor® und dem Adacircuit®.

GMA Adacolumn® als Leukozytenapherese-System adsorbiert hauptsächlich Granulozyten und Monozyten/Makrophagen aus der menschlichen Blutzirkulation. Elektronenmikroskopisch konnte die Adsorption der Granulozyten und Makrophagen an die Zellulose-Acetat-Perlen nachgewiesen werden [1, 76]. Die Zellulose-Acetat-Oberfläche führt über Komplementaktivierung zu einer Opsonierung der Komplement-Faktoren C3a, C3b, C5a. Auch erfolgt, insbesondere bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen, zu einer Bindung von (IgG-)Immunkomplexen an das Zellulose-Acetat. Über Fcγ- sowie Komplement-Rezeptoren kommt es dann zu einer Adhäsion der Granulozyten und Monozyten/Makrophagen an die Zellulose-Acetat-Oberfläche [28, 29, 76]. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass bis zu 65% der Granulozyten und 55% der Monozyten/Makrophagen durch die Apherese mit GMA Adacolumn® aus dem Blut eliminiert werden [177]. Die Anzahl der Lymphozyten, Erythrozyten und Thrombozyten werden dagegen nicht signifikant verändert. Trotz der messbaren, signifikanten Reduktion der Granulozyten- und Monozyten/Makrophagen-Zahl am GMA Adacolumn®-Säulenausgang wird die Gesamtzahl der Leukozyten im Blut nicht signifikant verändert [83, 175]. Die rasche Normalisierung der Leukozytenzahl erfolgt durch den Ersatz der eliminierten Leukozyten aus dem Ruhepool sowie dem Knochenmark. Zudem werden pro Apherese-Sitzung mit GMA Adacolumn® „nur“ 1800 ml Blut apheresiert, so dass trotz der hohen Eliminationsrate die Gesamtzahl der Granulozyten und Makrophagen des Blutes nur in geringerem Maße reduziert wird. Daher scheint die alleinige transiente Reduktion der Anzahl an Granulozyten bzw. Makrophagen nicht der Hauptwirkmechanismus der GMA Adacolumn®-Therapie zu sein. In den Arbeiten verschiedener Autoren wurde über potentielle Wirkmechanismen der GMA Adacolumn®-Apherese berichtet [4, 28, 65, 76, 83, 133, 176], wobei der primäre Wirkmechanismus letztlich unbekannt bleibt. Über die Änderung der qualitativen Zusammensetzung der Monozyten wurde von

Hanai et al. berichtet [65]. Die Autoren konnten nach zehn Apherese-Behandlungen mit GMA Adacolumn® eine hochsignifikante Reduktion der CD14(+)/CD16(+)-Monozyten nachweisen. CD14(+)/CD16(+)-Monozyten gelten als proinflammatorische Monozyten, die eine hohe Produktion von proinflammatorischen Zytokinen, u.a. TNF-α und IL-1, aufzeigen. Unter der GMA Adacolumn®-Apherese kommt es zu einer vermehrten Freisetzung von unreifen CD10-negativen neutrophilen Granulozyten, welche geringere proinflammatorische Eigenschaften besitzen [92]. In zwei Arbeiten zeigte sich ein Anstieg der am Säulenausgang gemessenen Lymphozyten [4, 175]. Insbesondere CD4(+)-CD25(+)-Lymphozyten haben über die Sekretion von IL-10 und TGF-β eine hemmende Wirkung auf die Aktivierung von Leukozyten im Rahmen der intestinalen Inflammation [27, 211], so dass einige Autoren hierin einen Wirkmechanismus der GMA Adacolumn®-Therapie sahen [3, 4, 27,152, 175]. Neben Wirkmechanismen auf zellulärer Ebene wurden auch humorale Veränderungen durch die GMA Adacolumn®-Therapie beschrieben. Während die Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen supprimiert wird, konnte ein Anstieg der antiinflammatorischen Zytokine nachgewiesen werden. Hanai et al. [66] wiesen nach, dass die durch TNF-α und IL-1β induzierte, proinflammatorische Reaktion der Leukozyten durch die GMA Adacolumn®-Apherese supprimiert wird. Experimentelle präklinische Daten zeigten eine Reduktion der TNF-α-Freisetzung unter der GMA Adacolumn®-Therapie [185]. Dies konnten Shimoyama et al. [160] in einer klinischen Studie bestätigen. Gleichzeitig konnten Hanai et al. [71] und Hiraishi et al. [76] einen Anstieg der löslichen TNF-α-Rezeptoren I und II durch die GMA Adacolumn®-Apherese nachweisen. Über die Bindung von TNF-α können die löslichen TNF-α-Rezeptoren eine antiinflammatorische Wirkung haben. Auch die reduzierte Sekretion der proinflammatorischen IL-6 und IL-8 wurde in einigen Arbeiten beschrieben [4, 66, 160, 204]. Sakimura et al. [145] stellten in einer Studie fest, dass das klinische Ansprechen auf eine GMA-Adacolumn®-Therapie mit dem Anstieg des antiinflammatorischen IL-1-Rezeptor-Antagonisten (IL-1ra) korreliert. Takeda et al. [176] konnten ebenfalls einen signifikanten Anstieg des IL-1ra am Ausgang der Adacolumn®-Säule nachweisen, allerdings bestand keine signifikante Korrelation zum klinischen Ansprechen auf die Therapie. Auf der Oberfläche von Granulozyten und anderen Leukozyten wird durch die GMA Adacolumn®-Therapie das L-Selectin (LECAM-1) herunter reguliert und Mac1 (CD 11b) erhöht, wodurch die Adhäsion von

aktivierten Leukozyten an die Endothelzellen und so der Einstrom von Leukozyten aus dem Blut ins Gewebe („homing“) reduziert werden soll [92, 133, 153] . Aoki et al. [4] wiesen in ihrer Studie nach, dass die Expression des Toll-like-Rezeptor-2 (TLR2) auf der Oberfläche von Granulozyten durch die GMA Adacolumn®-Apherese signifikant reduziert wurde.

Zusammenfassend liegen zunehmend Daten zu unterschiedlichen potentiellen Wirkmechanismen der GMA Adacolumn®-Apherese bei der Colitis ulcerosa vor, wobei die Hemmung der Entzündungsaktivität durch die Immunmodulation zu Gunsten der antiinflammatorischen Parameter auf zellulärer sowie humoraler Ebene stattfindet, und hierbei sowohl das innate, als auch das adaptive Immunsystem beeinflusst werden.

I.2.3 Apherese-Behandlung mit GMA Adacolumn®

Die Zytapherese mit dem GMA Adacolumn® sollte in einem Zentrum mit Erfahrung in der Anwendung extrakorporaler Behandlungsmethoden durch ein hierfür geschultes ärztliches und pflegerisches Personal erfolgen. Die technische Vorgehensweise wird unter Kapitel II.2.2 beschrieben. Die Apherese-Behandlung mit GMA Adacolumn® erfolgt über 60 Minuten mit einer Flussrate von 30ml/Minute. Somit werden pro Sitzung ca. 1800ml Blut umgesetzt. Regelhaft werden bei Patienten mit Colitis ulcerosa in wöchentlichem Abstand insgesamt fünf bis zehn Therapiesitzungen durchgeführt. Je nach Behandlungszentrum oder klinischer Studie wurden auch kürzere Behandlungsintervalle und mehr Behandlungssitzungen angewendet. Zur Antikoagulation wird vom Hersteller die Verwendung von unfraktioniertem Heparin empfohlen.

Vor Beginn der Apherese-Behandlungen müssen Indikation sowie Kontraindikationen der Therapie überprüft werden. Eine Erhebung der Anamnese und des körperlichen Status inklusive der Vitalparameter ist unentbehrlich. Akute und chronische schwerwiegende Erkrankungen der Niere, Leber, des ZNS oder des kardiovaskulären Systems müssen vor der Behandlung ausgeschlossen werden bzw. sollte das Nutzen/Risiko-Verhältnis überprüft werden. Eine Hypotonie mit RR-Werten unter 90/65mmHg sollte nicht bestehen. Ein aktueller Drogenabusus stellt eine Kontraindikation dar. Eine Schwangerschaft muss vor der Apherese-Therapie ausgeschlossen werden; stillende Frauen sollten das Stillen während der Apherese-

Behandlungszeit aussetzen. Ausreichende Erfahrungen bestehen bei Patienten über 76 Jahre nicht. In den letzten Jahren sind zunehmend auch Therapiestudien in der Pädiatrie erfolgt. Da zentralvenöse Zugänge aufgrund beschriebener Lungenembolien nach Vorgabe des Herstellers nicht zur GMA Adacolumn®-Apherese verwendet werden dürfen und die Anlage eines arterio-venösen Shunts nicht vorgesehen ist, sollten die Patienten adäquate periphere Venen zur Anlage eines Zugangs vorweisen können. Bei bestehender ACE-Hemmer-Therapie wird vom Hersteller eine Pausierung der Therapie am Behandlungstag empfohlen. Da keine ausreichende Erfahrung der GMA Adacolumn®-Apherese in Kombination mit TNF-α-AK vorliegt, ist eine Pausierung dieser Medikamente bereits Wochen vor der Apherese-Therapie zu empfehlen. Bei einer Zahl der peripher zirkulierenden Granulozyten unter 1.000/µl besteht eine Kontraindikation für die GMA Adacolumn®-Therapie. Das Nutzen/Risiko-Verhältnis sollte bei einer Anämie mit <3Mio Erythrozyten/µl abgewogen werden. Bei Verdacht auf bzw. bestehender akuter Infektionskrankheit sollte keine Behandlung durchgeführt werden. Entsprechende Kontraindikationen für die Antikoagulation müssen ausgeschlossen werden (u.a. Heparinunverträglichkeit, erhöhte Blutungsneigung, operative Eingriffe oder Traumata in den letzten Wochen).

Aus den genannten Gründen sind u.a. eine Bestimmung des Blutbildes, des CRP-Wertes, der Gerinnungsparameter inkl. Fibrinogen, Leber- und Nierenparameter sowie mikrobiologische Untersuchungen des Stuhls vor Einleitung einer GMA Adacolumn®-Apherese obligat.

I.2.4 Klinische Erfahrungen mit GMA Adacolumn®

Seit Beginn der Durchführung klinischer Studien mit der GMA Adacolumn®-Apherese in den 1990er Jahren wurde in mehreren Studien über die effektive Induktion der klinischen Remission bei CU-Patienten berichtet. Zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis wurden ebenfalls klinische Studien mit positiven Ergebnissen durchgeführt [11, 115, 154]. Die meisten Studien über GMA Adacolumn® wurden von japanischen Autoren publiziert. Hanai et al. [70] berichteten über eine hohe Remissionsrate von 83% bei 46 Patienten mit steroid-abhängiger, moderat aktiver Colitis ulcerosa. Weitere Arbeiten mit guten Remissionsraten bei Erwachsenen wurden publiziert [17, 37, 65, 74, 90, 99, 109, 134, 142, 147, 160, 175]. Allerdings handelt es sich bei den meisten Arbeiten um unkontrollierte Studien mit teils unterschiedlichen Dosierungen und

Dosierungsintervallen. Auch war das Patientenkollektiv teils deutlich different. In der einzigen sham-kontrollierten, doppelt-verblindeten, randomisierten Studie konnte keine signifikant höhere Remissionsrate durch die GMA Adacolumn®-Therapie nachgewiesen werden [151]. Die Studie kann aufgrund der Rekrutierung von Patienten mit histologisch teilweise geringer entzündlicher Aktivität jedoch kritisch betrachtet werden. Im Gegensatz dazu kam eine Metaanalyse unter Einschluss von sieben randomisierten, kontrollierten Studien mit insgesamt 594 Patienten zu dem Ergebnis, dass durch die Therapie mit GMA Adacolumn® sowohl nach sechs, als auch nach zwölf Wochen die klinische Remissionsrate sowie die Ansprechrate signifikant höher waren als unter (intensivierter) konventioneller pharmakologischer Therapie [61]. In den eingeschlossenen Studien mit direktem Vergleich mit einer systemischen Glukokortikoidtherapie wurde zudem eine niedrigere Nebenwirkungsrate für GMA Adacolumn® beschrieben. Zur abschließenden Klärung der Effektivität wären weitere sham-kontrollierte, vollverblindete Studien mit strengen Einschlusskriterien unter Einschluss des histologischen Befundes notwendig.

Zur Remissionserhaltung sind nur wenige klinische Studien publiziert worden [45, 96, 110], so dass die Bedeutung der GMA Adacolumn® für diesen Ansatz derzeit nicht abzuschätzen ist. Bezüglich der erfolgreichen Behandlung bei extraintestinalem Befall der CU wurden einzelne Fallbeispiele beschrieben [49, 50, 116,118,121, 159].

Sowohl in den oben genannten Studien als auch in Übersichtsarbeiten [1, 28] wurde insgesamt über eine niedrige Rate meist milder Nebenwirkungen berichtet. Als häufigste unerwünschte Nebenwirkungen wurden das Auftreten von Unwohlsein, Benommenheit, Schwindel, Cephalgien, Exanthemen, Fieber, Hypotonie sowie eine klinische Verschlechterung der Grunderkrankung bei einem Teil der Patienten genannt. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden selten beschrieben. Hierzu zählten u.a. thrombembolische Ereignisse oder massive Verschlechterungen der Colitis ulcerosa. In der oben genannten sham-kontrollierten Studie war die Nebenwirkungsrate in beiden Gruppen statistisch nicht different. Über einen Therapieabbruch aufgrund einer unerwünschten Nebenwirkung wurde insgesamt sehr selten berichtet.

I.3 Fäkales Calprotectin in der Diagnostik der Colitis ulcerosa

Die mit erhöhtem Aufwand und Kosten, jedoch mit der Möglichkeit zur Probeentnahme für die histologische Diagnostik verbundene Endoskopie als derzeitiger Goldstandard zur Beurteilung der Aktivität der Colitis ulcerosa ist aufgrund ihrer Invasivität für den Patienten wenig attraktiv. Dies gilt insbesondere für die Durchführung der Koloskopie zur Verlaufsbeobachtung. Bei insgesamt nicht zufriedenstellender Korrelation der etablierten serologischen (Entzündungs-)Parameter (Leukozyten, CRP, BSG) [54, 165] mit der Krankheitsaktivität der CU wurden neue Biomarker erforscht. Als ideale Parameter wären solche zu bezeichnen, die mit wenig bzw. ohne Invasivität valide zur Differenzierung der CED von anderen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes beitragen und eine gute Korrelation zur Entzündungsaktivität haben [54]. Eine kostengünstige Bestimmung mit geringem logistischem Aufwand wäre zudem wünschenswert. Fäkale Biomarker haben gegenüber den serologischen Parametern den möglichen Vorteil einer höheren Spezifität bei der Beurteilung gastrointestinaler Erkrankungen wie der CED, da sie weniger von extraintestinalen Entzündungsvorgängen beeinflusst werden können. Bei entzündlicher Aktivität kommt es zu einem vermehrten Auftreten von Leukozyten im Gewebe. Aufgrund der Inflammation der Mukosa ist die Leukozytenzahl im Stuhl von Patienten mit CU erhöht. Die Radioaktivitätsmessung von 111-Indium-markierten Granulozyten im Stuhl gilt aufgrund hoher Korrelation zur Histologie als Referenzmethode zur Beurteilung der Entzündungsaktivität bei entzündlichen Darmerkrankungen, so auch bei der CED [12, 156]. Die Methode ist aufgrund ihrer hohen Komplexität und Kosten sowie der Strahlenbelastung für den klinischen Einsatz jedoch nicht geeignet. U. a. Roseth et al. [139] konnten anhand der Korrelation mit dieser Methode nachweisen, dass die Messung des fäkalen Calprotectins bei CED-Patienten eine einfache und kostengünstige Alternative zur Beurteilung der Granulozytenmigration durch die Darmwand und somit zur Beurteilung der Krankheitsaktivität darstellt. Somit rückte das fäkale Calprotectin als Biomarker der intestinalen Inflammation in den Mittelpunkt des Interesses vieler Forscher [34, 56, 108, 181]. Calprotectin, ein calciumbindendes Protein der S-100-Familie stammt zumeist aus Granulozyten und zum geringeren Teil aus Monozyten und aktivierten Makrophagen. Calprotectin macht einen Anteil von bis zu 60% der zytosolischen Proteine neutrophiler Granulozyten aus und besitzt eine bakterio- und fungistatische Wirkung. Calprotectin hat den Vorteil einer hohen biochemischen und

thermischen Stabilität. So kann Stuhl vor einer Messung des Calprotectins problemlos über eine Woche bei Raumtemperatur aufbewahrt werden, ohne dass hierdurch eine Verfälschung des Messergebnisses auftritt. Auch konnte eine regelmäßige Verteilung des Calprotectins im Stuhl nachgewiesen werden. Dadurch kann die Untersuchung von 5g spontanem Stuhl valide Untersuchungsergebnisse erbringen, so dass ein für Patienten und Untersucher unangenehmes mehrtägiges Stuhlsammeln nicht notwendig ist [104, 128, 139]. Die Bestimmung des fäkalen Calprotectins erfolgt meist mittels der Enzyme Linked Immunosorbent Assay-Technik (ELISA). In leichter Abwandlung der durch Roseth et al. [138] angewendeten Methode wurde die Untersuchungstechnik in anderen Studien validiert [21, 139, 181, 182]. In den letzten Jahren wurde durch die Einführung validierter Schnelltests die Diagnostik weiter erleichtert [125]. Während die Konzentration des fäkalen Calprotectins früher in mg/l Stuhl angegeben wurde, wird seit mehreren Jahren meist die Einheit µg/g Stuhl verwendet. Der Spiegel des fäkalen Calprotectins kann durch die Einnahme von NSAR ebenso verändert werden wie durch Kontamination durch extraintestinale Blutungsquellen, wie beispielweise bei Menstruation oder Epistaxis. Durch andere entzündliche Erkrankungen des gesamten Gastrointestinaltraktes kann ein Anstieg des fäkalen Calprotectins verursacht werden. Deutliche intraindividuelle Schwankungen des fäkalen Calprotectins bei Untersuchungen des Stuhls an direkt auf einander folgenden Tagen sind möglich und sollten bei der Interpretation der Befunde berücksichtigt werden [139]. Die Bestimmung des fäkalen Calprotectins zur Differenzierung zwischen einer CED und einer funktionellen Erkrankung des Gastrointestinaltraktes bei entsprechender Anamnese zeigt Studien [5, 26, 34, 108, 136, 143, 158, 181] und Metanalysen zur Folge [54, 97, 195, 194] eine hohe Sensitivität und Spezifität von weit über 90%. Ashorn et al. [5] demonstrierten bei Kindern mit Verdacht auf eine CED, bei denen eine Koloskopie u.a. durch die meist notwendige Intubationsnarkose bekanntlich sehr aufwendig ist, einen guten positiv prädiktiven Vorhersagewert des fäkalen Calprotectins bei einem Grenzwert von 100 µg/g Stuhl zur Diagnose einer CED. Ein einheitlicher Grenzwert zur Differenzierung zwischen CED und anderen, nicht entzündlich bedingten gastrointestinalen Erkrankungen (z.B. Reizdarmsyndrom) existiert derzeit nicht. Mit den neuesten Assays wird je nach Vortestkondition ein niedriger (z.B. bei Screeninguntersuchungen) oder höherer Grenzwert zwischen 50 und 150 µg/g Stuhl empfohlen [128, 195, 181]. Mit Erhöhung des Cut-off-Levels kommt es natürlich zu

einer Zunahme der Spezifität zu Ungunsten der Sensitivität [30]. Das fäkale Calprotectin hat eine bessere Korrelation zum histologischen Befund der CED als zu den klinischen Aktivitätsindizes oder serologischen Markern [22, 25, 44, 108]. Obwohl die Mittelwerte des fäkalen Calprotectins in den o.g. Studien bei Patienten mit M. Crohn höher sind als mit CU, ist die Korrelation zu klinischen Aktivitätsindizes der CU höher als zum etablierten so genannten CDAI (Crohn`s disease activity index) bei M. Crohn. In den letzten Jahren fanden sich einige Studien, die eine gute Korrelation zwischen dem fäkalen Calprotectin und dem CAI nach Rachmilewitz demonstrierten [67, 201]. Patienten mit massiv erhöhtem fäkalem Calprotectin-Wert scheinen eine erhöhte Gefahr für ein medikamentöses Therapieversagen zu haben, da bei diesem Patientenkollektiv eine erhöhte Proktokolektomierate beschrieben wurde [78]. Über die Bedeutung des fäkalen Calprotectins zum Therapiemonitoring wurde in einigen Studien berichtet [111, 136, 189, 196]. Insgesamt ist die Datenlage derzeit noch nicht befriedigend. Zur Einschätzung des Schubrisikos bei Patienten mit CU in klinischer Remission kann das fäkale Calprotectin hilfreich sein [33, 182, 197]. Trotz der genannten Vorteile zu den klinischen und serologischen Parametern zur Beurteilung der CU-Aktivität erreicht die Bestimmung des fäkalen Calprotectin nicht die hohen Sensitivitäts-, Spezifitäts- und prädiktiven Vorhersagewerte anderer etablierter Biomarker, wie beispielsweise der anti-Gewebstransglutaminase-AK bei der Sprue. Das fäkale Calprotectin kann somit als gute Ergänzung zu den etablierten Parametern und Methoden zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der CU betrachtet werden.

II Patienten und Methodik

II.1 Patienten

Zur Teilnahme an der Studie waren Patienten mit einer moderaten bis schwergradig aktiven Colitis ulcerosa (CAI > 6) mit einer Diagnose der Erkrankung mindestens drei Monate vor Einschluss in die Studie berechtigt. Die Diagnosestellung sollte entsprechend den Leitlinien auf anamnestischen, klinischen und endoskopischen Befunden mit histologischer Beurteilung beruhen. Zusätzlich spielte der klinische Verlauf unter den eingeleiteten Therapiemaßnahmen eine wichtige Rolle. Eine stabile medikamentöse Therapie vor Teilnahme an der Studie war notwendig. Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien können Tabelle 1 und Tabelle 2 entnommen werden.

Tabelle 1: Einschlusskriterien

1. Alter ≥ 18 bis ≤ 75 Jahre
2. Körpergewicht > 40 kg
3. Stationäre oder ambulante Patienten möglich
4. Mittel- bis hochgradige, therapierefraktäre Colitis ulcerosa • CAI > 6 • Therapie in den letzten 3 Monaten (Therapien in stabiler Dosierung für mindestens 2 Wochen vor Studieneinschluss) o Aminosalizylat ≥ 1,5g/Tag für mindestens 4 Wochen oder o Prednisolon (bzw. Äquivalent) > 0,5 mg/kgKG/Tag für mindestens 2 Wochen oder o Azathioprin (bzw. 6-Mercaptopurin) ≥ 2 mg/kgKG/Tag (bzw. ≥ 1 mg/kgKG/Tag) für mindestens 3 Monate
5. Weibliche Patienten in gebärfähigem Alter mit Ausschluss einer Schwangerschaft und effektiver Kontrazeption
6. Komplettes Verständnis und Compliance zur Studie
7. Schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme

Patienten, die nach Studieneinschluss, jedoch vor der ersten Behandlung die Einschlusskriterien nicht mehr erfüllten, ebenso wie Patienten mit Verstößen gegen das

Studienprotokoll während der Studie wurden ausgeschlossen; zu erwähnen wären u. a. ein positiver Schwangerschaftstest, Einnahme von in der Studie unerlaubten Medikamenten, fehlende Compliance, schwere unerwünschte Nebenwirkungen und Infektionskrankheiten unter der Behandlung. Ein Abbruch der Studie war für jeden Patienten auf dessen Wunsch ohne jegliche Begründung jederzeit möglich.

Tabelle 2: Ausschlusskriterien

1. Patienten mit milder CU (CAI ≤ 6)
2. Patienten mit schwerer lokaler oder systemischer Infektionskrankheit
3. Patienten mit schwerer viraler Infektion in den letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss
4. Änderung der laufenden Therapie innerhalb von 2 Wochen vor Studienteilnahme
5. Beginn einer Tacrolimus-Therapie innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn
6. Nachweis einer pathologischen Stuhlkultur
7. Patienten mit Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90mmHg und/oder diastolischer Blutdruck < 65mmHg)
8. Patienten mit schwerwiegender renaler, hepatischer, zentral-neurologischer oder kardiovaskulärer Erkrankung mit Therapiebedürftigkeit
9. Patienten mit Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate
10. Patienten unter Antikoagulationstherapie
11. Patienten mit einer der nachfolgend genannten laborchemischen Anomalitäten bei der Screening-Untersuchung: • Absolute Neutrophilenzahl < 1.000/µl • Thrombozytenzahl < 100.000/µl • Hämoglobin < 8g/dl • SGOT(AST)/SGPT(ALT) > 3-fache der oberen Norm • Bilirubin > 2,5-fache der oberen Norm • Serum-Kreatinin > 1,8 mg/dl (>158µmol/l) • PTT > 20% der Norm • Prothrombinzeit (Quick-Test) < 50%

12. Anamnestisch bekannte Heparin-Unverträglichkeit
13. Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb der letzten 30 Tage vor Studieneinschluss
14. Schwangerschaft (nachgewiesen anhand eines positiven Urin- oder Bluttests) oder Frauen, die eine Schwangerschaft während der Studienzeit planen
15. Frauen während der Stillzeit
16. Aktueller Alkohol- oder Drogenabusus
17. Großer operativer Eingriff in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss
18. Entsprechend der Einschätzung des Studienarztes jegliche unkontrollierte gesundheitliche oder andere Einschränkung, die eine Einhaltung der Vorgaben des Studienprotokolls durch den Patienten behindern

Bei Einschluss in die Studie wurden demographische Daten dokumentiert, ebenso der Krankheitsverlauf der Colitis ulcerosa mit Krankheitsdauer, Befallsmuster, notwendigen stationären Aufenthalten, medikamentösen und chirurgischen Therapiemaßnahmen sowie Begleiterkrankungen und deren Behandlungen.

II.2 Methodik

II.2.1 Studiendesign und Fragestellung

Die vorliegende bi-zentrische, unverblindete, prospektive klinische Pilotstudie erfolgte zur Evaluierung der Effektivität, Sicherheit und Verträglichkeit eines an die Klinik (CAI nach Rachmilewitz [129], s. Tabelle 3) und einen Biomarker (fäkales Calprotectin) adaptierten Therapie-Schemas der GMA Adacolumn®-Apherese bei Patienten mit moderat bis schwergradig aktiver CU (CAI > 6) trotz Anwendung der Standardmedikamente. Insbesondere die Bedeutung des Verlaufes des CAI, des fäkalen Calprotectins sowie deren Kombination nach drei GMA Adacolumn®-Apherese-Behandlungen im Vergleich zu den jeweiligen Ausgangswerten zur Prädiktion der erfolgreichen Induktion einer klinischen Remission im weiteren Studienverlauf sollte hierbei überprüft werden.

Ein Abfall des CAI auf ≤ 4 entsprach der klinischen Remission. Als klinisches Ansprechen wurde ein Abfall des CAI um ≥ 3 gewertet. Ein Abfall des fäkalen Calprotectin-Wertes um ≥ 150µ/g oder ≥ 50% des Ausgangswertes wurde als signifikant definiert. Die Studie war offen angelegt und enthielt keine Kontrollgruppe. Der primäre Endpunkt war die klinische Remissionsrate nach CAI in der sechsten Studienwoche. Als sekundäre Endpunkte wurden die klinische Remissionsrate in allen Wochen nach der sechsten Studienwoche und die klinische Ansprechrate festgelegt. Ebenso wurde der Verlauf des fäkalen Calprotectins und dessen Korrelation zum CAI bei den einzelnen Patienten betrachtet. Des Weiteren erfolgte eine Überprüfung der Lebensqualität, ermittelt durch einen standardisierten Fragebogen, den Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ). Die verwendete deutsche Version des IBDQ wurde in verschiedenen Studien mit CED-Patienten validiert [32, 72, 85] und gilt als Goldstandard zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Sicherheitsrelevante Ereignisse bzw. unerwünschte Nebenwirkungen der Apherese-Therapie wurden anhand klinischer und laborchemischer Kontrollen dokumentiert.

Da diese klinische Studie als Pilotstudie mit einer kleinen Fallzahl (n=14) geplant wurde, waren nur deskriptive statistische Berechnungen der Endpunkte in einer per-protocol-Analyse intendiert gewesen. Statistische Berechnungen wurden mit dem

Programm SPSS Statistics Version 17.0 durchgeführt. Wesentliche deskriptive Parameter waren Mittelwerte mit Standardabweichung, Median, maximale und minimale Werte. Zur Überprüfung signifikanter Veränderungen des CAI sowie von Laborparametern im Studienverlauf wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test angewendet; die Korrelation zwischen CAI und fäkalem Calprotectin wurde mittels des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman überprüft. Als signifikant wurde ein $p<0,05$ betrachtet.

II.2.2 Studienprotokoll

Mit Genehmigung der lokalen Ethikkommissionen und entsprechend den Richtlinien der Deklaration von Helsinki, EN 540, part 1 of ISO 14155, erfolgte diese klinische Studie in zwei Zentren (Zentrum 01: Prof. Dr. med. W. Kruis, Evangelisches Krankenhaus Kalk gGmbH in Köln; Zentrum 02: Prof. Dr. med. M. Reinshagen, Städtisches Klinikum Braunschweig) und hatte für den einzelnen Patienten eine Gesamtdauer von 26 Wochen. Sponsor dieser klinischen Studie war Otsuka Pharma GmbH, Grünebergweg 102, Hochhaus am Park, 60323 Frankfurt am Main.

Die Patienten wurden bei jeder Visite von einem Studienarzt betreut. Zu den Apherese-Behandlungen wurde zusätzlich eine examinierte und in die Methode eingewiesene Pflegekraft hinzugezogen. Die Begleitmedikation musste während der gesamten Apherese-Behandlungsdauer meist in stabiler Dosierung belassen werden. Nur nach der Behandlungsphase konnte nach Studienwoche 10 ein verwendetes systemisches Glukokortikoid nach klinischem Befinden des Patienten ausgeschlichen werden.

Das Betreuungs- bzw. Behandlungsprotokoll der Studie ist in Diagramm 1 zusammengefasst. Nach ausführlicher Aufklärung und Erhalt des schriftlichen Einverständnisses vom Patienten erfolgte bei der Visite 1 (Studienwoche 0) die Erhebung der relevanten anamnestischen, klinischen und laborchemischen Parameter inklusive der Bestimmung des CAI und der Vitalparameter zur Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien. Wie Tabelle 3 zu entnehmen wurde zur Bestimmung des CAI neben der wöchentlichen Stuhlfrequenz und der Blutbeimengung im Stuhl auch der Allgemeinzustand des Patienten, der Grad der abdominellen Schmerzen, die extraintestinale Manifestation der CU sowie die Körpertemperatur berücksichtigt. Als laborchemische Parameter wurden der Hämoglobinwert sowie die BSG bestimmt.

Studienwoche	0	1	2	3	Beobachtungsperiode (Woche 3 bis Woche 6)	6	7	8	9	10	Ausschleichen der medikamentösen Therapie möglich	14	18	26
Visite	**1**	**2**	**3**	**4**		**5**	**5a**	**5b**	**5c**	**6**		**7**	**8**	**9**
	Screening					**Evaluation/ Entscheidung über die weitere Therapie**	**Visite & Apherese-Behandlung optional**					**Evaluation**		
Einverständnis	•													
Einschlusskriterien	•	•												
Anamnese/Medikation	•													
Apherese-Behandlung		•	•	•			•	•	•			**(•)**	**(•)**	
Körperliche Untersuchung	•	•	•	•		•	•	•	•	•		•	•	•
CAI + EQ5D	•	•	•	•		•	•	•	•	•		•	•	•
IBDQ		•				•				•		•	•	•
Ärztliche Beurteilung des Allgemeinzustandes	•	•	•	•		•	•	•	•	•		•	•	•
Fäkales Calprotectin		•				•				•				•
Blutbild/ klinische Chemie/Urinanalyse	•					•				•		•	•	•
BSG/Hb		•	•	•			•	•	•					
Gerinnungsstatus	•					•				•		•	•	
Begleitmedikation	•	•	•	•		•	•	•	•	•		•	•	•
Vitalzeichen	•	•	•	•		•	•	•	•	•		•	•	•
Nebenwirkungen	•	•	•	•		•	•	•	•	•		•	•	•
Endoskopie (EAI)						**• bei klinischer Remission**								

Diagramm 1: Studienplan

Tabelle 3: Clinical Activity Index (CAI) nach Rachmilewitz [129]

Clinical Activity Index (CAI)	
Kriterium	**Punktwert**
1. Anzahl der Stühle pro Woche	
< 18	0
18-35	1
36-60	2
> 60	3
2. Blut im Stuhl (im Wochendurchschnitt)	
kein	0
wenig	2
viel	4
3. Allgemeine Beurteilung des Patientenzustandes durch den Untersucher	
gut	0
durchschnittlich	1
schlecht	2
sehr schlecht	3
4. Bauchschmerzen/Krämpfe	
keine	0
leichte	1
mäßige	2
schwere	3
5. Kolitis-assoziierte Körpertemperaturveränderung	
37-38 °C	0
> 38 °C	3
6. Extraintestinale Manifestation	
Iritis	3
Erythema nodosum	3
Arthritis	3
7. Laborbefunde	
BSG > 50 in der 1. Stunde	1
BSG > 100 in der 1. Stunde	2
Hämoglobin < 100 g/l	4

Der in Tabelle 4 dargestellte EAI fand im weiteren Studienverlauf bei Patienten in klinischer Remission im Rahmen der endoskopischen Beurteilung eine Anwendung.

Tabelle 4: Endoscopic Activity Index (EAI) nach Rachmilewitz [129]

Endoscopic Activity Index (EAI)	
Kriterium	**Punktwert**
1. Lichtstreuung durch Schleimhautgranulation	
nein	0
ja	2
2. Gefäßzeichnung	
normal	0
verändert, rarefiziert	1
komplett fehlend	2
3. Verletzlichkeit der Schleimhaut	
keine	0
leicht erhöht (Kontaktblutung)	2
stark erhöht (Spontanblutung)	4
4. Mukosa-Schädigung (Schleim, Fibrin, Exsudat, Erosionen, Ulzera)	
keine	0
leicht	2
stark	4

Im lokalen Labor erfolgte die Bestimmung der BSG, des Differentialblutbildes (Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Leukozyten mit Differenzierung, MCV, MCH, MCHC), der klinischen Chemie (Natrium, Kalium, Phosphat, Harnstoff, Kreatitin, Harnsäure, Gesamtbilirubin, AP, GOT, GPT, LDH, Gesamteiweiß, Albumin, Haptoglobin, α1-Antitrypsin, saures Glykoprotein), der Gerinnungsparameter (PTT, Prothrombin-Zeit, Fibrinogen) sowie eine Urinanalyse (pH, Proteine, Glucose, Ketone, Hämoglobin und bei Bedarf Urinsediment). Ein Schwangerschaftstest wurde bei teilnehmenden Frauen durchgeführt. Patientinnen in gebärfähigem Alter mussten eine

etablierte kontrazeptive Therapie vorweisen. Nach Einschluss in die Studie erhielt jeder Patient mit entsprechenden Instruktionen ein Probenröhrchen, welches zur nächsten Visite (Studienwoche 1) zur Bestimmung des fäkalen Calprotectins mitgebracht werden sollte. Hierbei wurde ein Volumen von ca. 10ml einer Random-Stuhlprobe vom Patienten verlangt. Innerhalb von 14 Tagen nach der ersten Visite musste die erste Apherese-Behandlung erfolgen.

Bei jeder der weiteren Visiten wurde ein körperlicher Untersuchungsbefund erhoben, die bestehende Begleitmedikation dokumentiert, der CAI bestimmt und der Patient nach Nebenwirkungen befragt.

Bei Visite 2 (Studienwoche 1) wurden die Ein- und Ausschlusskriterien erneut überprüft und die Stuhlprobenröhrchen eingesammelt. Die Stuhlproben wurden nach Erhalt noch am selben Tage gekühlt (< 6°C) zum Zentrallabor verschickt (LKF - Laboratorium für Klinische Forschung GmbH, Lise-Meitner-Str. 25-29, 24223 Schwentinental, Deutschland). Die Bestimmung des fäkalen Calprotectins im Zentrallabor erfolgte mittels eines validierten ELISA-Testes; es wurde hierbei ein kommerziell erhältliches Assay verwendet. Die vom Zentrallabor angewendete Methode entsprach im Wesentlichen der durch Roseth et al. implementierten Vorgehensweise [138]. 5g Stuhl wurden hierbei nach Vermischung mit 10ml Extraktionspuffer (TBS (Tris-gepufferte Salzmischung), 10mmol $CaCl_2$ und 0,25mmol Thimerosal, pH 8,4) in einem Homogenisator homogenisiert. Nach erfolgter Zentrifugation wurde der Überstand abpipettiert und bis zur weiteren Verarbeitung bei < -20°C aufbewahrt. Zur Messung des Calprotectins mittels ELISA-Technik wurde der aufgetaute Überstand in den unterschiedlichen Verdünnungsstufen 1:50, 1:250 und 1:1250 dann auf eine mit dem Coating-Antikörper beschichtete Mikrotiterplatte gegeben. Als Coating-AK dienten anti-Calprotectin-Kaninchen-IgG-AK (Verdünnung 1:2.000 mit Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung mit 0,25mml Thimerosal, pH 7,4). Der verwendete Assay-Puffer (pH 8,0) bestand aus Tris-gepufferter isotoner Salzlösung mit 0,5mmol/l $MgCl_2$, 2,5mmol/l KCl, 0,25mmol/l Thimerosal, 0,05% Polysorbat-20 (Tween®20) und 10g/l bovines Serumalbumin. Parallel wurden ebenfalls mit dem Assay-Puffer verdünnte Standard- sowie Leerproben auf der Mikrotiterplatte angesetzt. Nach entsprechender Inkubationszeit und Waschen der Mikrotiterplatte wurden Capture-Antikörper, mit Alkalischer Phosphatase konjugierte anti-Calprotectin-AK, hinzugefügt und bei

Raumtemperatur erneut inkubiert. Nach erneutem Waschen folgte die Inkubation mit dem Substrat p-Nitrophenylphosphat und anschließend wurde eine optische Densitometrie bei 410nm Wellenlänge durchgeführt. Der vom Zentrallabor angegebene obere Normwert lag bei 15µg/g Stuhl.

Entsprechend dem Behandlungsplan wurden die klinischen und laborchemischen Befunde (BSG, Blutbild) vor Beginn der ersten Apherese-Behandlung erhoben, inklusive standardisierter Beurteilung der Lebensqualität nach dem IBDQ-Fragebogen. Jeder Patient erhielt in den Studienwochen 1 bis 3 in wöchentlichem Abstand eine 60-minütige GMA Adacolumn®-Apherese. Die GMA Adacolumn®-Apherese-Einheit besteht aus dem Monitor zur Steuerung und Überwachung der Behandlung (Adamonitor®), dessen Träger (Adastand®), dem Blutschlauchsystem (Adacircuit®) sowie der Adacolumn®-Säule selbst (siehe Abbildung 1).

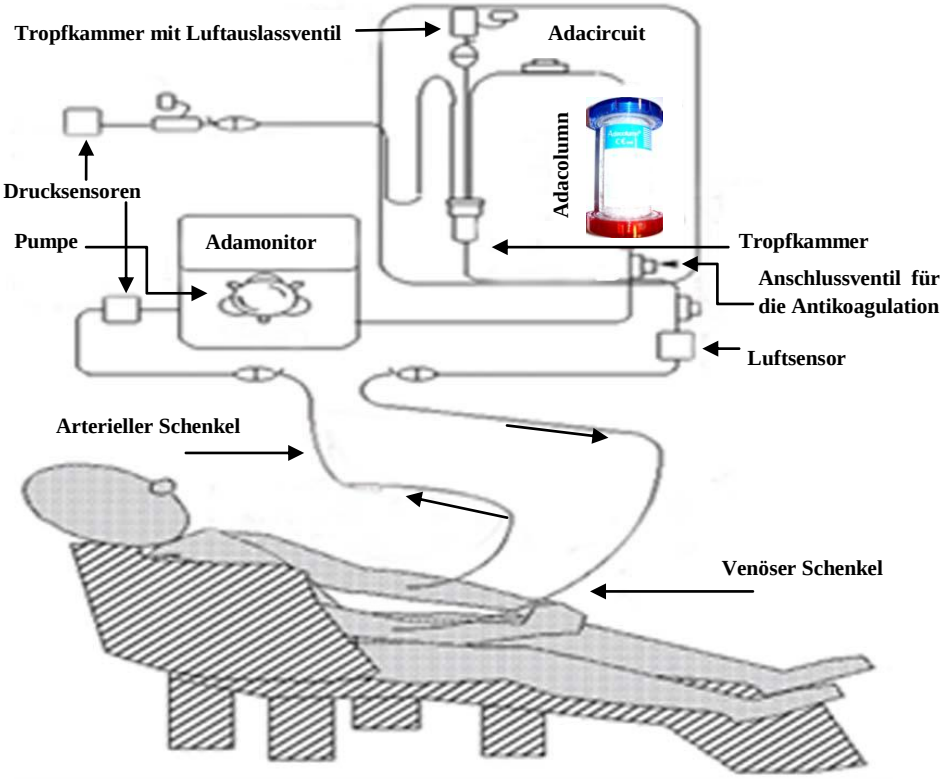

Abbildung 1: Adacolumn®-Apherese-Einheit (modifiziert nach [153])

Entsprechend dem Medizingeräte-Gesetz unterstehen die technischen Komponenten der regelmäßigen Wartung. Wie die Adacolumn®-Säule ist Adacircuit® ein steriles Einmalprodukt vergleichbar den Blutschlauchsystemen bei der Hämodialyse oder Hämofiltration. Der Adamonitor®, medizintechnisches Gerät der Klasse IIb, verfügt neben der Pumpe über die notwendigen Mess-, Steuer- und Überwachungsfunktionen. Hierbei enthält der Adamonitor®, wie andere Systeme zur extrakorporalen Behandlung, Sensoren zur Messung der arteriellen und venösen Drücke im System sowie einen Luftsensor. Das Adacircuit® enthält einen Makropartikelfilter am venösen Schenkel.

Nach entsprechender technischer Vorbereitung des Adastands® und des Adamonitors® gliederte sich die GMA Adacolumn®-Apherese in folgende, vom Hersteller empfohlene Standard-Schritte:

1. Einlegen des Adacircuits® in den Adamonitor® bzw. in die Blutpumpe und Vorspülen des Blutschlauchsystems mit physiologischer Kochsalzlösung
2. Anschließen des Adacircuits® an die zuvor an den Adastand® befestigte Adacolumn®-Säule
3. Spülen (Priming) der Adacolumn®-Säule mit 1000ml physiologischer NaCl-Lösung zur Entfernung der in der Säule enthaltenen NaCl-Lösung und der Luft, anschließend weiteres Spülen mit mindestens 500ml physiologischer NaCl-Lösung mit Zusatz von 5.000IE unfraktioniertem Heparin
4. Anlage der peripheren venösen Zugänge an den Armen (mindestens 18G-Nadeln), Gabe von 50IE unfraktioniertem Heparin/kgKG als Bolus intravenös
5. Anschließen des Patienten an das extrakorporale System
6. Prozessierung des Blutes über die Adacolumn®-Säule mit einer Flussrate von 30ml/Minute; Behandlungsdauer 60 Minuten; während der Apherese erfolgte über den arteriellen Schenkel eine kontinuierliche Heparin-Gabe in einer Dosierung von 1.500IE unfraktioniertem Heparin/Stunde
7. Retransfusion des Blutes aus dem extrakorporalen System unter Zuhilfenahme von ca. 200ml physiologischer NaCl-Lösung am Ende der Behandlung

Vor, während und nach der Behandlung erfolgte eine Kontrolle der Vitalparameter. Entsprechend der Flussrate und der Behandlungsdauer wurde die Adacolumn®-Säule pro Therapiesitzung mit ca. 1.800ml Blut des Patienten perfundiert.

Bei häuslicher ACE-Hemmer-Medikation musste diese am Tag der Apherese-Behandlung pausiert werden. Vor und dann alle 15 Minuten während der Apherese-Behandlung erfolgten Bestimmungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Direkt am Ende der Behandlung sowie 30 und 60 Minuten danach wurden der Blutdruck sowie die Herzfrequenz bestimmt. Die Körpertemperatur wurde vor und nach der Behandlung gemessen.

Nach der dritten Apherese-Behandlung erhielt jeder Patient ein Stuhlprobenröhrchen für die Bestimmung des fäkalen Calprotectins in Studienwoche 6.

Nach anschließender Behandlungspause für drei Wochen erfolgte in Studienwoche 6 die nächste Visite zur Beurteilung des klinischen Ansprechens entsprechend dem in Tabelle 5 dargestellten Schema. Unerwünschte Nebenwirkungen, CAI, IBDQ, körperlicher Untersuchungsstatus und Vitalzeichen wurden in Studienwoche 6 dokumentiert. Auch erfolgte eine umfangreiche laborchemische Untersuchung des Blutes und des Urins wie in Studienwoche 0. Die eingesammelte Stuhlprobe wurde zur Bestimmung des fäkalen Calprotectins an das Zentrallabor gesandt.

Tabelle 5: Klinische Beurteilung nach CAI in Studienwoche 6 im Vergleich zu Studienwoche 1

Klinische Remission	CAI ≤ 4
Klinisches Ansprechen	CAI-Abfall um ≥ 3
Keine Veränderung	CAI-Änderung um < 3
Klinische Verschlechterung	CAI-Anstieg um ≥ 3

Tabelle 6: Beurteilung des fäkalen Calprotectins in Studienwoche 6 im Vergleich zu Studienwoche 1

Signifikanter Abfall	Abfall um ≥ 150 µg/g Stuhl oder um ≥ 50% des Ausgangswertes
Keine Veränderung	Änderung um < 150 µg/g Stuhl oder um < 50% des Ausgangswertes
Signifikanter Anstieg	Anstieg um ≥ 150 µg/g Stuhl oder um ≥ 50% des Ausgangswertes

Aus der klinischen Beurteilung konnten dann folgende Vorgehensweisen resultieren:

- Patienten in klinischer Remission erhielten einen Termin zur Sigmoidoskopie mit Gewebsprobeentnahmen zur histologischen Beurteilung und wurden für die Studienwoche 10 zur klinischen und laborchemischen Beobachtung wieder einbestellt
- Patienten mit klinischem Ansprechen oder unverändertem klinischem Zustand wurden nach Erhalt des fäkalen Calprotectin-Wertes weiter eingestuft (siehe Tabelle 6):
  - Patienten mit signifikantem Abfall des fäkalen Calprotectin-Wertes wurden für die Studienwoche 10 zur klinischen und laborchemischen Beobachtung wieder einbestellt
  - Patienten ohne signifikanten Abfall des fäkalen Calprotectin-Wertes erhielten in den Studienwochen 7 bis 9 drei weitere Apherese-Sitzungen
- Patienten mit klinischer Verschlechterung erhielten unabhängig vom Verlauf des fäkalen Calprotectinwertes in den Studienwochen 7 bis 9 drei weitere Apherese-Sitzungen

Der Ablauf der Visiten in den Studienwochen 7 bis 9 entsprach dem der Studienwochen 1 bis 3 mit entsprechender Apherese-Behandlung.

Zu Studienwoche 10 wurden alle Patienten wieder einbestellt. Bei dieser Visite erfolgten dieselben Untersuchungsmaßnahmen wie in Studienwoche 6. Für Patienten in klinischer Remission war ein Ausschleichen der Glukokortikoid-Medikation nach Erachten des Studienarztes möglich.

Die nächsten Visiten erfolgten in den Studienwochen 14 und 18 mit demselben Procedere wie in Woche 10, jedoch ohne die Bestimmung des Calprotectins im Stuhl. Eine Apherese-Sitzung war je nach klinischem Erachten des Studienarztes bei diesen Visiten möglich.

Die Abschlussvisite erfolgte dann in Studienwoche 26 mit demselben Procedere wie in Studienwoche 6 bzw. 10.

Die Dokumentation der unerwünschten Nebenwirkungen der GMA Adacolumn®-Therapie zur Überprüfung der Sicherheit und Verträglichkeit stellte ebenfalls einen

wichtigen Aspekt dieser klinischen Studie dar. Als unerwünschte Nebenwirkung wird jede aufgetretene gesundheitliche Einschränkung bei Patienten während der Teilnahme an einer klinischen Studie unabhängig von ihrem Zusammenhang mit der Behandlung aufgefasst. Unerwünschte Nebenwirkungen können als mild, moderat oder schwergradig eingestuft werden. Schwergradige unerwünschte Nebenwirkungen sind nach der Europäischen Standard Leitlinie (ISO 14155-1) Nebenwirkungen, die

- zum Tode des Patienten führen
- zu einer lebensbedrohlichen Erkrankung oder Verletzung des Patienten führen
- in einer permanenten körperlichen Funktionsstörung münden oder medizinischer Behandlungen bedürfen, um diese zu verhindern
- eine stationäre Behandlungsbedürftigkeit verursachen oder diese verlängern
- zu fetalen Beeinträchtigungen, fetalem Tod oder kongenitalen Defekten führen

Schwergradige unerwünschte Nebenwirkungen wurden der zuständigen ethischen Kommission gemeldet. Die Dokumentation der unerwünschten Nebenwirkungen erfolgte nach folgendem Beurteilungsschema:

- Zeitpunkt des Auftretens der Nebenwirkung: seit der letzten Visite, direkt vor, während oder nach der Apherese-Behandlung
- Dauer der Nebenwirkung
- Schweregrad: mild, moderat oder schwergradig
- Kausalität zur Studienbehandlung: keine, unwahrscheinlich, möglich, wahrscheinlich, definitiv
- Reaktionen auf die Nebenwirkung: keine, zeitliche Änderung, Unterbrechung oder Beendigung der Apherese, Einleitung einer medikamentösen Therapie, stationäre Aufnahme, Beendigung der Studie oder andere Maßnahmen (zu definieren)
- Folge der Nebenwirkung: keine persistierende Beschwerdesymptomatik, persistierende Symptomatik ohne medizinischen Therapiebedarf, therapiebedürftige Symptomatik, Tod des Patienten

Der Verlauf der unerwünschten Nebenwirkung wird bis zu deren Verschwinden oder Stabilisierung beobachtet und dokumentiert. Prozedurale Nebenwirkungen und Komplikationen der Apherese-Therapie wurden entsprechend dem o.g. Beurteilungsschema explizit dokumentiert.

III Ergebnisse

III.1 Studienkollektiv

III.1.1 Allgemeine Übersichtsdaten

Insgesamt wurden 14 Patienten mit einer mittel- bis schwergradig aktiven Colitis ulcerosa (CAI > 6) im Zeitraum von Oktober 2004 bis Juli 2006 in die Studie eingeschlossen und untersucht. Bei 13 Patienten wurden mindestens drei Apherese-Behandlungen durchgeführt; bei 11 Patienten konnten die Apherese-Behandlungen entsprechend den Vorgaben des Studienprotokolls komplettiert werden. Die Bezeichnung der einzelnen Studienteilnehmer erfolgte nach folgendem Schema: die ersten beiden Ziffern wurden für das Studienzentrum, die letzten beiden für die Patienten-Identität im Studienzentrum verwendet. Entsprechend wurde beispielsweise der fünfte Studienpatient im Studienzentrum 01 als Patient 01-05 bezeichnet.

Die Daten-Auswertung von 5 Fällen war aus unterschiedlichen Gründen nicht oder nur inkomplett möglich:

- Bei Patient 02-03 konnte in der Studienwoche 1 kein adäquater venöser Zugang gefunden werden
- Patient 02-02 wurde wegen der Einnahme eines Medikamentes, welches nach dem Studienprotokoll nicht erlaubt war, in Studienwoche 18 ausgeschlossen
- Patient 01-11 stellte sich ohne Angabe von Gründen nach Studienwoche 7 nicht mehr zu den Visiten vor
- Patient 01-07 lehnte die weitere Studienteilnahme aufgrund einer schwergradigen unerwünschten Nebenwirkung (Lungenembolie) ab; aufgrund der Nebenwirkung war nach Studienprotokoll auch keine weitere Apherese-Behandlung erlaubt gewesen
- Patient 01-02 brach die Studie ohne Angabe von Gründen nach Studienwoche 9 ab

Es erfolgten bei 13 Patienten insgesamt 75 Apherese-Sitzungen mit GMA Adacolumn®. Die Apherese-Behandlungen wurden in der Mehrheit entsprechend den Vorgaben des Studienprotokolls durchgeführt. Geringe Abweichungen von der

vorgegebenen Behandlungsdauer von 60 Minuten sowie der Flussrate von 30ml/min waren nur bei einem sehr geringen Teil der Apherese-Sitzungen aufgetreten. Nur bei einer Apherese-Sitzung wurde die Behandlungsdauer signifikant um 15 Minuten verlängert, da während der Behandlung ein neuer venöser Zugang notwendig wurde. Die Netto-Apheresezeit betrug jedoch 60 Minuten. Alle venösen Zugänge wurden peripher an den oberen Extremitäten gelegt. Die Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin wurde entsprechend dem Studienprotokoll verabreicht.

III.1.2 Demographische Daten und klinische Charakteristika der Studienpopulation

Fünf Frauen und neun Männer nahmen an der Studie teil. 13 der Patienten waren Kaukasier, eine Patientin hatte eine orientalische Abstammung. Tabelle 7 gibt die Daten über Alter, Körpergröße, Gewicht sowie die Aktivität der Colitis ulcerosa nach CAI der Studienpopulation vor Beginn der Therapie wieder.

Tabelle 7: Demographische Daten und Aktivität der Colitis ulcerosa der Studienpopulation

	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Minimum	Maximum
Alter (Jahre)	34,8	10,2	37,0	22	52
Körpergröße (cm)	173	7,5	175	159	187
Körpergewicht (kg)	67,9	10,0	68	47	95
CAI in Woche 1	9,7	2,4	10	6	13

Drei der Studienpatienten berichteten über bekannte Allergien (gegen Pflanzenpollen, Pflaster, Schimmelpilze). Tabelle 8 stellt den Nikotin- und Alkoholkonsum in der Studienpopulation dar.

Tabelle 8: Nikotin- und Alkoholkonsum in der Studienpopulation

	Anzahl der Patienten (%)
Nikotinkonsum	
Nie-Raucher	5 (36)
Ex-Raucher	7 (50)
Raucher	2 (14)
Alkoholkonsum	
kein	4 (28,6)
geringe Mengen	10 (71,4)
(Ex-)/Alkoholiker	0 (0)

Entsprechend den Kriterien des Studienprotokolls bestand bei allen Patienten bei Studieneinschluss eine mäßig- bis schwergradig aktive CU mit einem CAI > 6. Die Erkrankungsdauer der Studienpopulation betrug im Mittel 10 Jahre bei einem Median von 6 Jahren (minimal 9 Monate und maximal 40 Jahre). Bei 7 Patienten lag eine Linksseitencolitis, bei 6 eine Pancolitis ulcerosa vor. Ein Patient litt an einer isolierten Proktitis. 10 Patienten hatten eine chronisch aktive Colitis ulcerosa, während die übrigen Patienten in den letzten 12 Monaten vor Studienteilnahme einen bis drei Schübe hatten. Bei einem Patienten war eine Sigmaresektion bei entzündlicher Stenose durchgeführt worden.

Mit Ausnahme eines Patienten hatten alle Studienteilnehmer im Verlauf der Behandlung der CU eine Therapie mit mindestens einem immunsuppressiven Medikament (außer Glukokortikoide). 12 Patienten hatten vor oder während der Studienteilnahme eine Azathioprintherapie, zwei Patienten 6-Mercaptopurin. Bei sieben dieser Patienten wurde die Therapie mit einem Purin-Analogon aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen, bei den übrigen konnte keine klinische Remission (langfristig) etabliert werden. Drei Patienten hatten in der Vergangenheit eine Therapie mit Ciclosporin, zwei mit Tacrolimus. Methotrexat wurde bei zwei Patienten vor bzw. während der Studienteilnahme angewendet. Die Infliximab-Therapie wurde bei einem Patienten in der Vergangenheit wegen eines sekundären Therapieversagens abgebrochen. Alle Teilnehmer hatten vor oder während der Studie mindestens während einer Periode eine systemische Glukokortikoid-Therapie erhalten, wobei die Mehrheit

der Patienten wiederholt ein Glukokortikoid systemisch benötigt hatte. Als steroidabhängig konnten 6 Patienten eingestuft werden.

Alle Patienten hatten in Ihrer Medikamenten-Anamnese eine orale Therapie mit einem Aminosalicylat. Bei dem überwiegenden Teil der Patienten wurde die orale Therapie mit einem topischen Salicylat-Präparat kombiniert.

Während der letzten 12 Monate vor Studienteilnahme hatten zwei Patienten eine kombinierte antibiotische Therapie mit Metronidazol und Ciprofloxacin benötigt, während ein Patient nur Ciprofloxacin erhalten hatte.

Bezüglich der begleitenden CU-Medikation während der Studie hatten 10 der 14 Studienpatienten bei Studienbeginn eine systemische Glukokortikoidtherapie per os. 5 Patienten hatten eine orale Therapie mit einem Purin-Analogon, ein Patient Methotrexat intramuskulär in wöchentlichem Abstand erhalten. Ciclosporin wurde von einem Patienten per os eingenommen. Alle Patienten hatten eine Therapie mit einem Aminosalicylat. Die begleitende medikamentöse Colitis ulcerosa-Therapie bei Studienbeginn kann Tabelle 9 entnommen werden.

Tabelle 9: Colitis ulcerosa-spezifische Begleitmedikation zu Beginn der Studie

	Medikament Dosis/Tag				
Patient	**Glukokortikoide per os**	**Immunsuppressiva**	**5-ASA per os**	**Topische Therapie**	**Probiotika**
01-01	Entocort® 9mg	Azathioprin 125mg	Salofalk® 3g		Mutaflor® 200 mg
01-02			Claversal® 3g	Claversal-Klysma® 4g, Entocort-Schaum® 2mg	
01-03	Decortin® 50mg		Salofalk® 3g		
01-04	Decortin® 5mg	Methotrexat 25mg i.m./Woche	Pentasa® 3g	Pentasa® supp. 1g	
01-05	Decortin® 10mg		Salofalk® 3g	Colifoam® Schaum 4g, Salofalk® Klysma 4g	
01-06			Salofalk® 4g		
01-07	Decortin® 20mg	Imurek® 175mg	Pentasa® 1g		
01-08	Decortin® 20mg	Azafalk® 100mg	Salofalk® 2g		
01-09			Salofalk® 4g	Salofalk® supp. 500 mg	Mutaflor® 100 mg
01-10	Decortin® 20mg	Sandimmun® 700 mg	Azulfidine® 4g		
01-11	Decortin® 10mg	Puri-Nethol® 75mg	Azulfidine® 4g		
02-01			Salofalk® 3g	Claversal® supp. 500 mg, Claversal® Schaum 1g	
02-02	Decortin® 10mg	Imurek® 150mg	Salofalk® 3g		Mutaflor® 200 mg
02-03	Decortin® 30mg		Salofalk® 3g		

III.2 Daten zur Effektivität der Studienbehandlung

III.2.1 Klinische Remission und klinisches Ansprechen nach CAI

Der klinische Verlauf der 10 Patienten, die die Apherese-Behandlungen entsprechend dem Studienprotokoll komplettiert und mindestens bei der Visite in Studienwoche 10 anwesend waren, ist in Tabelle 10 dargestellt. Nach drei Apherese-Behandlungen mit GMA Adacolumn® lag die klinische Remissionsrate, definiert als CAI ≤ 4, in Studienwoche 6 bei 0% (0/13 Patienten). Somit konnte der primäre Endpunkt bei keinem der Studienpatienten erreicht werden. Bei Patient 01-01 konnte bereits eine Woche nach der ersten Apherese-Behandlung in der Studienwoche 2 eine klinische Remission festgestellt werden. Diese war jedoch in Studienwoche 6 nicht mehr nachweisbar (CAI = 5).

Tabelle 10: Klinischer Verlauf nach CAI bei Patienten mit Komplettierung der Apherese-Behandlung entsprechend dem Studienprotokoll

Patient	Anzahl der Apheresen	W1	W6	W10	W14	W18	W26
01-01	3	10	5	4	6	5	4
01-03	6	8	7	11	-	11	8
01-04	6	13	18	17	14	15	18
01-05	3	12	7	2	3	7	7
01-06	6	11	11	12	12	12	12
01-08	3	13	12	13	12	11	11
01-09	3	9	8	8	8	11	8
01-10	6	10	10	10	10	10	7
02-01	6	7	6	0	0	2	3
02-02	6	6	6	4	6	-	-

In Studienwoche 10 konnte ein Anstieg der Remissionsrate auf 40% (4/10 Patienten) in der per-protocol-Analyse festgestellt werden (siehe Diagramm 2). Von den Patienten, die in Studienwoche 10 in klinischer Remission waren, wurden zwei Patienten (Patient 01-01 und 01-05) bei klinischem Ansprechen und signifikantem Abfall des fäkalen Calprotectin-Wertes entsprechend dem Studienprotokoll nur mit drei Apherese-Sitzungen behandelt. Bei den beiden anderen Patienten (Patient 02-01 und 02-02) wurden bei unverändertem klinischem Zustand (CAI-Änderung < 3) und fehlendem signifikanten Abfall des fäkalen

Calprotectinwertes drei weitere Apherese-Behandlungen in den Wochen 7 bis 9 durchgeführt; sie erhielten somit sechs Apherese-Behandlungen.

Die klinische Remissionsrate fiel am Studienende (Studienwoche 26) auf 22,2% (2/9 Patienten) ab, wobei es bei Patient 01-05 zu einer klinischen Verschlechterung kam und Patient 02-02 wegen eines Verstoßes gegen das Studienprotokoll in Studienwoche 18 aus der Studie ausgeschlossen wurde.

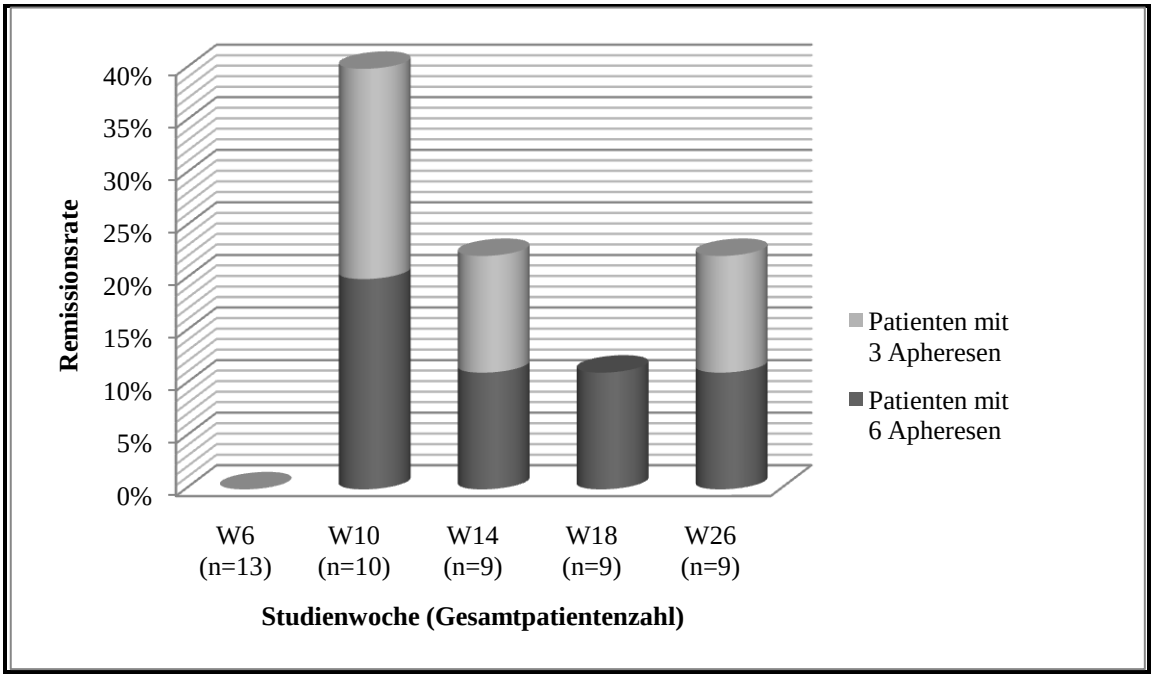

Diagramm 2: Remissionsrate im Studienverlauf

Nach Erreichen der klinischen Remission konnte bei drei Patienten (01-01, 01-05, 02-01) eine Sigmoidoskopie mit Gewebsprobeentnahmen zur histologischen Untersuchung durchgeführt werden. Von diesen hatte nur Patient 01-01 einen EAI $\leq$ 4, entsprechend einer endoskopischen Remission (siehe Tabelle 11 sowie Abbildungen 2 und 3), welche sich histologisch auch bestätigte. Bei den anderen beiden Patienten bestätigte sich auch histologisch eine fortbestehende entzündliche Aktivität der Colitis ulcerosa.

Tabelle 11: EAI-Werte der Patienten in klinischer Remission

Patient	Lichtstreuung durch Schleimhautgranulation	Gefäßzeichnung	Verletzlichkeit der Schleimhaut	Mukosa-Schädigung	**EAI**
01-01	2	1	0	0	**3**
01-05	0	2	2	2	**6**
02-01	2	1	2	2	**7**

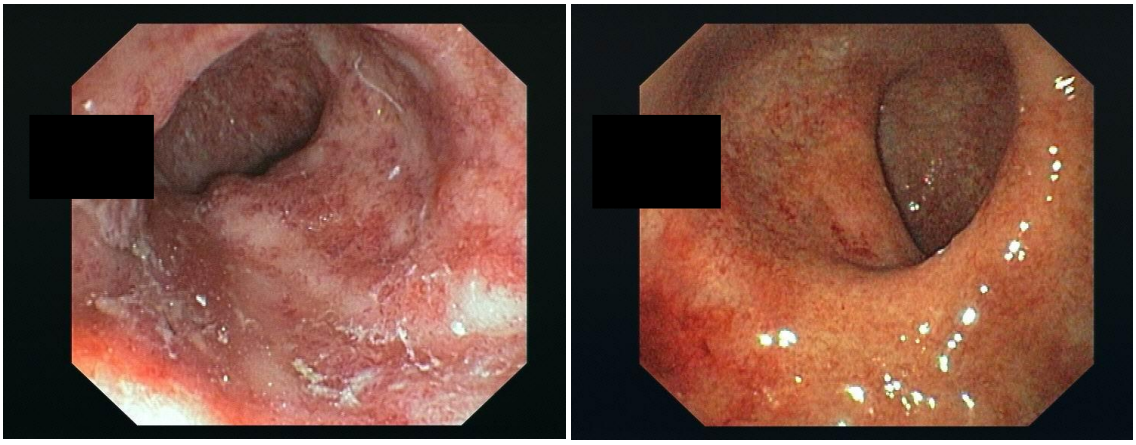

Abbildung 2: Patient mit Restaktivität (links vor, rechts nach Apherese-Therapie)

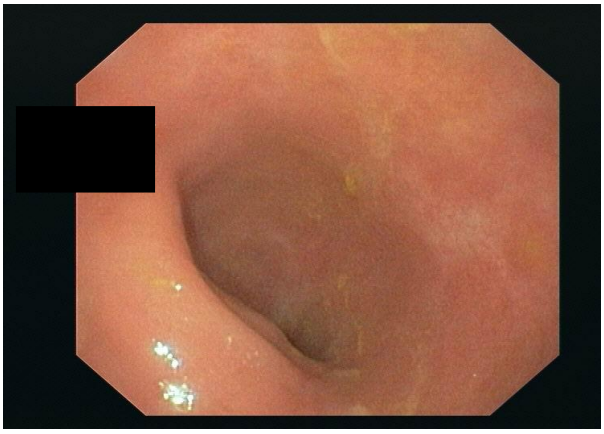

Abbildung 3: Patient in endoskopischer und histologischer Remission

Die klinische Ansprechrate in Studienwoche 6, definiert als Abfall des CAI um ≥ 3 im Vergleich zu Studienwoche 1, lag bei 15,4% (2/13 Patienten). Die Ansprechrate zeigte in Studienwoche 10 einen Anstieg auf 30% (3/10 Patienten). In den verbleibenden Studienwochen lag die klinische Ansprechrate in allen Visiten dann bei 33,3%. Von den

Patienten mit klinischem Ansprechen im Laufe der Studie erhielten zwei (01-01, 01-05) nur drei Apherese-Behandlungen, während Patient 02-01 mit sechs Apherese-Sitzungen behandelt wurde (siehe Diagramm 3).

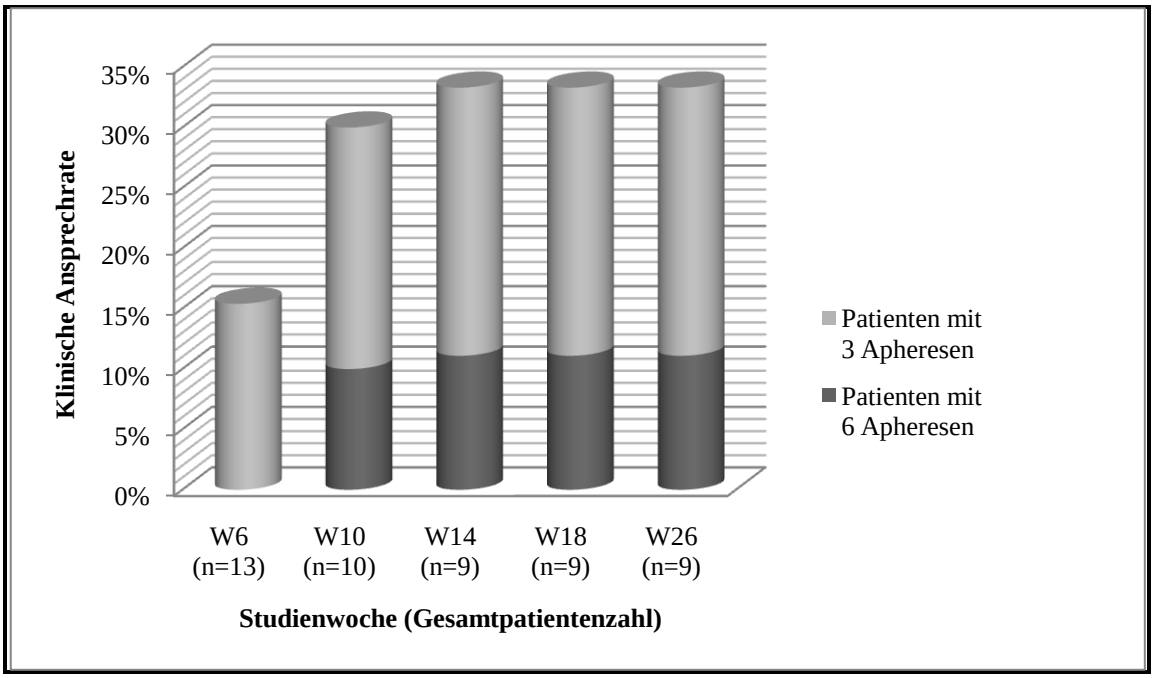

Diagramm 3: Klinische Ansprechrate im Studienverlauf

Insgesamt hatten sich im Studienverlauf sowohl bei den Patienten mit mindestens drei Apherese-Behandlungen als auch bei der gesamten Studienpopulation keine signifikanten Veränderungen der CAI-Werte im Vergleich zu Studienwoche 1 ergeben (siehe Tabelle 12 und Diagramme 4 und 5).

Tabelle 12: CAI im Studien-Verlauf bei Patienten mit mindestens 3 Apherese-Behandlungen

Studienwoche	**W1**	**W6**	**W10**	**W14**	**W18**	**W26**
Gesamtpatientenzahl	10	10	10	9	9	9
Mittelwert	9,9	9,0	8,1	7,9	9,3	8,7
Standardabweichung	2,4	3,9	5,4	4,6	4,0	4,5
Median	10	8	9	8	11	8
Maximaler Wert	13	18	17	14	15	18
Minimaler Wert	6	5	0	0	2	3

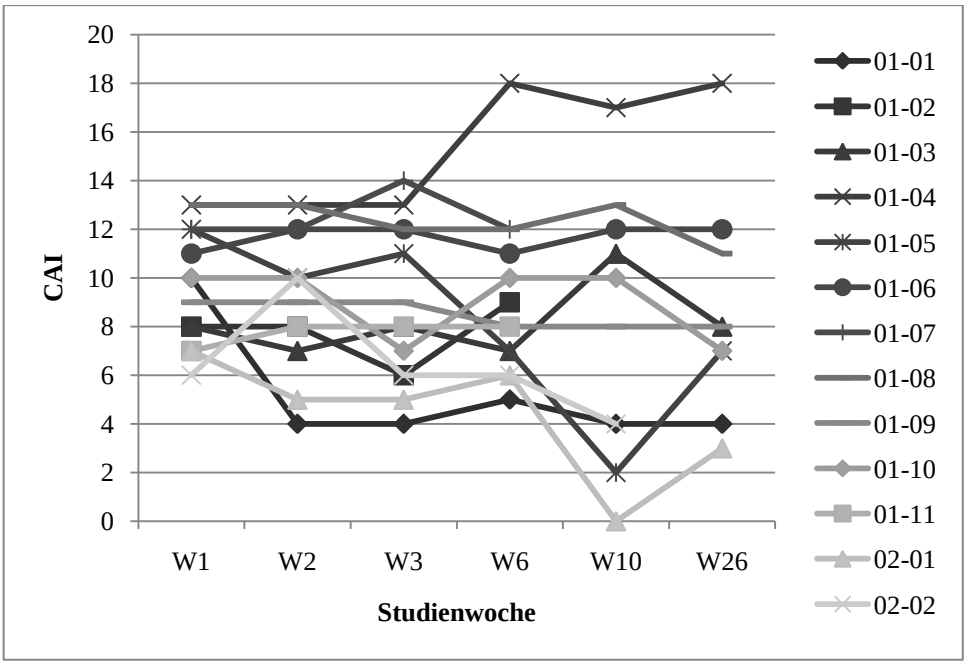

Diagramm 4: CAI einzelner Patienten im Studienverlauf

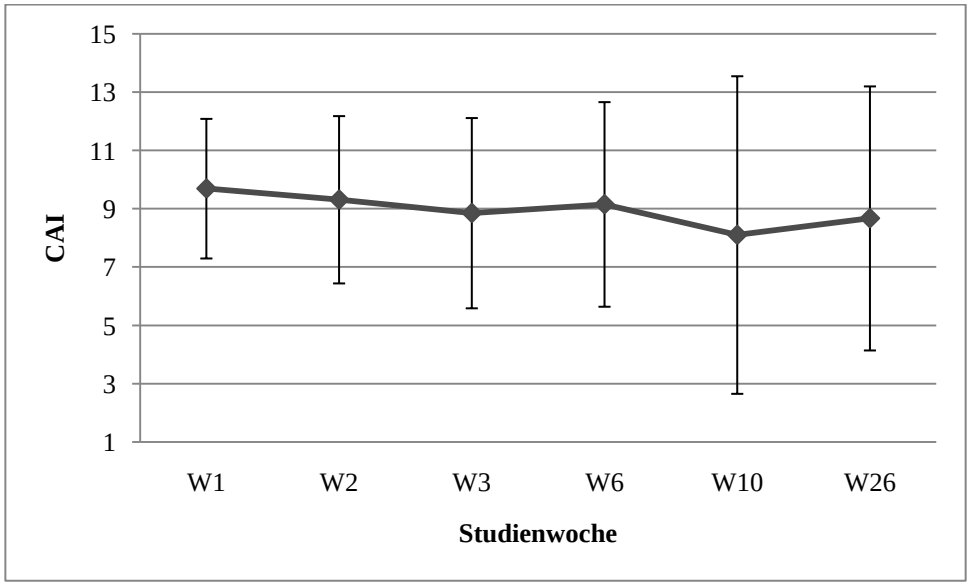

Diagramm 5: CAI-Mittelwerte mit Standardabweichung aller Patienten im Studienverlauf (keine signifikanten Veränderungen in allen Studienwochen im Vergleich zu Studienwoche 1; p = 0,495; 0,168; 0,357; 0,293 und 0,160)

III.2.2 Therapie-Adaptation nach CAI und fäkalem Calprotectin

Da kein Patient nach drei Apherese-Sitzungen in Studienwoche 6 eine klinische Remission erreichte, war keine Adaptation der Therapie hiernach erfolgt.

Bei vier Patienten (Patient 01-01, 01-05, 01-08, 01-09) mit signifikantem Abfall des fäkalen Calprotectins in Studienwoche 6, d.h. Abfall um ≥ 150µg/g oder um ≥ 50% des Ausgangswertes, waren keine weiteren GMA Adacolumn®-Behandlungen mehr erfolgt (siehe Tabelle 13). Von diesen zeigten die Patienten 01-01 und 01-05 ein klinisches Ansprechen mit einem CAI-Abfall um ≥ 3, während die beiden anderen keine signifikante Veränderung ihres klinischen Zustandes hatten. In der weiteren klinischen Beobachtung konnte nur bei den beiden Patienten, die ein klinisches Ansprechen in Studienwoche 6 zeigten, eine klinische Remission nachgewiesen werden.

Tabelle 13: Klinischer Verlauf von Patienten mit signifikantem Abfall des fäkalen Calprotectins

Patient	Anzahl der Apheresen	Parameter	W1	W6	W10	W14	W18	W26
01-01	3	CAI	10	5	4	6	5	4
		Calprotectin	482	62	21			271
01-05	3	CAI	12	7	2	3	7	7
		Calprotectin	304	52	59			242
01-08	3	CAI	13	12	13	12	11	11
		Calprotectin	819	275	526			821
01-09	3	CAI	9	8	8	8	11	8
		Calprotectin	657	375	5793			797

Bei fehlendem signifikantem Abfall des fäkalen Calprotectinwertes bei unverändertem klinischem Zustand (n=8) bzw. bei klinischer Verschlechterung (n=1) wurden neun Patienten mit mehr als drei Apherese-Behandlungen therapiert. Eine Komplettierung der Therapie mit insgesamt 6 Apherese-Sitzungen, wie dies im Studienprotokoll vorgesehen war, war jedoch bei zwei Patienten nicht möglich gewesen. Bei Patient 01-07 war die weitere Behandlung nach einer schwergradigen unerwünschten Nebenwirkung (Lungenembolie) in Studienwoche 8 nicht mehr erfolgt. Auch Patient 01-11 erhielt insgesamt nur vier Apherese-Behandlungen, da er sich nach Studienwoche 7 ohne Rückmeldung nicht mehr zu den weiteren Visiten vorstellte. Patient 01-02 lehnte nach insgesamt 6 Apherese-Behandlungen die weitere

Studienteilnahme nach Studienwoche 9 ab, so dass eine weitere klinische Beobachtung nicht mehr möglich war. Somit verblieben sechs Patienten, die nach sechs Apherese-Sitzungen zumindest bis Studienwoche 10 beobachtet werden konnten (siehe Tabelle 14). Von diesen sechs Patienten zeigten zwei (Patient 02-01 und 02-02) im weiteren Studienverlauf eine klinische Remission. Zu bemerken ist jedoch, dass bei Patient 02-01 in Studienwoche 7, und somit noch vor der vierten Apherese-Behandlung eine klinische Remission nachgewiesen werden konnte. Patient 02-01 könnte somit auch als Patient mit klinischer Remission nach drei Apherese-Behandlungen gezählt werden. Die Bedeutung der drei letzten Apherese-Behandlungen für den weiteren klinischen Verlauf dieses Patienten ist letztlich unklar.

Tabelle 14: Klinischer Verlauf der Patienten mit sechs Apherese-Behandlungen

Patient	**Anzahl der Apheresen**	**Parameter**	**W1**	**W6**	**W10**	**W14**	**W18**	**W26**
01-03	6	CAI	8	7	11		11	8
		Calprotectin	312	207	110			100
01-04	6	CAI	13	18	17	14	15	18
		Calprotectin	106	451	123			368
01-06	6	CAI	11	11	12	12	12	12
		Calprotectin	505	519	889			591
01-10	6	CAI	10	10	10	10	10	7
		Calprotectin	132	300	15759			30
02-01	6	CAI	7	6	0	0	2	3
		Calprotectin	306	1084	177			30
02-02	6	CAI	6	6	4	6		
		Calprotectin	64	80	25			

Von den Patienten mit 6 Apherese-Behandlungen zeigte sich bei Patient 01-03 in Studienwoche 10 und 26 im Vergleich zu Studienwoche 1 ein signifikanter Abfall des fäkalen Calprotectinwertes, ohne dass damit ein klinisches Ansprechen verbunden war. Trotz konstantem CAI-Wert von 10 in den Studienwochen 1, 6 und 10 zeigte sich bei Patient 01-10 parallel ein massiver Anstieg des fäkalen Calprotectins von 132µg/g auf 300µg/g und schließlich auf 15759µg/g. In Studienwoche 26 zeigte sich dann ein deutlicher Abfall des fäkalen Calprotectin-Wertes auf 30µg/g bei parallel nachweisbarem Abfall des CAI-Wertes auf 7 entsprechend einem klinischen Ansprechen.

Bei den Patienten 02-01 und 02-02 zeigte sich in Studienwoche 6 ein Anstieg des fäkalen Calprotectins, wobei bei beiden Patienten parallel keine signifikante Änderung des CAI-Wertes zu verzeichnen war, so dass beide drei weitere Apherese-Behandlungen erhielten. In Studienwoche 7, also noch vor der vierten Apherese-Behandlung, befand sich Patient 02-01 wie oben beschrieben in klinischer Remission mit einem Abfall des CAI-Wertes auf 3. Der Patient erhielt nach Vorgaben des Studienprotokolls trotzdem weitere drei Apherese-Behandlungen. Bis Studienwoche 10 konnte dann ein Abfall des CAI-Wertes auf 0 dokumentiert werden. Parallel dazu konnte im Vergleich zu Studienwoche 6 ein deutlicher Abfall des fäkalen Calprotectins nachgewiesen werden. Dieser Abfall war jedoch im Vergleich zu Studienwoche 1 nicht signifikant. Ein signifikanter Abfall konnte erst in Studienwoche 26 nachgewiesen werden, wobei zu diesem Zeitpunkt ein Anstieg des CAI-Wertes auf 3 auftrat. Bei Patient 02-02 konnte parallel zur klinischen Remission in Studienwoche 10 ein signifikanter Abfall des fäkalen Calprotectins nachgewiesen werden. Zusammenfassend ergaben sich aus den oben genannten Daten für den signifikanten Abfall des Calprotectins in Kombination mit dem klinischen Ansprechen (CAI-Abfall um ≥ 3) ein positiv-prädiktiver Vorhersagewert (PPV) von 100% und ein negativ prädiktiver Vorhersagewert (NPV) von 75% zur Prädiktion der erfolgreichen Induktion einer klinischen Remission. Das Calprotectin isoliert betrachtet, hatte mit PPV=50% und PPV=67% niedrigere Vorhersagewerte. Wurde das klinische Ansprechen nach CAI allein als prädiktiver Parameter bestimmt, waren die Vorhersagewerte gleich der Werte aus der Kombination beider Parameter (siehe Diagramm 6). Würde man, wie oben beschrieben, hypothetisch den Patienten 02-01 als „verzögerten“ Responder (Studienwoche 7) hinzu zählen, wäre für den CAI ein besserer NPV=88% zu errechnen.

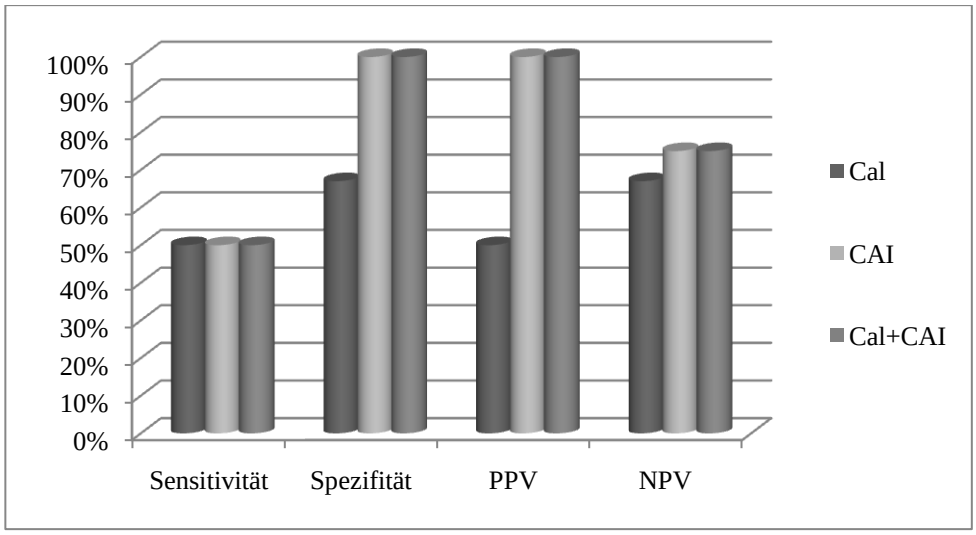

Diagramm 6: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktive Vorhersagewerte (PPV, NPV) des fäkalen Calprotectins (Cal), des CAI und deren Kombination (Cal+CAI) zur Prädiktion der erfolgreichen Induktion der klinischen Remission

Insgesamt war eine mäßige Korrelation zwischen CAI und fäkalem Calprotectin signifikant nachweisbar. Dies war sowohl in der Analyse bei allen Studienpatienten (r=0,455; p=0,002), als auch bei Patienten mit klinischer Remission (r=0,542; p=0,037) konsistent (siehe Diagramme 7 & 8). Bei keinem Patienten konnte ein Abfall des fäkalen Calprotectin unter den vom Zentrallabor angegebenen oberen Normwert (15µg/g) nachgewiesen werden; nur bei Patient 01-11 war initial in Studienwoche 1 sowie auch in Studienwoche 6 konstant ein Wert von 0µg/g gemessen worden.

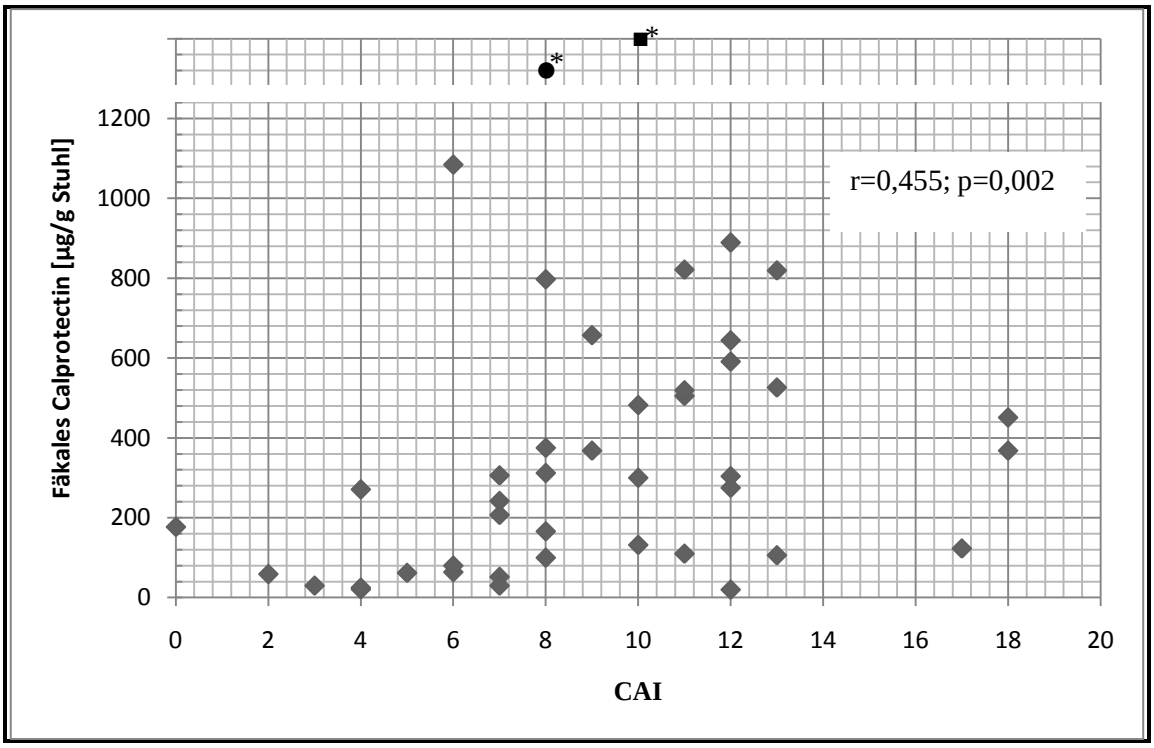

Diagramm 7: Korrelation zwischen CAI und fäkalem Calprotectin aller Patienten

(* Calprotectin-Werte oberhalb des bezifferten Skala-Bereiches: ● = 5793µg/g; ■ = 15759µg/g)

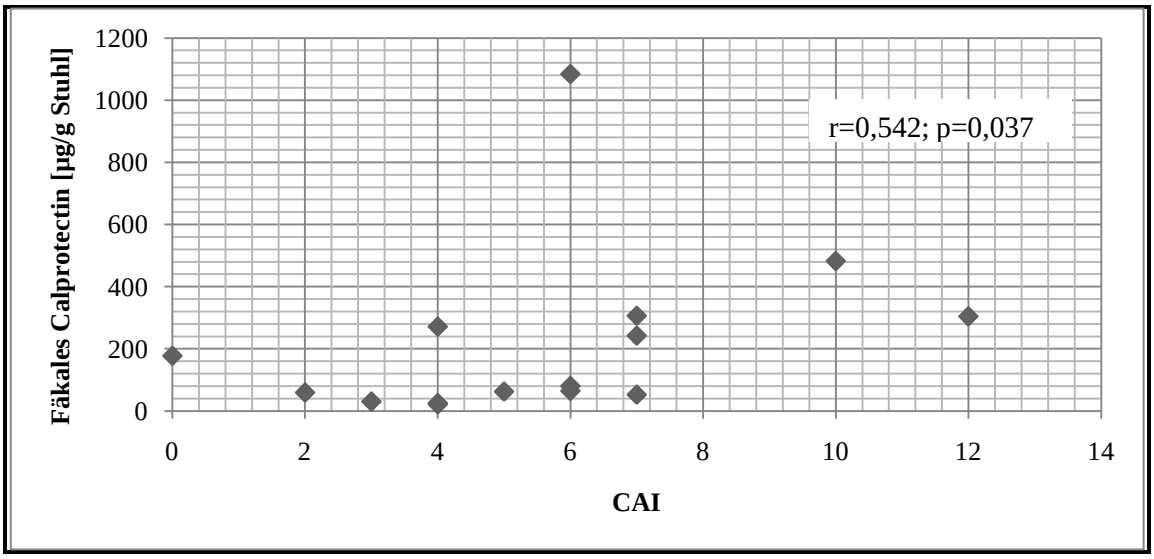

Diagramm 8: Korrelation zwischen CAI und Calprotectin bei Patienten mit Erreichen der klinischen Remission

III.2.3 Lebensqualität nach IBDQ

Der IBDQ in deutscher Übersetzung wurde den Patienten in den Studienwochen 1, 6, 10, 14, 18 und 26 vorgelegt. Es zeigten sich keine signifikanten Änderungen der IBDQ-Mittelwerte der gesamten Studienpopulation im Studienverlauf (siehe Tabelle 16); der Vergleich aller späteren Studienwochen mit Studienwoche 1 ergab p-Werte > 0,4. Bei Patienten mit klinischer Besserung nach CAI fand sich parallel jedoch auch ein Anstieg des IBDQ-Wertes.

Tabelle 16: Lebensqualitätserfassung nach IBDQ

Studienwoche	**W1**	**W6**	**W10**	**W14**	**W18**	**W26**
Mittelwert	110	113	122	122	120	113
Standardabweichung	24,5	34	44,4	48,1	45,5	51,5
Median	115	106	100	115	136	99
Maximaler Wert	143	183	195	200	199	183
Minimaler Wert	58	81	86	72	69	57

III.2.4 Daten zur Sicherheit der Studientherapie

Während der Studie wurden unerwünschte Nebenwirkungen sowie prozedurale Komplikationen bei jeder Visite dokumentiert. Prozedurale Ereignisse der GMA Adacolumn®-Apherese mit gesundheitlichen Folgen traten nicht auf. Insgesamt traten 33 unerwünschte Nebenwirkungen bei 10 Patienten auf. Hiervon wurden 28 Ereignisse als milde unerwünschte Nebenwirkungen eingestuft. Eine Lungenembolie als schwergradige unerwünschte Nebenwirkung wurde festgestellt. Bei 7 Fällen wurde kein Zusammenhang der unerwünschten Nebenwirkungen bzw. Ereignisse mit der Studientherapie von den betreuenden Studienärzten gesehen. Ein Zusammenhang mit der Studientherapie wurde bei 11 Fällen als unwahrscheinlich und bei weiteren 15 Fällen als möglich erachtet. Ein Zusammenhang der unerwünschten Nebenwirkungen mit der Studientherapie wurde bei keinem Fall als wahrscheinlich oder definitiv beurteilt.

Bei etwas mehr als der Hälfte der Fälle mit unerwünschten Nebenwirkungen (17 Fälle) wurde eine medikamentöse Therapie durchgeführt, wobei nur bei der Patientin mit Lungenembolie eine stationäre Behandlung notwendig war. Die medikamentöse Therapie bestand meist aus

einer oralen analgetischen Therapie. In 14 Fällen wurden aufgrund der unerwünschten Nebenwirkungen keine therapeutischen Maßnahmen benötigt.

Bei keinem Patienten wurden bleibende gesundheitliche Einschränkungen aufgrund der Nebenwirkungen beobachtet; Todesfälle traten während der Studie nicht auf.

Als häufigste Nebenwirkung wurden mit 15 Ereignissen bei 5 Patienten Kopfschmerzen angegeben. Hierbei bestand bei einer Patientin eine bekannte Migräne-Erkrankung, die während der Studie zu insgesamt vier Phasen mit Cephalgie führte. Ein Zusammenhang mit der Studientherapie wurde von dem jeweiligen Studienarzt in den meisten Fällen als möglich erachtet. Bei einem Fall trat begleitend zur Cephalgie eine Paraesthesie im Gesicht auf. Die Beschwerden waren spontan (8 Fälle) oder unter ambulanter medikamentöser Therapie (überwiegend analgetische Therapie mit Paracetamol) meist innerhalb von 24 Stunden (12 Fälle) komplett regredient.

Ein grippaler Infekt wurde bei 6 Patienten festgestellt. Angesichts der milden Symptomatik war keine Unterbrechung bzw. kein Abbruch der Studientherapie notwendig. Ein Zusammenhang mit der Studientherapie wurde als unwahrscheinlich eingestuft. Bei zwei Patienten trat während der Studie eine Rhinitis/Sinusitis auf, wobei ein Zusammenhang mit der GMA Adacolumn®-Apherese als unwahrscheinlich erachtet wurde. Als einmalig auftretende unerwünschte Nebenwirkungen sind eine wahrscheinlich virale Gastroenteritis, Husten, epigastrische Schmerzen, Hypotonie zwei Tage nach einer Apherese-Behandlung sowie eine Bursitis olecrani zu nennen. Nach einer Apherese-Sitzung kam es bei einem Patienten beim Aufstehen zu einem synkopalen Ereignis ohne Verletzungsfolge. Die Synkope wurde als orthostatisch bedingte Synkope eingestuft und es erfolgte eine Behandlung mittels intravenöser Gabe einer physiologischen Elektrolyt-Lösung.

Als schwergradige unerwünschte Nebenwirkung wurde bei einer Patientin eine Lungenembolie 6 Tage nach der vierten Apherese-Behandlung (Studienwoche 7) nachgewiesen. Die Patientin hatte sich im Studienzentrum wegen leichtgradiger Dyspnoe-Beschwerden vorgestellt. Die klinische Diagnose konnte durch eine Computertomographie des Thorax bestätigt werden. Eine hämodynamische Relevanz der Lungenembolie fand sich klinisch sowie echokardiographisch nicht. Neben der aktiven Colitis ulcerosa lag bei der Patientin als Risikofaktor für thrombembolische Ereignisse ein Nikotinabusus bei oraler Kontrazeption vor. Auch war die Patientin aufgrund der aktiven Colitis ulcerosa über mehrere Tage bettlägrig gewesen. Die Patientin wurde über eine Woche stationär behandelt und erhielt

eine Antikoagulationstherapie über insgesamt 6 Monate. In den weiteren Verlaufskontrollen in Studienzentrum 01 konnten keine gesundheitlichen Folgen der Lungenembolie nachgewiesen werden. Bei persistierend aktiver Colitis ulcerosa entschied sich die Patientin im weiteren Verlauf zur Durchführung einer Proktokolektomie. Aufgrund der aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkung wurde entsprechend dem Studienprotokoll die Studienbehandlung für diese Patientin beendet. Auch sie selbst wünschte keine Fortführung der Studienteilnahme. Ein Zusammenhang mit der Studienbehandlung wurde als möglich eingestuft, da das Auftreten von Thrombembolien im Zusammenhang mit einer extrakorporalen Behandlung wie der Apherese beschrieben wurde. Aufgrund der oben genannten vorliegenden Risikofaktoren für ein thrombembolisches Ereignis und dem Zeitpunkt des Auftretens der Lungenembolie 6 Tage nach der letzten Apherese-Behandlung wurde in diesem Fall jedoch kein eindeutiger kausaler Zusammenhang mit der GMA Adacolumn®-Therapie gesehen.

Die während der Studie durchgeführten laborchemischen Untersuchungen des Blutes (Blutbild, Gerinnungsparameter, klinische Chemie) und des Urins (Urinstatus und Sediment) zeigten keine klinisch relevanten pathologischen Veränderungen im Verlauf der Studie. Die Diagramme 9, 10 und 11 stellen den Verlauf von drei wesentlichen Parametern unter der Apherese-Behandlung bis Studienwoche 10 dar. Hierbei zeigten die Mittelwerte der Leukozyten- und Neutrophilenzahl sowie des CRP-Wertes der gesamten Studienpopulation im Studienverlauf keine signifikanten Veränderungen.

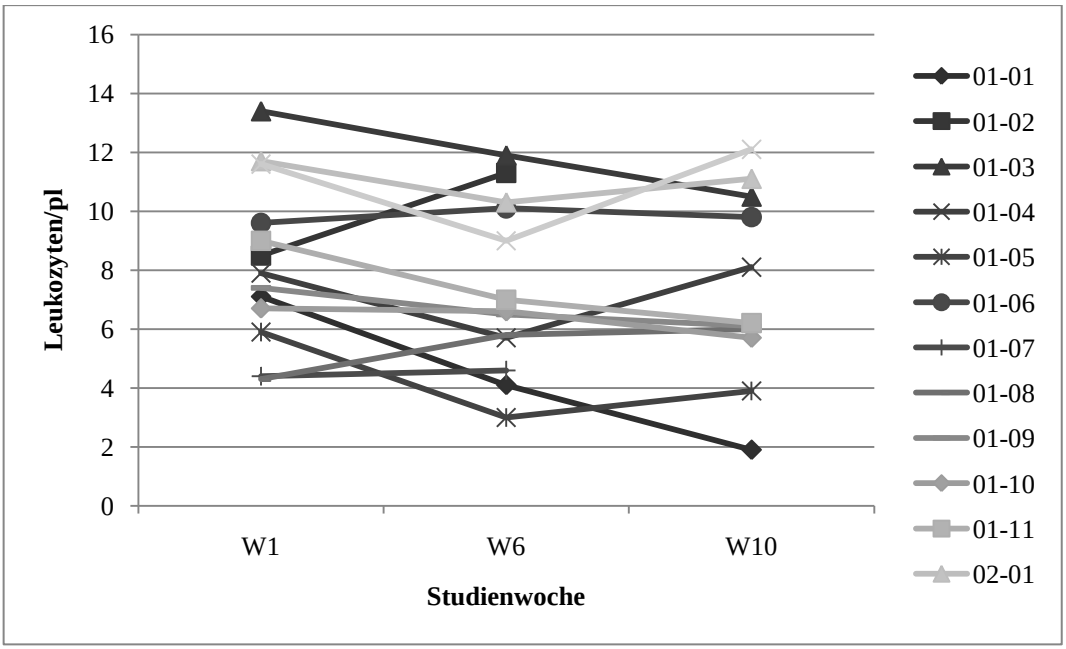

Diagramm 9: Verlauf der Leukozytenzahl einzelner Patienten; keine signifikanten Veränderungen des Mittelwertes (p=0,124 bzw. 0,075)

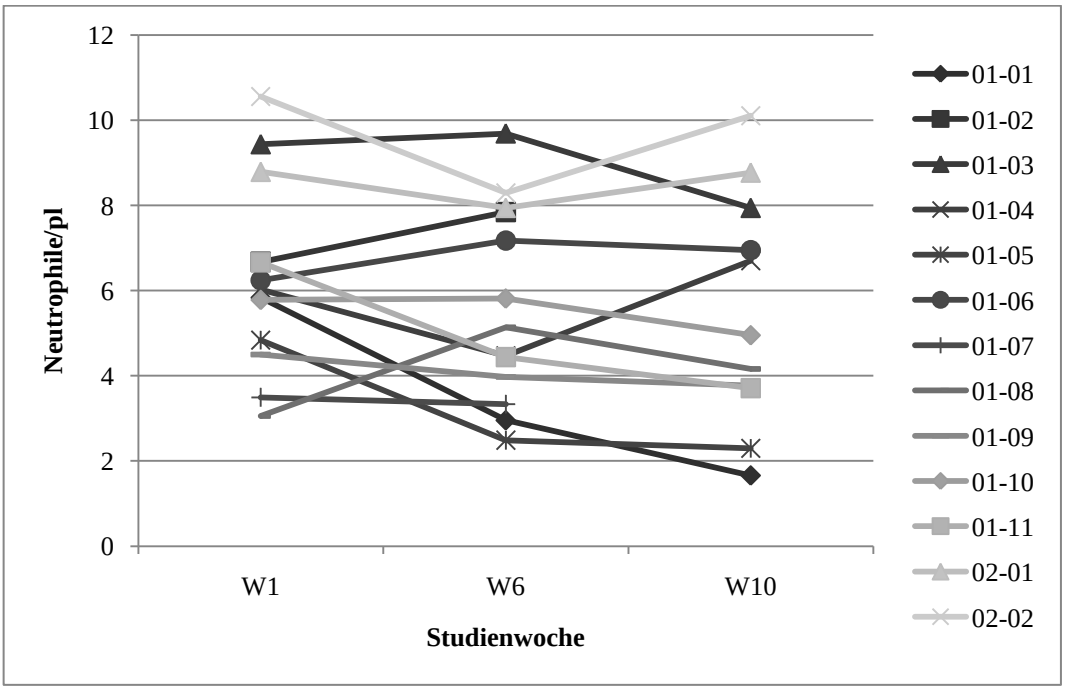

Diagramm 10: Verlauf der Neutrophilenzahl einzelner Patienten; keine signifikanten Veränderungen des Mittelwertes (p=0,173 bzw. 0,091)

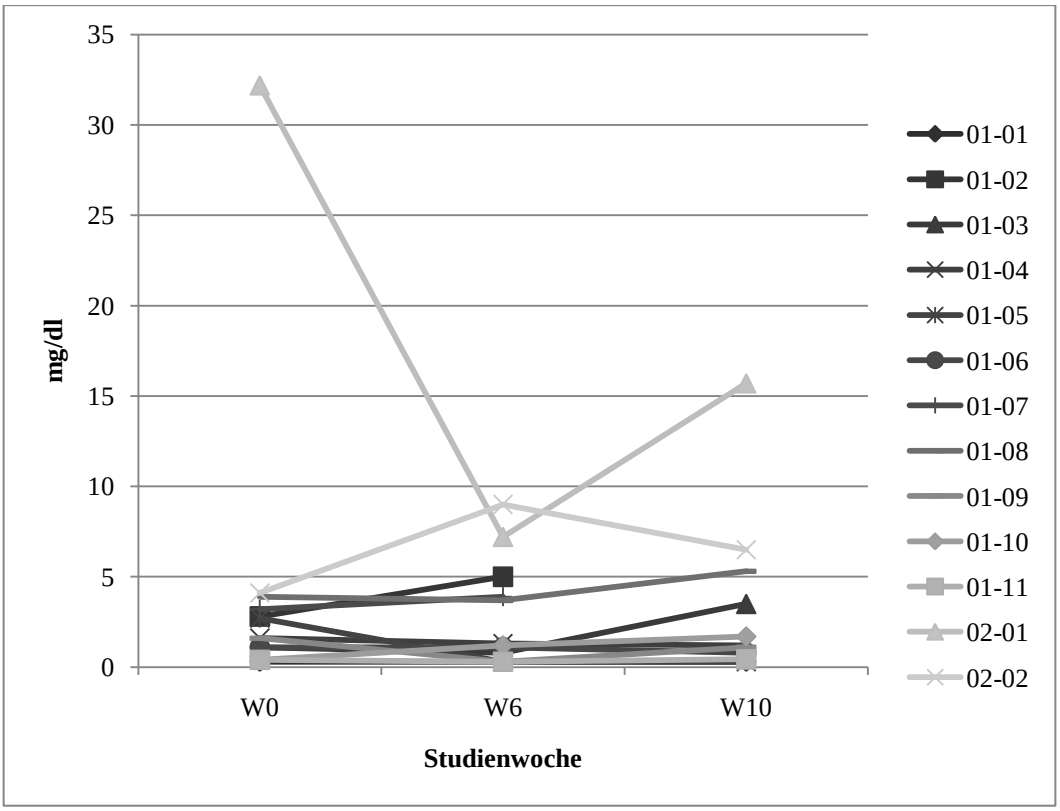

Diagramm 11: Verlauf des CRP-Wertes einzelner Patienten**;** keine signifikanten Veränderungen des Mittelwertes (p=0,799 bzw. 0,959)

IV Diskussion und Schlussfolgerung

IV.1 Diskussion

Im Rahmen dieser klinischen Studie erhielten 13 Patienten insgesamt 75 Apherese-Behandlungen mit GMA Adacolumn®. Während der gesamten Studie traten 33 unerwünschte Ereignisse bei 10 Patienten auf, von denen die überwiegende Mehrheit als milde eingestuft wurde. Als häufigste unerwünschte Nebenwirkung traten Cephalgien auf. Über Cephalgien im Zusammenhang mit der der GMA Adacolumn®-Apherese wurde in den meisten Studien als häufige unerwünschte Nebenwirkung berichtet [1, 52, 99, 110, 151, 205]. Die Beschwerden waren transient und wurden als milde eingestuft. Eine orthostatische Synkope nach einer Apherese-Sitzung konnte in Zusammenhang mit der erfolgten Apherese-Behandlung gebracht werden. Orthostatische und vasovagale Synkopen werden bei extrakorporalen Therapiemethoden wie der Dialyse oder der Apherese in der Literatur häufig beschrieben und sind sicherlich nicht spezifisch für die GMA Adacolumn®-Apherese [114, 117, 151]. Für die übrigen genannten milden und moderaten unerwünschten Ereignisse wie Sinusitis, grippale Infekte, Husten oder epigastrische Schmerzen war ein Zusammenhang mit der Studientherapie unwahrscheinlich. Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis musste im Rahmen dieser klinischen Studie eine Lungenembolie dokumentiert werden. Aufgrund der oben genannten Umstände wurde ein kausaler Zusammenhang jedoch nicht gesehen. Indes sind Thrombembolien im Zusammenhang mit extrakorporalen Blutbehandlungen bekannte unerwünschte Ereignisse [60, 99], wobei Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen bekanntermaßen ein erhöhtes Risiko für Thrombembolien besitzen [199]. Während der Studienbehandlung erhielten daher alle Patienten eine Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin. Blutungsereignisse oder eine Heparin-Nebenwirkung traten nicht auf. Obwohl die betroffene Patientin keine langfristigen Folgen der Lungenembolie erlitten hatte und eine Kausalität offenbar nicht vorlag, sollte bei der GMA Adacolumn®-Therapie grundsätzlich mit möglichen relevanten Nebenwirkungen gerechnet werden, so dass der Einsatz nicht unreflektiert erfolgen sollte. Auch in diesem Zusammenhang sind prädiktive Parameter für das Ansprechen auf die Adacolumn®-Therapie wünschenswert. Klinisch relevante laborchemische Veränderungen wurden bei den regelmäßigen Kontrollen während der Studie nicht festgestellt; insbesondere gab es keine klinisch relevanten Veränderungen des Blutbildes. Funktionsstörungen beispielsweise der Leber oder der Nieren konnten zu keinem Zeitpunkt nachgewiesen werden.

Als Standardschema zur Behandlung einer aktiven CU werden sowohl in klinischen Studien als auch in der Praxis eine einmal wöchentliche Apherese-Behandlung mit GMA Adacolumn® über 5 Wochen durchgeführt. In einigen Studien waren nach Studienprotokoll jedoch bis zu mehr als 10 Apherese-Behandlungen zur Induktion der Remission vorgesehen. Wie oben beschrieben lag die klinische Remissionsrate unter einer Induktionstherapie mit GMA Adacolumn® bei aktiver Colitis ulcerosa in kontrollierten und unkontrollierten Studien bei bis zu 85% mit parallel vorliegender endoskopischer Remission bei einem großen Teil der Patienten [17, 134, 205]. Die Remissionsrate war in einigen Studien denen von Glukokortikoiden vergleichbar. So verglichen Bresci et al. [17] in einer offenen, randomisierten Studie die Remissionsrate der GMA Adacolumn®-Therapie mit einer systemischen Glukokortikoidtherapie bei aktiver CU und fanden eine statistisch nicht signifikante Überlegenheit der GMA-Therapie (72,5% vs. 50% Remission). Sakuraba et al. [146] konnten einen signifikanten Vorteil bezüglich der Remissionsrate und der Zeit bis zum Erreichen der Remission durch ein intensiviertes Therapieschema (jeweils dreimalige Behandlung in den ersten beiden Therapiewochen bei insgesamt 10 Apherese-Behandlungen für beide Studiengruppen) gegenüber dem Standardschema nachweisen. Ricart et al. [134] wiederum fanden keine signifikant differenten Remissionsraten zwischen 5 und 10 Apherese-Behandlungen. Unter Einbezug weiterer Studien [147, 174] findet sich eine inkonsistente Datenlage bezüglich des therapeutischen Vorteils einer Erhöhung der Anzahl und der Frequenz der Apherese-Behandlung mit GMA Adacolumn®. Die beschriebene Datenlage mit differierenden Remissionsraten und unterschiedlichen Dosierungen bei nicht unerheblichem prozeduralem und logistischem Aufwand betonen den Bedarf nach Parametern zur Prädiktion der klinischen Wirksamkeit der GMA Adacolumn®-Therapie. Trotz viel versprechender Ansätze wird derzeit noch nach entsprechenden, im klinischen Alltag anwendbaren prädiktiven Parametern geforscht. Fukunaga et al. [48] konnten bei Patienten unter einer Leukozytenapherese mit dem Cellsorba FX®-System bei einer Remissionsrate von 50% (7/14 Patienten) bei Respondern einen signifikanten Abfall CD63+- und CD62-P+-Thrombozyten als prädiktive Parameter der klinischen Remission nachweisen. Diese Daten wurden in einer weiteren Studie bestätigt [179]. Jedoch ist dieser Ansatz im klinischen Alltag logistisch nur eingeschränkt anwendbar. Auch ist eine Übertragung dieses Ansatzes auf die Behandlung mit GMA Adacolumn® aufgrund der unterschiedlichen Apherese-Methodik nicht möglich. Entsprechende Daten für GMA Adacolumn® liegen derzeit nicht vor. Patienten mit erhöhtem Nachweis von IL-8-mRNA in der Kolonmukosa hatten in einer Studie mit kleiner Fallzahl ein signifikant höheres klinisches Ansprechen auf die Adacolumn®-Apherese [188]. Suzuki et al.

[174] zeigten anhand ihrer retrospektiven Analyse bei 28 Patienten, dass das Ansprechen auf die GMA-Therapie bei erstmaliger Manifestation bzw. kurzer Krankheitsdauer der CU am besten war und brachten die GMA-Therapie als Erstlinien-Therapie der Colitis ulcerosa zur Diskussion. Dieser Ansatz wurde in anderen Fallserien prospektiv bestätigt [69, 175]. In einer anderen Studie mit 45 Patienten sprachen glukokortikoid-naive Patienten signifikant besser auf eine Adacolumn®-Apherese an (85% vs. 59% Remissionsrate), weshalb die Autoren den Einsatz der Adacolumn®-Apherese als Erstlinien-Therapie favorisierten [180]. Angesichts des prozeduralen Aufwandes und der Therapiekosten wäre jedoch eine Überprüfung des Einsatzes der Adacolumn®-Apherese als Erstlinientherapie in großen randomisierten und kontrollierten Studien notwendig. Angesichts fehlender Daten und so fehlender Zulassung in den meisten Ländern wird die Therapie mit GMA Adacolumn® ihren Einsatz zunächst bei Patienten mit fehlendem Ansprechen auf die „Standardtherapie“ finden.

Bei schlechter Korrelation zwischen etablierten Entzündungsmarkern wie dem CRP-Wert oder der BSG [104] mit dem klinischen Bild der Colitis ulcerosa rückte in den letzten Jahren das fäkale Calprotectin zunehmend als Biomarker der CU-Aktivität in den Focus klinischer Studien [56, 182, 201]. So wiesen beispielsweise Hanai et al. [67] in ihrer Studie eine signifikante Korrelation zwischen dem klinischen Bild der CU, objektiviert anhand des CAI, und dem fäkalen Calprotectin nach. Unter einer erfolgreichen Therapie mit GMA Adacolumn® mit Erreichen der klinischen Remission konnten die Kollegen in dieser Studie des Weiteren korrelierend einen signifikanten Abfall des fäkalen Calprotectins nachweisen. Vor dem Hintergrund der genannten Daten initiierten wir diese Pilotstudie zur Überprüfung der Effektivität einer an die Klinik und an den Surrogatparameter Calprotectin adaptierten Therapie mit GMA Adacolumn®. Trotz einiger bekannter Korrelationsprobleme zu endoskopischen und histologischen Befunden der Colitis ulcerosa wird der validierte CAI in vielen Studien zur klinischen Beurteilung angewendet. Ein Abfall des CAI-Wertes um ≥ 3 wurde in unserer Studie als signifikant für ein klinisches Ansprechen, ein CAI-Wert ≤ 4 als klinische Remission bewertet. Entsprechend den Einschlusskriterien wurden nur Patienten mit einem CAI-Wert > 6 zur Studie zugelassen. Bezüglich der biographischen und klinischen Parameter wurden in unsere Studie zumeist Patienten mit hoher entzündlicher Aktivität (CAI-Mittelwert=9,7) bei langjährigem refraktärem Verlauf (mittlere Krankheitsdauer=10Jahre) trotz des Einsatzes von Glukokortikoiden und 5-ASA-Präparaten bei allen Patienten einbezogen. Die Anwendung eines immunsuppressiven Medikamentes war mit Ausnahme eines Patienten bei allen anderen vor bzw. während der Studie erfolgt, wobei die meisten Patienten im Verlauf der Behandlung mehr als ein Immunsuppressivum erhielten. Die

Bestimmung des fäkalen Calprotectins erfolgte in unserer Studie mittels eines validierten ELISA-Tests der neuen Generation. Wir betrachteten einen Abfall des fäkalen Calproctetins um ≥ 150µg/g Stuhl bzw. um ≥ 50% im Vergleich zum Ausgangswert als signifikante Veränderung. Diese sehr strenge Definition eines signifikanten Abfalls basiert auf den Basisstudiendaten zur Validierung des fäkalen Calprotectins. Roseth et al. [139] wiesen eine signifikante Korrelation zwischen fäkalem Calprotectin und der fäkalen Exkretion von Indium-111-markierten Granulozyten nach. Diese gilt als Goldstandard zur Erfassung einer intestinalen Inflammation. In der zitierten Studie fanden sich sowohl bei gesunden Probanden, als auch bei Patienten mit Colitis ulcerosa Schwankungen des fäkalen Calprotectins um durchschnittlich 47,5% an drei auf einander folgenden Untersuchungstagen. Diese deutlichen intraindividuellen Schwankungen des fäkalen Calprotectins wurden von uns daher berücksichtigt. Wie unter I.3 bereits beschrieben wird oft abweichend vom oberen Normwert des untersuchenden Labors je nach Vortestkondition ein Grenzwert des fäkalen Calprotectins zwischen 50 und 150µg/g Stuhl empfohlen. Eine Diskrimination zwischen gesunden Probanden und Patienten mit aktiver CU ist anhand der angewendeten oberen Normwerte gut möglich [56]. Costa et al. [26] konnten anhand ihrer Analyse nachweisen, dass Patienten mit CU in klinischer Remission bei einem fäkalen Calprotectin-Wert > 150µg/g ein 14-fach erhöhtes Risiko haben, innerhalb des nächsten Jahres einen Schub zu erleiden. Ein unterer Grenzwert des fäkalen Calprotectins bei Patienten mit aktiver CU unter Behandlung, der eine klinische Remission widerspiegelt, wurde bisher jedoch in keiner Arbeit vorgeschlagen. Aufgrund der oben erwähnten intraindividuellen Schwankungen haben wir neben dem prozentualen Abfall von ≥ 50% des Ausgangswertes als zweiten Faktor einen Abfall des fäkalen Calprotectins um ≥ 150 µg/g Stuhl als signifikante Veränderung festgelegt. Mit diesen festgelegten Parametern zur klinischen Beurteilung der CU unter der GMA Adacolumn®-Therapie erhielten die Patienten in der vorliegenden Studie in wöchentlichem Abstand insgesamt zwischen 3 und 6 Apherese-Behandlungen. Der primäre Endpunkt in Studienwoche 6, entsprechend der erzielten Remissionsrate nach drei Apherese-Sitzungen und weiteren drei Wochen Pause lag bei 0% (0/13 Patienten). Zu erwähnen ist jedoch, dass bei Patient 01-01 bereits nach der ersten Apherese-Behandlung in Studienwoche 2 eine klinische Remission mit einem CAI=4 nachgewiesen werden konnte. Bei einem Anstieg des CAI-Wertes auf 5 zu Studienwoche 6 war auch bei diesem Patient der primäre Studienendpunkt jedoch nicht erreicht worden. Des Weiteren war zu berücksichtigen, dass Patient 02-01 in Studienwoche 6 zwar keine klinische Remission zeigte, sich jedoch vor einer weiteren Apherese-Sitzung in Studienwoche 7 in klinischer Remission befand. Inwiefern ein längeres Intervall zwischen

den ersten drei Apherese-Sitzungen die klinische Remissionsrate nach drei Apherese-Behandlungen beeinflusst hätte, konnte aufgrund des Protokolls dieser Studie nicht beurteilt werden. In den bisher publizierten Studien wurden nur Protokolle mit mindestens fünf Apherese-Behandlungen in jeweils wöchentlichem Abstand angewendet. Die klinische Remissionsrate stieg in unserer Studie in Studienwoche 10 auf 40%, wobei die Hälfte der Patienten in klinischer Remission 6 Apherese-Behandlungen, während die anderen aufgrund des signifikanten Abfalls des fäkalen Calprotectins bei klinischem Ansprechen insgesamt nur drei Behandlungen erhielten. Die Remissionsrate von 40% liegt im unteren Bereich der in anderen klinischen Studien erzielten Remissionsraten unter der GMA Adacolumn®-Apherese. Diese eher niedrige Remissionsrate könnte aufgrund einer möglichen Unterdosierung aufgetreten sein. Von den zehn bis zu Studienwoche 10 in unserer Studie auswertbaren Patienten hatten aufgrund des signifikanten Abfalls des fäkalen Calprotectin-Wertes 4 Patienten nur drei Apherese-Behandlungen erhalten. Von diesen befand sich nur die Hälfte in klinischer Remission. Betrachtet man die vergleichenden Studien mit 5 vs. 10 Apherese-Behandlungen, so zeigt sich wie oben beschrieben eine inkongruente Datenlage. Zumindest für die Studie [146] mit der höchsten Patientenzahl (n=149) zeigte sich ein signifikanter Vorteil der intensivierten Therapie (71,2% vs. 54%), so dass eine Unterdosierung bei den Patienten unserer Studie möglich erscheint. Bestärkt wird diese Annahme dadurch, dass von den Patienten in dieser Studie, die keine klinische Remission bzw. keinen signifikanten Abfall des Calprotectin-Wertes in Studienwoche 6 zeigten, zwei Patienten nach weiteren drei Apherese-Sitzungen in Studienwoche 10 eine klinische Remission erreichten. Ein anderer möglicher Faktor ist die Zeit bis zur möglichen „vollen“ Entfaltung der Wirkung der Apherese-Behandlung mit GMA Adacolumn®. Zum Einen konnte in oben genannten Studien durch die zwei- bis dreimal wöchentliche Therapie mit GMA Adacolumn® die Zeit bis zum Erreichen einer klinischen Remission signifikant verkürzt werden [146, 147]. Zum Anderen konnte in einer weiteren Studie mit einmal wöchentlicher Apherese-Behandlung über 5 Wochen gezeigt werden, dass die klinische Remissionsrate von 37,1% eine Woche nach der letzten Behandlung in der weiteren Nachbeobachtungszeit von bis zu 4 Monaten auf 65% anstieg [99]. Wie oben beschrieben wurde, zeigte sich bei Patient 02-01 in der Studienwoche 7 vor der vierten Apherese-Behandlung eine klinische Remission. Zählt man diesen Patienten zu den anderen beiden mit („verzögerter“) klinischer Remission nach drei Apherese-Sitzungen in Studienwoche 10 hinzu, hatten von den 4 Patienten in unserer Studie mit Erreichen der klinischen Remission 3 Patienten diese zu einem Zeitpunkt erreicht, an dem sie nur eine Gesamtdosis von drei

Apherese-Behandlungen erhalten hatten. Somit waren bei einem Teil der Patienten drei Apherese-Sitzungen bereits zur Induktion einer klinischen Remission effektiv. Über die Effektivität von drei Apherese-Sitzungen in Bezug auf ein klinisches Ansprechen wurde in einigen Arbeiten berichtet [146, 147, 176]. Die explizite prospektive Untersuchung der Effektivität einer dreimaligen Apherese-Behandlung mit GMA Adacolumn® war jedoch nicht erfolgt. In unserer Studie trat die klinische Remission nach drei Apherese-Behandlungen mit Ausnahme des Patienten 01-01 jedoch verzögert auf. Aufgrund dieser Zusammenhänge muss diskutiert werden, ob die Dosis von drei Apherese-Sitzungen sowie die Zeit bis zur Überprüfung des Therapieerfolgs in Studienwoche 6 in Kombination mit dem angewendeten Dosisintervall und der Studienpopulation zu gering waren. Wir hatten uns bei der Planung dieser Studie in der ersten Behandlungsphase für eine Therapie mit drei Apherese-Sitzungen entschieden, was neben der Datenlage auch praktische klinische Gründe hatte. Unser Ziel war es, die Effektivität einer klinisch-/Surrogat-parameter-adaptierten Vorgehensweise zu überprüfen, so dass eine Überprüfung des klinischen Effektes später als in Studienwoche 6 sinnlos gewesen wäre. Für viele Patienten ist zudem die frühzeitige Bewertung der Wirksamkeit einer Behandlungsmethode im klinischen Alltag wichtig, um eine rechtzeitige Umstellung der Therapie auf eine andere Methode, beispielweise die operative Therapie, nicht zu verzögern. Zudem konnte neben den oben genannten Studien auch in einer Arbeit von Yamamoto et al. [205] nachgewiesen werden, dass klinische Verbesserungen bereits nach drei Apherese-Sitzungen mit GMA Adacolumn® signifikant nachweisbar waren. In unserer Studie konnte, wie oben erwähnt, auch bei einem Patienten (01-01) nach einer Behandlung eine klinische Remission festgestellt werden. Bei zwei weiteren war der Abfall des CAI-Wertes um 2 Punktwerte in Studienwoche 2 entsprechend dem Studienprotokoll nicht signifikant. Interessanterweise erreichten diese Patienten im weiteren Verlauf der Studie eine klinische Remission. Takemoto et al. [178] wiesen anhand ihrer Daten nach, dass die frühzeitige Induktion einer klinischen Remission mittels Leukozyten-Apherese nach drei Apherese-Sitzungen signifikant mit einer längerfristigen Erhaltung der Remission verbunden war. Allerdings verwendeten die Kollegen ein anderes Leukozyten-Apherese-System (Cellsorba FX®). Suzuki et al. [175] zeigten wie auch einige weitere Autoren, dass bei den meisten Patienten, bei denen eine klinische Remission durch die Adacolumn®-Therapie induziert werden konnte, dies häufig nach 6 Apherese-Behandlungen erreicht wurde, während ein klinisches Ansprechen jedoch häufig bereits nach 3 Apheresen-Behandlungen auftrat. In der oben bereits mehrfach erwähnten Studie von Sakuraba et al. [146] konnte nachgewiesen werden, dass durch die Verkürzung des Dosisintervalls die mittlere Dauer bis zum Erreichen

der klinischen Remission von 28,1 auf 14,9 Tage reduziert werden konnte. Schlussfolgernd wäre für unsere Studie die Wahl des klinischen Ansprechens anstatt der klinischen Remission nach drei Apherese-Behandlungen in Studienwoche 6 als prädiktiver Parameter für die weitere Studienbehandlung sinnvoller gewesen. Die Daten der genannten Arbeiten waren zum Zeitpunkt der Planung dieser Studie jedoch größtenteils noch nicht publiziert worden.

In der weiteren klinischen Beobachtung nach Studienwoche 10 kam es in unserer Studie zu einem Abfall der klinischen Remissionsrate, die zum Studienende in Woche 26 bei 22,2% lag. Bei einem Ausfall von 4 behandelten Patienten bis zum Ende der Studie ist angesichts der geringen Patientenzahl dieser Pilotstudie die Validität dieser Daten sicherlich deutlich eingeschränkt. Bresci et al. [18] konnten ebenfalls einen kontinuierlichen Abfall der Remissionsrate nach induzierter klinischer Remission durch 5 Apherese-Behandlungen während der Nachbeobachtung über 12 Monate nachweisen (72,5% auf 40%). Auch in anderen Arbeiten wurde über eine Abnahme der Remissionsrate in unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeiträumen [37, 52] berichtet. Dies steht wiederum im Gegensatz zu den Daten anderer Studien [70, 99], die jedoch eine kürzere Nachbeobachtungszeit von bis zu maximal 26 Wochen hatten. Schlussfolgernd scheint es im Verlauf nach erfolgter Induktionstherapie mit GMA Adacolumn® ein Wirkungsmaximum in einem Zeitraum von 3 bis 6 Monaten zu geben. Nach dieser Zeit kommt es ohne erneute Therapie offenbar zu einem Wirkungsverlust. In einer Nachbeobachtung über 12 Wochen konnten beispielsweise Yamamoto et al. [205] eine Zunahme der Remissionsrate nachweisen. Es zeigte sich wie oben erwähnt in einer früheren multizentrischen, offenen Studie, an der unser Zentrum ebenfalls beteiligt war, ein Anstieg der Remissionsrate in der follow-up-Phase über bis zu 4 Monaten [99]. Ein möglicher Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse im Vergleich zu dieser Studie kann in der niedrigen Anzahl der Apherese-Behandlungen von 3 Sitzungen bei 40% der analysierten Patienten in dieser Studie liegen. Von den anderen Patienten, die 6 Apherese-Behandlungen erhielten, befanden sich in Studienwoche 10 zwei Patienten in klinischer Remission. Bei den anderen vier Patienten zeigte sich im weiteren Verlauf nur bei einem am Studienende in Woche 26 ein klinisches Ansprechen. Da in der zitierten Studie als Standard 5 Apherese-Behandlungen durchgeführt wurden, kann allein die Anzahl der Apherese-Behandlungen, die in unserer Studie teilweise höher war, zumindest nur zum Teil den Unterschied erklären. Festzuhalten ist jedoch, dass in unserer Studie der mittlere CAI-Wert zu Studienbeginn entsprechend dem Studienprotokoll wesentlich höher war (9,7 vs. 6,8). Auch war die mittlere Erkrankungsdauer in den Studien deutlich different (10,0 vs. 7,2 Jahre), so dass die Unterschiede auch durch die unterschiedliche Erkrankungsschwere in den

Studienpopulationen erklärbar sein könnten. Aus mehreren Arbeiten [144, 174, 175, 180, 206] ist bekannt, dass eine lange Erkrankungsdauer sowie eine höhere entzündliche Aktivität der CU als negativ-prädiktive Parameter der Effektivität der GMA Adacolumn®-Therapie zu betrachten sind. Unsere Studienpopulation hatte zudem anamnestisch einen vergleichsweise komplizierten Krankheitsverlauf. Keiner der Patienten war steroid-naiv und mit Ausnahme eines Patienten hatten alle mindestens ein Immunsuppressivum erhalten. In einigen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass steroid-naive Patienten weniger Apherese-Behandlungen zur Induktion einer klinischen Remission benötigten als steroidrefraktäre Patienten [69, 175]. Von den 8 steroid-naiven Patienten in einer dieser Studien befanden sich 7 Patienten nach 6 Wochen in klinischer Remission, während dies nur bei weniger als der Hälfte der steroid-refraktären Patienten der Fall war. Möglicherweise bedeutet die Studienbehandlung mit 3 bis 6 Apherese-Sitzungen für unsere Studienpopulation neben der Effektivität zur Remissionsinduktion auch in Bezug auf die Dauer der Remissionserhaltung eine Unterdosierung der GMA Adacolumn®-Therapie. Ob die dreiwöchige Pause zwischen den beiden Behandlungsphasen einen zusätzlichen negativen Einfluss auf die Wirkung der Adacolumn®-Apherese hatte, kann nicht ausgeschlossen werden. Entsprechende Daten hierzu liegen nicht vor. Bei den vier Patienten in dieser Studie, die eine klinische Remission erreichten, zeigte sich in der weiteren Beobachtungszeit von bis zu einem halben Jahr ein schwankender klinischer Zustand. Während nur Patient 02-01 ab Studienwoche 9 konstant in klinischer Remission war, traten bei den anderen Patienten Phasen mit leichter klinischer Aktivität der CU auf.

Insgesamt ist festzuhalten, dass die Apherese mit GMA Adacolumn® bereits nach drei Sitzungen eine klinische Remission induzieren kann, diese jedoch bei einigen Patienten verzögert aufzutreten scheint. Ob die dreimalige Apherese-Behandlung genauso effektiv ist wie die „Standardbehandlung“ mit fünf Apherese-Sitzungen, kann aufgrund der in den bisherigen Studien beschriebenen, meist höheren Remissionsraten und den in unserer Studie zusätzlichen Patienten mit klinischer Remission nach sechs Apherese-Behandlungen eher nicht angenommen werden. Wie oben erwähnt sahen einige Autoren bei steroidrefraktären Patienten eine Dosierung von mehr als 5 Apherese-Behandlungen als notwendig an. Eine kontrollierte klinische Studie mit direktem Vergleich zwischen drei und fünf Apherese-Sitzungen könnte die Frage genauer klären. Um das „verzögerte“ Auftreten des klinischen Ansprechens auf die Apherese-Therapie zu reduzieren, könnte eine Verkürzung des Dosis-Intervalls auf eine zwei- bis dreimalige Apherese-Behandlung pro Woche erwogen werden.

Des Weiteren untersuchten wir die Bedeutung des fäkalen Calprotectins als Parameter zur Prädiktion der erfolgreichen Induktion der klinischen Remission im Studienverlauf unter Berücksichtigung des parallelen Verlaufes des CAI in Studienwoche 6 im Vergleich zu den Ausgangswerten. Ein klinisches Ansprechen in Studienwoche 6 konnten wir bei zwei Patienten nachweisen. Bei einem Patienten trat eine klinische Verschlechterung auf. Die übrigen Patienten zeigten keine, nach der Definition des Studienprotokolls signifikanten Veränderungen des klinischen Zustandes in Studienwoche 6. Patient 01-05 zeigte erst in Studienwoche 6 ein klinisches Ansprechen (CAI-Abfall um 5 Punkte auf 7), wobei der erste Abfall des CAI bereits eine Woche nach der ersten Apherese-Behandlung auftrat; der Abfall war mit 2 Punkten zunächst jedoch nicht signifikant. Einen Abfall des CAI um ≤ 2 zu irgendeinem Zeitpunkt während der ersten 6 Studienwochen zeigten vier weitere Patienten, von denen jedoch nur ein Patient im weiteren Verlauf in Studienwoche 7 eine klinische Remission erreichte (Patient 02-01). Eine signifikante Veränderung des CAI aller Patienten in den Studienwochen 2, 3, 6 bzw. 10 im Vergleich zu Studienwoche 1 konnte nicht nachgewiesen werden (p=0,495; 0,168; 0,357 bzw. 0,293). Zusammenfassend zeigten von den 13 Patienten, die die Studientherapie erhalten hatten, nur zwei ein klinisches Ansprechen in den ersten 6 Studienwochen. Das eher verzögerte klinische Ansprechen kann durch die oben bereits erwähnten verhältnismäßig komplizierten Erkrankungsverläufe der Patienten dieser Studie erklärt werden. Der fäkale Calprotectin-Wert fiel bei 4 der 13 in unserer Studie behandelten Patienten in Studienwoche 6 signifikant ab. Von diesen Patienten zeigte keiner eine klinische Verschlechterung, während bei zwei dieser Patienten ein klinisches Ansprechen nachweisbar war. Diese vier Patienten erhielten daher entsprechend dem Studienprotokoll keine weiteren Apherese-Behandlungen nach Studienwoche 6. Nur die beiden Patienten mit klinischem Ansprechen und gleichzeitigem signifikantem Abfall des fäkalen Calprotectin-Wertes erreichten im weiteren Verlauf eine klinische Remission. Der positiv-prädiktive Vorhersagewert (PPV) der Kombination aus klinischem Ansprechen und signifikantem Abfall des fäkalen Calprotectins in Studienwoche 6 zur Prädiktion der erfolgreichen Induktion einer klinischen Remission im weiteren Studienverlauf betrug somit 100%. Der negativ prädiktive Vorhersagewert (NPV) lag bei 75%. Das klinische Ansprechen isoliert betrachtet, hätte ebenfalls einen PPV=100% und einen NPV von 75%. Würde Patient 02-01 mit verzögertem Ansprechen erst in Studienwoche 7 (vor der vierten Apherese) hinzugezählt werden, wäre der NPV mit 88% noch höher. Diese Werte sind wesentlich besser als die entsprechenden Vorhersagewerte für den signifikanten Abfall des fäkalen Calprotectins allein mit PPV=50% und NPV=67%. Die Datenlage zum Therapiemonitoring bei CU mittels des fäkalen

Calprotectin ist äußerst spärlich. In einer aktuellen Arbeit von Turner et al. [188] mit Bestimmung von vier Stuhlmarkern (fäkales Calprotectin, Laktoferrin, M2-Pyruvat-Kinase, S100A12) zur Prädiktion des klinischen Ansprechens auf eine systemische Glukokortikoidtherapie bei Kindern mit schwergradiger CU fand sich keine Verbesserung des prädiktiven Vorhersagewertes durch die Bestimmung der Stuhlmarker im Vergleich zum klinischen Aktivitätsindex (PUCAI) allein. Ein signifikanter Abfall der Stuhlmarker korrelierend zum klinischen Ansprechen konnte im Gegensatz zu einigen anderen Studien [38, 196] ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Kritisch zu betrachten ist hierbei die oben bereits diskutierte Problematik, dass Stuhlmarker im Gegensatz zu den klinischen Aktivitätsindizes nur die entzündliche Aktivität des Darmes darstellen und ein „mucosal healing“ meist nicht durch Glukokortikoide induziert werden kann. Die Bestimmung der Stuhlmarker war in der Studie am dritten Tag der Glukokortikoidtherapie erfolgt und die prädiktive Bedeutung der fäkalen Parameter anhand des Vergleichs der Werte zwischen der Gruppe der Responder und der Non-Responder berechnet worden. Eine Berechnung der prädiktiven Vorhersagewerte wäre anhand der zweiten Bestimmung der fäkalen Marker im Verlauf jedoch sinnvoller gewesen. Zur schlechten Korrelation der fäkalen Biomarker mit dem klinischen Aktivitätsindex könnte die zu kurze Zeit zwischen den zwei Bestimmungen mit einem maximalen Zeitabstand von nur zwei Wochen beigetragen haben. In einigen Arbeiten wurde beschrieben, dass ein Abfall des fäkalen Calprotectins auch bei klinischem Ansprechen verzögerter auftritt [95, 163]. Über prospektive Studien zur Adaptation der Therapie bzw. zum Therapiemonitoring mittels des fäkalen Calprotectins bei aktiver CU unter einer GMA Adacolumn®-Behandlung wurde bisher nicht berichtet, so dass die vorliegende Studie die erste dieser Art darstellen dürfte. Prospektive Studien mit größeren Fallzahlen müssten die Bedeutung dieses Surrogatparameters zum Therapiemonitoring überprüfen, obwohl das fäkale Calprotectin angesichts der oben gezeigten Daten als prädiktiver Marker nicht vielversprechend erscheint. Das klinische Ansprechen nach drei Apherese-Behandlungen in Kombination mit dem signifikanten Abfall des fäkalen Calprotectins kann dagegen ein möglicher Ansatz zur Prädiktion des Therapieerfolges von GMA Adacolumn® darstellen. Jedoch konnte korrelierend zu den oben genannten Daten von Turner et al. auch in dieser Studie keine Erhöhung der prädiktiven Vorhersagewerte des klinischen Ansprechens nach CAI durch die Kombination mit dem fäkalen Calprotectin nachgewiesen werden. Somit bleibt die Frage, ob der alleinige klinische Verlauf für das Therapiemonitoring bereits ausreichend ist. Angesichts der geringen Fallzahlen dieser Arbeit und so limitierter Validität erscheint die Initiierung einer klinischen Studie mit ausreichender Power wünschenswert.

Einige Studien konnten eine Korrelation zwischen dem fäkalen Calprotectin und dem CAI demonstrieren. Die mäßige Korrelation zwischen dem CAI-Wert und dem fäkalen Calprotectin in unserer Studie (r=0,455; p=0,002) war ähnlich den Daten von Langhorst et al. [104], jedoch deutlich niedriger als in der Studie von Xiang et al. mit sehr guter Korrelation (r=0,866; p<0,001) [201]. Hanai et al. [67] wiesen eine gute Korrelation nach (r=0,68; p<0,001). In einer Übersichtsarbeit wurde die Bandbreite der Korrelationen mit r=0,32-0,76 angegeben [173a], so dass die in dieser Studie nachgewiesene mäßige Korrelation sicherlich als valide betrachtet werden kann. Zu bedenken ist in diesem Zusammenhang, dass, wie oben bereits erwähnt, teilweise deutliche intraindividuelle Schwankungen für das fäkale Calprotectin zwischen Messungen an auf einander folgenden Tagen bestehen können. Diese Schwankungen können auch durch Umstände wie körperliche Aktivität, Ernährung, Medikamente (NSAID) oder andere (extra-)intestinale Blutungsursachen bedingt sein [55]. Klinische Parameter wie der CAI unterliegen dagegen weniger Schwankungen, da sie einen Durchschnittswert von mehreren Tagen widergeben. Wie bereits unter I.3 erwähnt, scheint für das fäkale Calprotectin außerdem insgesamt eine bessere Korrelation zum histologischen Befund der CED als zu den klinischen Aktivitätsindizes zu bestehen. Dies ist kongruent zur bekannten Tatsache, dass bei Patienten in klinischer Remission häufig zumindest eine klinisch nicht erfassbare leichte Entzündungsaktivität persistiert [2, 95]. Zusätzlich wiesen Bunn et al. [21] auf die Tatsache hin, dass klinische Indizes neben der Entzündungsaktivität im Darm auch andere Krankheitssymptome und -folgen erfassen und in Folge dessen eine sehr hohe Korrelation, beispielsweise zwischen dem CAI und dem histologisch Befund nicht erwartet werden kann. Bei dem CAI sind hierbei u.a. die Parameter „extraintestinaler Befall“ und „allgemeiner körperlicher Status des Patienten“ zu nennen. Insofern kann die von Xiang et al. beschriebene sehr gute Korrelation eher als unerwartet hoch bewertet werden. Bei den drei Patienten in klinischer Remission, bei denen die Durchführung einer Endoskopie in dieser Studie möglich war, fand sich bei zwei keine gute Korrelation zwischen dem CAI, dem EAI sowie dem histologischen Befund. Hierbei zeigte sich, dass endoskopisch nach dem EAI nur ein Patient in klinischer Remission war, während die anderen eine entzündliche (Rest-) Aktivität aufwiesen (siehe Abbildungen 2 und 3). Histologisch zeigte sich bei dem Patienten mit endoskopischer Remission (EAI=3) auch keine entzündliche Aktivität. Parallel dazu hatte der Patient auch einen niedrigen, fast normwertigen fäkalen Calprotectin-Wert. Bei den anderen Patienten (02-01; 01-05) zeigte sich histologisch jedoch eine leicht- bzw. mäßiggradige entzündliche Aktivität. Während bei Patient 02-01 zum Zeitpunkt der endoskopischen Untersuchung ein CAI=0 vorlag, betrug der EAI-Wert 7 bei histologisch

leichtgradiger entzündlicher Aktivität und erhöhtem fäkalen Calprotectin-Wert von 177µg/g Stuhl. Da der Vorwert des fäkalen Calprotectins mit 1084µg/g Stuhl wesentlich höher war, könnte dies darauf hindeuten, dass der Prozess der Rückbildung der entzündlichen Aktivität im Darm möglicherweise noch nicht abgeschlossen war. Für Patient 01-05 waren die entsprechenden Werte CAI=3, EAI=6 und fäkales Calprotectin=59µg/g. Auch für Patienten in klinischer Remission kann die Bestimmung des fäkalen Calprotectins sinnvoll sein. Bedenkt man, dass, wie durch Costa et al. beschrieben, Patienten mit CED in klinischer Remission mit einem fäkalen Calprotectin-Wert > 150µg/g Stuhl signifikant häufiger einen Schub innerhalb eines Jahres erlitten, kann bei diesen Patienten eine endoskopisch nachzuweisende Restaktivität angenommen werden. Angesichts weiterer Studien mit ähnlichen Ergebnissen [182, 197] folgten Arbeiten, die über einen Vorteil der prophylaktischen remissionserhaltenden Therapie mit GMA Adacolumn® in Abhängigkeit vom fäkalen Calprotectinspiegel berichteten. So konnten Maiden et al. [110] in einer kontrollierten Studie bei CED-Patienten in klinischer Remission mit erhöhtem fäkalem Calprotectin-Wert einen Vorteil der remissionserhaltenden GMA Adacolumn®-Therapie gegenüber der Kontrollgruppe nachweisen. Die vier Patienten in unserer Studie, die eine klinische Remission erreichten, zeigten mindestens zu einem Zeitpunkt während der Studie einen signifikanten Abfall des fäkalen Calprotectin-Wertes. Die Korrelation zwischen CAI und fäkalem Calprotectin war bei diesen Patienten mit r=0,542 (p=0,037) etwas besser als in der Gesamtpopulation. Bei drei Patienten konnte zwischenzeitlich sogar ein Abfall unter den Wert von 50µg/g Stuhl nachgewiesen werden; bei dem vierten lag der Calprotectin-Wert nur knapp über diesem Wert. Wie oben erwähnt werden von den meisten Autoren Grenzwerte zwischen 50 und 150µg/g Stuhl verwendet, um eine gute Diskrimination zwischen entzündlichen Darmveränderungen und fehlender entzündlicher Aktivität zu erzielen, wobei der untere Wert von 50µg/g naturgemäß eine bessere Sensitivität zur Detektion des „mucosal healing“ besitzt. Beide Patienten (01-08; 01-09), die in Studienwoche 6 zwar einen signifikanten Abfall des fäkalen Calprotectin-Wertes zeigten, jedoch im weiteren Verlauf keine klinische Remission erreichten, hatten hohe Ausgangswerte, die nach drei Apherese-Behandlungen auf Werte von 275 bzw. 375 µg/g Stuhl fielen. Diese Werte lagen somit mehr als das 18-fache oberhalb dem Normwert des untersuchenden Labors (15µg/g Stuhl) und auch wesentlich über dem von einigen Autoren verwendeten, höheren oberen Grenzwert von 150µg/g Stuhl. Wie oben erwähnt, lag der fäkale Calprotectin-Wert bei den vier Patienten in klinischer Remission an mehreren Zeitpunkten weit unter 150µg/g Stuhl. Möglicherweise hätte bei den beiden genannten Patienten durch drei zusätzliche Apherese-Behandlungen doch

eine klinische Remission induziert werden können. Auch waren beide Patienten nicht steroid-naiv und hatten in den letzten 12 Monaten vor bzw. noch während der Studie neben der Glukokortikoid-Therapie auch eine Medikation mit Azathioprin gehabt. Wie oben erwähnt, wird von einigen Autoren für diese Patientengruppe eine Dosierung von 10 Apherese-Sitzungen mit GMA Adacolumn® zur Induktion einer Remission als notwendig erachtet, so dass die drei durchgeführten Apherese-Behandlungen sicherlich eine Unterdosierung darstellen dürften. Betrachtet man die beiden Patienten mit klinischer Remission in Studienwoche 10, die in Studienwoche 6 zunächst kein klinisches Ansprechen und sogar einen Anstieg des fäkalen Calprotectin-Wertes zeigten, so konnte nach 6 Apherese-Sitzungen schließlich doch ein Abfall des fäkalen Calprotectin-Wertes parallel zur klinischen Remission nachgewiesen werden. Dies unterstützt zusätzlich die These einer Unterdosierung der Apherese-Therapie bei den Patienten 01-08 und 01-09. Diese Zusammenhänge zeigen, dass wir bei der Definition eines signifikanten Abfalls des fäkalen Calprotectins eventuell zusätzlich einen oberen Grenzwert hätten berücksichtigen und als dritte Bedingung einen Abfall des fäkalen Calprotectins unter 150µg/g hätten verlangen sollen. Möglicherweise wären die prädiktiven Vorhersagewerte des Calprotectins dann besser gewesen. Auch war der methodische Ansatz, bei einem signifikanten Abfall des fäkalen Calprotectins die Therapie mit GMA Adacolumn® bereits nach drei Apherese-Behandlungen zu beenden, für das Patientenkollektiv dieser Studie retrospektiv betrachtet ungünstig gewesen, so dass der schlechte PPV des fäkalen Calprotectins von 50% und die schlechte Sensitivität beider untersuchter Parameter möglicherweise hieraus resultierte. Von den übrigen 4 Patienten, die in Studienwoche 6 kein klinisches Ansprechen und keinen signifikanten Abfall des fäkalen Calprotectins zeigten, konnten alle bis zum Studienende in Woche 26 weiter beobachtet werden. Zwei dieser Patienten zeigten sogar einen signifikanten Anstieg des fäkalen Calprotectins. Auch nach weiteren drei Apherese-Behandlungen in den Studienwochen 7 bis 9 konnte bei allen vier Patienten bis zum Studienende keine klinische Remission induziert werden. Bei zwei der Patienten konnte nach Ende der Apherese-Behandlung sogar ein weiterer signifikanter Anstieg des fäkalen Calprotectins-Wertes, bei einem ein signifikanter Abfall im Vergleich zum Ausgangswert festgestellt werden. Bei diesen Patienten war der fäkale Calprotectin-Wert in Kombination mit dem klinischen Ansprechen nach CAI in Studienwoche 6 richtigerweise negativ-prädiktiv für den fehlenden Erfolg der Induktionstherapie mittels Apherese-Therapie mit GMA Adacolumn®.

IV.2 Schlussfolgerung

Wie anhand der Daten dieser Arbeit dargelegt, können drei Apherese-Behandlungen mit GMA Adacolumn® zur Induktion einer klinischen Remission bei Patienten mit CU mit moderater bis schwergradiger Aktivität effektiv sein. Dies ist kongruent zu Daten anderer Autoren. Jedoch bedeutet die Durchführung von drei Apherese-Behandlungen, verabreicht in wöchentlichem Abstand, für einen großen Teil der Patienten offenbar eine Unterdosierung der GMA Adacolumn®-Therapie. Dies scheint insbesondere bei steroidabhängigen bzw. steroidrefraktären Patienten mit schwergradiger entzündlicher Aktivität und langjähriger Erkrankung trotz der Anwendung verschiedener immunsuppressiver Medikamente, wie den Patienten dieses Studienkollektivs, der Fall zu sein. Für diese Patienten konnte in klinischen Studien ein Vorteil der Dosierung von 10 Apherese-Behandlungen nachgewiesen werden, so dass die verhältnismäßig niedrige maximale Remissionsrate von 40% in Studienwoche 10 für die Studienpopulation dieser kleinen klinischen Pilotstudie im zu erwartenden Bereich lag. Zusätzlich kann, wie oben diskutiert, durch die einmal wöchentliche Apherese-Behandlung über drei Wochen die klinische Remission offenbar erst „verzögert“ induziert werden, so dass der Versuch einer Therapie-Adaptation nach der klinischen Remission in Studienwoche 6 nicht praktikabel war. Unter Einbezug der aktuellen Datenlage war das Behandlungsprotoll dieser Studie, retrospektiv betrachtet, für diese Studienpopulation methodisch nicht geeignet gewesen, was die Validität der geschilderten Daten zur Effektivität der Therapieadaptation nach dem CAI und dem fäkalen Calprotectin gesenkt haben könnte.

Anhand dieser kleinen Studienpopulation konnte nur eine mäßige Korrelation zwischen dem fäkalen Calprotectin und dem klinischen Zustand entsprechend dem CAI nachgewiesen werden, was angesichts der oben genannten Datenlage jedoch als valide betrachtet werden kann. Eine 100%-ige lineare Korrelation zwischen den beiden Parametern kann aus oben dargelegten Gründen nicht erwartet werden. Während das fäkale Calprotectin als Surrogatparameter der entzündlichen Aktivität des Darmes gilt, soll der CAI anhand der mehrtägigen Erfassung aller wichtigen klinischen Komponenten der Colitis ulcerosa die Schwere der Erkrankung darstellen. Daher erschien eine Kombination dieser sich ergänzenden Parameter als sinnvoller Ansatz zur Prädiktion des Therapieerfolges der Induktionstherapie mit GMA Adacolumn® bei aktiver CU. Dies bestätigte sich in der klinischen Anwendung in dieser Studie jedoch nicht. Vielmehr kann eine Therapie-Adaptation anhand des klinischen Ansprechens nach CAI (CAI-Abfall $\geq$ 3) als vielversprechend betrachtet werden. Die Kombination mit dem fäkalen Calprotectin erbrachte

keine zusätzliche Verbesserung der prädiktiven Vorhersagewerte im Vergleich zum klinischen Ansprechen allein. Das fäkale Calprotectin isoliert betrachtet, erreichte sogar schlechtere PPV und NPV, so dass die Wertigkeit der Bestimmung des fäkalen Calprotectins zum Monitoring der GMA Adacolumn®-Therapie bei der CU in Frage gestellt werden kann. Aufgrund der niedrigen Fallzahl und den oben genannten methodischen Problemen des Behandlungsprotokolls dieser offenen, prospektiven klinischen Pilotstudie besteht eine limitierte Validität. Als Pilotstudie war es jedoch das Ziel dieser Studie, Ansätze auszuarbeiten, die in randomisierten und kontrollierten Folgestudien mit ausreichender Power weiter klinisch getestet werden können. Die Therapie-Adaptation nach dem klinischen Verlauf stellt einen im klinischen Alltag einfach anwendbaren Ansatz dar. Insgesamt traten, wie auch in unserer Studie festzustellen war, meist milde unerwünschte Nebenwirkungen unter der GMA Adacolumn®-Therapie auf. Jedoch wurde auch über zwar seltene, aber schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Apherese-Therapien in der Literatur berichtet. Obwohl der kausale Zusammenhang mit der GMA Adacolumn®-Apherese als eher unwahrscheinlich bewertet wurde, mussten auch wir in dieser Studie eine Lungenembolie als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis feststellen. Mit dem zusätzlichen prozeduralen Aufwand und den nicht vernachlässigbaren Therapiekosten sind prädiktive Parameter für das Auftreten einer klinischen Remission unter der Therapie mit GMA Adacolumn® somit wünschenswert, um ein mögliches primäres Therapieversagen frühzeitig zu detektieren [126]. Sicherlich kann die Datenlage als solide betrachtet werden, wonach die Zeit bis zum Erreichen der klinischen Remission durch die Verkürzung des Dosisintervalls auf zwei bis drei Apherese-Behandlungen pro Woche verringert werden kann. Für die betroffenen Patienten wäre die frühzeitige Induktion der Remission natürlich wünschenswert. Das Studiendesign einer möglichen Folgestudie könnte so beispielsweise zwei Apherese-Behandlungen in den ersten zwei Studienwochen und dann eine einmalige Behandlung in der dritten Woche mit anschließender Evaluierung des Therapieerfolges in der vierten Studienwoche beinhalten. So könnten der nicht optimale NPV und die niedrige Sensitivität des klinischen Ansprechens nach CAI zur Prädiktion der erfolgreichen Induktion der klinischen Remission in dieser vorliegenden Studie möglicherweise verbessert und der sehr gute PPV konsolidiert werden. Nur Patienten mit klinischem Ansprechen würden weitere Behandlungen mit bis zu 10 Apherese-Sitzungen erhalten. Die parallele Bestimmung des fäkalen Calprotectins zur Verifizierung der Aussagen dieser Studie erscheint sinnvoll. Die weitere remissionserhaltende Therapie der Patienten in Remission wäre mit den Standardmedikamenten oder weiteren GMA Adacolumn®-Behandlungen nach dem Verlauf

der klinischen Parameter und eventuell des fäkalen Calprotectins möglich. Patienten ohne klinisches Ansprechen sollten im Rahmen der klinischen Studie weitere 5 Apherese-Behandlungen erhalten, um so den negativ prädiktiven Vorhersagewert dieses Ansatzes zu überprüfen.

V Zusammenfassung

Zu den neuen Behandlungsmethoden der CU in klinischer Erprobung zählt die Granulozyten-Monozyten/Makrophagen-Apherese mit Adacolumn®. Zuletzt konnte in einer Metaanalyse ein Wirkungsnachweis dieser Methode erbracht werden. Jedoch zeigten sich zum Teil deutlich differierende klinische Remissionsraten bei unterschiedlichen Dosierungen bzw. Dosierungsintervallen in den Studien. Daher wären Parameter zur Prädiktion des Therapieerfolges wünschenswert. Bei insgesamt nicht zufriedenstellender Korrelation der etablierten serologischen Entzündungsparameter mit der klinischen und histologischen Krankheitsaktivität der CU gilt das fäkale Calprotectin als aussichtsreicher Surrogatparameter der intestinalen Inflammation.

Die vorliegende Arbeit berichtet über eine bi-zentrische, offene prospektive klinische Pilotstudie zur Überprüfung der Effektivität, Sicherheit und Verträglichkeit einer Adaptation der GMA Adacolumn®-Therapie nach dem fäkalen Calprotectin und dem CAI bei 14 Patienten mit moderat bis schwergradig aktiver Colitis ulcerosa (CAI > 6) trotz Anwendung der Standardmedikamente. Der Schwerpunkt lag in der Beurteilung der Bedeutung des CAI, des fäkalen Calprotectins sowie deren Kombination nach drei Apherese-Behandlungen in Studienwoche 6 zur Prädiktion des Erreichens der klinischen Remission im weiteren Studienverlauf bis zum Ende der Studie in Woche 26. Das Behandlungsprotokoll der Studie beinhaltete eine einmal wöchentliche Apherese-Behandlung in den ersten drei Studienwochen mit anschließender Evaluierung der klinischen und laborchemischen Parameter in Studienwoche 6. Patienten in klinischer Remission (CAI ≤ 4) sowie Patienten mit signifikantem Abfall des fäkalen Calprotectinwertes (Abfall ≥ 150µg/g Stuhl oder ≥ 50% des Ausgangswertes) und fehlender klinischer Verschlechterung (CAI-Anstieg ≥ 3) erhielten keine weiteren Behandlungen. Die übrigen Patienten wurden mit drei weiteren Apherese-Sitzungen in wöchentlichem Abstand behandelt.

Im Studienverlauf lag die maximale klinische Remissionsrate bei 40% (Woche 10), wobei jeweils die Hälfte dieser Patienten mit drei bzw. mit sechs Apherese-Sitzungen behandelt wurde. Die Remissionsrate in Studienwoche 6 betrug 0%, so dass eine Therapie-Adaptation hiernach nicht erfolgte. Während alle Patienten mit klinischem Ansprechen (CAI-Abfall um ≥ 3) in Studienwoche 6 im weiteren Studienverlauf eine klinische Remission erreichten, trat diese nur bei 50% der Patienten mit signifikantem Abfall des fäkalen Calprotectins auf. Bei zwei von sechs Patienten ohne klinisches Ansprechen und signifikantem Abfall des fäkalen

Calprotectins nach drei Apherese-Sitzungen konnte durch drei zusätzliche Behandlungen eine klinische Remission erzielt werden. Der positiv prädiktive Vorhersagewert (PPV) für das Erreichen einer klinischen Remission betrug für den signifikanten Abfall des fäkalen Calprotectin 50%, der negativ prädiktive Vorhersagewert (NPV) 67% (Sensitivität 50% und Spezifität 67%). Für das klinische Ansprechen allein sowie für die Kombination beider Parameter waren Sensitivität, Spezifität sowie die prädiktiven Vorhersagewerte gleich (PPV=100%; NPV=75%; Sensitivität=50%; Spezifität=100%). Für die gesamte Studienpopulation konnten keine signifikanten Veränderungen des CAI, des fäkalen Calprotectins sowie der Lebensqualität nach IBDQ durch die Therapie nachgewiesen werden ($p>0,05$). Zwischen CAI und fäkalem Calprotectin fand sich eine mäßige Korrelation ($r=0,455$; $p=0,002$).

Die vorliegende Arbeit stellt die erste prospektive klinische Studie dar, in der eine Adaptation der GMA Adacolumn®-Therapie nach dem klinischen Verlauf nach CAI und dem fäkalen Calprotectin erfolgte. Die erzielte maximale Remissionsrate von 40% lag im unteren Bereich anderer Studien. Dies könnte durch das, retrospektiv betrachtet, methodisch nicht gut geeignete Behandlungsprotokoll bedingt sein. Bei der Schwere der CU-Erkrankung dieses Patientenkollektivs wären neueren Studiendaten zur Folge für einen großen Teil der Patienten höhere Dosierungen bzw. kürzere Dosierungsintervalle notwendig gewesen. Dadurch war auch das „verzögerte“ Auftreten der klinischen Remission erst nach Studienwoche 6 erklärbar. Während eine Therapie-Adaptation nach der klinischen Remission in Studienwoche 6 somit nicht möglich war, zeigte das klinische Ansprechen nach drei Behandlungen mit GMA Adacolumn® die besten Vorhersagewerte zur Prädiktion der erfolgreichen Induktion der klinischen Remission. Zusätzlich hierzu erbrachte die Bestimmung des fäkalen Calprotectins keine prädiktiven Vorteile. Die Validität der geschilderten Daten zur Effektivität der Therapieadaptation nach dem CAI und dem fäkalen Calprotectin ist jedoch aufgrund der oben genannten methodischen Problematik sowie der im Rahmen dieser Pilotstudie gewählten niedrigen Patientenzahl eingeschränkt, so dass weitere verblindete, randomisierte kontrollierte Studien mit ausreichender Power die Validität der Ergebnisse dieser Arbeit überprüfen müssten. Die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie mit GMA Adacolumn® kann vergleichbar den Daten anderer Studien als gut beurteilt werden.

VI Literaturverzeichnis

[1] Abreu, M. T., S. Plevy, B. E. Sands and R. Weinstein (2007). "Selective leukocyte apheresis for the treatment of inflammatory bowel disease." J Clin Gastroenterol 41(10): 874-88.

[2] Amati, L., M. E. Passeri, F. Selicato, M. L. Mastronardi, A. Penna, E. Jirillo and V. Covelli (2006). "New insights into the biological and clinical significance of fecal calprotectin in inflammatory bowel disease." Immunopharmacol Immunotoxicol 28(4): 665-81.

[3] Andoh, A., T. Tsujikawa, O. Inatomi, Y. Deguchi, K. Hata, K. Kitoh, M. Sasaki, K. Mitsuyama and Y. Fujiyama (2005). "Suppression of inflammatory cytokine secretion by granulocyte/monocyte adsorptive apheresis in active ulcerative colitis." Ther Apher Dial 9(2): 123-7.

[4] Aoki, H., K. Nakamura, Y. Yoshimatsu, Y. Tsuda, M. Irie, K. Fukuda, N. Hosoe, N. Takada, K. Shirai and Y. Suzuki (2007). "Adacolumn selective leukocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: clinical efficacy, effects on plasma IL-8, and expression of Toll-like receptor 2 on granulocytes." Dig Dis Sci 52(6): 1427-33.

[5] Ashorn, S., T. Honkanen, K. L. Kolho, M. Ashorn, T. Valineva, B. Wei, J. Braun, I. Rantala, T. Luukkaala and S. Iltanen (2009). "Fecal calprotectin levels and serological responses to microbial antigens among children and adolescents with inflammatory bowel disease." Inflamm Bowel Dis 15(2): 199-205.

[6] Baert, F., L. Moortgat, G. Van Assche, P. Caenepeel, P. Vergauwe, M. De Vos, P. Stokkers, D. Hommes, P. Rutgeerts, S. Vermeire and G. D'Haens (2010). "Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease." Gastroenterology 138(2): 463-8; quiz e10-1.

[7] Banerjee, D., R. Deb, L. Dar, B. R. Mirdha, S. K. Pati, S. Thareja, S. Falodia and V. Ahuja (2009). "High frequency of parasitic and viral stool pathogens in patients with active ulcerative colitis: report from a tropical country." Scand J Gastroenterol 44(3): 325-31.

[8] Baumgart, D. C. (2008). "What's new in inflammatory bowel disease in 2008?" World J Gastroenterol 14(3): 329-30.

[9] Baumgart, D. C. (2009). "The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis." Dtsch Arztebl Int 106(8): 123-33.

[10] Baumgart, D. C. and W. J. Sandborn (2007). "Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies." Lancet 369(9573): 1641-57.

[11] Bazzichi, L., T. Giuliano, A. Rossi, A. Mazzoni, T. Grazzini, F. De Feo, C. Giacomelli, F. Scatena and S. Bombardieri (2008). "Partial remission of refractory RA after Adacolumn cytapheresis: a case report." Rheumatol Int 28(3): 295-7.

[12] Becker, W., W. Fischbach, M. Weppler, B. Mosl, G. Jacoby and W. Borner (1988). "Radiolabelled granulocytes in inflammatory bowel disease: diagnostic possibilities and clinical indications." Nucl Med Commun 9(10): 693-701.

[13] Bianchi Porro, G., A. Cassinotti, E. Ferrara, G. Maconi and S. Ardizzone (2007). "Review article: the management of steroid dependency in ulcerative colitis." Aliment Pharmacol Ther 26(6): 779-94.

[14] Bolin, T. D., S. Wong, R. Crouch, J. L. Engelman and S. M. Riordan (2009). "Appendicectomy as a therapy for ulcerative proctitis." Am J Gastroenterol 104(10): 2476-82.

[15] Bosch, T. (2005). "Therapeutic apheresis--state of the art in the year 2005." Ther Apher Dial 9(6): 459-68.

[16] Brain, O. and S. P. Travis (2008). "Therapy of ulcerative colitis: state of the art." Curr Opin Gastroenterol 24(4): 469-74.

[17] Bresci, G., G. Parisi, A. Mazzoni, F. Scatena and A. Capria (2007). "Treatment of patients with acute ulcerative colitis: conventional corticosteroid therapy (MP) versus granulocytapheresis (GMA): a pilot study." Dig Liver Dis 39(5): 430-4.

[18] Bresci, G., G. Parisi, A. Mazzoni, F. Scatena and A. Capria (2008). "Granulocytapheresis versus methylprednisolone in patients with acute ulcerative colitis: 12-month follow up." J Gastroenterol Hepatol 23(11): 1678-82.

[19] Brittan, M., M. R. Alison, S. Schier and N. A. Wright (2007). "Bone marrow stem cell-mediated regeneration in IBD: where do we go from here?" Gastroenterology 132(3): 1171-3.

[20] Buhr, H. J., M. Utzig and E. Stange (2004). "[Surgery in ulcerative colitis]." Z Gastroenterol 42(9): 1018-20.

[21] Bunn, S. K., W. M. Bisset, M. J. Main and B. E. Golden (2001). "Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease." J Pediatr Gastroenterol Nutr 32(2): 171-7.

[22] Canani, R. B., G. Terrin, L. Rapacciuolo, E. Miele, M. C. Siani, C. Puzone, L. Cosenza, A. Staiano and R. Troncone (2008). "Faecal calprotectin as reliable non-invasive marker to assess the severity of mucosal inflammation in children with inflammatory bowel disease." Dig Liver Dis 40(7): 547-53.

[23] Chow, D. K., R. W. Leong, K. K. Tsoi, S. S. Ng, W. K. Leung, J. C. Wu, V. W. Wong, F. K. Chan and J. J. Sung (2009). "Long-term follow-up of ulcerative colitis in the Chinese population." Am J Gastroenterol 104(3): 647-54.

[24] Colombel, J. F., W. J. Sandborn, W. Reinisch, G. J. Mantzaris, A. Kornbluth, D. Rachmilewitz, S. Lichtiger, G. D'Haens, R. H. Diamond, D. L. Broussard, K. L. Tang, C. J. van der Woude and P. Rutgeerts (2010): "Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease." N Engl J Med 362(15): 1383-95.

[25] Costa, F., M. G. Mumolo, M. Bellini, M. R. Romano, L. Ceccarelli, P. Arpe, C. Sterpi, S. Marchi and G. Maltinti (2003). "Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation." Dig Liver Dis 35(9): 642-7.

[26] Costa, F., M. G. Mumolo, L. Ceccarelli, M. Bellini, M. R. Romano, C. Sterpi, A. Ricchiuti, S. Marchi and M. Bottai (2005). "Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease." Gut 54(3): 364-8.

[27] Cuadrado, E., M. Alonso, M. D. de Juan, P. Echaniz and J. I. Arenas (2008). "Regulatory T cells in patients with inflammatory bowel diseases treated with adacolumn granulocytapheresis." World J Gastroenterol 14(10): 1521-7.

[28] Danese, S., E. Angelucci, T. Stefanelli, P. Omodei, C. Luigiano, S. Finazzi, N. Pagano, A. Repici, M. Vecchi and A. Malesci (2008). "Cytapheresis in inflammatory bowel diseases: current evidence and perspectives." Digestion 77(2): 96-107.

[29] D'Arrigo, C., J. J. Candal-Couto, M. Greer, D. J. Veale and J. M. Woof (1995). "Human neutrophil Fc receptor-mediated adhesion under flow: a hollow fibre model of intravascular arrest." Clin Exp Immunol 100(1): 173-9.

[30] Diamanti, A., F. Colistro, M. S. Basso, B. Papadatou, P. Francalanci, F. Bracci, M. Muraca, D. Knafelz, P. De Angelis and M. Castro (2008). "Clinical role of calprotectin assay in determining histological relapses in children affected by inflammatory bowel diseases." Inflamm Bowel Dis 14(9): 1229-35.

[31] Dietrich, C. F. (2009). "Significance of abdominal ultrasound in inflammatory bowel disease." Dig Dis 27(4): 482-93.

[32] Dietz, N. (2006). "Validierung der deutschen Version des „Inflammatory Bowel Disease Questionnaire“ für Patienten mit Kolitis ulcerosa und ileoanalem Pouch.“ Dissertation.

Homburg/Saar, Klinik für Innere Medizin II (Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin) der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar.

[33] D'Inca, R., E. Dal Pont, V. Di Leo, L. Benazzato, M. Martinato, F. Lamboglia, L. Oliva and G. C. Sturniolo (2008). "Can calprotectin predict relapse risk in inflammatory bowel disease?" Am J Gastroenterol 103(8): 2007-14.

[34] D'Inca, R., E. Dal Pont, V. Di Leo, A. Ferronato, W. Fries, M. G. Vettorato, D. Martines and G. C. Sturniolo (2007). "Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease." Int J Colorectal Dis 22(4): 429-37.

[35] Dirks, E., S. Forster, M. Thom, E. Quebe-Fehling and H. Goebell (1994). "[Prospective study of the incidence and prevalence of ulcerative colitis in a large urban population in Germany (western Ruhr area)]." Z Gastroenterol 32(6): 332-7.

[36] Ditschkowski, M., H. Einsele, R. Schwerdtfeger, D. Bunjes, R. Trenschel, D. W. Beelen and A. H. Elmaagacli (2003). "Improvement of inflammatory bowel disease after allogeneic stem-cell transplantation." Transplantation 75(10): 1745-7.

[37] Domenech, E., J. Hinojosa, M. Esteve-Comas, F. Gomollon, J. M. Herrera, G. Bastida, A. Obrador, R. Ruiz, C. Saro and M. A. Gassull (2004). "Granulocyteaphaeresis in steroid-dependent inflammatory bowel disease: a prospective, open, pilot study." Aliment Pharmacol Ther 20(11-12): 1347-52.

[38] D'Ovidio, V., A. Aratari, A. Viscido, A. Marcheggiano, C. Papi, L. Capurso and R. Caprilli (2006). "Mucosal features and granulocyte-monocyte-apheresis in steroid-dependent/refractory ulcerative colitis." Dig Liver Dis 38(6): 389-94.

[39] Duchmann, R. (2004). "Klinik der extraintestinalen Manifestationen und assoziierten Erkrankungen (ohne Karzinome).“ In: Hoffmann, J. C., Kroesen, A. J., Klump, B. Chronisch entzündliche Darmerkrankung. Stuttgart: 82-88.

[40] Duerr, R. H., K. D. Taylor, S. R. Brant, J. D. Rioux, M. S. Silverberg, M. J. Daly, A. H. Steinhart, C. Abraham, M. Regueiro, A. Griffiths, T. Dassopoulos, A. Bitton, H. Yang, S. Targan, L. W. Datta, E. O. Kistner, L. P. Schumm, A. T. Lee, P. K. Gregersen, M. M. Barmada, J. I. Rotter, D. L. Nicolae and J. H. Cho (2006). "A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene." Science 314(5804): 1461-3.

[41] Eaden, J. A., K. R. Abrams and J. F. Mayberry (2001). "The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis." Gut 48(4): 526-35.

[42] Ekbom, A. (2004). "The epidemiology of IBD: a lot of data but little knowledge. How shall we proceed?" Inflamm Bowel Dis 10 Suppl 1: S32-4.

[43] Ekbom, A., C. Helmick, M. Zack and H. O. Adami (1990). "Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study." N Engl J Med 323(18): 1228-33.

[44] Fagerberg, U. L., L. Loof, J. Lindholm, L. O. Hansson and Y. Finkel (2007). "Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease." J Pediatr Gastroenterol Nutr 45(4): 414-20.

[45] Fernandez Perez, F. J., F. Rodriguez, C. de Sola, N. Fernandez Moreno, F. Vera, R. Rivera and A. Sanchez Cantos (2007). "[Granulocytapheresis in inflammatory bowel disease. Efficacy of an induction plus maintenance sessions protocol at 32 weeks]." Rev Esp Enferm Dig 99(11): 628-35.

[46] Franke, A., T. Balschun, C. Sina, D. Ellinghaus, R. Hasler, G. Mayr, M. Albrecht, M. Wittig, E. Buchert, S. Nikolaus, C. Gieger, H. E. Wichmann, J. Sventoraityte, L. Kupcinskas, C. M. Onnie, M. Gazouli, N. P. Anagnou, D. Strachan, W. L. McArdle, C. G. Mathew, P. Rutgeerts, S. Vermeire, M. H. Vatn, M. Krawczak, P. Rosenstiel, T. H. Karlsen and S. Schreiber (2010). "Genome-wide association study for ulcerative colitis identifies risk loci at 7q22 and 22q13 (IL17REL)." Nat Genet 42(4): 292-4.

[47] Froslie, K. F., J. Jahnsen, B. A. Moum and M. H. Vatn (2007). "Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort." Gastroenterology 133(2): 412-22.

[48] Fukunaga, K., Y. Fukuda, K. Sawada, K. Hori, Y. Matoba, K. Sagayama, K. Ohnishi, S. Fukui and T. Shimoyama (2003). "Poorly controlled ulcerative colitis treated by colectomy during remission induced by extracorporeal leukocyte removal therapy." J Gastroenterol 38(7): 684-9.

[49] Fukunaga, K., K. Sawada, Y. Fukuda, Y. Matoba, M. Natsuaki, K. Ohnishi, S. Fukui, M. Satomi and T. Shimoyama (2003). "Extracorporeal monocyte granulocytapheresis was effective for a patient of erythema nodosum concomitant with ulcerative colitis." Ther Apher Dial 7(1): 122-6.

[50] Fukunaga, K., K. Sawada, Y. Fukuda, Y. Matoba, K. Onishi, S. Fukui, M. Yamamura, M. Satomi and T. Shimoyama (2002). "A case report: first case of filtration leukocytapheresis for a patient of aortitis syndrome associated with ulcerative colitis." Ther Apher 6(1): 93-8.

[51] Gersemann, M., S. Becker, I. Kubler, M. Koslowski, G. Wang, K. R. Herrlinger, J. Griger, P. Fritz, K. Fellermann, M. Schwab, J. Wehkamp and E. F. Stange (2009).

"Differences in goblet cell differentiation between Crohn's disease and ulcerative colitis." Differentiation 77(1): 84-94.

[52] Giampaolo, B., P. Giuseppe, B. Michele, M. Alessandro, S. Fabrizio and C. Alfonso (2006). "Treatment of active steroid-refractory inflammatory bowel diseases with granulocytapheresis: Our experience with a prospective study." World J Gastroenterol 12(14): 2201-4.

[53] Girlich, C., D. Schacherer, P. Lamby, M. N. Scherer, A. G. Schreyer and E. M. Jung "Innovations in contrast enhanced high resolution ultrasound improve sonographic imaging of the intestine." Clin Hemorheol Microcirc 45(2-4): 207-15.

[54] Gisbert, J. P., Y. Gonzalez-Lama and J. Mate (2007). "[Role of biological markers in inflammatory bowel disease]." Gastroenterol Hepatol 30(3): 117-29.

[55] Gisbert, J. P., P. M. Linares, A. G. McNicholl, J. Mate and F. Gomollon (2009). "Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis." Aliment Pharmacol Ther 30(2): 126-37.

[56] Gisbert, J. P. and A. G. McNicholl (2009). "Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease." Dig Liver Dis 41(1): 56-66.

[57] Gismera, C. S. and B. S. Aladren (2008). "Inflammatory bowel diseases: a disease (s) of modern times? Is incidence still increasing?" World J Gastroenterol 14(36): 5491-8.

[58] Goh, K. and S. D. Xiao (2009). "Inflammatory bowel disease: a survey of the epidemiology in Asia." J Dig Dis 10(1): 1-6.

[59] Göke, M. N. (2004). "Klinik der Colitis ulcerosa“. Hoffmann, J. C., Kroesen, A. J., Klump, B. Chronisch entzündliche Darmerkrankung. Stuttgart: 72-75.

[60] Grifols, J. R., C. Ferra, J. M. Sancho, M. Pujol and J. M. Ribera (2005). "A case of non-lethal pulmonary air embolism after leukapheresis catheter removal." J Clin Apher 20(2): 93-4.

[61] Habermalz, B. and S. Sauerland (2010). "Clinical effectiveness of selective granulocyte, monocyte adsorptive apheresis with the Adacolumn device in ulcerative colitis." Dig Dis Sci 55(5): 1421-8.

[62] Halfvarson, J., T. Jess, L. Bodin, G. Jarnerot, P. Munkholm, V. Binder and C. Tysk (2007). "Longitudinal concordance for clinical characteristics in a Swedish-Danish twin population with inflammatory bowel disease." Inflamm Bowel Dis 13(12): 1536-44.

[63] Hampe, J., A. Cuthbert, P. J. Croucher, M. M. Mirza, S. Mascheretti, S. Fisher, H. Frenzel, K. King, A. Hasselmeyer, A. J. MacPherson, S. Bridger, S. van Deventer, A.

Forbes, S. Nikolaus, J. E. Lennard-Jones, U. R. Foelsch, M. Krawczak, C. Lewis, S. Schreiber and C. G. Mathew (2001). "Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations." Lancet 357(9272): 1925-8.

[64] Hanai, H. (2006). "Positions of selective leukocytapheresis in the medical therapy of ulcerative colitis." World J Gastroenterol 12(47): 7568-77.

[65] Hanai, H., T. Iida, K. Takeuchi, F. Watanabe, M. Yamada, M. Kikuyama, Y. Maruyama, Y. Iwaoka, K. Hirayama, S. Nagata and K. Takai (2008). "Adsorptive depletion of elevated proinflammatory CD14+CD16+DR++ monocytes in patients with inflammatory bowel disease." Am J Gastroenterol 103(5): 1210-6.

[66] Hanai, H., T. Iida, M. Yamada, Y. Sato, K. Takeuchi, T. Tanaka, K. Kondo, M. Kikuyama, Y. Maruyama, Y. Iwaoka, A. Nakamura, K. Hirayama, A. R. Saniabadi and F. Watanabe (2006). "Effects of adacolumn selective leukocytapheresis on plasma cytokines during active disease in patients with active ulcerative colitis." World J Gastroenterol 12(21): 3393-9.

[67] Hanai, H., K. Takeuchi, T. Iida, N. Kashiwagi, A. R. Saniabadi, I. Matsushita, Y. Sato, N. Kasuga and T. Nakamura (2004). "Relationship between fecal calprotectin, intestinal inflammation, and peripheral blood neutrophils in patients with active ulcerative colitis." Dig Dis Sci 49(9): 1438-43.

[68] Hanai, H., F. Watanabe, A. R. Saniabadi, I. Matsushitai, K. Takeuchi and T. Iida (2002). "Therapeutic efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in severe active ulcerative colitis." Dig Dis Sci 47(10): 2349-53.

[69] Hanai, H., F. Watanabe, K. Takeuchi, T. Iida, M. Yamada, Y. Iwaoka, A. Saniabadi, I. Matsushita, Y. Sato, K. Tozawa, H. Arai, T. Furuta, K. Sugimoto and I. Bjarnason (2003). "Leukocyte adsorptive apheresis for the treatment of active ulcerative colitis: a prospective, uncontrolled, pilot study." Clin Gastroenterol Hepatol 1(1): 28-35.

[70] Hanai, H., F. Watanabe, M. Yamada, Y. Sato, K. Takeuchi, T. Iida, K. Tozawa, T. Tanaka, Y. Maruyama, I. Matsushita, Y. Iwaoka, K. Kikuch and A. R. Saniabadi (2004). "Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis versus prednisolone in patients with corticosteroid-dependent moderately severe ulcerative colitis." Digestion 70(1): 36-44.

[71] Hanai, H., F. Watanabe, M. Yamada, Y. Sato, K. Takeuchi, T. Iida, K. Tozawa, T. Tanaka, Y. Maruyama, I. Matsushita, Y. Iwaoka and A. Saniabadi (2004). "Correlation

of serum soluble TNF-alpha receptors I and II levels with disease activity in patients with ulcerative colitis." Am J Gastroenterol 99(8): 1532-8.

[72] Hauser, W., N. Dietz, D. Grandt, U. Steder-Neukamm, K. H. Janke, U. Stein and A. Stallmach (2004). "Validation of the inflammatory bowel disease questionnaire IBDQ-D, German version, for patients with ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis." Z Gastroenterol 42(2): 131-9.

[73] Hauser, W., N. Dietz, U. Steder-Neukamm, K. H. Janke and A. Stallmach (2004). "Biopsychosocial determinants of health-related quality of life after ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis." Inflamm Bowel Dis 10(4): 399-407.

[74] Hibi, T., Y. Sameshima, Y. Sekiguchi, Y. Hisatome, F. Maruyama, K. Moriwaki, C. Shima, A. R. Saniabadi and T. Matsumoto (2009). "Treating ulcerative colitis by Adacolumn therapeutic leucocytapheresis: clinical efficacy and safety based on surveillance of 656 patients in 53 centres in Japan." Dig Liver Dis 41(8): 570-7.

[75] Hirai, F., T. Matsui, K. Aoyagi, N. Inoue, T. Hibi, N. Oshitani, H. Fujii, K. Kobayashi, Y. Suzuki and S. Tanaka (2010). "Validity of activity indices in ulcerative colitis: comparison of clinical and endoscopic indices." Dig Endosc 22(1): 39-44.

[76] Hiraishi, K., Y. Takeda, N. Shiobara, H. Shibusawa, F. Jimma, N. Kashiwagi, A. R. Saniabadi and M. Adachi (2003). "Studies on the mechanisms of leukocyte adhesion to cellulose acetate beads: an in vitro model to assess the efficacy of cellulose acetate carrier-based granulocyte and monocyte adsorptive apheresis." Ther Apher Dial 7(3): 334-40.

[77] Hisamatsu, T., H. Ogata and T. Hibi (2008). "Innate immunity in inflammatory bowel disease: state of the art." Curr Opin Gastroenterol 24(4): 448-54.

[78] Ho, G. T., H. M. Lee, G. Brydon, T. Ting, N. Hare, H. Drummond, A. G. Shand, D. C. Bartolo, R. G. Wilson, M. G. Dunlop, I. D. Arnott and J. Satsangi (2009). "Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis." Am J Gastroenterol 104(3): 673-8.

[79] Hoie, O., L. J. Schouten, F. L. Wolters, I. C. Solberg, L. Riis, I. A. Mouzas, P. Politi, S. Odes, E. Langholz, M. Vatn, R. W. Stockbrugger and B. Moum (2007). "Ulcerative colitis: no rise in mortality in a European-wide population based cohort 10 years after diagnosis." Gut 56(4): 497-503.

[80] Hugot, J. P., M. Chamaillard, H. Zouali, S. Lesage, J. P. Cezard, J. Belaiche, S. Almer, C. Tysk, C. A. O'Morain, M. Gassull, V. Binder, Y. Finkel, A. Cortot, R. Modigliani, P. Laurent-Puig, C. Gower-Rousseau, J. Macry, J. F. Colombel, M. Sahbatou and G.

Thomas (2001). "Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease." Nature 411(6837): 599-603.

[81] Ikeda, H., Y. Ishimaru, H. Takayasu, J. Fujino, Y. Kisaki, Y. Otani, J. Yamagishi and K. Tahara (2006). "Efficacy of granulocyte apheresis in pediatric patients with ulcerative colitis: a pilot study." J Pediatr Gastroenterol Nutr 43(5): 592-6.

[82] Irvine, E. J. and J. K. Marshall (2000). "Increased intestinal permeability precedes the onset of Crohn's disease in a subject with familial risk." Gastroenterology 119(6): 1740-4.

[83] Iwakami, Y., A. Sakuraba, T. Sato, Y. Takada, M. Izumiya, H. Ichikawa and T. Hibi (2009). "Granulocyte and monocyte adsorption apheresis therapy modulates monocyte-derived dendritic cell function in patients with ulcerative colitis." Ther Apher Dial 13(2): 138-46.

[84] Jakobovits, S. L., D. P. Jewell and S. P. Travis (2007). "Infliximab for the treatment of ulcerative colitis: outcomes in Oxford from 2000 to 2006." Aliment Pharmacol Ther 25(9): 1055-60.

[85] Janke, K. H., U. Steder-Neukamm, M. Bauer, A. Raible, C. Meisner, J. C. Hoffmann, M. Gregor, B. Klump and W. Hauser (2005). "[Quality of life assessment in Inflammatory Bowel Disease (IBD): German version of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ-D; disease-specific instrument for quality of life assessment) -- first application and comparison with international investigations]." Gesundheitswesen 67(8-9): 656-64.

[86] Jarnerot, G., P. Rolny and H. Sandberg-Gertzen (1985). "Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis." Gastroenterology 89(5): 1005-13.

[87] Jess, T., L. Riis, I. Vind, K. V. Winther, S. Borg, V. Binder, E. Langholz, O. O. Thomsen and P. Munkholm (2007). "Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark." Inflamm Bowel Dis 13(4): 481-9.

[88] Kanai, T., T. Hibi and M. Watanabe (2006). "The logics of leukocytapheresis as a natural biological therapy for inflammatory bowel disease." Expert Opin Biol Ther 6(5): 453-66.

[89] Kane, S., F. Lu, A. Kornbluth, D. Awais and P. D. Higgins (2009). "Controversies in mucosal healing in ulcerative colitis." Inflamm Bowel Dis 15(5): 796-800.

[90] Kanke, K., M. Nakano, H. Hiraishi and A. Terano (2004). "Clinical evaluation of granulocyte/monocyte apheresis therapy for active ulcerative colitis." Dig Liver Dis 36(12): 811-7.

[91] Kaser, A. and R. S. Blumberg (2008). "Adaptive immunity in inflammatory bowel disease: state of the art." Curr Opin Gastroenterol 24(4): 455-61.

[92] Kashiwagi, N., K. Sugimura, H. Koiwai, H. Yamamoto, T. Yoshikawa, A. R. Saniabadi, M. Adachi and T. Shimoyama (2002). "Immunomodulatory effects of granulocyte and monocyte adsorption apheresis as a treatment for patients with ulcerative colitis." Dig Dis Sci 47(6): 1334-41.

[93] Kildebo, S., K. Nordgaard, O. Aronsen, R. Breckan, P. G. Burhol and R. Jorde (1990). "The incidence of ulcerative colitis in Northern Norway from 1983 to 1986. The Northern Norwegian Gastroenterology Society." Scand J Gastroenterol 25(9): 890-6.

[94] Knebel, U., H. J. Brambs and J. F. Riemann (2004). "[Ulcerative colitis. Clinical diagnosis]." Z Gastroenterol 42(9): 987-92.

[95] Kolho, K. L., T. Raivio, H. Lindahl and E. Savilahti (2006). "Fecal calprotectin remains high during glucocorticoid therapy in children with inflammatory bowel disease." Scand J Gastroenterol 41(6): 720-5.

[96] Kondo, K., T. Shinoda, H. Yoshimoto, M. Takazoe and T. Hamada (2001). "Effective maintenance leukocytapheresis for patients with steroid dependent or resistant ulcerative colitis." Ther Apher 5(6): 462-5.

[97] Konikoff, M. R. and L. A. Denson (2006). "Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease." Inflamm Bowel Dis 12(6): 524-34.

[98] Koslowski, M. J., I. Kubler, M. Chamaillard, E. Schaeffeler, W. Reinisch, G. Wang, J. Beisner, A. Teml, L. Peyrin-Biroulet, S. Winter, K. R. Herrlinger, P. Rutgeerts, S. Vermeire, R. Cooney, K. Fellermann, D. Jewell, C. L. Bevins, M. Schwab, E. F. Stange and J. Wehkamp (2009). "Genetic variants of Wnt transcription factor TCF-4 (TCF7L2) putative promoter region are associated with small intestinal Crohn's disease." PLoS One 4(2): e4496.

[99] Kruis, W., A. Dignass, E. Steinhagen-Thiessen, J. Morgenstern, J. Mossner, S. Schreiber, M. Vecchi, A. Malesci, M. Reinshagen and R. Lofberg (2005). "Open label trial of granulocyte apheresis suggests therapeutic efficacy in chronically active steroid refractory ulcerative colitis." World J Gastroenterol 11(44): 7001-6.

[100] Kruis, W., P. Fric, J. Pokrotnieks, M. Lukas, B. Fixa, M. Kascak, M. A. Kamm, J. Weismueller, C. Beglinger, M. Stolte, C. Wolff and J. Schulze (2004). "Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine." Gut 53(11): 1617-23.

[101] Kruis, W. and S. Schreiber (2004). "[Ulcerative colitis. Maintenance therapy]." Z Gastroenterol 42(9): 1011-4.

[102] Landi, B., T. N. Anh, A. Cortot, J. C. Soule, E. Rene, J. P. Gendre, P. Bories, A. See, E. H. Metman, C. Florent and et al. (1992). "Endoscopic monitoring of Crohn's disease treatment: a prospective, randomized clinical trial. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives." Gastroenterology 102(5): 1647-53.

[103] Langholz, E., P. Munkholm, P. A. Krasilnikoff and V. Binder (1997). "Inflammatory bowel diseases with onset in childhood. Clinical features, morbidity, and mortality in a regional cohort." Scand J Gastroenterol 32(2): 139-47.

[104] Langhorst, J., S. Elsenbruch, J. Koelzer, A. Rueffer, A. Michalsen and G. J. Dobos (2008). "Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices." Am J Gastroenterol 103(1): 162-9.

[105] Lanzoni, G., G. Roda, A. Belluzzi, E. Roda and G. P. Bagnara (2008). "Inflammatory bowel disease: Moving toward a stem cell-based therapy." World J Gastroenterol 14(29): 4616-26.

[106] Lichtenstein, G. R. and P. Rutgeerts (2010). "Importance of mucosal healing in ulcerative colitis." Inflamm Bowel Dis 16(2): 338-46.

[107] Lichtiger, S. (2009). "Treatment of choice for acute severe steroid-refractory ulcerative colitis is cyclosporine." Inflamm Bowel Dis 15(1): 141-2.

[108] Limburg, P. J., D. A. Ahlquist, W. J. Sandborn, D. W. Mahoney, M. E. Devens, J. J. Harrington and A. R. Zinsmeister (2000). "Fecal calprotectin levels predict colorectal inflammation among patients with chronic diarrhea referred for colonoscopy." Am J Gastroenterol 95(10): 2831-7.

[109] Ljung, T., O. O. Thomsen, M. Vatn, P. Karlen, L. N. Karlsen, C. Tysk, S. U. Nilsson, A. Kilander, R. Gillberg, O. Grip, S. Lindgren, R. Befrits and R. Lofberg (2007). "Granulocyte, monocyte/macrophage apheresis for inflammatory bowel disease: the first 100 patients treated in Scandinavia." Scand J Gastroenterol 42(2): 221-7.

[110] Maiden, L., K. Takeuchi, R. Baur, I. Bjarnason, J. O'Donohue, I. Forgacs, G. Chung-Faye, J. Sanderson and I. Bjarnason (2008). "Selective white cell apheresis reduces

relapse rates in patients with IBD at significant risk of clinical relapse." Inflamm Bowel Dis 14(10): 1413-8.

[111] Malickova, K., I. Janatkova, M. Bortlik, V. Komarek and M. Lukas (2008). "[Calprotectin levels in patients with idiopathic inflammatory bowel disease comparison of two commercial tests]." Epidemiol Mikrobiol Imunol 57(4): 147-53.

[112] Migaleddu, V., A. M. Scanu, E. Quaia, P. C. Rocca, M. P. Dore, D. Scanu, L. Azzali and G. Virgilio (2009). "Contrast-enhanced ultrasonographic evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease." Gastroenterology 137(1): 43-52.

[113] Moss, A. C. and M. A. Peppercorn (2008). "Steroid-refractory severe ulcerative colitis: what are the available treatment options?" Drugs 68(9): 1157-67.

[114] Nagase, K., K. Sawada, K. Ohnishi, A. Egashira, K. Ohkusu and T. Shimoyama (1998). "Complications of leukocytapheresis." Ther Apher 2(2): 120-4.

[115] Nagashima, M., S. Yoshino, H. Tanaka, N. Yoshida, N. Kashiwagi and A. R. Saniabadi (1998). "Granulocyte and monocyte apheresis suppresses symptoms of rheumatoid arthritis: a pilot study." Rheumatol Int 18(3): 113-8.

[116] Nakamura, T., Y. Suzuki and H. Koide (2003). "Granulocyte and monocyte adsorption apheresis in a patient with antiglomerular basement membrane glomerulonephritis and active ulcerative colitis." Am J Med Sci 325(5): 296-8.

[117] Norda, R., O. Berseus and B. Stegmayr (2001). "Adverse events and problems in therapeutic hemapheresis. A report from the Swedish registry." Transfus Apher Sci 25(1): 33-41.

[118] Obayashi, M., N. Shimizu, T. Katube, Y. Takano, H. Kin, T. Nishimori, T. Matsumoto and T. Arakawa (2002). "[Successful treatment for erythema nodosum and peripheral arthritis associated with ulcerative colitis by granulocyte and monocyte apheresis: a report of a case]." Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi 99(8): 951-5.

[119] Ogura, Y., D. K. Bonen, N. Inohara, D. L. Nicolae, F. F. Chen, R. Ramos, H. Britton, T. Moran, R. Karaliuskas, R. H. Duerr, J. P. Achkar, S. R. Brant, T. M. Bayless, B. S. Kirschner, S. B. Hanauer, G. Nunez and J. H. Cho (2001). "A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease." Nature 411(6837): 603-6.

[120] Ogura, Y., S. Lala, W. Xin, E. Smith, T. A. Dowds, F. F. Chen, E. Zimmermann, M. Tretiakova, J. H. Cho, J. Hart, J. K. Greenson, S. Keshav and G. Nunez (2003). "Expression of NOD2 in Paneth cells: a possible link to Crohn's ileitis." Gut 52(11): 1591-7.

[121] Okuma, K., K. Mitsuishi, T. Hasegawa, H. Tsuchihashi, H. Ogawa and S. Ikeda (2007). "A case report of steroid and immunosuppressant-resistant pyoderma gangrenosum successfully treated by granulocytapheresis." Ther Apher Dial 11(5): 387-90.

[122] Orel, R., T. Kamhi, G. Vidmar and P. Mamula (2009). "Epidemiology of pediatric chronic inflammatory bowel disease in central and western Slovenia, 1994-2005." J Pediatr Gastroenterol Nutr 48(5): 579-86.

[123] Orholm, M., P. Munkholm, E. Langholz, O. H. Nielsen, T. I. Sorensen and V. Binder (1991). "Familial occurrence of inflammatory bowel disease." N Engl J Med 324(2): 84-8.

[124] Ott, C., F. Obermeier, S. Thieler, D. Kemptner, A. Bauer, J. Scholmerich, G. Rogler and A. Timmer (2008). "The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study." Eur J Gastroenterol Hepatol 20(9): 917-23.

[125] Otten, C. M., L. Kok, B. J. Witteman, R. Baumgarten, E. Kampman, K. G. Moons and N. J. de Wit (2008). "Diagnostic performance of rapid tests for detection of fecal calprotectin and lactoferrin and their ability to discriminate inflammatory from irritable bowel syndrome." Clin Chem Lab Med 46(9): 1275-80.

[126] Panes, J., M. Guilera, D. Ginard, J. Hinojosa, P. Gonzalez-Carro, V. Gonzalez-Lara, V. Varea, E. Domenech and X. Badia (2007). "Treatment cost of ulcerative colitis is apheresis with Adacolumn cost-effective?" Dig Liver Dis 39(7): 617-25.

[127] Pardi, D. S., G. D'Haens, B. Shen, S. Campbell and P. Gionchetti (2009). "Clinical guidelines for the management of pouchitis." Inflamm Bowel Dis 15(9): 1424-31.

[128] Poullis, A., R. Foster, T. C. Northfield and M. A. Mendall (2002). "Review article: faecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease." Aliment Pharmacol Ther 16(4): 675-81.

[129] Rachmilewitz, D. (1989). "Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial." Bmj 298(6666): 82-6.

[130] Ramasundara, M., S. T. Leach, D. A. Lemberg and A. S. Day (2009). "Defensins and inflammation: the role of defensins in inflammatory bowel disease." J Gastroenterol Hepatol 24(2): 202-8.

[131] Regueiro, M., J. Curtis and S. Plevy (2006). "Infliximab for hospitalized patients with severe ulcerative colitis." J Clin Gastroenterol 40(6): 476-81.

[132] Reinshagen, M. and U. R. Folsch (2004). "[Extraintestinal manifestations in ulcerative colitis]." Z Gastroenterol 42(9): 1024-8.

[133] Rembacken, B. J., H. E. Newbould, S. J. Richards, S. A. Misbah, M. E. Dixon, D. M. Chalmers and A. T. Axon (1998). "Granulocyte apheresis in inflammatory bowel disease: possible mechanisms of effect." Ther Apher 2(2): 93-6.

[134] Ricart, E., M. Esteve, M. Andreu, F. Casellas, D. Monfort, M. Sans, N. Oudovenko, R. Lafuente and J. Panes (2007). "Evaluation of 5 versus 10 granulocyteaphaeresis sessions in steroid-dependent ulcerative colitis: a pilot, prospective, multicenter, randomized study." World J Gastroenterol 13(15): 2193-7.

[135] Rioux, K. (2008). "What is the prognosis of ulcerative colitis?" Inflamm Bowel Dis 14 Suppl 2: S52-3.

[136] Roseth, A. G., E. Aadland and K. Grzyb (2004). "Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease." Scand J Gastroenterol 39(10): 1017-20.

[137] Roseth, A. G., E. Aadland, J. Jahnsen and N. Raknerud (1997). "Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein." Digestion 58(2): 176-80.

[138] Roseth, A. G., M. K. Fagerhol, E. Aadland and H. Schjonsby (1992). "Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study." Scand J Gastroenterol 27(9): 793-8.

[139] Roseth, A. G., P. N. Schmidt and M. K. Fagerhol (1999). "Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease." Scand J Gastroenterol 34(1): 50-4.

[140] Rowan, F. E., N. G. Docherty, J. C. Coffey and P. R. O'Connell (2009). "Sulphate-reducing bacteria and hydrogen sulphide in the aetiology of ulcerative colitis." Br J Surg 96(2): 151-8.

[141] Rutgeerts, P., W. J. Sandborn, B. G. Feagan, W. Reinisch, A. Olson, J. Johanns, S. Travers, D. Rachmilewitz, S. B. Hanauer, G. R. Lichtenstein, W. J. de Villiers, D. Present, B. E. Sands and J. F. Colombel (2005). "Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis." N Engl J Med 353(23): 2462-76.

[142] Ruuska, T., V. Wewer, F. Lindgren, P. Malmborg, M. Lindquist, L. Marthinsen, L. Browaldh, T. Casswall, M. Kalliomaki and J. Gronlund (2009). "Granulocyte-monocyte

adsorptive apheresis in pediatric inflammatory bowel disease: Results, practical issues, safety, and future perspectives." Inflamm Bowel Dis: 1049–1054.

[143] Saitoh, O., K. Kojima, K. Sugi, R. Matsuse, K. Uchida, K. Tabata, K. Nakagawa, M. Kayazawa, I. Hirata and K. Katsu (1999). "Fecal eosinophil granule-derived proteins reflect disease activity in inflammatory bowel disease." Am J Gastroenterol 94(12): 3513-20.

[144] Sakata, Y., R. Iwakiri, S. Amemori, K. Yamaguchi, T. Fujise, H. Otani, R. Shimoda, S. Tsunada, H. Sakata, Y. Ikeda, T. Ando, Y. Nakafusa and K. Fujimoto (2008). "Comparison of the efficacy of granulocyte and monocyte/macrophage adsorptive apheresis and leukocytapheresis in active ulcerative colitis patients: a prospective randomized study." Eur J Gastroenterol Hepatol 20(7): 629-33.

[145] Sakimura, K., T. Omori, E. Iwashita, T. Yoshida, Y. Tsuzuki, K. Fujimori, F. Konishi, Y. Yoshida, H. Anzai, H. Suzuki, S. Sugawara, Y. Takeda, K. Hiraishi, A. R. Saniabadi, T. Ide, S. Miura and S. Ota (2006). "Clinical response is associated with elevated plasma interleukin-1 receptor antagonist during selective granulocyte and monocyte apheresis in patients with ulcerative colitis." Dig Dis Sci 51(9): 1525-31.

[146] Sakuraba, A., S. Motoya, K. Watanabe, M. Nishishita, K. Kanke, T. Matsui, Y. Suzuki, T. Oshima, R. Kunisaki, T. Matsumoto, H. Hanai, K. Fukunaga, N. Yoshimura, T. Chiba, S. Funakoshi, N. Aoyama, A. Andoh, H. Nakase, Y. Mizuta, R. Suzuki, T. Akamatsu, M. Iizuka, T. Ashida and T. Hibi (2009). "An open-label prospective randomized multicenter study shows very rapid remission of ulcerative colitis by intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis as compared with routine weekly treatment." Am J Gastroenterol 104(12): 2990-5.

[147] Sakuraba, A., T. Sato, M. Naganuma, Y. Morohoshi, K. Matsuoka, N. Inoue, H. Takaishi, H. Ogata, Y. Iwao and T. Hibi (2008). "A pilot open-labeled prospective randomized study between weekly and intensive treatment of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for active ulcerative colitis." J Gastroenterol 43(1): 51-6.

[148] Sandborn, W. J. and D. S. Pardi (2004). "Clinical management of pouchitis." Gastroenterology 127(6): 1809-14.

[149] Sandborn, W. J., P. Rutgeerts, B. G. Feagan, W. Reinisch, A. Olson, J. Johanns, J. Lu, K. Horgan, D. Rachmilewitz, S. B. Hanauer, G. R. Lichtenstein, W. J. de Villiers, D. Present, B. E. Sands and J. F. Colombel (2009). "Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab." Gastroenterology 137(4): 1250-60; quiz 1520.

[150] Sandler, R. S. (1998). "The incidence of IBD is higher in the North." Inflamm Bowel Dis 4(2): 175-6.

[151] Sands, B. E., W. J. Sandborn, B. Feagan, R. Lofberg, T. Hibi, T. Wang, L. M. Gustofson, C. J. Wong, M. K. Vandervoort and S. Hanauer (2008). "A randomized, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for active ulcerative colitis." Gastroenterology 135(2): 400-9.

[152] Saniabadi, A. R., H. Hanai, K. Fukunaga, K. Sawada, C. Shima, I. Bjarnason and R. Lofberg (2007). "Therapeutic leukocytapheresis for inflammatory bowel disease." Transfus Apher Sci 37(2): 191-200.

[153] Saniabadi, A. R., H. Hanai, K. Takeuchi, K. Umemura, M. Nakashima, T. Adachi, C. Shima, I. Bjarnason and R. Lofberg (2003). "Adacolumn, an adsorptive carrier based granulocyte and monocyte apheresis device for the treatment of inflammatory and refractory diseases associated with leukocytes." Ther Apher Dial 7(1): 48-59.

[154] Sanmarti, R., S. Marsal, J. Valverde, E. Casado, R. Lafuente, N. Kashiwagi, J. R. Rodriguez-Cros, A. Erra, D. Reina and J. Gratacos (2005). "Adsorptive granulocyte/monocyte apheresis for the treatment of refractory rheumatoid arthritis: an open pilot multicentre trial." Rheumatology (Oxford) 44(9): 1140-4.

[155] Satsangi, J., M. S. Silverberg, S. Vermeire and J. F. Colombel (2006). "The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications." Gut 55(6): 749-53.

[156] Saverymuttu, S. H., M. Camilleri, H. Rees, J. P. Lavender, H. J. Hodgson and V. S. Chadwick (1986). "Indium 111-granulocyte scanning in the assessment of disease extent and disease activity in inflammatory bowel disease. A comparison with colonoscopy, histology, and fecal indium 111-granulocyte excretion." Gastroenterology 90(5 Pt 1): 1121-8.

[157] Schmiegel, W., C. Pox and A. Kroesen (2004). "[Ulcerative colitis. Cancer prevention]." Z Gastroenterol 42(9): 1014-8.

[158] Schoepfer, A. M., M. Trummler, P. Seeholzer, B. Seibold-Schmid and F. Seibold (2008). "Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies." Inflamm Bowel Dis 14(1): 32-9.

[159] Seishima, M., Y. Mizutani, Y. Shibuya, C. Nagasawa and T. Aoki (2007). "Efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for three cases of refractory pyoderma gangrenosum." Ther Apher Dial 11(3): 177-82.

[160] Shimoyama, T., K. Sawada, N. Hiwatashi, T. Sawada, K. Matsueda, A. Munakata, H. Asakura, T. Tanaka, R. Kasukawa, K. Kimura, Y. Suzuki, Y. Nagamachi, T. Muto, H. Nagawa, B. Iizuka, S. Baba, M. Nasu, T. Kataoka, N. Kashiwagi and A. R. Saniabadi (2001). "Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: a multicenter study." J Clin Apher 16(1): 1-9.

[161] Shivananda, S., J. Lennard-Jones, R. Logan, N. Fear, A. Price, L. Carpenter and M. van Blankenstein (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): 690-7.

[162] Siegmund, B., Zeitz M. (2009). "Chronisch entzündliche Darmerkrankung“. Dietel M., Suttorp N., Zeitz M., Harrisons Innere Medizin, 17. Auflage. Berlin, AWB Wissenschaftsverlag: 2327-43.

[163] Sipponen, T., E. Savilahti, P. Karkkainen, K. L. Kolho, H. Nuutinen, U. Turunen and M. Farkkila (2008). "Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease." Inflamm Bowel Dis 14(10): 1392-8.

[164] Solberg, I. C., I. Lygren, M. Cvancarova, J. Jahnsen, N. Stray, J. Sauar, S. Schreiber, B. Moum and M. H. Vatn (2009). "Predictive value of serologic markers in a population-based Norwegian cohort with inflammatory bowel disease." Inflamm Bowel Dis 15(3): 406-14.

[165] Solberg, I. C., I. Lygren, J. Jahnsen, E. Aadland, O. Hoie, M. Cvancarova, T. Bernklev, M. Henriksen, J. Sauar, M. H. Vatn and B. Moum (2009). "Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study)." Scand J Gastroenterol 44(4): 431-40.

[166] Sonnenberg, A., D. J. McCarty and S. J. Jacobsen (1991). "Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States." Gastroenterology 100(1): 143-9.

[167] Spehlmann, M. E., A. Z. Begun, J. Burghardt, P. Lepage, A. Raedler and S. Schreiber (2008). "Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study." Inflamm Bowel Dis 14(7): 968-76.

[168] Stange, E. F. and H. J. Buhr (2004). "[Pouchitis]." Z Gastroenterol 42(9): 1021-4.

[169] Stark, R., H. H. Konig and R. Leidl (2006). "Costs of inflammatory bowel disease in Germany." Pharmacoeconomics 24(8): 797-814.

[170] Stoll, M., B. Corneliussen, C. M. Costello, G. H. Waetzig, B. Mellgard, W. A. Koch, P. Rosenstiel, M. Albrecht, P. J. Croucher, D. Seegert, S. Nikolaus, J. Hampe, T.

Lengauer, S. Pierrou, U. R. Foelsch, C. G. Mathew, M. Lagerstrom-Fermer and S. Schreiber (2004). "Genetic variation in DLG5 is associated with inflammatory bowel disease." Nat Genet 36(5): 476-80.

[171] Stonnington, C. M., S. F. Phillips, L. J. Melton, 3rd and A. R. Zinsmeister (1987). "Chronic ulcerative colitis: incidence and prevalence in a community." Gut 28(4): 402-9.

[172] Stremmel, W., A. Braun, A. Hanemann, R. Ehehalt, F. Autschbach and M. Karner (2010). "Delayed release phosphatidylcholine in chronic-active ulcerative colitis: a randomized, double-blinded, dose finding study." J Clin Gastroenterol 44(5): e101-7.

[173] Stremmel, W., A. Hanemann, R. Ehehalt, M. Karner and A. Braun (2010). "Phosphatidylcholine (lecithin) and the mucus layer: evidence of therapeutic efficacy in ulcerative colitis?" Dig Dis 28(3): 490-6.

[173a] Sutherland, A. D., R. B. Gearry and F. A. Frizelle (2008). "Review of fecal biomarkers in inflammatory bowel disease." Dis Colon Rectum 51(8): 1283-91.

[174] Suzuki, Y., N. Yoshimura, K. Fukuda, K. Shirai, Y. Saito and A. R. Saniabadi (2006). "A retrospective search for predictors of clinical response to selective granulocyte and monocyte apheresis in patients with ulcerative colitis." Dig Dis Sci 51(11): 2031-8.

[175] Suzuki, Y., N. Yoshimura, A. R. Saniabadi and Y. Saito (2004). "Selective granulocyte and monocyte adsorptive apheresis as a first-line treatment for steroid naive patients with active ulcerative colitis: a prospective uncontrolled study." Dig Dis Sci 49(4): 565-71.

[176] Takeda, H., Y. Suzuki, Y. Takeda, S. Nishise, T. Fukui, S. Fujishima, T. Orii, S. Otake, T. Sato, K. Suzuki, Y. Nakamuara and S. Kawata (2008). "A multi center study of granulocyte and monocyte adsorption apheresis therapy for ulcerative colitis-clinical efficacy and production of interleukin-1 receptor antagonist." J Clin Apher 23(3): 105-10.

[177] Takeda, Y., N. Shiobara, A. R. Saniabadi, M. Adachi and K. Hiraishi (2004). "Adhesion dependent release of hepatocyte growth factor and interleukin-1 receptor antagonist from human blood granulocytes and monocytes: evidence for the involvement of plasma IgG, complement C3 and beta2 integrin." Inflamm Res 53(7): 277-83.

[178] Takemoto, K., J. Kato, M. Kuriyama, T. Nawa, M. Kurome, H. Okada, K. Sakaguchi and Y. Shiratori (2007). "Predictive factors of efficacy of leukocytapheresis for steroid-resistant ulcerative colitis patients." Dig Liver Dis 39(5): 422-9.

[179] Takemoto, K., M. Kuriyama, J. Kato, H. Suzuki, S. Ishikawa, S. Hiraoka and K. Yamamoto (2009). "Ratio of platelet reduction is an early predictive factor for the effectiveness of leukocytapheresis for ulcerative colitis patients." Ther Apher Dial 13(1): 6-13.

[180] Tanaka, T., H. Okanobu, S. Yoshimi, E. Murakami, A. Kogame, H. Imagawa, Y. Numata, Y. Kuga, T. Moriya, T. Ohya and G. Kajiyama (2008). "In patients with ulcerative colitis, adsorptive depletion of granulocytes and monocytes impacts mucosal level of neutrophils and clinically is most effective in steroid naive patients." Dig Liver Dis 40(9): 731-6.

[181] Tibble, J., K. Teahon, B. Thjodleifsson, A. Roseth, G. Sigthorsson, S. Bridger, R. Foster, R. Sherwood, M. Fagerhol and I. Bjarnason (2000). "A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease." Gut 47(4): 506-13.

[182] Tibble, J. A., G. Sigthorsson, S. Bridger, M. K. Fagerhol and I. Bjarnason (2000). "Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease." Gastroenterology 119(1): 15-22.

[183] Timmer, A. (2004). "Epidemiologie der CED.“ Hoffmann J. C., Kroesen, A. J., Klump, B. Chronisch entzündliche Darmerkrankung. Stuttgart, Thieme: 8-21.

[184] Timmer, A. and Goebell H. (1999). "Incidence of ulcerative colitis, 1980-1995--a prospective study in an urban population in Germany." Z Gastroenterol 37(11): 1079-84.

[185] Tomiyasu, N., K. Mitsuyama, A. Suzuki, J. Masuda, H. Yamasaki, K. Kuwaki, K. Takaki, S. Kitazaki and M. Sata (2007). "Development of granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in the rat dextran sodium sulfate-induced colitis model." Methods Find Exp Clin Pharmacol 29(4): 265-8.

[186] Ton, H., Brandsnes, S. Dale, J. Holtlund, E. Skuibina, H. Schjonsby and B. Johne (2000). "Improved assay for fecal calprotectin." Clin Chim Acta 292(1-2): 41-54.

[187] Travis, S. P., J. M. Farrant, C. Ricketts, D. J. Nolan, N. M. Mortensen, M. G. Kettlewell and D. P. Jewell (1996). "Predicting outcome in severe ulcerative colitis." Gut 38(6): 905-10.

[188] Tsukada, Y., T. Nakamura, M. Iimura, B. E. Iizuka and N. Hayashi (2002). "Cytokine profile in colonic mucosa of ulcerative colitis correlates with disease activity and response to granulocytapheresis." Am J Gastroenterol 97(11): 2820-8.

[189] Turner, D., S. T. Leach, D. Mack, K. Uusoue, R. McLernon, J. Hyams, N. Leleiko, T. D. Walters, W. Crandall, J. Markowitz, A. R. Otley, A. M. Griffiths and A. S. Day

(2010). "Faecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase and S100A12 in severe ulcerative colitis: a prospective multicentre comparison of predicting outcomes and monitoring response." Gut 59(9): 1207-12.

[190] Turner, D., C. M. Walsh, A. H. Steinhart and A. M. Griffiths (2007). "Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression." Clin Gastroenterol Hepatol 5(1): 103-10.

[191] Van Assche, G., S. Vermeire and P. Rutgeerts (2011). "Management of acute severe ulcerative colitis." Gut 60(1): 130-3.

[192] Van Assche, G., S. Vermeire and P. Rutgeerts (2011). "Mucosal healing and anti TNFs in IBD." Curr Drug Targets 11(2): 227-33.

[193] Van Assche, G., S. Vermeire and P. Rutgeerts (2008). "Treatment of severe steroid refractory ulcerative colitis." World J Gastroenterol 14(36): 5508-11.

[194] Van Rheenen, P. F., E. Van de Vijver and V. Fidler (2010). "Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis." Bmj 341: c3369.

[195] Von Roon, A. C., L. Karamountzos, S. Purkayastha, G. E. Reese, A. W. Darzi, J. P. Teare, P. Paraskeva and P. P. Tekkis (2007). "Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy." Am J Gastroenterol 102(4): 803-13.

[196] Wagner, M., C. G. Peterson, P. Ridefelt, P. Sangfelt and M. Carlson (2008). "Fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease." World J Gastroenterol 14(36): 5584-9; discussion 5588.

[197] Walkiewicz, D., S. L. Werlin, D. Fish, M. Scanlon, P. Hanaway and S. Kugathasan (2008). "Fecal calprotectin is useful in predicting disease relapse in pediatric inflammatory bowel disease." Inflamm Bowel Dis 14(5): 669-73.

[198] Wehkamp, J. and E. F. Stange (2008). "Is there a role for defensins in IBD?" Inflamm Bowel Dis 14 Suppl 2: S85-7.

[199] Winther, K. V., T. Jess, E. Langholz, P. Munkholm and V. Binder (2003). "Survival and cause-specific mortality in ulcerative colitis: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County." Gastroenterology 125(6): 1576-82.

[200] Wright, J. P., J. Froggatt, E. A. O'Keefe, S. Ackerman, S. Watermeyer, J. Louw, G. Adams, A. H. Girdwood, D. G. Burns and I. N. Marks (1986). "The epidemiology of inflammatory bowel disease in Cape Town 1980-1984." S Afr Med J 70(1): 10-5.

[201] Xiang, J. Y., Q. Ouyang, G. D. Li and N. P. Xiao (2008). "Clinical value of fecal calprotectin in determining disease activity of ulcerative colitis." World J Gastroenterol 14(1): 53-7.

[202] Yagi, Y., A. Andoh, A. Ogawa, S. Bamba, T. Tsujikawa, M. Sasaki, K. Mitsuyama and Y. Fujiyama (2007). "Microarray analysis of leukocytapheresis-induced changes in gene expression patterns of peripheral blood mononuclear cells in patients with ulcerative colitis." Ther Apher Dial 11(5): 331-6.

[203] Yamaguchi, T., S. Yoshida, S. Tanaka, Y. Takemura, S. Oka, M. Yoshihara, H. Yamada and K. Chayama (2009). "Predicting the clinical response to cytapheresis in steroid-refractory or -dependent ulcerative colitis using contrast-enhanced ultrasonography." Scand J Gastroenterol 44(7): 831-7.

[204] Yamamoto, T., A. R. Saniabadi, S. Umegae and K. Matsumoto (2006). "Impact of selective leukocytapheresis on mucosal inflammation and ulcerative colitis: cytokine profiles and endoscopic findings." Inflamm Bowel Dis 12(8): 719-26.

[205] Yamamoto, T., S. Umegae, T. Kitagawa, Y. Yasuda, Y. Yamada, D. Takahashi, M. Mukumoto, N. Nishimura, K. Yasue and K. Matsumoto (2004). "Granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in the treatment of active distal ulcerative colitis: a prospective, pilot study." Aliment Pharmacol Ther 20(7): 783-92.

[206] Yamamoto, T., S. Umegae and K. Matsumoto (2006). "Safety and clinical efficacy of granulocyte and monocyte adsorptive apheresis therapy for ulcerative colitis." World J Gastroenterol 12(4): 520-5.

[207] Yamamoto-Furusho, J. K. (2009). "Clinical Epidemiology of Ulcerative Colitis in Mexico: A Single Hospital-based Study in a 20-year Period (1987-2006)." J Clin Gastroenterol: 43(3):221-4.

[208] Yamasaki, H., K. Mitsuyama, J. Masuda, N. Tomiyasu, H. Takedatsu, H. Akashi, S. Matsumoto, H. Takedatsu, K. Kuwaki, O. Tsuruta and M. Sata (2009). "Mechanisms Underlying the Effects of Leukocyte Apheresis with a Fiber Filter in a Rat Model of Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis." Dig Dis Sci 55(3):596-606.

[209] Yang, S. K., E. V. Loftus, Jr. and W. J. Sandborn (2001). "Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia." Inflamm Bowel Dis 7(3): 260-70.

[210] Yang, S. K., S. Yun, J. H. Kim, J. Y. Park, H. Y. Kim, Y. H. Kim, D. K. Chang, J. S. Kim, I. S. Song, J. B. Park, E. R. Park, K. J. Kim, G. Moon and S. H. Yang (2008). "Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study." Inflamm Bowel Dis 14(4): 542-9.

[211] Yokoyama, Y., K. Fukunaga, Y. Fukuda, K. Tozawa, K. Kamikozuru, K. Ohnishi, T. Kusaka, T. Kosaka, N. Hida, Y. Ohda, H. Miwa and T. Matsumoto (2007). "Demonstration of low-regulatory CD25High+CD4+ and high-pro-inflammatory CD28-CD4+ T-Cell subsets in patients with ulcerative colitis: modified by selective granulocyte and monocyte adsorption apheresis." Dig Dis Sci 52(10): 2725-31.

[212] Yun, J., C. T. Xu and B. R. Pan (2009). "Epidemiology and gene markers of ulcerative colitis in the Chinese." World J Gastroenterol 15(7): 788-803.

[213] Zahn, A., U. Hinz, M. Karner, R. Ehehalt and W. Stremmel (2006). "Health-related quality of life correlates with clinical and endoscopic activity indexes but not with demographic features in patients with ulcerative colitis." Inflamm Bowel Dis 12(11): 1058-67.

[214] Zheng, W., P. Rosenstiel, K. Huse, C. Sina, R. Valentonyte, N. Mah, L. Zeitlmann, J. Grosse, N. Ruf, P. Nurnberg, C. M. Costello, C. Onnie, C. Mathew, M. Platzer, S. Schreiber and J. Hampe (2006). "Evaluation of AGR2 and AGR3 as candidate genes for inflammatory bowel disease." Genes Immun 7(1): 11-8.

VII Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.