

Aus der
Medizinischen Klinik für Gastroenterologie, Rheumatologie und Infektiologie
(einschließlich Arbeitsbereich Ernährungsmedizin) der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Patienten mit refraktärer Sprue: Eine retrospektive Analyse des
Patientenguts am Universitätsklinikum Benjamin Franklin im
Verlaufszeitraum von 1993 bis 2005 hinsichtlich der Ätiologie, Diagnostik,
Therapie und Prognose

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

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Rainer Ipczynski
aus Berlin

Gutachter

1. PD Dr. med. S. Daum

2. PD Dr. rer. nat. W. Dieterich

3. PD Dr. med. M. Dollinger

Datum der Promotion:

01.02.2013

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1-3
Abkürzungsverzeichnis	1-5
Abbildungsverzeichnis	1-7
Tabellenverzeichnis	1-8
1 Einleitung	1-9
1.1 Geschichte und klassische Symptome	1-9
1.2 Histologie und Pathophysiologie	1-10
1.3 Klassifikationen der Zöliakie	1-13
1.4 Diagnosestellung der refraktären Sprue / refraktären Zöliakie	1-15
1.5 Unterschiede zwischen Zöliakie, refraktärer Zöliakie Typ I und Typ II.....	1-16
1.6 Therapie	1-17
1.6.1 Gluten-freie Diät	1-17
1.6.2 Budesonid	1-18
2 Fragestellung	2-19
3 Material und Methoden	3-20
3.1 Einschlusskriterien	3-20
3.2 Ausschlusskriterien	3-20
3.3 Klinische Beobachtungsparameter	3-20
3.4 Verlaufparameter Body mass Index / Stuhlfrequenz	3-21
3.5 Dokumentation von Nebenwirkungen.....	3-21
3.6 Therapieplan	3-21
3.7 Medikamente.....	3-22
3.8 Endpunkte	3-22
3.9 Statistische Analyse	3-22
4 Ergebnisse.....	4-23
4.1 Refraktäre Sprue Typ I versus Refraktäre Sprue Typ II	4-23
4.2 Begleiterkrankungen	4-26
4.3 Krankheitsverlauf nach Gabe von Budesonid bei Patienten mit refraktärer Sprue	4-29
4.4 Body mass Index und Stuhlfrequenz.....	4-30
4.5 Nebenwirkungen der Langzeittherapie mit Kortikosteroiden	4-32
5 Diskussion	5-34

5.1	Refraktäre Sprue Typ I versus Refraktäre Sprue Typ II - Allgemein bei Refraktärer Sprue Komplikationen und Mortalität.....	5-34
5.2	Begleiterkrankungen – Komplikationen und Mortalität	5-36
5.3	Krankheitsverlauf.....	5-38
5.4	Body mass Index und Stuhlfrequenz unter Budesonid-Therapie	5-38
5.5	Nebenwirkungen der Langzeit Kortikosteroid - Budesonid Therapie:.....	5-38
6	Zusammenfassung	6-40
7	Literaturangaben	7-42
8	Zusammenstellung wesentlicher Publikationen	8-50
9	Danksagung	9-51
10	Lebenslauf	10-52
11	Erklärung	11-53

Abkürzungsverzeichnis

AGA	Antigliadin Antikörper
Anti-tTG	Anti-Gewebstransglutaminase Antikörper
APAAP	Alkalische-Phosphatase-Anti-Alkalische-Phosphatase-
APC	Antigenpresenting Cells (Englisch für Antigenpräsentierende Zellen)
BMI	body mass index
Ca ²⁺	Kalziumionen
CD	Cluster of Differentiation
CD4	Cluster of Differentiation 4
CD8	Cluster of Differentiation 8
CD94	Cluster of Differentiation 94
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CHOP	Chemotherapie: Schema aus Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin (Oncovin®), Prednisolon
CVID	common variable immunodeficiency
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EATCL	Enteropathie-assoziiertes T-Zell Lymphom
EMA	Endomysium Antikörper
EmA/tTG	Endomysium Antikörper oder tissue Transglutaminase
ESPGHAN	European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
et al.	und andere
ETCL	Enteropathie-Typ T-Zell Lymphom
GFD	Gluten-freien Diät (GFD)
HLA	Human lymphocyte Antigen
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IEL	Intraepitheliale Lymphozyten
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin

ITCL	Intestinal T-cell lymphoma (englisch für intestinales T-Zell Lymphom)
kDa	kilo Dalton
M.	Morbus
m	männlich
MCH	Major Histocompatibility Complex
NKC	natural killer cells
NS	nicht significant
ÖGD	Ösophago-gastro-Duodenoskopie
PCR	polymerase chain reaction
PE	Probeentnahme
RS	refraktäre Sprue
RCD I/II	refractory celiac disease (englisch für refraktäre Zöliakie Typ I/II)
SPSS	Statistik Programm
TCR	T-cell receptor (englisch für T-Zell Rezeptor)
UEGW	United European Gastroenterology Week
w	weiblich
ZVK	Zentral venöser Katheter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Pathophysiologie der Zöliakie bei Glutenexposition (20)	1-12
Abbildung 4.1 Verteilung männlich, weiblich bei refraktäre Sprue Typ I und refraktäre Sprue Typ II.....	4-26
Abbildung 4.2 Verlauf des Body mass Index (a) und der Stuhlfrequenz (b) vor und unter Therapie mit Budesonid (45)	4-31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1 Klassische Symptome der Zöliakie [nach Holtmeier 2005, (3)].....	1-10
Tabelle 1-2 Klassifikation nach Marsh Kriterien (21, 22, 23)	1-13
Tabelle 1-3 Erkrankungen mit einer Zottenatrophie (29)	1-15
Tabelle 1-4 modifiziert nach Daum et al. 2005 (29).....	1-16
Tabelle 1-5 Verwendete Medikamente bei refraktärer Zöliakie Typ I und refraktärer Zöliakie Typ II	1-18
Tabelle 4-1 Übersicht über das Patientengut (32 Patienten mit refraktärer Sprue) (modifiziert nach 44).....	4-25
Tabelle 4-2 Begleiterkrankungen bei Patienten mit refraktärer Sprue Typ I und II:	4-28
Tabelle 4-3 Aufschlüsselung der Begleiterkrankungen bei Patienten mit refraktärer Sprue Typ I und II:.....	4-28
Tabelle 4-4 Darstellung der Reaktion der Patienten mit refraktärer Sprue auf Budesonid	4-29
Tabelle 4-5 Darstellung der Responder auf eine Therapie mit Budesonid	4-30
Tabelle 4-6 Aufstellung der Nebenwirkungen der Kortikosteroid/ Budesonid-Therapie (45).....	4-32

1 Einleitung

1.1 Geschichte und klassische Symptome

Die Zöliakie (auch synonym für einheimische Sprue oder Gluten-sensitive Enteropathie) ist eine chronisch, entzündliche Darmerkrankung auf der Basis einer allergenen Reaktion auf Gluten mit autoimmuner Komponente. Histologisch findet sich fast pathognomonisch eine Zottenatrophie mit Kryptenhyperplasie und Vermehrung der intraepithelialen Lymphozyten (IEL) im Dünndarm. Der Begriff „Sprouw“ wurde erstmals schriftlich durch den belgischen Arzt Vincent Ketelaer 1669 erwähnt. Er beschrieb darin das Auftreten von Mundaphten (aus dem belgischen „Sprouw“ für Mundaphten) in Verbindung mit voluminös abgesetzten Stühlen bei Patienten (1).

Eine mögliche Verbindung zwischen der Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel und dem Krankheitsbild äußerte erstmalig der englische Arzt S. Gee 1888 (siehe Tabelle 1-1) (2, 3). 1947 untersuchten die US-amerikanischen Wissenschaftler Schein und Adlersberg die pathognomonischen und histologischen Veränderungen der Duodenalschleimhaut mit Zottenatrophie und Kryptenverlängerung verstorbener Patienten mit einer Zöliakie und kamen erstmalig zu dem Schluss, dass diese Veränderungen nicht im Zusammenhang mit der postmortalen Autolyse zu sehen sind (4, 5).

Durch ausgeklügelte diätetische Untersuchungen an Kindern konnten W. Dicke et al. erstmalig 1953 zeigen, dass Gluten als schädigendes Agens für die mukosalen Schleimhautveränderungen verantwortlich ist. Nach Weglassen von Gluten kam es bei den untersuchten Kindern zu einer anhaltenden klinischen Besserung (6,7).

Ein Jahr später (1954) beschrieb der Engländer J. W. Paulley die mukosale Transformation mittels operativer Exploration und erstellte so einen pathognomonischen Befund für Patienten mit Zöliakie (8).

C.C. Booth und R.H. Dowling legten 1969 Standards fest, anhand derer die morphologischen Veränderungen der Dünndarmschleimhaut vereinheitlicht beschrieben wurden. Ein wesentlicher Punkt in diesem Zusammenhang war, die deutliche Besserung unter Glutenentzung (9).

Eine genetische Grundlage der Erkrankung wurde Ende der 80er Jahre durch den Nachweis einer Assoziation mit HLA-DQ2 und HLA-DQ8, die bei über 95% der

Zöliakie-Patienten vorkommen, gezeigt (10, 11). In den nachfolgenden Jahren wurden verschiedene Subformen der Zöliakie beschrieben wie z.B. 1993 die latente Zöliakie durch A. Ferguson et al., die kleinste Veränderungen an der Mukosa aufweist, wo sich jedoch typischerweise keine systemisch nachweisbaren Antikörper finden lassen (12). Carlo Catassi et al. veröffentlichte 1993 anhand von Screening-Untersuchungen bei Kinder und Jugendlichen, dass die Prävalenz der teilweise asymptomatischen Zöliakie bei 1:300 in Italien lag (13). Dies konnte unabhängig in weiteren Studien von S.D. Johnston et al. 1997 in England und M. Maki et al. 2003 in Finnland bestätigt werden (14, 15).

1997 gelangen D. Schuppan und W. Dieterich die Charakterisierung des Autoantigens, der Gewebstransglutaminase (tTG), welche wiederum als Grundlage für weitere immunologische und molekulare Untersuchungen diente (16,17).

Tabelle 1-1 Klassische Symptome der Zöliakie [nach Holtmeier 2005, (3)]

- | | |
|--|----------------------------|
| • Gewichtsverlust/ Diarrhöe | • Anämie |
| • Periphere Polyneuropathie | • Blutungsneigung |
| • Nachtblindheit | • Ödeme |
| • Tetanie | • Muskelkrämpfe, -schwäche |
| • Wachstumsstörungen | • Zahnschmelzveränderungen |
| • Osteomalazie, Osteoporose,
Knochenschmerzen, -frakturen | |

Die bisher einzige Therapieform der Zöliakie besteht darin, das auslösende Agens auf Lebzeiten in Form einer Gluten-freien Diät zu vermeiden, wodurch sich bei konsequenter Anwendung Zottenatrophie und die Kryptenhyperplasie zurückbilden und die Kardinalsymptome wie Steatorrhoe und Malabsorption verschwinden.

1.2 Histologie und Pathophysiologie

Eine entscheidende Rolle für die mukosale Schädigung liegt in der durch das Immunsystem vermittelten Antwort auf die Glutenexposition, welche die Entzündungsreaktion in Gang setzt.

Das Zusammenspiel des erworbenen Immunsystems wird hierbei maßgeblich durch die HLA-DQ2 und HLA-DQ8 Gene hervorgerufen. Die antigen wirksamen Bestandteile sind die Peptide des Glutens, welche den T-Zellen durch Antigen-präsentierende Zellen über Peptidbindungen präsentiert werden (siehe Abbildung

1.1). Die spezifische Aktivierung der Glutensensitiven T-Zellen führt über Ausschüttung von Zytokinen und im Gefolge der Aktivierung von Matrixmetalloproteinasen zu einer Entzündungsreaktion und Gewebedestruktion v.a. in den proximalen Dünndarmabschnitten, mit begleitender Zottenatrophie und Kryptenhyperplasie (siehe Abbildung 1.1) (18, 19).

Die Entzündungsreaktion führt zur typischen Vermehrung intraepithelialer Lymphozyten und einer gemischtzelligen Infiltration in der Lamina propria (siehe Abbildung 1.1) (18).

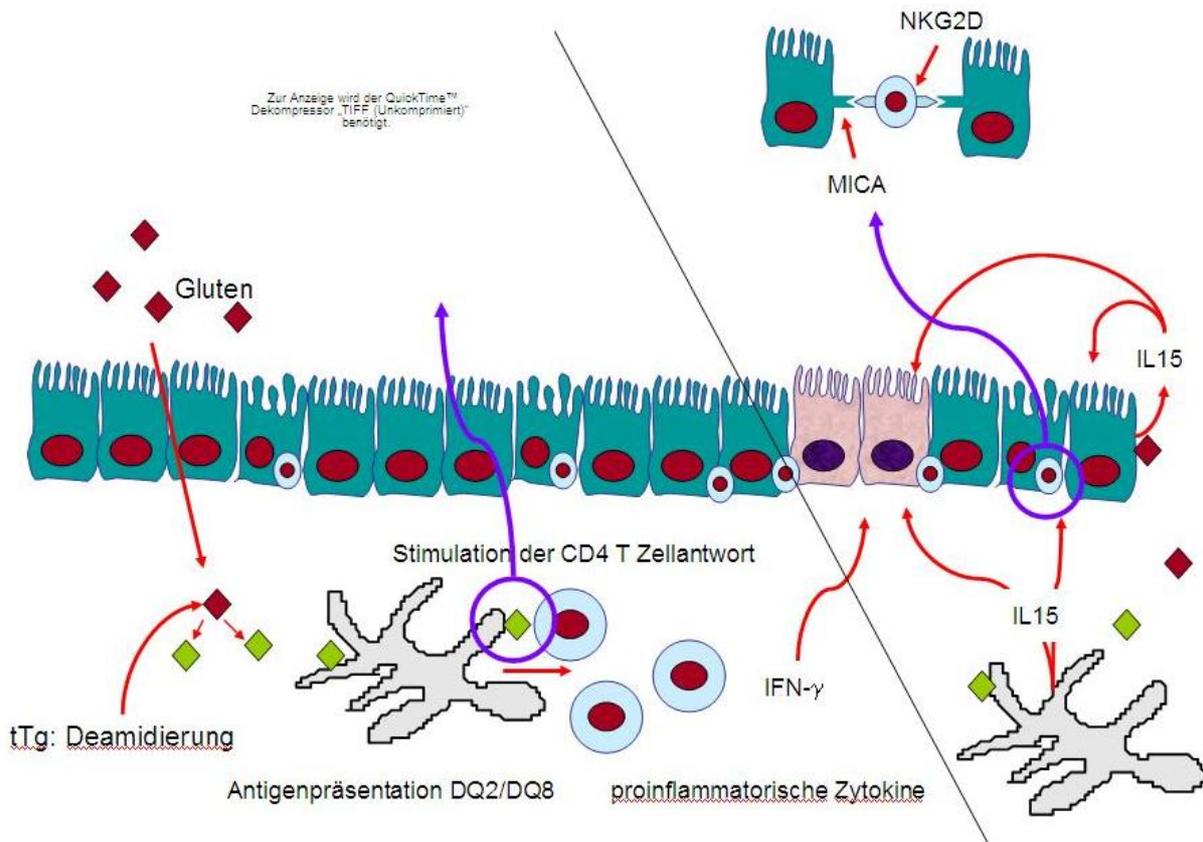
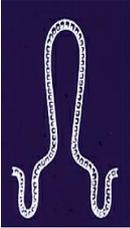
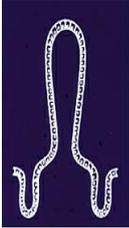


Abbildung 1.1 Pathophysiologie der Zöliakie bei Glutenexposition (20)

Anteile des Glutens werden durch Verdauungsenzyme gespalten und gelangen als Polypeptide über den Bürstensaum und das Epithelgewebe in die Mukosa. Dort werden sie durch die Gewebstransglutaminase (tTG) deamidiert. Die Gewebstransglutaminase wird hauptsächlich in der Subepithelialregion gefunden, ist aber auch im Bürstensaum lokalisiert. CD4 positive Zellen in der Lamina propria erkennen die deamidierten Glutenpeptide auf den Zelloberflächen der Antigenpräsentierenden Zellen (APC).

Der Grad der Schädigung wird mittels der Klassifikation nach Marsh zum Ausdruck gebracht, siehe Tabelle 1-2 (21, 22, 23). Hierdurch ließ sich eine weitgehend allgemein akzeptierte histopathologische Graduierung der Schleimhautpathologie erreichen.

Tabelle 1-2 Klassifikation nach Marsh Kriterien (21, 22, 23)

	Typ 0	Typ 1	Typ 2	Typ 3a	Typ 3b	Typ 3c
IEL	<40/100	>40/100	>40/100	>40/100	>40/100	>40/100
Krypten	normal	normal	hypertroph	hyperplastisch	hyperplastisch	hyperplastisch
Zotte	normal	normal	normal	leichte Atrophie	subtotale Atrophie	totale Atrophie
Diagnose und Bemerkung		infiltrativer Typ	hyperplastischer Typ	destruktiver Typ	destruktiver Typ	destruktiver Typ
	nur bei bekannter Zöliakie u. histolog. Vollremission -vollkommen normale Schleimhaut	potenzielle Zöliakie muss weiter abgeklärt werden, d.h. Serologie, evtl. Histologie nach Glutenbelastung	meist "patchy lesions" bei der Endoskopie in Stufen auch Typ 1 oder Typ 3 Läsionen		hochgradige Zottenverplumpung (nur kleine Zottenreste erkennbar)	flache Schleimhaut
Histologie	Typ 0 	Typ 1 	Typ 2 		Typ 3 	

1.3 Klassifikationen der Zöliakie

Grundsätzlich können verschiedene Formen der Zöliakie klassifiziert werden:

Klassische Zöliakie	Der Nachweis einer typischen Dünndarmhistologie in Verbindung mit einer raschen und kompletten Besserung der klinischen Symptomatik unter GFD ist prinzipiell zur Diagnose einer Zöliakie ausreichend (24,25).
----------------------------	--

Atypische/ subklinische Zöliakie	<p>Die Dünndarmhistologie, sowie Serologie entsprechen der klassischen Zöliakie. Im Unterschied zur klassischen Zöliakie weisen die Patienten jedoch überwiegend oder ausschließlich eine extraintestinale Klinik auf oder sind mono- oder asymptomatisch (25, 3). Z.B.</p> <ul style="list-style-type: none">• Dermatitis herpetiformis Duhring• Neurologisch-psychiatrische Krankheitsbilder (Ataxie, Epilepsie, Verkalkungen, Depressionen, Psychopathien)• Lungenhämosiderose• Arthritis• IgA-Nephritis• Hepatopathie bis zum Leberausfall (GOT/GPT chronisch erhöht)• Infertilität, Amenorrhoe
Latente Zöliakie	<p>Asymptomatische bzw. oligosymptomatische Patienten mit weitgehend unauffälliger Serologie und Histologie, die zu einem früheren Zeitpunkt oder später im Krankheitsverlauf eine belegte Zöliakie aufwiesen bzw. entwickeln (25, 26). Unter einer Glutenbelastung kann es bei dieser Form zu zöliakie-typischen Veränderungen kommen, die dann die Diagnose bestätigen.</p>
Potenzielle Zöliakie	<p>Im Gegensatz zur latenten Zöliakie sind bei der potenziellen Zöliakie keine Zöliakie-typischen Veränderungen in der Vorgeschichte nachweisbar. Die klinische Besserung unter GDF kann – ähnlich zur latenten Zöliakie - der einzige Hinweis auf eine Glutenunverträglichkeit darstellen (25).</p>
Transiente Zöliakie	<p>Bei dieser erst kürzlich genauer definierten Patientengruppe bestand zumeist im Kleinkindalter eine Zöliakie, die sich unter einer GFD besserte. Nach Jahren der Glutenfreiheit finden sich dann unter einer Glutenbelastung weder eine klinische Symptomatik noch eine positive Serologie oder histologische Veränderungen im Sinne einer Zöliakie (27).</p>
Refraktäre Zöliakie	<p>Eine refraktäre Zöliakie kann primär oder sekundär nach initialer Besserung unter GFD auftreten. Die refraktäre Zöliakie wird definiert als histologisch persistierende Zottenatrophie, in der Regel mit Nachweis einer erhöhten Anzahl von intraepithelialen Lymphozyten einhergehend, trotz einer strengen GFD über mindestens 6-12 Monate (29). In Einzelfällen kann eine Zöliakie auch bei primärer Behandlungsbedürftigkeit vor einem Zeitraum von 6-12 Monaten als "refraktär" definiert werden.</p>

1.4 Diagnosestellung der refraktären Sprue / refraktären Zöliakie

Eine Unterform der Zöliakie ist die refraktäre Zöliakie, bei der trotz einer strikt eingehaltenen Gluten-freien Diät über 6-12 Monate keine restitutio ad integrum der Zottenarchitektur erreicht wird.

Zur Routinediagnostik der Zöliakie werden mindestens drei endoskopisch gesicherte Biopsien aus unterschiedlichen Arealen des distalen Duodenums entnommen (28). Die refraktäre Zöliakie ist eine Ausschlussdiagnose (29), welche definiert ist als eine persistierende Zottenatrophie, die sich trotz strikter mehr als 6-12 Monate andauernder Gluten-freier Diät nicht zurückbildet.

Der Begriff „refraktäre Sprue“ stellt einen Oberbegriff über refraktäre Spruesyndrome dar, der auch Patienten mit einem refraktären Verlauf einer Zöliakie beinhalten kann.

Der Begriff refraktäre Sprue beinhaltet also auch Patienten mit einer refraktären Enteropathie ohne Zöliakie-typische Charakteristika: fehlender Nachweis von HLA-DQ2, keine Zöliakie-typischen Antikörper wie Anti-Endomysium, Anti-tissue Transglutaminase, Anti-Gliadin Antikörper, fehlendes anamnestisches Ansprechen auf eine Gluten- freie Diät (30).

Serologisch sollte der Antikörperstatus (in der Regel sind Anti-Transglutaminase-Antikörper ausreichend) vor einer Gluten-freien Diät bestimmt werden, ein positiver HLA-DQ2 oder -DQ8 Status und eine initiale Symptomverbesserung wie auch Rückbildung der Zottenatrophie und IEL-Erhöhung (>30 / 100 epitheliale Zellen) nach einer strikten Gluten- freien Diät sind hinweisend auf eine Zöliakie (29) und sprechen gegen andere zugrunde liegende Erkrankungen wie zum Beispiel eine autoimmune Enteropathie (29).

Differentialdiagnostisch muss die refraktäre Zöliakie gegenüber dem Überbegriff, der refraktären Sprue, die auch andere Erkrankungen beinhaltet, siehe Tabelle 1-, bei denen ebenfalls eine Zottenatrophie mit oder ohne Erhöhung der IELs auftritt, abgegrenzt werden:

Tabelle 1-3 Erkrankungen mit einer Zottenatrophie (29)

Zottenatrophie	
Mit erhöhter Anzahl der IELs	Mit normaler Anzahl der IELs
<ul style="list-style-type: none"> • Giardiasis • Tropische Sprue • Kollagene Sprue • Postinfektiöse Diarrhöe 	<ul style="list-style-type: none"> • TBC (typisch, atypisch) • HIV • CVID(=common variable immunodeficiency Syndrom) • Morbus Crohn

- Morbus Whipple
- Eosinophile Gastroenteritis
- Strahlenenteritis
- Autoimmunerteropathie

Da in einigen Fällen eine refraktäre Sprue nicht von einer refraktären Zöliakie getrennt werden kann, und die Häufigkeiten beider Entitäten nicht bekannt sind, wurden in diese Arbeit alle Patienten mit einer refraktären Sprue eingeschlossen.

Die refraktäre Zöliakie beobachtet man maximal in 7-8% der Fälle einer Zöliakie (29). Bei den Patienten mit refraktärer Zöliakie besteht ein erhöhtes Risiko für Komplikationen wie das Intestinale T-Zell Lymphom oder die ulzerative Jejunitis (29).

1.5 Unterschiede zwischen Zöliakie, refraktärer Zöliakie Typ I und Typ II

Die refraktäre Zöliakie wird in zwei Typen unterschieden, siehe Tabelle 1-4, wobei refraktäre Zöliakie Typ II auch als kryptisches intestinales T-Zell Lymphom oder auch Sprue-ähnliches intestinales T-Zell Lymphom (eine Vorstufe zum Enteropathie-assoziierten T-Zell Lymphom (EATCL) bezeichnet wurde (29). Ein Übergang der refraktären Zöliakie Typ II in ein Intestinales T-Zell Lymphom ist möglich (31).

Tabelle 1-4 modifiziert nach Daum et al. 2005 (29)

	refraktäre Zöliakie Typ I	refraktäre Zöliakie Typ II
Zottenatrohie	vorhanden	vorhanden
Expression von T-Zell Antigenen	normal	teilweiser Verlust
CD8-Expression IEL	vorhanden	Verlust
T-Zellrezeptor-Klonalität	polyklonal	klonal
Erkrankungsbeginn	ähnlich RCD II	50. - 60. Lebensjahr
Symptome	können, müssen aber keine Zöliakie Symptome haben, ähnlich RCD II, keine systematischen Untersuchungen.	meistens: <ul style="list-style-type: none"> • Schwere Malabsorption • Gewichtsverlust • Bauchschmerzen • Durchfälle selten: <ul style="list-style-type: none"> • Hautläsionen wie bei pyoderma gangränosum

		<ul style="list-style-type: none"> • Ulzerationen (Gesicht, Arme, Beine) • Chron. Lungenentzündungen • Chron. Sinusitiden • Unklares Fieber • Magenulzerationen • Colonulzerationen
Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Entwicklung von Autoimmunerkrankungen • Infektionen • Thromboembolische Ereignisse 	mukosale Ulzerationen, verdächtig auf intestinales T-Zell Lymphom (ulzerative Jejunitis)
Histologie nach konsequenter GFD	bei primär refraktärer Zöliakie Normalisierung unter GFD möglich.	bei primär passagere refraktärer Zöliakie Normalisierung unter GFD möglich.
Risiko	-	manifestes Lymphom
Prognose	bisher unbekannt	schlecht (32)

M.S. Goerres et al. konnten zeigen, dass Patienten mit refraktärer Zöliakie Typ II unter Azathioprin in einer der wenigen prospektiven Arbeiten ein sehr hohes Risiko für das Auftreten eines intestinalen T-Zelllymphoms aufweisen. Dieses konnte für die refraktäre Zöliakie Typ I nicht nachgewiesen werden. Patienten mit einer refraktären Zöliakie Typ I wiesen im Gegensatz hierzu sogar eine klinische und histologische Verbesserung ihrer Erkrankung auf (32; 33).

1.6 Therapie

1.6.1 Gluten-freie Diät

Maßgebliche Therapie der refraktären Zöliakie ist zunächst die weiterzuführende strikte Vermeidung der Glutenaufnahme durch die Nahrung in Form einer lebenslangen Gluten-freien Diät (Karenz von Roggen, Weizen, Gerste). Zur Vermeidung einer auch unabsichtlichen Glutenaufnahme werden die Patienten diätetisch geschult. Sind die Patienten im Stadium der Refraktärität trotz nachgewiesener, eingehaltener Gluten-freier Diät, kann nur noch die medikamentöse Therapie angesetzt werden, siehe Tabelle 1-5. Diese besteht aus intravenöser oder oraler Gabe von Glukokortikoiden und Immunsuppressiva im Falle der refraktären Zöliakie Typ I z.B. Azathioprin (aus der Gruppe der Immunsuppressiva) (32, 34). Die

Kombination von Azathioprin und Prednisolon führt in der Regel zu einem Ansprechen bei refraktärer Zöliakie Typ I Patienten, während Patienten mit refraktärer Zöliakie Typ II nicht ansprechen und oft eine Progression zu einem Enteropathie-Typ T-Zell Lymphom aufweisen (35, 32).

Tabelle 1-5 Verwendete Medikamente bei refraktärer Zöliakie Typ I und refraktärer Zöliakie Typ II

	refraktäre Zöliakie Typ I	refraktäre Zöliakie Typ II
Azathioprin (32,37)	möglicherweise wirksam	kontraindiziert
Autologe hämatologische Stammzelltransplantation (34)	bisher keine Indikation	möglicherweise wirksam
Cladribin (Zytostatikum, Antimetabolit) (36)	bisher keine Indikation	möglicherweise wirksam
Kortikosteroide (31,33,37,38)	passager effektiv	passager effektiv
Budesonid (33)	wird untersucht	wird untersucht

1.6.2 Budesonid

Budesonid ist ein lokal im Dünndarm wirksames Kortikosteroid, welches im Gegensatz zu den systemisch wirksamen Glukokortikoiden, wie z. B. Prednisolon, durch seinen first-pass Effekt in der Leber erheblich weniger Nebenwirkungen aufweist (39-41).

Budesonid ist ein nicht-halogeniertes Kortikosteroid, welches hepatisch abgebaut und renal ausgeschieden wird. Es besitzt eine vielfach höhere Affinität zu den Glukokortikoidrezeptoren als Prednisolon (33).

Erfolgt die galenische Zubereitung als ummanteltes Granulat, so liegt die Bioverfügbarkeit bei 11%, unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Diese Form der galenischen Zubereitung verhindert ferner die frühzeitige gastrale Spaltung bei saurem pH-Milieu (33, 42).

Im Gegensatz zu den systemischen Glukokortikoiden liegt die Dosierung von Budesonid zwischen 3 bis 12 mg / Tag und damit deutlich niedriger als bei Prednisolon mit bis zu 30-50 mg / Tag. Budesonid ist ein zugelassenes Medikament bei Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und mikroskopischer Kolitis.

2 Fragestellung

Fragestellung 1:

Welche Begleiterkrankungen weisen Patienten mit einer refraktären Sprue Typ I bzw. Typ II auf und wie ist das klinische Outcome bei diesen bisher schlecht definierten und über einen längeren Zeitraum untersuchten Patientengruppen?

Fragestellung 2

Wie ist die klinische Wirksamkeit (Stuhlfrequenz, Körpergewicht) und das Nebenwirkungsspektrum des lokal wirksamen Budesonid im Vergleich zu Prednisolon bei Patienten mit einer refraktären Sprue Typ I und Typ II?

3 Material und Methoden

3.1 Einschlusskriterien

Patienten der Medizinischen Klinik für Gastroenterologie, Rheumatologie und Infektiologie (inklusive Arbeitsbereich Ernährungsmedizin) am Campus Benjamin Franklin, Charité mit:

- histologisch gesicherter Zottenatrophie (Marsh IIIa-c) im Duodenum,
- Umsetzung einer strikten Gluten-freien Diät, die weder klinisch noch histologisch zu einer Besserung der Symptomatik nach mehr als sechs Monaten führte und/ oder
- einer fortbestehenden Zottenatrophie und klinischen Verschlechterung, die einer früheren therapeutischen Intervention bedurfte.
- Eingeschlossen wurden Patienten im Zeitraum von 1993 – 2005, die über einen Suchlauf in der Datenbank des Institutes für Pathologie am Campus Benjamin Franklin identifiziert werden konnten.

3.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit

- rückgebildeter Zottenatrophie und klinischer Verbesserung nach Gluten-freier Diät,
- einer Lymphomerkkrankung,
- Gastrinome (Bestimmung der nüchtern Gastrinkonzentration),
- common variable immunodeficiency syndrome (Bestimmung der quantitativen Immunglobuline),
- bakteriell induzierte Diarrhö (H₂-Glucose Atemtest),
- Giardiasis (Stuhlproben und Biopsie) und
- M. Crohn (Ileocolonoskopie).

3.3 Klinische Beobachtungsparameter

Folgende Parameter wurden bestimmt: Geschlecht, Alter, Gewicht, Stuhlfrequenz, Medikation, körperlicher Untersuchungsbefund, Dauer der Zöliakie, klinisches und histologisches Ansprechen auf Gluten-freie Diät, Antikörperstatus für Endomysium- und tissueTransglutaminase-Antikörper, HLA-DQ2 Expression, Duodenalhistologie bezüglich der Marsh Klassifikation, duodenale Immunhistologien, einschließlich der

Anzahl der IELs und des Nachweises des Antigenverlustes, (definiert als < 50% an positiven IELs für CD 8 und den T-Zell-Rezeptor-β) T-Zellrezeptor (TCR)-Klonalität.

3.4 Verlaufsparemeter Body mass Index / Stuhlfrequenz

Der Body mass Index (BMI) wurde errechnet durch den Gebrauch der Formel

[Body Mass Index (BMI) = Körpergewicht (kg) / Körpergröße² (m²)].

Der BMI wurde vor der Therapie mit Kortikosteroiden, vor der Behandlung mit Budesonid und 4 -6 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Budesonid bestimmt.

Die Anzahl der Stühle pro Tag wurde ebenfalls aufgezeichnet und zu den oben genannten Zeitpunkten verglichen.

3.5 Dokumentation von Nebenwirkungen

Steroid-Nebenwirkungen wurden systematisch erfragt und die Patientenakten wurden hinsichtlich der Nebenwirkungen von Kortikosteroiden analysiert: Mondgesicht, Stiernacken, Pergamenthaut, Hautstriae, erhöhter Nüchternblutzuckerwert, psychiatrische Nebenerkrankungen und Osteoporose.

3.6 Therapieplan

Alle Patienten erhielten eine ausführliche Ernährungsberatung in unserer Klinik (Diätberatung). Die Patienten wurden hinsichtlich des klinischen Verlaufs unter der Maßgabe einer strikten Gluten-freien Diät, sowie einer medikamentösen Therapie für mindestens sechs Monate beobachtet und erst dann in diese Untersuchung eingeschlossen.

Kam es weder klinisch, noch histologisch zu einer Besserung der Symptomatik nach mehr als sechs Monaten Gluten-freier Diät, und konnte eine Zöliakie durch negative Zöliakie-assoziierte Antikörper und parallel Negativität für HLA-DQ2 weitgehend ausgeschlossen werden, wurde die Gluten-freie Diät beendet.

Patienten mit refraktärer Sprue Typ I erhielten eine Therapie mit Prednisolon, gefolgt von Budesonid und in Einzelfällen (bei Therapieversagern) konsekutiv Azathioprin.

Patienten mit refraktärer Sprue Typ II, ohne Zeichen eines Enteropathie-Typ T-Zell Lymphom, erhielten eine Therapie mit Prednisolon bzw. mit Budesonid. Sprachten die Patienten initial auf eine systemische Therapie mit Prednisolon an, wurde im weiteren Verlauf auf Budesonid umgestellt.

Patienten mit refraktärer Sprue Typ II ohne Ansprechen auf Prednisolon oder Budesonid oder bei Vorliegen eines Enteropathie-Typ T-Zell Lymphom erhielten in aller Regel primär eine Chemotherapie nach dem CHOP-Schema.

3.7 Medikamente

Das Therapieregime bestand aus Prednisolon 30-60 mg/Tag oral für ca. zwei Monate, gefolgt von Budesonid (Entocort®, Astra Zeneca) 9-12 mg/Tag oral, mit Reduktion der Budesoniddosis entsprechend der Klinik.

3.8 Endpunkte

Das Ansprechen auf die Prednisolon oder Budesonid Behandlung wurde definiert als ein Ansteigen des BMI von $\geq 10\%$ oder einer klinisch signifikanten Abnahme der Stuhlfrequenz, z.B. von ≥ 4 auf bis zu ≤ 3 / Tag bei mindestens stabilem BMI.

3.9 Statistische Analyse

Die kontinuierlichen Daten wurden als Median und Minimum-Maximum angegeben. Die Gruppen wurden mittels Mann-Whitney U Test, Häufigkeiten mittels Chi-Quadrat Test verglichen (Stat. View 4.51+, Brain Power Inc. Calabasas CA, USA).

Überlebensdaten wurden im Hinblick auf Gesamtüberleben berechnet mittels der Methode nach Kaplan und Meier (43). Zum Vergleich der Überlebensdaten zwischen Gruppen wurde der Mantel-Cox log rank Test verwendet. Die Überlebensdaten sind als 5-Jahres Überlebensdaten angegeben mit einem 95%-igen Konfidenzintervall. P-Werte kleiner 0,05 wurden als signifikant angesehen.

Zur Auswertung der Budesonid-Ergebnisse wurde der Test nach Wilcoxon für gepaarte Proben verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Refraktäre Sprue Typ I versus Refraktäre Sprue Typ II

In dieser retrospektiven Analyse der Patienten der Medizinischen Klinik für Gastroenterologie, Rheumatologie und Infektiologie (inklusive Arbeitsbereich Ernährungsmedizin) am Campus Benjamin Franklin, Charité konnten in dem Zeitraum von 1993 bis 2005, 32 Patienten mit einer refraktären Sprue, die die Eingangskriterien aufwiesen, identifiziert werden.

Von diesen waren 23 weiblich und neun männliche Patienten. Der Beobachtungszeitraum lag im Durchschnitt bei 42 Monaten (min. 12; max. 372).

Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs lag bei 49,5 Jahren (min. 17; max. 75), Median 50,5 Jahren (männlich 52 Jahre, weiblich 50,5 Jahre).

Die durchschnittliche Dauer der Symptome vor Diagnosestellung der Zöliakie betrug im Mittel 49,5 Monate (min. 2; max. 288), die durchschnittliche Dauer der Zöliakie betrug dann durchschnittlich 39 Monate (min. 2; max. 252), während der gesamte Beobachtungszeitraum der refraktären Sprue 67,8 Monate (min. 12; max. 372) betrug.

Bei refraktärer Sprue Typ I betrug das Durchschnittsalter 51 Jahre (min. 17; max. 72), bei refraktärer Sprue Typ II betrug das Durchschnittsalter 50 Jahre (min. 40; max. 75).

Die durchschnittliche Dauer der Beschwerdesymptomatik unterschied sich zwischen refraktärer Sprue Typ I mit 22 Monaten (min. 2; max. 288) nicht wesentlich von der Dauer der Beschwerdesymptomatik bei Patienten mit refraktärer Sprue Typ II mit 24 Monaten (min. 5; max. 120) (44).

Der Nachbeobachtungszeitraum betrug bei der refraktären Sprue Typ I 66 Monate (min. 12; max. 372) und unterschied sich signifikant zu dem

Nachbeobachtungszeitraum der refraktären Sprue Typ II mit 41 Monaten (min. 16; max. 65) ($p < 0,05$) (44).

Es gab keine wesentlichen Unterschiede zwischen den refraktären Sprue Typen I und II hinsichtlich Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der refraktären Sprue, der Dauer der Symptome und des initialen Body Mass Index (44).

Bei der Geschlechterverteilung unterscheiden sich beide Typen, wobei der Anteil an Frauen mit refraktärer Sprue Typ I bei 74% lag, der Anteil an Frauen mit refraktärer Sprue Typ II lag bei 53% (nicht signifikant).

Eine Zöliakie wurde bei zwölf von 23 Patienten mit refraktärer Sprue Typ I und sieben von neun Patienten mit refraktärer Sprue II festgestellt (44).

Entsprechend zeigte sich eine nicht signifikant unterschiedliche Verteilung der HLA-DQ2 und Zöliakie-assoziierten Antikörper bei den Patienten mit refraktärer Sprue Typ I versus refraktärer Sprue Typ II, siehe Tabelle 4-1.

Der Grad der Zottenatrophie unterschied sich nicht zwischen den refraktären Sprue Typen.

Die Anzahl der IELs war mit durchschnittlich 87/100 Epithelzellen (min. 33, max. 150) deutlich höher bei Patienten mit refraktärer Sprue Typ II im Vergleich zu Patienten mit refraktärer Sprue I mit 53/100 Epithelzellen (min. 15, max. 150) ($p < 0,01$).

Zwei Patienten mit der anfänglichen Diagnosezuordnung zur refraktären Sprue Typ I entwickelten ein bleibendes klonales T-Zellrezeptor-„Rearrangement“ und immunhistologisch einen Verlust des T-Zell-Rezeptor- β und wurden daraufhin als refraktäre Sprue Typ II neu klassifiziert. Diese beiden reklassifizierten Patienten entwickelten jedoch im nachfolgenden Beobachtungszeitraum von 16 bzw. 84 Monaten kein Enteropathie-Typ T-Zell Lymphom.

Als zugrunde liegende Diagnosen wurden in der Gruppe der refraktären Sprue Typ I ohne Nachweis einer Zöliakie folgende Diagnosen gestellt: kollagene Sprue bei zwei Patienten, Autoimmunenteropathie (AIE) bei zwei Patienten und bei jeweils einem Patienten eine common variable immunodeficiency (CVID) und ein Immun-Rekonstitutions-Syndrom im Dünndarm nach einer Infektion mit *Mycobacterium genavense* (44).

Alle Patienten wiesen eine Zottenatrophie entsprechend der Klassifikation nach Marsh Typ III (a-c) auf, jedoch hatte ein Patient mit Autoimmunenteropathie eine normale Anzahl an IELs.

Antienterozytäre und antinukleäre Antikörper wurden in je einem Patienten entdeckt. Beide Patienten mit Autoimmunenteropathie wiesen histologisch einen Verlust an Becherzellen in den Duodenalbiopsien auf und sprachen auf eine immunsuppressive Therapie an, reagierten jedoch vorher refraktär auf eine Gluten-freie Diät.

Dreiundzwanzig Patienten wurden entsprechend der Einschlusskriterien und durch die immunhistologische Untersuchung initial dem Typ I zugeordnet (17 weiblich und sechs männlich), neun Patienten wurden initial dem Typ II zugerechnet (fünf weiblich und vier männlich). Zwei Patienten zeigten im Verlauf der Beobachtung entsprechend der genannten Kriterien einen Übergang von der refraktären Sprue Typ I in den Typ II.

Tabelle 4-1 Übersicht über das Patientengut (32 Patienten mit refraktärer Sprue) (modifiziert nach 44)

	Refraktäre Sprue Typ I	Refraktäre Sprue Typ II
Gesamtzahl der Patienten	23	9
Geschlecht *	17w; 6m	5w; 4m
Alter [Jahre] (min.-max.)	51 (17-72)	50 (40-75)
BMI (min.-max.)	19 (12-30)	18 (17-27)
Zeichen der Zöliakie	12 (52%)	7 (78%)
Response auf GFD	9 (39%)	5 (55%)
EmA/tTG positiv bei Diagnosestellung	12 (52%)	7 (78%)
HLA DQ2	12 (52%)	6 (67%)
Marsh IIIa	4	1
Marsh IIIb	8	6
Marsh IIIc	11	2
IELs * (min.-max.)	53 (15-150)	87 (33-150)
Klonalität im Duodenum	0	9 (100%)
Antigenverlust	0	5 (56%)
Klinische Eigenheiten		
Symptomdauer [Monate]	22 (2-288)	24 (5-120)
Nachsorge * (min.-max.)	66 (12-372)	41 (16-65)
Thrombembolien	7 (30%)	2 (22%)
Autoimmunerkrankungen	13 (56%)	4 (44%)
ETCL	0	4 (44%)
Osteopenie	6	6 (67%)
Im zeitlichen Verlauf		4 Patienten transformieren in das ETCL
Todesursachen	infektiöse Komplikationen (4 Patienten)	ETCL (3 Patienten) Hirnfarkt (1 Patient)

* signifikant (P<0.05)

Insgesamt waren mehr Frauen betroffen: bei der refraktären Sprue Typ I waren es 17 und bei der refraktären Sprue Typ II fünf, siehe Tabelle 4-1 und Abbildung 4.1 (nicht signifikant mehr Frauen in der Diagnosegruppe refraktäre Sprue Typ I versus Typ II).

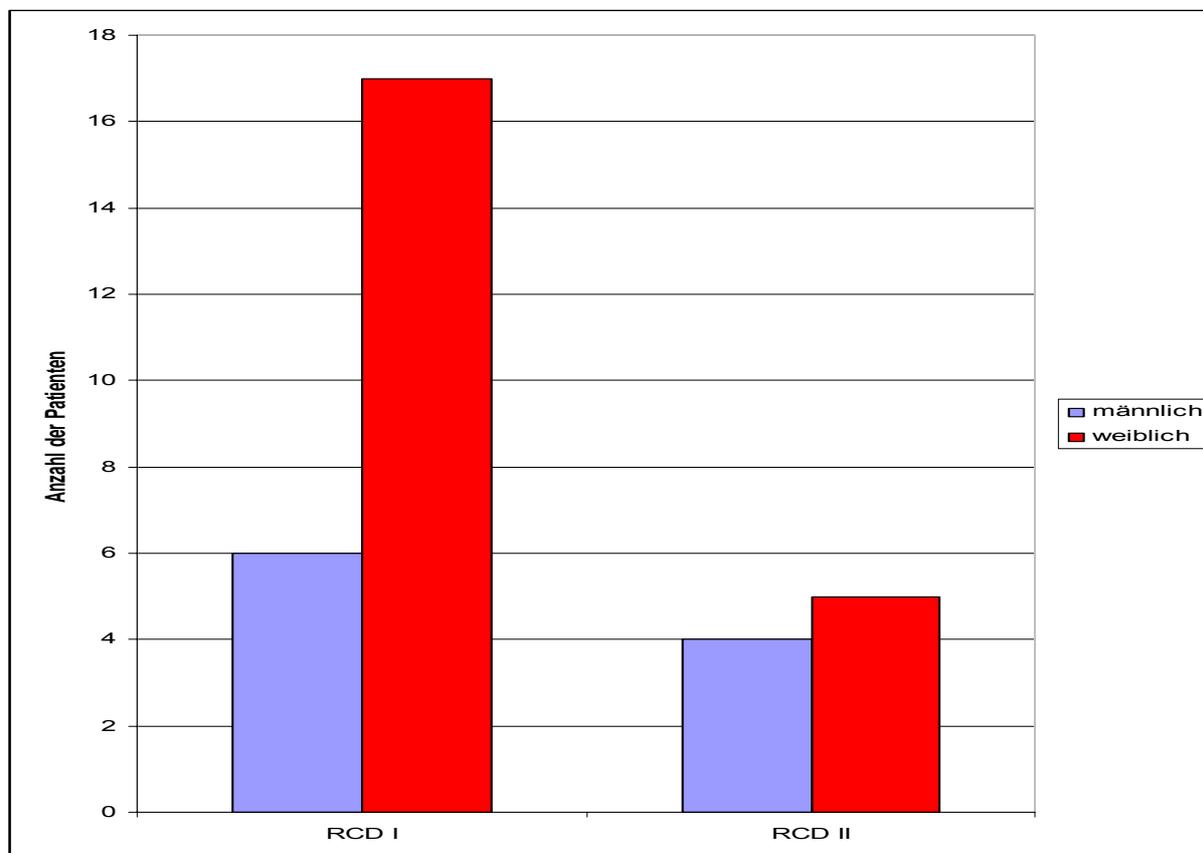


Abbildung 4.1 Verteilung männlich weiblich bei refraktäre Sprue Typ I und refraktäre Sprue Typ II

4.2 Begleiterkrankungen

Neun Patienten (28%, sieben von 22 Frauen und zwei von zehn Männern) entwickelten thrombembolische Komplikationen. Das Durchschnittsalter beim Auftreten der thrombembolischen Komplikationen lag bei 41 Jahren (min. 17; max. 55). Diese Komplikationen waren bei beiden Formen der refraktären Sprue ähnlich verteilt ($p=0,47$), siehe Tabelle 4-2, (44). Sie traten in Form von tiefen Beinvenenthrombosen ($n=4$), Thrombose der V. mesenterica superior ($n=1$), der V. cava superior ($n=1$), Lungenarterienembolien ($n=2$) und einem Hirninfarkt bei offenem Foramen ovale auf ($n=1$). Aus dieser Gruppe waren zwei Patienten zum Zeitpunkt des thrombembolischen Geschehens mit einem Zentralvenenkatheter (ZVK) als prädisponierende Ursache versorgt. Nur ein Patient war ein heterozygoter Träger des Faktor V Mangel und hatte eine verminderte Protein S Funktion.

Siebzehn (53%) Patienten (13 von 22 Frauen und vier von zehn Männern) mit refraktärer Sprue litten an zusätzlichen Autoimmunerkrankungen neben der Zöliakie. Diese schlossen eine autoimmune Hepatitis (n=4), Diabetes mellitus Typ 1 (n=2), Colitis ulcerosa (n=2), autoimmunhämolytische Anämie (n=1), kollagene Kolitis (n=1), Hashimoto Thyreoiditis (n=1), HLA-B27 positive Polyarthrit (n=1), Pneumonitis (n=1), primär biliäre Zirrhose (n=1), Sarkoidose Stadium III (n=1) Sklerodermie (n=1), systemischer Lupus erythematodes (n=1), Thyreoiditis De Quervain (n=1), und Typ A Gastritis (n=1) ein. Zwei Patienten zeigten zwei Autoimmunerkrankungen. Die Autoimmunerkrankungen traten in 13 Patienten mit refraktärer Sprue Typ I und vier Patienten mit refraktärer Sprue Typ II auf (Tabelle 4-1, 44) und waren nicht gehäuft assoziiert mit der Zöliakie (elf Patienten mit Zöliakie, sechs Patienten ohne Zöliakie). Drei Patienten litten an einer Nephrolithiasis, welche als Oxalatsteine analysiert wurden. Eine Osteopenie wurde in zwölf Patienten entdeckt (bei jeweils sechs Patienten mit refraktärer Sprue I und II). Neben dem Enteropathie-Typ T-Zell Lymphom traten als weitere bösartige Erkrankungen bei zwei Patienten ein lokalisiertes Plasmozytom und ein Adenokarzinom des Dünndarms auf.

Tabelle 4-2 Begleiterkrankungen bei Patienten mit refraktärer Sprue Typ I und II:

	Refraktäre Sprue Typ I	Refraktäre Sprue Typ II
Thrombembolien	7	2
Begleitende Autoimmunerkrankungen	13	4
ETCL	0	4

Tabelle 4-3 Aufschlüsselung der Begleiterkrankungen bei Patienten mit refraktärer Sprue Typ I und II:

		Anzahl der Patienten
Thrombembolien	Beinvenenthrombose	4
Gesamt 9 Patienten (7w; 2m)	V. mesenterica superior	1
	V. cava superior	1
	Pulmonalarterienembolie	2
	Hirnfarkt	1
Begleitende Autoimmunerkrankungen	autoimmune Hepatitis	4
Gesamt 17 Patienten (13w, 4m) Wobei 2 Patienten jeweils an zwei Autoimmunerkrankungen erkrankt waren	Diabetes mellitus Typ I	2
	Colitis Ulcerosa	2
	Autoimmun-hämolytische Anämie	1
	kollagene Kollitis	1
	Thyreoditis Hashimoto	1
	HLA-B27 positive Polyarthritis	1
	Pneumonitis	1
	primäre biliäre Zirrhose	1
	Sarkoidose Stadium III	1
	Sklerodermie	1
	systemischer Lupus erythematodes	1
	Thyreoditis De Quervain	1
	Gastritis Typ A	1

Die Nachbeobachtungszeiträume für Patienten mit refraktärer Sprue Typ I lagen bei 66 Monaten (min. 12; max.372), für Patienten mit refraktärer Sprue Typ II bei 41 Monaten (min. 16; max. 65). Insgesamt starben acht Patienten während des Beobachtungszeitraums (vier mit refraktärer Sprue Typ I) (44).

Die 5-Jahres Überlebensrate betrug 90% (min. 76; max. 100) für Patienten mit refraktärer Sprue Typ I und war signifikant höher im Vergleich zu Patienten mit refraktärer Sprue Typ II mit 53% (min. 12; max.95), ($P < 0.05$) (Tabelle 4-1) (44). Vier Patienten mit refraktärer Sprue I verstarben an einer Pneumonie und vier Patienten mit refraktärer Sprue II entwickelten ein Enteropathie-Typ T-Zell Lymphom nach 4, 5,

42 und 60 Monaten nach Diagnosestellung der refraktären Sprue. Drei dieser Patienten starben an den Folgen des Enteropathietyp T-Zell Lymphoms, wobei der vierte Patient an einem ischämischen Hirninfarkt innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstarb.

4.3 Krankheitsverlauf nach Gabe von Budesonid bei Patienten mit refraktärer Sprue
Neun Patienten mit refraktärer Sprue erhielten Budesonid (vier Frauen und fünf Männer).

Sieben Patienten erhielten 30-60 mg/Tag orales Prednisolon für ca. vier Monate vor dem Wechsel auf Budesonid mit 9-12 mg/Tag. Zwei Patienten erhielten 9 mg/Tag Budesonid ohne einleitendes Prednisolon.

Vier Patienten waren von einer refraktären Sprue Typ I betroffen, drei hatten eine refraktäre Sprue Typ II, ein Patient ein CD4+ Sprue-ähnliches Intestinales T-Zell Lymphom und ein Patient eine autoimmune Enteropathie, siehe Tabelle 4-4. Der Altersmedian der Patienten, die Budesonid erhielten, lag bei 50 Jahren (min. 17; max. 69). Bei sechs Patienten war die Diagnose Zöliakie seit 69,5 Monaten bekannt (min. 6; max. 252). Vier Patienten hatten vorher auf eine glutenfreie Diät klinisch angesprochen.

Tabelle 4-4 Darstellung der Reaktion der Patienten mit refraktärer Sprue auf Budesonid

	Responder	Non-Responder
Patienten mit RCD Typ I	4	0
Patienten mit RCD Typ II	1	2
Patient mit autoimmuner Enteropathie	1	0
Patient mit CD4 positivem Sprue-like ITCL	1	0

Von den neun Patienten, die mit Budesonid therapiert wurden, zeigte sich im klinischen Langzeitverlauf über im Median 21 Monaten (min. 14, max. 60) bei sieben Patienten eine klinische Besserung unter 6 mg Budesonid pro Tag (abnehmende Diarrhoefrequenz und einem Anstieg des BMI). Zu den Budesonid-Respondern gehörten alle vier Patienten mit refraktärer Sprue Typ I, ein Patient mit Autoimmun-Enteropathie, ein Patient mit CD4 positivem Sprue-ähnlichem Intestinales T-Zell Lymphom und ein Patient von drei behandelten mit refraktärer Sprue Typ II.

Von den sechs Patienten mit Zöliakie und Budesonid-Therapie sprachen lediglich vier auf die Budesonid-Therapie an. Lediglich einer von drei Fällen mit refraktärer Sprue Typ II sprach klinisch auf Budesonid an. Bei fünf Patienten führte eine zeitweilige Reduktion oder Beendigung der Budesonid Therapie zu einer klinischen Verschlechterung.

Tabelle 4-5 Darstellung der Responder auf eine Therapie mit Budesonid

	Responder		Non-Responder
	RSI / RS II / AIE / CD4+ITCL		RS II
9-12 mg/d Budesonid	RS I	(4/4)	RS II (2/3)
	RS II	(1/3)	
	AIE	(1/1)	
	CD4+ITCL	(1/1)	
Anzahl der Patienten	7		2
Sofortiges Ansprechen (Anstieg von BMI und Verminderung der Stuhlfrequenz)	7		./.
Dauerhaftes Ansprechen (>12 Monate) (Anstieg von BMI und Verminderung der Stuhlfrequenz)	6		./.

Bei sieben Patienten konnte mit 6 mg Budesonid ein dauerhaftes Ansprechen für im Median 21 Monate (min. 14; max. 60) erreicht werden, siehe Tabelle 4-5.

4.4 Body mass Index und Stuhlfrequenz

Hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit wurde zwischen dem systemisch wirksamen Prednisolon und dem lokal wirksamen Budesonid unter besonderer Betrachtung des BMI und der Stuhlfrequenz verglichen.

Der BMI stieg vom Ausgangswert von 18 (min. 13,1; max. 22,8) unter der Gabe von Prednisolon signifikant auf 21,5 (min 14,9; max 26,7) ($p < 0.05$) an, unter der Gabe von Budesonid auf 21 (min 18; max 27,2) ($p < 0.05$) an (45). Es trat keine signifikante Änderung des BMI beim Wechsel von Prednisolon auf Budesonid ein. Im Vergleich zum Ausgangs-BMI war der BMI unter Budesonid signifikant erhöht (Abbildung 4.2).

Auch die Stuhlfrequenz konnte deutlich gesenkt werden, sie betrug initial 6/ 24 Stunden (min 2; max 8 / 24 Stunden), die unter der Gabe von Prednisolon maßgeblich auf 2 (min 1; max 3/ 24 Stunden), ($p < 0.05$) und bei der Gabe von Budesonid signifikant im Vergleich zur Ausgangssituation vor Steroidtherapie auf 2 / 24 Stunden (min. 1; max 5 / 24 Stunden) ($p < 0.05$) reduziert werden konnte (45). Eine signifikante Reduktion der Stuhlfrequenz konnte im Vergleich zwischen Budesonid und Predisolon nicht gezeigt werden, während die Stuhlfrequenz zum Ausgangswert unter Budesonid wesentlich vermindert blieb (Abbildung 4.2).

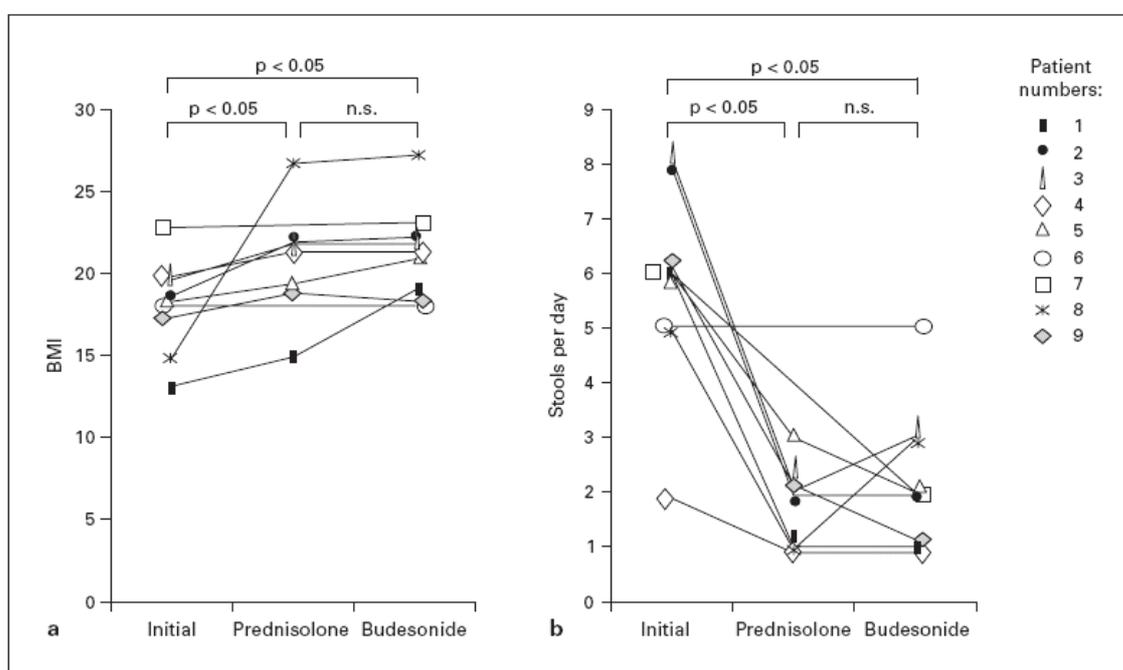


Abbildung 4.2 Verlauf des Body mass Index (a) und der Stuhlfrequenz (b) vor und unter Therapie mit Budesonid (45)

Sieben, der neun Patienten starteten mit 30-60 mg Prednisolon pro Tag oral und wechselten nach vier Monaten auf 9-12 mg Budesonid pro Tag. Zwei Patienten starteten direkt mit 9 mg Budesonid pro Tag.

Unter Prednisolon kam es bei sieben Patienten zu einem Anstieg des BMI und einem Abfall der Stuhlfrequenz (Abbildung 4.2). Die symptomatischen Verbesserungen blieben bei zwei Patienten nach dem Wechsel von Prednisolon auf Budesonid stabil. Nur ein Patient zeigte eine klinische Verschlechterung nach Wechsel von Prednisolon auf Budesonid. Von den beiden Patienten, die direkt mit Budesonid

starteten, zeigte einer eine Abnahme der Stuhlfrequenz von sechs auf zwei Stühle pro Tag und einen leichten Anstieg des BMI von 22,8 auf 23,1, während der andere Patient nicht auf Budesonid reagierte.

Eine positive klinische Langzeitantwort (>12 Monate) wurde bei sieben Patienten (vier von sechs mit zugrundeliegender Zöliakie, drei von drei Patienten ohne Zöliakie) für 21 Monate (min. 14; max. 60) unter 6 mg Budesonid pro Tag dokumentiert (45).

4.5 Nebenwirkungen der Langzeittherapie mit Kortikosteroiden

Selbst unter der Langzeittherapie von 21 Monaten (min. 14; max. 60) mit Budesonid wurden keine typischen Steroid-Nebenwirkungen verzeichnet, während zwei Patienten unter der systemischen Therapie ein Mondgesicht und einen Stiernacken entwickelten (Tabelle 4-6). Nur bei einem Patienten trat eine zunehmende Hautbrüchigkeit nach 14 Monaten unter 3 mg Budesonid pro Tag auf.

Tabelle 4-6 Aufstellung der Nebenwirkungen der Kortikosteroid/ Budesonid-Therapie (45)

	Systemische Steroid Therapie (n=Anzahl der Patienten)	Budesonid Therapie (n=Anzahl der Patienten)
Mondgesicht	2	
Stiernacken	2	
Pergamenthaut		1 (unter 3 mg/d) nach 14 Monaten Einnahme
Nüchtern Blutzucker	Normal	Normal
Osteoporose	5 von 6 untersuchten Patienten	
Psychiatrische Erkrankungen	0	0

Der Nüchternblutzucker war bei acht Patienten sowohl unter Prednisolon, wie unter Budesonid normal. Eine Osteoporose wurde vor der Behandlung mit Budesonid in fünf von sechs Fällen diagnostiziert. Ein Patient zeigte eine normale Knochendichte unter Budesonidtherapie. Es traten keine psychiatrischen Erkrankungen unter der Behandlung mit Prednisolon oder Budesonid auf.

Histologie unter Therapie mit Budesonid

Besondere Beobachtungskriterien in der Beurteilung von Budesonid waren die Anzahl der IELs initial und unter der Therapie mit Budesonid bzw. Prednisolon, sowie die Beurteilung der Marsh Klassifikation, inklusive der T-Zell-Klonalität und des

Antigenverlusts. Dabei wurden die Patienten unterschiedlich lange über ein Intervall von 14 bis 60 Monaten mit Budesonid in Dosen von 9 bis 12 mg täglich behandelt. Hier zeigte sich trotz klinischer Besserung lediglich bei dem Patienten mit der autoimmunen Enteropathie eine signifikante histologische Verbesserung, während alle anderen acht Patienten keine wesentliche Verbesserung der Duodenalhistologie aufwiesen.

5 Diskussion

5.1 Refraktäre Sprue Typ I versus Refraktäre Sprue Typ II - Allgemein bei Refraktärer Sprue Komplikationen und Mortalität

Die refraktäre Sprue ist eine seltene, chronisch entzündliche Dünndarmerkrankung mit einer hohen Mortalität, die unter Umständen eine länger bestehende Zöliakie verkompliziert, sich aber auch von einer Zöliakie unabhängig entwickeln kann.

Im Gegensatz zu den meisten Veröffentlichungen hatte die Mehrheit unserer Patienten (72%) eine refraktäre Sprue Typ I (35, 37, 38, 46).

Als Vorerkrankung ließen sich nur bei 52% unseres Patientengutes mit refraktärer Sprue Typ I und bei 78% unserer Patienten mit refraktärer Sprue Typ II Merkmale einer Zöliakie nachweisen. Dies bestätigt, dass nur bei einem Teil der Patienten mit refraktärer Sprue Typ I eine Zöliakie bestanden haben kann und erklärt die fehlende Antwort auf eine Gluten-freie Diät in diesem Anteil der Patienten mit einer refraktären Sprue.

Im Unterschied zu unserem Vorgehen mit primärem Einschluss von Patienten mit offensichtlich nicht vorhandener Zöliakie, wurden in anderen Studien nur Patienten mit zu Grunde liegender Zöliakie eingeschlossen (32, 35, 38). Auf Grund der klinischen Herangehensweise, die häufig nicht sicher eine Zöliakie ausschließen kann, hatten wir uns in unserer Studie für den Einschluss primär aller Patienten mit einer refraktären Sprue, bei denen nicht primär eine der o.g. Ausschlussdiagnosen als zu Grunde liegend nachgewiesen werden konnte, entschieden.

Zwei Patienten zeigten eine sehr singuläre Form einer refraktären Sprue: ein Patient hatte eine refraktären Sprue mit ansteigenden IELs von NK-Zell-Phänotyp und eine persistierende Monoklonalität, der andere Patient hatte einen CD4 positiven Phänotyp der IELs. Diese ungewöhnlichen Fälle waren ebenfalls HLA-DQ2 negativ. Diese Patienten und weitere, die an dem klinischen Syndrom der refraktären Sprue litten, ohne eine Zöliakie zu haben, sind nicht in der Nomenklatur des Arbeitsgruppenberichtes von 2001 berücksichtigt (47).

Insgesamt verstarben acht Patienten, von denen vier eine refraktäre Sprue Typ I aufwiesen. Der Zeitraum der Nachsorge betrug bei den Patienten mit refraktärer Sprue Typ I 66 Monate (12- 372 Monate) im Gegensatz zu Patienten mit refraktärer Sprue Typ II (RS II), welche nur 41 Monate (16-65 Monate) nachuntersucht wurden (44).

Unsere Arbeit zeigte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 90 % bei Patienten mit refraktärer Sprue Typ I und 53% bei Patienten mit refraktärer Sprue Typ II (44). Diese 5-Jahres-Überlebensrate wurde durch ein anderes Zentrum im Kollektiv von A. Al-Toma et al. mit fast identischen Überlebensraten bestätigt: hier fand sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 96% bei refraktärer Zöliakie Typ I und von 58% bei refraktärer Zöliakie Typ II (35).

Die 5-Jahres-Überlebensrate ist zwar bei Patienten mit refraktärer Sprue Typ I im Vergleich zu refraktärer Sprue Typ II signifikant besser, aber doch deutlich niedriger als im Bevölkerungsquerschnitt, was bisher nicht beschrieben war (48). Im Kollektiv mit refraktärer Sprue Typ II entwickelten vier Patienten ein Enteropathietyp T-Zell Lymphom, wovon drei Patienten an dieser Erkrankung verstarben, während der vierte Patient mit refraktärer Sprue Typ II infolge eines ischämischen Schlaganfalls verstarb (44).

Patienten mit der Zuordnung in die Gruppe der refraktären Sprue Typ I verstarben überwiegend an einer fulminanten Pneumonie (44).

Prädisponierende Immundefekte lagen bei diesen Patienten nicht vor. Di Sabatino et al. vermuten einen verminderten Immunstatus als Ursache, wie sie bei intestinaler Entzündung, Malabsorption oder einer kürzlich beschriebenen Unterfunktion der Milz auftreten kann, was Di Sabatino et al. in einer reduzierten Konzentration zirkulierender IgM und B-Lymphozyten im peripheren Blut bei refraktärer Zöliakie nachweisen konnten (49). Gegenwärtig besteht die einzige Maßnahme zur Verbesserung des Immunstatus bei Patienten mit refraktärer Sprue in der Wiederherstellung der normalen Darmfunktion und Umkehr der Malabsorption. Als notwendige Intervention zählen eine zusätzliche enterale und parenterale Ernährung, Immunsuppression im Falle der Autoimmunerkrankung, mit oder ohne Einsatz von lokal wirksamen Steroiden wie Budesonid und ggf. eine zytostatische Therapie bei der refraktären Zöliakie Typ II (31- 34, 36- 38, 45). In unserem Kollektiv zeigte sich durch die Therapie mit Budesonid ein gleichwertiger Therapieerfolg im Hinblick auf die klinische Symptomatik wie unter Prednisolon, wobei die Stuhlfrequenz signifikant sank, während der BMI deutlich anstieg.

Prinzipiell sollte eine Impfung gegen Pneumokokken und Streptokokken bei Patienten mit einer refraktären Sprue durchgeführt werden.

Die Natur der Autoimmunerkrankung der refraktärer Zöliakie Typ I wird durch den hohen Anteil von 56% anderer Autoimmunerkrankungen bestätigt, wie die sich organisierende Pneumonie, die autoimmunhämolytische Anämie oder eine sich entwickelnde fulminante Kolitis. Es war gehofft worden, dass die Zöliakie begleitende Autoimmunerkrankungen unter einer Gluten-freien Diät gebessert werden könnten, was sich jedoch nicht bestätigt hat (113-115). Allerdings ergab sich aus unseren Daten auch bei refraktärer Zöliakie Typ II mit 44% ein überraschend hoher Anteil von Autoimmunerkrankungen (44).

5.2 Begleiterkrankungen – Komplikationen und Mortalität

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Patienten mit refraktärer Zöliakie Typ II ein hohes Risiko tragen, ein Enteropathietyp T-Zell Lymphom zu entwickeln (32, 38). A. Al-Toma et al. haben zeigen können, dass in einem Kollektiv von 106 Patienten (43 refraktärer Zöliakie Typ I, 50 refraktärer Zöliakie Typ II und 13 Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom Patienten) refraktäre Zöliakie Typ I Patienten keine, aber insgesamt 52% der Patienten mit refraktärer Zöliakie Typ II eine Konversion in eine Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom innerhalb von 4-6 Jahren entwickelten; in dieser Publikation war die Prognose der refraktären Zöliakie Typ II Patienten deutlich schlechter (38).

In unserem Patientenkollektiv trat ein Fall mit Enteropathie-Typ T-Zell-Lymphom in Verbindung mit zugrunde liegender Zöliakie bei refraktärer Sprue Typ II auf. Das Enteropathie-Typ T-Zell-Lymphom entwickelte sich aber nicht notwendigerweise bei allen Patienten mit refraktärer Sprue Typ II trotz eines sehr langen durchschnittlichen Beobachtungszeitraumes der refraktären Sprue Typ II von 41 Monaten (min. 16 max. 65).

Zur Frage einer möglichen Transition der refraktären Sprue Typ I in refraktäre Sprue Typ II zeigen unsere Daten, dass dies auf Basis der immunhistologischen und molekularbiologischen Kriterien prinzipiell möglich ist, wobei es bei beiden Patienten nicht zu einer weiteren Transformation in ein Enteropathie-Typ T-Zell-Lymphom kam. Überraschenderweise hatten 28% der Patienten mit refraktärer Sprue thrombembolische Komplikationen, wobei sie nur in zwei Fällen in Verbindung mit einem Zentralvenenkatheter auftraten. Diese hohe Inzidenz von Thrombembolien war bisher bis auf Einzelfälle nicht bei Patienten mit Zöliakie oder refraktärer Sprue beschrieben worden (32, 37, 50).

E. Maurino et. al. beschrieben, dass einer ihrer sieben Patienten mit refraktärer Sprue an einem Mesenterialarterieninfarkt verstarb (37).

In unserem Krankengut wies nur ein Patient mit refraktärer Sprue eine thrombembolische Erkrankung auf, der eine genetische Koagulationsstörung zugrunde lag. Andere Pathomechanismen, wie Flüssigkeitsmangel oder eine Dünndarmentzündung können allerdings ebenso dafür ursächlich dafür sein.

Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankung ist die Häufigkeit der Thrombembolien dreimal höher als im Vergleich zu Kontrollgruppen (51; 52). Der Altersmedian unserer Patienten mit refraktärer Sprue, die eine Thrombembolie entwickelten, lag mit 41 Jahren sogar niedriger als der Altersmedian in der Studiengruppe mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung von C.N. Bernstein et al. (51).

In Studien zu entzündlichen Darmerkrankungen waren die Risikofaktoren für Komplikationen nicht nur die Krankheitsaktivität und Thrombozytose, sondern auch die Immobilisierung und eine vorausgegangene Operation (53; 54). In unserem Patientengut wurden die Thrombembolien bei zwei Patienten im Rahmen einer Immobilisierungsphase entdeckt (44). Unabhängig von den zugrundeliegenden Mechanismen sollten immobile Patienten mit refraktärer Sprue als klinische Konsequenz prophylaktisch stringent eine Antikoagulation erhalten.

Andere Begleiterkrankungen mit einer steigenden Häufigkeit waren: In ca. 9% der Fälle fanden sich Oxalatsteine, die sich durch eine entsprechende zusätzliche Beachtung in der Ernährung vermeiden lassen können (Reduktion oxalathaltiger Ernährung wie Erdbeeren, Rhabarbar, Spinat, rote Beete, Kaffee, Tee und Nüsse) (55). In 37,5% der Fälle war eine Osteopenie bekannt und in ca. 83% der untersuchten Fälle konnte eine Osteoporose mittels Densitometrie bestimmt werden. In diesen fortgeschrittenen Fällen ist die weitere Therapie dringend angezeigt, um weitere behindernde Erkrankungen (Frakturen und Schmerzen) prophylaktisch zu vermeiden. Dazu gehört auch die Substitution von oralem Kalzium und Vitamin D (56).

5.3 Krankheitsverlauf

Trotz des klinischen Ansprechens der Patienten auf die Budesonid-Therapie zeigte sich die Duodenalhistologie unverändert, außer bei dem einem Patienten mit Autoimmunenteropathie. Erklärung hierfür könnten weiter im distalen Dünndarm auftretende morphologische Verbesserungen sein, die mittels einfacher Ösophago-gastro-Duodenoskopie mit Biopsie nicht erreicht wurden. Eine alternative Hypothese ist eine Beeinflussung des sekretorischen Effluxes im Intestinum durch Budesonid mit konsekutiver klinischer Besserung ohne morphologische Besserung in der Duodenalhistologie (57, 58).

5.4 Body mass Index und Stuhlfrequenz unter Budesonid-Therapie

Insgesamt zeigen unsere Daten, dass bei der Therapie der Diarrhoe bei refraktärer Sprue auch Kortikosteroide und Budesonid effektiv eingesetzt werden können. Die Gabe von Budesonid kann bei der Therapie der Diarrhoe wirksam sein, wobei der Wirkmechanismus bei im Verlauf unveränderter Dünndarmhistologie letztlich unklar bleibt. Möglicherweise stellt ein anti-sekretorischer Effekt die Hauptwirkung des Budesonid dar. Jedoch kann unabhängig von der zugrunde liegenden Pathophysiologie eine primäre Therapie mit Budesonid empfohlen werden, u.a. um systemische Steroid-Nebenwirkungen zu reduzieren oder zu umgehen (59).

5.5 Nebenwirkungen der Langzeit Kortikosteroid - Budesonid Therapie:

Patienten, die der Gruppe mit refraktärer Sprue Typ I zugeordnet werden, sprechen in der Regel gut auf eine immunsuppressive Kombinationstherapie mit Prednisolon, Budesonid und ggf. ergänzt um Azathioprin an, während sich die Behandlung von Patienten mit refraktärer Sprue Typ II aufgrund eines schon bestehenden oder eines sich entwickelnden Lymphoms schwierig gestaltet. Unter Umständen wird bei dieser Patientengruppe die Entwicklung eines Lymphoms durch Azathioprin gefördert, ferner kann die begleitende Therapie mit Steroiden die zeitgerechte Lymphom Diagnosestellung maskieren (60). Aus diesem Grund sind Patienten mit einer refraktärer Sprue Typ II schwieriger als Patienten mit einer refraktärer Sprue Typ I zu therapieren (60).

Viele Patienten mit refraktärer Sprue benötigen eine Langzeitbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden, welche dann in der Regel zu den typischen

Steroidnebenwirkungen führt (38, 61). Die Wirksamkeit von Budesonid als v.a. lokal wirksames Steroid bei der refraktären Sprue war bisher nicht untersucht.

Daher analysierten wir die Daten von neun Patienten mit refraktärer Sprue, die sich in unserer Klinik vorstellten und mit dem lokal wirksamen Budesonid behandelt wurden.

Die Mehrzahl der Patienten, unabhängig vom Typ der refraktären Sprue, zeigte ein gutes Ansprechen auf die Therapie mit Budesonid bei geringen typischen Steroidnebenwirkungen, so dass die Therapie mit Budesonid bei diesem Patientengut, abhängig von Alternativtherapien, sinnvoll erscheint.

Bei der refraktären Sprue Typ II ist die Budesonid-Therapie jedoch nicht kausal und ein Fortschreiten der Grunderkrankung wird hierdurch nicht aufgehalten. Auf Grund der geringen Prävalenz der refraktären Sprue wird es hier voraussichtlich keine größeren prospektiven Studien geben.

G.R. Greenberg et al. berichten, dass eine Unterdrückung der Hypophysen-Nebennieren-Achse bei einigen Patienten bereits mit einer geringen Dosis von 3 mg Budesonid täglich auftrat (62). Verglichen mit 40 – 60 mg Prednisolon, in kontrollierten Studien, verursacht 9 mg Budesonid täglich weniger glukokortikoidale Nebenwirkungen (62, 63).

In unserer Fallserie entwickelte nur ein Patient in der Langzeitbehandlung mit drei mg Budesonid eine Pergamenthaut. Die Budesonid-Therapie wurde nach drei Jahren bei einem anderen Patienten unterbrochen, dessen Symptome aufgrund von chronisch fibrösen Veränderungen des Dünndarms rezidierten, welche sich bereits unter der vorhergehenden Prednisolontherapie begannen auszubilden. Die Budesonid Therapie musste in diesen beiden Fällen gestoppt werden. Dennoch werten wir eine klinische Antwort nach mehr als 12 Monaten Therapie als einen teilweisen Erfolg. Weitere Nebenwirkungen der Budesonid-Therapie wurden in unserer retrospektiven Analyse nicht beobachtet.

Obwohl keine signifikanten Verminderungen der Nebenwirkungen in unserer kleinen Studienpopulation gezeigt wurden, stimmen unsere Ergebnisse mit einer Reduktion der Nebenwirkungsrate in der Langzeitbehandlung mit Budesonid im Vergleich mit der Prednisolonbehandlung überein (63, 64).

6 Zusammenfassung

Zusammenfassend konnte diese Arbeit zeigen, dass Patienten mit einer refraktärer Sprue Typ I eine sehr heterogene Entität darstellen und nur ca. 50% zuvor sicher unter einer Zöliakie litten. Sowohl Patienten mit refraktärer Sprue Typ I und refraktärer Sprue Typ II leiden parallel an einer großen Spannweite begleitender Autoimmun- und thrombembolischer Erkrankungen.

Vergleicht man die Sterblichkeit und deren Ursache zwischen beiden Gruppen der refraktären Sprue Typ I und II, lässt sich feststellen, dass Patienten, die der Gruppe der refraktären Sprue Typ II zugeordnet waren, mehr als doppelt so häufig, in der Regel im Rahmen einer Entwicklung eines Enteropathie-Typ T-Zell Lymphoms, verstarben.

Betreffs der Überlebensdaten zeigte sich auch eine erhöhte Mortalität für Patienten mit refraktärer Sprue Typ I auf Grund infektiöser Komplikationen, während als Mortalitätsursache bei refraktärer Sprue Typ II die Entwicklung eines Enteropathie-Typ T-Zell Lymphoms ursächlich war. Daher sollte auch bei der refraktären Sprue Typ I eine konsequente Therapie der zugrunde liegenden Ursachen erfolgen, um den Allgemeinzustand und damit entsprechende Folgeerkrankungen wie z.B. lebensbedrohliche Infektionen zu verhindern.

Erstmalig konnte ein vermehrtes Auftreten von thrombembolischen Komplikationen bei beiden refraktären Sprue -Entitäten gezeigt werden. Dies sollte insbesondere bei Immobilisation dieser Patienten bedacht und entsprechend eine konsequente prophylaktische Antikoagulation durchgeführt werden. Hier könnte ein Zusammenhang in einer erhöhten Entzündungsaktivität liegen, jedoch auch in einer evtl. verminderten Synthese von antithrombotischen Faktoren. Dies wäre jedoch Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Unsere retrospektiven Daten zeigen, dass Budesonid in ähnlicher Weise wie systemisch wirksame Steroide zu einer Verbesserung der Klinik bei weitgehend fehlenden Steroidnebenwirkungen führt. Budesonid, als geringer belastende Therapie, könnte auch hilfreich bei refraktärer Sprue Typ II sein, besonders bei

Patienten mit langsamerem Erkrankungsprogress und bei Patienten mit Kontraindikationen für andere, aggressivere Therapieformen.

Zukünftige Therapiestrategien könnten in der Entwicklung gezielter Antikörper-Therapien wie z.B. Anti-Interleukin 15 Antikörpern liegen. Für Interleukin 15 wird ein wesentlicher pathophysiologischer Mechanismus im Rahmen der refraktären Zöliakie Typ II in der Entwicklung zum Enteropathie-Typ T-Zell Lymphom angenommen (65).

7 Literaturangaben

- 1 Truelove S, Reynell P. Coeliac disease and tropical sprue. In: Disease of the digestive system. Oxford, England: Blackwell, 1972; 289–315.
- 2 Losowsky MS. A history of coeliac disease. *Dig Dis*. 2008; 26(2):112-20.
- 3 Holtmeier W. Diagnosis of celiac disease. *Z Gastroenterol*. 2005; 43(11): 1243-52.
- 4 Adlersberg D, Schein J, Clinical and pathologic studies in sprue. *J Am Med Assoc*. 1947; 134(17):1459-67.
- 5 Schein J, Syndrome on non tropical sprue with hitherto undescribed lesions of the intestine. *Gastroenterology*. 1947; 8(4): 438-60.
- 6 Dicke WK, Weijers HA, Van der Kamer JH. Coeliac disease II The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases with coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953; 42: 34-42.
- 7 Van der Kamer JH, Dicke WK, Weijers HA. Coeliac disease IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953; 42: 223-231.
- 8 Paulley JW. Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhea. Jejunal and lymph node biopsies. *Brit Med. J* 2 1954; 1318-21.
- 9 Booth CC, Dowling RH: Coeliac Disease. Proceeding of an international Conference held at the Royal Postgraduate Medical School, London 1996. (Churchill livingstone: Edinburgh).
- 10 Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med*. 1989; 169 (1): 345-50.

- 11 Koning F. The molecular basis of celiac disease. *J Mol Recognit.* 2003; 16 (5): 333-6.
- 12 Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease –active, silent, latent, potential. *Gut* 1993; 34:150-151.
- 13 Catassi C, Räscher IM, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343: 200-3.
- 14 Johnston SD, Watson RG, et al. Prevalence of coeliac disease in Northern Ireland. *Lancet* 1997; 350(9088): 1370.
- 15 Maki M, Mustalahti K, et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; 348 (25): 2517-24.
- 16 Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3 (7): 797-801.
- 17 Dieterich W, Laag E, Schöpfer H, Volta U, Ferguson A, Gillett A, Schuppan D. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of CD. *Gastroenterology* 1998; 115: 1-6.
- 18 Koning F, Schuppan D, Cerf-Benussan N, Solid LM. Pathomechanisms in celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; 19 (3): 373-87.
- 19 Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med.* 2002; 346 (3): 180-8.
- 20 Riecken EO, Daum S, Schulzke JD, Dietrich W, Schuppan D: Gewebstransglutaminase als Autoantigen bei der Zöliakie. *DMW* 1998; 123: 1454-1460.

- 21 Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992; 102(1): 330-54.
- 22 Oberhuber G, Caspary WF, Kirchner T, Borchard F, Stolte M. German Society for Pathology Task Force on Gastroenterologic Pathology. Diagnosis of celiac disease and sprue. Recommendations of the German Society for Pathology Task Force on Gastroenterologic Pathology. *Pathologe*. 2001; 22 (1): 72-81.
- 23 <http://www.patho-trier.de/sprue.htm>.
- 24 Walker-Smith J, Guandalini S, et al. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-911.
- 25 Holtmeier W, Henker J, et al. Definitions of celiac disease--statement of an expert group from the German Society for Celiac Disease. *Z Gastroenterol* 2005; 43 (8): 751-4.
- 26 Arranz E and Ferguson A. Intestinal antibody pattern of celiac disease: occurrence in patients with normal jejunal biopsy histology. *Gastroenterol* 1993; 104: 1263-72.
- 27 Limbach A, Hoepffner W, et al. Long-term study of patients with coeliac disease in childhood and adolescence: latent and transient coeliac disease. *Klin Paediatr* 2003; 215 (2): 76-81.
- 28 Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, Villanacci V. Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(1):177-85.
- 29 Daum, S, Cellier C, Mulder Chris JJ. Refractory coeliac disease. *Best Pract Res; Clin Gastroenterol*. 2005; 19 (3): 413-24.

-
- 30 Daum S, Weiss D, Hummel M, Ullrich R, Heise W, Stein H, et al: Frequency of clonal intraepithelial T lymphocyte proliferations in enteropathy-type intestinal T cell lymphoma, coeliac disease and refractory sprue. *Gut* 2001; 49: 804–812.
- 31 Dieterich W, Laag E, Schöpper H, Volta U, Ferguson A, Gillett A, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of CD. *Gastroenterology* 1998; 115: 1-6.
- 32 Goerres MS, Meijer JW, Wahab PJ, et al. Azathioprine and prednisone combination therapy in refractory coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18 (5): 487-94.
- 33 Mulder C, Tytgat G: Review article: topical corticosteroids in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 125–130.
- 34 Al-toma A, Visser OJ, van Roessel HM, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Blood.* 2007; 109 (5): 2243-9.
- 35 Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, von Blomberg BM, Mulder CJ. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut.* 2007; 56 (10): 1373-8.
- 36 Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, et al. Cladribine therapy in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4 (11): 1322-7.
- 37 Maurino E, Niveloni S, Chernavsky A, et al. Azathioprine in refractory sprue: results from a prospective open-label study. *Am J Gastroenterol.* 2002;97 (10): 2595-602.
- 38 Cellier C, Delabasse E, Helmer C, et al. Refractory Sprue, coeliac disease and enteropathy-associated T-Cell Lymphoma. *Lancet* 2000; 356: 203-208.

- 39 Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 836–841.
- 40 Campieri M, Ferguson A, Doe W, Persson T, Nilsson LG. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. *Gut* 1997; 41: 209–214.
- 41 Papi C, Luchetti R, Gili L, Montanti S, Koch M, Capurso L. Budesonide in the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1419–1428.
- 42 Hamedani R, Feldman R, Feagan B. Review article: drug development in inflammatory bowel disease: budesonide: a model of targeted therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 98–107.
- 43 Kaplan E, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:457–481.
- 44 Daum S, Ipczynski R, Schumann M, Wahnschaffe U, Zeitz M, Ullrich R. High rates of complications and substantial mortality in both types of refractory sprue. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 21 (1): 66-70.
- 45 Daum S, Ipczynski R, Heine B, Schulzke JD, Zeitz M, Ullrich R. Therapy with budesonide in patients with refractory sprue. *Digestion* 2006; 73:60–68.
- 46 Bagdi E, Diss T, Munson P, Isaacson P. Mucosal intraepithelial lymphocytes in enteropathy-associated T-cell lymphoma, ulcerative jejunitis, and refractory celiac disease constitute a neoplastic population. *Blood* 1999; 94: 260–264.
- 47 When is a coeliac a coeliac? Report of a working group of the United European Gastroenterology Week in Amsterdam, 2001. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1123–1128.

- 48 Dinkel RH. The long-run development of mortality [in Germany]. *Z Gerontol Geriatr* 2002; 35: 400–405.
- 49 Di Sabatino A, Rosado MM, Cazzola P, et al. Splenic hypofunction and the spectrum of autoimmune and malignant complications in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 179–186.
- 50 Peters U, Askling J, Gridley G, Ekbom A, Linet M. Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1566–1572.
- 51 Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001; 85: 430–434.
- 52 Irving PM, Pasi KJ, Rampton DS. Thrombosis and inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 617–628.
- 53 Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 140–145.
- 54 Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 97–101.
- 55 Bobrowski A, Langman C. Hyperoxaluria and systemic oxalosis: current therapy and future directions. *Expert Opin. Pharmacother.* 2006; 14: 1887–1896.
- 56 Corazza GR, Di Stefano M, Maurino E, Bai JC. Bones in coeliac disease: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 453–465.
- 57 Delarive J, Saraga E, Dorta G, Blum A: Budesonide in the treatment of collagenous colitis. *Digestion* 1998; 59: 364–366.

- 58 Baert F, Schmit A, D'Haens G, Dedeurwaerdere F, Louis E, Cabooter M, et al. Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebocontrolled trial with histologic follow-up. *Gastroenterology* 2002; 122: 20–25.
- 59 Sellin JH. A practical approach to treating patients with chronic diarrhea. *Rev Gastroenterol Disord.* 2007; 7 Suppl 3:19-26.
- 60 Holtmeier W. Treatment and management of celiac disease. *Z Gastroenterol.* 2006 Nov; 44 (11): 1167- 75.
- 61 Wahab P, Crusius J, Meijer J, Uil J, Mulder C: Cyclosporin in the treatment of adults with refractory coeliac disease: an open pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 767–77.
- 62 Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 836–841.
- 63 Papi C, Luchetti R, Gili L, Montanti S, Koch M, Capurso L: Budesonide in the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1419–1428.
- 64 Campieri M, Ferguson A, Doe W, Persson T, Nilsson LG: Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. *Gut* 1997; 41: 209–214.
- 65 Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, et al. Coordinated induction by IL-15 of a TCR-independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. *Immunity.* 2004; 21(3): 357-66.

8 Zusammenstellung wesentlicher Publikationen

Daum S, Ipczynski R, Schumann M, Wahnschaffe U, Zeitz M, Ullrich R.

High rates of complications and substantial mortality in both types of refractory sprue.

Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009 Jan;21(1):66-70.

Daum S, Ipczynski R, Heine B, Schulzke JD, Zeitz M, Ullrich R.

Therapy with budesonide in patients with refractory sprue.

Digestion. 2006;73(1):60-8. Epub 2006 Apr 10.

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz besonders für das mir entgegengebrachte Vertrauen, die Doktorarbeit zu vollenden, bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Severin Daum bedanken, der mir das Thema anvertraute und mich in vielen Fragen mit wertvollen Ratschlägen geduldig unterstützte und so für ein positives Gelingen der Arbeit sorgte.

Ein Dank gebührt auch der Oberärztin Frau Dr. med. Chie Hee Cho, die mir mit ihrer unverwüstlich positiven und aufmunternden Art immer wieder einen motivationalen Anschlag gab, nicht stehen zu bleiben.

Ich widme diese Arbeit ganz besonders meiner Frau Susanne sowie meinen Söhnen Henry und David in tiefer Verbundenheit, weil sie nie an mir gezweifelt haben und mich in schwierigen Situationen immer liebevoll unterstützt und ertragen haben. Dafür bin ich ihnen unendlich dankbar und stolz auf sie.

10 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf nicht veröffentlicht.

11 Erklärung

Ich, Rainer Ipczynski erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Patienten mit refraktäre Sprue: Eine retrospektive Analyse des Patientengutes am Universitätsklinikum Benjamin Franklin im Verlaufszeitraum von 1993 bis 2003 hinsichtlich der Ätiologie, Diagnostik und Therapie “ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe. Gegen mich sind keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren anhängig.

Datum

Unterschrift