

**Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität  
der Interferon- $\beta$ -1a Therapie von Patienten mit  
steroidrefraktärer Colitis ulcerosa**

**INAUGURAL – DISSERTATION**

**zur  
Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn**

**Peter Matthias Echterhoff  
aus Essen**

**2007**

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Diplombiochemiker Eugen Musch
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Frank Lammert

Tag der Mündlichen Prüfung: 14- März 2007

Aus der Abteilung für Allgemeine Innere Medizin des Marienhospital Bottrop  
Chefarzt Prof. Dr. med. Diplombiochemiker Eugen Musch

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn  
[http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert.

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>	<b>3</b>
<b>ABKÜRZUNGEN UND FACHAUSDRÜCKE .....</b>	<b>6</b>
<b>DEFINITIONEN.....</b>	<b>8</b>
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>10</b>
<b>1.1 Das Krankheitsbild der Colitis ulcerosa .....</b>	<b>10</b>
1.1.1 Ätiologie.....	10
1.1.2 Pathogenese.....	10
1.1.3 Klinik und Diagnostik .....	11
1.1.4 Histologie.....	12
1.1.5 Immunologie .....	13
1.1.6 Therapie .....	14
<b>1.2 Studienrationale für den Einsatz von Interferon-β-1a bei     steroidrefraktärer Colitis ulcerosa .....</b>	<b>20</b>
<b>1.3 Ziel der Arbeit .....</b>	<b>22</b>
<b>1.4 Eigene Fragestellung.....</b>	<b>23</b>
<b>2 MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>24</b>
<b>2.1 Aufbau der Studie .....</b>	<b>24</b>
<b>2.2 Patientenkollektiv und Therapie .....</b>	<b>25</b>
2.2.1 Patientenkollektiv .....	25
2.2.2 Einschlusskriterien.....	25
2.2.3 Ausschlusskriterien .....	26
2.2.4 Studienmedikation.....	28
2.2.5 Begleitmedikation .....	29
<b>2.3 Datenerhebung .....</b>	<b>29</b>
2.3.1 Daten vor Studienbeginn.....	29
2.3.2 Daten während der Studie .....	32

2.3.3	Daten am Ende der Studie .....	34
2.3.4	Patiententagebuch .....	35
2.3.5	Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	35
2.4	Datenanalyse und Statistikverfahren .....	41
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>42</b>
<b>3.1</b>	<b>Patientencharakteristik und Demographische Daten.....</b>	<b>42</b>
3.1.1	Alters- und Geschlechterverteilung .....	42
3.1.2	Gruppeneigenschaften.....	43
3.1.3	Erkrankungsgrad zu Studienbeginn.....	43
3.1.4	Darstellung des Studienverlaufs.....	45
<b>3.2</b>	<b>Remissions- und Responderaten.....</b>	<b>47</b>
3.2.1	Gruppe A (1 MIU IFN- $\beta$ -1a).....	47
3.2.2	Gruppe B (3 MIU IFN- $\beta$ -1a).....	48
3.2.3	Gruppe C (Placebo).....	48
<b>3.3</b>	<b>Klinischer Aktivitäts Index (CAI) .....</b>	<b>50</b>
3.3.1	Ausgangswerte des CAI .....	50
3.3.2	Verlauf des CAI bis Woche 8.....	51
<b>3.4</b>	<b>Verlauf des Endoskopischen Index (EI).....</b>	<b>55</b>
<b>3.5</b>	<b>Zeit bis zur Response .....</b>	<b>56</b>
<b>3.6</b>	<b>Reduktion der Steroiddosis .....</b>	<b>57</b>
<b>3.7</b>	<b>Rate an Kolektomien.....</b>	<b>57</b>
<b>3.8</b>	<b>Sicherheit in der Anwendung von Interferon-<math>\beta</math>-1a.....</b>	<b>57</b>
3.8.1	Interferon-spezifische Nebenwirkungen.....	58
3.8.2	Sonstige Nebenwirkungen.....	58
3.8.3	Nebenwirkungsprofil Gruppe A.....	60
3.8.4	Nebenwirkungsprofil Gruppe B.....	62
3.8.5	Nebenwirkungsprofil Gruppe C.....	65
<b>3.9</b>	<b>Beurteilung der Lebensqualität .....</b>	<b>68</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>71</b>
<b>4.1</b>	<b>Klinischer Aktivitäts Index und Remissions- / Responderaten .....</b>	<b>73</b>
<b>4.2</b>	<b>Endoskopischer Index.....</b>	<b>75</b>
<b>4.3</b>	<b>Statistische Signifikanz .....</b>	<b>75</b>
<b>4.4</b>	<b>Gruppe C: Hohe Remissions- und Responderaten.....</b>	<b>76</b>

<b>4.5</b>	<b>Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien .....</b>	<b>77</b>
<b>4.6</b>	<b>Unklarer Wirkmechanismus von Interferon-<math>\beta</math> .....</b>	<b>79</b>
<b>4.7</b>	<b>Stellenwert der Lebensqualität .....</b>	<b>79</b>
<b>4.8</b>	<b>Sicherheit in der Anwendung von Interferon-<math>\beta</math>-1a .....</b>	<b>80</b>
<b>4.9</b>	<b>Schlusswort .....</b>	<b>81</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>83</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>85</b>
	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>96</b>

## Abkürzungen und Fachausdrücke

Abb.	= Abbildung
Abk.	= Abkürzung
Allg.	= allgemeine
ALT	= Alanin-Aminotransferase
AST	= Aspartat-Aminotransferase
AP	= Alkalische Phosphatase
BKS	= Blutkörperenkung
BSG	= Blutkörperenkungsgeschwindigkeit
CAI	= Clinical Activity Index (englisch) = Klinischer Aktivitäts Index
Compliance	= Befolgen ärztlicher Anweisungen sowie Mitarbeit durch den Patienten
CRP	= C-reaktives Protein
CU	= Colitis ulcerosa
d	= day (englisch)
gamma-GT	= Gamma-Glutamyl-Transferase
DGVS	= Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
ECCDS	= European Cooperative Crohn's Disease Study (englisch)
EI	= Endoskopischer Index
Fulminanter Schub	= schwerer Schub der Colitis ulcerosa mit systemischer Beteiligung wie Fieber und Anämie
GOT	= Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
GPT	= Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	= Hämoglobin
IBDQ	= Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (englisch)
IFN	= Interferon
IFN- $\beta$ -1a	= Interferon-Beta-1a
IFN- $\alpha$	= Interferon-Alpha

IL	= Interleukin
IPAA	= ileo-pouch-anale Anastomose
i.v.	= intravenös
körperl.	= körperliche
M.	= Morbus
M.Crohn	= Morbus Crohn
max.	= Maximum
MCH	= Mean Corpuscular Hämoglobin (englisch)
MCV	= Mean Corpuscular Volumen (englisch)
mg	= Milligramm
min.	= Minimum
MIU	= Millionen International Unit (englisch)
MS	= Multiple Sklerose
Pat.	= Patient
PSC	= Primär sklerosierende Cholangitis
S.	= Seite
s.	= siehe
s.c.	= subcutan
sog.	= sogenannt
Stabwn.	= Standardabweichung
Tab.	= Tabelle
TNF $\alpha$	= Tumor Nekrose Faktor $\alpha$
Toxisches Megakolon	= schwere, zum Teil lebensbedrohliche Komplikation mit einem Kolondurchmesser > 6 cm
vgl.	= vergleiche

## **Definitionen**

### **Medikamentöse Therapierefraktärität**

Bei der Behandlung der Colitis ulcerosa spricht man von medikamentös therapierefraktär, wenn

- es unter der Therapie zu einer Verschlechterung der klinischen Symptomatik im Vergleich zur Ausgangssituation kommt.
- unter der Standardmedikation im Zeitraum bis zu 8 Wochen keine klinische Remission erreicht werden konnte.

### **Chronisch aktiver Verlauf**

Von einem chronisch aktiven Verlauf der Colitis ulcerosa spricht man, wenn ein akuter Schub durch die Medikation gebessert wird, aber keine vollständige oder dauerhafte Remission erreicht wurde.

### **Steroidrefraktärität**

Kommt es im Rahmen der Cortikosteroidgabe in oraler oder i.v.-Form nicht zu einer klinischen Remission, so spricht man von einem steroidrefraktärem Verlauf.

### **Komplette Remission**

Abnahme des Klinischen Aktivitäts Index (CAI) nach Rachmilewitz [81] auf einen Wert von  $\leq 4$  Punkten.



## **Response**

Eine Response ist gegeben, wenn es zu einer Abnahme des CAI von  $\geq 6$  Punkten nach 8 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert gekommen ist und somit ein Ansprechen der Therapie gegeben ist.

## **Klinische Remission**

Kommt es unter der Therapie zu einem Verschwinden der initialen Krankheitssymptome unter heranziehen klinischer Parameter (Hb, Leukozytenzahl, BKS, CRP) definiert man dies als Klinische Remission.

# **1. Einleitung**

## **1.1 Das Krankheitsbild der Colitis ulcerosa**

### **1.1.1 Ätiologie**

Bei der Colitis ulcerosa (CU) handelt es sich um eine chronische, in Schüben verlaufende Darmerkrankung letztlich unklarer Ätiologie [4]. Diskutiert werden verschiedenste Auslösefaktoren dieser Erkrankung, z.B. eine genetische Disposition bei familiärer Häufung, wobei es sich hierbei vermutlich um ein multifaktorielles Geschehen handelt, aber auch die Hypothese, es handle sich um eine autoimmunologische, infektiöse oder virale Genese.

Nicht zuletzt kommen auch psychomotorische Faktoren zum Tragen, die das Entstehen dieser Erkrankung fördern [40,80,115]. Die Inzidenz der Colitis ulcerosa liegt bei ca. 3 - 4/100.000/Jahr bei einer Prävalenz von etwa 1/1000 [15,109] mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, wobei der weibliche Anteil der Patienten mit 1,5 gegenüber 1 bei den männlichen erhöht ist.

### **1.1.2 Pathogenese**

Ihren Ausgangspunkt nimmt diese Erkrankung meist im distalen Rektum und breitet sich dann nach proximal ins Kolon aus, wobei das Rektum immer befallen ist. In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zur prozentualen Verteilung, welche Darmabschnitte besonders häufig betroffen sind. Nimmt man die vorliegenden Angaben, so ergibt sich für den ausschließlichen Befall des Rektosigmoid ein Auftreten in ca. 50 % der Fälle, eine zusätzliche Ausdehnung auf die linke Kolonseite in ca. 25 % und eine Pankolitis in ca. 25 % der Fälle [31].

### 1.1.3 Klinik und Diagnostik

Klinisch finden sich folgende Symptome: blutig-schleimige Durchfälle, wobei bis zu 30 Stühle pro Tag und mehr möglich sind, meist begleitet von Abdominalschmerzen in Form von Bauchkrämpfen (Tenesmen), perianalen Blutabgängen ohne Stuhl und malabsorptionsbedingter Gewichtsabnahme. Seltener finden sich extraintestinale Manifestationen der Colitis in Form von Augenbeteiligung mit Episkleritis und Uveitis, Gelenkschmerzen als Ausdruck einer Arthritis oder ankylisierenden Spondylitis, Erythema nodosum oder Pyoderma gangraenosum bei Hautbeteiligung, sowie eine Vergesellschaftung mit der primär sklerosierenden Cholangitis [31].

Als weitere Symptome sind Fieber, Blutungsanämie und depressive Verstimmungen zu nennen.

Zu der schwersten Manifestationsform gehört das toxische Megakolon, welches zunächst durch starken Durchfall geprägt ist, welcher im weiteren Verlauf sistieren kann, gefolgt von einem toxisch-septischen Krankheitsbild mit Fieber, Schüttelfrost, Tachykardie, Meteorismus und Peritonitis mit einer Letalität von ca. 30 %. [31,81].

Bei der klinischen Labordiagnostik gibt es keine speziellen Marker oder Laborparameterkonstellationen, die für die Diagnose der Colitis ulcerosa spezifisch sind.

Sowohl in der initialen laborchemischen Diagnostik als auch im Verlauf wird die Bestimmung von CRP, der Blutkörperkenkung (BKS) und des Blutbildes empfohlen [81].

Bei Bestimmung dieser Werte steht die Entzündungsaktivität im Vordergrund, hier in Form des CRP und der BKS. Die Bestimmung des Blutbildes dient einer weiteren Aktivitätseinschätzung, insbesondere der Hämatokrit, und kann darüber hinaus Hinweise auf infektiöse Komplikationen, z.B. Leukozytose und Mangelerscheinungen (MCV, MCH) geben [8].

Zusätzlich zu diesen Laborparametern ist es als sinnvoll zu betrachten, die gamma-GT ( $\gamma$ -GT) und die Alkalische Phosphatase (AP) zu bestimmen, um eine mögliche Beteiligung der Gallengänge in Form einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) zu erkennen.

Ein weiterer unerlässlicher Hauptbestandteil der Diagnostik der Colitis ulcerosa ist endoskopische Untersuchung des Darms in Form einer kompletten Ileokoloskopie mit Stufenbiopsien in mindestens fünf Kolonabschnitten einschließlich des Rektums. Ziel ist es, in makroskopisch häufig unauffälligen Darmabschnitten, aus den gewonnenen Biopsien histologisch eine entzündliche Veränderung des Darmgewebes nachzuweisen [25,30,56,77,82].

Eine mikrobiologische Stuhluntersuchung ist ebenfalls nötig, um gerade in der Initialphase der Erkrankung als auch bei akuten Schüben eine mögliche infektiöse Ursache, z.B. in Form einer Erkrankung mit *Clostridium difficile*, auszuschließen.

Da sich das Spektrum pathogener und fakultativ pathogener Keime nicht vom dem der Normalbevölkerung unterscheidet, muss eine kritische Bewertung der vorgefundenen Befunde erfolgen [44,87].

Weitere Untersuchungsverfahren wie die Ösophagogastroduodenographie, der Dünndarmdoppelkontrasteinlauf, die abdominelle Sonographie und der Kolonkontrasteinlauf finden in der Klinik Anwendung, ohne hier näher auf sie eingehen zu wollen.

#### **1.1.4 Histologie**

Wie bereits oben erwähnt, wird der Endoskopie und der damit verbundenen Stufenbiopsie ein großer Stellenwert in der CU Diagnostik eingeräumt. Es ist möglich, anhand von histopathologischen Befunden in Mucosabiopsien die Diagnose Colitis ulcerosa zuverlässig zu stellen. Nimmt man nur Einzelbiopsien aus dem Rektum kann die Diagnose mit einer Treffsicherheit von rund 70 % gestellt werden [2,14,26,62,94,98]. Eine deutlich höhere Aussagekraft mit einer Spezifität und Sensitivität von ca. 90% ergibt sich, wenn man Stufenbiopsien entnimmt. Hier können zusätzlich Aussagen bezüglich der Verteilung der Läsionen getroffen werden, Stichworte hier sind kontinuierliche und diskontinuierliche Ausdehnung [100].

Folgende histopathologische Charakteristika sind für die bioptische Diagnostik hervorzuheben [100]:

- Störung der Kryptenarchitektur
- Kryptenatrophie
- Plasmocytose im basalen Schleimhautstroma
- Paneth-Zell-Metaplasie jenseits der rechten Kolonflexur
- Muzinverlust im Randbereich von Ulcerationen
- Kontinuierliche und diffuse (transmukosale) Infiltrationen der Mukosa durch Lymphozyten und Plasmazellen

- Kontinuierliche Verteilung der Kryptenatrophie oder Störung der Kryptenarchitektur
- Kontinuierliche Verteilung der Schleimhautreduktion (bei aktiver Colitis)

### 1.1.5 Immunologie

Wie bereits oben angesprochen, ist die Ätiologie der Colitis ulcerosa weitgehend unbekannt. Überwiegende Einstimmigkeit herrscht in der Literatur jedoch bezüglich der Pathogenese dieser Erkrankung. Wie sich gezeigt hat, spielt die chronisch Entzündung der Darmmukosa, unter Beteiligung von Mediatoren des Immunsystems, eine maßgebliche Rolle bei diesem Krankheitsbild [24,31]. Auf Grund initialer, noch nicht genauer spezifizierter Ereignisse kommt es vermutlich zu einer überschießenden Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen und / oder zu einer verminderten Down-Regulation der Zytokinproduktion, des weiteren vermutet man einen negativen Effekt durch das Überwiegen der T-Helfer-Zellen vom Typ TH2 [24,89]. Eine weitere wichtige Rolle spielen die Immunmediatoren in Form der Interferone. Es gibt zunehmende Beweise dafür, dass Interferon- $\alpha$  einen antiinflammatorischen Effekt aufweist [34,108], indem es die Synthese unterschiedlicher Zytokine beeinflusst, und zwar durch Modulation und Down-Regulation von TH2 Zytokinen, vergleichbar dem Interleukin-5 (IL-5) und Interleukin-13 (IL-13), welche im Krankheitsbild der Colitis nachweislich vermindert sind [27,39,53,91]. Ein weiterer proinflammatorischer Effekt scheint die gestörte Produktion von Interleukin-1 Rezeptorantagonisten (IL-1ra) zu sein, die zu einer weiteren Imbalance zwischen pro- und antiinflammatorischen Mediatoren führt. Ursächlich für diese gestörte Produktion wird ein Gendefekt angesehen [3,67].

Bei der Therapie der Colitis ulcerosa beruht das Behandlungskonzept auf einer ungezielten Hemmung der Entzündungsreaktion mit der Absicht, das oben beschriebene Ungleichgewicht zwischen der pro- und antiinflammatorischer Immunreaktion, vermittelt über Zytokine, wieder auszugleichen. Dieser positive therapeutische Effekt zeigt sich sowohl bei der Colitis ulcerosa [21] als auch bei der Behandlung des Morbus Crohn [101].

## **1.1.6 Therapie**

### **1.1.6.1 Medikamentöse Therapie**

Die Therapie der Colitis ulcerosa besteht grundsätzlich aus zwei Behandlungsansätzen, zum einen in Form einer medikamentösen Therapie, zum anderen in Form von chirurgischer Intervention bzw. chirurgischem Handlungsbedarf. Die Art und Vorgehensweise der Behandlung beruht dabei auf den Therapievorschlägen der Konsensuskonferenz der DGVS aus dem Jahre 2000. Hier wurde vereinbart, dass sich die Therapie nach dem Schweregrad und der Lokalisation bzw. Ausdehnung der Colitis richtet. Die zur Zeit eingesetzte medikamentöse Therapie umfasst das Sulfasalazin und die 5-Aminosalicylsäure (5-ASA), Mesalazin in oraler und topischer Applikationsform sowie Budenosid und Prednison bzw. Prednison aus der Gruppe der Glukokortikosteroide, welche ebenfalls oral und / oder topisch zum Einsatz kommen. Dabei werden die einzelnen Medikamentengruppen sowohl alleine als auch in Kombination verordnet, abhängig von Schweregrad, Aktivität und Ausdehnung der Colitis. Der Angriffspunkt der o.g. Medikamentengruppen ist die unspezifische Hemmung der Entzündungsreaktion in der Mucosa, die sich im Einzelnen wie folgt aufgliedert:

#### **a) Glukokortikosteroide**

- Hemmung der Prostaglandin- und Leukotriensynthese durch Reduktion der Phospholipase-A2-Aktivität mittels Lipocortin
- Suppression der Lymphozytenzahl- und aktivität
- Hemmung der Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen
- Inhibition der Makrophagen- und Mastzellaktivität
- Hemmung der Migration und Aktivität von Granulozyten
- Verminderung der Gefäßpermeabilität

## **b) Aminosalizylate**

- Hemmung der Produktion von Prostaglandinen und Leukotrienen
- Reduktion der Interleukin-1-Produktion
- Hemmung der Immunglobulinsynthese
- Bindung von freien Sauerstoffradikalen („Scavenger“)
- Hemmung der Funktion neutrophiler Granulozyten

Dieses Therapiekonzept war und ist Thema vieler klinischer Studien im In- und Ausland und findet sich auch in den Leitlinien der DGVS zur Behandlung der Colitis ulcerosa wieder [16,17,69,96].

Ein Ansprechen auf diese Therapieform im Sinne einer Remission findet sich bei 60-90 % der Patienten [55,58,99]. Bei den übrigen 10-40 % der Patienten mit einer steroidrefraktären Colitis kommen in Form von Immunsuppressiva weitere Medikamente zum Einsatz.

Die derzeitigen Therapiemöglichkeiten umfassen das Cyclosporin A (Sandimmun®), die Nachfolgesubstanz Tacrolimus (Prograf®), Methotrexat, Azathioprin und 6-Mercaptopurin. Hierbei ist festzuhalten, dass die Effektivität von intravenösem Cyclosporin A in einer kontrollierten [63] und mehreren nicht-kontrollierten Studien gesichert ist. Der initiale Therapieerfolg im Sinne einer Remission lag hier bei 63-91 % [10,12,95,114].

Der Behandlungserfolg für Tacrolimus als i.v. Gabe wurde bisher nur in einer unkontrollierten Studie von Fellermann K, Ludwig D, Stahl M et al. 1998 nachgewiesen [22].

Weiterhin gesichert ist der positive Effekt von Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin an Hand mehrere kontrollierter als auch unkontrollierter Studien, so dass sich diese Therapieoption mittlerweile etabliert hat [38,52,54,84]. So konnte z.B. in der Studie von

Fernandez-Banares F, Bertran X, Esteve CM et al. aus dem Jahre 1996 eine Kolektomie bei 80 % der Patienten vermieden werden, die eine Kombinationstherapie aus Azathioprin und Steroiden erhalten haben [23].

Eine Übersicht über die möglichen Nebenwirkungen der verschiedenen zum Einsatz kommenden Medikamente finden sich in Tabelle 1.

Glucokortikoide	5-Aminosalizylate	Sulfasalazin
Cushing	Myokarditis	Myokarditis
Osteoporose	Pankreatitis	Pankreatitis
Hypertonie	Alveolitis	Alveolitis
Infektionen	Interstitielle Nephritis	Interstitielle Nephritis
Wachstumshemmung	Perikarditis, Pleuritis	Perikarditis, Pleuritis
Diabetes mellitus	Alopezie	Alopezie
Akne	Diarrhoe	Diarrhoe
Hypogonadismus	Exanthem	Exanthem
Myopathie	Blutbildveränderungen	Blutbildveränderungen
Knochennekrosen	Erhöhte Leberwerte	Erhöhte Leberwerte
Ekchymosen		Hämolytische Anämie
Katarakt, Glaukom		Bauchschmerzen, Erbrechen
Psychose, Euphorie		Kopfschmerzen
		Folsäuremangel
		Azoospermie

Azathioprin	Methotrexat	Cyclosporin A
Leukopenie	Leukopenie	Niereninsuffizienz
Agranulozytose	Leberfibrose	Krampfanfall
Pankreatitis		Infektion
Übelkeit, Erbrechen		Tremor
Infektion		Parästhesien
Hepatitis		Hirsutismus
Arthralgien		Gingivahyperplasie
Exanthem		Lymphom
Lymphom		

**Tab. 1: Medikamente in der Behandlung der Colitis ulcerosa und deren mögliche Nebenwirkungen**



Eine unterschiedliche Datenlage findet sich bei der Therapie mit Methotrexat, die es nicht erlaubt, eine generelle Empfehlung auszusprechen, da sich die unterschiedlichen Studien mit verschieden hohen Dosen im Rahmen der Therapie beschäftigen [59,60].

In den letzten Jahren rückten zunehmend neue Therapieansätze in den Fokus der medizinischen Öffentlichkeit, wie z.B. die Gabe von Heparin [28], Interferon- $\alpha$  [97], anti-TNF Antikörper (Infliximab) [21], Nikotin [103] oder aber auch die Gabe von Antibiotika, z.B. Ciprofloxacin [111].

Den letztgenannten Behandlungsansätzen ist gemeinsam, dass die bis dato vorliegenden Studienergebnisse entweder uneinheitlich sind, keinen eindeutigen Therapieeffekt aufweisen oder bisher nur einzelne Studien zu dem entsprechendem Thema vorliegen und Vergleiche fehlen.

Es bleibt also abzuwarten, welche Möglichkeit der Behandlung sich auf Grund fundierter Daten etablieren und durchsetzen wird.

### **1.1.6.2 Chirurgische Therapie**

#### **a) Operationsindikationen**

Die Entscheidung, ob eine chirurgische Intervention statt finden muss bzw. kann, ist in erster Linie von einer engen interdisziplinären Zusammenarbeit und Absprache zwischen den Abteilungen der Inneren Medizin und der Chirurgie abhängig und verlangt eine enge Kooperation dieser beiden beteiligten Fachrichtungen. Grundsätzlich kann man die Indikation für eine chirurgische Eingriff in drei Gruppen einteilen:

- **Elektive Eingriffe**
- **Dringliche Eingriffe**
- **Notfalleingriffe**

## **Elektive Eingriffe**

Eine relative Indikation zur elektiven Operation ist gegeben, wenn Laufzeit, Ausdehnung und Aktivität der Erkrankung, sowie die aktuelle Lebensqualität und die zu erwartende Lebensqualität zusammen mit dem Wunsch des Patienten eine mögliche Alternative zur medikamentösen Therapie darstellen [9,11,32,47]. Dies ist insbesondere dann gegeben, wenn es sich um einen chronisch aktiven Verlauf der CU handelt, der trotz intensiver medikamentöser Behandlung zu einer Persistenz der klinischen Symptomatik führt [30].

Hier ist neben der Option der Kolektomie lediglich die Langzeitgabe von Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin etabliert, wobei eine Therapiedauer von mindestens drei Jahren erforderlich scheint [38,52,54,78]. Hierbei stellen allerdings die Medikamentennebenwirkungen einen limitierenden Faktor dar, so dass auch in diesen Fällen eine Operationsindikation gegeben sein kann.

Eine absolute Indikation zur elektiven Kolektomie liegt vor, wenn der sichere Nachweis eines kolorektalen Karzinoms und / oder Dysplasie vorliegt, sowie bei einer verdächtigen Stenose, deren Dignität nicht sicher zu beurteilen ist [7,13,42,61].

Des Weiteren muss bei Kindern und Jugendlichen, bei denen es zu Wachstumsstörungen kommt, über eine Operationsindikation nachgedacht werden [20,68,72].

## **Dringliche Eingriffe**

Eine chirurgische Intervention in Form einer dringlichen Operation findet bei den drei folgenden Krankheitssituationen statt, denen eine therapierefraktäre Ausgangslage gemein ist: der auf Medikamente nicht ansprechende fulminante Schub [7,36,47], das konservativ nicht beherrschbare toxische Megakolon [1,7] und die nicht stillbare Blutung [7,76].

## Notfalleingriffe

Kommt es im Rahmen der toxischen Verlaufsform der Colitis ulcerosa zur freien oder gedeckten Perforation ist ein Notfalleingriff absolut notwendig, da die Mortalitätsraten trotz einer chirurgischen Intervention bei 20 % liegen [7,36,41,47]. Die zweite absolute Notfallindikation zur Operation stellen lebensbedrohliche Blutungen da, die ohne einen operativen Eingriff letal enden würden [7,76,83].

Eine Übersicht der einzelnen Operationsindikationen findet sich in Tabelle 2.

Elektive Eingriffe	Dringliche Eingriffe	Notfalleingriffe
a) Kolorektales Karzinom	a) Therapierefraktärer Fulminanter Schub	a) Freie oder gedeckte Perforation
b) Dysplasienachweis	b) Toxische Megakolon	b) Vital bedrohliche Blutung
c) Chronisch aktive Colitis	c) Blutung	
d) Patientenwunsch		
e) Wachstumsstörungen bei Kindern und Jugendlichen		
f) Stenose		

**Tab. 2: Übersicht zur Dringlichkeit und den Indikationen einer operativen Intervention bei Colitis ulcerosa**

### c) Operationsverfahren

Die Art des zur Anwendung kommenden Operationsverfahrens muss bei jedem Patienten individuell gewählt werden und richtet sich neben dem Ausdehnungs- und / oder Aktivitätsgrad der Colitis auch nach Zusatzkriterien, wie z.B. dem Alter des Patienten, möglichem rektalen Tumorbefall, Adenomnachweis unklarer Dignität, Steroiddosis oder aber auch

Inkontinenzbeschwerden. Als Standardverfahren kommt die restaurative Proktokolektomie mit ileo-pouch-analer Anastomose (IPAA) zum Einsatz, wobei die IPA Anastomose als sog. J-Pouch ohne blinden Schenkel erfolgt [7,46,92,113].

Die Anlage eines doppelläufigen Ileostomas (sog. loop-ileostoma) erfolgt meist zeitlich begrenzt oder in Form eines definitiven Stomas. Im Einzelfall, meist bei jugendlichen Patienten, kann auf die Anlage auch ganz verzichtet werden [33,70,90,110].

Ein Abweichen vom Standardverfahren kann dann notwendig werden, wenn o.g. Kriterien zum Tragen kommen. Als Operationsalternativen stehen u.a. die Kolektomie mit Rektumstumpfverschluß, Segment- oder Teilresektionen oder Kolektomien mit Ileorektostomie zur Verfügung [13,45,65,75].

## **1.2. Studienrationale für den Einsatz von Interferon- $\beta$ -1a bei steroidrefraktärer Colitis ulcerosa**

Die Entscheidung, Interferon- $\beta$ -1a (IFN- $\beta$ -1a), welches den gleichen Aminosäuresrest wie menschliches Interferon- $\beta$  besitzt, in dieser Versuchsreihe als Studienmedikation einzusetzen, beruht auf verschiedenen Gründen. Der antivirale, antiproliferative und immunmodulatorische Effekt der Interferone wurde bereits in vielen Studien beschrieben bzw. charakterisiert [85,107]. So beschreibt Ransohoff in seiner Arbeit von 1998, dass der biologische Effekt der Interferone auf Interferon-induzierten Proteinen beruht, indem diese, nach Bindung an Rezeptoren auf der Zelloberfläche zu einer Translokation zytoplasmischer Transkriptionsfaktoren führen, über die eine erhöhte oder verminderte Genexpression hervorgerufen wird [80].

Es liegt eine Vielzahl experimenteller und therapeutischer Versuchsreihen mit Interferon Beta beim Krankheitsbild der Multiplen Sklerose (MS) vor, einer ebenfalls über einen Autoimmunprozess erklärten Erkrankung, für die IFN- $\beta$  in der Remissionserhaltung und Prävention neuer Krankheitsschübe therapeutisch zugelassen und breit eingesetzt wird.

Es wurde eine Reihe wahrscheinlicher Wirkungsmechanismen umfangreichen experimentellen in vitro Daten in den Vordergrund gestellt, mit denen die Wirkung des Interferon Beta bei der Behandlung der Multiplen Sklerose erklärt wird. Hierbei kommt besonders der Up-Regulation anti-entzündlicher Zytokinaktivitäten eine besondere Bedeutung zu [5,6,64,86,93].

Diese Therapieeffekte konnten entsprechend auf die Behandlung der Colitis ulcerosa übertragen werden.

Ein wesentlicher Grund, den Interferontyp Beta für den experimentellen Therapieeinsatz im Rahmen der vorgelegten Studie auszuwählen, beruht auf experimentellen Daten, die aufzeigen, dass IFN- $\beta$  im Gegensatz zum Interferon Typ Alpha nicht mit dem Arachidonsäure- und Leukotrien B<sub>4</sub> Stoffwechsel interferiert [43,49], so dass eine Aktivierung chemischer Entzündungsmediatoren ausgeschlossen werden kann.

Während bisherige Anwendungsreihen und Studien, in denen Interferon bei chronischen entzündlichen Darmerkrankungen, wie der Colitis ulcerosa oder dem M. Crohn, eingesetzt wurde, kontroverse Ergebnisse zeigten [18,29,97,112,116], haben neuerliche Veröffentlichungen vielversprechende Ansätze und Erfolgsraten bei der Colitis ulcerosa sowohl mit Interferon- $\alpha$  wie mit Interferon- $\beta$  aufgezeigt [106,71], die zeigen, dass sowohl IFN- $\alpha$  als auch IFN- $\beta$  eine Therapieoption bei der Behandlung der Colitis ulcerosa darstellen kann.

Diese vielversprechenden Resultate veranlassten uns, diese randomisierte, placebo-kontrollierte Studie mit Interferon- $\beta$ -1a bei der steroidrefraktären Colitis ulcerosa durchzuführen. Ein wesentlicher Grund, weswegen wir IFN- $\beta$  den Vorzug vor dem IFN- $\alpha$  gaben, lag in experimentellen Daten begründet, die belegen, dass, wie oben bereits erwähnt, Interferon- $\beta$  im Gegensatz zu Interferon- $\alpha$  nicht zu Interaktionen mit dem Arachidonsäure- und Leukotrien B<sub>4</sub> Stoffwechsel führt [43,49].

### 1.3 Ziel der Arbeit

Bei Betrachtung der bisherigen medikamentösen Therapiemöglichkeiten zur Behandlung der Colitis ulcerosa stellt man fest, dass auf Grund der unklaren Ätiologie und der bis heute nicht eindeutig gesicherten Pathogenese eine gezielte Behandlung dieser Erkrankung (noch) nicht möglich ist. Die zur Anwendung kommenden Strategien richten sich „nur“ gegen eine doch relativ unspezifische Hemmung der mukosalen Entzündungsreaktion des Kolons und der an ihr beteiligten spezifischen und unspezifischen Mediatoren des Immun- und Abwehrsystems des Körpers. Der bis dato einzige Weg, die CU „zu heilen“ - wenn man davon überhaupt sprechen kann -, besteht in der chirurgischen Intervention in Form der partiellen Kolektomie und totalen Proktohemikolektomie, die jedoch auf Grund der verstümmelnden Folgen bei den meist doch noch jungen Patienten mit schweren psychischen Folgen einerseits aber auch bekannten operativen und postoperativen Risiken und Komplikationen belastet sind.

Mit der konventionellen medikamentösen Therapie bestehend aus Sulfasalazin, 5-Aminosalizylsäure und Glucokortikoiden kann eine Erfolgsrate im Sinne einer Remission von cirka 60-90 % erzielt werden. Bei den verbleibenden 10-40 % der Patienten, die als therapierefraktär zu bezeichnen sind, kommen mit Cyclosporin A bzw. Tacrolimus und Azathioprin sowie Methotrexat zusätzlich Immunsuppressiva zum Einsatz. Kurzfristig profitieren etwa 60-80 % der Patienten von dieser zusätzlichen Therapie, bei ca. 40 % kann sogar langfristig eine Kolektomie vermieden werden [23], dennoch sind die Möglichkeiten der immunsuppressiven Behandlung auf Grund ihrer unerwünschten Nebenwirkungen begrenzt. Eine Übersicht der Nebenwirkungen der wichtigsten und zur Zeit gebräuchlichen Therapeutika finden sich in Tabelle 1 im Kapitel 1.1.6.1, in der die medikamentöse Therapie der CU beschrieben wird.

Basierend auf den o.g. limitierten Therapieformen und gestützt durch die Erkenntnisse zur möglichen Alternative in Form von Interferon- $\alpha$  (vgl. die Resultate von Tilg et al. [106]) und Interferon- $\beta$  (vgl. die Studien zur Behandlung der MS und unsere eigenen Ergebnisse), entschlossen wir uns, eine placebo-kontrollierte, randomisierte Studie mit subcutan verabreichtem Interferon- $\beta$ -1a zur Behandlung der steroidrefraktären Colitis ulcerosa durchzuführen und die Sicherheit sowie Effektivität dieser möglichen neuen Behandlungsform zu untersuchen.

## 1.4 Eigene Fragestellung

Die Auswertung der in dieser Arbeit erhobenen Daten soll die Beantwortung der folgenden Fragen ermöglichen:

- Wie waren die Responseraten der einzelnen Behandlungsgruppen unter der Therapie mit Interferon- $\beta$ -1a nach der 4. und 8. Woche im Vergleich zur Placebo Gruppe?
- Wie sind die Ergebnisse im Vergleich zu in anderen durchgeführten Studien zu bewerten?
- Wie hoch war der Anteil an Patienten nach der 4. bzw. 8. Woche mit einer Kompletten Remission?
- Wie sicher war die Anwendung von Interferon- $\beta$ -1a?  
Wie äußerten sich mögliche Nebenwirkungen in Qualität und Quantität?
- Welchen möglichen Stellenwert hat eine Therapie mit Interferon- $\beta$ -1a bei der Behandlung der steroidrefraktären Colitis ulcerosa?
- Wie beurteilten die Patienten Ihre Lebensqualität unter der Studienmedikation?  
Welche Unterschiede gab es in den einzelnen Gruppen?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Aufbau der Studie**

Bei der durchgeführten Untersuchungsreihe handelt es sich um eine europäische, doppel-blinde, placebo-kontrollierte Multicenterstudie an drei parallelen Behandlungsgruppen mit steroidrefraktärer Colitis ulcerosa. Die Studiendauer war auf 8 Wochen festgelegt, die Patienten wurden an den Tagen 1,3,5 und jeweils einmal wöchentlich in den darauf folgenden 8 Wochen, also bis zum Ende der Behandlungsreihe vom jeweiligen Untersucher des beteiligten Studienzentrums untersucht. Der Screeningzeitpunkt dieser Studie war die Woche 0, die Therapiephase schloss sich mit den Wochen 1 bis 8 an, wobei die achte Woche den Endpunkt darstellt. Der Verlauf der Studie wurde von einem ständigen Komitee der behandelnden Ärzte überwacht, die Ergebnisse blieben während des gesamten Untersuchungszeitraumes verblindet. Das Komitee überprüfte lediglich die prospektiv geplanten Zwischenergebnisse auf ihre Sicherheit und Effektivität, nachdem die Hälfte der Patienten in der Studienliste eingetragen waren. Das Datenmanagement und die statistischen Analysen wurden von einem externen, nicht an der Studie beteiligtem Institut durchgeführt (BZT GmbH München; nQuery Advisor™, von J.D. Elashoff).

Die Studie wurde vom zuständigen Ethikkomitee der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und der Ärztekammer Westfalen-Lippe genehmigt, ebenso bei den zuständigen Ärztekammern der beteiligten Studienzentren. Des Weiteren wurde diese Studie in Übereinstimmung mit der 2.ten Helsinki Deklaration und später ergänzten Zusatzartikeln durchgeführt.



## **2.2. Patientenkollektiv und Therapie**

### **2.2.1 Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv wurde von den jeweils zuständigen Untersuchern der beteiligten Studienzentren evaluiert und, nach strenger Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien gemäß dem Studienprotokoll, der Studienleitung mitgeteilt. Die ausgewählten Patienten wurden anhand einer zentralen Randomisierungstabelle entweder der Placebo-Gruppe (Gruppe C) oder einer der Medikamenten-Gruppen mit 3 MIU Interferon- $\beta$ -1a (Gruppe B) bzw. mit 1 MIU IFN- $\beta$ -1a (Gruppe A) zugeordnet. Der Zugang zum Verteilerschlüssel war gemäß Studienprotokoll streng begrenzt.

### **2.2.2 Einschlusskriterien**

Die zur Studie zugelassenen Patienten mussten die folgenden Einschlusskriterien erfüllen:

- Klinisch aktives Erkrankungsstadium (täglich Blut im Stuhl)
- Histologisch und / oder endoskopisch gesicherte Diagnose der CU
- Abstand der Ausdehnung vom Anus  $> 15$  cm
- Rektosigmoidoskopisch gesicherte akute Läsionen der Mucosa
- Klinischer Aktivitäts Index (CAI)  $> 8$  Punkte
- Steroidrefraktäre Behandlungssituation (Erläuterung siehe Text)

Eine steroidrefraktäre Behandlungssituation war gegeben, wenn der CAI während einer vierwöchigen Therapiephase vor der Studie mit 5-Aminosalicylsäure  $\geq 3$  g/d oral plus der optional topischen Gabe und einer Prednisolonäquivalentdosis von 60 mg/d eine Abnahme des CAI von weniger als 5 Punkte ergab und nicht unter das Limit von 8 Punkten sank.

Sowohl die Dosis als auch die Applikationsart der bisherigen Therapie blieb von Beginn der Studie an gleich und wurde beibehalten. Eine Reduktion der Steroiddosis war gemäß den Empfehlungen der ECCDS erst erlaubt, wenn der CAI des Patienten unter die Grenze von  $\leq 4$  Punkten fiel.

Alle Patienten waren zu Beginn der Studie mindestens 18 Jahre alt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie.

### **2.2.3 Ausschlusskriterien**

Folgende Ausschlusskriterien kamen zur Anwendung:

#### **2.2.3.1 Allgemeine Ausschlusskriterien**

- Teilnahme an einer klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage
- Teilnahme an dieser Studie zu einem früheren Zeitpunkt
- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung
- Frauen im gebärfähigem Alter ohne ausreichende Kontrazeption
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, Epilepsie, Suizidgefahr
- Alkohol- / Drogen- / Medikamentensucht bzw. -abusus
- Bluttransfusionen in den letzten 14 Tagen vor Beginn der IFN Medikation
- Fulminante Colitis, die mit Cyclosporin A behandelt werden sollte

#### **2.2.3.2 Anamnestische Ausschlusskriterien**

- Bekannte Unverträglichkeit / Überempfindlichkeit gegen Interferon oder Humanserumalbumin
- Schwere und / oder chronische kardiale, renale oder hepatische Begleiterkrankungen, eingeschlossen autoimmune Lebererkrankungen
- Andere Erkrankungen des Darmes als Colitis ulcerosa
- Alleinige Proktitis

- Maligne Erkrankungen
- Bekannte Blutgerinnungsstörungen
- Toxisches Megakolon

#### 2.2.3.3 Ausschlusskriterien in der Screeningphase

- Inaktive Colitis ulcerosa
- Ansprechen auf konventionelle Therapie
- Infektiöse Darmerkrankungen (z.B. Campylobacter, Salmonellosis, Clostridium difficile u.a.)
- Schwangerschaft
- Behandlung mit krankheits- / bzw. symptombeeinflussenden Medikamenten (z.B. Opiate, Loperamid, Cholestyramin)
- Immunsuppressive oder immunmodulatorische Therapie (Erläuterung siehe Text)
- Leukozyten  $\leq 2.000/\mu\text{L}$
- Thrombozyten  $\leq 50.000/\mu\text{L}$
- ALT / AST  $\geq 2,5$  faches des oberen Normwertes
- Bilirubin  $\geq 1,5$  faches des oberen Normwertes
- Kreatinin  $\geq 1,5$  faches des oberen Normwertes

#### 2.2.3.4 Ausschlusskriterien im Studienverlauf

- Widerruf der Patienteneinwilligung
- Weitere Studienbeteiligung nach Beurteilung durch den Prüfarzt nicht akzeptabel / zumutbar
- Mangelnde Compliance
- Auftreten nicht tolerabler Ereignisse und / oder Laborwertveränderungen
- Eingetretene Schwangerschaft
- Notwendigkeit einer Kolektomie

- Neu aufgetretene Erkrankungen die mit der Einnahme der Studienmedikation nicht vereinbar sind bzw. deren Medikation
- Progress der Erkrankung unter IFN- $\beta$  Behandlung im Sinne einer Zunahme des CAI  $\geq 6$  Punkte gegenüber der Eingangsuntersuchung

Immunsuppressive oder immunmodulatorische Therapien, ausgenommen die bereits angesprochene Glukokortikoidmedikation, und putative Behandlungsformen der Colitis ulcerosa waren in den 4 Wochen vor und während der Studie nicht erlaubt und führten, wie die anderen o.g. Kriterien, zum Studienausschluss.

#### **2.2.4 Studienmedikation**

Die Studienmedikation der Gruppen A und B bestand aus Interferon- $\beta$ -1a, welches sich die Patienten drei mal pro Woche über einen Zeitraum von 8 Wochen subcutan selbst verabreichten, je nach Gruppenzugehörigkeit entweder 1 MIU oder 3 MIU. Die Injektion erfolgte mittels Injektionspen, wie er auch bei der Insulintherapie des Diabetes mellitus bekannt ist, die erste Verabreichung des Studienmedikamentes erfolgte zusammen mit dem jeweiligen Prüfarzt, die folgenden Injektionen wurden von den Patienten selbstständig durchgeführt. Die Placebomedikation der Gruppe C war dabei äußerlich nicht von der wirksamen Medikation der Gruppen A und B zu unterscheiden.

Eine Kontrolle, ob die Applikation der Studienmedikation seitens der Patienten statt gefunden hat, erfolgte über die Medikamentenschachteln, die die Patienten zurück ließen und mittels der Patiententagebücher, in denen die Applikation protokolliert wurden.

Die Therapie wurde bei nicht zu tolerierenden Nebenwirkungen, klinisch relevanten Laborabweichungen, Schwangerschaft oder Fortbestehen der Erkrankung im Sinne einer Zunahme des CAI um mehr als 6 Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen beendet bzw. abgebrochen.

Die Produktion und Bereitstellung des Interferon- $\beta$ -1a und der nicht zu unterscheidenden Placebomedikation erfolgte durch die Firma Rentschler Biotechnologie GmbH & Co Kg in Laupheim, Deutschland.

### **2.2.5 Begleitmedikation**

Die Dosierung und Applikationsart der begleitenden Standardtherapie, wie z.B. Sulfasalazin oder Mesalazin / 5-Aminosalicylsäure musste 2 Wochen vor und nach der Studienphase beibehalten werden und durfte nicht geändert werden. Bei Patienten, die mit Beginn der IFN Medikation nur Steroide in der Standardbehandlung hatten, durfte keine zusätzliche Begleitmedikation begonnen werden. Eine Erhöhung der Cortisondosis um mehr als 10 mg während der Studienphase führte zum Ausschluss aus der Prüfgruppe.

Eine Reduktion der Steroiddosis durch den zuständigen Prüfarzt war erlaubt, wenn der CAI im Studienverlauf auf  $\leq 4$  Punkte sank.

## **2.3. Datenerhebung**

### **2.3.1 Daten vor Studienbeginn**

Die Grundlage für die erhobenen Daten vor Beginn der Studie, also den Ausgangswerten, die sich in der Screeningwoche 0 wiederfinden, waren die Untersuchungsberichte der jeweiligen behandelnden Ärzte in den beteiligten Studienzentren. Der Aktivitätsgrad der Colitis wurde anhand des von Rachmilewitz [79] veröffentlichten Klinischen Aktivitäts Index (CAI) beurteilt. Die exakte Punkteverteilung bei Anwendung des CAI und des Endoskopischen Index (EI) finden sich in Tabelle 4 und 5 wieder. Die anamnestischen Daten der Patienten wurden aus den angelegten Studienakten entnommen.

Klinischer Aktivitäts Index (CAI)		Punkte
1. Anzahl der wöchentlichen Stuhlentleerung	< 18	0
	18-35	1
	36-60	2
	> 60	3
2. Blut im Stuhl (Wochendurchschnitt)	Kein	0
	Wenig	2
	viel	4
3. Beurteilung des Symptomstatus durch Untersucher	Gut	0
	Mittel	1
	Schlecht	2
	Sehr schlecht	3
4. Bauchschmerzen / -krämpfe	Keine	0
	Mild	1
	Moderat	2
	stark	3
5. Temperatur	37-38°C	0
	> 38°C	3
6. Extraintestinale Manifestationen	Iritis	3
	Erythema nodosum	3
	Arthritis	3
7. Laborparameter	Blutsenkung > 50 mm/h	1
	Blutsenkung > 100 mm/h	2
	Hb < 100 g/L	3

**Tab. 4: Klinischer Aktivitäts Index (CAI) nach Rachmilewitz [79]**

Endoskopischer Index		Punkte
1. Lichtreflektierende Granulationen	Nein	0
	Ja	2
2. Gefäßzeichnung	Normal	0
	Fadig / Unterbrochen	1
	Komplett verschwunden	2
3. Verletzbarkeit der Mucosa	Nicht	0
	Leicht (Kontaktblutung)	2
	Schnell (Spontanblutung)	4
4. Mucosachaden	Keine	0
	Mild	2
	Betont	4

**Tab. 5: Endoskopischer Index (EI)**

Folgende klinische Untersuchungsparameter und Daten wurden zu Studienbeginn erfasst:

**a. Aktivitätsgrad der Colitis ulcerosa**

- Anzahl der wöchentlichen Stuhlentleerungen
- Blut im Stuhl
- Beurteilung des Symptomstatus der Patienten durch den Untersucher
- Bauchschmerzen / -krämpfe
- Körpertemperatur
- Extraintestinale Manifestationen (Iritis / Erythema nodosum / Arthritis)
- Laborparameter (Blutsenkungsgeschwindigkeit / Hämoglobinwert)

**b. Endoskopischer Befundstatus**

- Lichtreflektierende Granulationen
- Gefäßzeichnung
- Verletzbarkeit der Mucosa
- Mucosaschaden

**c. Anamnestische Daten:**

- Alter
- Geschlecht
- Schwangerschaft (ja / nein)
- Medikation
- Erkrankungsdauer

### **2.3.2 Daten während der Studie**

Der Beginn der Studie wurde als der Zeitpunkt deklariert, an dem die erste Applikation der Studienmedikation erfolgte, demzufolge in der Woche 1.

Die erfassten Daten im Zeitraum der 1. bis 8. Woche wurden den Studienprotokollen der jeweils beteiligten Zentren entnommen. Des Weiteren führten die Studienteilnehmer ein Patiententagebuch, in dem sie mögliche unerwünschte Ereignisse schriftlich festhalten konnten. Folgende Untersuchungsparameter wurden während der Studie erfasst:

**a. Aktivitätsgrad der Colitis ulcerosa**

- Vgl. Datenerhebung vor der Studie (s.o.)



**b. Nebenwirkungen der Interferontherapie**

- Fieber
- Arthralgie
- Haarausfall
- Alopezie
- Kopfschmerzen
- Übelkeit, Erbrechen
- Schüttelfrost
- Obstipation
- Leberschäden
- Sonstige

**c. Responsedaten**

- Anzahl der Patienten
- Zeitraum

**d. Sonstige Parameter**

- Anzahl der Kolektomien
- Steroiddosis (Reduktion in mg)
- Abnahme des CAI  $\geq 6$  Punkte (Anzahl Patienten)

### **2.3.3 Daten am Ende der Studie**

Die Daten am Ende der Studie, also mit Abschluss der 8. Woche, basieren ebenfalls aus den angelegten Studienprotokollen. Folgende Untersuchungsparameter wurden erfasst:

Die Daten am Ende der Studie werden unterteilt in:

**a. Aktivitätsgrad der Colitis ulcerosa**

- Vgl. Datenerhebung vor der Studie (s.o.)

**b. Endoskopischer Befundstatus**

- Vgl. Datenerhebung vor der Studie (s.o.)

**c. Nebenwirkungen der Interferontherapie**

- Vgl. Datenerhebung während der Studie (s.o.)

**d. Responsedaten**

- Anzahl der Patienten
- Zeitraum

#### **e. Sonstige Parameter**

- Anzahl der Kolektomien
- Steroiddosis (Reduktion Menge in mg)
- Abnahme des CAI  $\geq$  6 Punkte (Anzahl Patienten)

### **2.3.4 Patiententagebuch**

Folgende Parameter wurden von den Patienten in einem Tagebuch erfasst:

- Applikationsdatum und -ort
- Anzahl und Beschaffenheit des Stuhls (z.B. Blut)
- Bauchschmerzen / -krämpfe
- Körpertemperatur
- Unerwünschte Ereignisse
- Begleitmedikation
- Terminplan der Untersuchungszeitpunkte

Die Eintragungen der Patienten im Tagebuch wurden an den jeweiligen Untersuchungstagen dem zuständigen Prüfarzt mitgeteilt und besprochen.

### **2.3.5 Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

Neben den klinischen Aspekten dieser Studie entschlossen wir uns, auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität - im folgenden als Lebensqualität bezeichnet - der Patienten im Rahmen unserer Behandlungsphase zu erfassen. Auf diesem Weg wollten wir den möglichen medikamentösen Erfolg der Interferontherapie nicht nur in Form von objektiven Kriterien, wie z.B. endoskopischen und histologischen Befunden bestimmen, sondern auch den Einfluss unserer Studienmedikation auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten untersuchen.

Zur Erfassung dieser Lebensqualität nutzten wir den Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), einen Fragebogen, der diese Aufgabe bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erfüllt.

### **2.3.5.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Wie bereits oben angesprochen bedeutet die Erfassung der Lebensqualität einen weiteren Aspekt in der Beurteilung der medikamentösen Therapie der Colitis ulcerosa.

Zu unterscheiden ist hier die allgemeine und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Bei der Bestimmung der allgemeinen Lebensqualität werden neben den Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die im folgenden genannt werden, auch soziale Faktoren wie Rasse, soziale Schicht und Religion ermittelt, wohingegen die gesundheitsbezogene Lebensqualität vier Bereiche des Befindens der Patienten abfragt:

- Körperliches Befinden
- Seelisches Befinden
- Soziales Befinden
- Funktionsfähigkeit im Alltag

Diese Kriterien werden bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mittels des 1989 erstmals veröffentlichten Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) erfasst, eine genauere Beschreibung dieses Fragebogens erfolgt in Kapitel 2.3.5.2 (s.u.).

Es ist festzuhalten, dass hierbei aber nicht die medizinischen Befunde im Vordergrund stehen, sondern das subjektive Befinden des einzelnen Patienten unter der aktuellen Medikation.

Bereits 1974 definierte die Weltgesundheitsorganisation WHO Gesundheit als einen Zustand (völligen) körperlichen, seelischen und sozialen Wohlbefindens und nicht als das Freisein von Krankheit und Gebrechen. Des Weiteren dient die Erfassung der Lebensqualität dazu, die Aussagekraft von klinischen Studien sowie der Individualisierung der Therapieplanung und ihrer Erfolgsbewertung zu verbessern [37]. Dabei zeichnet sich ab, dass die Erfassung der Lebensqualität als globales Maß bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen dient, unter Beachtung der Wahrnehmungen der Patienten, der „Krankheitserfahrenheit“ und des

funktionellen Status, inklusive sozialer, kultureller, psychologischer und krankheitsbezogener Faktoren [19].

### **2.3.5.2 Der Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)**

Der IBDQ umfasst 32 Fragen und wurde entwickelt, um die Lebensqualität von Patienten mit chronischen entzündlichen Darmerkrankungen in klinischen Studien zu evaluieren. Erarbeitet und erstmals veröffentlicht wurde er 1989 von Guyatt G, Irvine EJ et al. an der McMaster University Ontario, Kanada, in dem sie die wichtigsten Probleme aus Sicht der Patienten erfassten und sowohl nach entsprechenden statistischen Berechnungen als auch nach klinischen Prüfungen den IBDQ in seiner heutigen Form publizierten [35].

Die 32 Fragen des IBDQ lassen sich in vier Hauptgruppen unterteilen:

- a) Darmbeschwerden
- b) Allgemeine körperliche Beschwerden
- c) Emotionales Befinden
- d) Soziales Befinden

Die Bewertung der Fragen erfolgt anhand einer Punkteskala von 1 bis 7, wobei 7 einer „best möglichen Funktion“ entspricht und 1 Punkt der „schlecht möglichsten Funktion“ gleich kommt. Die Gesamtpunktzahl der Fragen liegt demnach zwischen 32 und 224 Punkten, wobei gilt, dass je mehr Punkte erreicht wurden desto besser war die „Funktion“ der Symptomatik.

Die Fragen, die in der Originalversion in englischer Sprache verfasst sind, wurden von uns nach bestem Wissen und Gewissen ins Deutsche übersetzt und den ausgewählten Patienten als Fragebogen vorgelegt. Eine „offizielle“ Übersetzung des IBDQ durch die Arbeitsgemeinschaft Lebensqualität des Kompetenznetzes Darmerkrankungen steht leider noch aus.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit haben wir die Fragen des IBDQ nach Maßgabe der Autoren den verschiedenen Hauptgruppen zugeordnet und jede für sich separat abgebildet.

In der Tabelle 6 finden sich die vier o.g. Hauptgruppen mit den dazugehörigen Fragen.

Der Form halber weisen wir darauf hin, dass es sich hierbei nicht um die ursprüngliche Reihenfolge der Fragen aus dem Original handelt, dort werden die Fragen aus den vier Gruppen

in einer anderen Abfolge dargestellt, eine sichtbare Trennung der Hauptgruppen ist dort ebenfalls nicht ersichtlich, vielmehr findet eine Durchmischung der Gruppen statt.

Die Tabelle 7 stellt dar, wie viele Fragen einer Hauptgruppe zugeteilt werden und welche Punktzahl in der entsprechenden Gruppe minimal bzw. maximal zu erreichen ist. In der Spalte „Nummer der Frage“ haben wir die Fragenummern angegeben, an welcher Stelle sich die Fragen im ursprünglichen Fragebogen befinden. Die dort aufgeführten Zahlen beziehen sich nicht auf die Fragen aus der Tabelle 6.

<b>Darmbeschwerden</b>
1. Wie oft hatten Sie Stuhlgang?
2. Wie oft war Ihr Stuhlgang weich?
3. Wie oft hatten Sie Bauchkrämpfe?
4. Wie oft hatten Sie Bauchschmerzen?
5. Wie oft hatten Sie starke Blähungen?
6. Wie oft hatten Sie das Gefühl, einen aufgeblähten Bauch zu haben?
7. Wie oft hatten Sie Blut im Stuhl?
8. Wie oft hatten Sie das Gefühl, auf Toilette gehen zu müssen, obwohl sie gerade erst waren?
9. Wie oft hatten Sie Probleme mit Stuhl in der Unterwäsche?
10. Wie oft hatten Sie Magenschmerzen?

<b>Allgemeine körperliche Beschwerden</b>
1. Wie oft war das Gefühl von Erschöpfung ein Problem für Sie?
2. Wie viel Lebensenergie hatten Sie?
3. Wie oft fühlten Sie sich generell unwohl?
4. Wie oft hatten Sie Probleme mit dem Einschlafen bzw. nachts durchzuschlafen?
5. Wie viele Probleme hatten Sie damit, Ihr Gewicht zu halten oder Ihr Wunschgewicht zu erreichen?

**Tab. 6: Übersicht der Fragen des IBDQ zur Erfassung der Lebensqualität**

### **Emotionales Befinden**

1. Wie oft fühlten Sie sich besonders ungeduldig oder unruhig?
2. Wie oft hatten Sie Angst vor einer möglichen Operation bezüglich Ihrer Erkrankung?
3. Wie oft fühlten Sie sich unwohl, in der Angst, keine Toilette zu finden?
4. Wie oft fühlten Sie sich depressiv oder antriebsgemindert?
5. Viele Patienten sind oft ängstlich bzw. besorgt, an Krebs zu erkranken, sich nicht besser zu fühlen oder einen Rückfall zu erleiden. Wie oft hatten Sie eine solche Angst?
6. Wie oft fühlten Sie sich entspannt und frei von Beschwerden?
7. Wie oft fühlten Sie sich durch Ihrer Erkrankung eingeschränkt?
8. Wie oft haben Sie sich traurig oder aufgewühlt gefühlt?
9. Wie oft fühlten Sie sich zornig bezüglich Ihrer Erkrankung?
10. Wie oft fühlten Sie sich gereizt?
12. Wie oft hatten Sie das Gefühl von fehlendem Verständnis Anderer Ihnen gegenüber?
13. Wie zufrieden, glücklich oder angenehm war Ihr Leben Ihrer Meinung nach?

### **Soziales Befinden**

1. Wie oft konnten Sie auf Grund Ihrer Erkrankung die Arbeit / Schule nicht besuchen?
2. Wie oft mussten Sie auf Grund Ihrer Erkrankung Verabredungen absagen?
3. Wie viel Schwierigkeiten hatten Sie damit, Entspannung oder sportliche Aktivität in die Tat umzusetzen?
4. Wie oft mussten Sie Veranstaltungen meiden, weil dort keine Toilette in unmittelbarer Nähe war?
5. Wie oft schränkte Ihre Erkrankung Ihre sexuelle Aktivität ein?

**Tab. 6: Übersicht der Fragen des IBDQ zur Erfassung der Lebensqualität**

Hauptgruppen	Nummer der Frage	Punkte min.	Punkte max.	Gesamtanzahl der Fragen
a) Darmbeschwerden	1,5,9,13,17,20,22, 24,26,29	10	70	10
b) Allgemeine körperliche Beschwerden	2,6,10,14,18	5	35	5
c) Emotionales Befinden	3,7,11,15,19,21,23, 25,27,30,31,32	12	84	12
d) Soziales Befinden	4,8,12,16,28	5	35	5

**Tab. 7: Zuordnung der Fragen des IBDQ in den einzelnen Hauptgruppen sowie die Verteilung der Punktwerte**



## 2.4. Datenanalyse und Statistikverfahren

Für stetige Variablen werden die Mittelwerte mit den zugehörigen Standardabweichungen nach den üblichen mathematisch-statistischen Berechnungen ermittelt und im Text angegeben. Die Veranschlagung der Probengröße basiert auf dem Vergleich der Responseraten. Für die klinisch relevante Differenz (effektive Größe) zwischen der Placebo-Gruppe und der medikamentösen Gruppe (3 MIU) wurden 35 % festgelegt.

Um eine Differenz von 35 % zwischen den Therapiegruppen mit einer Signifikanz von  $p = 0.05$  und einer Aussagekraft von  $1-\beta = 0.80$  zu zeigen, wurden 35 Patienten je einer Therapiegruppe zugeteilt.

Die gesamte Probengröße betrug, eingeschlossen eine Ausfallrate von 10 %, 105 Patienten. Die Veranschlagung der Probengröße wurde von BZT GmbH München (nQuery Advisor™, von J.D. Elashoff) berechnet.

Nach Klassierung der stetigen Variablen wurden die Korrelationen nach dem Chi-Quadrat-Test und dem exakten Fisher-Test berechnet ( $\alpha = 0,05$ ). Eine statistische Signifikanz wurde bei  $p < 0,05$  angenommen.

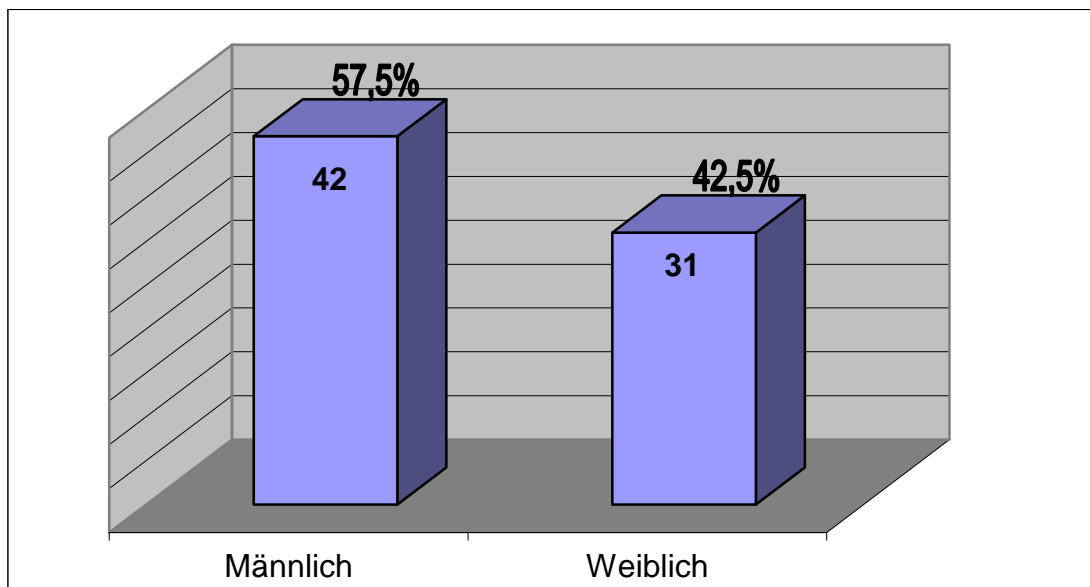
Da ein „geschlossenes Testverfahren“ gefordert wurde, musste keine Einstellung des Signifikanzlevels vorgenommen werden. Nachdem eine zwischenzeitliche und eine abschließende Analyse gemacht wurde, wurde das Signifikanzlevel entsprechend der gruppeneinanderfolgenden Test Procedure nach O' Brian / Fleming (Gruppenangepasste Tests [57]) angepasst. Das  $\alpha$ -Level betrug 0.005 für die Zwischenanalyse und 0.0482 für die Abschlussanalyse.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristik und Demographische Daten

##### 3.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Die Geschlechterverteilung wird in Abbildung 1 veranschaulicht. Von den insgesamt 73 Patienten waren 57,5 % männlich (n = 42) und 42,5 % weiblich (n = 31). Das durchschnittliche Alter aller Patienten betrug  $40,2 \pm 13,5$  Jahre. Der jüngste Patient war 21 Jahre, der älteste 72 Jahre alt. Die Spannweite betrug damit 51 Jahre. Eine genaue Alters- und Geschlechterverteilung in den einzelnen Studiengruppen ist der Tabelle 8 zu entnehmen.



**Abb. 1:** Darstellung der Geschlechterverteilung des Gesamtkollektives

	Gruppe A (1 MIU)	Gruppe B (3 MIU)	Gruppe C (Placebo)
Alter (Jahresintervall)	21 – 72	24 – 66	22 – 72
Alter (Mittelwert)	40,3	37,6	43,4
Patienten gesamt	24	28	21
Geschlecht männlich	13	19	10
Geschlecht weiblich	11	9	11

**Tab. 8: Alters- und Geschlechterverteilung der einzelnen Studiengruppen**

### 3.1.2 Gruppeneigenschaften

Zwischen Februar 1998 und Januar 2001 wurden 105 an Colitis ulcerosa erkrankte Patienten für diese Studie evaluiert, wobei nach Anwendung der Ein- bzw. Ausschlusskriterien 95 Patienten dem Studienkollektiv zugeführt wurden.

Diese 95 Patienten wurden gemäß dem Studienprotokoll nach Randomisierung einer der drei Studiengruppen A, B oder C zugeordnet. Der Gruppe A mit einer Medikation von 1 MIU Interferon- $\beta$ -1a wurden n = 32 Patienten zugeteilt, die Gruppe B mit 3 MIU IFN- $\beta$ -1a umfasste n = 33 Patienten und in der Gruppe C, die eine Placebomedikation erhielt, waren n = 30 Patienten.

### 3.1.3 Erkrankungsgrad zu Studienbeginn

Zu Beginn der Studie wurde anhand des Klinischen Aktivitäts Index (CAI) und des Endoskopischen Index (EI) der Grad bzw. die aktuelle klinische Symptomatik des Colitis ulcerosa der einzelnen Patienten erfasst. Welche Untersuchungsparameter genau erhoben wurden kann man den Tabellen 4 und 5 entnehmen und wurden bereits in Kapitel 2.3.1 beschrieben.

### **3.1.3.1 Klinischer Aktivitäts Index (CAI)**

Wie aus der Tabelle 9 ersichtlich, betrug der Punktwert in der Gruppe A des CAI zwischen 8 und 15 Punkten bei einem Median von 10 Punkten, in Gruppe B lagen die CAI Punkte bei einem Median von 9 zwischen 8 und 17 Punkten und in Gruppe C fand sich ein Median von 10 Punkten bei einer Punktespanne zwischen 8 und 13 Punkten. Es zeigte sich demnach zu Beginn der Studie keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Ausgangswerte des CAI und somit dem Aktivitätsgrad der CU innerhalb der Gruppen. Der CAI Wert zu Beginn der Studie, also vor Aufnahme der Studienmedikation wurde von uns als CAI Wert der Woche 0 bezeichnet und kennzeichnet den Screeningwert. Die Punkte des CAI aus der Woche 0 entsprechen demnach also dem Ausgangswert bevor mit der Gabe der Studienmedikation begonnen wurde.

### **3.1.3.2 Endoskopischer Index (EI)**

Als weiterer Indikator zur Beurteilung des Aktivitätsgrades der Erkrankung wurde der Endoskopische Index (EI) herangezogen. Auch hier zeigt sich, wie in Tabelle 9 deutlich zu erkennen, dass es keinen signifikanten Unterschied bezüglich des EI in den einzelnen Gruppen gibt. Der Median des EI betrug in Gruppe A 10 Punkte bei Werten zwischen 7 und 12 Punkten, in Gruppe B ergab sich ein Punktwertmedian von ebenfalls 10 bei einem Intervall von 5 bis 12 Punkten und in Gruppe C ein Median von 9 bei einer Verteilung zwischen 7 und 12 Punkten.

Wie in Tabelle 9 zusammenfassend dargestellt, findet sich zwischen den Gruppen A, B und C bezüglich des Ausgangswertes von CAI und EI kein signifikanter Unterschied, so dass hier von einer homogenen Grundmenge aller Gruppen gesprochen werden kann.

	Gruppe A (1 MIU)	Gruppe B (3 MIU)	Gruppe C (Placebo)
CAI (Intervall)	8 – 15	8 – 17	8 – 13
CAI (Median)	10	9	10
EI (Intervall)	7 – 12	5 – 12	7 – 12
EI (Median)	10	10	9

**Tab. 9: Ausgangswerte des Klinischen Aktivitäts Index (CAI) und Endoskopischen Index (EI) der einzelnen Studiengruppen zu Beginn der Studie**

### 3.1.4 Darstellung des Studienverlaufes

Abbildung 2 stellt das Flussdiagramm der Studienpopulation dar und beschreibt die drei unterschiedlichen Therapiearme, die sich im Studienverlauf erstrecken. Von den insgesamt 95 Patienten, die die Studienmedikation in Form von Interferon- $\beta$ -1a oder Placebo erhalten haben, fielen 21 Patienten bis zum Ende der Studie in der 8. Woche heraus. In der Gruppe A (1 MIU INF- $\beta$ -1a) waren es 8 von 32 Patienten (25 %), in der Gruppe B 5 von 33 Patienten (15 %) und in Gruppe C 9 von 30 Patienten (30 %).

Aus diesen Zahlen ergibt sich, dass in Gruppe A  $n = 24$  (75 %), in Gruppe B  $n = 28$  (85 %) und in Gruppe C  $n = 21$  (70 %) der Patienten an der Studie bis zum Ende in Woche 8 teilgenommen haben und somit der Auswertung komplett zur Verfügung standen.

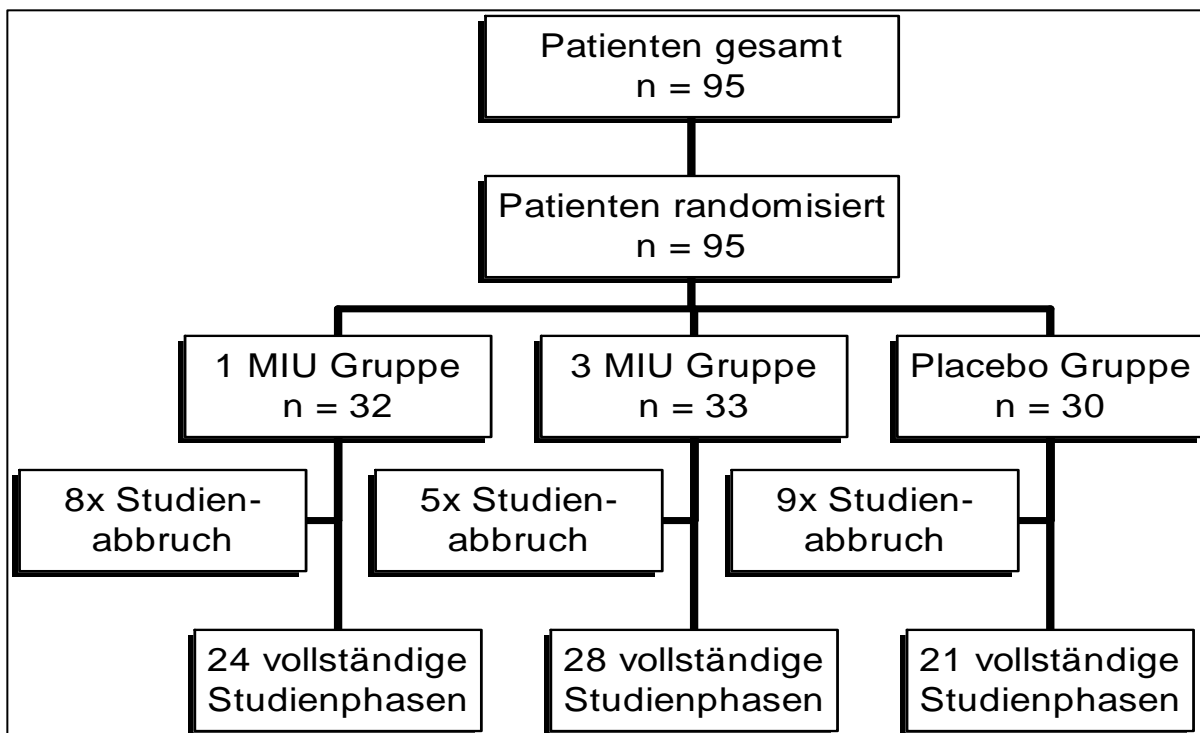
Die Gründe, die zum Ausscheiden aus dem laufenden Studienverfahren führten, sind im Folgenden aufgeführt:

- Rücknahme der Einverständniserklärung ( $n = 10$ )
- Mangelnde Patientencompliance ( $n = 3$ )
- Akute Gesundheitsverschlechterung ( $n = 2$ )
- Andere proktologische Erkrankungen ( $n = 1$ )
- Teilnahme an anderen Studien ( $n = 1$ )
- Nicht tolerierbare Nebenwirkungen ( $n = 1$ )

- Nicht näher spezifizierte Gründe (n = 2)
- Kolektomien während der Studienzeit (n = 2)

Die absolut (n = 9) und relativ (30 %) meisten Patienten schieden im Studienverlauf aus der Placebo Gruppe aus, der häufigste Grund war die Rücknahme ihrer Einverständniserklärung (n = 6), gefolgt von mangelnder Patientencompliance in zwei Fällen.

Eine vergleichbare Anzahl an Patienten, die die Studie nicht beendet haben, erkennt man in Gruppe A mit 25 % der Teilnehmer. Die geringste Quote an Studienabbrechern findet sich mit 15 % in der Gruppe B (3 MIU Gruppe).



**Abb. 2:** Flussdiagramm der Studienpopulation in der Übersicht

## **3.2 Remissions- und Responsedaten**

Die in dieser Studie für uns wichtigsten Untersuchungsparameter waren zum einen die Responderaten im Sinne einer Abnahme des CAI um  $\geq 6$  Punkte und die Raten an kompletten Remissionen, also CAI Werten  $\leq 4$  Punkten in den drei Therapiegruppen.

Untersucht wurde der Zeitraum von Woche 0, dem Startzeitpunkt der Studie und der Woche 8, dem Endpunkt dieser Versuchsreihe. Die Ergebnisse der drei Studiengruppen werden im folgenden aufgeführt, eine Übersicht findet sich in Tabelle 10 auf der Seite 49.

### **3.2.1 Gruppe A (1 MIU)**

#### **3.2.1.1 Gruppe A nach 4 Wochen**

In der Gruppe A, die als Studienmedikation 1 MIU IFN- $\beta$ -1a erhalten hat, zeigt sich, dass von den insgesamt 24 Patienten nach 4 Wochen  $n = 10$  Patienten eine Abnahme des CAI um  $\geq 6$  Punkte erreicht haben, was einem Anteil von 41,7 % entspricht. Bei den übrigen Patienten ( $n = 14 / 58,3$  %) fand sich keine Abnahme von  $\geq 6$  Punkten und demnach auch keine Response. Bei 7 der 10 Patienten mit einer Response wurde zudem eine komplette Remission im Sinne eines CAI Wertes von  $\leq 4$  Punkten festgestellt, was einer Remissionsrate von 70 % entspricht. Setzt man diese 7 Patienten im Vergleich zum Gesamtkollektiv dieser Gruppe, so ergibt sich eine Rate an kompletten Remissionen von 29,2 %.

#### **3.2.1.2 Gruppe A nach 8 Wochen**

Am Ende der Studie nach der 8. Woche waren die Responderaten im Vergleich zur 4. Woche unverändert. Die Rate lag bei 41,7 % der Patienten ( $n = 10$ ), 58,3 % der Patienten ( $n = 14$ ) konnten demnach keine Abnahme des CAI  $\geq 6$  Punkte erreichen und definitionsgemäß auch keine Response.

Die Rate an kompletten Remissionen hingegen verbesserte sich auf 80 %, da von den

10 Patienten mit einer Response  $n = 8$  einen CAI von  $\leq 4$  Punkten erreichen konnten. Somit ergibt sich bezogen auf das Gruppenkollektiv eine Remissionsrate von 33,3 % was einem Zuwachs von 4,1 % entspricht.

### **3.2.2 Gruppe B (3 MIU)**

#### **3.2.2.1 Gruppe B nach 4 Wochen**

Gruppe B erhielt als Studienmedikation 3 MIU IFN- $\beta$ -1a. Nach der 4. Woche erreichten von den 28 Teilnehmern in dieser Gruppe  $n = 13$  Patienten (46,4 %) eine Response, von denen wiederum 12 Patienten einen CAI von  $\leq 4$  Punkten erzielen konnten, was einer Remissionsrate von 92,3 % entspricht. In Relation zu allen 28 Gruppenangehörigen beträgt die Remissionsrate 42,9 %.

15 Patienten (53,6 %) konnten keine Response erreichen, eine komplette Remission wurde von  $n = 16$  Patienten (57,1 %) verfehlt.

#### **3.2.2.2 Gruppe B (3 MIU) nach 8 Wochen**

Nach 8 Wochen zeigte sich zum Studienende bei 18 Patienten eine Abnahme des CAI von  $\geq 6$  Punkten, bei einer Responderate von 64,3 %. Lediglich 10 der 28 Patienten dieser Gruppe konnten keine Response erreichen, was einem Anteil von 35,7 % entspricht.

Alle diese 18 Patienten mit einer Response hatten zudem eine komplette Remission mit CAI Werten von  $\leq 4$  Punkten, somit beträgt die Remissionsrate 100 %, verglichen mit der Grundmenge von 28 Gruppenteilnehmern errechnet sich eine Rate von 64,3 %.

Auch hier konnten, wie ersichtlich ist, 10 Patienten (35,7 %) keine komplette Remission erreichen.



### **3.2.3 Gruppe C (Placebo)**

#### **3.2.3.1 Gruppe C nach 4 Wochen**

Das Kollektiv der Placebo Gruppe umfasste 21 Patienten, von denen  $n = 6$  eine Response nach der 4. Woche aufzeigten, was einer Rate von 28,6 % entspricht. Die 15 übrigen Patienten (71,4 %) konnten keine Abnahme des CAI um  $\geq 6$  Punkte erreichen.

Alle diese 6 Teilnehmer waren zugleich im Stadium der kompletten Remission, die Rate beträgt dem zu folge 100 %. Gemessen an der gesamten Studienpopulation erreichten jedoch lediglich 28,6 % der Patienten eine Remission, was im Vergleich zu den Gruppen A und B den geringsten Wert ausmacht. 71,4 % der Patienten ( $n = 15$ ) wiesen weder eine Response noch eine Remission auf.

#### **3.2.3.2 Gruppe C nach 8 Wochen**

Nach der 8. Woche steigerte sich die Anzahl der Patienten mit einer Response auf  $n = 10$  (47,6 %), die, parallel zur 4. Woche, ebenfalls alle ( $n = 10 / 100$  %) eine komplette Remission aufwiesen. Die Remissionsrate betrug wie die Responderate also 47,6 % bezogen auf das Gesamtkollektiv, die Rate an Patienten ohne Response bzw. Remission lag bei 52,4 % ( $n = 11$ ).

	Gruppe A (1MIU)		Gruppe B (3 MIU)		Gruppe C (Placebo)	
	4. Woche	8. Woche	4. Woche	8. Woche	4. Woche	8. Woche
<b>Response</b>						
n	10	10	13	18	6	10
%	41,7	41,7	46,4	64,3	28,6	47,6
<b>Remission</b>						
n	7	8	12	18	6	10
%	29,2	33,3	42,7	64,3	28,6	47,6

**Tab. 10: Übersicht der Remissions- und Responderaten der einzelnen Studiengruppen in der 4. und 8. Woche**

### 3.3 Klinischer Aktivitäts Index (CAI)

#### 3.3.1 Ausgangswerte des CAI

Betrachtet man die Ausgangswerte des Klinischen Aktivitäts Index zu Beginn der Studie in der Woche 0, so sieht man, dass die drei Gruppen eine sehr homogene Ausgangslage bezüglich des CAI haben. In der Gruppe A beträgt der Median des Ausgangswertes 10, in der Gruppe B 9 und in Gruppe C ebenfalls 10 Punkte. Des weiteren ist das Intervall zwischen dem niedrigsten (im folgenden min. genannt) und dem höchstem (im folgenden max. genannt) Punktwerte in allen drei Studienreihen annähernd gleich, so finden sich bei den Patienten der 1 MIU Gruppe in der Woche 0 CAI Werte zwischen 8 (min.) und 15 (max.), in der 3 MIU Gruppe beträgt das Intervall 8 (min.) bis 17 (max.) Punkte und die Placebogruppe liegt zwischen 8 (min.) und 13 (max.) Punkten, so dass auch hier eine sehr vergleichbare Ausgangslage vorliegt. Der von uns errechnete Mittelwerte beträgt in Gruppe A 10,5 Punkte, in Gruppe B ebenfalls 10,5 Punkte und in Gruppe C 10,1 Punkte.

Alle drei Studienpopulationen weisen also eine nahezu gleiche Ausgangslage bezüglich des Klinischen Aktivitäts Index auf und gewährleisten somit eine gute Vergleichbarkeit der Gruppen untereinander.

### 3.3.2 Verlauf des CAI bis Woche 8

#### 3.3.2.1 Gruppe A

In Gruppe A, die eine Medikation von 1 MIU Interferon- $\beta$ -1a erhalten hat, verringerte sich der CAI von dem Ausgangsmedian 10 auf 7 Punkte, was einer Abnahme von 3 Punkten entspricht und somit eine Reduzierung von 30 % aufweist. Die durchschnittliche Abnahme des CAI beträgt näherungsweise 0,38 Punkte pro Woche, wobei die Werte zwischen 0 (z.B. in Woche 4) und 14 (z.B. in Woche 8) liegen, bei Mittelwerten zwischen 10,5 (max.) in der Woche 0 und 6,0 (min.) in der 6. Woche. Auch die Standardabweichungen liegen in einem statistischen Normbereich zwischen 2,2 in Woche 0 und 4,1 in Woche 8. Der genaue Verlauf der CAI Werte in der Gruppe A ist in der folgenden Tabelle 11 aufgezeigt:

Woche	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Min.	8	4	1	1	0	0	0	0	0
Max.	15	14	16	12	12	14	12	14	14
Mittelwert	10,5	8,6	7,9	7,1	6,4	6,2	6,0	6,4	6,4
Median	10	8	7,5	7	7	7	7	8	7
Stabwn.	2,20	2,77	3,69	3,72	3,75	3,39	3,37	3,90	4,06

Tab. 11: Verlauf des Klinischen Aktivitäts Index der Gruppe A von der Woche 0 bis 8

### 3.3.2.2 Gruppe B

Betrachtet man die Studiengruppe B mit einer Dosis von 3 MIU Interferon- $\beta$ -1a, so sieht man, dass sich der CAI mit einem Median von 9 Punkten zu Beginn der Studie um 5,5 Punkte auf einen Wert von 3,5 zum Ende der Studie in Woche 8 verringert hat. Dies entspricht einer Minderung des CAI in 8 Wochen um ca. 61 % gegenüber dem Ausgangswert und ist zudem ein deutlicher Hinweis, dass in dieser Gruppe von einer großen Anzahl an Patienten eine komplette Remission erreicht werden konnte.

Die durchschnittliche Abnahme pro Woche betrug ca. 0,69 Punkte. Bezüglich des Punkteintervalls finden sich Werte zwischen 0 (min) und 18 (max.), vergleichbar denen der Gruppe A, bei Mittelwerten von 4,18 (Woche 8) bis 10,5 (Woche 0) Punkten.

Auch bei den Standardabweichungen finden sich keine großen Unterschiede, sie differieren zwischen 2,89 und 3,98. Der detaillierte Verlauf der CAI Werte ist in Tabelle 12 dargestellt.

Woche	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Min.	8	3	1	1	0	0	0	0	0
Max.	17	17	15	18	14	14	14	15	12
Mittelwert	10,5	9,2	7,8	6,3	5,4	5,0	4,4	4,4	4,2
Median	9	8,5	7	6	5	4,5	4	4	3,5
Stabwn.	2,89	3,62	3,44	3,48	3,31	3,40	3,77	3,98	3,77

**Tab. 12: Verlauf des Klinischen Aktivitäts Index der Gruppe B von der Woche 0 bis 8**

### 3.3.2.3 Gruppe C

Wie aus Tabelle 13 ersichtlich ist, konnte in Gruppe C, die die Placebo Medikation erhalten hat, eine Abnahme des CAI von 4,5 Punkten gegenüber des Ausgangsmedians von 10 Punkten beobachtet werden. Dies entspricht einer Reduzierung des CAI von ca. 0,56 Punkten pro Woche bzw. einer Verminderung des CAI um 45 %, wenn man die Mediane der Woche 0 und 8

miteinander vergleicht. Die Mittelwerte nahmen von 10,1 zu Beginn der Studie auf 5,3 zum Ende der Untersuchung ab, bei einem CAI Punkteintervall zwischen 0 (min.) und 19 (max.) Punkten. Die Standardabweichung variierte zwischen 1,6 und 4,41.

Woche	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Min.	8	4	4	1	1	0	0	1	1
Max.	13	15	14	12	13	13	13	15	19
Mittelwert	10,1	8,3	7,8	7,0	6,2	4,9	5,0	5,3	5,3
Median	10	8	7	7	6	5	5	5	5,5
Stabwn.	1,60	2,25	2,39	2,51	3,23	3,23	3,33	4,05	4,41

**Tab. 13: Verlauf des Klinischen Aktivitäts Index der Gruppe C von der Woche 0 bis 8**

### 3.3.2.4 Gesamtübersicht der Gruppen A, B und C

Der Verlauf des Klinischen Aktivitäts Index, dargestellt in Form der Medianwerte, findet sich in Abbildung 3 und der Tabelle 14 wieder. In diesem Diagramm ist der CAI in Punkten gegenüber dem Wochenverlauf von Woche 0, dem Screeningzeitpunkt, bis Woche 8, dem Endpunkt der Studie, dargestellt, die Gruppen A, B und C sind farblich von einander abgehoben, so dass eine gute Übersicht über den Verlauf gewonnen werden kann.

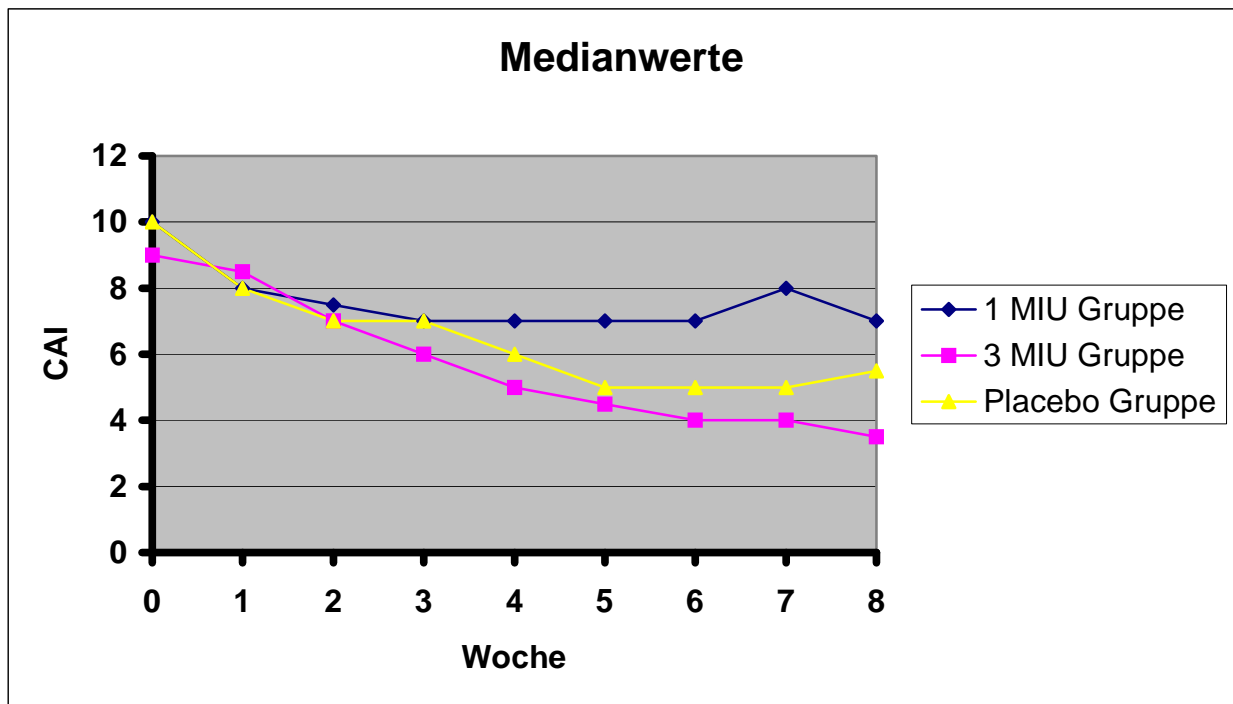


Abb. 3: Übersichtdiagramm über den Verlauf des Klinischen Aktivitäts Index der einzelnen Studiengruppen, dargestellt durch die Medianwerte

Woche	0	1	2	3	4	5	6	7	8
(A) 1 MIU	10	8	7,5	7	7	7	7	8	7
(B) 3 MIU	9	8,5	7	6	5	4,5	4	4	3,5
(C) Placebo	10	8	7	7	6	5	5	5	5,5

Tab. 14: Verlauf des Klinischen Aktivitäts Index der drei Studiengruppen unter Angabe der Medianwerte von Woche 0 bis 8

### 3.4 Verlauf des Endoskopischen Index

Zu Beginn der Studie wurde bei allen Patienten der unterschiedlichen Studiengruppen der Endoskopische Index (EI) mittels Rektosigmoidoskopie bestimmt, wobei folgenden Untersuchungsbefunde erhoben wurden: Granulationen der Darmmucosa, Gefäßzeichnung, Verletzbarkeit der Darmwand und mögliche Mucosaschäden.

Die Beurteilung erfolgt anhand einer Punktetabelle, wobei gilt, je höher der Punktwert desto höhergradig ist die Vulnerabilität des Darms einzuschätzen und desto größer ist der durch die Colitis beeinflusste Schaden an der Darmmucosa anzusehen. Ein hoher Punktwert korreliert somit mit einer stärkeren Aktivität der Colitis ulcerosa.

Näheres wurde hierzu bereits in Kapitel 2.3 (Datenerhebung) erläutert, die Tabelle mit der detaillierten Punkteverteilung findet sich dort ebenfalls (siehe Tabelle 5 Endoskopischer Index auf Seite 30).

In unsere Untersuchung wurde der EI bei allen Patienten in der Woche 0 -also zu Studienbeginn- und in der 8. Woche -also am Studienende- mittels der EI Tabelle und der daraus entnommenen Punktwerten bestimmt.

In Tabelle 15 sind die Medianwerte des Endoskopischen Index der jeweiligen Gruppen in Woche 0 und 8 dargestellt. Die Zahlen in Klammern geben das Intervall an, zwischen dem die Punktezahl variierte. Wie zu erkennen ist, lag der EI bei zwei der drei Versuchsgruppen zu Beginn der Studie bei einem Median von 10 Punkten, zum einen in der Gruppe A (1 MIU) und zum anderen in der Gruppe B (3 MIU). Der Punktmedian der Gruppe C (Placebo) lag bei 9, so dass man von nahezu gleichen Verhältnissen aller drei Gruppen sprechen kann und somit eine gleiche Ausgangslage der Studiengruppen vorliegt. Unterschiede finden sich lediglich im Intervall der Punkteverteilung: In Gruppe A lag der EI zwischen 7 und 12 Punkten, in Gruppe B im Bereich von 5 bis 12 Punkten und in Gruppe C findet sich die größte Spannweite bei Werten zwischen 2 und 12 Punkten, was sich aber nicht bei der Berechnung der Mediane bemerkbar machte.

Betrachtet man nun die Werte am Studienende, so sieht man, dass sich der Endoskopische Index aller drei Gruppen im Durchschnitt um 3 Punkte gegenüber dem Ausgangswerte verringert hat.

In Gruppe A betrug der EI der Woche 8 im Median 6 Punkte, in Gruppe B 5 und in Gruppe C ebenfalls 6 Punkte. Eine Halbierung des EI gelang in der 3 MIU Gruppe mit einer Abnahme von

ursprünglich 10 auf 5 Punkte, was im Vergleich zu den anderen Untersuchungsgruppen die größte Abnahme bedeutete. In der 1 MIU Gruppe gelang eine Reduzierung um 4 Punkte auf 6 Punkte und die Abnahme in der Placebo Gruppe betrug lediglich 3 Punkte von Woche 0 auf Woche 8. Die Absolutwerte des Endoskopischen Index lagen dabei in allen drei Gruppen zwischen 0 und 12 Punkten. Die besten Ergebnisse erzielte demnach die Gruppe B, gefolgt von Gruppe A und C.

Die nachfolgende Tabelle 15 zeigt die beschriebenen Ergebnisse nochmals in einer Übersicht:

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Woche 0 (Intervall)	10 (7-12)	10 (5-12)	9 (2-12)
Woche 8 (Intervall)	6 (0-12)	5 (0-12)	6 (0-12)

**Tab. 15: Übersicht der Medianwerte des Endoskopischen Index in den Gruppen A, B und C zu Beginn und am Ende der Studie**

### 3.5 Zeit bis zur Response

Die mittlere Zeit bis zur Response, also die Abnahme des CAI um  $\geq 6$  Punkte errechnet sich aus der Anzahl an Tagen zwischen der ersten Applikation der Studienmedikation und dem ersten Tag, an dem die Response festgestellt wurde.

Die mittlere Zeit bis zur Response betrug bei den Patienten der Gruppe A  $34,3 \pm 20,0$  Tage bei einem Median von 27,5 Tage und einem Zeitintervall von 1 bis 55 Tagen, in der Gruppe B ergab sich eine mittlere Responsezeit von  $32,1 \pm 17,9$  Tagen, einem Median von 29,0 Tagen und ein Zeitraum zwischen 4 und 56 Tagen und in der Gruppe C zeigte sich eine Zeit von  $36,2 \pm 16,4$  Tagen bei einem Median von 39,0 Tagen in einem Zeitraum zwischen 4 und 56 Tagen.



### **3.6 Reduktion der Steroiddosis**

Während des Studienverlaufs konnte in allen drei Studienpopulationen bei den Patienten, die bereits vor Beginn der Studie Steroide in ihrer Medikation hatten, eine Reduktion der Steroiddosis beobachtet werden. Eine Reduktion der Dosis wurde von uns gemäß der Empfehlungen der ECCDS durchgeführt, wenn der CAI des Patienten unter die Grenze von  $\leq 4$  Punkten fiel. In der Gruppe A mit 1 MIU IFN- $\beta$  reduzierte sich die Steroiddosis im Mittel um  $5,5 \text{ mg} \pm 20,5 \text{ mg}$ , in der Gruppe B mit 3 MIU IFN- $\beta$  verringerte sich die Medikationsdosis um  $11,7 \text{ mg} \pm 18,5 \text{ mg}$  und in der Gruppe C mit der Placebomedikation fand sich eine Reduktion der Steroiddosis von  $9,5 \text{ mg} \pm 14,1 \text{ mg}$ . Es zeigt sich, dass die größte mittlere Reduktion der Steroiddosis in der Gruppe B zu verzeichnen ist, der Gruppe, die 3 MIU IFN- $\beta$ -1a als Studienmedikation erhalten hat.

### **3.7 Rate an Kolektomien**

Im gesamten Verlauf der Studie mussten sich zwei der ursprünglich 95 Patienten einer Kolektomie unterziehen. Betroffen waren ein Patient aus der Gruppe C (Placebo) und ein Patient der Gruppe A (1 MIU), die Kolektomie des Patienten aus Gruppe C erfolgte in Woche 3, die des Patienten aus Gruppe A in Woche 8. Beide Kolektomien wurden als nicht vollständig durchlaufende Studienphase gewertet und wurden somit nicht in die Auswertung mit einbezogen, sondern als Studienabbruch registriert, wie es auch im Flussdiagramm (Abb.2) aus Kapitel 3.1.4 (Darstellung des Studienverlaufs) ersichtlich ist.

### **3.8 Sicherheit in der Anwendung von Interferon- $\beta$ -1a**

Als ein weiteres von uns als wichtig erachtetes Kriterium erschien uns die Sicherheit in der Anwendung von Interferon- $\beta$ -1a. Die am häufigsten zu erwartenden unerwünschten Wirkungen im Rahmen einer Interferon Therapie wurden bereits in Kapitel 1.2. behandelt, eine Übersicht mit den möglichen Nebenwirkungen findet sich dort ebenfalls wieder, dargestellt in der Tabelle 2

Nebenwirkungen von Interferon. Neben den dort aufgeführten Interferon-spezifischen Nebenwirkungen erfassten wir zudem alle weiteren unerwünschten Effekte und Begleiterscheinungen im Rahmen der Studientherapie, die im Folgenden noch detailliert dargestellt werden. Neben diesen qualitativen Aspekten wurde zudem die jeweilige quantitative Ausprägung der einzelnen Wirkungen bzw. Nebenwirkungen in unsere Auswertung der einzelnen Gruppen berücksichtigt, wobei alle Begleiterscheinungen erfasst wurden.

### **3.8.1 Interferon-spezifische Nebenwirkungen**

Bei der Einteilung des Schweregrades der Interferon-spezifischen Nebenwirkungen wurden die jeweiligen Ereignisse entsprechend ihrer Ausprägung entweder dem Grad 1, 2, 3 oder 4 gemäß WHO zugewiesen. Wir erfassten zum einen die Anzahl an Patienten mit den entsprechenden Nebenwirkungen, den Grad der unerwünschten Wirkung sowie die Häufigkeit des Auftretens dieser Nebenwirkung, wobei Mehrfachnennungen ebenfalls berücksichtigt wurden. Wurde eine unerwünschte Wirkung bei einem Patienten innerhalb der acht Wochen mehrfach, jedoch mit unterschiedlicher Graduierung beobachtet, wurde der entsprechend höchste Grad dieser Nebenwirkung in unsere Auswertung aufgenommen. Klage zum Beispiel ein Patient in der 3. Woche über Fieber Grad 1, in der 4. Woche über Fieber Grad 2 und in der 6. Woche über Fieber Grad 1, so wurde der höchste Wert, hier aus Woche 4, von uns statistisch erfasst und findet sich in der Nebenwirkungstabelle wieder. Die Fieberangaben aus den Wochen 3 und 6 in unserem Beispiel stellen sich ohne Berücksichtigung des Schweregrades in der Gesamtsumme der Nebenwirkungen dar, Mehrfachangaben sind demnach hier möglich.

Weitere Erläuterungen finden sich mit den entsprechenden Übersichtstabellen in den folgenden Kapiteln, in denen die Gruppen A, B und C separat abgehandelt werden.

### **3.8.2 Sonstige Nebenwirkungen**

Neben den unerwünschten Wirkungen der Interferontherapie protokollierten wir zudem alle weiteren Ereignisse bzw. Komplikationen im Rahmen der Studienmedikation in den einzelnen Gruppen. Hier erfolgte jedoch im Unterschied zu den Interferon-assoziierten Nebenwirkungen

keine Einteilung nach Schweregrad des Geschehens, sondern lediglich eine Qualitative und Quantitative Aufnahmen dieser Nebeneffekte, wobei auch hier, analog zu den Interferon-spezifischen Nebenwirkungen, Mehrfachnennungen möglich sind, wiederkehrende Begleiterscheinungen bei dem gleichen Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der achtwöchigen Studiendauer wurden somit erfasst, auch wenn keine Beurteilung des Ausprägungsgrades stattgefunden hat. Diesen Sachverhalt spielt in den weiteren Kapiteln das Stichwort „Gesamtnennzahl“ wider, die ausdrücken soll, wie häufig eine bestimmte Nebenwirkung innerhalb der Studienphase aufgetreten ist bzw. wie häufig diese Ereignisse von den Patienten beschrieben wurden oder im Rahmen der wöchentlichen Untersuchungen durch die Studienärzte protokolliert wurden.

Folgende zusätzliche Nebenwirkungen bzw. Begleiterscheinungen wurden in einzelnen Gruppen erfasst, die Aufnahme in diese Übersicht erfolgte retrospektiv nach Auswertung der Studienprotokolle, da eine mögliche Vorauswahl an weiteren Nebenwirkungen im Vorfeld der Studie auf Grund der nahezu unüberschaubaren Anzahl nicht realisierbar ist und zudem die Gefahr birgt, einzelne Begleiterscheinungen nicht zu erfassen, da auf diese im Studienverlauf kein Augenmerk gerichtet wird:

- Abdomenschmerzen
- Grippe-symptomatik
- Schwitzen
- Müdigkeit
- Rückenschmerzen
- Myalgie / -pathie
- Muskelkrämpfe
- Infektionen
- Schwindel
- Allergie lokal
- Akne
- Sonstige

Unter dem Stichwort „Infektionen“ erfassten wir Erkrankungen wie z.B. Otitis media, Stomatitis oder Erkältungen, wobei hier jedoch eine deutliche Abgrenzung zu einer möglichen Grippesymptomatik statt gefunden hat, so dass eine Unterscheidung zwischen dem Krankheitsbild der Grippe und anderen infektiös bedingten Erkrankungen möglich ist.

Unter dem Punkt „Allergie lokal“ protokollierten wir lokal begrenzte Reaktionen im Bereich der Applikationsstellen des subcutan verabreichten Interferon, die in der englischsprachigen Literatur als „injection side reactions“ beschrieben werden.

Der Aspekt „Sonstiges“ subsummiert alle weiteren Begleiterscheinungen, die bei Vergleich der drei Studiengruppen keine signifikanten Zahlen vorweisen, als insgesamt nur ein- oder zweifach Nennungen sind, wie z.B. Tinnitus oder Flatulenz.

### **3.8.3 Nebenwirkungsprofil Gruppe A (1 MIU)**

Während des achtwöchigen Studienverlauf ereigneten sich in der Gruppe A insgesamt 49 unerwünschte Wirkungen, von denen 18 als Interferon-assoziiert anzusehen sind und 31 als unspezifische Ereignisse zu werten sind. Unter der Gruppenzugehörigkeit der Interferon spezifischen Nebenwirkungen klagten 6 Patienten über Gelenkschmerzen im Sinne von Arthralgien, der WHO Grad wurde zweimal mit 1 und viermal mit 2 angeben. Berücksichtigt man die Tatsache, dass die Patienten die Möglichkeit hatten, ihre Beschwerden wöchentlich neu anzugeben, ergibt sich eine Gesamtzahl von 26 Nennungen bei 6 Patienten. Als zweithäufigste Nebenwirkung wurde von 5 Patienten Kopfschmerzen angegeben mit einer Gesamtzahl von 14 Ereignissen, der WHO Grad entsprach dreimal Grad 1 und zweimal Grad 2. Über Übelkeit und / oder Erbrechen klagten 4 Patienten, der Schweregrad betrug einmal Grad 1 und dreimal Grad 2. Insgesamt gab es 9 Nennungen seitens der betroffenen Patienten, die von uns protokolliert wurden. Jeweils ein Patient der Studiengruppe klagte im Rahmen der Medikation über Fieber (Grad 2), Alopezie (Grad 1) und Schüttelfrost (Grad 1). Eine Übersicht über Art, Anzahl und WHO Grad der Interferon-assoziierten Nebenwirkungen ist in Tabelle 16 dargestellt, die Gesamtzahl der möglichen Nennungen wurde in dieser Tabelle nicht berücksichtigt.

	WHO Grad				
	<u>n</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
<b>Fieber</b>	<b>1</b>	-	<b>1</b>	-	-
<b>Arthralgie</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	-	-
<b>Haarausfall</b>	-	-	-	-	-
<b>Alopezie</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	-	-	-
<b>Kopfschmerzen</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	-	-
<b>Schüttelfrost</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	-	-	-
<b>Übelkeit / Erbrechen</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	-	-
<b>Obstipation</b>	-	-	-	-	-
<b>Leberschäden</b>	-	-	-	-	-

**Tab. 16: Interferon-spezifische Nebenwirkungen und ihr Auftreten in der Gruppe A unter Berücksichtigung des Schweregrades gemäß WHO**

Bei Betrachtung der weiteren unerwünschten Wirkungen die von uns erfasst wurden, erkennt man, dass es zu insgesamt 31 Ereignissen gekommen ist, unter Einbeziehung der Möglichkeit der Mehrfachnennung ergibt sich eine Zahl von 69 unerwünschten Begleiterscheinungen. Vier Patienten gaben -bei einer Gesamtnennzahl von 11- Abdomenschmerzen an, jeweils drei Patienten berichteten über vermehrte Müdigkeit, Schwitzen oder Grippe-symptomatik mit einer Gesamtnennzahl von 24. Weitere von uns erfasste Erscheinungen waren Rückenschmerzen (2 Patienten / 2 Nennungen), Myalgie / -pathie (2 / 5), Muskelkrämpfe (2 / 5), Infektionen (2 / 4), Allergie lokal (1 / 1), Akne (1 / 1) und Sonstige (7 / 16). Tabelle 17 spiegelt die o.g. Ergebnisse wider, auch hier werden die Gesamtnennzahlen nicht expliziert aufgeführt.

Fasst man nun die Zahlen der Interferon-assoziierten (n = 18) und die der nicht Interferon-assoziierten (n = 31) Nebenwirkungen zusammen, so ergibt sich eine Anzahl von 49 Ereignissen mit einer Gesamtnennzahl von 124 über einen Zeitraum von 8 Wochen. Dabei sind keine schwerwiegenden Komplikationen aufgetreten, Todesfälle gab es nicht zu beklagen.

	<b>n</b>
<b>Abdomenschmerzen</b>	<b>4</b>
<b>Grippesymptomatik</b>	<b>3</b>
<b>Schwitzen</b>	<b>3</b>
<b>Müdigkeit</b>	<b>3</b>
<b>Rückenschmerzen</b>	<b>2</b>
<b>Myalgie /-pathie</b>	<b>2</b>
<b>Muskelkrämpfe</b>	<b>2</b>
<b>Infektion</b>	<b>2</b>
<b>Schwindel</b>	<b>1</b>
<b>Allergie lokal</b>	<b>1</b>
<b>Akne</b>	<b>1</b>
<b>Sonstige</b>	<b>7</b>

**Tab. 17: Weitere unspezifische Nebenwirkungen der Gruppe A und ihre Häufigkeit**

#### **3.8.4 Nebenwirkungsprofil Gruppe B (3 MIU)**

In der Gruppe B, die als Studienmedikation 3 MIU Interferon- $\beta$ -1a erhielt, registrierten wir bei 24 Patienten Interferon-assoziierte Nebenwirkungen in einer Gesamtnennzahl von 55 Ereignissen, sonstige unerwünschte Nebenwirkungen wurden in 47 Fällen protokolliert, mit einer Gesamtnennzahl von 105 Ereignissen.

Bezüglich der Interferon-spezifischen Nebenwirkungen klagten die Studienteilnehmer am Häufigsten über Kopfschmerzen, gefolgt von Fieber, Arthralgie und Schüttelfrost.

Bei fünf der insgesamt 8 Patienten mit Kopfschmerzbeschwerden lag der Schweregrad bei WHO Grad 1, die drei weiteren Patienten wurden mit WHO Grad 2 eingestuft. Dabei klagten diese 8 Patienten im Durchschnitt zweimal innerhalb der achtwöchigen Studiendauer über Kopfschmerzen, da die Gesamtnennzahl bei 16 Ereignissen lag.

Fieber wurde bei 6 Patienten beobachtet, zweimal entsprach es WHO Grad 1 und viermal Grad 2, die Gesamtanzahl lag bei 12 Ereignissen, die von uns festgehalten wurden.

Jeweils fünf Patienten gaben im Studienverlauf Schüttelfrost bzw. Gelenkschmerzen an.

Schüttelfrost WHO Grad 1 wurde bei 3 und Schüttelfrost mit WHO Grad 2 wurde bei 2 Patienten beobachtet, die Gesamtanzahl der Ereignisse lag bei 6 Nennungen.

Bei den Studienteilnehmern mit Gelenksbeschwerden wurden 2 der 5 Patienten dem WHO Grad 1 und 3 Patienten dem WHO Grad 2 zugerechnet. Die Anzahl an Ereignissen lag mit 21 Nennungen insgesamt relativ hoch verglichen mit den übrigen Nennzahlen dieser Gruppe. Eine entsprechende Übersicht der Anzahl an Interferon-spezifischen Nebenwirkungen und die Einteilung nach dem WHO Grad verdeutlicht die nachfolgende Tabelle 18.

	WHO Grad				
	<u>n</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
<b>Fieber</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	-	-
<b>Arthralgie</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	-	-
<b>Haarausfall</b>	-	-	-	-	-
<b>Alopezie</b>	-	-	-	-	-
<b>Kopfschmerzen</b>	<b>8</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	-	-
<b>Schüttelfrost</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	-	-
<b>Übelkeit / Erbrechen</b>	-	-	-	-	-
<b>Obstipation</b>	-	-	-	-	-
<b>Leberschäden</b>	-	-	-	-	-

**Tab. 18: Interferon-spezifische Nebenwirkungen und ihr Auftreten in der Gruppe B unter Berücksichtigung des Schweregrades gemäß WHO**

Unter dem Gesichtspunkt der weiteren unspezifischen, also nicht Interferon-assoziierten Nebenwirkungen registrierten wir 47 unerwünschte Wirkungen mit einer Gesamtnennzahl von 105 Ereignissen.

Bei 6 Patienten kam es zu insgesamt 21 lokal begrenzten allergischen Reaktionen im Bereich der Einstichstelle des subcutan verabreichten IFN- $\beta$ -1a und war somit die meistgenannte unerwünschte Wirkung der nicht Interferon-assoziierten Nebenwirkungen. Trotzdem muss davon ausgegangen werden, dass diese lokale allergische Reaktion im engen Zusammenhang mit der Interferon Dosis steht, da es in der 1 MIU Gruppe und Placebo Gruppe jeweils nur eine applikationsbedingte Nebenwirkung gegeben hat, bei einer Gesamtnennzahl von 2 Ereignissen, eines pro Gruppe.

Als weitere Nebenwirkungserscheinungen wurden bei den Patienten dieser Gruppe folgende Ereignisse protokolliert: Abdomenschmerzen (2 Patienten / 5 Nennungen), Grippe-symptomatik (2 / 7), Schwitzen (1 / 2), Müdigkeit (4 / 11), Rückenschmerzen (4 / 7), Myalgie / -pathie (4 / 10), Infektion (5 / 8), Schwindel (2 / 2), Akne (2 / 7) und Sonstige (15 / 25).

Tabelle 19 fasst die o.g. Ergebnisse nochmals in graphischer Form zusammen, auch hier ohne Berücksichtigung der Gesamtnennzahlen.

Festzuhalten bleibt, dass es bei Summierung der Interferon-assoziierten Nebenwirkungen (n = 24) und den unspezifischen unerwünschten Wirkungen (n = 47) zu insgesamt 71 Nebenwirkungserscheinungen kam mit einer Gesamtnennzahl von 160 Ereignissen. Auch in dieser Gruppe blieben schwerwiegende Komplikationen aus, einen Todesfall gab es ebenfalls nicht zu beklagen.



	<b>n</b>
<b>Abdomenschmerzen</b>	<b>2</b>
<b>Grippesymptomatik</b>	<b>2</b>
<b>Schwitzen</b>	<b>1</b>
<b>Müdigkeit</b>	<b>4</b>
<b>Rückenschmerzen</b>	<b>4</b>
<b>Myalgie / -pathie</b>	<b>4</b>
<b>Muskelkrämpfe</b>	<b>-</b>
<b>Infektion</b>	<b>5</b>
<b>Schwindel</b>	<b>2</b>
<b>Allergie lokal</b>	<b>6</b>
<b>Akne</b>	<b>2</b>
<b>Sonstiges</b>	<b>15</b>

**Tab. 19: Weitere unspezifische Nebenwirkungen der Gruppe B und ihre Häufigkeit**

### **3.8.5 Nebenwirkungsprofil Gruppe C (Placebo)**

Betrachtet man die im Folgenden aufgeführte Tabelle 20, in der die mit Interferon in Verbindung stehenden Nebenwirkungen mit den entsprechenden WHO Graden aufgeführt sind, so stellt man fest, dass sich in dieser Gruppe erwartungsgemäß die geringste Anzahl an unerwünschten Ereignissen gezeigt haben.

Sieben Studienteilnehmer dieser Gruppe wurden mit den Nebenwirkungserscheinungen von Kopfschmerzen erfasst, von denen je drei Patienten dem WHO Grad 1 bzw. 2 zugeordnet wurden, eine Mitglied dieser Therapiereihe klagte über Kopfschmerzen WHO Grad 3. Insgesamt kam es bei diesen 6 Patienten zu 21 Ereignissen innerhalb der acht Wochen dauernden Studienteilnahme.

Als weitere Interferon-spezifischen Nebenwirkungen protokollierten wir 2 Patienten mit Arthralgiebeschwerden, je einmal Grad 1 und einmal Grad 2, die Gesamtnennzahl betrug 5.

Ebenfalls zwei Patienten wurden mit der Symptomatik Übelkeit und / oder Erbrechen erfasst, gemäß WHO Einteilung zeigte sich bei einem Patienten Grad 1 und bei dem anderen Patienten Grad 2, die Anzahl an Ereignissen lag bei zwei.

Im Rahmen der von uns wöchentlich durchgeführten Untersuchungen wurde ein Patient mit Schüttelfrost Grad 3 beobachtet, hierbei handelte es sich aber um ein singuläres Ereignis, da die Gesamtanzahl ebenfalls nur eins betrug und somit ein Verlauf der Symptomatik auf eine Woche begrenzt war.

In der Placebo Gruppe zeigt sich zusammenfassend die geringste Anzahl an Interferon bedingten Nebenwirkungen, was zu erwarten war, da die Patienten ja nur eine Placebomedikation erhielten. Um so erstaunlicher ist es, dass bei 12 Patienten insgesamt 29 Ereignisse innerhalb dieser acht Wochen protokolliert wurden. Eine Einschätzung dieses Sachverhaltes erfolgt in der Diskussion unter Kapitel 4.

	WHO Grad				
	<u>n</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
<b>Fieber</b>	-	-	-	-	-
<b>Arthralgie</b>	2	1	1	-	-
<b>Haarausfall</b>	-	-	-	-	-
<b>Alopezie</b>	-	-	-	-	-
<b>Kopfschmerzen</b>	7	3	3	1	-
<b>Schüttelfrost</b>	1	-	-	1	-
<b>Übelkeit / Erbrechen</b>	2	1	1	-	-
<b>Obstipation</b>	-	-	-	-	-
<b>Leberschäden</b>	-	-	-	-	-

**Tab. 20: Interferon-spezifische Nebenwirkungen und ihr Auftreten in der Gruppe C unter Berücksichtigung des Schweregrades gemäß WHO**

Auch in der Auswertung der unspezifischen Nebenwirkungen zeigt sich die im Vergleich zu den anderen Gruppe geringste Rate an Komplikationen.

Insgesamt wurden von unseren Studienärzten 26 weitere nicht Interferon-assoziierte Nebenwirkungen erfasst, die sich im Einzelnen wie folgt aufgliedern:

Abdomenschmerzen (3 Patienten / 4 Nennungen), Grippe-symptomatik (2 / 8), Schwitzen (3 / 4), Müdigkeit (2 / 8), Rückenschmerzen (1 / 1), Myalgie / -pathie (3 / 3), Infektion (2 / 3), Allergie lokal (1 / 1), Akne (1 / 2) und Sonstige (8 / 18).

Addiert man die Einzelereignisse zusammen, so ergibt sich eine Gesamtnennzahl von 52 unerwünschten Ereignissen im Zeitraum der Studienmedikation. Graphisch Dargestellt werden diese Ergebnisse in der unten folgenden Tabelle 21. Unter Berücksichtigung der Zahlen die sich bei den Interferon-spezifischen Nebenwirkungen ergeben haben, so kommt man auf eine Gesamtzahl von 38 Nebenwirkungen mit einer Gesamtnennzahl von 81 Ereignissen in acht Wochen, wobei auch hier -parallel zu den Gruppen A und B- keine ernsthaften Komplikationen oder Todesfälle aufgetreten sind.

	<b>n</b>
<b>Abdomenschmerzen</b>	<b>3</b>
<b>Grippe-symptomatik</b>	<b>2</b>
<b>Schwitzen</b>	<b>3</b>
<b>Müdigkeit</b>	<b>2</b>
<b>Rückenschmerzen</b>	<b>1</b>
<b>Myalgie / -pathie</b>	<b>3</b>
<b>Muskelkrämpfe</b>	<b>-</b>
<b>Infektion</b>	<b>2</b>
<b>Schwindel</b>	<b>-</b>
<b>Allergie lokal</b>	<b>1</b>
<b>Akne</b>	<b>1</b>
<b>Sonstiges</b>	<b>8</b>

**Tab. 21: Weitere unspezifische Nebenwirkungen der Gruppe C und ihre Häufigkeit**

### 3.9 Beurteilung der Lebensqualität

Zur Erfassung der Lebensqualität nutzten wir, wie bereits eingangs beschrieben, den 1989 erstmals veröffentlichten IBDQ. Jeweils fünf Patienten der Studiengruppen wurden von uns retrospektiv gebeten, den Fragebogen auszufüllen, mit dem Ziel, neben dem klinischen und somit objektiven Kriterien des Therapieerfolges auch einen subjektiven Einblick zu erhalten, welchen möglichen Einfluss die Studienmedikation auf die Patienten bzw. deren Lebensqualität hatte. Die im Ankreuzverfahren zu beantworteten Fragebögen wurden anschließend von uns ausgewertet und mit den entsprechenden Punktwerten versehen, so dass eine Aussage über den subjektiven Funktions- bzw. Gesundheitszustand der Patienten während der Studienmedikation möglich ist. Je mehr Punkte im IBDQ erreicht wurden, desto besser ist der Funktions- bzw. Gesundheitszustand zu werten.

Die Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen aufgeführt:

#### Gruppe A (1 MIU):

	Pat. Alter	Darm- beschwerden	Allg. körperl. Beschwerden	Emotionales Befinden	Soziales Befinden	Summe
Intervall	41 – 65	36 - 70	16 - 35	38 - 84	15 – 35	105 – 223
Mittelwert	49,9	56,4	27,8	61,0	26,4	171,6
Median	44	60	29	51	24	163

#### Gruppe B (3 MIU):

	Pat. Alter	Darm- beschwerden	Allg. körperl. Beschwerden	Emotionales Befinden	Soziales Befinden	Summe
Intervall	29 – 50	47 – 70	18 – 31	44 – 81	14 – 35	115 – 217
Mittelwert	38,8	53,0	26,8	63,6	26,6	170,0
Median	37	53	29	63	27	172

**Gruppe C (Placebo):**

	Pat. Alter	Darm- Beschwerden	Allg. körperl. Beschwerden	Emotionales Befinden	Soziales Befinden	Summe
Intervall	32 - 57	40 – 68	16 – 33	41 – 82	11 – 35	104 - 210
Mittelwert	46,3	50,3	24,0	62,2	23,7	155,8
Median	42	52	26	54	21	157

**Tab. 22: Übersicht über die Beurteilung der Lebensqualität an Hand der erreichten Punktwerte des IBDQ in den einzelnen Studiengruppen**

Betrachtet man die oben dargestellten Ergebnisse der Lebensqualität nach Beendigung der Interferonmedikation so erkennt man, dass in der Gruppe B mit 3 MIU Interferon im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen die höchste Punktzahl angegeben bzw. erreicht wurde. Bezogen auf den IBDQ bedeutet dies, dass es diesen Patienten bezüglich Ihres Gesundheitszustandes und somit Ihrer Lebensqualität besser erging als den Patienten in den Gruppen A und C, da ein hoher Punktwert im IBDQ mit einer guten „körperlichen Funktion“ einhergeht. Im Median ergab sich in der Gruppe B ein Wert von 172 von 224 möglichen Punkten, was einem prozentualen Anteil von 77 % entspricht, dies stellt im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen sowohl absolut als relativ den besten Wert dar. Besonders in dem Fragenbereich „Emotionales Befinden“, welches mit einem Anteil von 12 Fragen aus dem IBDQ am stärksten vertreten ist, findet sich mit 63 Punkten ein deutlicher Unterschied zu den Gruppen A und C, hier lagen die Werte lediglich bei 51 bzw. 54 Punkten. Betrachtet man dazu noch die Ergebnisse im Fragenkomplex „Soziales Befinden“, in denen ebenfalls die besten Ergebnisse erzielt werden konnten, so ergeben sich doch deutliche Hinweise darauf, dass gerade die nicht physischen Komponenten der Lebensqualität von den Patienten als positiv gewertet wurden. Begründet könnte dies zum einen in einem möglichem Therapieerfolg der Studienmedikation sein, zum anderen könnte man im Umkehrschluss daraus folgern, dass die Interferonmedikation zumindest keinen negativen Effekt auf die Lebensqualität der Studienteilnehmer hatte, auch wenn Vergleichswerte zu Beginn der Studie, als vor Aufnahme der Studienmedikation leider nicht erhoben wurden. Als möglicher

Anhaltspunkt für diesen beschriebenen positiven Effekt dienen jedoch die CAI und EI Werte der einzelnen Gruppen, die zu Studienbeginn erhoben wurden. Hier zeigte sich, wie bereits in Kapitel 3.1.3 bei der Darstellung des Erkrankungsgerades zu Studienbeginn beschrieben, dass in allen drei Patientengruppen eine homogene Ausgangslage bezüglich der Krankheitsaktivität vorlag, die sich sowohl in den CAI als auch in den EI Werten wieder findet. Der CAI betrug in den Gruppen A und C 10 Punkte, in der Gruppe B 9 Punkte, der EI lag in den Gruppen A und B bei 10, in der Gruppe C bei 9 Punkten. Man erkennt, dass bei gleicher Ausgangslage der unterschiedlichen Studienreihen die Gruppe B das beste Ergebnis erreicht hat, sowohl in den absoluten als auch relativen Punktwerten bezogen auf die Gruppen A und C.

Die niedrigste Anzahl an erreichten Punkten findet sich in der Placebogruppe C, hier lag der Median lediglich bei 157 von 224 möglichen Punkten, einer Differenz von 15 Punkten zur Gruppe B. Auch wenn dies statistisch keine eindeutige Signifikanz ergibt, so ist die unterschiedliche Bewertung der Lebensqualität deutlich zu erkennen, was sicherlich damit begründet werden kann, dass diese Gruppe lediglich eine Placebomedikation erhalten hat und somit ein möglicher therapeutischer Effekt des Interferon ausscheidet. Gestützt wird diese Annahme durch das Ergebnis der Gruppe A, die 1 MIU Interferon erhalten hat, es befindet sich bezüglich der erreichten Punktzahl mit einem Median von 163 Punkten vor der Gruppe C und hinter der Gruppe B, die, wie oben beschrieben, am besten abschnitt. Bei der Beurteilung der Lebensqualität durch die Patienten finden sich, parallel zu unseren übrigen Ergebnissen die besten Resultate, wiedergespiegelt durch die höchste Punktzahl, in der Gruppe B mit 3 MIU Interferon, gefolgt von der Gruppe A mit 1 MIU Interferon und der Placebogruppe C. Auch diese Resultate zeigen einen möglichen positiven Effekt einer Interferontherapie auf, wobei hier speziell das subjektive Kriterium der Lebensqualität berücksichtigt wurde und nicht primär der objektive klinische Eindruck der Erkrankung bzw. der Erkrankungsgrad.

Eine kritische Nachbetrachtung der ausgeführten Argumentation erfolgt in der Diskussion unter Kapitel 4.7.

## 4. Diskussion

Diese Studie stellt eine randomisierte, placebo-kontrollierte klinische Untersuchungsreihe dar, die die Zuverlässigkeit und Wirksamkeit von subcutan verabreichtem Interferon- $\beta$ -1a in der Behandlung der steroidrefraktären Colitis ulcerosa untersucht, sowie den Einfluss auf das subjektive Befinden und die Lebensqualität unter dieser Therapie.

Die für uns wichtigsten Parameter in den einzelnen Gruppen waren die Remissions- und Responderaten, die Sicherheit von Interferon- $\beta$ -1a im klinischen Gebrauch und der supportive Effekt des Interferon bezüglich der bestehenden Medikation der einzelnen Studienteilnehmer im Sinne einer möglichen Reduktion der Steroiddosis. Des Weiteren interessierten wir uns für die Lebensqualität der Patienten unter der Studienmedikation, welche von den Teilnehmern mittels des IBDQ beurteilt wurde. Eine Übersicht unserer Ergebnisse zeigt die folgende Tabelle 23 auf der nächsten Seite, in der die von uns gewonnen Daten dargestellt werden:

	<b>Gruppe A</b>	<b>Gruppe B</b>	<b>Gruppe C</b>
Studienmedikation	<b>1 MIU IFN-<math>\beta</math>-1a</b>	<b>3 MIU IFN-<math>\beta</math>-1a</b>	<b>Placebo</b>
Patientenanzahl (n)	<b>24</b>	<b>28</b>	<b>21</b>
CAI Median Studienanfang	<b>10</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
CAI Median Studienende	<b>7</b>	<b>3,5</b>	<b>5,5</b>
Responserate (n)	<b>10</b>	<b>18</b>	<b>10</b>
Responserate (%)	<b>41,7</b>	<b>64,3</b>	<b>47,6</b>
Remissionsrate (n)	<b>8</b>	<b>18</b>	<b>10</b>
Remissionsrate (%)	<b>33,3</b>	<b>64,3</b>	<b>47,6</b>
EI Median Studienanfang	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>9</b>
EI Median Studienende	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
Median Responsezeit (d)	<b>27,5</b>	<b>29</b>	<b>39</b>
Mittlere Reduktion der Steroiddosis (mg)	<b>5,5</b>	<b>11,7</b>	<b>9,5</b>
Kolektomierate (n)	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
Interferon assoziierte Nebenwirkungen (n)	<b>18</b>	<b>24</b>	<b>12</b>
Median Gesamtpunkte des IBDQ	<b>163</b>	<b>172</b>	<b>157</b>

**Tab. 23: Übersicht der erhobenen und gewonnenen Daten der drei einzelnen Therapiegruppen im Verlauf der Studie**



#### 4.1 Klinischer Aktivitäts Index und Remissions- / Responderaten

Wie aus den Ergebnissen in Kapitel 3 ersichtlich, zeigt die Wirksamkeitsanalyse und das Therapieansprechen gemessen an den Responderaten der drei Studienpopulationen am Endpunkt der Studie nach 8 Wochen einen deutlichen Trend für die Wirksamkeit von Interferon- $\beta$ -1a in der Behandlung der steroidrefraktären Colitis ulcerosa, jedoch resultieren unsere Ergebnisse - unter Anwendung des Chi-Quadrat-Testes - nicht in einer statistischen Signifikanz von  $p < 0.05$ . Wir erreichten bei Vergleich der Gruppen B und C eine Signifikanz von 0.08 Punkten, die Differenz beträgt somit 0.03 Punkte. Dennoch zeigt sich bei Betrachtung des CAI, dass in der Gruppe B, die 3 MIU Interferon- $\beta$ -1a erhalten hat, das beste Resultat erzielt werden konnte. Hier gelang es innerhalb der achtwöchigen Studiendauer, den CAI von 9 Punkten im Median auf 3,5 zu senken, was einer Abnahme von 61 % entspricht. Diese Abnahme ist unter den gegebenen Studienbedingungen als Erfolg der Interferontherapie zu werten und ein wichtiger Parameter, der die Wirksamkeit von Interferon- $\beta$ -1a untermauert, da es zu einer deutlichen Abnahme der Aktivität der Colitis ulcerosa geführt hat. Dies wird auch durch die hohe Remissions- bzw. Responderate dieser Gruppe verdeutlicht, sie lagen bei beiden Untersuchungsparametern jeweils bei 64,3 %. Im Vergleich dazu konnte in der Gruppe A mit 1 MIU Interferon als Medikation lediglich eine Senkung des CAI Median um 30 % erzielt werden und in der Placebo-Gruppe C eine von 45%. Die Responderaten konnten mit 41,7 % in Gruppe A und 47,6 % in Gruppe C den Wert der Gruppe B mit 64,3 % nicht erreichen, die Remissionsraten lagen mit 33,3 % (Gruppe A) und 47,6 % (Gruppe C) ebenfalls unter denen der Gruppe B mit 64,3 %. Bereits hier fällt auf, dass sich in der Gruppe C mit der Placebo Medikation ein besseres Resultat zeigt als in der 1 MIU IFN- $\beta$  Gruppe. Auf diesen Sachverhalt wird zu einem späteren Zeitpunkt in dieser Diskussion weiterführend eingegangen. Der im Vergleich zu der 3 MIU Gruppe geringe Wert von 30 % bezüglich der CAI Abnahme und die vergleichsweise geringe Rate an Patienten mit einer Response oder Remission in der Gruppe A lässt sich mit einer möglicherweise zu geringen Dosis an Interferon interpretieren, so dass in dieser Gruppe sicherlich bessere Ergebnisse hätten erzielt werden können, wenn die Dosis höher gewählt worden wäre, was sich in den bereits oben beschriebenen Ergebnissen der Gruppe B widerspiegelt.

Betrachtet man jedoch nicht alleine die Signifikanz in Bezug auf die Responderaten sondern bezieht unsere weiteren Untersuchungsparameter mit ein, so stellt man fest, dass der Trend der Wirksamkeit von Interferon- $\beta$ -1a durch diese weiteren Ergebnisse unterstützt wird.

Wie bereits oben geschildert finden sich am Ende der 8. Woche in den drei Therapiegruppen signifikante Unterschiede in den Remissionsraten. Das beste Resultat verzeichnet auch hier die Gruppe B mit 3 MIU Interferon Studienmedikation, die Remissionsrate liegt hier bei 64,3 %, somit konnte bei 18 der 28 Patienten eine erhebliche Verbesserung der klinischen Aktivität der Colitis ulcerosa erreicht werden, die als nahezu beschwerdefrei anzusehen sind. Den geringsten Erfolg bezogen auf die Remission beobachteten wir in der Gruppe A, hier erreichten lediglich 8 der 24 Studienteilnehmer eine Remission, was einem Prozentsatz von 33,3 % entspricht. Bessere Resultate wurden hier in der Placebo-Gruppe erzielt, hier zeigte sich bei 10 von 21 Patienten (47,6 %) eine Abnahme des CAI auf  $\leq 4$  Punkte, was somit gemäß der Definition einer Remission gleichkommt.

Vergleicht man unsere Ergebnisse bezüglich der Remissions- und Responderaten mit der Arbeit von S. Nikolaus et al. aus dem Jahre 2003, sieht man, dass die Endresultate annähernd gleich sind. In der Studie von S. Nikolaus et al. [73] wurde ebenfalls subcutan verabreichtes Interferon- $\beta$ -1a über einen Zeitraum von 8 Wochen angewendet, wenn auch in steigenden Dosierungen. Die Responderate lag in dieser Studie bei 50 %, eine Remission wurde von drei der 10 Patienten erreicht (30 %).

Der relativ große Unterschied bei der Remissionsrate lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass wir von Studienbeginn an eine feste Dosis Interferon verwendeten und nicht eine dem Aktivitätsgrad der Colitis angepasste Menge. Die Responderate von 50 % liegt nur wenig unterhalb der Rate unserer Studie (64,3 %) und verdeutlicht damit den positiven therapeutischen Nutzen, der von Interferon in der Behandlung der Colitis ulcerosa ausgehen kann. Auch Nikolaus S. et al sehen in der Behandlung der Colitis ulcerosa mit Interferon- $\beta$ -1a einen möglichen neuen, vielversprechenden Therapieansatz.

## **4.2 Endoskopischer Index**

Ein weiterer Punkt, der den positiven Effekt und therapeutischen Nutzen einer Interferonbehandlung verstärkt ist in dem Verlauf des Endoskopischen Index zu sehen.

Die Leitlinien der DGVS besagen zwar, dass die alleinige Verwendung von Indices, also auch von endoskopischen Indices, nicht erforderlich ist, diese aber dennoch als Kriterien zur Erhebung der Symptomatik und zur Einschätzung der Krankheitsaktivität herangezogen werden können, z.B. im Rahmen der Anamneseerhebung. Bezieht man unter den o.g. Umständen den von uns zu Beginn und am Ende der Studie bestimmten Endoskopischen Index hinzu, so stellt man fest, dass auch hier der positive Effekt der Interferontherapie zum Tragen kommt, da, parallel zu den Remissions- und Responseraten, auch hier in der Gruppe B das beste Ergebnis erzielt werden konnte. Im Vergleich zum Ausgangswert konnte der EI im Mittel um 50 % reduziert werden, von 10 Punkten zu Beginn der Studie auf 5 Punkte zum Ende der Untersuchungsreihe.

In der Gruppe A mit 1 MIU Interferon lag der EI am Studienende bei 6 Punkten, was gegenüber dem Ausgangswert von 10 Punkten einer Abnahme von 40 % entspricht. Das schlechteste Resultat beobachteten wir in der Placebo Gruppe, hier lag die Abnahme lediglich bei 30 %, der Ausgangswert betrug 9 Punkte, der Punktwert am Ende der Studie lag bei 6.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass auch durch die Bestimmung des Endoskopischen Index die Wirksamkeit und den positiven Nutzen der Interferontherapie bei der Colitis ulcerosa bekräftigt wird und somit die o.g. Ergebnisse zusätzlich untermauert.

## **4.3 Statistische Signifikanz**

Obwohl alle von uns erhobenen Untersuchungsparameter auf einen positiven Effekt von Interferon- $\beta$ -1a in der Behandlung der Colitis ulcerosa hinweisen, konnte eine statistische Signifikanz bezüglich der Responseraten nicht nachgewiesen werden. Der Grund hierfür ist wahrscheinlich darin begründet, dass das Ende der Studie nach 8 Wochen ein signifikantes Ergebnis der primären Endpunktes verhindert hat. Es ist anzunehmen, dass es bei einem längeren Beobachtungszeitraum zu statistisch deutlicheren Studienresultaten gekommen wäre, eine Studiendauer von möglicherweise 16 oder 24 Wochen hätte sicherlich zu eindeutigeren bzw. statistisch signifikanteren Ergebnissen geführt. Es hätte ein längerer Nachbeobachtungszeitraum

somit sicherlich zu einer deutlicheren statistischen Aussagekraft geführt als dies bei unseren Ergebnissen der Fall ist.

#### **4.4 Gruppe C: Hohe Remissions- und Responderaten**

Wir beobachteten in der Placebogruppe ein hohes Therapieansprechen im Sinne einer Responderate von 47,62 %. Ilnyckyi et al. [48] beschreibt in ihrer Metaanalyse aus dem Jahre 1997, in der sie die Placebo Remissionsrate von 38 placebo-kontrollierten Therapiestudien zur Behandlung der Colitis ulcerosa quantifiziert eine Remissionsrate in der Placebogruppe von 9,1 % bei einem Konfidenzintervall zwischen 6,6 – 11,6 %. Der Wert den unsere Studie ergeben hat liegt somit ca. 5 mal höher als man nach den Ergebnissen von Ilnyckyi et al. erwartet hätte. Aus dieser Arbeit ist jedoch nicht ersichtlich, auf welche Weise die Remission in den einzelnen untersuchten Studien zustande gekommen ist. Betrachtet man nämlich die Rate an Patienten, die von der Placebomedikation profitiert haben, wird in der Veröffentlichung von Ilnyckyi et al. eine sogenannte „benefit rate“ von 26,7 % angegeben, bei einem Konfidenzintervall von 24,1 bis 29,2 %. Betrachtet man diese Zahlen, kann man zu dem Schluss kommen, dass die von uns mittels Rachmilewitz Index ermittelte Remissionsrate zwar immer noch über den Angaben von Ilnyckyi et al. liegt, die Diskrepanz jedoch im Vergleich zu den klinischen Remissionsraten deutlich geringer ausfällt.

Interessant sind jedoch zwei weitere Aspekte dieser Arbeit bezüglich der Remissions- und Responderaten von Placebogruppen. Neben dem Führen eines Patiententagebuches, wie es auch in unserer Studie seitens der Teilnehmer gemacht wurde, hat auch die Anzahl an Arzt- bzw. Untersucherkontakten einen maßgeblichen Einfluss auf die Remissionsrate. Liegt die Anzahl an Arztkontakten im Studienverlauf bei mehr als drei, lag die Placebo Response Rate bezogen auf den „clinical benefit“ bei 38,5 % (Konfidenzintervall: 31,6 – 45,4 %) gegenüber 25,1 % bei unter drei Kontakten [48]. Diese Zahlen verdeutlichen den Aspekt, dass der Arzt bzw. Untersucher einen deutlichen therapeutischen „Effekt“ haben [105], zum Teil sogar mehr Wirkung erzielen als die verabreichte Medikation [104].

Weitere Gründe für unsere hohen Responderaten in der Placebogruppe sind schwer zu ermitteln bzw. konkret zu benennen. Eine mögliche Ursache könnte sein, dass die subcutane Applikation

von Interferon einen höheren Placeboeffekt aufweist als beispielsweise eine Medikamentenaufnahme in oraler Form, was jedoch durch weiterführende Studien zu belegen wäre. In der bereits o.g. Arbeit von Ilnycky et al. konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der oralen und rektalen Applikation der Studienmedikation festgestellt werden, ein Einfluss auf die Remissionsrate bezüglich einer subcutanen Medikation wurde hier jedoch nicht untersucht. Ein weitere Erklärungsansatz könnte darin begründet sein, dass sich am Ende der Studiendauer vorwiegend noch Patienten befanden, die bereits zu Therapiebeginn eine relativ moderatere Erkrankungsaktivität vorwiesen und sich diese im Verlauf der Studie weiter abgeschwächt hat, so dass sich das Bild einer Response ergeben hat. Es ist anzunehmen, dass die Responderate in dieser Gruppe sicherlich deutlich niedriger ausgefallen wäre, wenn die Patienten dieser Gruppe, die die Studie abgebrochen haben, weiter erfasst worden wären. Auf diesem Weg hätte man nämlich auch die Patienten erfasst, bei denen die Erkrankung ohne Therapie bzw. unter Placebogabe weiter vorangeschritten wäre. Einen deutlichen Hinweis auf diesen Aspekt gibt die hohe Zahl an Studienabbrecher in dieser Gruppe, letztlich beendeten nur 21 der ursprünglich 30 Patienten der Placebogruppe die Studienreihe. Dies entspricht im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen sowohl relativ (30 %) als auch absolut ( $n = 9$ ) der höchsten Abbrecherquote in diesem Studienverlauf.

Wie bereits oben erwähnt sind dies nur mögliche Erklärungsansätze für die von uns beobachtete hohe Responderate in der Placebogruppe, eine definitive Aussage zu den Gründen kann unseren Erachtens nach nicht getroffen werden.

## **4.5 Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien**

Betrachtet man nun andere Studienreihen zur Behandlung der steroidrefraktären Colitis ulcerosa, gibt es nach unserem Kenntnisstand sechs weitere Versuchsreihen, die sich mit dem Einsatz von Interferon beschäftigt haben. Vier Studien setzten dabei Interferon- $\alpha$  ein [66,88,97,106], zwei Studien nutzten Interferon- $\beta$  [71,73].

Sumer et al. [97] beschreibt in seiner Arbeit, dass 23 von 28 Patienten (82 %) auf die Therapie mit Interferon- $\alpha$ -2a mit einer deutlichen Verbesserung ihrer klinischen Symptomatik angesprochen haben, und dies innerhalb von 15 Tagen. Nach einem weiteren Beobachtungszeitraum von 6 Monaten konnte bei diesen Patienten zudem eine komplette

klinische und endoskopische Remission beobachtet werden. Die in unserer Studie ermittelte Remissionsrate der Gruppe B beträgt 64,3 % und kommt den Ergebnissen von Sumer et al. somit sehr nahe, so dass in diesem Vergleich der Remissionsraten unter der Therapie mit Interferon- $\alpha$  bzw. - $\beta$  von annähernd gleichen Ergebnissen gesprochen werden kann.

Rüther et al. [88] behandelten im Rahmen ihrer Studie lediglich vier Patienten mit Interferon- $\alpha$ , so dass eine aussagekräftige Studie auf Grund der fehlenden Patientenzahl nicht möglich ist. Ein Vergleich der Ergebnisse dieser Studie mit unseren Werten ist demzufolge nicht möglich.

Madson et al. [66] behandelten in ihrer Studie Colitis ulcerosa Patienten mit subcutan verabreichtem Interferon- $\alpha$ -2a, wobei die Dosierung in der ersten Woche je drei mal 9 MIU betrug, in der zweiten Woche wurden 6 MIU drei mal wöchentlich appliziert und in den Wochen 3 bis 12 erfolgte die subcutane Injektion von 3 MIU je drei mal die Woche.

Diese Interferon- $\alpha$ -2a Therapie resultierte in einer signifikanten Unterdrückung der Erkrankungsaktivität der Colitis, objektiviert anhand des Powell Tuck Index, dem IBDQ Score und dem Grad der histologischen Erkrankungsaktivität [66].

Eine weitere Studiengruppe, die sich mit der Behandlung der Colitis ulcerosa mittels Interferon- $\alpha$ -2a beschäftigt hat, war der Arbeitskreis um Tilg et al., die ihre Ergebnisse im Jahre 2003 veröffentlichten [106]. In dieser placebo-kontrollierten Studie wurden 60 Patienten über einen Zeitraum von 12 Wochen mit pegyliertem Interferon- $\alpha$ -2a behandelt, die entweder 0,5  $\mu$ g Peg Interferon/kg/KG (n = 19), eine Dosis von 1,0  $\mu$ g Peg INF/kg/KG (n = 21) oder eine Placebomedikation (n = 20) erhalten haben. Tilg et al. beobachteten am Ende ihrer Studie Remissionsraten von 35 %, 47 % und 35 %, die Ergebnisse in der 0,5  $\mu$ g Gruppe und der Placebo Gruppen waren demnach gleich, die besten Resultate erzielte die Gruppe mit 1,0  $\mu$ g INF, was zumindest bezüglich der Relationen der Gruppen untereinander den Ergebnissen unserer Studie nahe kommt, da auch in unserer Arbeit das beste Resultat in der 3 MIU Gruppe erreicht werden konnte und sich zwischen der 1 MIU Gruppe und der Placebogruppe keine statistische Signifikanz zeigte.

In einem Pilotprojekt aus dem Jahre 2002 von Musch et al. [71] wurde erstmals natürliches Interferon- $\beta$  und Interferon- $\beta$ -1a verwendet, um einen therapeutischen Effekt in der Behandlung der steroidrefraktären Colitis ulcerosa zu untersuchen, mit dem Ergebnis, dass bei 22 von 25 behandelten Patienten (88 %) nach einem mittlerem Zeitraum von drei Wochen eine Remission erreicht werden konnte. Daraus hat sich ein deutlicher Hinweis auf eine neue, sichere und effektive Behandlungsmöglichkeit der Colitis ergeben. Diese Ergebnisse haben dazu veranlasst,

die Resultate aus nicht kontrollierter Behandlungsreihe durch eine placebo-kontrollierte, doppelblind angelegte Studie weiter zu verfolgen bzw. diese weitere mögliche Therapieoption zu untermauern, was wir in dieser Studie durchgeführt haben.

#### **4.6 Unklarer Wirkmechanismus von Interferon- $\beta$**

Der Wirkmechanismus von Interferon- $\beta$  ist noch weitgehend unklar. Die Up-Regulation einiger antiinflammatorischer Mediatoren und die zusätzliche Down-Regulation von proinflammatorischen Mediatoren könnten für den therapeutischen Effekt von Interferon- $\beta$  verantwortlich sein. Gezeigt werden konnte dies bisher unter anderem bei der Behandlung der Multiplen Sklerose [6,43,64,86], wo Interferon- $\beta$  als eine mögliche weitere Option in der Behandlung dieser Erkrankung aufgeführt wird. Auch wenn diese Ergebnisse nicht direkt auf die Behandlung der Colitis ulcerosa zu übertragen sind, so weisen die Effekte der Interferone auf der Ebene der Zytokinkaskade in Verbindung mit denen in der vorliegenden Arbeit aufgezeigten klinischen Effekten auf einen therapeutischen Nutzen von Interferon als möglicherweise neuer Option in der medikamentösen Therapie der Colitis ulcerosa hin.

#### **4.7 Stellenwert der Lebensqualität**

Zur Erfassung der Lebensqualität unter der Studienmedikation nutzten wir, wie bereits eingangs beschrieben, den Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, der, neben den sonst üblichen klinischen Parametern wie CAI und EI, auch den subjektiven Einfluss bzw. Erfolg der Studienmedikation beurteilen sollte. Hierzu ließen wir eine zufällige Auswahl von 5 Patienten aus jeder Gruppe den Fragebogen am Ende der Studienreihe ausfüllen, mit dem Ergebnis, dass die Patienten der 3 MIU Gruppe die höchste Punktzahl erreichte und somit bezüglich der subjektiven „körperlichen Funktion“ und damit der Lebensqualität das beste Resultat erzielte, vor der Gruppe A mit 1 MIU Interferon und der Placebogruppe C. Gestützt werden diese Resultate durch die homogen Ausgangslage der CAI und EI Werte zu Beginn der Studie. Kritisch zu bewerten ist jedoch die Tatsache, dass wir den aktuellen Gesundheits- bzw. Krankheitszustand der Patienten nicht auch vor Studienbeginn erhoben haben, so wäre eine deutlichere, sicher auch

objektivierbarere Aussage bezüglich der Lebensqualität sicher möglich gewesen. Die von uns ermittelten Ergebnisse sind somit zwar sicherlich ein deutlicher Hinweis auf einen möglichen Therapieerfolg der Studienmedikation, allerdings sind sie bezogen auf die Lebensqualität nicht sicher zu belegen. Sie dienen lediglich als ein weiterer, wenn auch subjektiver Hinweis auf den möglichen therapeutischen Effekt der Interferontherapie sowie unter Hinzuziehung des sehr positiven Nebenwirkungsprofils von Interferon auf eine gute Verträglichkeit der Studienmedikation durch die Patienten. Nachträglich lässt sich sicher sagen, dass die Erfassung der Lebensqualität bei betroffenen Patienten ein weiteres Instrument ist, um - nicht nur in klinischen Studien - einen zusätzlichen Effektivitätsparameter zu haben, der es ermöglicht, neben den möglichen klinischen Erfolgen einer Medikation auch das subjektive Empfinden der Patienten zu erfassen und diese in die Gesamtbeurteilung eines möglichen Therapieerfolges mit einfließen zu lassen, da es neben den objektiven klinischen Aspekten einer Behandlung auch die individuelle Sicht der Patienten gibt, die durch Ihre Beurteilung Ihrer Lebensqualität maßgeblich Einfluss auf einen Therapieerfolg haben, denn was nützt die beste Medikation unter klinischer Sicht, wenn die Lebensqualität und somit die Zufriedenheit der Patienten keine Berücksichtigung findet. Letzten Endes muss schließlich der Patient mit der Erkrankung leben und nicht der behandelnde Arzt, was die Wichtigkeit der Erfassung der Lebensqualität nochmals unterstreicht.

#### **4.8 Sicherheit in der Anwendung von Interferon- $\beta$ -1a**

Im Rahmen unsere Studie hat sich gezeigt, dass die Anwendung von Interferon- $\beta$ -1a sehr sicher und nebenwirkungsarm war, es traten keine größeren Komplikationen auf.

Zu beobachten waren die allgemein bekannten Interferon-spezifischen Begleiterscheinungen wie Kopfschmerzen, Gelenkbeschwerden, Fieber oder Übelkeit bzw. Erbrechen.

In beiden Medikamentengruppe klagten die Patienten am häufigsten über Kopfschmerzen (Gruppe A n = 5; Gruppe B n = 8), Gelenkbeschwerden (Gruppe A n = 6; Gruppe B n = 5) und Fieber (Gruppe A n = 1; Gruppe B n = 6), die meistgenannten nicht Interferon-spezifischen Begleiterscheinungen waren vermehrte Müdigkeit (Gruppe A n = 3; Gruppe B n = 4) sowie injektionsbedingte Hautreaktionen im Bereich der Einstichstellen (Gruppe A n = 1; Gruppe B n = 6). In keiner Therapiegruppe wurden ernsthaftere Nebenwirkungen wie z.B. Leberschäden beobachtet, Todesfälle, z.B. im Rahmen allergischer bzw. anaphylaktischer Reaktionen kamen



ebenfalls nicht vor. Insgesamt zeichnete sich die Therapie mit Interferon- $\beta$ -1a als gut verträglich aus, wenn unerwünschte Nebenwirkungen auftraten wurden diese seitens der Patienten fast ausschließlich als mild oder gering eingestuft, was sich auch in der objektiven Beurteilung durch die behandelnden Prüfärzte in der Gradeinteilung gemäß WHO wiederfindet. Leider finden sich in der aktuellen Literatur keine Studien, die einen Vergleich bezüglich des Nebenwirkungsprofils mit Interferon- $\beta$ -1a in unserer Studie zulassen, da sich die uns vorliegenden Untersuchungsreihen in einigen wichtigen Punkten von unserem Behandlungskonzept abweichen, wie z.B. die Verwendung von Interferon- $\alpha$ , einer gewichtsadaptierte Dosierung der Studienmedikation oder die fehlende Erfassung möglicher unerwünschter Begleiterscheinungen. Betrachtet man jedoch die von Tilg et al. [106] publizierte Studie, die Interferon- $\alpha$  zur Behandlung der Colitis ulcerosa einsetzte, so sieht man, dass zu einer insgesamt höheren Anzahl an Interferon-spezifischen und unspezifischen Nebenwirkungen kam. Am häufigsten traten hier grippe-ähnliche Symptome auf (n = 22), gefolgt von Fieber (n = 15), injektionsbedingte lokale Hautreaktionen (n = 15) und Kopfschmerzen

(n = 11). Hier lag die Anzahl an Nebenwirkung deutlich über den unsere Studie, und dies bei einer geringeren Patientenzahl von n = 40, die Anzahl an Studienteilnehmern mit Interferonmedikation betrug in unserer Versuchsreihe n = 65. Somit zeigt sich das von uns angestrebte Ziel, mit Interferon- $\beta$ -1a ein möglichst geringes Nebenwirkungsprofil sowohl in Qualität als auch in Quantität zu erreichen und auf diesem Weg eine größere Akzeptanz und Compliance durch die Patienten zu erfahren.

## **4.9 Schlusswort**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere Studie zu Interferon- $\beta$ -1a gezeigt hat, dass die Anwendung von IFN- $\beta$ -1a sicher und nebenwirkungsarm ist und zudem wahrscheinlich eine effektive Behandlungsmöglichkeit der chronisch aktiven, steroidrefraktären Colitis ulcerosa darstellt, auch wenn sich eine sichere statistische Signifikanz in Teilen unserer Studienergebnissen leider nicht gegeben war und somit eine generelle Therapieempfehlung nicht ausgesprochen werden kann. Nach abschließender Betrachtung der Einzelresultate zeigt sich lediglich ein Therapieansatz mit Interferon- $\beta$ -1a: Der Klinische Aktivitäts Index (CAI) konnte in der 3 MIU Interferon Gruppe von 9 auf 3,5 Punkte gesenkt werden, dies entspricht einer

Abnahme von 61 % innerhalb des achtwöchigen Studienverlaufes, der Endoskopische Index (EI) reduzierte sich um 50% von Anfangs 10 auf 5 Punkte. Auch bezüglich der Remissions- und Responderaten fanden sich mit jeweils 64,3 % in der 3 MIU Gruppe die besten Ergebnisse im Studienvergleich.

Betrachtet man nun noch neben dem positive Nebenwirkungsprofil von Interferon- $\beta$ -1a und der Beurteilung der Lebensqualität die weiteren Ergebnisse wie Kolektomierate und Reduktion der Steroiddosis, so finden sich sichere und deutliche Hinweise auf den möglichen Therapieerfolg der Interferon- $\beta$ -1a Medikation.

Wir erhoffen uns durch weitere Studien zu diesem Thema eine mögliche Bestätigung unserer Ergebnisse.

# **Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität der Interferon- $\beta$ -a Therapie von Patienten mit steroidrefraktärer Colitis ulcerosa**

Peter Matthias Echterhoff

## **Zusammenfassung**

**Einleitung:** Bei der Colitis ulcerosa handelt es sich um eine chronisch entzündliche Darmerkrankung unklarer Ätiologie. Bei der Behandlung stehen operative und medikamentöse Therapieverfahren zur Verfügung. Gemeinsamer Angriffspunkt der medikamentösen Behandlung ist die unspezifische Hemmung der Entzündungsreaktion in der Mukosa des Darms. Thema dieser Arbeit ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von subcutan verabreichtem Interferon- $\beta$ -1a bei der Therapie von Patienten mit steroidrefraktärer Colitis ulcerosa bezüglich der Remissions- und Responseraten sowie die Erfassung möglicher unerwünschter Nebenwirkungen unter der Interferontherapie in Qualität und Quantität. Des Weiteren wird die Lebensqualität der Patienten im Rahmen der Studie evaluiert.

**Methode:** Von Februar 1998 bis Januar 2001 wurden 95 an Colitis ulcerosa erkrankte Patienten, bei denen eine steroidrefraktäre Behandlungssituation gegeben war, in unserer Studie behandelt. Die Patienten wurden nach Randomisierung entweder der Studiengruppe A (n = 32), B (n = 33) oder C (n = 30) zugeteilt. Gruppe A wurde 1 MIU IFN- $\beta$ -1a, Gruppe B mit 3 MIU IFN- $\beta$ -1a behandelt und Gruppe C war die Kontrollgruppe, die eine Placebomedikation erhielt. Die Applikation des IFN- $\beta$ -1a erfolgte dabei 3 mal wöchentlich subcutan, die individuelle Begleitmedikation der Patienten wurde fortgeführt. 22 der 95 Patienten beendeten die achtwöchige Studienphase vorzeitig, so dass am Ende der Studienreihe 73 Patienten (76,8 %) ausgewertet werden konnten. Die ermittelten Daten wurden in Studienprotokollen und Patiententagebüchern dokumentiert und retrospektiv ausgewertet.

**Ergebnis:** Zu Beginn der Studie betrug der Median des CAI in den Gruppen A und C 10 Punkte, in der Gruppe B 9 Punkte, der Endoskopische Index betrug in den Gruppen A und B 10 Punkte,

in Gruppe C 9 Punkte. Eine Response (Abnahme des CAI  $\geq 6$  Punkte) wurde von 10 Patienten (41,7 %) der Gruppe A erreicht, in Gruppe B von 18 Patienten (64,3 %) und in Gruppe C respondi­erten ebenfalls 10 Patienten (47,6 %). Die mittlere Zeit bis zur Response betrug bei den Patienten der Gruppe A  $34,3 \pm 20$  Tage (Median: 27,5 Tage), in Gruppe B  $32,1 \pm 17,9$  Tage (Median: 29,0 Tage) und in Gruppe C  $36,2 \pm 16,4$  Tage (Median: 39,0 Tage). Die Remissionsraten lagen in Gruppe A bei 33,3 % (n = 8), in Gruppe B bei 64,3 % (n = 18) und in Gruppe C bei 47,6 % (n = 10). In allen drei Gruppen konnte eine Reduktion des Endoskopischen Index beobachtet werden, in Gruppe A um 40 % auf 6 Punkte, in Gruppe B um 50 % auf 5 Punkte und in Gruppe C um lediglich 30 % auf 6 Punkte. Im Verlauf der Studie konnte die Steroiddosis in der Gruppe A im Mittel um 5,5 mg gesenkt werden, in der Gruppe B um 11,7 mg und in der Gruppe C wurde eine Reduktion von 9,5 mg erreicht. Von uns beobachtete unerwünschte Nebenwirkungen der Therapie waren vornehmlich Interferon-assoziiert, am häufigsten schilderten die Patienten Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost und Arthralgien, sowie Übelkeit und Erbrechen. In der Placebogruppe C traten diese Ereignisse erwartungsgemäß seltener auf. Schwerwiegende Komplikationen oder gar Todesfälle wurden nicht beobachtet. Die Lebensqualität, erfasst mittels IBDQ, wurde von den Patienten unter der achtwöchigen Studienmedikation als gut bis sehr gut bewertet, die beste Beurteilung fand sich in Gruppe B.

**Schlussfolgerung:** Bei der Therapie der steroidrefraktären Colitis ulcerosa steht mit subcutan verabreichtem Interferon- $\beta$ -1a wahrscheinlich eine weitere Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung. Die Anwendung von Interferon- $\beta$ -1a ist nebenwirkungsarm und sicher und zeigt eine positive Bewertung bezüglich der Beurteilung der Lebensqualität.

Unsere Studienergebnisse ergeben aber auf Grund der fehlenden statistischen Signifikanz leider keinen sicheren Hinweis auf einen nachhaltigen Nutzen oder Effektivität von Interferon- $\beta$ -1a in der Behandlung der chronischen, steroidrefraktären Colitis ulcerosa. Um eindeutigere Empfehlungen aussprechen zu können bedarf es weiterer klinischer Untersuchungen zu diesem möglichen Therapieansatz.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Aeberhard P. *Toxisches Megakolon: Operationszeitpunkt nicht verpassen!* Zentralbl Chir 1998; 123: 1365-1369
2. Allison MC; Hamilton-Dutoit SJ; Dhillon AP; Pounder RE. *The value of rectal biopsy in distinguishing self-limited colitis from early inflammatory bowel disease.* Q J Med 1987; 65:985-995
3. Andus T; Daig R; Vogl D; Aschenbrenner E; Lock G; Hollerbach S; Köllinger M; Schölmerich J; Gross V. *Imbalance of the interleukin-1 system in colonic mucosa-association with intestinal inflammation and interleukin-1 receptor antagonist genotype 2.* Gut 1997; 41: 651-657
4. Andus T, Gross V. *Etiology and pathophysiology of inflammatory bowel disease – environmental factors.* Hepatogastroenterology 2000; 47: 29-43
5. Arnason BG, Dayal A, Qu ZX, Jensen MA, Genc K, Reder AT. *Mechanisms of action of interferon beta in multiple sclerosis.* Springer Semin Immunopathol 1996; 18: 125-148
6. Arnason BG. *Interferon beta in multiple sclerosis.* Clin Immunol Immunopathol 1996; 81: 1-11
7. Binderow SR, Wexner SD. *Current surgical therapy for mucosal ulcerative colitis.* Dis Colon Rectum 1994; 37: 610-624
8. Both H; Torp-Pedersen K; Kreiner S; Hendriksen C; Binder V. *Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group.* Scand J Gastroenterol 1983; 18: 987-991
9. Brostroem O. *Prognosis in ulcerative colitis.* Med Clin North Am 1990; 74: 201-218
10. Carbonnel F; Boruchowicz A; Duclos B; Soulé JC; Lerebours E; Lémann M; Belaïche J; Colombel JF; Cosnes J; Gendre JP. *Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short-term and long-term responses.* Dig Dis Sci 1996; 41: 2471-2476

11. Cohen RD, Brodsky AL, Hanauer SB. *A comparison of the quality of life in patients with severe ulcerative colitis after total colectomy versus medical treatment with intravenous cyclosporine*. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 1-10
12. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. *Intravenous cyclosporine in ulcerative colitis: a five-year experience*. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1587-1592
13. Connell WR; Talbot IC; Harpaz N; Britto N; Wilkinson KH; Kamm MA; Lennard-Jones JE. *Clinicopathological characteristics of colorectal carcinoma complicating ulcerative colitis*. *Gut* 1994; 35: 1419-1423
14. Cook MG, Dixon MF. *An analyses of the reliability of detection and diagnostic value of various pathological features in Crohn's disease and ulcerative colitis*. *Gut* 1973; 14: 255-262
15. Daiss W, Scheurlen M, Malchow H. *Epidemiology of inflammatory bowel disease in the country of Tübingen (West Germany)*. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; 170: 39-43
16. Danielsson A; Löfberg R; Persson T; Salde L; Schiöler R; Suhr O; Willén R. *A steroid enema, budesonide, lacking systemic effects for the treatment of distal ulcerative colitis or proctitis*. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 9-12
17. Danish. 5-ASA Group. *Topical 5-aminosalicylic acid versus prednisolone in ulcerative proctosigmoiditis. A randomized, double-blind multicenter trial*. *Dig Dis Sci* 1987; 598-602
18. Davidsen B, Munkholm P, Schlichting P, Nielsen OH, Krarup H, Bonnevie-Nielsen V. *Tolerability of interferon alpha-2b, a possible new treatment of active Crohn's disease*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:75-79
19. Drossmann DA, Li Z, Leserman J, Patrick DL. *Ulcerative colitis and Crohn's disease health status scales for research and clinical practise*. *J Clin Gastroenterol* 1992; 15: 104-112
20. El-Baba M, Lin CH, Klein M et al. *Outcome after surgical intervention in children with chronic inflammatory bowel disease*. *Am Surg* 1996; 62: 1014-1017
21. Evans RC, Clarke L, Heath P, Stephens S, Moris AI, Rhodes JM. *Treatment of ulcerative colitis with an engineered human anti-TNF $\alpha$  antibody CHP571*. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 1031-1035

22. Fellermann K; Ludwig D; Stahl M; David-Walek T; Stange EF. *Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus (FK506)*. Am J Gastroenterol 1998; 93: 1860-1866
23. Fernández-Bañares F; Bertrán X; Esteve-Comas M; Cabré E; Menacho M; Humbert P; Planas R; Gassull MA. *Azathioprine is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis*. Am J Gastroenterol 1996; 91: 2498-2499
24. Fiocchi C. *Inflammatory bowel disease: Etiology and pathogenesis*. Gastroenterology 1998; 115: 182-205
25. Floren CH, Benonoi C, Willen R. *Histologic and colonoscopic assessment of disease in ulcerative colitis*. Scan J Gastroenterol 1987; 22: 459-462
26. Frei JV, Morson BC. *Medical audit of rectal biopsy diagnosis of inflammatory bowel disease*. J Clin Pathol 1982; 35: 341-344
27. Fuss IJ; Neurath M; Boirivant M; Klein JS; de la Motte C; Strong SA; Fiocchi C; Strober W. *Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5*. J Immunol 1996; 157: 1261-1270
28. Gaffney PR; Doyle CT; Gaffney A; Hogan J; Hayes DP; Annis P. *Paradoxical response to heparin in 10 patients with ulcerative colitis*. Am J Gastroenterol 1995; 90: 220-223
29. Gasche C, Reinisch W, Vogelsang H, Pätzl R, Markis E, Micksche M, Wirth HP, Gangl A, Lochs H. *Prospective evaluation of interferon- $\alpha$  in treatment of chronic active Crohn's disease*. Dig Dis Sci 1995; 40: 800-804
30. Geboes K; Ectors N; D'Haens G; Rutgeerts P. *Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease?* Am J Gastroenterol 1998; 93: 201-206
31. Ghosh S, Shand A, Ferguson A. *Ulcerative colitis*. Br Med J 2000; 320: 1119-1123
32. Goebell H, Eigler FW. *Langzeittherapie und Zeitpunkt der chirurgischen Intervention bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn*. Chirurg 1992; 63: 8-12
33. Gorfine SR; Gelernt IM; Bauer JJ; Harris MT; Kreel I. *Restorative proctocolectomy without diverting ileostomy*. Dis Colon Rectum 1995; 38: 188-194

34. Guttermann JU. *Cytokine therapeutics: Lessons from interferon alpha*. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 91: 1198-1205
35. Guyall G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, Tompkins C. *A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease*. Gastroenterol 1989; 96: 804-810
36. Harms BA; Myers GA; Rosenfeld DJ; Starling JR. *Management of fulminant ulcerative colitis by primary restorative proctocolectomy*. Dis Colon Rectum 1994; 37: 971-978
37. Häuser W, Grandt D. *Lebensqualitätsmessung in der Gastroenterologie – Konzepte, Instrumente und Probleme*. Gastroenterologie 2001; 39: 475-481
38. Hawthorne AB; Logan RF; Hawkey CJ; Foster PN; Axon AT; Swarbrick ET; Scott BB; Lennard-Jones JE. *Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis*. BMJ 1992; 305: 20-22
39. Heller F, Boirivant M, Mannon P. *Il-13 secretion by CD4+ CD161+ NK-T cells is increased in oxazolone and human ulcerative colitis (UC)*. Gastroenterology 2003; 124: A35 (abstract 276)
40. Hellers G, Bernell O. *Genetic aspects of inflammatory bowel disease*. Med Clin North Am 1990; 74: 13-19
41. Heppell J; Farkouh E; Dubé S; Péloquin A; Morgan S; Bernard D. *Toxic megacolon – an analysis of 70 cases*. Dis Colon Rectum 1986; 29: 789-792
42. Herfarth CH, Heuschen G, Heuschen UA. *Die maligne Entartung im Verlauf der Colitis ulcerosa und ihre chirurgischen Implikationen*. Chirurg 1998; 69: 1020-1027
43. Hoffmann T, Lizzio EF, Marshall LA, Bonvini E, Jennings MK. *Release of arachidonic acid metabolite by human monocytes or lymphocytes: effect of treatment with interferon on stimulation by phorbol ester or calcium ionophore*. Clin Immunol Immunopathol 1987; 44: 82-92
44. Höring E; Göpfert D; Schröter G; von Gaisberg U. *Frequency and spectrum of microorganisms isolated from biopsy specimens in chronic colitis*. Endoscopy 1991; 23: 325-327
45. Hulten L, Ecker KW. *Chirurgische Optionen bei Colitis ulcerosa*. Zentralbl Chir 1998; 123: 368-374



46. Hulten L. *Proctocolectomy and ileostomy to pouch surgery for ulcerative colitis.* World J Surg 1998; 22: 335-341
47. Hyde GM, Jewell DP. *Review article: the management of severe ulcerative colitis.* Aliment Pharmacol Ther 1997; 11: 419-424
48. Ilnyckyi A, Shanahan F, Anton PA, Cheang M, Bernstein CN. *Quantification of the placebo response in ulcerative colitis.* Gastroenterology 1997; 112: 1854-1858
49. Ito M, Ishida E, Tnabe F, Shigeta S, Watanabe Y, Kawade Y. *Interferon alpha enhances the production of leukotriene B4 in murine peritoneal macrophages stimulated by opsonized zymosan.* Immunology 1987; 60: 617-619
50. Jenkins D; Balsitis M; Gallivan S; Dixon MF; Gilmour HM; Shepherd NA; Theodossi A; Williams GT. *Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected idiopathic chronic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology initiative.* J Clin Pathol 1997; 50 (1997): 93-105
51. Jenkins D; Goodall A; Drew K; Scott BB. *What is colitis? Statistical approach to distinguishing clinically important inflammatory change in rectal biopsy specimens.* J Clin Pathol 1988; 47: 48-52
52. Jewell DP and Truelove SC. *Azathioprine in ulcerative colitis: Final report on controlled therapeutic trial.* BMJ 1974; 4: 627-630
53. Kaser A, Molnar C, Tilg H. *Differential regulation of interleukin 4 and interleukin 13 production by interferon-alpha.* Cytokine 1998; 10: 75-81
54. Kirk AP and Lennard-Jones JE. *Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis.* BMJ (Clin.Res.Ed) 1982; 284: 1291-1292
55. Kjeldsen J. *Treatment of ulerative colitis with high doses of prednilosone. The rate of remission, the need for surgery and the effect of prolonging the treatment.* Scand J Gastroenterol 1993; 28: 821-826
56. Kleer CG, Appelman HD. *Ulcerative colitis. Patterns of involvement in colorectal biopsies and changes with time.* Am J Surg Pathol 1998; 22: 983-993
57. Koepke W, Hasford J, Weber-Falkensammer H, Zwingers T. *Rheumatology trials: Selection of adequate response variables and their evaluation.* Ev Epidemiol Sante Publique 1984; 32: 237-242

58. Kornbluth AA, Salomon P, Sacks HS, Mitty R, Janowitz HD. *Metaanalysis of the effectiveness of current drug therapy of ulcerative colitis*. J Clin Gastroenterol 1993; 16: 215-218
59. Kozarek RA; Patterson DJ; Gelfand MD; Botoman VA; Ball TJ; Wilske KR. *Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease*. Ann Int Med 1989; 110: 353-356
60. Kozarek RA. *Methotrexate and ulcerative colitis: Wrong drug? Wrong dose? Or wrong disease?* Gastroenterology 1996; 110: 1652-1656
61. Lennard-Jones JE. *Colitic cancer: supervision, surveillance or surgery?* Gastroenterology 1995; 109: 1388-1390
62. Lessells AM; Beck JS; Burnett RA; Howatson SR; Lee FD; McLaren KM; Moss SM; Robertson AJ; Simpson JG; Smith GD. *Observer variability in the histopathological reporting of abnormal rectal biopsy specimens*. J Clin Pathol 1994; 47: 48-52
63. Lichtiger S; Present DH; Kornbluth A; Gelernt I; Bauer J; Galler G; Michelassi F; Hanauer S. *Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy*. N Engl J Med 1994; 330: 1841-1845
64. Liu Z, Pelfrey CM, Coteleur A, Lee J, Rudick RA. *Immunomodulatory effects of interferon- $\beta$ -1a in multiple sclerosis*. J Neuroimmunol 2001; 112: 153-162
65. Löfberg R; Leijonmarck CE; Broström O; Hellers G; Tribukait B; Ost A. *Mucosal dysplasia and DNA content in ulcerative colitis patients with ileorectal anastomosis*. Dis Colon Rectum 1991; 34: 566-571
66. Madsen SM, Schlichting P, Sci DM, Davidsen B, Nielsen OH, Federspiel B, Riis P, Munkholm P. *An open labeled, randomized study comparing systemic interferon- $\alpha$ -2a and prednilosone enemas in the treatment of left-sided ulcerative colitis*. Am J Gastroenterology 2001; 6: 1807-1811
67. Mansfield JC; Holden H; Tarlow JK; Di Giovine FS; McDowell TL; Wilson AG; Holdsworth CD; Duff GW. *Novel genetic association between ulcerative colitis and the antiinflammatory cytokine interleukin-1 receptor antagonist*. Gastroenterology 1994; 106: 637-642
68. Markowitz J; McKinley M; Kahn E; Stiel L; Rosa J; Grancher K; Daum F. *Endoscopic screening for dysplasia and mucosal aneuploidy in adolescents and young adults with childhood onset colitis*. Am J Gastroenterol 1997; 92: 2001-2006

69. Marshall JK, Irvine EJ. *Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis*. GUT 1997; 40: 775-781
70. McLeod RS, Baxter NN. *Quality of life with inflammatory bowel disease after surgery*. World J Surg 1998; 22: 375-381
71. Musch E, Andus T, Malek M. *Induction and maintenance of clinical remission by interferon-beta is safe and successful in patients with steroid refractory active ulcerative colitis – An open long-term pilot trial*. Aliment Pharmacol Ther 2002; 7: 1233-1239
72. Nicholls S; Vieira MC; Majrowski WH; Shand WS; Savage MO; Walker-Smith JA. *Linear growth after colectomy for ulcerative colitis in childhood*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995; 21: 82-86
73. Nikolaus S, Rutgeerts P, Fedorak R, Steinhart AH, Wild GE, Theuer D, Möhrle J, Schreiber S. *Interferon- $\beta$ -1a in ulcerative colitis: a placebo controlled, randomised, dose escalating study*. Gut 2003; 52: 1286
74. Noseworthy JH, Luchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. *Multiple sclerosis*. N Engl J Med 2000; 343: 938-952
75. Oakley JR; Lavery IC; Fazio VW; Jagelman DG; Weakley FL; Easley K. *The fate of the rectal stump after subtotal colectomy for ulcerative colitis*. Dis Colon Rectum 1985; 28: 394-396
76. Pardi DS; Loftus EV Jr; Tremaine WJ; Sandborn WJ; Alexander GL; Balm RK; Gostout CJ. *Acute major gastrointestinal hemorrhage in inflammatory bowel disease*. Gastrointest Endosc 1999; 49: 153-157
77. Pera A; Bellando P; Caldera D; Ponti V; Astegiano M; Barletti C; David E; Arrigoni A; Rocca G; Verme G. *Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score*. Gastroenterology 1987; 92: 181-185
78. Present DH; Meltzer SJ; Krumholz MP; Wolke A; Korelitz BI. *6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity*. Ann Intern Med 1989; 111: 641-649
79. Rachmilewitz D on behalf of an International Study Group. *Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulfasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomized trial*. Br Med J 1989; 298: 82-86

80. Ransohoff RM. *Cellular responses to interferons and other cytokines: the JAK-STAT paradigm*. N Engl J Med 1998; 338: 616-618
81. Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. *Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis*. Gut 1988; 29: 342-345
82. Riley SA; Mani V; Goodman MJ; Dutt S; Herd ME. *Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean?* Gut 1991; 32: 174-178
83. Robert JH; Sachar DB; Aufses AH Jr; Greenstein AJ. *Management of severe hemorrhage in ulcerative colitis*. Am J Surg 1990; 159: 550-555
84. Rosenberg JL; Wall AJ; Levin B; Binder HJ; Kirsner JB. *A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis*. Gastroenterology 1975; 69: 69-99
85. Rudick RA, Ransohoff RM. *Biologic effects of interferons: relevances to multiple sclerosis*. Mult Scler 1995; 1: 12-16
86. Rudick RA, Ransohoff RM, Pepper R, Mendendorp SV, Lehmann P, Alarm J. *Interferon beta induces interleukin 10 expression: relevance to multiple sclerosis*. Ann Neurol 1996; 40: 618-627
87. O'Morain C; Tobin A; Leen E; Suzuki Y; O'Riordan T. *Criteria of case definitions in Crohn's disease and ulcerative colitis*. Scand J Gastroenterol 1989; 24 (Suppl 170): 7-11
88. R  ther U, Nunnensiek C, Muller HA, Bader H, May U, Jipp P. *Interferon-   (IFN-  2a) therapy for herpes virus-associated inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease)*. Hepatogastroenterology 1998; 45: 691-699
89. Sadlack B; Merz H; Schorle H; Schimpl A; Feller AC; Horak I. *Ulcerative colitis-like disease in mice with a disrupted interleukin-2 gene*. Cell 1993; 75: 253-261
90. Sagar PM; Lewis W; Holdsworth PJ; Johnston D. *One-stage restorative proctocolectomy without temporary defunctioning ileostoma*. Dis Colon Rectum 1992; 35: 582-588
91. Schanden   L; Del Prete GF; Cogan E; Stordeur P; Crusiaux A; Kennes B; Romagnani S; Goldman M. *Recombinant interferon-alpha selectively inhibits the production of interleukin-5 by human CD4+ T cells*. J Clin Invest 1996; 97: 309-315
92. Schumpelick V, Willis S, Schippers E. *Colitis ulcerosa – funktionelle Sp  tresultate nach ileumpouchanalener Anastomose*. Chirurg 1998; 69: 1013-1019

93. Sciacca FL, Canal N, Edoardo Grimaldi LM. *Induction of IL-1 receptor antagonist by interferon beta: implication for the treatment of multiple sclerosis*. J Neurovirol 2000; 6: 33-37
94. Seldenrijk CA; Morson BC; Meuwissen SG; Schipper NW; Lindeman J; Meijer CJ. *Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications*. Gut 1991; 32: 1514-1520
95. Stack WA, Long RG, Hawkey CJ. *Short- and long-term outcome of patients treated with cyclosporine for severe acute ulcerative colitis*. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 973-978
96. Stange EF; Riemann J; von Herbay A; Lochs H; Fleig WE; Schölmerich J; Kruis W; Porschen R; Bruch HP; Zeitz M; Schreiber S; Moser G; Matthes H; Selbmann HK; Goebell H; Caspary für die Konsensuskonferenz WF. *Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa – Ergebnisse einer evidenz-basierten Konsensuskonferenz der DGVS*. Z Gastroenterol 2001; 39: 19-72
97. Sümer N, Palabiyikoglu M. *Induction of remission by interferon-a in patients with chronic active ulerative colitis*. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995; 7: 597-602
98. Surawicz CM, Belic L. *Rectal biopsy helps to distinguish acute self-limited colitis from idiopathic inflammatory bowel disease*. Gastroenterology 1984; 85: 104-113
99. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. *Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis*. Ann Intern Med 1993; 118: 540-549
100. Tanaka M; Riddell RH; Saito H; Soma Y; Hidaka H; Kudo H. *Morphologic criteria applicable to biopsy specimen for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis*. Scand J Gastroenterol 1999; 34: 55-67
101. Targan SR; Hanauer SB; van Deventer SJ; Mayer L; Present DH; Braakman T; DeWoody KL; Schaible TF; Rutgeerts PJ. *A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease*. Crohn's Disease cA2 Study Group. N Engl J Med 1997; 337: 1029-1035
102. Theodossi A; Spiegelhalter DJ; Jass J; Firth J; Dixon M; Leader M; Levison DA; Lindley R; Filipe I; Price A. *Observer variation and discriminatory value of biopsy features in inflammatory bowel disease*. Gut 1994; 35: 961-968

103. Thomas GA; Rhodes J; Ragunath K; Mani V; Williams GT; Newcombe RG; Russell MA; Feyerabend C. *Transdermale nicotine compared with oral prednisolone therapy for active ulcerative colitis*. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8: 769-776
104. Thomas K. *General practice consultation: is there any point in being positive?* Br Med J 1987; 294: 1200-1202
105. Thomas K. *The placebo in general practise*. Lancet 1994; 344: 1066-1067
106. Tilg H, Vogelsang H, Ludwiczek O, Lochs H, Kaser A, Colombel JF, Ulmer H, Rutgeerts P, Kruger S, Cortot A, D'Haens G, Harrer M, Gasche C, Wrba F, Kuhn I, Reinisch W. *A randomized placebo controlled trial of pegylated interferon alpha in active ulcerative colitis*. Gut 2003; 52: 1728-1733
107. Tilg H, Kaser A. *Interferons and their role in inflammation*. Pharm Des 1999; 5: 771-785
108. Tilg H. *New insights into the mechanisms of interferon alpha: An immunoregulatory and anti-inflammatory cytokine*. Gastroenterology 1997; 112: 1017-1021
109. Timmer A, Goebell H. *Incidence of ulcerative colitis, 1980-1995 A prospective study in an urban population in Germany*. Z Gastroenterol 1999; 37 (11): 1079-84
110. Tjandra JJ; Fazio VW; Milsom JW; Lavery IC; Oakley JR; Fabre JM. *Omission of temporary diversion in restorative proctocolectomy – is it safe?* Dis Colon Rectum 1993; 36: 1007-1014
111. Turunen UM; Färkkilä MA; Hakala K; Seppälä K; Sivonen A; Ogren M; Vuoristo M; Valtonen VV; Miettinen TA. *Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: A prospective, double-blind, placebo-controlled study*. Gastroenterology 1998; 115: 1072-1078
112. Vantrappen G, Coremanns G, Billian A, De Somer P. *Treatment of Crohn's disease with interferon: A primary clinical trial*. Acta Clin Belg 1980; 35: 238-242
113. Weinryb RM; Gustavsson JP; Liljeqvist L; Poppen B; Rössel RJ. *A prospective study of the quality of life after pelvic pouch operation*. J Am Coll Surg 1995; 180: 589-595
114. Wenzel HH, Petritsch W, Aichbichler BW. *Short-term efficiency and long-term outcome of cyclosporine treatment in patients with severe ulcerative colitis*. Z Gastroenterol 1998; 36: 287-293

115. Whelan G. *Epidemiology of inflammatory bowel disease*. Med Clin North Am 1990; 74: 1-12
116. Wirth HP, Zala G, Meyenberger C, Jost R, Ammann R, Munch R. *Alpha interferon therapy in Crohn's disease: initial clinical results*. Schweiz Med Wochenschr 1993; 123: 1384-1388