

S3-Leitlinie – Colitis ulcerosa

Mai 2018 – AWMF-Registriernummer: 021-009

Autoren:

T. Kucharzik*, A. Dignass*, R. Atreya, B. Bokemeyer, P. Esters, K. Herrlinger, K. Kannengiesser, P. Kienle, J. Langhorst, A. Lügering, S. Schreiber, A. Stallmach, J. Stein, A. Sturm, N. Teich, B. Siegmund

*Beide Autoren haben in gleicher Weise zur Erstellung des Manuskripts beigetragen

Collaborators:

T. Andus, F. Autschbach, O. Bachmann, G. Baretton, D.C. Baumgart, D. Bettenworth, M. Bläker, S. Buderus, J. Büning, R. Eehalt, K. Fellermann, S. Fichtner-Feigl, M. Götz, C. Gross, F. Hartmann, P. Hartmann, S. In der Smitten, W. Häuser, U. Helwig, B. Kaltz, I. Kanbach, K.-M. Keller, J. Klaus, S. Koletzko, A. Kroesen, W. Kruis, T. Kühbacher, L. Leifeld, C. Maaser, H. Matthes, G. Moog, J. Ockenga, A. Pace, M. Reinshagen, E. Rijcken, G. Rogler, E. Stange, C. Veltkamp, J. Zemke

Koordinatoren der Leitlinie:

Prof. Dr. med. Torsten Kucharzik
Klinik für Allgemeine Innere Medizin
und Gastroenterologie
Städtisches Klinikum Lüneburg
Bögelstr. 1
21339 Lüneburg

E-Mail: torsten.kucharzik@klinikum-lueneburg.de

Prof. Dr. med. Axel Dignaß
Medizinische Klinik I
Agaplesion Markus Krankenhaus

Wilhelm-Epstein-Str. 4
60431 Frankfurt

E-Mail: axel.dignass@fdk.info

Inhalt

1. Informationen zu dieser Leitlinie	3
Herausgeber	3
Methodologische Exaktheit.....	8
Externe Begutachtung und Verabschiedung.....	12
Verbreitung und Implementierung	13
Redaktioneller Hinweis	13
Besonderer Hinweis	14
2. Diagnostik.....	15
Klassifikation.....	15
Krankengeschichte	16
Diagnosestellung	20
3. Behandlung der aktiven Erkrankung und remissionserhaltende Therapie	48
Allgemeine Therapieziele	48
Therapie der unkomplizierten Colitis ulcerosa	50
Remissionserhaltung bei primär unkomplizierter Colitis ulcerosa	55
Komplizierte Verlaufsformen der Colitis ulcerosa/Schwere Colitis ulcerosa	62
Colitis ulcerosa mit steroidabhängigem Verlauf	75
Anwendung von Biosimilars bei Colitis ulcerosa.....	83
Remissionserhaltung bei kompliziertem Verlauf einer Colitis ulcerosa	85
4. Infektiologische Probleme.....	95
5. Chirurgie	115
5.1 Operative Verfahren.....	115
5.2 Pouchitis	131
6. Ernährung und komplementäre Verfahren.....	139
6.1 Ernährung in der Ätiologie und Prävention der Colitis ulcerosa.....	139
6.2. Komplementäre Therapieverfahren	148
Abkürzungen	160
Literatur.....	162

1. Informationen zu dieser Leitlinie

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Geltungsbereich und Zweck

In Deutschland sind etwa 150.000 Einwohner an einer Colitis ulcerosa erkrankt. Für die meisten Patienten beginnt die Erkrankung während der Schulzeit oder der Berufsausbildung und dauert während des gesamten Lebens an. Neben dem persönlichen Leiden verursacht die Erkrankung beträchtliche Kosten für die Gesellschaft. Viele Patienten erhalten jedoch nach wie vor keine adäquate Therapie. Die Aktualisierung der zuletzt 2011 aktualisierten Leitlinie wird von den beteiligten Fachgesellschaften daher als besonders wichtig erachtet.

Zielorientierung der Leitlinie

Ziel der Leitlinie soll sein, in der hausärztlichen, internistischen, chirurgischen, pädiatrischen und gastroenterologischen Praxis einfach anwendbar zu sein. Die Behandlung besonders schwerer oder komplizierter Fälle, wie sie in Spezialambulanzen und spezialisierten Praxen erfolgt, kann durch diese Leitlinie nicht vollständig abgebildet werden.

Die Themen „Extraintestinale Manifestationen“ und „CED-assoziierte Erkrankungen“ sowie „Schmerzen“ wurden in der letzten Morbus Crohn-Leitlinie von 2014 abgehandelt und sollten daher in der Colitis ulcerosa-Leitlinie nicht erneut aufgegriffen werden. „Infektiologische Probleme“ sowie das Thema „Ernährung“ wurden in der letzten Morbus Crohn-Leitlinie nicht fokussiert und sollten daher in dieser Leitlinie gezielt aufgearbeitet werden.

Patientenzielgruppe sind Patienten mit Colitis ulcerosa jeden Alters.

Versorgungsbereich

Ambulant und stationär, hausärztlich, pädiatrisch, internistisch, chirurgisch und gastroenterologisch

Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an alle an der Diagnostik und Therapie beteiligten Berufsgruppen (Allgemeinmediziner, Internisten, Kinder- und Jugendmediziner, Chirurgen, Gastroenterologen, Pathologen, Fachassistenz CED) sowie Betroffene und Angehörige und Leistungserbringer (Krankenkassen, Rentenversicherungsträger).

Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

Die Leitung der Leitlinienüberarbeitung erfolgte durch zwei Hauptkoordinatoren (Axel Dignass, Frankfurt und Torsten Kucharzik, Lüneburg) in enger Abstimmung mit einer Steuergruppe (Tabelle 1).

Tabelle 1: Steuergruppe

Name	Ort	Zuständigkeit
B. Bokemeyer	Minden	Vertreter der Niedergelassenen Gastroenterologen, Kompetenznetz KN-CED
A. Dignass	Frankfurt	Koordinator, ALGK, DGVS
B. Kaltz	Berlin	DCCV
T. Kucharzik	Lüneburg	Koordinator, ALGK, ECCO
S. Schreiber	Kiel	Kompetenznetz KN-CED, universitäre Gastroenterologie
B. Siegmund	Berlin	ECCO, universitäre Gastroenterologie, DGVS

Neben diesen Leitungsgremien wurden fünf Arbeitsgruppen (AGs) gebildet, die jeweils von zwei Leitern geleitet wurden (Tabelle 2). Aufgrund des Umfangs der zu bearbeitenden Themen wurde die AG Diagnostik von drei AG-Leitern geleitet. In den AGs wurden universitäre und nichtuniversitäre Ärzte, Klinikärzte und niedergelassene Ärzte in einem ausgewogenen Verhältnis eingesetzt. In den AGs haben neben Gastroenterologen und Chirurgen, Pädiater,

Pathologen, Komplementärmediziner, Ernährungsmediziner, Fachassistenzen CED (FACED) und Patienten (DCCV) mitgearbeitet.

Aus jeder AG haben alle Mitglieder an der Onlinebefragung und fast alle Mitglieder an der Konsensuskonferenz teilgenommen (*entschuldigte Mitglieder).

Tabelle 2: Mitglieder der Leitliniengruppe

AG 1: Diagnostik	Leiter	R. Atreya, Erlangen (DGVS)
		B. Bokemeyer, Minden (KN-CED, DGVS)
		K. Herrlinger, Hamburg (DGVS)
	KK-Teilnehmer	D. Bettenworth, Münster (DGVS)
		M. Götz, Tübingen (DGVS)
		U. Helwig, Oldenburg (DGVS)
		L. Leifeld, Hildesheim (DGVS)
		G. Moog, Kassel (DGVS)*
		E. Rijcken, Münster (DGAV/DGK)
		F. Autschbach, Heilbronn (DGP)
		G. Baretton, Dresden (DGP)
		I. Kanbach, Berlin (DCCV)
		S. Buderus, Bonn (GPGE)*
	P. Hartmann, Minden (FACED)	
AG 2: Schub	Leiter	T. Kucharzik, Lüneburg (DGVS, KN-CED)
		B. Siegmund, Berlin (DGVS, KN-CED)*
	KK-Teilnehmer	J. Büning, Lübeck (DGVS)
		R. Eehalt, Heidelberg (DGVS)
		W. Häuser, Saarbrücken (DGVS)

F. Hartmann, Frankfurt (DGVS)
 K. Kannengiesser, Lüneburg (DGVS)
 K.-M. Keller, Wiesbaden (GPGE)
 A. Lügering, Münster (DGVS)
 S. In der Smitten, Berlin (DCCV)
 J. Zemke, Herne (FACED)

AG 3: Remissionserhaltung	Leiter	A. Dignaß, Frankfurt (DGVS)
		S. Schreiber, Kiel (KN-CED, DGVS)
	KK-Teilnehmer	C. Maaser, Lüneburg (DGVS)
		G. Rogler, Zürich (DGVS)*
		S. Koletzko, München (GPGE)*
		T. Kühbacher, Hamburg (DGVS)
		W. Kruis, Köln (DGVS)
		P. Esters, Frankfurt (DGVS)

AG 4: Therapie- und CED- Assoziierte Infektionen	Leiter	A. Stallmach, Jena (DGVS)*
		N. Teich, Leipzig (DGVS)*
	KK-Teilnehmer	M. Reinshagen, Braunschweig (DGVS)
		T. Andus, Stuttgart (DGVS)
		O. Bachmann, Hannover (DGVS)
		M. Bläker, Hamburg (DGVS)
		C. Veltkamp, Heidelberg (DGVS)

AG 5: Chirurgie/Pouchitis	Leiter	P. Kienle, Heidelberg (DGAV/DGK)
		A. Sturm, Berlin (DGVS)

	KK-Teilnehmer	S.Fichtner-Feigl, Freiburg (DGAV/DGCH/DGK)* K. Fellermann, Lübeck (DGVS) E. Stange, Stuttgart (DGVS) A. Kroesen, Köln (DGAV/DGCH/DGK) A. Pace, Neumünster (DGVS) B. Kaltz, Berlin (DCCV)
AG 6: Komplementärmedizin und Ernährung	Leiter	J. Langhorst, Essen (DGVS) J. Stein, Frankfurt (DGVS)
	KK-Teilnehmer	H. Matthes, Berlin (DGVS) D.C. Baumgart, Berlin (DGVS)* J. Ockenga, Bremen (DGEM, DGVS) J. Klaus, Ulm (DGVS) C. Gross, Berlin (DCCV)
	Koordinatoren	A. Dignass, Frankfurt (DGVS) T. Kucharzik, Lüneburg (DGVS)

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften

- DGVS (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten)
- DGAV (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie)
- DGCH (Deutsche Gesellschaft für Chirurgie)
- GPGE (Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährungsmedizin)
- KN-CED (Kompetenznetz Darmerkrankungen)
- DCCV e.V. (Deutsche Morbus Crohn/ Colitis ulcerosa Vereinigung)
- FACED (Fachangestellte für chronisch entzündliche Darmerkrankungen)

- DGEM (Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin)
- DGP (Deutsche Gesellschaft für Pathologie)
- DGK (Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie)

Die Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) wurde zur Mitarbeit an der Leitlinie eingeladen, konnte das Leitlinienvorhaben aber auf Grund personeller Engpässe nicht unterstützen. Auch die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) wurde zur Mitarbeit an der Leitlinie eingeladen, hat sich aber nicht beteiligen können.

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten

Direkte Mitarbeit von mehreren Vertretern der Deutschen Morbus Crohn / Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV) e.V.

Methodologische Exaktheit

Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

Vorgängerversion dieser Leitlinie sind die S3 Leitlinien Colitis ulcerosa von 2011 und 2008. Aufgrund neuer methodischer Anforderungen wurde vor Beginn der Überarbeitung die anzuwendende Methodik am 5.7.2016 im Rahmen einer Telefonkonferenz innerhalb der Steuergruppe diskutiert und anschließend konsentiert.

Die Suchstrategie der letzten Colitis-Leitlinie wurde von den Koordinatoren zusammen mit den AG-Leitern überarbeitet. Mit der systematischen Literaturrecherche dieser Aktualisierung wurde die clinical guideline services usergroup (CGS) beauftragt, die Literaturrecherche wurde durchgeführt durch Frau Maria Kallenbach. Zunächst wurde eine systematische Suche nach Leitlinien durchgeführt, eine Bewertung nach dem Deutschen Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) durchgeführt und für qualitativ hochwertige Leitlinien eine Leitliniensynopse erstellt.

Für Themengebiete von besonderer klinischer Wichtigkeit, besonderer Strittigkeit oder besonders häufiger fehlerhafter Anwendung wurden von den AG-Leitern Schlüsselfragen

definiert, eine systematische Literaturrecherche *de novo* durchgeführt und Evidenztabellen erstellt. Die Literatur konnte bis zum Zeitpunkt der Konsensuskonferenz ergänzt werden durch Arbeiten, die den AG-Mitgliedern bekannt waren, die aber nicht durch die systematische Suche erfasst wurden. Empfehlungen, für die keine neue Evidenz vorlag, wurden unverändert aus der alten Leitlinie übernommen.

Die Literaturbewertung wurde nach der Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2011 (Tabelle 3) durchgeführt.

Die Details zur Suche und Auswahl und Bewertung der Evidenz sind im Leitlinienreport dargestellt.

Tabelle 3: CEBM Levels of Evidence 2011

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or *poor or non-independent reference standard**	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or <i>n</i> -of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, <i>n</i> -of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or <i>n</i> -of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

Auf Grundlage der Recherche, Auswahl und Bewertung der Evidenz wurden die Empfehlungen und Hintergrundtexte durch die AGs erarbeitet und zunächst im Email-Umlaufverfahren innerhalb der einzelnen AGs abgestimmt. Bei der Überführung der Evidenzstärke in die Empfehlungsstärke konnte der Empfehlungsgrad gegenüber dem Evidenzgrad aus den in Abbildung 1 angegebenen Gründen auf- oder abgewertet werden. Die Graduierung der Empfehlungen erfolgte außerdem über die Formulierung soll, sollte, kann (Tabelle 4).

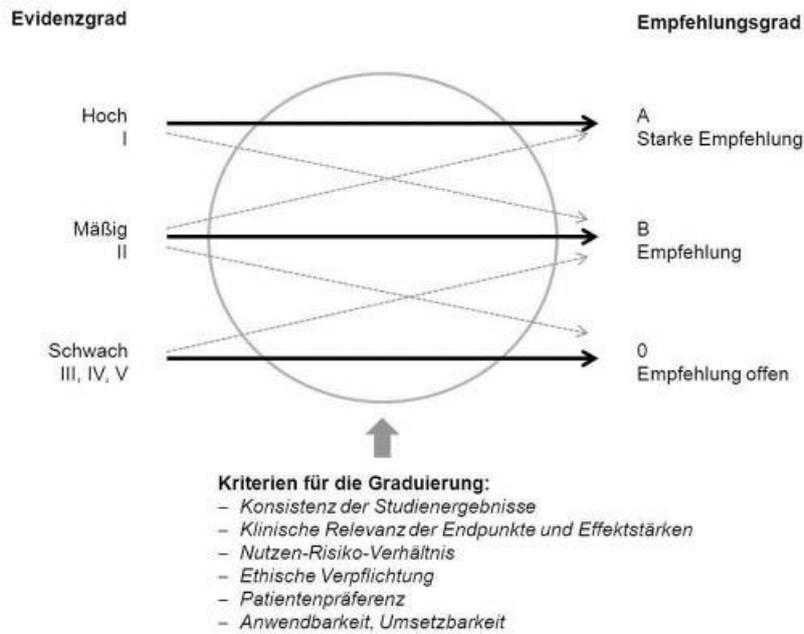


Abbildung 1: Schema der Empfehlungsgraduierung

Tabelle 4: Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Empfehlungsgrad (nur S3)	Beschreibung	Syntax
A	starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
C	offen	kann

Alle Empfehlungen wurden in einem zweistufigen Konsensverfahren abgestimmt:

1. online-basiertes Delphiverfahren
2. abschließenden Konsensuskonferenz unter Moderation

Die Konsensusstärke wurde gemäß Tabelle 5 festgelegt. Im Anschluss an die Konsensuskonferenz erfolgte die finale Überarbeitung durch die AG-Leiter und die redaktionelle Zusammenstellung der Leitlinie durch die Koordinatoren.

Tabelle 5: Einteilung der Konsensstärke

Konsens	% Zustimmung
Starker Konsens	> 95
Konsens	> 75 - 95
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75
Kein Konsens	< 50

Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

Expertenkonsens

Als Expertenkonsens werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine systematische Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. Teilweise wurde der Expertenkonsens auch angewandt, wenn nach ausführlicher Recherche keine Literatur vorlag. Diese Empfehlungen adressieren z.T. Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können. Für die Graduierung des Expertenkonsenses wurden keine Symbole verwendet, die Stärke der Empfehlung ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 4.

Details zur Formulierung der Empfehlungen und zur strukturierten Konsensfindung sind im Leitlinienreport dargestellt.

Externe Begutachtung und Verabschiedung

Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/ Organisationen

Im Anschluss an den Peer-Review-Prozess wurde die vollständige Leitlinie von allen beteiligten Fachgesellschaften begutachtet und konsentiert.

Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie

Literaturrecherche, Konferenzen und Reisekosten wurden von der DGVS finanziert. Eine finanzielle Beteiligung Dritter erfolgte nicht. Mandatsträger und Experten arbeiteten ausschließlich ehrenamtlich.

Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Einklang mit dem AWMF-Regelwerk zum Umgang mit Interessenskonflikten haben alle Teilnehmer Erklärungen auf dem entsprechenden AWMF-Formular vor Beginn der Konsensuskonferenz abgegeben. Die Interessenkonflikte wurden von den Koordinatoren der Leitlinie und Frau Lynen gesichtet und der Leitliniengruppe vor Beginn der Konsensuskonferenz präsentiert. Die Mandatsträger der Leitlinie gaben eine Vielzahl von Interessenkonflikten an. Nach Einschätzung der Leitliniengruppe stellt die interdisziplinäre Besetzung der Leitliniengruppe (einschließlich stimmberechtigter Patientenvertreter) und die systematische, extern durchgeführte Literaturrecherche und Bewertung eine wichtige Maßnahme zum Ausgleich dieser Interessenkonflikte dar. Mandatsträger mit personenbezogene Zuwendungen (Zugehörigkeit zu Advisory Boards, Gutachter- und Vortragstätigkeit) wurden daher nach kritischer Bewertung durch die Leitliniengruppe nicht von den Abstimmungen ausgeschlossen, wenn die Art der Zuwendungen nicht einseitig (z.B. Zugehörigkeit zu mehreren Advisory Boards) und die wissenschaftliche Expertise nicht verzichtbar war. Finanzielle Zuwendungen, die ausschließlich wissenschaftlichen Institutionen zugeordnet werden konnten, führten nicht zu einer Stimmenthaltung (Drittmittel, Studienbeteiligung). Mandatsträger, deren Interessenkonflikte nicht vorlagen, oder Mandatsträger mit Eigentümerinteressen (z.B. Patente, Aktienbesitz, Firmenzugehörigkeit) erhielten kein Stimmrecht. Nach Überprüfung aller Interessenkonflikte wurden keine Mandatsträger ausgeschlossen. Die Interessenkonflikte sind im Leitlinienreport veröffentlicht.

Verbreitung und Implementierung

Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird neben der Zeitschrift für Gastroenterologie im AWMF-Leitlinienportal (www.awmf.de) und auf der Homepage der DGVS (www.dgvs.de) veröffentlicht. Eine englische Übersetzung, ein Patientenleitfaden durch die Gastroliga sowie die DCCV (www.dccv.de) und ggfs. eine Kurzfassung sollen ebenfalls zur Verfügung gestellt werden.

Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die letzte Überarbeitung dieser Leitlinienaktualisierung erfolgte im Mai 2018. Die Gültigkeit wird auf vier Jahre geschätzt. Die Überarbeitung wird durch den Leitlinienbeauftragten der DGVS initiiert werden.

Sollte es zwischenzeitlich wichtige Neuerungen in der Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa geben, die eine kurzfristige Aktualisierung notwendig erscheinen lassen, entscheiden die Leitlinienkoordinatoren gemeinsam mit einer Aktualisierungsgruppe (B. Bokemeyer, P. Kienle, B. Siegmund, A. Stallmach) über die Notwendigkeit und die evtl. Inhalte einer Aktualisierung. Diese sollen dann Online im Leitlinienportal der AWMF und auf der Homepage der DGVS veröffentlicht werden.

Redaktioneller Hinweis

Geschlechtsneutrale Formulierung

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen in diesem Dokument sind somit geschlechtsneutral zu verstehen.

Partizipative Entscheidungsfindung

Alle Empfehlungen der Leitlinie sind als Empfehlungen zu verstehen, die im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient und ggf. der Angehörigen getroffen werden und umzusetzen sind.

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, so dass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der DGVS unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

2. Diagnostik

Klassifikation

Empfehlung 2.1

Eine Klassifikation bezüglich der Ausdehnung der Erkrankung soll erfolgen. Es soll eine endoskopische Einteilung in die Proktitis (begrenzt auf das Rektum), die Linksseitencolitis (Ausdehnung bis zur linken Flexur) und die ausgedehnte Colitis erfolgen.

Expertenkonsens, Starke Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Eine Klassifikation der Colitis ulcerosa (CU) nach der Ausdehnung der Erkrankung ist aus zwei wesentlichen Gründen sinnvoll. Einerseits entscheidet die Lokalisation der Erkrankung über den Einsatz von topischer und/oder systemischer Applikation der Medikation, insbesondere der 5-ASA-Präparate. Bei einer Proktitis werden bevorzugt Suppositorien eingesetzt, bei der Linksseitencolitis können Einläufe oder Schaumpräparate zum Einsatz kommen. Bei ausgedehnter Colitis ulcerosa sollten oral verabreichte Substanzen verwendet werden, nach der Studie von Marteau allerdings idealerweise kombiniert mit einer zusätzlichen topischen 5-ASA-Therapie¹. Weiterhin hat die Ausdehnung Einfluss auf den Beginn des Karzinomüberwachungsprogramms. Aus diesem Grund wird die Empfehlung zur Vorsorgekoloskopie entsprechend der Ausdehnung der Erkrankung differenziert ausgesprochen (siehe 2.28-2.31). Die bevorzugte Einteilung der Colitis ulcerosa unterscheidet die Proktitis, die Linksseitencolitis sowie die ausgedehnte Colitis mit Ausdehnung über die linke Flexur hinaus (Montreal Klassifikation)² (Tabelle 6).

Tabelle 6: Ausdehnung der Colitis ulcerosa (nach Silverberg et al.²)

Einteilung	Ausdehnung	Beschreibung
E1	Proktitis	Limitiert auf das Rektum (distal des rektosigmoidalen Übergangs)
E2	Linksseitencolitis	Befall bis zur linken Flexur
E3	Ausgedehnte Colitis	Ausdehnung über die linke Flexur hinaus bis zur Pancolitis

Empfehlung 2.2

Das gleichzeitige Vorliegen einer PSC soll dokumentiert werden, da dies die endoskopische Überwachungsstrategie beeinflusst.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Die Dokumentation einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) ist von Bedeutung, da ihr Vorliegen mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms vergesellschaftet ist^{3, 4}. Diese Tatsache hat Einfluss auf die Empfehlungen für das Kolonkarzinom-Überwachungsprogramm bei gleichzeitigem Vorliegen von Colitis ulcerosa und PSC (siehe 2.32).

Krankengeschichte

Empfehlung 2.3

Die Anamnese sollte eine detaillierte Erfragung über Art und Beginn der Symptome, eine kürzliche Reiseanamnese, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Kontakte mit infektiösen Durchfallerkrankungen, Impfstatus, Raucheranamnese, Familienanamnese und die Medikamentenanamnese (insbesondere auch bezüglich Antibiotika und nicht-steroidaler Antirheumatika) beinhalten. Weiterhin sollte die Anamnese Fragen bezüglich extraintestinaler Manifestationen (Mund, Haut, Augen und/oder Gelenke) sowie nach perianalen Abszessen, Fisteln und Analfissuren beinhalten.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

Hintergrund

Selbstverständlich gehört eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung zur täglichen Routine in der Inneren Medizin und ist nicht spezifisch für Patienten mit Colitis ulcerosa. Nichtsdestotrotz gibt es bestimmte Aspekte, die bei der Colitis ulcerosa (bzw. den chronischen entzündlichen Darmerkrankungen) eine besondere Rolle spielen und eine besondere Aufmerksamkeit verdienen.

Die Unterscheidung zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa kann manchmal schwierig bzw. unmöglich sein. Das Fehlen von rektalem Blutabgang oder Symptomen bei aktiven

Rauchern sollte eher an einen Morbus Crohn denken lassen. Eine infektiöse oder medikamenteninduzierte Colitis sollte anamnestisch, soweit möglich, abgegrenzt werden. Die Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) scheint ein signifikantes Risiko zu beinhalten, eine bestehende Colitis ulcerosa zu verschlechtern⁵⁻⁸.

Knapp die Hälfte der Patienten mit Colitis ulcerosa erlebt einen Verlauf der Erkrankung, der eine immunsuppressive Therapie mit Steroiden, Thiopurinen oder TNF-Antikörpern erfordert⁹.¹⁰. Das Risiko für opportunistische Infektionen unter immunsuppressiver Therapie, insbesondere unter Mehrfachimmunsuppression, ist signifikant erhöht¹¹. Daher wird sowohl in einem Konsensuspapier der ECCO als auch im vorliegenden Konsensuspapier der DGVS die Erhebung und ggf. Vervollständigung des Impfstatus gefordert.

Aktives Rauchen hat einen protektiven Effekt auf die Entwicklung und den Schweregrad einer Colitis ulcerosa^{12, 13}. Ex-Raucher hingegen haben ein 70% höheres Risiko, eine Colitis ulcerosa zu entwickeln, diese weist häufiger einen refraktären und ausgedehnten Verlauf auf, interessanterweise auch im Vergleich zu Patienten, die nie geraucht haben. Krankenhausaufenthalte und Kolektomieraten sind bei Ex-Rauchern ebenfalls höher als bei Patienten, die nie geraucht haben^{14, 15}. Ex-Raucher, die wieder beginnen zu rauchen, scheinen einen milderen Verlauf der Erkrankung zu erleben^{16, 17}. Umstritten ist die Frage, ob Rauchen auch das Auftreten einer PSC oder das Auftreten einer Pouchitis nach Kolektomie und ileo-analer Pouchanlage verhindern kann^{18, 19}. Ein weiterer Zusammenhang scheint zwischen Appendektomie und der Entwicklung einer Colitis ulcerosa zu bestehen. Kohortenstudien und eine Meta-Analyse weisen darauf hin, dass eine Appendektomie in der Kindheit (wegen „echter“ Appendizitis) einen protektiven Effekt (69% Risikoreduktion) bezüglich des Auftretens und des Schweregrades einer späteren Colitis ulcerosa hat. Auch diese Daten sind nicht in allen Folgestudien bestätigt worden^{16, 20-25}. Dabei scheint der protektive Effekt der Appendektomie zusätzlich zum Effekt des Rauchens zu bestehen, während die Appendektomie nicht vor der Entwicklung einer PSC schützt. Eine Appendektomie nach dem Auftreten einer Colitis ulcerosa scheint keinen wesentlichen positiven Effekt mehr zu haben. Die Daten zur Appendektomie sind epidemiologisch und pathophysiologisch interessant, sie haben im klinischen Alltag allerdings keine therapeutische Konsequenz und werden daher in den Empfehlungen nicht berücksichtigt.

Die Familienanamnese hat einen besonderen Stellenwert in der Anamnese. Erstgradige Verwandte von Patienten mit Colitis ulcerosa haben ein 10-15fach erhöhtes Risiko, ebenfalls

an einer Colitis ulcerosa zu erkranken¹⁷. Allerdings beträgt das lebenslange Risiko für erstgradige Verwandte, eine Colitis ulcerosa zu entwickeln nur ungefähr 5% (oder umgekehrt 95%, nicht an einer Colitis ulcerosa zu erkranken). Dieses ist eine wichtige Information für Patienten bei der Familienplanung. Familiäre Fälle von Colitis ulcerosa scheinen eher das weibliche Geschlecht zu betreffen, weiterhin scheint das Erkrankungsalter niedriger zu liegen im Vergleich zu sporadischen Fällen²⁶.

Empfehlung 2.4

Bei Erstdiagnose und bei Auftreten spezifischer Symptome sollen eine komplette körperliche Untersuchung inklusive einer oralen und perianalen Inspektion und die Beachtung eventuell vorliegender extraintestinaler Manifestationen erfolgen. Eine rektale Untersuchung soll spätestens im Rahmen der Koloskopie durchgeführt werden.

Expertenkonsens, Starke Empfehlung, Konsens

Hintergrund

Die körperliche Untersuchung ist bei Patienten mit Colitis ulcerosa in Abwesenheit extraintestinaler Manifestationen wenig spezifisch. Die klinische Symptomatik insbesondere mit Durchfällen, Tenesmen und rektalem Blutabgang ist häufig wegweisend. Bei schwerem Schub können Tachykardie, Gewichtsverlust, abdominelle Abwehrspannung und/oder abgeschwächte Darmgeräusche auftreten. Viel diskutiert, sowohl in der Arbeitsgruppe als auch im Plenum, wurde die Notwendigkeit einer perianalen Inspektion sowie der rektalen Untersuchung. Selbstverständlich ist sie nicht bei jeder Vorstellung des Patienten notwendig, sie wird in der Regel im Rahmen einer Koloskopie erfolgen. Allerdings soll hier nochmals auf das erhöhte Risiko (kolo)-rektaler Karzinome bei Colitis ulcerosa hingewiesen werden, so dass die Dokumentation der rektalen Untersuchung gerechtfertigt scheint. Explizit sollte nach extraintestinalen Manifestationen insbesondere an Augen, Mund, Gelenken und Haut sowie nach perianalen Manifestationen gefragt werden²⁷.

Empfehlung 2.5

Bei Kindern und Jugendlichen sollen zusätzlich die Entwicklung von Gewicht, Länge und das Pubertätsstadium bei Erstdiagnose und regelmäßig im Krankheitsverlauf erfasst werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Bei Kindern und Jugendlichen ist zur Diagnose von Wachstumsverzögerungen bei jeder Visite der z-Score oder das Längensollgewicht im Vergleich zu nationalen geschlechtsspezifischen Referenzwerten zu erheben. Bei Wachstumsretardierung ist durch eine Röntgenaufnahme der nicht dominanten Hand das Knochenalter zu bestimmen. Weiterhin sollte das Pubertätsstadium nach Tanner bestimmt werden²⁸.

Empfehlung 2.6

Die Diagnose einer Colitis ulcerosa soll auf dem Boden einer Kombination von Anamnese, klinischer Untersuchung und typischen laborchemischen, sonographischen, endoskopischen und histologischen Befunden gestellt werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, Konsens

Empfehlung 2.7

Bei Zweifel bezüglich der Diagnose sollte die Endoskopie inklusive Histologie-Gewinnung im Intervall (z.B. nach 3-6 Monaten) wiederholt werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, Konsens

Hintergrund

Der natürliche Verlauf der Colitis ulcerosa ist charakterisiert durch Episoden von Krankheitsschüben, die sich mit Phasen der Remission abwechseln. Zu Beginn der Diagnose kann die Abgrenzung zu einer infektiösen Colitis schwierig sein und erst der Verlauf zeigt den chronischen Charakter der Erkrankung (siehe unten). Selten (nur ca. 5% der Patienten) kann der Krankheitsverlauf auch kontinuierlich ohne intermittierende Remissionsphasen verlaufen. Ebenso häufig kann sich die Colitis ulcerosa auch als einzelner Schub mit anschließender prolongierter andauernder Remission präsentieren²⁹. Eine zügige Etablierung der Diagnose

inklusive Ausdehnung und Schweregrad des Schubes ermöglicht eine optimale Therapiestrategie. Ein Gold-Standard für die Diagnosestellung der Colitis ulcerosa existiert allerdings nicht. Die Diagnose beruht auf der Kombination typischer Befunde in der Anamnese, Endoskopie, aus sonographisch/radiologischen Techniken und der Histopathologie. Die pathomorphologischen Kriterien ergeben sich aus der Biopsieentnahme bei der Endoskopie oder aus der Aufarbeitung von Operationspräparaten. Normalbefunde in der Histopathologie der Schleimhautbiopsien schließen eine aktive Colitis ulcerosa aus. Nach Etablierung der Diagnose ändert sich bei ca. 10% der Patienten innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung die Diagnose zu einem Morbus Crohn, oder die Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung wird insgesamt verworfen. Daher ist, insbesondere bei Zweifeln an der Diagnose, die endoskopische und histopathologische Bestätigung durch eine erneute Endoskopie mit Histologiegewinnung geboten³⁰. Bei einer Minderheit der Patienten wird es auch im Verlauf nicht möglich sein, die exakte Zuordnung zu den Entitäten Colitis ulcerosa und Morbus Crohn vorzunehmen, hier spricht man von der sogenannten „indeterminierten Colitis“ (oder nach der Montreal Working Party 2005: Inflammatory Bowel Disease unclassified (IBDu)^{2, 31}

Diagnosestellung

Empfehlung 2.8

Die initiale Labordiagnostik sollte neben dem Blutbild mindestens folgende Parameter enthalten: Entzündungsstatus, Eisenhaushalt, Nierenfunktion, Transaminasen und Cholestaseparameter.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Empfehlung 2.9

Für die begleitende laborchemische Diagnostik eines Ansprechens auf die Therapie können CRP und/oder fäkale Neutrophilenmarker als laborchemische Verlaufparameter herangezogen werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, mehrheitliche Zustimmung

Hintergrund

Bei jedem Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa sollte als minimale Labordiagnostik ein Blutbild, inflammatorische Marker (CRP), Parameter des Eisenhaushaltes, Nierenretentionsparameter, Transaminasen und Cholestaseparameter erhoben werden. Dabei können die Laborwerte, insbesondere bei milder bis moderater Colitis ulcerosa und/oder distalem Befallsmuster durchaus normal ausfallen. Ausgenommen bei der Proktitis, bei der in der Regel keine auffälligen Laborwerte zu erwarten sind, korreliert das C-reaktive Protein mit der Ausdehnung der Erkrankung sowie schwach mit der klinischen Aktivität^{32, 33}. Der CRP-Antstieg fällt bei Patienten mit Colitis ulcerosa in der Regel geringer aus als bei Patienten mit Morbus Crohn, kann jedoch bei CRP-positiven Patienten durchaus auch als Marker für die klinische und endoskopische Krankheitsaktivität herangezogen werden³⁴. Bei Patienten mit schwerer Krankheitsaktivität ist in der Regel auch die BSG erhöht, und es besteht eine Anämie. Die Wertigkeit fäkaler Stuhlmarker und insbesondere Calprotectin als Marker für die klinische und endoskopische Entzündungsaktivität bei Colitis ulcerosa konnte in mehreren Studien herausgestellt werden³⁵⁻³⁸. Allerdings können naturgemäß weder serologische Marker wie das CRP noch fäkale Entzündungsmarker die Colitis ulcerosa von einer infektiösen Ursache differenzieren. Zwei kleine Studien berichten über einen Stellenwert von Procalcitonin zur Abgrenzung selbstlimitierender Koliden^{39, 40}. Insbesondere bei der Erstdiagnostik sind zur Abgrenzung und zur Diagnostik von selbstlimitierenden infektiösen Koliden Stuhlkulturen hilfreich^{41, 42} (siehe Empfehlung 2.10).

Bezüglich des Eisenhaushaltes ist das Ferritin nur bedingt hilfreich, da es im Schub als Akutphaseprotein erhöht sein kann und damit keinen Rückschluss auf die Eisenspeicher zulässt. Daher sollten im Zweifel die Bestimmung der Transferrinsättigung bzw. des löslichen Transferrinrezeptors hinzugezogen werden⁴³⁻⁴⁶.

Die routinemäßige Bestimmung von perinukleären anti-neutrophilen cytoplasmatischen Antikörpern (pANCA) für die Colitis ulcerosa und anti-Saccharomyces cerevisiae Antikörpern (ASCA) für den Morbus Crohn zur Differenzierung der beiden Krankheitsentitäten wird wegen der niedrigen Sensitivität nicht empfohlen⁴⁷, kann allerdings im Einzelfall hilfreich sein. In den meisten Publikationen werden pANCA bei maximal 65% der Patienten mit Colitis ulcerosa und in weniger als 10% bei Patienten mit Morbus Crohn beschrieben^{48, 49}. Eine große Metaanalyse mit Berücksichtigung von 60 Studien konnte zeigen, dass die Sensitivität für die Detektion eines Morbus Crohn bei der Konstellation ASCA+/pANCA- bei 55% liegt (Spezifität 93%),

während die Sensitivität für die Detektion einer Colitis ulcerosa bei der Konstellation pANCA+ bei 55% (Spezifität 89%) und bei pädiatrischen Patienten sogar noch höher liegt (70% bzw. 93%)⁵⁰.

Empfehlung 2.10

Eine intestinale Infektion sollte bei Erstdiagnostik und bei einer Schubsymptomatik im Verlauf ausgeschlossen werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, Konsens

Bei der Erstdiagnostik sollte eine mikrobiologische Stuhl-Diagnostik auf bakteriell infektiöse Erreger inklusive *Clostridium difficile*-Toxin erfolgen.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, Konsens

Bei Patienten mit entsprechender Reiseanamnese sollte eine ergänzende Diagnostik bezüglich landestypischer Erreger durchgeführt werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, Konsens

Hintergrund

In der initialen Diagnostik ist die Abgrenzung gegenüber infektiösen, in der Regel selbst limitierten Ursachen wichtig. Stuhlproben sollten untersucht werden auf die häufigen Erreger inklusive *Campylobacter spp*, *Escherichia coli* 0157:H7 und *Clostridium difficile* toxin A und B. Bei entsprechender Anamnese können spezielle Stuhluntersuchungen sinnvoll sein, wie die Stuhlmikroskopie und Stuhlantigen diagnostik auf Amöben oder andere Parasiten. Auf die spezifische Diagnostik wird ausführlich im Infektionskapitel eingegangen.

Empfehlung 2.11

Bei etablierter Colitis ulcerosa soll bei schwerem Schub und bei therapierefraktärem Verlauf bzw. vor Intensivierung einer immunsuppressiven Therapie eine mikrobiologische Diagnostik inklusive Untersuchungen auf *Clostridium difficile*-Toxin und Cytomegalievirus erfolgen.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Hintergrund

Im weiteren Verlauf muss nicht bei jedem Schub die Stuhldiagnostik wiederholt werden^{42, 51}; allerdings sollte insbesondere die Diagnostik auf *C. difficile*⁵²⁻⁵⁴ und Cytomegalievirus (CMV)- (Re-)Infektionen⁵⁵⁻⁵⁸ bei schweren oder refraktären Verläufen erfolgen oder falls anamnestisch dem Schub eine Einnahme von Antibiotika vorausgegangen ist (siehe auch Kapitel 4: Infektionen).

Empfehlung 2.12

Die quantitative Bestimmung von fäkalen Neutrophilenmarkern (z.B. Calprotectin) sollte in der klinischen Differentialdiagnostik zur Abgrenzung der Beschwerden gegenüber einer (funktionellen) Reizdarmsymptomatik genutzt werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, Konsens

Empfehlung 2.13

Zur Verlaufsdagnostik bei etablierter Colitis ulcerosa sollte die quantitative Bestimmung von fäkalen Neutrophilenmarkern im Stuhl herangezogen werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Verschiedene fäkale Entzündungsmarker wie Calprotectin, Lysozym, PMN-Elastase, Lactoferrin und S100A12 sind bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen untersucht worden⁵⁹⁻⁶². Calprotectin und Lactoferrin scheinen hierbei die höchste Sensitivität für eine intestinale Entzündung aufzuweisen und korrelieren mit dem klinischen und endoskopischen Entzündungsgrad der Colitis ulcerosa^{63, 64}. Fäkale Marker sind nicht in der Lage, zwischen verschiedenen Ursachen einer intestinalen Entzündung zu unterscheiden. Aus diesem Grund ist der diagnostische Nutzen in der Primärdiagnostik der Colitis ulcerosa limitiert. Allerdings können fäkale Marker zur Abgrenzung funktioneller Beschwerden und insbesondere in der pädiatrischen Diagnostik hilfreich sein. In mehreren Untersuchungen konnte belegt werden, dass sowohl pädiatrische als auch erwachsene Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen signifikant höhere fäkale Calprotectinwerte aufweisen als die

Normalbevölkerung und als Patienten mit Reizdarmsyndrom. Die Marker können daher sehr gut als Differenzierungsmarker zum Reizdarmsyndrom bzw. zu nicht-entzündlichen Ursachen intestinaler Beschwerden eingesetzt werden, insbesondere in der Pädiatrie⁶⁵⁻⁶⁸.

Darüber hinaus konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass u.a. Calprotectin als Marker für die Früherkennung von Rezidiven bei Colitis ulcerosa herangezogen werden kann, da endoskopische Rezidive mit hoher Sensitivität und Spezifität vor Auftreten einer klinischer Symptomatik erkannt werden^{37, 38, 69, 70}. Im klinischen Alltag können die fäkalen Neutrophilenmarker daher hilfreich sein, um Beschwerden der Patienten besser einordnen zu können. Aus dem individuellen longitudinalen Profil der Neutrophilenmarker können Rückschlüsse auf die Aktivität der Erkrankung gezogen werden.

Endoskopische Diagnostik

Empfehlung 2.14

Bei Verdacht auf Colitis ulcerosa sollte eine Ileokoloskopie mit Biopsien aus dem term. Ileum und allen Kolonsegmenten unter Einschluss des Rektums (zumindest zwei Biopsien/Segment; Einsendung in getrennten Probengefäßen) erfolgen, um die Diagnose zu stellen und die Ausdehnung der Erkrankung festzustellen.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, Konsens

Hintergrund

Die komplette Koloskopie mit Intubation des terminalen Ileums und segmentaler Entnahme von Darmbiopsien wird bei Patienten mit Verdacht auf Colitis ulcerosa in der Erstdiagnostik einer Sigmoidoskopie vorgezogen, um einerseits das Befallsmuster klassifizieren zu können und andererseits eine Ileitis terminalis Crohn weitgehend auszuschließen^{71, 72}. Dieses Vorgehen erscheint kosteneffektiver zu sein als eine Indexsigmoidoskopie^{73, 74}.

Im Rahmen der Erstdiagnostik sollten zumindest jeweils 2 Stufenbiopsien aus dem Ileum und aus allen Colonabschnitten unter Einbeziehung des Rektums gewonnen werden und die bioptischen Proben bezüglich ihrer Lokalisation getrennt gekennzeichnet sein.

Eine wiederholte endoskopische Diagnostik mit entsprechender histopathologischer Begutachtung im Intervall kann bei unklaren Fällen notwendig sein. Bei ca. 10% der Patienten wurde eine Rücknahme der Diagnosestellung einer Colitis ulcerosa bzw. eine Änderung in

einen Morbus Crohn innerhalb der ersten fünf Jahre beschrieben⁷⁵. Bei Patienten mit akuter, schwerer Colitis wird die Durchführung einer kompletten Koloskopie nicht empfohlen, und sollte zunächst durch eine Sigmoidoskopie ersetzt werden.

Empfehlung 2.15

Eine routinemäßige Koloskopie sollte bei Patienten mit Colitis ulcerosa in der Remission bis zum Beginn der Karzinomüberwachung nicht erfolgen.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Eine erneute endoskopische Diagnostik in der klinischen Remission kann zur Beurteilung des Therapieansprechens und unter Immunsuppression oder biologischer Therapie unter dem Aspekt einer Therapiede Eskalation erwogen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

Empfehlung 2.16

Eine endoskopische Evaluation kann bei therapierefraktären Verläufen zur Bestätigung der Aktivität der Erkrankung und zum Ausschluss von infektiösen oder anderen Komplikationen durchgeführt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens

Hintergrund

Trotz der Wichtigkeit zur Beurteilung der Krankheitsausdehnung bei der Festlegung der Prognose, der Notwendigkeit zur Überwachung und der Wahl der Therapie, wurde bisher noch nicht die Angemessenheit regelmäßiger Wiederholungsuntersuchungen nach einer Indexkoloskopie untersucht. Eine medikamentös induzierte klinische Remission muss nicht zwingend mit einer endoskopisch- oder histologisch-erfassten Remission einhergehen⁷⁶. Es gibt andererseits zahlreiche Hinweise, dass eine sogenannte Mukosaheilung mit einem günstigeren klinischen Ausgang assoziiert ist⁷⁷. In systematischen Reviews konnte eine Assoziation zwischen der Mukosaheilung und der Vermeidung einer Kolektomie, dem Erreichen einer steroid-freien und klinischen Remission nachgewiesen werden^{78, 79}, daher

kann eine endoskopische Kontrolle nach einer medikamentösen Remissionsinduktion erwogen werden.

Gleichsam kann der Mukosaaspekt auch in den Entscheidungsprozess einer Therapiede Eskalation bei stabiler klinischer Remission unter Immunsuppression/ Biologikatherapie herangezogen werden. Auch wenn die Datenlage bei der Colitis ulcerosa diesbezüglich unzureichend ist, so sind die Ergebnisse bei Morbus Crohn vielversprechend⁸⁰.

Zur Bestimmung der klinischen oder endoskopischen Entzündungsaktivität stehen zahlreiche Indices zur Verfügung. In der täglichen Routine werden diese Indices selten eingesetzt, finden ihre Anwendung aber im Rahmen von klinischen Studien. Zur Evaluation der endoskopischen Inflammation wird oftmals der endoskopische Mayo Score verwendet⁸¹. Den einzig validierten endoskopischen Aktivitäts-Index stellt der Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) dar⁸².

Klinisch wird vor allem die Klassifikation einer schweren Colitis ulcerosa nach Truelove und Witts aus dem Jahr 1955⁸³ bis heute weitgehend verwendet, da sie einfach zu merken und anzuwenden ist. Diese Klassifikation wird immer noch als das Verfahren der Wahl angesehen, um Patienten zu identifizieren, die eine sofortige Krankenhauseinweisung und eine intensive Therapie benötigen⁸⁴. Für pädiatrische Patienten hat sich der PUCAI nach Turner etabliert⁸⁵.

Differentialdiagnostische Abgrenzung zum Morbus Crohn

Empfehlung 2.17

Bei nicht eindeutig zu klassifizierender Colitis sollte eine Diagnostik des oberen Gastrointestinaltraktes mittels Ösophagogastroduodenoskopie (mit Biopsien) und des mittleren Gastrointestinaltraktes mittels MRT des Dünndarms und/oder abdomineller Sonographie durchgeführt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Bei diagnostischen Unklarheiten (z.B. Aussparung des Rektums, ungewöhnliche Symptome, endoskopische Hinweise für eine Backwash-Ileitis) sollte differentialdiagnostisch das Vorliegen eines Morbus Crohn bedacht werden und in Abhängigkeit vom klinischen Kontext eine entsprechende Diagnostik des oberen und mittleren Verdauungstraktes durchgeführt

werden. Hierbei sollte analog zu den bestehenden DGVS-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn verfahren werden⁸⁶.

Ultraschall

Empfehlung 2.18

Die hochauflösende abdominelle Sonografie sollte Bestandteil der Diagnostik bei der Erstdiagnose und in der Verlaufsdagnostik sowie beim schweren akuten Schub zur Erfassung von Komplikationen sein.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Der transabdominelle Ultraschall kann mit einer Sensitivität von bis zu 90% Entzündungen im Bereich des Dickdarms detektieren. Die Sonographie hat den Vorteil, preiswert und nicht invasiv zu sein. Wie alle anderen diagnostischen Verfahren auch ist die Genauigkeit des Verfahrens abhängig von der Erfahrung des Untersuchers. Darüber hinaus besteht eine geringe Spezifität zur Differenzierung einer Colitis ulcerosa von anderen Ursachen einer Dickdarmentzündung⁸⁷⁻⁸⁹. In der Hand des geübten Untersuchers kann sowohl die Aktivität der Erkrankung als auch die Krankheitsausdehnung zuverlässig bestimmt werden⁹⁰⁻⁹⁶. Es besteht eine gute Korrelation der Sonographie mit der endoskopischen Aktivität und durch die gute Korrelation mit dem Therapieansprechen kann die Methode auch als prognostisches Verfahren angewandt werden⁹⁷. Die Dopplersonographie der Arteria mesenterica superior und inferior wurde angewandt, um die Krankheitsaktivität und das Risiko eines Rezidivs zu evaluieren. Sie sollte jedoch aufgrund der unzureichenden Datenlage und der geringen flächendeckenden Nutzung zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht als Standardverfahren verstanden werden^{98, 99}. Für die kontrastverstärkte Ultraschall-Untersuchung (CEUS) wurde eine Korrelation mit der histologischen Entzündungsaktivität nachgewiesen, aufgrund der zum gegenwärtigen Zeitpunkt unzureichenden Datenlage kann allerdings keine Empfehlung zur Anwendung als Standardverfahren gegeben werden¹⁰⁰.

Kolonstenose bei Colitis ulcerosa

Empfehlung 2.19

Da das Vorliegen einer Kolonstenose bei Colitis ulcerosa malignitätsverdächtig ist, sollte eine ausgiebige Biopsieentnahme aus dem Bereich der Stenose erfolgen und zusätzlich eine bildgebende Diagnostik (z.B. CT, MRT) erfolgen. Bei unklarer Dignität einer Kolonstenose sollte die Entscheidung zur Operation großzügig gestellt werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, Konsens

Hintergrund

Bei langjähriger Colitis ulcerosa ist eine Kolonstriktur bzw. -stenose als ein Hinweis auf das Vorliegen eines kolorektalen Karzinoms zu interpretieren; dieser erfordert daher eine histologische Abklärung¹⁰¹. Eine definitive endoskopisch-histologische Klärung ist wegen des submukösen Wachstums des Colitis-ulcerosa-assoziierten Karzinoms häufig schwierig^{102, 103}. Aus dem Grund wird eine entsprechende Empfehlung zur großzügigen Stellung einer OP-Indikation als gerechtfertigt angesehen. Wenn eine Koloskopie aufgrund einer Stenose bzw. Striktur inkomplett ist, sollte eine CT- oder MR-Kolonografie durchgeführt werden. Eine CT-Kolonografie oder eine MR-Kolonografie kann die Schleimhautbeschaffenheit und Ausdehnung der Colitis proximal der Striktur identifizieren, möglicherweise jedoch nicht alle Läsionen, die im Rahmen einer Koloskopie sichtbar sind, zur Darstellung bringen^{104, 105}. In einer retrospektiven Kohortenanalyse bei Patienten mit einer Kolonstenose bei Morbus Crohn und bei Colitis ulcerosa, die präoperativ keine Malignitätszeichen aufwiesen, wurde in 7.8% der Fälle postoperativ bei den Colitis ulcerosa Patienten ein Kolonkarzinom diagnostiziert¹⁰⁶. Bei unklaren Befunden sollte daher die chirurgische Resektion erfolgen. Trotz der reduzierten Evidenzlage wurde hier diese Empfehlung ausgesprochen, um jede Verzögerung einer Operation angesichts eines möglichen Kolonkarzinoms zu vermeiden¹⁰⁶.

Pädiatrie

Empfehlung 2.20

Die Diagnose einer Colitis ulcerosa sollte bei Kindern bei Vorliegen von chronischen (> 4 Wochen) oder rezidivierenden (> 2 Episoden innerhalb von 6 Monaten) blutigen Durchfällen nach Ausschluss einer infektiösen Genese in Betracht gezogen werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, Konsens

Hintergrund

Kinder mit einer Colitis ulcerosa weisen in der Regel typische Symptome wie Anämie (84%), chronische Diarrhö (74%) und abdominelle Schmerzen, vorwiegend in Form von Tenesmen (62%), auf¹⁰⁷. Bei chronischen (> 2 Wochen) oder rezidivierenden Durchfällen sollte auch ohne Blutbeimengungen eine Abklärung erfolgen. Gewichtsverlust ist weniger typisch bei der Colitis ulcerosa (35%) als beim Morbus Crohn (58%). Das häufigste extraintestinale Symptom stellen Arthropathien dar (10%). Hautmanifestationen sind selten. Gegenüber erwachsenen Patienten liegt in drei Viertel der Fälle eine ausgedehnte Colitis ulcerosa vor, während ein distaler Befall die Ausnahme darstellt. Über 50% der Patienten mit Colitis ulcerosa weisen jährlich mindestens ein Rezidiv auf. Die Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung wird bestätigt durch klinische Evaluation und eine Kombination von biochemischen, endoskopischen, histologischen und bei Verdacht auf Morbus Crohn auch radiologischen (MRT-Enterografie oder -Enteroklysma) Untersuchungen. Die diagnostischen Kriterien entsprechen denen bei erwachsenen Patienten¹⁰⁸.

Empfehlung 2.21

Die initiale Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen mit Verdacht auf eine chronisch entzündliche Darmerkrankung soll eine Ileokoloskopie mit Entnahme von Stufenbiopsien aus dem term. Ileum und allen Kolonsegmenten beinhalten.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Im gleichen Untersuchungsgang sollte eine Ösophagogastroduodenoskopie mit Entnahme von Stufenbiopsien erfolgen.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Für das diagnostische Vorgehen wurden von einer Arbeitsgruppe der European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Empfehlungen festgelegt¹⁰⁹. Kinder mit Verdacht auf eine chronisch entzündliche Darmerkrankung sollen eine komplette Koloskopie mit Intubation des terminalen Ileums und Entnahme von Stufenbiopsien (terminales Ileum, Coecum, Colon ascendens, Colon transversum, Colon

descendens, Sigma und Rektum) sowie eine Ösophagogastroduodenoskopie mit Stufenbiopsien aus dem Ösophagus, Magen und Duodenum erhalten¹⁰⁹. Nur bei eindeutiger Zuordnung zur Colitis ulcerosa kann auf eine Bildgebung des Dünndarms (in der Regel eine MRT-Enterografie) verzichtet werden. Im Unterschied zu erwachsenen Patienten haben drei Viertel der pädiatrischen Patienten eine ausgedehnte Colitis, sodass eine komplette Koloskopie obligat ist. Eine alleinige Sigmoidoskopie ist in der Regel nicht indiziert, mit Ausnahme einer schweren Colitis ulcerosa, bei der das Risiko einer Darmperforation erhöht ist. Die Endoskopie sollte bei pädiatrischen Patienten in Vollnarkose oder tiefer Analgosedierung durchgeführt werden. Bei Beginn der Colitis in den ersten 3 Lebensjahren, bei perianalen Läsionen, einer auffälligen Anamnese für häufige oder ungewöhnliche Infektionen unabhängig vom Alter, und Konsanguinität der Eltern sind angeborene Immundefektzustände als Ursache der Colitis durch entsprechende immunologische Untersuchungen auszuschließen. Eine allergische Colitis oder eine Nahrungsmittelallergie als modulierender Faktor der entzündlichen Aktivität sind besonders bei jüngeren Kindern mit Colitis differentialdiagnostisch zu bedenken.

Histopathologische Diagnostik – Entzündungsdiagnostik

Empfehlung 2.22

Histopathologische Kriterien, die bei der Beurteilung von Biopsien zur Diagnose einer Colitis ulcerosa herangezogen werden sollten, sind:

- **diffuse panmukosale chronische Entzündung (Lymphozyten und Plasmazellen) in Kombination mit einer Störung der Kryptenarchitektur/ Kryptenatrophie,**
- **Plasmozytose im basalen Schleimhautstroma**
- **Panethzell-Metaplasien distal der rechten Kolonflexur**
- **Reduktion der Anzahl von Becherzellen bzw. des Muzingehalts der Einzelzellen, kontinuierliche Verteilung der entzündlichen und strukturellen Schleimhautveränderungen, abnehmender Gradient von distal nach proximal**

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Empfehlung 2.23

Abweichende morphologische Befundmuster können bei der Colitis ulcerosa vorkommen und sollen speziell bei pädiatrischen Patienten berücksichtigt werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, Konsens

Empfehlung 2.24

Der Pathologiebefund sollte eine Aussage zur histologischen Entzündungsaktivität enthalten.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

Hintergrund

Die Diagnose einer Colitis ulcerosa basiert auf dem Nachweis einer charakteristischen Kombination von klinischen, laborchemischen, endoskopischen, radiologischen und pathomorphologischen Befunden. Einen Goldstandard für die Diagnose gibt es nicht. Auch die pathohistologische Diagnostik beruht auf der synoptischen Beurteilung einer Kombination von Charakteristika, die schwerpunktmäßig die Art und Verteilung der Entzündungsinfiltrate sowie Veränderungen der Mukosaarchitektur betreffen¹¹⁰⁻¹²³. Die histologischen Einzelbefunde sind hierbei für sich genommen nicht spezifisch und können z. T. auch bei anderen Formen entzündlicher Darmerkrankungen auftreten.

Veränderungen der Mukosaarchitektur bei Colitis ulcerosa beinhalten Irregularitäten in Form, Orientierung und Größe der Krypten (> 10% der Krypten; mehr als 2 verzweigte, nicht parallel orientierte Krypten in einer Biopsie)^{117, 119, 121, 123}. Der Begriff Kryptenatrophie bezeichnet den Befund einer verminderten Kryptendichte (Distanz von mehr als einem Kryptenquerschnitt zwischen 2 benachbarten Krypten) und/oder einer Distanzbildung zwischen Kryptenbasis und der Lamina muscularis mucosae, zumeist verbunden mit einem basal vermehrten mononukleären, plasmazellreichen Infiltrat^{115, 116, 119, 121}. Der Terminus „transmukosale Entzündung“ beinhaltet einen diffus gesteigerten Gehalt an mononukleären Zellen in der Lamina propria unter Einbeziehung der mittleren und basalen Schleimhautabschnitte^{115, 119}. Eine basale Plasmazytose ist definiert als Nachweis von Plasmazellen in den basalen Bezirken (1/5) der Lamina propria oder zwischen der Kryptenbasis und der Lamina muscularis mucosae (subkryptal)^{116, 117}.

Die bioptische Diagnose einer Colitis ulcerosa in Abgrenzung zum Morbus Crohn und anderen entzündlichen Darmerkrankungen stützt sich insbesondere auf die Beurteilung des Ausmaßes (ausgeprägt, diffus) und der topografischen Verteilung (kontinuierliche Verteilung, abnehmender Gradient von distal nach proximal) der in -der Empfehlung 2.22 genannten histopathologischen Kriterien. Daher sollen im Rahmen der Erstdiagnostik Stufenbiopsien aus dem terminalen Ileum und aus allen Kolonabschnitten unter Einbeziehung des Rektums gewonnen werden und die bioptischen Proben bezüglich ihrer Lokalisation gekennzeichnet sein. Die diagnostische Aussagekraft kann so im Vergleich zu singulären bzw. nicht systematischen Biopsien deutlich gesteigert werden^{111, 112, 124-127}. Zum Ausschluss differenzialdiagnostisch relevanter Befunde (z.B. epitheloidzellige Granulome) ist eine Aufarbeitung der Proben in Stufen- oder Serienschnitten zu empfehlen^{128, 129}.

Unter diesen Voraussetzungen kann die histopathologische Diagnose einer Colitis ulcerosa an Mukosabiopsien mit einer Sensitivität und Spezifität von mehr als 70%^{111-113, 118, 123}, in einigen Studien von bis über 90% gestellt werden¹²⁰⁻¹²², zumindest bei aktiver Erkrankung. Einige Autoren propagieren die Beurteilung anhand von standardisierten Score-Schemata mit numerischen Koeffizienten¹²⁰⁻¹²². Die Diagnose erfordert den Nachweis von zwei bis drei der genannten histomorphologischen Kriterien.

Im Initialstadium der Erkrankung (Krankheitsdauer < 4-6 Wochen) kann eine Störung der Mukosaarchitektur fehlen, eine spezifische Diagnose ist dann gegebenenfalls nicht möglich. Der Befund einer basalen Plasmozytose ist in diesem Kontext von prädiktiver Relevanz und kann als Frühzeichen einer potenziellen chronisch-entzündlichen Darmerkrankung gewertet werden^{116, 117, 130, 131}.

In diagnostischer Hinsicht ist zu berücksichtigen, dass das morphologische Erscheinungsbild chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen biologischen Variationen unterliegt (phasenhafter Verlauf) und zudem durch die Therapie beeinflusst wird^{132, 133}. So kann es im Verlauf einer Colitis ulcerosa durchaus zur diskontinuierlichen Ausprägung des Entzündungsbildes, auch mit Aussparung des Rektums, kommen¹³⁴. Insbesondere bei pädiatrischen CED-Patienten (jünger als 10 Jahre) ist auch ohne vorangegangene Therapie mit abweichenden Mustern zu rechnen¹³⁵⁻¹³⁸. Informationen zum klinischen Bild (Anamnese, Erkrankungsdauer, Art und Dauer der Therapie, Endoskopiebefund) sind daher für eine effiziente Beurteilung erforderlich und verbessern die Validität der histologischen Befundeinordnung¹¹². Dies gilt insbesondere auch im Hinblick auf die differenzialdiagnostische

Abgrenzung der Colitis ulcerosa von anderweitigen, ätiologisch oder phänotypisch definierten Entzündungsformen (infektiöse Colitiden, medikamentös induzierte Colitiden, Diversionocolitis, Divertikelkrankheits-assoziierte Colitis, Allergie-assoziierte Colitis u.a.)¹³⁹⁻¹⁴¹.

Die histopathologische Einordnung der Entzündungsaktivität bei der Colitis ulcerosa orientiert sich am Ausmaß der Gewebeeinfiltration durch segmentkernige neutrophile Granulozyten und der hiermit assoziierten Schädigung des Darmepithels mit neutrophiler Epithelinvasion, Ausbildung von Kryptitisherden und Kryptenabszessen bis hin zu erosiven und ulzerösen Läsionen^{115, 118, 119, 121}. Histologischer Befund und klinische Krankheitsaktivität korrelieren beim individuellen Patienten nur bedingt miteinander¹⁴². Aus Therapiestudien gibt es allerdings Hinweise auf die Assoziation zwischen klinischer Besserung und Rückgang aktiver histologischer Veränderungen¹⁴³. Ein aktives morphologisches Bild ist mit dem Auftreten rezidivierender Erkrankungsschübe assoziiert¹⁴⁴⁻¹⁴⁶. Eine Aussage zur histologischen Entzündungsaktivität im Pathologiebefund ist daher besonders im Hinblick auf die Verlaufsbeurteilung von Interesse. Zahlreiche Graduierungsschemata sind etabliert (z.B. Riley-Score). Die einzig bisher validierten Scores sind der Nancy histological index und der Robarts histopathology index^{147, 148}. Aufgrund der Heterogenität der zahlreichen verfügbaren Scores, gibt es jedoch aktuell keine Empfehlung für einen spezifischen histologischen Entzündungsscore. Der potenzielle Nutzen der Histopathologie für die Vorhersage eines Rezidivs und der Beurteilung der adäquaten Kontrolle der Entzündung hat Implikationen für das therapeutische Management und die Verringerung des Neoplasie-Risikos.

Intraepitheliale Neoplasien (IEN)

Empfehlung 2.25

Die Diagnose von intraepithelialen Neoplasien/Dysplasien bei der Colitis ulcerosa soll nach den jeweils gültigen Kriterien der WHO erfolgen; IEN/Dysplasien sollen histopathologisch graduiert werden in niedriggradig, hochgradig oder unklar (indefinite).

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Empfehlung 2.26

Bei histologischer Diagnose jeder IEN/Dysplasie sollte der Prozess einer kompetenten (dokumentierten) pathologischen Zweitmeinung im Sinn eines Vier-Augen-Prinzips sichergestellt sein.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, Konsens

Hintergrund

Intraepitheliale Neoplasien/Dysplasien werden definiert als eindeutig neoplastische Läsionen des Epitheliums, welche auf die Basalmembran begrenzt sind und keine Invasion in die Lamina propria aufweisen¹⁴⁹. Dysplasien sind der zuverlässigste Marker für ein erhöhtes intestinales Malignom-Risiko¹⁵⁰. Intraepitheliale Neoplasien/Dysplasien werden gemäß des Grades ihrer neoplastischen Transformation histopathologisch graduiert in niedriggradig, hochgradig oder unklar (indefinite)¹⁴⁹. Erschwert wird der Nachweis von IEN durch die hohe Untersuchervariabilität der Pathologen¹⁵¹⁻¹⁵³ mit einem κ -Wert von 0,4¹⁵⁴, wobei die Variabilität bei niedriggradigen und fraglichen IEN besonders hoch ist. Wegen der erheblichen therapeutischen Konsequenzen, sollte jede histopathologische „IEN/Dysplasie“-Diagnose von einem erfahrenen weiteren Pathologen durch eine Zweitbeurteilung bestätigt werden.

Empfehlung 2.27

Im Falle einer sichtbaren Läsion mit IEN/Dysplasie sollte eine Differenzierung durch den Endoskopiker der CED-assoziierten Neoplasien in polypoide oder nicht-polypoide Läsionen, jeweils mit Angabe des IEN/Dysplasigrades (LGIEN oder HGIEN), erfolgen, da diese Aussage von therapeutischer Bedeutung ist.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, Konsens

Hintergrund

In Übereinstimmung mit den Empfehlungen der ECCO^{155, 156} und der internationalen SCENIC Konsensuskonferenz sollen zukünftig die makroskopischen Beschreibungen von IEN/Dysplasien als DALM (Dysplasie-assoziierte Läsion oder Masse), ALM (Adenom-assoziierte Läsion oder Masse), adenomartig, nicht-adenomartig und flach nicht mehr verwendet werden, da diese makroskopischen Kriterien oftmals zur Beschreibung verschiedenartig

imponierender Läsionen verwendet wurden. Sichtbare Läsionen sollen daher als polypoid oder nicht-polypoid klassifiziert werden¹⁵⁷.

Eine polypoide Läsion beinhaltet gestielte (Paris Klassifikation Typ 1p) oder sessile (Paris Klassifikation Typ 1s) Läsionen, welche von der Mukosa ausgehend in das Lumen hervorragen (> 2,5 mm)¹⁵⁷. Diese Läsionen sind normalerweise mittels endoskopischer Resektion entfernbar¹⁵⁸.

Nicht-polypoide Läsionen beschreiben Paris Klassifikation Typ IIa (flat-elevated), Paris Klassifikation Typ IIb (flat-flat) und Paris Klassifikation Typ IIc (flat-depressed) Läsionen. Weiterhin umfassen diese samtartige Flecken, Plaques, irreguläre Unebenheiten und Knötchen, Verdickungen, strikturierende Läsionen und breitbasierte Massen. Diese Läsionen sind nicht immer durch eine endoskopische Resektion entfernbar¹⁵⁹⁻¹⁶². Die Differenzierung der Läsion erfolgt aufgrund ihrer endoskopischen Erscheinung. Eine endoskopisch unsichtbare dysplastische Läsion bezeichnet eine histologisch festgestellte IEN/Dysplasie, welche während der Koloskopie nicht sichtbar war.

Überwachungskoloskopie

Empfehlung 2.28

Da die Colitis-assoziierte Kolonkarzinommortalität durch eine endoskopische Überwachung gesenkt werden kann, sollten angepasst an eine Risikostratifizierung Überwachungskoloskopien erfolgen.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, Konsens

Hintergrund

Die Effektivität der Überwachungskoloskopie-Programme ist bis heute nicht in randomisiert kontrollierten Studien untersucht worden. Es gibt aber eine große Anzahl von Untersuchungen als Fallkontrollstudien und auch als Fallserien, die für eine Effektivität der Vorsorgekoloskopie bei der Colitis ulcerosa sprechen¹⁶³⁻¹⁶⁷. Drei Fallkontrollstudien untersuchten die Effektivität der Überwachungskoloskopie bei der Colitis ulcerosa¹⁶⁸⁻¹⁷⁰. Diese drei Studien wurden dann in einer Metaanalyse zusammengefasst¹⁷¹. Bei dieser systematischen Analyse fand sich kein signifikanter Effekt auf die Mortalität der CU-Patienten mit einem kolorektalen Karzinom. Es konnte aber gezeigt werden, dass die kolorektalen

Karzinome bei den Patienten, die im Rahmen eines Überwachungsprogramms gefunden wurden, in einem früheren Stadium erkannt wurden. Außerdem gibt es eine indirekte Evidenz, dass diese günstigen Effekte der Überwachungskoloskopie anscheinend weitgehend kosteneffektiv zu erbringen sind¹⁷¹.

Empfehlung 2.29

Zur Festlegung der Überwachungsstrategie sollte bei allen CU-Patienten unabhängig von der Krankheitsaktivität eine Kontrollkoloskopie mit Entnahme von zumindest zwei Biopsien aus jedem Kolonsegment, zusätzlich zu gezielten Biopsien zur Erfassung des Befallmusters, 6-8 Jahre nach Beginn der Symptomatik/Diagnosestellung erfolgen.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Gegenüber der früheren Auffassung, dass kolorektale Karzinome relativ selten vor einer Krankheitsdauer von acht Jahren auftreten, gibt es auch Untersuchungen, die zeigen, dass ein signifikanter Anteil von kolorektalen Karzinomen auch schon vor dem 8. Krankheitsjahr auftreten kann^{172, 173}. Eine holländische Studie konnte zeigen, dass 22 % der CU-Patienten, die ein Karzinom entwickelten, dies schon vor dem Beginn der regulären Überwachungskoloskopien zeigten¹⁷⁴. Aus diesen Daten folgt die Empfehlung zwischen dem 6.-8. Erkrankungsjahr eine Kontrollkoloskopie unabhängig von der Krankheitsaktivität durchzuführen, um die Krankheitsausdehnung auch histologisch zu erheben und so das Überwachungsprogramm im Hinblick auf den zeitlichen Ablauf festlegen zu können.

Empfehlung 2.30

Wenn die Krankheitsaktivität auf das Rektum ohne Nachweis einer vorherigen oder aktuellen endoskopischen und/oder mikroskopischen Entzündung proximal zum Rektum beschränkt ist, sollte die Einbeziehung in ein regelmäßiges Überwachungskoloskopie-Programm nicht erfolgen.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Zur Kontrolle und um eine Ausdehnung der Colitis ulcerosa nicht zu übersehen, kann alle 5 Jahre eine Koloskopie-Kontrolle sinnvoll sein.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

Empfehlung 2.31

Bei Patienten mit Befall über das Rektum hinaus sollen regelmäßige Überwachungskoloskopien ab dem 8. Erkrankungsjahr durchgeführt werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, Konsens

Die Überwachungsstrategie sollte individuell abgestimmt werden und dabei sollte sich das Intervall nach einer Risikostratifizierung richten. Nach dieser Risikostratifizierung sollte bei Patienten mit einem hohen Risiko (Stenose, IEN innerhalb der letzten 5 Jahre, ausgedehnte Colitis mit ausgeprägter Entzündung oder erstgradigem Verwandten mit KRK < 50 J.) jährlich und Patienten mit einem intermediären Risiko (Colitis mit milder oder mäßiger Entzündung, viele Pseudopolypen, erstgradiger Verwandter mit KRK \geq 50 J.) alle 2-3 Jahre und Patienten mit einem niedrigen Risiko (es liegen keine der genannten Faktoren vor) alle 4 Jahre eine Überwachungskoloskopie durchgeführt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

Hintergrund

Das Kolonkarzinomrisiko ist bei Patienten mit einer Colitis ulcerosa im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht. Dabei hängt das Risiko von der Ausdehnung der Erkrankung ab. Nach verschiedenen Untersuchungen ist das Risiko deutlich erhöht bei einer ausgedehnten Colitis und immer noch relevant erhöht bei der Linksseitencolitis, aber nicht eindeutig erhöht bei der Proktitis ulcerosa¹⁷⁵.

Patienten mit Colitis ulcerosa zeigen in zahlreichen Studien ein erhöhtes Risiko für ein kolorektales Karzinom, wobei unterschiedliche Angaben über die Höhe des Risikos zu finden sind. Während frühere Studien aus Zentren – zusammengefasst in einer Metaanalyse – deutlich höhere Zahlen (KRK-Risiko bei CU-Patienten nach 10 Jahren 2 %, nach 20 J. 8 % und nach 30 J. 18%) aufwiesen¹⁷⁵, zeigten populationsbasierte Studien der letzten Jahre nur gering erhöhte Karzinomraten (KRK-Risiko nach 10 Jahren 0,6-1,2 %, nach 20 Jahren 2,1-5,4 % und nach 30 Jahren 4,7-7,5 %) ^{176, 177}. Lediglich in Dänemark fand sich keine erhöhte Inzidenz für

das KRK bei den CU-Patienten, möglicherweise wegen einer höheren Kolektomierate in Dänemark in den Jahren der Untersuchung¹⁷². Die Häufigkeit korreliert mit der Erkrankungsdauer, der Ausdehnung und der entzündlichen Aktivität/Pseudopolypen^{3, 175, 178-181}.

Im Jahr 2001 publizierte Eaden eine Metaanalyse aus 116 Studien und berechnete daraus ein kumulatives Risiko für ein Colitis-Karzinom nach 30 Jahren mit 18 %¹⁷⁵. In einer weiteren Metaanalyse wurde ein 2,4fach erhöhtes Risiko für ein rektales Karzinom bei CU-Patienten beschrieben¹⁸². In weiteren Arbeiten finden sich aber jetzt im Verlauf Hinweise, dass das kolorektale Karzinomrisiko eher abzunehmen scheint. Jess fand in ihrer Arbeit von 2013 aus Dänemark weiter kein erhöhtes KRK-Risiko für CU-Patienten mit einem Faktor von 1,12 (0,97-1,28) und Choi beschrieb in 2015 in seiner Fallserie ein nur geringer erhöhtes KRK-Risiko (10 J.: 0,1 %, 20 J.: 2,9 % und nach 30 J. 6,7 %) ^{183, 184}.

Eine neuere australische Untersuchung¹⁸⁵ beschrieb ein kumulatives kolorektales Karzinomrisiko bei Colitis ulcerosa von 1 % bei 10 Jahren, 3 % bei 20 Jahren und 7 % bei 30 Jahren. Möglicherweise spiegeln sich hier die ansteigenden Implementierungen der Überwachungsprogramme wider, ebenso wie eine effektivere entzündungskontrollierende medikamentöse Therapie¹⁸⁶.

Überwachungskoloskopien zielen auf die Detektion von Neoplasien mit hoher Sensitivität und Spezifität ab. Dazu gehört, dass der Darm keine wesentliche Entzündung aufweist, die als intraepithelialen Neoplasien histologisch fehlgedeutet werden könnten. In Analogie zu Vorsorgekoloskopien in der Normalbevölkerung ist davon auszugehen, dass die Qualität der Koloskopievorbereitung die Detektionsrate von Läsionen deutlich erhöht¹⁸⁷. Ebenso besteht eine Korrelation zwischen der Rückzugszeit und der Detektionsrate von Neoplasien¹⁸⁸. Als Neuerung in dieser Leitlinie soll das Überwachungsintervall der Vorsorgekoloskopien an eine Risikostratifizierung angepasst werden. Dafür wurden verschiedene evidenzbasierte Risikokonstellationen definiert (Tabelle 7). Angepasst an diese Risikokonstellationen liegt das Überwachungsintervall danach bei 1 Jahr, 2-3 Jahren oder 4 Jahren je nach beschriebenen Risikokonstellationen^{4, 152, 159, 178, 180, 186, 189-198}. In manchen Studien wird auch berichtet, dass als zusätzliche Risikofaktoren ein Kolonkarzinom in der Familienanamnese, das Vorhandensein einer Backwash-Ileitis und eine Colitis-Erstmanifestation im Kindes- und Jugendalter zum Tragen kommen^{175, 181, 199}. Die Datenlage diesbezüglich ist jedoch uneinheitlich.

Tabelle 7: Untersuchungsintervall der Überwachungskoloskopie nach Risikostratifizierung:

Untersuchungsintervall ab dem 8. Erkrankungsjahr zur Überwachungskoloskopie nach Risikostratifizierung bei Colitis ulcerosa (bei Erfüllung eines Kriteriums gilt das jeweils höchste Risiko) nach Statement 2.31 und 2.32		
jedes Jahr (hohes Risiko)	alle 2-3 Jahre (intermediäres Risiko)	alle 4 Jahre (geringes Risiko)
ausgedehnte Colitis mit hochgradiger Entzündung	Colitis mit milder bis mäßiggradiger Colitis	Es liegt keines der Kriterien für ein hohes oder intermediäres Risiko vor
erstgradiger Verwandter mit KRK < 50 Jahre	erstgradiger Verwandter mit KRK > 50 Jahre	
IEN in den letzten 5 Jahren	viele Pseudopolypen	
PSC (jährlich ab Diagnosestellung)		
Stenose		

Empfehlung 2.32

Wenn gleichzeitig eine PSC besteht, sollten die Überwachungskoloskopien unabhängig von der Krankheitsaktivität und Ausdehnung der CU ab dem Zeitpunkt der PSC-Diagnosestellung jährlich erfolgen.

Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad B, Konsens

Hintergrund

Eine besondere Risikogruppe sind Patienten, die gleichzeitig eine primär sklerosierende Cholangitis (PSC) haben. Eine Metaanalyse ergab ein fünffach erhöhtes Karzinomrisiko^{4, 191}. Deshalb sollten diese Patienten auch schon ab der Diagnosestellung jährlich in ein Überwachungskoloskopie-Programm einbezogen werden. In verschiedenen weiteren Untersuchungen zeigte sich, dass das Risiko eines kolorektalen Karzinoms bei CU-Patienten mit PSC nicht nur 5-mal höher⁴ ist, sondern dass es auch früher auftritt¹⁵² und häufiger im rechtsseitigen Kolon zu finden ist¹⁹¹.

Empfehlung 2.33

Die Überwachungskoloskopie mit Biopsieentnahme sollte möglichst in der Remissionsphase durchgeführt werden, da die histomorphologische Abgrenzung von entzündlichen gegenüber neoplastischen Veränderungen sonst schwierig sein kann.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, Konsens

Hintergrund

Befindet sich das Colon nicht in einem weitgehend entzündungsfreien Zustand, können entzündliche Veränderungen Ähnlichkeiten zu IEN haben. Da es für den Pathologen schwierig sein kann, in entzündlichen Arealen eine IEN sicher zu beurteilen, kann es bei einer vom Pathologen als fragliche IEN eingestuften Läsion Sinn machen, innerhalb von 3 Monaten (ggf. nach einer Intensivierung der antiinflammatorischen Therapie) eine endoskopische Kontrolle durchzuführen.

Empfehlung 2.34

Gezielte Biopsien sollten aus allen endoskopisch suspekten Läsionen entnommen werden. Die Überwachungskoloskopie sollte in einem sauberen Darm mit ausreichender Rückzugszeit erfolgen.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, Konsens

Empfehlung 2.35

Die Überwachungskoloskopie sollte als Chromoendoskopie mit gezielten Biopsien ohne zusätzliche zufällige Biopsien als Überwachungsverfahren der Wahl durchgeführt werden. Alternativ kann eine hochauflösende Weißlicht-Endoskopie (HDWLE) mit gezielten Biopsien jeder sichtbaren Läsion ohne zusätzliche zufällige Biopsien mit besonderer Sorgfalt und entsprechender Rückzugszeit durchgeführt werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, Konsens

Falls die HDWLE Endoskopie nicht zur Verfügung steht sollen zusätzlich ungezielte Stufenbiopsien entnommen werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, Konsens

Hintergrund

Zur Durchführung der Überwachungskoloskopie gibt es seit vielen Jahren Diskussionen um die Rahmenbedingungen bezüglich zusätzlicher Zufallsbiopsien und/oder einer Durchführung einer Chromoendoskopie. Die Chromoendoskopie ist bei der Durchführung der Überwachungskoloskopie etabliert und zeigt gute Ergebnisse auch ohne die zusätzlichen Zufallsbiopsien. Darum wird in der Empfehlung auch die Chromoendoskopie mit gezielter Biopsie ohne Zufallsbiopsien als Überwachungsverfahren der Wahl angeführt. Hierzu gibt es zahlreiche Studien²⁰⁰⁻²⁰⁶. Vergleiche der Chromoendoskopie zur Dysplasiedetektion mit hoch auflösenden Endoskopen ohne Chromoendoskopie finden sich aber erst in den neueren Untersuchungen²⁰⁶⁻²¹⁰. Die Entwicklung in den letzten Jahren mit „high-resolution“ Endoskopen haben hier die Detektionsrate von Dysplasien deutlich gesteigert²¹¹.

Eine kürzlich publizierte Studie aus Japan²⁰⁹ konnte zeigen, dass alleinige gezielte Biopsien bei der Durchführung einer „high-resolution“ Koloskopie der zusätzlichen Durchführung von Zufallsbiopsien nicht unterlegen sind. Es gibt weitere Untersuchungen zur Dysplasiediagnostik, die zeigen, dass die Zufallsbiopsien bei einem Setting mit einem hochauflösenden Koloskopiesystem keinen höheren Gewinn als die Untersuchungen mit nur gezielten Biopsien erbringen. In einem systematischen Review von randomisierten Studien aus Italien²⁰⁷ fanden sich bei der gemeinsamen Betrachtung von drei Studien mit 190 Patienten keine Unterschiede bezüglich der Dysplasie-Erkennungsraten bei der Chromoendoskopie versus „high-resolution“ Weißlichtendoskopie (HDWLE). Der Unterschied bezüglich der Dysplasiefindung war allerdings bei dem Vergleich zwischen Chromoendoskopie und nicht hochauflösender Weißlichtendoskopie (WLE) signifikant. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine unizentrische Studie aus Kanada²⁰⁸, die 454 IBD-Patienten in einem Surveillance-Programm untersuchte. Danach war das Ergebnis zur Erkennung von Dysplasien bei gezielten Biopsien besser als bei Zufallsbiopsien in der HDWLE und in der Chromoendoskopie. Dies Ergebnis fand sich aber nicht bei der normalen Weißlichtendoskopie (WLE). Eine randomisierte Multicenterstudie aus Japan bei 246 CU-Patienten verglich die gefundenen Dysplasieraten bei den Zufallsbiopsien und bei gezielten Biopsien, ganz überwiegend bei durchgeführten „high-resolution“ Endoskopen (HDWLE). In beiden Gruppen, Zufallsbiopsien und gezielte Biopsien, fanden sich gleich viele intraepitheliale Neoplasien (IEN)/Dysplasien. Diese neuen Studienergebnisse bei der HDWLE begründen auch

die alternative Aufnahme der HDWLE mit gezielten Biopsien ohne Zufallsbiopsien als mögliche Option bei der Überwachungskoloskopie^{206-210, 212}.

Empfehlung 2.36

Der Stellenwert der hochauflösenden virtuellen Chromoendoskopie (NBI, FICE, iScan) in Kombination mit gezielten Biopsien ohne zufällige Biopsien ist nicht ausreichend definiert und sollte deshalb nicht als alleinige Strategie verfolgt werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Der Stellenwert der virtuellen Chromoendoskopie (NBI, FICE, iScan) als zusätzliches Tool für die Verbesserung der Effektivität der Überwachungskoloskopie bei der Colitis ulcerosa ist aufgrund der vorliegenden Studien nicht klar definiert und sollte deshalb nicht als alleinige Strategie verfolgt werde²¹³⁻²²⁰.

Empfehlung 2.37

Bei Vorliegen einer fraglichen IEN/Dysplasie sollte eine endoskopische Kontrolle ggf. nach Intensivierung der anti-inflammatorischen Therapie innerhalb von 3-6 Monaten durchgeführt werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, Konsens

Empfehlung 2.38

Bei dem Nachweis einer endoskopisch nicht resektablen Läsion mit IEN/Dysplasie oder eines Adenokarzinoms (B) soll wegen der hohen Assoziation mit einem metachronen oder synchronen Karzinom eine Proktokolektomie erfolgen.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Empfehlung 2.39

Bei endoskopisch komplett resezierten polypoiden Läsionen mit Dysplasie/IEN ohne

weitere Dysplasien im übrigen Kolon kann als Überwachungsstrategie die Koloskopie in jährlichen Abständen empfohlen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens

Empfehlung 2.40

Nach der kompletten endoskopischen Resektion von nicht-polypoiden Läsionen mit Dysplasie/IEN ohne weitere Dysplasien im übrigen Kolon sollte die endoskopische Überwachung in jährlichen Abständen durchgeführt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

Empfehlung 2.41

Falls durch Zweitbefundung histologisch bestätigte IEN/Dysplasien aus endoskopisch unauffälligen Arealen detektiert werden, sollte eine erneute endoskopische Abklärung primär durch Chromoendoskopie mit hochauflösender Weißlicht-Endoskopie (HDWLE) durch einen in der Überwachungskoloskopie erfahrenen Untersucher erfolgen.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

Empfehlung 2.42

Falls IEN/Dysplasien aus endoskopisch unauffälligen Arealen detektiert werden, sollte in Abhängigkeit der Graduierung der Dysplasie eine endoskopische und bioptische Kontrolle durchgeführt werden. Bei bestätigten niedriggradigen IEN sollte eine erneute endoskopisch/bioptische Kontrolle innerhalb von 3-6 Monaten durchgeführt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

Alternativ kann auch eine Proktokolektomie mit dem Patienten diskutiert werden. Bei bestätigten hochgradigen IEN soll eine Empfehlung zur Proktokolektomie gegeben werden.

Expertenkonsens, offene Empfehlung, Konsens

Empfehlung 2.43

Polyphen mit Dysplasien, die sich proximal zu den Segmenten mit anamnestisch maximaler makroskopischer oder histologischer CU-Beteiligung ergeben, werden als sporadische Adenome betrachtet und sollten bei endoskopischer Resektabilität entsprechend behandelt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

Hintergrund

Der Nachweis einer intraepithelialen Neoplasie (IEN) sowie deren Gradeinteilung ist für die Beurteilung des Kolonkarzinomrisikos bei Patienten mit CU von entscheidender Bedeutung. Anhand von Kolektomiepräparaten mit nachgewiesenem Karzinom fanden sich in postoperativ ungezielt entnommenen Quadrantenbiopsien IEN bei 74% der Fälle und gleichzeitig enthielten Kolektomiepräparate ohne Karzinom in 26% der Fälle IEN in ungezielten Quadrantenbiopsien²²¹. Eine Metaanalyse zeigte, dass sogar bei niedriggradigen IEN das Karzinomrisiko 9-fach erhöht ist¹⁹⁷.

Kolonkarzinome sind bei Patienten mit Colitis ulcerosa und Nachweis von IEN gehäuft. Grundsätzlich ist zwischen flachen und polypoiden Läsionen zu unterscheiden. Befindet sich das Colon nicht in einem weitgehend entzündungsfreien Zustand, können entzündliche Veränderungen Ähnlichkeiten zu IEN haben. Diese werden dann i.d.R. als fragliche IEN bezeichnet und eine Intensivierung der anti-inflammatorischen Therapie mit kurzfristiger Kontrolle erscheint sinnvoll. Zeigt sich dagegen eine flache, hochgradige IEN in endoskopisch unauffälligen Arealen liegt das Risiko, dass gleichzeitig ein Karzinom besteht, zwischen 42-45% und es sollte deshalb eine Proktokolektomie durchgeführt werden^{180, 193}.

Aus flachen, niedriggradigen IEN können einerseits hochgradige IEN oder Karzinome hervorgehen, andererseits können niedriggradige IEN ein Indikator für synchrone Karzinome sein. Eine Metaanalyse errechnete ein 9-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Karzinoms, wenn eine niedriggradige IEN nachgewiesen wird. Andererseits zeigen einzelne Studien, dass das Risiko für die Entwicklung eines Colitis-assoziierten KRK bei Patienten mit niedriggradigen IEN nicht oder nicht signifikant erhöht ist^{194, 197, 198}. Eine Populations-basierte Studie konnte auch keinen vermehrten Übergang zu Karzinomen finden¹⁹⁶.

Der Nachweis einer IEN unabhängig vom Grad, korreliert mit einer Sensitivität und Spezifität von 74% mit einer KRK-Entstehung, während in der gleichen Studie eine hochgradige IEN zwar

eine geringere Sensitivität (34%), aber mit 98% eine höhere Spezifität für einen KRK-Nachweis zeigte²²¹. In einer Meta-Analyse war eine niedriggradige IEN mit einem 9-fach erhöhten KRK-Risiko und mit einem 12-fach erhöhten Risiko für eine fortgeschrittene Neoplasie korreliert¹⁹⁷. In einer kürzlich veröffentlichten systematischen Metaanalyse von Kohortenstudien, war eine niedriggradige IEN mit einem jährlichen Risiko der Inzidenz eines KRK von 0,8% und einer fortgeschrittenen Neoplasie von 1,8% assoziiert. Faktoren, welche signifikant mit einer Progression der Dysplasie assoziiert waren, umfassten das Vorliegen einer PSC (OR 3,4), eine nicht sichtbare Dysplasie (OR 1,9), eine distale Lokalisation (OR 2,0) und multifokale Dysplasien (OR 3,5). Weiterhin wurde bei 17% der bei niedriggradiger IEN kolektomierten Patienten ein synchrones KRK nachgewiesen²²². Einzelstudien, in denen kein erhöhtes Malignom-Risiko bei niedriggradiger IEN gefunden wurde, sollten im Kontext der Metaanalysen betrachtet werden¹⁹⁶. Die Diagnose einer niedriggradigen IEN. ist daher mit einem substantiellen Karzinomrisiko assoziiert und hat erhebliche prognostische Implikationen^{194, 198 223}.

Die Datenlage ist somit bei den niedriggradigen IEN kontrovers und eine engmaschige Überwachung mit bioptischer Kontrolle nach 3-6 Monaten wird als Alternative zur Kolektomie für vertretbar gehalten.

Erhabene Läsionen mit IEN wurden ursprünglich als Dysplasie-assoziierte Läsionen oder Massen (DALM) klassifiziert¹⁶⁰. Das Risiko eines Kolonkarzinoms beim Vorliegen einer DALM wurde als sehr hoch eingeschätzt¹⁹³. Die Einordnung als DALM ist aber nicht ganz einfach und wurde uneinheitlich vorgenommen. Wegen der schwierigen und uneinheitlichen Zuordnung wurde der Begriff DALM schon bei der ECCO-UC-Leitlinie 2012 verlassen und durch den Begriff „Raised Lesions with Dysplasia (RLD)“ ersetzt¹⁸⁹.

Solche Läsionen können auch sporadischen Adenomen ähneln und dann endoskopisch reseziert werden. Wenn die Resektion histologisch komplett ist, in der Umgebung keine IEN zu finden sind und wenn sich im Restkolon keine IEN findet, kann auf eine Kolektomie verzichtet werden. Allerdings sollten diese Patienten kurzfristig kontrolliert werden, weil diese Patienten zur Entwicklung erhabener Läsionen neigen (RLD)²²⁴⁻²²⁶. In einer Metaanalyse, in der 10 Studien mit 376 Patienten eingeschlossen wurden, zeigte sich nach Resektion der Polypen ein geringes Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms. Da diese Patienten jedoch ein etwa 10-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung weiterer Dysplasien haben, sind engmaschige Verlaufskontrollen auch nach endoskopischer Resektion indiziert²²⁷.

Bei dem Nachweis einer nicht resektablen Resektion mit IEN/Dysplasie oder bei einem Adenokarzinom sollte wegen der hohen Assoziation mit einem metachronen oder synchronen Karzinom eine Proktokolektomie erfolgen. Bei endoskopisch komplett resezierbaren polypoiden Läsionen mit Dysplasie/IEN ohne weitere Dysplasien im übrigen Kolon sollte als Überwachungsstrategie die Koloskopie in jährlichen Abständen empfohlen werden¹⁵⁷. Das gleiche Vorgehen gilt auch bei einer kompletten Resektion von nicht polypoiden Läsionen mit Dysplasie/IEN. Falls sich als Zufallsbefund aus endoskopisch unauffälligen Arealen eine durch Zweitbefundung histologisch bestätigte IEN/Dysplasie zeigt, sollte eine erneute endoskopische Abklärung primär durch eine Chromoendoskopie mit hoch auflösender Weißsichtendoskopie (HDWLE) durch einen Überwachungskoloskopie-erfahrenen Untersucher erfolgen.

Finden sich aus endoskopisch unauffälligen Arealen bestätigte niedriggradige intraepitheliale Neoplasien sollte erneut eine endoskopisch-biopsische Kontrolle innerhalb von drei bis sechs Monaten durchgeführt werden. Alternativ kann auch bei diesen Patienten eine Proktokolektomie diskutiert werden. Bei einer bestätigten hochgradigen intraepithelialen Neplasie aus endoskopisch unauffälligen Arealen soll eine Empfehlung zur Proktokolektomie gegeben werden¹⁵⁷.

Polypen mit Dysplasien, die sich proximal zu den Segmenten mit Colitisbefall ergeben, werden als sporadische Adenome betrachtet und sollten bei endoskopischer Resektabilität entsprechend abgetragen werden.

Empfehlung 2.44

Beim zusätzlichen Nachweis einer PSC kann zur Prophylaxe eines Colitis-assoziierten Karzinoms Ursodesoxycholsäure eingesetzt werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, Konsens

Hintergrund

Eine Langzeittherapie mit 5-ASA sollte den CU-Patienten unter dem Aspekt der Karzinomprävention angeboten werden (siehe hierzu auch 3.18). Bei zusätzlichem PSC-Nachweis konnte in einer Follow-Up-Studie einer prospektiven, placebokontrollierten Studie (PSC-UDCA-Studie) gezeigt werden, dass Ursodesoxycholsäure das Kolonkarzinomrisiko bei

Patienten mit PSC und Colitis ulcerosa um 74% vermindert²²⁸. Eine Querschnittsuntersuchung aus einer prospektiven Überwachungsstudie hatte zuvor eine deutliche Risikoreduktion gezeigt²²⁹. Einschränkend ist zu erwähnen, dass eine prospektiv-randomisierte Studie aus dem Jahr 2009 insgesamt eine leicht erhöhte Mortalität bei Patienten mit PSC unter einer Ursodesoxycholsäure-Hochdosistherapie (28-30 mg/kg/Tag) gefunden hat²³⁰. Vor diesem Hintergrund wird eine Behandlung mit 13-20 mg/kg KG pro Tag empfohlen.

3. Behandlung der aktiven Erkrankung und remissionserhaltende Therapie

Allgemeine Therapieziele

Der akute Schub einer Colitis ulcerosa ist gekennzeichnet durch typische Beschwerden (blutige Diarrhoen, Tenesmen, imperativer Stuhldrang). Für die Therapieentscheidung spielen neben der Intensität der Symptome das endoskopische Befallsmuster (Proktitis, Linksseitencolitis, Pancolitis), der Krankheitsverlauf, das Ansprechen auf die vorangehende Therapie, die Krankheitsdauer, extraintestinale Manifestationen wie auch Begleiterkrankungen und Patientenpräferenzen eine wichtige Rolle. Die möglichen Therapieoptionen sollten mit dem Patienten individuell abgestimmt werden. So sind insbesondere bei der Abwägung zwischen ambulanter und stationärer Therapie die Möglichkeiten von Arzt und Patienten besonders zu beachten.

Statement 3.0

Das primäre Ziel der Colitis ulcerosa Therapie ist das rasche Erreichen einer klinischen Remission und die Bewahrung einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission.

Expertenkonsens, starker Konsens

Empfehlung 3.1

Vor Einleitung einer antientzündlichen Therapie sollte eine Entzündungsaktivität objektiv nachgewiesen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Alle verfügbaren antientzündlichen Therapien zielen auf die Beeinflussung entzündlicher Aktivität ab, diese stellt somit die *conditio sine qua non* in der pharmakologischen Therapie der Colitis ulcerosa dar. Das Ausmaß der seitens der Patienten beklagten Beschwerden stimmt nicht selten ungenügend mit dem Ausmaß der objektiv mittels Biomarker, Endoskopie oder Sonographie überprüfbarer Inflammation überein, insbesondere bei langem

Krankheitsverlauf, bei dem eine Überlappung zum Reizdarmsyndrom beschrieben ist. Eine erhöhte klinische Aktivität ist somit nicht unbedingt durch Entzündung verursacht.

Empfehlung 3.2

Bei allen Patienten sollte nach erfolgreicher Schubtherapie eine langfristige Remissionserhaltungstherapie durchgeführt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Betrachtet man die Remissionsraten in Placebo-Gruppen umfangreicher Studien, welche den spontanen Verlauf der Colitis ulcerosa widerspiegeln, so erfahren die meisten Patienten nach einem Schub innerhalb von 12 Monaten einen erneuten Schub, sodass die Remissionsraten nach 12 Monaten oftmals < 50% liegen. Eine dauerhafte Therapie mit Aminosalicylaten, Thiopurinen oder Biologika erhöht die Raten anhaltender Remission²³¹⁻²³³. Tritt eine tiefe, klinische und endoskopische, Remission ein, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für eine länger anhaltende Remission, wie nachträgliche Analysen der ACT-1 und ACT-2 Studiendaten bei Patienten mit Colitis ulcerosa unter Infliximabtherapie zeigen konnten^{78, 234}. Es konnte ein positiver Zusammenhang zwischen tiefer Remission in Form einer Mukosaheilung und dem klinischen Verlauf aufgezeigt werden^{78, 79}. Nichtsdestotrotz bleibt weiterhin unklar, ob eine medikamentös induzierte Mukosaheilung im Sinne einer „treat to target“ Strategie den weiteren Verlauf beeinflusst oder ob die Patienten, die eine Mukosaheilung erfahren, nicht eine Subgruppe mit milderem Verlauf darstellen.

Statement 3.3

Die Wahl und die Dauer der geeigneten Schub- und Erhaltungstherapie hängt von der Erkrankungsausbreitung, dem Erkrankungsverlauf (Häufigkeit und Schweregrad der Erkrankungsschübe), Ansprechen und Nebenwirkungen auf vorangegangene Therapien, Schweregrad des letzten Erkrankungsschubes, der remissionsinduzierenden Medikation, der Sicherheit der remissionserhaltenden Therapie und dem Potential einer Dysplasie und Krebsprävention ab.

Expertenkonsens, starker Konsens

Empfehlung 3.4

Die medikamentösen Therapiemöglichkeiten und -risiken sollten gegen eine operative Therapie abgewogen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Therapie der unkomplizierten Colitis ulcerosa

Proktitis

Empfehlung 3.5

Eine leichte bis mäßig aktive Proktitis soll zunächst mit Mesalazin ≥ 1.000 mg/d als Suppositorium einmal täglich behandelt werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Mesalazinschaum und Mesalazineinläufe stellen eine äquivalente therapeutische Alternative dar.

Evidenzgrad 2, starker Konsens

Hintergrund

Bei einer auf das Rektum beschränkten Aktivität der Colitis ulcerosa ist eine topische Therapie mit 5-ASA indiziert, deren Wirksamkeit in Hinblick auf symptomatisches, endoskopisches und histologisches Ansprechen durch zahlreiche Studien belegt ist²³⁵⁻²³⁷. Die Dosis sollte dabei mindestens 1 g/Tag betragen, ein Vorteil für höhere Dosen ist nicht belegt²³⁸. Dabei sollen vorzugsweise Suppositorien eingesetzt werden, da sie eine günstigere Freisetzung aufweisen und seitens der Patienten besser toleriert werden²³⁹. Die zusätzliche orale Gabe von 5-ASA kann erwogen werden²⁴⁰, wobei keine Studien mit dem spezifischen Befallsmuster der Proktitis vorhanden sind. In einer einzelnen Studie zur Therapie der Proktitis war die rektale Gabe von 5-ASA der oralen Therapie überlegen²⁴¹.

Empfehlung 3.6

Bei Versagen der Monotherapie sollte die rektale Mesalazin Anwendung entweder mit topischen Steroiden oder mit einer oralen Gabe von Mesalazin freisetzenden Präparaten kombiniert werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Bei fehlendem Ansprechen sollte eine Kombination mit topischen Steroiden erfolgen, wobei zwei Metaanalysen zeigen konnten, dass rektale 5-ASA Präparationen effektiver sind als topische Steroide^{242, 243}. Die Gabe von Beclomethasondipropionat (3 mg) in Kombination mit 2 g 5-ASA Einläufen war in einer Studie den jeweils einzelnen Therapien überlegen²⁴⁴. Ebenso hat eine randomisierte Studie zeigen können, dass 2 g Budesonid Rektalschaum bei leicht- bis mäßiggradiger Proktosigmoiditis effektiver ist als Placebo²⁴⁵; sowohl mit als auch ohne Kombination mit einem 5-ASA Präparat²⁴⁶. Ein direkter Vergleich zu 5-ASA liegt jedoch nicht vor. Für dieses Befallsmuster scheint die Einnahme eines 5-ASA Granulats günstig²⁴⁷.

Erzielen die o.g. Therapien nicht den gewünschten Erfolg, sollten zunächst die Therapieadhärenz sowie die endoskopische Ausprägung bestätigt werden und ggf. die Therapieprinzipien der schweren Colitis ulcerosa mit beliebiger Ausdehnung angewendet werden. Zu diesen Therapieprinzipien ergänzend war in kleinen Studien die rektale Gabe von Tacrolimus erfolgreich^{248, 249}. Eine solche Therapie sollte jedoch in entsprechend erfahrenen Zentren durchgeführt werden.

Linksseitencolitis

Empfehlung 3.7

Eine leichte bis mäßig schwere linksseitige CU sollte initial mit rektalem Mesalazin in Form von Einläufen oder Schäumen (≥ 1 g/d) in Kombination mit oralen Mesalazin freisetzenden Präparaten (≥ 3 g/d) behandelt werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Empfehlung 3.8

Die rektale Anwendung von Mesalazin-Einläufen oder Schäumen (≥ 1 g/d) soll der topischen Steroidtherapie vorgezogen werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Empfehlung 3.9

Bei oraler Gabe von Mesalazin freisetzenden Präparaten sollte die einmal tägliche Gabe vorgezogen werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Die Erstlinientherapie einer leicht bis mäßiggradigen Linksseitencolitis ulcerosa sollte aus einer Kombinationstherapie von oraler und rektaler Therapie mit 5-ASA bestehen, da sowohl höhere Ansprechraten als auch ein schnellerer Wirkungseintritt im Vergleich zur alleinigen oralen Therapie bestehen²⁵⁰. Sowohl die orale als auch die rektale 5-ASA Gabe ist effektiver als Placebo^{235, 237, 250}, so dass bei Intoleranz der rektalen Applikation eine alleinige orale Therapie erwogen werden kann; die Wirksamkeit wurde in verschiedenen Studien beschrieben. Die lokale Applikation erzielt höhere rektale Wirkstoffkonzentrationen²⁵¹. Für die Gabe von Einläufen bzw. Schäumen sind keine signifikant divergenten Ansprechraten beschrieben²⁵². Orales 5-ASA ist nicht effektiver als orales Sulfasalazin, ist aber mit weniger Nebenwirkungen behaftet²⁵³. Ein signifikanter Wirkungsunterschied der einzelnen 5-ASA Präparationen scheint nicht zu bestehen^{253, 254}. Die optimale tägliche Dosierung ist vermutlich von der Wahl des Präparates abhängig, auf eine ausreichend hohe Dosierung (≥ 3 g/d) sollte geachtet werden²⁵³. Die rektale Gabe von Beclomethasondipropionat scheint der lokalen Applikation von 5-ASA bei der Linksseitencolitis gleichwertig zu sein, was durch eine Metaanalyse bestätigt werden konnte²⁵⁵. Ebenso war die rektale Gabe von 2 g Budesonid Schaum erfolgreich in der Remissioninduktion²⁴⁵. Ein wichtiger Aspekt ist die Therapieadhärenz insbesondere der 5-ASA Präparationen, da ein signifikanter Anteil fehlender Therapieeffekte auf eine mangelnde Einnahme zurückzuführen ist²⁵⁶. Unterschiedliche Dosierungsoptionen und Galenik (einmal tägliche Gabe; Tabletten bzw. Pellets) sollten bei der Verordnung berücksichtigt werden; die einmal hochdosierte tägliche

Gabe ist der mehrfachen täglichen Einnahme nicht unterlegen^{257, 258}. Die Bedeutung lokaler Therapien sollten mit dem Patienten erörtert werden.

Empfehlung 3.10

Eine systemische Steroidtherapie (0,5-1 mg/kg KG/d Prednisolonäquivalent) soll begonnen werden, wenn die Symptome der CU nicht auf die unter 3.5.-3.9. genannte Therapie ansprechen.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Budesonid MMX 9 mg/d sollte bei leichter bis mäßig aktiver linksseitiger CU bei unzureichendem Ansprechen oder einer Unverträglichkeit von 5-Aminosalizylaten freisetzenden Präparaten eingesetzt werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Die Notwendigkeit einer oralen Steroidtherapie bei gering bis mäßiggradig aktiver Colitis ulcerosa ist abhängig vom klinischen Ansprechen und der Toleranz einer 5-ASA Therapie, ebenso von dem Patientenwunsch, wie auch von der Einschätzung des Arztes; eine klare Grenzlinie existiert nicht. In einer Studie war die mediane Zeit bis zum Sistieren der rektalen Blutungen 9 Tage bei 4.8 g 5-ASA/d, wobei eine anhaltende Remission erst nach 37-45 d auftrat²⁵⁹. Daher sollte eine Steroidtherapie bei Verschlechterung der klinischen Symptomatik unter Therapie oder bei Persistieren der Blutungen über mehr als 14 d erfolgen.

Orales Budesonid ohne MMX Galenik ist in der Therapie der Colitis ulcerosa nicht wirksam²⁶⁰, wohingegen Budesonid MMX sich in Studien als wirksam gezeigt hat. In der Core I Studie zeigte Budesonid MMX keinen Unterschied in der Effektivität zu 2.4 g Asacol²⁶¹. In der Core II Studie war 9 mg Budesonid der Gabe von Placebo signifikant überlegen²⁶². In einer gepoolten Analyse der Core I und Core II Studie konnte gezeigt werden, dass v.a. Patienten mit einer milden und moderat aktiven Erkrankung von der Gabe von 9 mg Budesonid MMX profitieren, ebenso wie Patienten mit Linksseitencolitis²⁶³. Die zusätzliche Gabe von Budesonid MMX bei inadäquatem Ansprechen von 5-ASA war in einer weiteren Studie wirksam, so dass die zusätzliche Gabe in entsprechender Situation erfolgen kann; ein direkter Vergleich zu konventionellen Steroiden liegt nicht vor²⁶⁴. Das Sicherheitsprofil von Budesonid MMX hat sich in den Zulassungsstudien

als günstig erwiesen mit Langzeitsicherheitsdaten, die mit den Placebogruppen vergleichbar waren.

Ausgedehnter Befall

Empfehlung 3.11

Bei ausgedehntem Befall soll eine leicht bis mäßig schwere CU zunächst mit einem oralen Mesalazin freisetzenden Präparat in einer Dosierung ≥ 3 g/d in Kombination mit Mesalazineinläufen oder -schäumen behandelt werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Empfehlung 3.12

Eine systemische Steroidtherapie (0,5-1 mg/kg KG/d Prednisolonäquivalent) soll begonnen werden, wenn die Symptome der CU nicht auf die unter 3.5-3.9 und 3.11 genannten Therapien ansprechen oder bereits bei Diagnosestellung eine schwere Form der Colitis vorliegt.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Hintergrund

Die Therapieprinzipien bei ausgedehnter, gering bis mäßiggradig aktiven Colitis ulcerosa entsprechen im Wesentlichen denen der Linksseitencolitis; die meisten Studien beinhalten beide Befallsmuster.

Die bessere Wirksamkeit der Kombination von oralem 5-ASA mit einer lokalen Therapie im Gegensatz zu einer oralen Monotherapie konnte in einer randomisierten Studie nachgewiesen werden¹. Wie bei der Linksseitencolitis ist Sulfasalazin ebenso wirksam, jedoch mit mehr Nebenwirkungen assoziiert²⁵³. Die einmal tägliche Gabe ist unabhängig von der Formulation genauso wirksam^{254, 258}. Auf eine ausreichende Dosierung sollte geachtet werden (≥ 3 g)²⁵³.

Bei unzureichendem Ansprechen einer 5-ASA Erhaltungstherapie sollte eine Steroidtherapie eingeleitet werden; eine eindeutige Indikationsstellung in Hinblick auf Ausprägung, Ausdehnung oder zeitliches Ansprechen besteht nicht. Unter bereits laufender Immunsuppression ist eine differenzierte Adaptation in Abhängigkeit von der

Medikamentenhistorie notwendig. Die zusätzliche Gabe von 9 mg Budesonid-MMX war bei ausgedehntem Befall im Gegensatz zur Linksseitencolitis in zwei Studien der Placebogabe nicht überlegen²⁶³.

Remissionserhaltung bei primär unkomplizierter Colitis ulcerosa

Empfehlung 3.13

5-Aminosalizylate sollen primär als remissionserhaltende Therapie eingesetzt werden, wenn ein Ansprechen auf Aminosalizylate oder Steroide besteht.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Hintergrund

Die Evidenz für den Einsatz von 5-Aminosalicylaten zum Remissionserhalt bei Colitis ulcerosa ist gut. Gemäß einer aktuellen Meta-Analyse mit Auswertung von 42 Studien und insgesamt 8928 Patienten ist orales 5-ASA Placebo im Remissionserhalt nach klinischen und endoskopischen Kriterien signifikant überlegen²⁵³. Für die rektale Anwendung von 5-ASA erbrachte eine weitere Meta-Analyse vergleichbare Ergebnisse, nach 12 Monaten war die Remissionsrate gegenüber Placebo signifikant höher²⁶⁵. Insbesondere bei der distalen Colitis ulcerosa erweisen sich rektale 5-Aminosalicylate als effektiv, allerdings ist die Adhärenz bei rektaler Therapie sehr variabel²⁶⁶.

Bisher gibt es keinen wissenschaftlichen Beleg für eine bessere Therapie als Aminosalicylate zum Remissionserhalt nach Ansprechen auf Steroide oder 5-Aminosalicylate²⁶⁷. Studien, die Aminosalicylate gegen Thiopurine oder Biologika im Remissionserhalt getestet haben, fehlen. Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils empfehlen wir daher den primären Einsatz von Aminosalicylaten in oben genannter Situation.

Obwohl mittlerweile in drei kontrollierten Studien als effizient belegt, findet der primäre Einsatz von *E. coli* Nissle aufgrund der im Vergleich zu 5-ASA weniger umfangreichen Studienlage keine einheitliche Bewertung. In einer Metaanalyse über 4 randomisierte, kontrollierte und verblindete Studien zeigte sich kein Unterschied in der Remissionserhaltung zwischen Mesalazin und *E. coli* Nissle²⁶⁸. Auf Grund der deutlich weniger umfangreichen

Studienlage im Vergleich zu 5-ASA werden weitere Studien gefordert, um die Stellung von *E. coli* Nissle im Therapiealgorithmus besser zu definieren²⁶⁹.

Empfehlung 3.14

Der Weg der Applikation von 5-Aminosalizylaten soll sich nach dem Befallsmuster der Erkrankung richten. Die Proktitis und die linksseitige Colitis sollten primär rektal therapiert werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Hintergrund

Die orale Anwendung wurde für alle Präparate untersucht, die rektale Anwendung nur in eingeschränkter Weise und in den verschiedenen Formulierungen (Suppositorien, Rektalschaum, Klysma) nur für 5-ASA. Bei der distalen CU ist die rektale Applikation Placebo^{236, 265} und insbesondere gegenüber topischen Steroiden überlegen²⁴². Die Kombination aus oraler und rektaler Therapie ist der oralen Monotherapie überlegen^{270, 271}. In dieser Kombination kann die topische Therapie durchaus intermittierend angewandt werden²⁷². Eine Alternative zur rektalen Applikation bei distaler Colitis und geringer Therapie-Adhärenz können 5-Aminosalicylatformulierungen der neueren Generation (bspw. Multi-Matrix Formulierungen, Granula) mit gutem Freisetzungsprofil im linksseitigen Colon sein, sie sind den Aminosalicylaten älterer Generation mit ilealer Freisetzung in diesem Fall überlegen^{247, 273, 274}.

Empfehlung 3.15

Eine Kombination von oralen und rektalen 5-Aminosalizylaten soll als Zweitlinien-Erhaltungstherapie verwendet werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Hintergrund

In zwei kontrollierten Studien konnte eine Überlegenheit der Kombinationstherapie (orales und rektales 5-ASA) gegenüber einer alleinigen oralen 5-Aminosalicylat-Therapie hinsichtlich des Remissionserhaltes dokumentiert werden^{270, 271}. Kommt es unter einer oralen oder rektalen 5-ASA Monotherapie zu einem Schub, der mittels oral-rektaler Kombinationstherapie

erfolgreich behandelt wird, soll nachfolgend die Kombinationstherapie zur Remissionserhaltung fortgeführt werden. In beiden oben genannten Studien wurde die rektale Therapie jedoch lediglich zweimal wöchentlich mit einer Wochendosis von 8 g²⁷⁰ bzw. 2 g²⁷¹ gegeben, somit unterscheiden sich die Dosierungen und Applikationsintervalle von den aktuell zur Remissionsinduktion empfohlenen Dosierungen.

Empfehlung 3.16

Zur Remissionserhaltung sollen Dosierungen der 5-Aminosalizylate verwendet werden, für die klinische Wirksamkeit nachgewiesen wurde (siehe Tabelle 8).

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Es soll bevorzugt eine tägliche Einmalgabe verabreicht werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Angesichts des Nebenwirkungsprofils bei vergleichbarer Effizienz sollte Mesalazin der Vorzug gegenüber Sulfasalazine gegeben werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Für den Remissionserhalt mit 5-Aminosalicylaten konnte bisher keine klare Dosis-Wirkungsbeziehung herausgearbeitet werden. In einer aktuellen Metaanalyse war die tägliche Einnahme von 1,2 g 5-ASA statistisch nicht schlechter im Remissionserhalt nach 12 Monaten als eine Tagesdosis von 2,4 g²⁵³. Allerdings fiel auf, dass Patienten mit der höheren Tagesdosis von 2,4 g deutlich länger in Remission blieben (median 175 Tage) als Patienten mit einer Tagesdosis von 1,2 g (median 129 Tage), noch deutlicher wurde dies in der Subgruppenanalyse von Patienten mit ausgedehntem Befall (2,4 g/Tag: mediane Remission 143 Tage vs 47 Tage bei 1,2 g). Dieser Unterschied war nach 12 Monaten jedoch nicht mehr signifikant. In einer Meta-Analyse aus 2011 erwies sich eine Tagesdosis 5-ASA ≥ 2 g einer Tagesdosis von < 2 g im Remissionserhalt überlegen, allerdings wurden hier Studien mit unterschiedlichen 5-ASA Präparaten ausgewertet (Mesalazin, Olsalazin, Sulfasalazin und Balsalazid)²³². Auch in einer Cochrane Analyse aus 2016 zeichnete sich für eine 5-ASA Dosis ≥ 2 g/Tag ein Trend zum besseren Remissionserhalt ab²⁵³. Zusammengefasst sollte die 5-ASA Dosis zum Remissionserhalt ≥ 2 g/Tag betragen. Unklar ist jedoch weiterhin, ob Patienten, die zur

Remissionsinduktion eine höhere Dosis benötigten bzw. häufigere Schübe in der Vergangenheit hatten, auch in der Remissionserhaltung höhere 5-ASA Dosen benötigen. Hingegen scheinen höhere 5-ASA-Dosierungen nicht mit vermehrten Nebenwirkungen einherzugehen²⁷⁵.

Eine einmal tägliche Einnahme von 5-ASA Präparaten erwies sich in mehreren Studien der aufgeteilten Dosis als ebenbürtig hinsichtlich des Remissionserhaltes^{258, 274, 276-279} und sollte daher im Hinblick auf die Adhärenz bevorzugt werden. Bezüglich der rektalen Applikation von 5-ASA existieren keine Daten, die eine Dosis-Wirkungsbeziehung nahelegen. Die meisten Studien, in denen 5-ASA rektal (Suppositorien, Schäume) als Monotherapie bei Erwachsenen verabreicht wurde, setzten Dosierungen von 1 g/Tag ein²⁸⁰⁻²⁸² und konnten eine Überlegenheit gegenüber Placebo zeigen. Im Falle einer oral-rektalen 5-ASA Kombinationstherapie wurde eine Wirksamkeit von rektalem 5-ASA für die zweimal wöchentliche Gabe von jeweils 4 g²⁷⁰ bzw. jeweils 1 g²⁷¹ gezeigt.

Sulfasalazin erwies sich in einer Cochrane Analyse im Vergleich zu anderen 5-ASA Präparaten im Remissionserhalt als überlegen²⁵³, wobei der Unterschied gering war (Odds ratio 1.1; 95% CI 1.03-1.27). Zudem lag kein signifikanter Unterschied im Nebenwirkungsprofil zwischen Sulfasalazin und den anderen 5-ASA Präparaten vor, was im Kontrast zur klinischen Routine steht. Da in den meisten Studien Patienten mit bestehender Sulfasalazin-Therapie eingeschlossen wurden, ist jedoch nicht auszuschließen, dass ein Selektionsbias vorlag.

Tabelle 8: Aminosalicylat-Dosierungen mit nachgewiesener Wirkung im Remissionserhalt

Applikation	Dosis	Kommentar
<i>Orale Monotherapie</i>	5-ASA ≥ 2 g/Tag ²³²	Kein klarer Dosis-Wirkungseffekt in mehreren Studien nachweisbar; bevorzugt als Einmalgabe ^{258, 274, 276, 277, 279, 283}
<i>Rektale Monotherapie</i>	5-ASA Dosis ≥ 1 g/Tag ²⁸⁰⁻²⁸²	Keine Studien zu Dosis-Wirkungseffekt
<i>Oral-rektale Kombinationstherapie</i>	Intermitt. rektale 5-ASA Gabe 1-4 g jeweils 2x/Woche; orales 5-ASA täglich 1,6-3 g/Tag ²⁸⁴	

Empfehlung 3.17

Eine remissionserhaltende Therapie mit 5-Aminosalizylaten sollte bei Effektivität mindestens 2 Jahre durchgeführt werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, Starker Konsens

Hintergrund

Zur Frage, ob und wann eine remissionserhaltende Dauertherapie einer nur beobachtenden Haltung überlegen ist, gibt es nur einzelne wissenschaftliche Daten. Eine kontrollierte Studie an 112 Patienten zeigte, dass bei Patienten mit einer Remissionsdauer von ein bis zwei Jahren eine Fortführung der 5-Aminosalicylattherapie über 12 Monate das Auftreten von Rezidiven im Vergleich zu Placebo vermindern kann²⁸⁵. Bestand die Remission schon länger als 2 Jahre, profitierten die Patienten nicht von einer weiteren 12-monatigen 5-ASA Therapie. Aus methodischen und statistischen Gründen (notwendige Gruppengrößen für volle statistische Aussagekraft) kann man die Ergebnisse dieser Untersuchung jedoch nicht als definitive Aussage zum Stellenwert einer remissionserhaltenden 5-ASA-Therapie bei Patienten mit über 2-jähriger Remission werten, zudem wurde mit 1,2 g 5-ASA eine Tagesdosis verwendet, die nicht der aktuellen Empfehlung entspricht.

In seltenen Fällen kann es unter 5-ASA zu Nephrotoxizität kommen. Eine Nachfrage bei 118 englischen und 45 internationalen CED-Zentren erbrachte 151 gesicherte Fälle mit einer Nierenschädigung, die im Mittel nach 3 Jahren Therapie auftrat. Es wurde eine genetische Disposition identifiziert²⁸⁶. Eine evidenzbasierte Empfehlung zu Zeitpunkt bzw. nachfolgenden Intervallen der Überprüfung der Nierenwerte unter Langzeittherapie existiert nicht, diese kann alle 6 bis 12 Monate erfolgen²⁸⁷.

Besonders zu beachten ist die schlechte Therapieadhärenz mit etwa 50% bei einer Langzeittherapie²⁸⁸.

Empfehlung 3.18

Eine Langzeittherapie mit 5-ASA sollte den CU-Patienten unter dem Aspekt der Karzinomprävention angeboten werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, Konsens

Hintergrund

In mehreren Kohorten- sowie Fallkontrollstudien konnte gezeigt werden, dass sowohl Sulfasalazin als auch 5-ASA mit einem verminderten kolorektalen Karzinomrisiko bei Patienten mit einer Colitis ulcerosa verbunden sind^{181, 289}. Eine Analyse der Risikofaktoren für ein KRK bei CU von Velayos¹⁸¹ zeigte eine Effektivität für 5-ASA in der Chemoprävention im Hinblick auf die Entwicklung von kolorektalen Karzinomen, wobei diese Reduktion auch statistisch signifikant war. Der Effekt von 5-ASA zur Chemoprävention bei Colitis ulcerosa ist nicht nur begrenzt auf *high risk* Patienten^{158, 192, 290}, so dass die Empfehlung zu einer langjährigen Chemoprävention für alle Patienten außer mit einer isolierten Proktitis gilt^{101, 158, 178, 190, 192, 290-298}.

Immunsuppressiva, wie Azathioprin, können theoretisch durch die Unterdrückung der Schleimhautentzündung auch karzinompräventiv wirken. Das gleiche gilt hierbei auch für MTX und anti-TNF. Die Datenlage hierzu ist aber nicht eindeutig^{178, 181, 190, 229, 291, 299-302}, auch wenn eine Observationskohortenstudie der CESAME-Gruppe zeigte, dass Patienten mit einer langen Azathioprin-Therapie eher ein geringeres Risiko für ein kolorektales Karzinom hatten³⁰³. Zusammenfassend ergibt sich keine ausreichend sichere Evidenz zur Empfehlung der Thiopurine zur Chemoprävention bei Colitis ulcerosa-Patienten.

Empfehlung 3.19

Bei erneuten Schüben soll die remissionserhaltende Therapie eskaliert werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Empfehlung 3.20

Möglichkeiten zur stufenweisen remissionserhaltenden Therapieeskalation sind eine Dosisescalation einer oralen/rektalen Kombinationstherapie mit Aminosalizylaten (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A), eine anti-TNF-Therapie (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A), eine Therapie mit Vedolizumab (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A) oder eine Therapie mit Thiopurinen (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B).

Starker Konsens

Hintergrund

Kommt es unter einer remissionserhaltenden Therapie zu einem erneuten Schub, sollen die Möglichkeiten zur Therapieeskalation überprüft werden. Obwohl die Anzahl verfügbarer medikamentöser Therapien bei Colitis ulcerosa gestiegen ist und die Möglichkeit der Kombinationstherapie für gewisse Präparate vorliegt, ist die Zahl der effektiven Therapien weiterhin limitiert, sodass die verfügbaren Therapien in einer optimalen Dosierung und optimalen Dosierungsintervallen angewendet werden sollten. Neben einer Dosisescalation einer bestehenden Therapie mit Aminosalicylaten, stellen Therapien mit Thiopurinen, TNF-Antikörpern und Vedolizumab inkl. Dosis-/Intervallanpassungen weitere Möglichkeiten der Eskalation dar. Bei der Wahl der jeweiligen Eskalationsstrategie sollten die bisherigen Therapien, eventuelle Unverträglichkeiten und Komorbiditäten berücksichtigt werden. Es gibt jedoch weder Vergleichsstudien zwischen einer Immunsuppression und einer definierten (optimierten) Basistherapie, noch zwischen den einzelnen Substanzgruppen und es fehlen formale Eskalationsstudien. Mangels direkter Vergleichsstudien ist die wirksamste Therapiestrategie nicht klar. Bezüglich ausführlicher Informationen zum Einsatz von Thiopurinen, TNF-Antikörpern und Vedolizumab sei auf das Kapitel Remissionserhalt bei kompliziertem Verlauf der Colitis ulcerosa (Empfehlungen 3.33-3.34) verwiesen.

Empfehlung 3.21

Kortikosteroide sollen zur Remissionserhaltung nicht eingesetzt werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Hintergrund

Für die Wirksamkeit einer Remissionserhaltungstherapie durch Kortikosteroide gibt es sowohl in der lokalen Anwendung³⁰⁴ als auch in der systemischen Applikation keine Evidenz³⁰⁵. Aufgrund des hormonellen Charakters der Steroide treten in der Langzeittherapie regelmäßig schwere unerwünschte Wirkungen wie Osteoporose und Katarakt auf. Daneben besteht unter Kortikosteroiden in der Monotherapie, besonders aber in der Kombinationstherapie, das Risiko schwerer infektiöser Komplikationen³⁰⁶.

Komplizierte Verlaufsformen der Colitis ulcerosa/Schwere Colitis ulcerosa

Empfehlung 3.22

Patienten mit einem schweren akuten Schub einer Colitis ulcerosa sollten stationär behandelt werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Die Behandlung sollte in enger Zusammenarbeit in einem interdisziplinären Team inkl. eines erfahrenen Abdominalchirurgen erfolgen.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Eine mehr oder weniger einfach anwendbare und im klinischen Alltag bewährte Definition der schweren Colitis ulcerosa kann anhand der Kriterien von Truelove und Witts erfolgen^{83, 307}.

Diese Kriterien beinhalten:

- schwere Diarrhöen mit 6 oder mehr makroskopisch blutigen Stühlen pro Tag,
- Fieber (mit einer mittleren Abendtemperatur von über 37,5° Celsius oder einer Temperatur > 37,8° Celsius an wenigstens 2 von 4 Tagen,
- Tachykardie mit einem Puls > 90 /min, Anämie mit einem Hb-Wert < 75 % der Norm und
- eine BSG > 30 mm/h.

Diese Parameter bilden im Prinzip eine systemische Krankheitsaktivität ab, die sich in der Regel auch direkt aus dem klinischen Bild ergibt. Es handelt sich hier um schwer kranke Patienten. Die Anwendung von Score-Systemen spielt hier im klinischen Alltag eher eine bestätigende Rolle und ist nicht zwingend geboten. Allerdings ist grundsätzlich auf Zeichen einer systemischen Krankheitsmanifestation zu achten. Bei Kindern sollte der PUCAI zur Anwendung kommen⁸⁵. In den PUCAI fließen ein: Bauchschmerzen, rektaler Blutabgang, Stuhlkonsistenz, Stuhlfrequenz, nächtlicher Stuhlgang und die Aktivitätsbeeinträchtigung (Summenbildung mit einem Wert zwischen 0-85). Ein PUCAI von > 65 Punkten zeigt einen schweren Colitisschub an.

Entscheidend ist, bei den Patienten frühzeitig die richtige Diagnose zu stellen und intestinale Infektionen auszuschließen³⁰⁸. Die schwere Colitis ulcerosa stellt nach wie vor ein

bedrohliches Krankheitsbild dar, obwohl die Mortalitätsrate in spezialisierten Zentren < 1% liegt⁸⁴. Daher ist die stationäre Behandlung dieser Patienten erforderlich. Eine Metaanalyse, die das Ansprechen der schweren Colitis ulcerosa auf Kortikosteroide untersuchte, zeigte eine mittlere Proktokolektomierate von 27% und eine Mortalitätsrate von 1%³⁰⁹. Dies trifft insbesondere für Patienten mit einem Lebensalter > 60 Jahre zu, da hier gezeigt werden konnte, dass die Mortalität in dieser Situation erhöht ist³¹⁰.

Konventionelle Therapie

Empfehlung 3.23

Ein schwer verlaufender Schub einer Colitis ulcerosa soll mit einer systemischen Steroidtherapie (z.B. 1 mg/kg KG Prednisolonäquivalent pro Tag) behandelt werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Empfehlung 3.24

Patienten mit einem schweren akuten Schub sollten eine Thromboseprophylaxe erhalten.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Empfehlung 3.25

Zur Beurteilung des Ansprechens der systemischen Steroidtherapie sollten das klinische Bild und objektivierbare Parameter herangezogen werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Steroide stellen in dieser Situation seit Mitte des letzten Jahrhunderts die Standardtherapie dar^{83, 311-315}. Basierend auf mehreren Studien wird eine Dosis von 1 mg Prednisolon /kg KG/Tag empfohlen, höhere Dosierungen bringen keinen zusätzlichen Nutzen³¹⁶. Eine Therapiedauer unter drei Wochen ist mit einer erhöhten Rückfallquote assoziiert, weiter gelten Dosierungen unter 15 mg Prednisolon/Tag als ineffektiv³¹¹. Grundsätzlich kann sowohl eine orale als auch eine intravenöse Gabe erfolgen, bei erheblicher Motilitätsstörung sollte die intravenöse Gabe bevorzugt werden. Zu den objektiven Parametern, die bezüglich des Ansprechens auf eine

Therapie mit Steroiden herangezogen werden sollten, gehören u.a. die Stuhlfrequenz, Blutbeimengungen im Stuhl, Hb-Wert, Ultraschallbefund, Endoskopiebefund, CRP, Blutbild und fäkale Neutrophilenmarker.

Bei Kontraindikationen zur Steroidtherapie oder Intoleranz kommen Infliximab, Ciclosporin A oder Tacrolimus infrage. Da die Mehrheit der Studien zu diesen Substanzen in der steroidrefraktären Situation durchgeführt wurden, soll auf die Daten in diesem Abschnitt eingegangen werden.

Es ist entscheidend, dass bei einem Nichtansprechen frühzeitig (nach etwa drei Tagen) eine Therapieeskalation bzw. ein Wechsel der Therapiestrategie erwogen wird. Dies ist von Bedeutung, da gezeigt werden konnte, dass Patienten, die mit einer nicht effektiven Medikation inklusive Steroiden behandelt wurden, nicht nur eine erhöhte Morbidität aufwiesen, sondern auch verzögert operiert wurden³¹⁷⁻³²⁰.

Die hier notwendige Therapie geht über die pharmakologische Therapie weit hinaus und kann nur unter stationären Bedingungen gewährleistet werden, da neben der medikamentösen Therapie bei diesen Patienten vorab generelle und spezifische Maßnahmen erforderlich sein können. Hierzu gehören engmaschige Laborwertkontrollen, mikrobiologische Untersuchungen (Reiseanamnese erheben), physio- und ggf. psychotherapeutische Betreuung und Bluttransfusionen³²¹. Darüber hinaus gehören dazu:

- 1) Parenteraler Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich. Insbesondere eine Hypokaliämie sowie eine Hypomagnesiämie sollten vermieden werden, da beide Zustände eine intestinale Hypomotilität und damit ein toxisches Megakolon begünstigen³²².
- 2) Alle motilitätshemmenden sowie sonstige potentiell Mukosa schädigende Medikamente sollten abgesetzt werden, da sie ebenfalls ein toxisches Megakolon begünstigen^{6, 323-325}.
- 3) eine Sigmoidoskopie, um die Diagnose zu bestätigen und gleichzeitig Biopsien abzunehmen, die eine intestinale CMV-Reaktivierung ausschließen lassen (zusammen mit der systemischen CMV-Viruslast). Dies spielt insbesondere in der steroidrefraktären Situation eine Rolle, die CMV-Replikation sollte in dieser Situation behandelt werden³²⁶⁻³³¹.
- 4) Ausschluss einer Infektion mit *Clostridium difficile*, die gehäuft bei Patienten mit einer schweren Colitis ulcerosa auftritt und mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität assoziiert ist^{52, 310, 332-337}. Wenn ein positiver *Clostridium difficile* Nachweis erfolgt, sollte entsprechend der DGVS-Leitlinie behandelt werden (s. Kapitel 4)³³⁸. Ob die

immunsuppressive Therapie in dieser Situation gestoppt werden soll ist nicht klar, die Daten hierzu sind kontrovers^{339, 340}.

5) eine Thromboseprophylaxe mit einem niedermolekularen Heparin, da das Thromboserisiko bei einem akuten Schub unabhängig von anderen Risikofaktoren deutlich erhöht ist^{337, 341-344}.

6) eine Ernährungstherapie bei Patienten mit einer Malnutrition. Diese sollte vorzugsweise enteral durchgeführt werden, da diese mit weniger Komplikationen (9 versus 35%) assoziiert ist³⁴⁵ und die parenterale nicht mit einem besseren Endergebnis assoziiert ist³⁴⁶.

Bei Kindern liegt das Risiko, wegen eines schweren Colitisschubs stationär aufgenommen zu werden, bei 30-40 % bis zum 16. Lebensjahr und damit höher als bei Erwachsenen. Bei Kindern und Jugendlichen sollte Methylprednisolon einmal täglich in einer Dosis von 1-2 mg/kg/d i.v., maximal 40-60 mg/d gegeben werden³⁰⁹. Etwa 30-40 % der pädiatrischen Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa sprechen nicht auf die initiale Therapie an und benötigen eine Therapieeskalation mit Infliximab oder Cyclosporin. Bei einem PUCAI über 45 Punkten am Tag 3 der i.v. Steroidtherapie sollte eine weitere Diagnostik (Sigmoidoskopie mit Ausschluss einer CMV-Colitis) veranlasst und Vorbereitungen für eine erweiterte Therapie getroffen werden. Beträgt der PUCAI > 65 Punkte am Tag 5, empfiehlt sich, die Therapie zu erweitern, da ein Ansprechen wenig wahrscheinlich ist. Alternativ ist stets eine Kolektomie mit Eltern und Patient zu diskutieren. Für Kinder und Jugendliche wurden von der ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) und der ESPGHAN (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) eine separate Leitlinie zur Behandlung des schweren Schubes herausgegeben³⁴⁷.

Colitis ulcerosa refraktär auf systemische Steroidtherapie

Empfehlung 3.26

Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, welche unzureichend auf die Behandlung mit systemischen Steroiden ansprechen bzw. bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen vorliegen, sollten mit TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder mit Ciclosporin A (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B) oder Tacrolimus (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Im Falle von

Infliximab sollte vorzugsweise eine Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B). **Bei der Therapieentscheidung sollte eine Proktokolektomie mit in Erwägung gezogen werden** (Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad B).
Starker Konsens

Empfehlung 3.27

Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit fulminanter Krankheitsaktivität, welche refraktär auf die Behandlung mit intravenösen Steroiden sind, sollten mit Infliximab (vorzugsweise als Kombinationstherapie mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) **oder mit Ciclosporin A** (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B) **oder Tacrolimus** (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) **behandelt werden. Eine Proktokolektomie sollte mit in Erwägung gezogen werden** (Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad B).

Starker Konsens

Empfehlung 3.28

Tritt unter oben (3.26) genannter Therapie eine klinische Zustandsverschlechterung ein, sollte eine Proktokolektomie durchgeführt werden (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B). **Die Proktokolektomie kann ebenso indiziert sein, wenn nach 4-7 Tagen keine Verbesserung des klinischen Zustands eintritt.**

Starker Konsens

Hintergrund

Bei einer Colitis ulcerosa mit steroidrefraktärem Verlauf sollten infektiöse Ursachen wie *C. difficile* oder Cytomegalievirus ausgeschlossen werden (s. Kapitel 4). Eine intravenöse Steroidtherapie hat sich u.a. in einer retrospektiven Studie mit 110 Patienten als effektiver bei oral steroidrefraktärer, gesicherter Colitis ulcerosa gezeigt^{348, 349}. Allerdings zeigte fast die Hälfte der Patienten in dieser Studie später einen steroidabhängigen Krankheitsverlauf. Für die TNF-Antikörper wurde ein klarer Nutzen bei Patienten mit steroidabhängigem Krankheitsverlauf mit dem Erreichen einer steroidfreien Remission gezeigt, die zum Studienbeginn Steroide einnahmen (s. Kommentare zu Empfehlung 3.29)³⁵⁰⁻³⁵³. Bei den genannten Studien wurden auch Patienten mit steroidrefraktärem Krankheitsverlauf

eingeschlossen und es konnte eine Wirksamkeit an verschiedenen Endpunkten belegt werden. Obwohl der Anteil von Patienten mit Steroidtherapie und Grenzwerten für die Steroiddosis bei Studienbeginn jeweils erfasst wurde, sind möglicherweise die Steroiddosen vor Studienbeginn suboptimal gewesen und es ist nicht immer möglich, steroidrefraktäre von steroidabhängigen Patienten zu differenzieren und die Studiendaten getrennt für diese Gruppen zu analysieren. Verschiedene für die CU wirksame TNF-Antikörper können daher auch in der steroidrefraktären Situation eingesetzt werden. Bei der Wahl der TNF-Antikörper bei steroidrefraktären Verlaufsformen ist in der klinischen Situation letztlich die Aktivität der Erkrankung von entscheidender Bedeutung. Während bei den weniger aktiven Erkrankungsformen mit geringerem Remissionsdruck unterschiedliche TNF-Antikörper, einschließlich Infliximab, Adalimumab oder Golimumab, eingesetzt werden können, sind für die fulminante Manifestation nur Infliximab oder die Calcineurininhibitoren kontrolliert untersucht worden. Für die Differenzierung der Aktivität der Erkrankung gibt es keine einheitlichen Kriterien, so dass diese letztlich der individuellen klinischen Einschätzung unterliegt. Die letzten Jahre haben zahlreiche kontrollierte Studien für die fulminante steroidrefraktäre Situation geliefert, auf die weiter unten im Detail eingegangen werden soll. Die Schwierigkeit bleibt jedoch ein Ansprechen bzw. ein Nicht-Ansprechen auf eine Therapie zu beurteilen und rechtzeitig auch die Entscheidung für oder gegen ein operatives Vorgehen zu treffen. Im Folgenden soll die Bedeutung der Faktoren diskutiert werden, die uns bei der klinischen Beurteilung helfen sollen. Bei der **klinischen** Evaluation zeigte sich, dass bei einer Stuhlfrequenz von $> 12/\text{Tag}$ nach 2 Tagen Behandlung mit intravenösen Steroiden einer Proktokolektomie-Rate von 55% beobachtet wurde³⁵⁴. Die Oxford-Kriterien beurteilen den Tag drei, besteht hier eine Stuhlfrequenz von $> 8/\text{Tag}$ oder $3-8/\text{Tag}$ zusammen mit einem CRP $> 45 \text{ mg/l}$ erfolgt eine Proktokolektomie in 85% während dieses stationären Aufenthaltes³⁵⁵. Bei den **Laborparametern** konnte in einer prospektiven Arbeit mit 67 Patienten gezeigt werden, dass eine BSG $> 75 \text{ mm/h}$ oder eine Körpertemperatur $> 38^\circ\text{C}$ bei Aufnahme mit einem 5-9fach erhöhtem Risiko für eine Proktokolektomie assoziiert ist³⁵⁶. In der **Radiologie** sollte man sich auf die Daten beschränken, die in der Praxis heute noch relevant sind. Hierzu zählt die Kolondilatation $> 5,5 \text{ cm}$ gemessen bei einer Abdomenübersichtsaufnahme, die mit einer Proktokolektomie-Rate von 75% assoziiert wurde³⁵⁴. Damit übereinstimmend zeigt eine retrospektive Studie, dass der Nachweis eines Ileus mit einer Proktokolektomie-Rate von 74% assoziiert war³⁵⁷. Die Daten für die **endoskopische** Beurteilung als prädiktiver Marker für den

weiteren Verlauf beschränken sich auf kleine Fallserien^{71, 358}. Die ausgeprägtesten Läsionen sind bei der Colitis ulcerosa im distalen Kolon lokalisiert, womit eine Sigmoidoskopie zur Beurteilung ausreichend ist³⁵⁹. Im klinischen Alltag ist es entscheidend das Gesamtbild zu beurteilen. Retrospektive Daten zeigen, dass tiefe Ulzerationen, Steroidrefraktärität, Kolondilatation sowie Hypalbuminämie (< 30 g/dl) in hohem Maße (85%) mit der Notwendigkeit einer Proktokolektomie assoziiert sind³⁶⁰.

Nachfolgend werden die zur Verfügung stehenden medikamentösen Optionen erläutert.

Antibiotika. Es liegen zwei Arbeiten vor, die die Frage adressieren, ob eine begleitende Antibiotikatherapie erfolgen sollte. In einer Arbeit wurde die Antibiotika-Therapie bei 30 Patienten mit einer Colitis ulcerosa in einem *open-label* Design untersucht. Die Gabe von Amoxicillin, Tetracyclin und Metronidazol über zwei Wochen schien hier einen Effekt bei der steroidrefraktären Colitis ulcerosa zu haben³⁶¹. Im Gegensatz dazu zeigte eine frühere randomisierte plazebokontrollierte Studie an 39 Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa keinen Effekt mit Metronidazol und Tobramycin³⁶².

Ciclosporin. Es liegen mittlerweile mehrere Arbeiten vor, die die Wirksamkeit von Ciclosporin in dieser Situation belegen. Historisch war in einer ersten randomisierten und plazebokontrollierten Studie, die noch 4 mg/kg KG/Tag intravenös einsetzte eine schnelle Wirksamkeit von Ciclosporin A in der Behandlung der steroidrefraktären Colitis ulcerosa beschrieben worden³⁶³. Limitierend ist, dass nur 20 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, wobei 9 von 11 Patienten unter Ciclosporin ansprachen und keine der 9 Patienten in der Plazebogruppe ansprach³⁶³. Es folgte die randomisierte, doppelt verblindete Studie von d'Haens und Kollegen, die die Frage beantworten sollte, ob Ciclosporin A eine Alternative zur Kortikosteroidtherapie darstellen kann. Es wurden 30 Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa entweder mit 40 mg Methylprednisolon/Tag oder mit 4 mg/kg KG/Tag Ciclosporin A intravenös behandelt. Nach 8 Tagen konnte bei 8/15 Patienten der Methylprednisolongruppe und bei 9/14 Patienten der Ciclosporin-A-Gruppe ein Therapieansprechen verzeichnet werden³⁶⁴. Es folgte die Arbeit, die 4 mg/kg KG/Tag mit 2 mg/kg KG/Tag Ciclosporin verglich und keinen Unterschied in Bezug auf das Ansprechen an Tag 8 zeigen konnte³⁶⁵. Obwohl nicht alle Patienten beim Studieneinschluss einen steroidrefraktären Verlauf aufwiesen, hat sich die Dosierung 2 mg/kg KG Ciclosporin heute als Standard durchgesetzt. In der Studie wurden die Serumspiegel gemessen und die Ciclosporin-Konzentrationen ggf. angepasst. Die optimalen

therapeutischen Serumspiegel sind nicht bekannt, anzustreben sind Spiegel zwischen 250 und 400 ng/ml. Die Dosisanpassung erfolgt über Messungen der Talspiegel. Die beiden aktuellsten und größten Arbeiten unterstreichen diese Ergebnisse. Die Studie der französischen Studiengruppe randomisierte 115 Patienten mit steroidrefraktärer Colitis ulcerosa entweder in den Ciclosporinarm (2 mg/kg KG) oder in den Infliximabarm³⁶⁶. Ziel war es zu zeigen, dass Infliximab Ciclosporin nicht unterlegen ist, primärer Endpunkt war daher Therapieversagen an Tag sieben. Die Daten zeigen, dass Ciclosporin nicht wirksamer ist als Infliximab. Die CONSTRUCT-Studie hat bei 135 steroidrefraktären Patienten Ciclosporin (2 mg/kg KG) mit Infliximab verglichen und konnte ebenfalls für Infliximab keine Unterlegenheit nachweisen³⁶⁷. Die Proktokolektomierate in dieser Studie betrug 25% während des stationären Aufenthaltes, 30% innerhalb von drei Monaten und 45% innerhalb des ersten Jahres³⁶⁷. Diese aktuellen Daten sind in der Metaanalyse von 2005 nicht enthalten, womit die Schlussfolgerung dieser, dass Ciclosporin der Standardtherapie, also Steroiden, nicht überlegen ist, kaum zu halten ist³⁶⁸. Limitierend sind die mit Ciclosporin assoziierten Nebenwirkungen, die den Einsatz im klinischen Alltag einschränken.

Fasst man die Daten der verschiedenen kontrollierten und unkontrollierten Studien zusammen, so kann mit dem Einsatz von Ciclosporin zumindest kurzfristig die Proktokolektomie in 76-85% der Patienten verhindert werden^{363-365, 369, 370}. In zwei Arbeiten mit 76 und 142 Patienten, die Ciclosporin erhalten hatten, kam es über sieben Jahre in 58% und 88% zur Proktokolektomie^{371, 372}. Mehrere Arbeiten zeigen, dass der Übergang von Ciclosporin zu einer Thiopurintherapie signifikant das Risiko für eine spätere Proktokolektomie senkt³⁷⁰⁻³⁷³. Für andere Medikamente wie z.B. Vedolizumab liegen für diese Situation noch keine Daten vor.

Tacrolimus. Die Daten zu Tacrolimus beschränken sich auf wenige Arbeiten. Es liegt eine randomisierte plazebokontrollierte Studie vor, die zwei Serumkonzentrationen in der steroidrefraktären Situation verglichen hat (5-10 ng/ml und 10-15 ng/ml). Hier konnte eine dosisabhängige Wirksamkeit nachgewiesen werden, jedoch war die Studie nicht aussagekräftig, um signifikante Unterschiede bei schwerer Colitis ulcerosa zu detektieren. Die Nebenwirkungen traten insbesondere in der Hochdosisgruppe auf³⁷⁴. Die zweite Studie ist ebenfalls eine randomisierte plazebokontrollierte Studie über zwei Wochen, die zeigen konnte, dass orales Tacrolimus signifikant Plazebo bei der steroidrefraktären Colitis ulcerosa Patienten überlegen ist³⁷⁵. Zu diesem Ergebnis kommt auch eine Metaanalyse, die beide

Studien einschließt³⁷⁶. Wie die Langzeitprognose in Bezug auf die Operation ist, ist aufgrund der eingeschränkten Patientenzahlen nur schwierig zu beurteilen. Die Proktokolektomie-freien Raten nach 1, 3, 6 und 12 Monaten lagen bei 86%, 84%, 78% und 69%³⁷⁶. Nach 44 Monaten waren 57% der Patienten nicht proktokolektomiert. Verschiedene retrospektive Studien liegen vor³⁷⁷. In einer Meta-Analyse zeigten sich signifikant höhere klinische Ansprechraten unter Tacrolimus als unter Placebo (RR=4.61, 95%CI 2.09-10.17, p=0.00015). Der Anteil der Patienten ohne zwischenzeitlich erfolgte Proktokolektomie nach 1, 3, 6 und 12 Monaten war 86%, 84%, 78% und 69%³⁷⁶. In einer offenen Studie an 100 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU wurde die Therapie mit Tacrolimus mit einer anti-TNF-Therapie verglichen, es zeigten sich vergleichbare Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten³⁷⁸. Aus diesen Daten und der klinischen Praxis kann geschlossen werden, dass auch Tacrolimus als Therapiealternative zur konventionellen Steroidtherapie infrage kommt.

Infliximab. In zwei randomisierten, doppelt verblindeten, plazebokontrollierten Studien (ACT 1 und 2) konnte zunächst generell die Wirksamkeit von Infliximab in der Behandlung der Colitis ulcerosa nachgewiesen werden³⁵⁰. In der ACT-1-Studie wurden 364 Patienten mit mäßig aktiver Colitis ulcerosa, die zuvor nicht auf Kortikosteroide und/oder Immunmodulatoren angesprochen hatte, behandelt. 69% der Patienten, die eine Dosis von 5 mg/kg KG erhielten, zeigten in Woche 8 ein klinisches Ansprechen, in der Gruppe der Patienten, die 10 mg/kg KG erhielten, waren es 61% und in der Plazebogruppe 37%, die Remissionsraten lagen bei 38,8% (5 mg/kg KG Infliximab), 32% (10 mg/kg KG Infliximab) und 14,9% (Plazebo). Die Gabe von Infliximab kann dann in einer Dosierung von 5 mg/kg KG zu den Zeitpunkten Woche 0, 2 und 6 erfolgen. Eine Fortführung in 8 wöchentlichen Abständen als Erhaltungstherapie sollte sich, bei entsprechender Wirksamkeit, anschließen³⁵⁰.

Für die steroidrefraktäre Situation liegt zum einen die doppelblinde, randomisierte Pilotstudie von Järnerot und Kollegen vor, die 45 Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa eingeschlossen hat, die zuvor nicht auf die konventionelle Steroidtherapie angesprochen hatten³⁷⁹. Sieben Patienten der Infliximabgruppe und 14 Patienten der Plazebogruppe mussten sich innerhalb von 3 Monaten nach Randomisierung einer Proktokolektomie unterziehen (statistisch signifikanter Unterschied). Die Proktokolektomierate in diesem Kollektiv betrug nach drei Jahren 12/24 (50%) Patienten in der Infliximab-Gruppe sowie 16/21 in der Placebo-Gruppe³⁸⁰. In einer retrospektiven Multicenterstudie, mit 211 Patienten mit steroidrefraktärer Colitis, die Infliximab erhielten, betrug die Proktokolektomieraten nach 36%, 41% und 46% nach 1, 3

und 5 Jahren³⁸¹. Auf die französische Studie sowie die CONSTRUCT-Studie und damit die beiden größten kontrollierten Studie für diese Fragestellung wurde oben bereits eingegangen und gezeigt, dass Infliximab dem Ciclosporin nicht unterlegen ist^{366, 367}. Die Kolektomieraten für die mit Infliximab behandelten Patienten betragen in der CONSTRUCT-Studie 21% während des initialen Krankenhausaufenthaltes, 29% in 3 Monaten und 35% nach 12 Monaten³⁶⁷.

Welche Faktoren dienen uns als Prädiktoren? Bestehen bei Aufnahme eines steroidrefraktären Patienten eine deutliche CRP-Erhöhung, niedrige Serumalbuminspiegel, Seropositivität für perinukleäre anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper sowie schwere endoskopische Läsionen, dann ist die Wahrscheinlichkeit für ein kurzfristiges Rezidiv oder eine Proktokolektomie hoch^{382, 383}. Für eine Proktokolektomie-freie Remissionserhaltung spricht ein schnelles Ansprechen, mukosale Heilung und Infliximab-Serumspiegel > 2,5 µg/ml in Woche 14. Damit übereinstimmend sprechen niedrige Serumspiegel in Woche 6 (< 2,5 µg/ml) für ein primäres Nichtansprechen³⁸⁴. Warum sind die Serumspiegel in den Fällen der schweren Colitis ulcerosa niedrig? Es konnte gezeigt werden, dass hier Infliximab über den Stuhl verloren geht³⁸⁵. Auch wenn die Induktion in der CONSTRUCT-Studie mit einer Gabe in den Wochen 0, 2 und 6 den Standard darstellt, weist eine kleine retrospektive Studie daraufhin, dass vielleicht ein beschleunigtes Induktionsschema mit einer Reduktion der frühen Proktokolektomierate in 50 hospitalisierten Patienten assoziiert ist³⁸⁶. Zusätzlich hatten Thiopurin naive Patienten einen besseren Verlauf in Bezug auf Operation³⁸⁷.

Abwägung Infliximab versus Calcineurininhibitor

Die CYSIF-Studie randomisierte 111 Thiopurin-naive Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa (Lichtiger Score > 10) trotz erfolgter fünftägiger intravenöser Steroidtherapie³⁶⁶. Die Patienten erhielten entweder Ciclosporin (2 mg/kg KG für 8 Tage, Zielspiegel: 150-250 µg/ml; gefolgt von 4 mg/kg KG Ciclosporin oral) oder Infliximab (5 mg/kg KG in den Wochen 0, 2 und 6)³⁶⁶. Alle Patienten, die ein Ansprechen an Tag 8 zeigten, erhielten orales Azathioprin und begannen die Steroide zu reduzieren. Die Studie war angelegt um zu zeigen, dass unter Ciclosporin weniger Therapieversager auftreten. Etwa 85% der Patienten in beiden Gruppen zeigten jedoch an Tag 7 ein Therapieansprechen. Ein Therapieversagen an Tag 98 zeigte sich bei 60% in der Ciclosporin- und bei 54% in der Infliximab-Gruppe (nicht signifikant). Die Proktokolektomierate an Tag 98 betrug 18% in der Ciclosporin- und 21% in der

Infliximabgruppe (nicht signifikant). Ebenfalls zeigten sich keine Unterschiede bei den schweren Nebenwirkungen. Auch die oben bereits diskutierte CONSTRUCT-Studie, die als primäres Ziel hatte zu zeigen, dass Infliximab dem Ciclosporin nicht unterlegen ist, konnte keine signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Behandlungsarmen mit Hinblick auf Lebensqualität, Proktokolektomie, Mortalität oder das Auftreten schwerer Infektion zeigen³⁶⁷. Damit übereinstimmend zeigt eine Metaanalyse, die sechs retrospektive Arbeiten einschloss, vergleichbare Remissionsraten bei Patienten mit einer schweren, steroidrefraktären Colitis ulcerosa, die entweder Ciclosporin oder Infliximab erhielten³⁸⁸. Aus ökonomischer Sicht konnten die Zeit und die Kosten des stationären Aufenthaltes gesenkt werden, jedoch stiegen gleichzeitig die gesamten Behandlungskosten an³⁸⁹.

Damit kann die Frage, welche der beiden Substanzen eingesetzt werden sollte, nicht eindeutig beantwortet werden. Dies stellt eher eine individuelle Entscheidung dar. Bei Patienten mit einem niedrigen Cholesterin und Magnesium-Spiegel sollte Ciclosporin aufgrund des erhöhten Risikos neurologischer Komplikationen eher vermieden werden. Bei Ansprechen auf die Infliximab-Therapie ist der Übergang in die Erhaltungstherapie in der Praxis einfacher. Lange war das Argument lieber Ciclosporin einzusetzen, da, sollte es zur Operation kommen, mit weniger Komplikationen zu rechnen sei³⁹⁰. Die Daten beruhen jedoch auf einer kleinen Fallserie und die Daten für Infliximab erlauben derzeit keine eindeutige Aussage, womit hieraus keine sichere Schlussfolgerung gezogen werden kann. Viel entscheidender für das operative Risiko ist die langfristige Einnahme von Steroiden³⁹¹.

Die weitere Frage ist, wie medikamentös vorgegangen wird, wenn es nach Steroiden entweder mit Infliximab oder einem Calcineurininhibitor zu einem Therapieversagen kommen sollte. Ist es sinnvoll in dieser Situation die jeweils andere Option zu versuchen? Zunächst ist dies in jedem Fall eine Situation in der man die chirurgischen Optionen ausführlich besprechen und anbieten sollte. Es liegen keine kontrollierten Daten für diese Situation vor, sondern nur Fallserien, die nicht hilfreich sind³⁹². Eine Drittlinientherapie sollte daher, wenn überhaupt, spezialisierten Zentren vorbehalten sein. In diesem Fall sollte eine enge Abstimmung mit dem chirurgischen Partner erfolgen.

Komplikationen

Auf die im akuten Schub vermehrt auftretenden thromboembolischen Ereignisse wurde oben bereits eingegangen, eine prophylaktische Antikoagulation stellt hier den Standard dar^{341, 343}.

Die Perforation im akuten Schub, die spontan auftreten kann oder auch die Folge einer endoskopischen Untersuchung darstellt, ist mit einer Mortalität von bis zu 50% assoziiert³²³. Eine weitere Komplikation stellt die massive Blutung dar.

Von herausragender Bedeutung bei der Behandlung dieser schwer kranken Patienten ist es, nicht den Zeitpunkt zu versäumen, an dem die konventionelle/medikamentöse Therapie versagt und eine chirurgische Therapie (Proktokolektomie) notwendig wird. Mit der zunehmenden Anzahl an Therapiealternativen nimmt die Gefahr der Verzögerung der notwendigen chirurgischen Therapie tendenziell weiter zu. Aus diesem Dilemma ergibt sich, dass Gastroenterologen/Kindergastroenterologen und Chirurgen sehr eng miteinander kooperieren und ständig gemeinsam den Zustand der Patienten und das Ansprechen auf die Therapie beurteilen müssen. Eine intensive Überwachung der Patienten ist hierbei unerlässlich.

Sondersituation refraktäre Proktitis

Die refraktäre Proktitis stellt häufig eine klinische Herausforderung dar. Zunächst müssen die Differentialdiagnosen kritisch überprüft werden (HIV-, Chlamydien-Infektion, Reizdarmsyndrom, anatomische Besonderheit des Beckenbodens (Prolaps), Morbus Crohn, Karzinom). Im zweiten Schritt muss überprüft werden, ob der Patient die verordneten Medikamente auch einnimmt bzw. appliziert und eine verlangsamte Darmmotilität sollte ausgeschlossen werden³⁹³. Die Therapie erfolgt dann wie oben für die klassische refraktäre Situation dargestellt, auch wenn kaum Studien exklusiv die Proktitis im Fokus haben. Darüber hinaus liegen kleine Studien vor, die den Einsatz von lokalen Calcineurininhibitoren (als Einlauf) favorisieren^{377, 394-397}. Desweiteren liegen eine Reihe unkontrollierter Studien vor, die keine allgemeine Schlussfolgerung erlauben. Kritisch bleibt festzuhalten, dass bis zu 10% der Patienten die aufgrund einer therapierefraktären Colitis eine Koloproktomie erhalten, nur an einer distalen Colitis leiden.

Empfehlung 3.29

Nach Ansprechen auf eine Therapie mit Calcineurininhibitoren kann eine Therapie mit Azathioprin/Mercaptopurin (Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad 0) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad 0) eingeleitet werden. Bei Ansprechen auf eine Therapie

mit TNF-Antikörpern soll diese Therapie zur Remissionserhaltung fortgesetzt werden (Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A).

Konsens

Hintergrund

Aufgrund der hohen Kolektomierate bei Patienten, die wegen eines steroidrefraktären Verlaufs eine Therapie mit Cyclosporin oder Tacrolimus erhielten, empfiehlt sich selbst bei 5-ASA naiven Patienten die Durchführung einer remissionserhaltenden Therapie^{363, 370, 398, 399}. Da Calcineurininhibitoren aufgrund der Nebenwirkungsraten nach spätestens 6 Monaten abgesetzt werden sollten, sollten zur Remissionserhaltung andere Substanzen, wie beispielsweise Thiopurine eingesetzt werden. Retrospektive Analysen belegen, dass Thiopurine das Risiko einer Kolektomie nach Induktion mit Cyclosporin reduzieren^{372, 399}. Insbesondere bei thiopurinnaiven Patienten empfiehlt sich ein überlappender Therapiebeginn mit Thiopurinen sobald ein Ansprechen bzw. eine Remission mit einem Calcineurininhibitor erreicht wurde. Nach einer intravenösen Remissionsinduktion mit Cyclosporin kann eine überbrückende Therapie mit oralem CsA bis zur Erreichung des therapeutischen Effektes von Azathioprin durchgeführt werden.

Neuerdings wird bei Patienten, die einen azathioprinrefraktären Verlauf aufweisen, nach erfolgreicher Remissionsinduktion mit Calcineurininhibitoren auch eine Erhaltungstherapie mit Vedolizumab vorgeschlagen⁴⁰⁰. Die remissionserhaltende Therapie mit TNF-Antikörpern nach entsprechender Remissionsinduktion wird unter der Empfehlung 3.33 ausführlich diskutiert.

Colitis ulcerosa mit steroidabhängigem Verlauf

Empfehlung 3.30

Patienten mit einer steroidabhängigen Colitis ulcerosa sollten mit einem Thiopurin (Evidenzgrad 2) oder TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 1) (im Falle von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin (Evidenzgrad 2)) oder mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2,) behandelt werden.

Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Die Wirksamkeit von Thiopurinen, TNF-Antikörpern und Vedolizumab bei der steroidabhängigen Verlaufsform einer Colitis ulcerosa wurde in verschiedenen Studien untersucht. Eine generelle Priorisierung bezüglich der Wahl der geeigneten Therapie bei Steroidabhängigkeit kann aufgrund fehlender Vergleichsstudien nicht gegeben werden. Die Wahl des Therapeutikums ist u.a. abhängig von der Aktivität der Erkrankung, dem Alter und den Komorbiditäten des Patienten, dem potenziellen Nebenwirkungsprofil, dem klinischen Remissionsdrucks, den Kosten sowie dem Patientenwunsch. Bei steroidabhängiger Colitis ulcerosa ist Azathioprin signifikant wirksamer als 5-ASA zur Induktion einer klinischen und endoskopischen Remission. In einer open-Label-Studie wurden 72 Patienten zwischen einer Therapie mit Azathioprin 2 mg/kg/d und oralem 5-ASA 3.2 g/d ergänzend zu einer Steroidtherapie mit 40 mg/d Prednisolon randomisiert⁴⁰¹. 53% der Patienten unter Azathioprin erreichten eine steroidfreie klinische und endoskopische Remission nach 6 Monaten, verglichen mit 21% der mit 5-ASA behandelten Patienten. In einer Open-Label Kohortenstudie mit 42 Patienten unter Azathioprintherapie ergaben sich steroidfreie Remissionsraten von 55%, 52% und 45% nach 12, 23 und 36 Monaten⁴⁰². Aus diesen Studien lässt sich eine effektive Wirkung von Thiopurinen bei Patienten mit steroidabhängiger Colitis ulcerosa ableiten.

Steroidfreie Remission war ein sekundärer Endpunkt der großen klinischen anti-TNF-Studien. Eine klare Differenzierung zwischen steroidabhängigem und steroidrefraktärem Verlauf wurde in keiner dieser Studien durchgeführt. Es liegen lediglich Daten dazu vor, wie hoch der Anteil der Patienten war, die unter dieser Therapie Steroide erhielten. Bezüglich Infliximab untersuchten die ACT-1 und die ACT-2 Studien 364 Patienten mit endoskopisch gesicherter

Colitis ulcerosa, bei denen trotz Therapie mit Kortikosteroiden und/oder Thiopurinen (ACT-1) und Kortikosteroiden und/oder Thiopurinen und/oder 5-ASA (ACT-2) eine mittelschwere bis schwere Krankheitsaktivität vorlag. Alle Patienten waren anti-TNF-naiv und wurden zwischen Placebo und Infliximab randomisiert. 56% der Patienten nahmen bei Studieneinschluss Kortikosteroide, 38% mit einer Äquivalenzdosis von mindestens 20 mg/d Prednisolon. Von den Patienten, welche zur Baseline Steroide einnahmen, erreichten unter Infliximab 21.5% eine steroidfreie Remission zur Woche 30, unter Placebo 7,2% ($p=0,007$)³⁵⁰.

Die ULTRA 2 Studie untersuchte die Wirkung von Adalimumab bei 494 Patienten mit endoskopisch gesicherter Colitis ulcerosa mit mittelstarker bis starker Krankheitsaktivität trotz Therapie mit Kortikosteroiden und/oder Thiopurinen. Die Patienten wurden zwischen Placebo und einer Therapie mit 160 mg Adalimumab an Woche 0, 80 mg an Woche 2 und dann 40 mg zweiwöchentlich randomisiert³⁵¹. 59% der Patienten nahmen zur Baseline Steroide, 40% waren im Vorfeld TNF-Versager, 31% der Patienten waren zur Woche 16 steroidfrei, aber nur 16% unter Placebo ($p < 0,05$). Zur Woche 52 waren unter Adalimumab 13,3% der Patienten, die unter Steroiden in die Studie eingeschlossen wurden, in steroidfreier Remission, unter Placebo nur 5,7% ($p = 0,035$).

Die Wirksamkeit von Golimumab bei Patienten, bei denen trotz Therapie mit Steroiden oder 5-ASA oder Thiopurinen eine mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa vorlag, wurde in den PURSUIT-Studien belegt^{352, 353}. Alle Studienteilnehmer waren anti-TNF-naiv. In diesen Studien war die Induktionsphase von der Remissionserhaltungsphase getrennt. Das klinische Ansprechen lag zu Woche 6 bei 51,0% bei Patienten, die mit 200 und dann 100 mg Golimumab behandelt worden waren bzw. 5,9% bei Patienten, die mit 400 mg und dann 200 mg behandelt worden waren³⁵². In der PURSUIT-M Studie wurden 464 Patienten, welche in der Induktionsphase ein Ansprechen gezeigt hatten, erneut zur Erhaltungstherapie mit Golimumab oder Placebo randomisiert. In der Subgruppe der Patienten, welche zur Baseline Steroide einnahmen, waren zur Woche 54 34,4% unter Golimumab in steroidfreier Remission, unter Placebo 20,7% ($p=0,024$)³⁵³.

Die genannten TNF-Antikörper sind wirksamer als Placebo in der Induktion und dem Erhalt einer steroidfreien Remission bei Patienten unter Steroidtherapie zur Baseline.

Die Frage des Nutzens einer Kombinationstherapie von Infliximab mit Azathioprin im Vergleich mit Infliximab allein bzw. Azathioprin allein wurde in der UC-SUCCESS Studie an Biologika-

naiven und mehrheitlich Thiopurin-naiven Patienten untersucht⁴⁰³. In dieser randomisiert kontrollierten Studie stellte sich die Kombinationstherapie von Infliximab und Azathioprin wirksamer als die Monotherapien dar; unter der kombinierten Therapie erreichten 39,7% der Patienten an Woche 16 eine steroidfreie Remission, unter Infliximab 22,1% und unter Azathioprin 23,7% ($p=0,032$).

Entsprechende Daten einer Wirksamkeit einer Kombinationstherapie bei Colitis ulcerosa liegen für Adalimumab und Golimumab nicht vor. Für diese Substanzen gibt es lediglich Hinweise auf eine Reduktion einer Autoantikörperbildung durch eine Ko-Immunsuppression. Ein Beleg dafür, dass dies jedoch auch die Wirksamkeit verbessert, steht noch aus.

Steroidfreie Remission war ebenso ein sekundärer Endpunkt bei der GEMINI-1 Studie. Bei dieser Studie zur Wirkung von Vedolizumab bei mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa erfolgte eine randomisierte Induktionsphase mit 374 Patienten. Die Responder an Woche 6 wurden dann zwischen Vedolizumab oder Placebo für die Erhaltungstherapie erneut randomisiert⁴⁰⁴. In einem weiteren Induktionsarm wurden Patienten, aus einer open-label-Kohorte, die auf Vedolizumab angesprochen hatten, für die Remissionserhaltung zwischen Vedolizumab und Placebo randomisiert. Die Studienteilnehmer waren refraktär auf Steroide und/oder Thiopurine oder eine anti-TNF-Therapie.

53,7% der Patienten der GEMINI-1 Studie standen unter einer Steroidtherapie zum Studieneinschluss, 48% waren Versager einer anti-TNF-Therapie. Von den Patienten unter Steroidtherapie bei Studieneinschluss, die auf die Induktionstherapie angesprochen hatten, waren 38,5% der auf eine Remissionserhaltung mit Vedolizumab randomisierten Patienten an Woche 52 in steroidfreier Remission, verglichen mit 13,9% unter Placebo ($p < 0,001$). Die Effektivität der Therapie mit Vedolizumab war sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungstherapie unabhängig von einer Begleittherapie mit Steroiden oder Immunsuppressiva und ebenso unabhängig von einer vorangegangenen anti-TNF-Therapie.

Methotrexat (MTX) wurde kürzlich in einer multizentrischen Studie an 111 Patienten mit steroidabhängiger Colitis ulcerosa untersucht⁴⁰⁵. Der primäre Endpunkt mit einer steroidfreien Remission in Woche 16 bei 31,7% der Patienten unter MTX im Vergleich zu 19,6% ($p=0,15$) unter Placebo wurde nicht erreicht. Der sekundäre Endpunkt mit dem Anteil der Patienten mit steroidfreier klinischer Remission in Woche 16 lag unter MTX bei 41,7% und unter Placebo bei 23,5% ($p=0,04$). Wenngleich ein klarer Trend bezüglich eines

Therapieansprechens erkennbar ist, kann aufgrund der aktuellen Datenlage keine generelle Empfehlung zum Einsatz von Methotrexat bei Colitis ulcerosa ausgesprochen werden.

Colitis ulcerosa mit nicht ausreichendem Ansprechen auf eine Therapie mit Thiopurinen

Empfehlung 3.31

Patienten mit leichter bis mittelschwerer Colitis ulcerosa, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit Thiopurinen ansprechen, sollten mit TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 1) (im Falle von Infliximab ggf. in Kombination mit Thiopurinen (Evidenzgrad 2) oder mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden.

Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Nach Ausschluss infektiöser Komplikationen sollte bei Versagen einer immunsuppressiven Therapie eine Behandlung mit Biologika erfolgen, sofern diesbezüglich keine Kontraindikationen vorliegen. Grundsätzlich kann eine Therapie mit Integrin-Antikörpern auch schon vor einem Einsatz mit TNF-Antikörpern erfolgen. Infliximab, Adalimumab, Golimumab und Vedolizumab wurden sämtlich in Studien zur Behandlung der CU bei Patienten, die refraktär auf Thiopurine sind, untersucht.

Die ACT1 und ACT2 Studien haben 334/728 (46%) Patienten mit aktiver Erkrankung trotz immunsuppressiver Therapie eingeschlossen³⁵⁰. Unter Infliximab erreichten unabhängig von der Dosis (5 oder 10 mg) signifikant mehr Patienten nach 8 Wochen eine klinische Remission als unter Placebo. Dabei wurde allerdings das Ansprechen in der Subgruppe von Patienten, die Immunsuppressiva-refraktär waren, nicht berichtet. In einem Cochrane Database Review wurden 7 Studien von Infliximab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die refraktär auf eine Steroidtherapie und/oder Immunsuppression waren, ausgewertet⁴⁰⁶. Drei Infusionen (Woche 0, 2 und 6) waren bei der Induktion einer klinischen Remission an Woche 8 effektiver als Placebo (RR 3,22, 95% CI 2,18-4,76). Auch hier wurde keine Subgruppenanalyse für Patienten durchgeführt, die refraktär auf eine Therapie mit Immunsuppressiva waren.

In der ULTRA-1 Studie wurde eine Überlegenheit von Adalimumab gegenüber Placebo bei der Remissionsinduktion bei Patienten mit CU berichtet. 159 von 390 Patienten (39%) erhielten

eine Immunsuppression zur Baseline^{407, 408}. Bei Patienten mit begleitender Immunsuppression konnte Adalimumab an Woche 8 bei 15,1% (8/53) eine Remission induzieren, unter Placebo bei 0% (0/15); bei Patienten unter Immunsuppression und Steroidtherapie zur Baseline lagen die Remissionsraten an Woche 8 bei 12,2% (6/49) unter Adalimumab und 9,5% (2/34) unter Placebo. In der ULTRA-2 Studie waren 173 von 494 Patienten unter immunsuppressiver Therapie³⁵¹. Adalimumab 160 mg/80 mg/40 mg zweiwöchentlich induzierte eine klinische Remission zu Woche 8 bei 8/53 (15,1%) Patienten verglichen mit 2/52 (3,8%) Patienten unter Placebo.

Eine prospektive Kohortenstudie untersuchte 53 Patienten unter Infliximab oder Adalimumab bei mittelschwerer CU. Die klinische Ansprechrate lag bei 88,7% ohne signifikanten Unterschied zwischen den Therapiegruppen⁴⁰⁹. Alle eingeschlossenen Patienten waren intolerant oder Therapieversager auf eine immunsuppressive Therapie, obwohl nur 5/25 Patienten unter Adalimumab und 15/28 Patienten unter Infliximab zur Baseline eine immunsuppressive Therapie erhalten hatten.

In der PURSUIT Studie mit Golimumab wurden 31,2% der Patienten mit mittelschwer bis schwerer Krankheitsaktivität mit Thiopurinen behandelt. Die begleitende Immunsuppression beeinflusste das Outcome nicht.

Bei Patienten, die refraktär auf eine immunsuppressive Therapie sind, stellt sich häufig die Frage, ob die Immunsuppression bei Beginn einer anti-TNF-Therapie fortgeführt werden soll. In der UC-SUCCESS-Studie wurden nur Patienten mit steroidrefraktärem Verlauf eingeschlossen. Die Patienten mussten entweder naiv auf Immunsuppressiva sein (90%) oder mindestens drei Monate vor Baseline keine Immunsuppression erhalten haben. Wegen des hohen Anteils von Immunsuppressiva-naiven Patienten lassen sich die Daten vermutlich nicht direkt auf Immunsuppressiva-refraktäre Patienten extrapolieren. Die Empfehlung zur begleitenden Immunsuppression bei Infliximab-Therapie beruht daher auf indirekten Daten, die zeigen, dass eine begleitende Immunsuppression die Bildung von Autoantikörpern reduzieren kann und/oder durch höhere Through Level die Effektivität der Therapie erhöht^{403, 410}. Weder Subgruppenanalysen klinischer Studien noch retrospektive Analysen pharmakokinetischer Proben ergaben ähnliche Ergebnisse für Adalimumab oder Golimumab^{353, 411}. Hinweise auf eine vermehrte klinische Wirksamkeit einer Co-Immunsuppression gibt es für Adalimumab und Golimumab jedoch nicht.

In die GEMINI-1 Studie wurden 17,8% Patienten unter Immunsuppression und 16,6% unter Immunsuppression und Steroiden eingeschlossen⁴⁰⁴. Die Subgruppenanalyse zum Ansprechen auf die Induktionstherapie enthielt nicht die gesamte Gruppe der Immunsuppressions-Versager, sondern nur die von Versagern auf eine Immunsuppression, die im Vorfeld kein Versagen auf eine anti-TNF-Therapie gezeigt hatten. In dieser Gruppe wurde ein Trend zum Nutzen von Vedolizumab gegenüber Placebo beobachtet, der aber keine Signifikanz erreichte (49% vs. 34,5%, $p=0,08$). Die gleiche Subgruppenanalyse in der Erhaltungstherapie ergab 1 Jahr nach erneuter Randomisierung von Patienten, die auf die Induktionstherapie angesprochen hatten eine signifikant höhere Remissionsrate unter Vedolizumab verglichen mit Placebo (44,6% unter Vedolizumab alle 8 Wochen, 50% unter Vedolizumab alle 4 Wochen und 18% unter Placebo). Eine begleitende immunsuppressive Therapie hat diese Ergebnisse nicht wesentlich beeinflusst. Eine Entscheidung zu einer Therapie mit Vedolizumab sollte in dieser Situation von der Krankheitsaktivität der CU abhängig gemacht werden, da mit einem Therapieansprechen erst nach einigen Wochen gerechnet werden kann.

Es liegen nur wenige Daten zur Wirkung einer zweiten anti-TNF-Substanz nach Versagen einer anti-TNF-Therapie vor. Bezüglich Vedolizumab wurden bei der GEMINI-1 Studie 48% Patienten mit vorangegangenem Versagen einer anti-TNF-Therapie eingeschlossen. In Subanalysen gab es keine signifikanten Unterschiede dieser Subgruppe zur gesamten Studienpopulation, was nahelegt, dass Patienten mit vorangegangenem anti-TNF-Versagen ein ähnliches Outcome haben wie anti-TNF-naive Patienten.

In der OCTAVE-1 und OCTAVE-2 Studie zur Wirksamkeit von Tofacitinib bei CU wurden Patienten mit vorangegangenem Therapieversagen auf Azathioprin eingeschlossen. Damit könnte Tofacitinib eine Option für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU sein, die refraktär auf eine Therapie mit Thiopurinen sind. Da noch keine Zulassung und Verfügbarkeit von Tofacitinib zur Behandlung der CU in Deutschland vorliegt, wurde diese Substanz zum Redaktionsschluß noch nicht in die Empfehlungen der Leitlinie aufgenommen.

Neben einigen Fallserien, die den Einsatz von Tacrolimus bei CU unterstützen^{248, 412}, gibt es keine kontrollierten klinischen Studien zu dieser Therapie bei Patienten mit Versagen einer immunsuppressiven Therapie.

Mit den Patienten sollten die Vorzüge und Risiken einer kombinierten immunsuppressiven Therapie auch im Vergleich zur Option einer operativen Therapie kritisch besprochen werden.

Das Vorgehen bei Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa und nicht ausreichendem Ansprechen auf eine Therapie mit Thiopurinen wird unter der Empfehlung 3.31 besprochen.

Colitis ulcerosa mit primärem oder sekundärem Therapieversagen unter einer Therapie mit TNF-Antikörpern

Empfehlung 3.32

Patienten mit primärem Versagen auf eine Therapie mit TNF-Antikörpern sollten mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder Calcineurininhibitoren (Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Patienten mit mittelschwerer Colitis ulcerosa mit sekundärem Versagen auf eine Therapie mit TNF-Antikörpern, sollten mit alternativen TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B) oder Calcineurininhibitoren (Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Eine Proktokolektomie sollte in Erwägung gezogen werden. (Expertenkonsens, Empfehlung).

Starker Konsens

Hintergrund

Bei der Frage, welche Therapieoptionen bei einem Therapieversagen auf TNF-Antikörper zur Verfügung stehen, ist die Differenzierung zwischen primärem Nichtansprechen oder einem sekundären Therapieversagen von klinischer Bedeutung. Grundsätzlich sollte auch bei primärem Therapieversagen eines TNF-Antagonisten die Möglichkeit einer Therapieintensivierung durch Dosiserhöhung in Betracht gezogen werden. Insbesondere bei endoskopisch starker Entzündung, kann durch den sogenannten „fecal loss“ applizierter Antikörper über den Darm verloren gehen und eine Dosiserhöhung notwendig sein³⁸⁵. Bei einem primären Therapieversagen hängt die Wahl der weiteren Therapie ansonsten entscheidend von dem Remissionsdruck ab. Bei hoher Krankheitsaktivität würde eher die Entscheidung zugunsten des Einsatzes eines Calcineurininhibitors fallen, da hier eine rasche Remissionsinduktion zu erwarten ist. Bei geringradiger Entzündungsaktivität mit geringerem Remissiondruck kann auch der Einsatz von Vedolizumab in Erwägung gezogen werden. Der Wechsel von einem TNF-Antikörper auf einen anderen TNF-Antikörper ist bei primärem Therapieversagen nur mit einer geringen Aussicht auf Erfolg in etwa 30% der Fälle verbunden⁴¹³, so dass hierzu nicht geraten werden kann.

Anders stellt sich die Situation bei sekundärem Therapieversagen dar. In der ULTRA-2 Studie wurde der Co-primäre Endpunkt einer klinischen Remission an Woche 16 in der Subgruppe von Patienten mit anti-TNF-Versagen im Vorfeld nicht erreicht; der weitere klinische Co-primäre Endpunkt einer klinischen Remission an Woche 52 wurde erreicht (10,2% unter Adalimumab vs. 3,0% unter Placebo, $p=0,039$). Der Unterschied war bei diesem und anderen Endpunkten geringer als bei anti-TNF-naiven Patienten. Der sekundäre Endpunkt einer steroidfreien Remission an Woche 52 unter den Patienten, die zur Baseline unter Steroiden standen, wurde unter den anti-TNF-Versagern nicht erreicht. In einer Meta-Analyse wurden 8 Studien, bei denen das Ansprechen auf eine Zweitlinientherapie mit einem TNF-Antikörper nach sekundärem Versagen einer primären TNF-Antikörper Therapie untersucht wurde, ausgewertet. In allen Studien wurde von Infliximab auf Adalimumab gewechselt, die Ansprechraten lagen dabei zwischen 23% und 92%, die Remissionsraten zwischen 0% und 50%⁴¹³. Wenngleich die Studien sehr heterogen sind und keine gepoolte Datenanalyse erlauben, rechtfertigt die derzeitige Datenlage doch einen versuchsweisen Wechsel von einem auf einen zweiten Antikörper.

In der GEMINI-1 Studie, in der 48% der Patienten anti-TNF-Versager waren, war die Remissionsrate unabhängig von einer vorangegangenen Therapie mit TNF-Antikörper⁴⁰⁴. In einer deutschen Kohortenstudie waren 25% der Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn nach 14 Wochen in klinischer Remission⁴¹⁴. Daten zur Wirkung von TNF-Antikörpern nach primärem Therapieversagen von Vedolizumab liegen aktuell nicht vor.

Zwei Phase 3 Studien haben die Wirkung von dem JAK-Inhibitor Tofacitinib (10 mg zweimal täglich) als Induktionstherapie an insgesamt 1139 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU untersucht⁴¹⁵. Die eingeschlossenen Patienten hatten ein Therapieversagen auf Steroide, Azathioprin oder anti-TNF-Therapie gezeigt (53-58% der Patienten hatten zuvor eine der drei genannten Therapien). Eine Remission an Woche 8 erreichten 18,5% und 16,6% unter Tofacitinib und 8,2 bzw. 3,6% unter Placebo. Beide Unterschiede waren statistisch signifikant. Unter Tofacitinib fielen erhöhte Cholesterin- und Kreatininwerte und in der 10 mg Gruppe auch das vermehrte Auftreten von Infektionen, insbesondere Herpesinfektionen, auf. Tofacitinib ist zum Redaktionsschluss in Deutschland noch nicht zur Therapie der Colitis ulcerosa zugelassen, so dass bei fehlenden klinischen Daten die genaue Einordnung in den Therapiealgorithmus der CU noch nicht abschließend beurteilt werden kann.

Ozanimod, ein Modulator der Sphingosin-1-Phosphate-Rezeptor Subtypen 1 und 5 wurde in einer randomisierten Phase 2 Studie untersucht, hierbei erreichten 16% der Patienten unter Ozanimod eine klinische Remission an Woche 8, unter Placebo 6% ($p=0,048$)⁴¹⁶. Zur weiteren Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ozanimod sind noch weitere Studien nötig.

Da es sich bei den Patienten mit primärem oder sekundären Therapieversagen auf eine TNF-Antikörper grundsätzlich um eine sehr kranke und häufig „austherapierte“ Patientenpopulation handelt, sollte in dieser Situation die Möglichkeit einer Proktokolektomie immer mit in Erwägung gezogen und mit den Patienten diskutiert werden.

Anwendung von Biosimilars bei Colitis ulcerosa

Zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung steht für die Anwendung bei der Colitis ulcerosa lediglich das Infliximab-Biosimilar zur Verfügung. Weitere Biosimilars werden jedoch in den kommenden Jahren folgen. Eine generelle Empfehlung zur Anwendung von Biosimilars wird in dieser Leitlinie nicht gegeben, da es sich bei Biosimilars lediglich um eine andere Version eines monoklonalen Antikörpers bzw. aktuell um Infliximab handelt, deren Anwendungen an verschiedenen anderen Stellen besprochen werden. Da die Anwendung der Biosimilars derzeit viel und z.T. kontrovers diskutiert wird, folgen zumindest einige generelle Überlegungen zur Anwendung von Biosimilars.

Die molekulare Struktur der aktuell verfügbaren Infliximab Biosimilars ist sehr ähnlich zu der des Referenzproduktes. Alle Medikamente haben ähnliche physikalische und chemische Eigenschaften, biologische Aktivität, Pharmakokinetik und Toxizität in Tierversuchen wie bei gesunden Probanden. Zwei Phase 3 Studien haben zwischen Biosimilar und Referenzprodukt eine vergleichbare Effektivität, Toxizität und Immunogenität bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Ankylosierender Spondylarthritis gezeigt^{417, 418}. Mehrere Open-label-Studien legen nahe, dass das Infliximab Biosimilar bei CU wirksam ist. Auf der Basis vorklinischer und klinischer Daten hat die EMA den Einsatz der Infliximab Biosimilars bei rheumatoider Arthritis, Spondylarthritis, CU und Morbus Crohn zugelassen. Es ist zu erwarten, dass durch die in den kommenden Jahren vermehrt auf dem Markt erscheinenden bioähnlichen Substanzen das Spektrum der Anwendung von Biosimilars bei Colitis ulcerosa deutlich erweitert werden wird. Die Verfügbarkeit von Biosimilars ist wettbewerbsfördernd und wird zur Kostensenkung in einem finanziell überstrapazierten Gesundheitssystem beitragen. Außerdem werden hiermit wichtige Medikamente für eine breitere Gruppe von Patienten verfügbar gemacht. Biosimilars

scheinen daher eine wirkliche Alternative zu den Originalprodukten zu sein. Trotz fehlender randomisierter Studien im Indikationsbereich CU sprechen die bisherigen Studiendaten und klinischen Erfahrungen für eine vergleichbar gute Wirksamkeit von Biosimilars im Vergleich zum Original-Biologikum Infliximab ohne wesentliche Änderungen im Nebenwirkungsspektrum. Negative Daten, die gegen eine Anwendung von Biosimilars bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sprechen würden, wurden bisher weder in Studien publiziert, noch sind diese aus der klinischen Anwendung bekannt. Der mehr als 10-jährige Einsatz von Biosimilars in anderen Indikationsbereichen unterstreicht die Unbedenklichkeit zumindest bei der Neueinstellung auf in Studien geprüfte Biosimilars.

Die bisherigen Daten zur Umstellung vom Originator auf ein Infliximab-Biosimilar (z.B. aus der NorSwitch-Studie⁴¹⁹) ergaben bisher ebenfalls keine relevanten Hinweise auf einen Wirksamkeitsverlust, eine vermehrte Rate an Nebenwirkungen oder Immunogenitätsprobleme. Da die Datenlage hierzu jedoch noch deutlich weniger robust ist im Vergleich zur Neueinstellung, sollten hier weitere Studiendaten gesammelt werden, um auch diesbezüglich eventuell vorhandene Bedenken auszuräumen. Gastroenterologen sollten sich intensiver mit dem Biosimilar-Konzept bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen vertraut machen und unbegründete Ängste in Bezug auf die Sicherheit und Effektivität dieser Substanzen abbauen. Unabhängig von der bisher bestehenden relativen Unbedenklichkeit der Anwendung des Biosimilars Infliximab in der Erstanwendung und vermutlich auch bei einem Wechsel sind höchste Anforderungen an die Qualitätskontrollen im Herstellungsprozess von Biosimilars zu stellen. Eine größtmögliche Transparenz in Bezug auf den Herstellungsprozess, wie auch auf die Verordnung, ist zu fordern. Grundsätzlich sollte in Bezug auf den Einsatz von Biologika bzw. Biosimilars gefordert werden, dass der behandelnde Arzt die von ihm verordneten Produkte eindeutig zuordnen kann und zumindest in Bezug auf einen Wechsel zwischen Originalprodukt und Biosimilar einer laufenden Therapie weiterhin die Entscheidungshoheit behält. Ein wiederholter Wechsel von Biosimilar mit Originator bzw. zwischen verschiedenen Biosimilars (sog. „Multi-Switch“) ist abzulehnen, da hierzu keine Daten vorliegen.

Remissionserhaltung bei kompliziertem Verlauf einer Colitis ulcerosa

Empfehlung 3.33

Nach Erreichen einer Remission sollte eine remissionserhaltende Therapie mit Thiopurinen bei Patienten mit milder bis moderater Erkrankungsaktivität eingesetzt werden, wenn frühe oder gehäufte Schübe unter einer optimal dosierten Therapie mit 5-Aminosalizylaten auftreten oder eine Unverträglichkeit gegen 5-Aminosalizylate besteht (Evidenzgrad 1), wenn ein steroidabhängiger Erkrankungsverlauf besteht (Evidenzgrad 2) oder wenn ein Ansprechen auf eine remissionsinduzierende Therapie mit Ciclosporin oder Tacrolimus besteht (Evidenzgrad 3)

Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Mehrere randomisiert-kontrollierte Studien haben die Wirksamkeit von Thiopurinen (Azathioprin und Mercaptopurin) in der Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa untersucht^{401, 420-425}. Eine Cochrane-Meta-Analyse mit 7 dieser Studien und 302 Patienten kommt zu der Schlussfolgerung, dass die Effektivität von Thiopurinen insgesamt mäßig ist und die Evidenz für den Einsatz von Thiopurinen bei der Colitis ulcerosa deutlich schwächer ist als bei Morbus Crohn²³³. Die Studienqualität in den älteren Studien ist insgesamt nicht mehr vergleichbar mit den Ergebnissen heutiger Studien. Unklar ist aufgrund dieser Studien auch, ob eine Begleitmedikation mit 5-ASA eine Therapieoptimierung ermöglicht. Zu beachten ist eine hohe Rate von Azathioprin-induzierten Nebenwirkungen, insbesondere Auslösung einer akuten Pankreatitis, Hepatopathie und Knochenmarkssuppression. Eine zusätzliche Evidenz für die Anwendung von Thiopurinen bei der Colitis ulcerosa ergibt sich aus retrospektiven Studien⁴²⁶⁻⁴³¹. Eine Studie aus Oxford mit 346 Patienten zeigte eine Remissionsrate von 58% mit Azathioprin, die auf 87% erhöht werden konnte, wenn die Patienten für mindestens 6 Monate mit Azathioprin behandelt wurden. Die Remissionsrate nach 5 Jahren lag bei 62% bei einer strengen Definition des Rezidivs und bei 81%, wenn leichtere Schübe mit einem kurzen Steroidstoß behandelt werden konnten. Die mediane Zeit bis zum erneuten Schub nach Beendigung der Therapie mit Azathioprin lag bei 18 Monaten⁴²⁷. Eine neuere retrospektive Studie zeigt Rezidive bei etwa 1/3 der Patienten 3 Jahre nach Beendigung einer Thiopurin-Therapie, wobei insbesondere bei einer ausgedehnten Colitis ulcerosa, biologischen Hinweise

für eine erhöhte entzündliche Aktivität zum Zeitpunkt der Therapiebeendigung oder nur eine kurze Therapie mit Thiopurinen bestand⁴³².

Calcineurin-Inhibitoren (Cyclosporin A, Tacrolimus) werden als Rescue-Therapie bei Steroid-refraktären Verläufen einer Colitis ulcerosa eingesetzt. Aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils sollten sie nach Möglichkeit innerhalb von 6 Monaten beendet werden, so dass sie eine wichtige Rolle als Bridging-Therapie spielen, bis CED-Therapeutika mit verzögertem Wirkeintritt wirksam sein können. Thiopurine sollten in dieser Situation bereits überlappend mit Calcineurin-Inhibitoren gegeben werden, sobald ein eindeutiges Ansprechen auf die Calcineurininhibitoren zu erkennen ist. Parallel sollten Steroide ausgeschlichen werden. Durch den Einsatz von Thiopurinen zusammen mit Calcineurin-Inhibitoren ist es möglich, die hohe Kolektomiequote nach einer Monotherapie mit Calcineurin-Inhibitoren zwischen 36 und 69% nach 12 Monaten signifikant zu reduzieren^{369, 370, 398, 399}. Retrospektive Fallserien konnten zeigen, dass durch Thiopurine das Risiko einer Kolektomie nach Anwendung von Calcineurin-Inhibitoren reduziert werden kann^{369, 370, 433}. Eine Beendigung der Calcineurin-Inhibitoren sollte unter Berücksichtigung des verzögerten Wirkungseintritts von Thiopurinen nach 3-6 Monaten erfolgen.

Eine optimale Dosis für Azathioprin wurde bei der Indikation Colitis ulcerosa durch Studien nicht festgelegt. Als Dosierung für Azathioprin wird in Analogie zum Morbus Crohn üblicherweise 1,5-2,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag, bzw. die Hälfte der Dosis für 6-Mercaptopurin verwendet²⁴². Aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaft der Substanz (Wirkungseintritt erst nach 6-12 Wochen) ist eine längerfristige Therapieplanung erforderlich.

Empfehlung 3.34

Bei Patienten, die auf eine remissionsinduzierende Therapie mit TNF-Antikörpern ansprechen, ist eine remissionserhaltende Therapie mit TNF-Antikörpern mit oder ohne Thiopurinen sinnvoll.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Bei Patienten, die auf eine Induktionstherapie mit Vedolizumab ansprechen, ist eine Remissionserhaltung mit Vedolizumab sinnvoll.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Hintergrund

Remissionserhalt mit TNF-Antikörpern

In den ACT-Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten unter Infliximab-Therapie zu den Zeitpunkten Woche 8, 30 und Woche 54 (nur ACT-1 Studie) im Vergleich zu Placebo signifikant häufiger in Remission blieben (siehe Tabelle 9). Zu beachten ist, dass der Anteil der Patienten mit steroidfreier Remission, wenngleich statistisch signifikant, gering ausfiel. In ACT-1 lag die Steroid-freie Remission in Woche 54 bei 24% (IFX 5 mg/kg), 19% (IFX 10 mg/kg) bzw. 10% (placebo), in ACT-2 waren es in Woche 30 18% (IFX 5 mg/kg), 27% (IFX 10 mg/kg), und 3% (Placebo)³⁵⁰.

In einer Studie wurde der Langzeitverlauf von 121 Patienten mit refraktärem Verlauf einer Colitis ulcerosa, die mit IFX behandelt wurden, berichtet⁴³⁴. 67% der Patienten sprachen auf die Therapie mit IFX an, hiervon hatten 68% ein anhaltendes klinisches Ansprechen (medianer Beobachtungszeitraum 33.0 Monate; 17.0-49.8 Monate), insgesamt 17% wurden kolektomiert.

Für Adalimumab konnte ebenfalls eine Überlegenheit im Remissionserhalt gegenüber Placebo gezeigt werden, so lagen die Remissionsraten in der ULTRA-2 Studie in Woche 8 bei 16.5% (Adalimumab) bzw. 9.3% (Placebo; $p=0.019$) und in Woche 52 bei 17.3% (Adalimumab) vs. 8.5% (Placebo, $p=0.004$)³⁵¹. Da Infliximab zum Zeitpunkt der ULTRA-2 Studie bereits zugelassen war, fand sich ein relevanter Anteil (40%) von Patienten, die zuvor mit IFX behandelt wurden. Für diese Patienten fand sich hinsichtlich einer Remission in Woche 8 kein Unterschied zu Placebo, in Woche 52 befanden sich lediglich 10,2% dieser Patienten in Remission (Placebo 3%; $p=0,039$). In einer Übersichtsarbeit aus 2015 mit Einschluss einzelner Fallserien wurden bei IFX-vorbehandelten Patienten Remissionsraten von 0-50% berichtet^{413, 435}. Durch eine langfristige Adalimumab-Therapie über 52 Wochen konnte zudem die Hospitalsierungsrate gesenkt werden⁴³⁵. Daten zum Einsatz jenseits von Woche 52 stammen aus der gepoolten Analyse von ULTRA-1, ULTRA-2 und ULTRA-3⁴³⁶. Für 199 Patienten liegen Daten zur Therapie über vier Jahre vor, die Remissionsrate in Woche 208 lag dabei bei 24.7%, ca. 60% der Patienten, die nach einem Jahr in Remission waren, blieben auch in Woche 156 noch in Remission.

In der PURSUIT-M Studie wurde die Wirksamkeit von subkutanem Golimumab bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die zuvor keine TNF-Antikörper Therapie erhalten hatten, gezeigt³⁵³. Bei

Patienten, die in Woche 6 auf Golimumab angesprochen hatten, war dies in Woche 54 noch bei 47% (50 mg Golimumab s.c. alle 4 Wochen) bzw. 49,7% (100 mg Golimumab s.c. alle 4 Wochen) dieser Patienten der Fall, im Vergleich zu 31,2% unter Placebo. Unter 100 mg Golimumab s.c. alle 4 Wochen wurde eine klinische Remission mit 27,8% und Mukosaheilung mit 42,4% in Woche 54 berichtet (Placebo 15,6% bzw. 26,6%).

Tabelle 9 – Übersicht Remissionsraten bei TNF-alpha Antikörpern

TNF-alpha Antikörper	Studie	Zeitpunkt	Remissionsraten
Infliximab	ACT-1 ³⁵⁰	Woche 54	35% IFX 5 mg/kg 34% IFX 10 mg/kg 17% Placebo
	ACT-1 ³⁵⁰	Woche 30	26% IFX 5 mg/kg 36% IFX 10 mg/kg 11% Placebo
Adalimumab	ULTRA-2 ³⁵¹	Woche 8	16,5% Adalimumab 9,3% Placebo
		Woche 52	17,3% Adalimumab 8,5% Placebo
	Gepoolte Daten ULTRA-1,-2,-3 ⁴³⁶	Woche 208	24,7% Adalimumab
Golimumab	PURSUIT-M ³⁵³	Woche 54	27,8% (klinische Remission) bzw. 42,4% (Mukosaheilung) unter Golimumab 100 mg s.c. alle 4 Wochen; Placebo mit 15,6% klin. Remission bzw. 26,6% Mukosaheilung

Remissionserhalt mit Vedolizumab

Die Wirksamkeit einer längerfristigen Therapie mit Vedolizumab konnte durch die GEMINI-I Studie erbracht werden⁴⁰⁴. Unter 8-wöchentlicher Therapie mit 300 mg Vedolizumab wurde eine Remissionsrate von 41,8% in Woche 52 berichtet, unter 4 wöchentlicher Therapie lag die Rate bei 44,8% (Placebo 15,9%). Allerdings konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der

4- und 8-wöchentlichen Applikation von Vedolizumab herausgearbeitet werden⁴³⁷. In einer Subgruppen-Analyse der GEMINI-I Studiendaten erwies sich Vedolizumab sowohl bei TNF-Antikörper-naiven als auch -exponierten Patienten als wirksam, wenngleich die Remissionsraten bei den TNF-Antikörper-Versagern geringer waren (46,9% versus 36,1% in Woche 52)⁴³⁸. In einer kürzlich publizierten follow-up Studie zeigten sich auch drei Jahre nach erfolgreicher Induktionstherapie noch bei 50% der Patienten, die initial auf Vedolizumab angesprochen hatten, eine endoskopische Mukosaheilung⁴³⁹. *Real World* Daten belegen in einer deutschen Kohorte eine steroidfreie klinische Remission nach 54 Wochen bei 22% der initial auf Vedolizumab eingestellten Patienten⁴⁴⁰. Bei 56% dieser Patienten wurde Vedolizumab bereits nach einem medianen Zeitraum von 18 Wochen gestoppt. In einer französischen Kohorte betrug die steroidfreie klinische Remission bei Patienten unter Vedolizumab nach einem Jahr 40.5%. Der überwiegende Anteil der Patienten, der sich zu Woche 22 in Remission befand zeigt auch in Woche 54 noch eine klinische Remission⁴⁴¹. In einer Metaanalyse konnte die remissionserhaltende Wirkung von Vedolizumab in der Prävention eines Rezidivs bestätigt werden⁴⁴².

Kombinationstherapien im Remissionserhalt

In der UC-SUCCESS Studie wurde die Wirksamkeit der Kombinationstherapie aus Azathioprin (2,5 mg/kg Tagesdosis) und Infliximab (5 mg/kg Woche 0,2,6,14) hinsichtlich Remission in Woche 16 untersucht⁴⁰³. Die Kombinationstherapie erwies sich mit einer steroidfreien Remissionsrate von 39,7% in Wochen der jeweiligen Monotherapie der Einzelsubstanzen überlegen (IFX Monotherapie 22,1%; Azathioprin Monotherapie 23,7%). Eine Mukosaheilung trat in 62,8% unter Kombinationstherapie auf, unter IFX Monotherapie lag diese bei 54,6% im Vergleich zu 36,8% bei Azathioprin Monotherapie. Zu beachten ist hier jedoch, dass die Remissionsrate nur zum Zeitpunkt in Woche 16 und nicht über einen längeren Zeitraum untersucht wurde. Zudem waren die eingeschlossenen Patienten naiv für eine Therapie mit Thiopurinen und TNF-Antikörpern.

Belastbare Daten für eine Kombinationstherapie aus Azathioprin zusammen mit Adalimumab oder Golimumab I liegen für die Therapie der Colitis ulcerosa nicht vor. In einer retrospektiven Analyse von 23 Patienten, die unter Adalimumab Therapie einen Wirkverlust erlitten hatten und infolgedessen einen Immunmodulator erhalten hatten (Thiopurine n=14; MTX n=9), kam es bei 11 Patienten (48%) zu einer Rückbildung der anti-Adalimumab-AK, einem

Wiederanstieg des Adalimumab Talspiegels und einem klinischen Ansprechen⁴⁴³. Allerdings befanden sich unter diesen 23 Patienten nur zwei mit Colitis ulcerosa, sodass die Ergebnisse keine allgemeine Empfehlung für eine Kombinationstherapie mit Adalimumab erlauben. Prospektive Daten zur Behandlung des Morbus Crohn zeigen in der Kombinationstherapie keinen signifikant besseren Verlauf verglichen mit der Adalimumab-Monotherapie, wenngleich bei dem sekundären Endpunkt Mukosaheilung ein Vorteil der Kombinationstherapie gezeigt werden konnte⁴⁴⁴.

Studien, die die einzelnen Substanzen im direkten Vergleich hinsichtlich ihrer Wirksamkeit im Remissionserhalt untersuchen, fehlen. Eine Empfehlung, welche Substanz zu bevorzugen ist, kann daher nicht abgegeben werden. Üblicherweise wird jedoch die Erhaltungstherapie mit der Substanz durchgeführt, mit der eine Remissionsinduktion erreicht werden konnte.

Empfehlung 3.35

Methotrexat, Ciclosporin und Tacrolimus sollten zur Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa nur in Ausnahmesituationen eingesetzt werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Bisher liegen keine ausreichenden Studiendaten vor, die einen Einsatz von Methotrexat oder Tacrolimus zur Remissionserhaltung nahe legen würden. Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit Methotrexat mit 67 Patienten zeigte, dass eine orale Therapie mit 12,5 mg Methotrexat pro Woche keine Remissionserhaltung über einen Zeitraum von 9 Monaten ermöglicht⁴⁴⁵.

Verschiedene retrospektive Studien haben sich mit der Wirksamkeit von Methotrexat in der Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa beschäftigt. Die meisten dieser Patienten wiesen ein Therapieversagen oder eine Unverträglichkeit auf Azathioprin auf. Die Ansprechraten bzw. die Remissionsraten lagen in diesen Studien zwischen 30-80%^{424, 446}. Insgesamt ist die Datenlage zur Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa sehr heterogen. Eine systematische Cochrane Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass Methotrexat für die Erhaltungstherapie der Colitis ulcerosa zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden kann⁴⁴⁷.

Empfehlung 3.36

Aufgrund fehlender Evidenz kann keine Empfehlung zur Dauer einer Remissionserhaltung mit Thiopurinen, TNF-Antikörpern und Vedolizumab gemacht werden. Eine langfristige Fortsetzung der Remissionserhaltung wird aber häufig notwendig sein.

Expertenkonsens, starker Konsens

Hintergrund

Zu keiner der genannten Substanzen bestehen ausreichend Daten, um weder die optimale Therapiedauer noch die optimalen Voraussetzungen, die Therapie zu beenden, abzuschätzen.

In einer retrospektiven Studie wurde die Wirksamkeit von Azathioprin bei 346 Patienten mit Colitis ulcerosa untersucht, die Remissionsraten nach einem, zwei und fünf Jahren lagen 95%, 69% und 55%⁴²⁷. Einschränkend muss hier der retrospektive Charakter beachtet werden, zudem waren Remission und Schub der CU lediglich über die Abwesenheit bzw. den Einsatz einer Steroidmedikation definiert.

Auch für den Einsatz von Biologika (TNF-Antikörper, Vedolizumab) ist die optimale Therapiedauer nicht bekannt. In den jeweiligen Zulassungsstudien, die für Infliximab^{350, 351, 353} und Vedolizumab⁴⁰⁴ eine Erhaltungstherapie über ca. ein Jahr vorsahen, konnte eine Überlegenheit im Remissionserhalt gegenüber Placebo dokumentiert werden. Eine TNF-Antikörper-Therapie sollte daher über mindestens ein Jahr erfolgen. Inwieweit Patienten, die sich nach einem Jahr in Remission befinden, von einer Fortführung dieser Therapie profitieren, und, ob die Remission rein klinisch oder endoskopisch definiert sein sollte, ist derzeit nicht abschließend geklärt.

Nach Beendigung einer TNF-Antikörper-Therapie wird ein relevanter Anteil der Patienten binnen 12 Monaten nach Therapieende einen erneuten Schub erleiden. In einer Meta-Analyse aus 2016 betrug die Rezidivrate 12 Monate nach Beendigung einer Therapie mit Infliximab oder Adalimumab bei Patienten mit Colitis ulcerosa 28%, das Wiederansprechen auf die zuvor beendete Therapie betrug ca. 80%⁸⁰. Eine weitere Metaanalyse, die sowohl Patienten mit Morbus Crohn als auch mit Colitis ulcerosa einschloss zeigte eine Relapserate von etwa 50% 2 Jahre nach Beendigung einer TNF-Antikörper Therapie ⁴⁴⁸.

Empfehlung 3.37

Der apathogene *Escherichia coli* Stamm Nissle 1917 kann in begründeten Fällen als Alternative zu 5-Aminosalizylaten eingesetzt werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Hintergrund

In einer Metaanalyse aus 2015 wurden insgesamt sechs Studien zum Einsatz von *E. coli* Nissle (EcN) 1917 bei Colitis ulcerosa getestet, hierbei erwies sich EcN als gleich wirksam im Remissionserhalt im Vergleich zu Mesalazin²⁶⁸. Einschränkend muss hier jedoch beachtet werden, dass in einigen der eingeschlossenen Studien auch nur gegen Placebo getestet wurde, somit EcN nicht wirksamer war als Placebo. Zum anderen lag in allen eingeschlossenen Studien die Mesalazindosis mit 500-800 mg Tagesdosis unter der als wirksam angesehenen Dosis (siehe Empfehlung 3.13). Die Studien wurden von einem großen Teil der Konsensusteilnehmer als nicht ausreichend valide angesehen.

Empfehlung 3.38

Ein therapeutisches Drug-Monitoring kann unter einer Therapie mit Thiopurinen, TNF-Antikörpern und Vedolizumab durchgeführt werden, wenn dadurch eine klinische Entscheidung unterstützt wird.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

Unter einer Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren sollen regelmäßig Spiegelbestimmungen durchgeführt werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Trotz steigender Anzahl verfügbarer medikamentöser Therapien bei Colitis ulcerosa und der Möglichkeit der Kombinationstherapie für gewisse Präparate ist die Zahl der effektiven Therapien weiterhin limitiert. Die Ansprech- und Remissionsraten unter Zweit- und Drittlinien-anti-TNF-alpha-Inhibitor-Therapie sind zudem sehr gering, sodass die verfügbaren Therapien in einer optimalen Dosierung und optimalen Dosierungsintervallen angewendet werden sollten.

Drug Monitoring bei TNF-alpha Antikörpern

Die Serumtalspiegel von Infliximab, Adalimumab und Golimumab korrelieren mit der klinischen Wirksamkeit und hohe Talspiegel werden häufiger bei Patienten mit klinischer und endoskopischer Remission in Form einer Mukosaheilung gefunden^{352, 449-453}. In einer kürzlichen Metaanalyse mit 3.483 Patienten unter Einbeziehung von 22 Studien in den Indikationsbereichen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa korrelierten Infliximab Talspiegel $> 2 \mu\text{g/ml}$ mit einem guten klinischen Ansprechen und niedrigen CRP-Spiegeln⁴⁵⁴. Als untere Grenzwerte für Talspiegel, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit mit klinischer Remission einhergehen, werden für Adalimumab-Talspiegel von $> 6 \mu\text{g/l}$ ^{449, 455} und für Golimumab Talspiegel $> 2,5 \mu\text{g/ml}$ in Woche 6 bzw. in der Erhaltungstherapie $> 1,4 \mu\text{g/ml}$ berichtet⁴⁵⁶. Im Falle von nachweisbaren, gegen Biologika gerichteten Antikörpern und gleichzeitig niedrigem Talspiegel, führte eine Therapiefortführung bei CED Patienten nur in 17% zum Erfolg, hingegen erbrachte ein Wechsel auf einen TNF-Antikörper ein Ansprechen von ca. 92%⁴⁵⁷. Hierbei handelte es sich jedoch um eine retrospektive Auswertung⁴⁵⁷. Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass bei einem relevanten Anteil von Patienten, die nach Versagen einer IFX Therapie auf Adalimumab umgestellt werden, anti-Adalimumab-Antikörper auftreten werden, die mit einem Wirkverlust einhergehen⁴⁵⁸. Sollte trotz niedrigem Talspiegel und nachweisbaren Antikörpern gegen einen TNF-Antikörper die Dosis erhöht oder das Applikationsintervall verkürzt werden, muss mit einer erhöhten Rate an allergischen Reaktionen gerechnet werden; in einer Meta-Analyse aus 2014 erhöhten anti-IFX-Antikörper das Risiko für eine allergische Infusionreaktion um 2,4, schwere allergische Reaktionen sogar um das 5,8fache⁴⁵⁹. Liegen ein hoher Talspiegel und gleichzeitig Antikörper gegen TNF-Antikörper vor, sollte beachtet werden, dass derartige Antikörper teilweise transient vorkommen⁴⁶⁰ und bei Fortführung der Therapie bei zwei von drei Patienten im Verlauf verschwinden⁴⁶¹. In einer kürzlich durchgeführten Studie mit 247 Patienten konnte gezeigt werden, dass ein therapeutisches *Drug Monitoring* durch Messung von Talspiegeln und korrespondierenden Autoantikörpern bei mehr als 70% der CED-Patienten in therapeutischen Konsequenzen resultierte⁴⁶². Nichtsdestrotz kann das therapeutische *Drug Monitoring* nicht alle klinischen Fragen beantworten und zum gegenwärtigen Zeitpunkt aufgrund zahlreicher Limitationen allenfalls

als eine von vielen Methode bei der Therapiesteuerung der Colitis ulcerosa empfohlen werden.

Drug Monitoring Vedolizumab

Im Rahmen der Zulassungsstudie GEMINI-I wurde berichtet, dass ein höherer Talspiegel in Woche 6 mit höheren Ansprech- und Remissionsraten assoziiert war⁴⁰⁴. Die ersten klinischen Erfahrungen mit der Talspiegelbestimmung bei Vedolizumab sind derzeit noch sehr begrenzt, deuten aber darauf hin, dass ein Vedolizumab Drug Monitoring zur Therapieoptimierung nützlich sein kann. Eine eindeutige Empfehlung zur Anwendung von Vedolizumab Drug Monitoring kann derzeit nicht gegeben werden⁴⁶³⁻⁴⁶⁵.

Drug Monitoring Calcineurininhibitoren

Die effektiven Talspiegel bei Calcineurininhibitoren sind interindividuell sehr unterschiedlich, sodass hier zur Therapiesteuerung regelmäßige Talspiegelkontrollen und Dosisanpassungen erforderlich sind. Die Wirksamkeit von Ciclosporin und Tacrolimus bei Colitis ulcerosa wurde bereits ausführlich erläutert (siehe Hintergrund zu den Empfehlungen 3.26-3.28). Zusammengefasst wird für Ciclosporin A aktuell eine initiale Dosis von 2 mg/kg KG mit nachfolgender Dosisanpassung gemäß Talspiegel empfohlen. Der optimale Spiegel ist weiterhin nicht bekannt, angestrebt werden sollen Talspiegel von 250-400 ng/ml. Für Tacrolimus wird initial mit 0,05 mg Tacrolimus/kg KG zweimal täglich oral behandelt, nachfolgend soll die Therapie nach Talspiegel gesteuert werden, wobei auch hier der optimale Talspiegel nicht bekannt ist. Empfohlen werden Talspiegel zwischen 4-8 ng/ml⁴⁶⁶, 5-10 ng/ml³⁷⁵ bzw. 10-15 ng/ml³⁷⁴. Evidenzbasierte Empfehlungen zur Häufigkeit der Spiegelmessungen bestehen nicht. In der initialen Behandlungsphase werden die Spiegelmessungen häufiger erforderlich sein, beispielsweise einmal wöchentlich. Im Falle stabiler Spiegel unter stabiler Dosis kann die Häufigkeit der Talspiegelmessungen reduziert werden. Limitierend wirkt sich oftmals die Talspiegel-abhängige Nebenwirkungsrate aus und nicht alle Patienten werden auf Dauer einen hohen Talspiegel (10-15 ng/ml) tolerieren.

4. Infektiologische Probleme

Das Verständnis der Pathogenese der Colitis ulcerosa konnte in den letzten Dekaden deutlich erweitert werden. Klinische und experimentelle Befunde weisen einer gastrointestinalen Barrierestörung und einer Fehlregulation des Immunsystems kausale Bedeutungen zu. Es gibt jedoch keine Erkenntnisse, die belegen, dass Patienten mit der Erkrankung selbst einen Immundefekt mit daraus resultierender erhöhter Suszeptibilität für bakterielle oder virale Infektionen entwickeln. Vielmehr bedingt die Therapie mit immunsuppressiven Medikamenten partielle Defizite im angeborenen und erworbenen Immunsystem, die gehäuft zu typischen und opportunistischen Infektionen führen können. Bei schweren Krankheitsverläufen kann die daraus resultierende Mangelernährung eine Medikamenten-induzierte Immundefizienz verstärken.

Statement 4.1

Bei einer Kombinationstherapie aus mehreren immunsuppressiv wirkenden Medikamenten steigt das Risiko für Infektionen mit Hinzunahme jedes weiteren Medikaments deutlich an. Ältere Patienten, Patienten mit Komorbiditäten, Patienten mit stattgehabten schweren Infektionskrankheiten und Patienten mit Mangelernährung sind durch Infektionen besonders gefährdet.

Evidenzgrad 3, starker Konsens

Hintergrund

Jedes immunmodulierend wirkende Medikament birgt für Patienten mit Colitis ulcerosa ein erhöhtes Infektionsrisiko, welches aber nicht individuell quantifizierbar ist³⁰⁶. Eine Fallkontrollstudie mit insgesamt 300 Patienten mit CED zeigt, dass das Risiko an einer opportunistischen Infektion zu erkranken bei einer Monotherapie mit Steroiden, Azathioprin/6-Mercaptopurin oder Infliximab im Gegensatz zu Patienten ohne immunsuppressive Therapie jeweils um den Faktor 3 erhöht war. Werden jedoch zwei oder drei der genannten Medikamente in Kombination angewendet, kam es zu einem drastischen Anstieg des Infektionsrisikos (OR 14,5)¹¹. Die Therapie mit anti-Integrin-Antikörpern bedingt wahrscheinlich kein erhöhtes Infektionsrisiko⁴⁶⁷.

In der Abschätzung des Risikos für therapieinduzierte Infektionen wird häufig vergessen, dass systemische Steroide ein relevantes Infektionsrisiko beinhalten⁴⁶⁸. Daten aus der Rheumatologie zeigen, dass bei Patienten mit einer Tagesdosis von mehr als 10 mg Prednison oder einer kumulativen Dosis von mehr als 700 mg oder einer Therapiedauer von mehr als zwei Wochen das Infektionsrisiko erhöht ist^{469, 470}. Eine Untersuchung von ca. 500 an Tuberkulose neuerkrankten Patienten zeigt, dass das Risiko, unter einer laufenden Steroidtherapie an einer aktiven Tuberkulose zu erkranken, im Vergleich zu Patienten ohne Steroiden auf das fünffache erhöht ist. Dabei hatten Patienten mit einer maximalen Steroidtagesdosis von weniger als 15 mg/Tag ein etwa 3-fach, mit mehr als 15 mg/Tag ein nahezu 8-fach erhöhtes Risiko⁴⁷¹.

Für CED-Patienten, die älter als 50 Jahre sind, ist gegenüber < 25jährigen Patienten ein dreifach höheres Risiko beschrieben, an Infektionen zu erkranken^{11, 472, 473}. Mögliche Gründe für ein erhöhtes Infektionsrisiko im Alter sind Veränderungen sowohl im angeborenen als auch im erworbenen Immunsystem⁴⁷⁴. Daten zu Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigen, dass Komorbiditäten (z.B. Nierenfunktionsstörungen, Diabetes mellitus) und aus der Anamnese zu erfragende, durchgemachte schwere Infektionskrankheiten weitere Risikofaktoren für die Entwicklung von Infektionen darstellen⁴⁷⁵. Auch bei CED-Patienten ist ein Diabetes als ein manifester Risikofaktor für Infektionen beschrieben worden⁴⁷⁶. Insbesondere bei älteren Patienten muss deshalb das medikamentös induzierte Infektionsrisiko gegenüber dem möglicherweise geringeren Operations-spezifischen Risiko einer Proktokolektomie abgewogen werden.

Empfehlung 4.2

Bei Erstdiagnose bzw. spätestens vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie sollte bei allen Patienten ein Infektionsscreening auf Hepatitis B, Tuberkulose und EBV durchgeführt werden. Vor Einleitung einer Therapie mit Biologika ist das Tuberkulose-Screening zu aktualisieren.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, Konsens

Empfehlung 4.3

Vor Beginn einer immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Therapie bei Colitis ulcerosa sollte eine gezielte Anamnese, eine Röntgenaufnahme der Lunge und ein Interferon-gamma-Release-Assay (IGRA) erfolgen, um eine aktive oder latente Tuberkulose-Infektion auszuschließen.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Eine immunsuppressive Therapie, inklusive einer TNF-Antikörpertherapie, bzw. eine Chemotherapie kann bei HBV-Trägern das Risiko einer HBV-Reaktivierung signifikant erhöhen. Die Inzidenz einer HBV-Reaktivierung während bzw. nach einer Chemotherapie beträgt bei HBs-Ag-Trägern 15–50%^{477, 478}. Obwohl die HBV-Reaktivierung bei HBsAg-negativen Patienten deutlich seltener auftritt, wurde auch bei 14–20% der anti-HBc- und anti-HBs-positiven Patienten mit Lymphomen unter einer Chemotherapie eine Reaktivierung beschrieben⁴⁷⁹. Eine spanische Studie beschreibt bei 3 von 80 Patienten mit Morbus Crohn eine chronische HBV-Infektion. Zwei der Patienten entwickelten nach Beendigung der Infliximab-Therapie eine schwere Hepatitis, der dritte Patient verstarb aufgrund von Komplikationen einer Leberzirrhose⁴⁸⁰. Diese Beispiele zeigen, dass die Problematik der Reaktivierung nicht nur in den Langzeitfolgen (z.B. Zirrhose oder hepatozelluläres Karzinom) besteht, sondern auch das Risiko einer akuten Exazerbation der Hepatitis B mit fulminantem Verlauf erhöht ist⁴⁸¹. Somit wird für alle Patienten, bei denen eine immunsuppressive Therapie eingeleitet werden soll, vor Beginn der Behandlung ein Screening auf HbsAg- und anti-HBc-Antikörper empfohlen. Bei seronegativen Patienten wird eine Impfung empfohlen. Eine medikamentös-präventive Therapie mit Nukleos(t)idanaloga wirkt der HBV-Reaktivierung entgegen und ist daher bei HBsAg-positiven Patienten indiziert. Bei HBs-Ag-negativen und anti-HBc-Antikörper-positiven Patienten wird eine engmaschige ALT- und HBV-DNA-Kontrolle empfohlen. Bezüglich der Dauer und Art der medikamentös-präventiven Therapie sowie dem Management von HBs-Ag-negativen und anti-HBc-Antikörper-positiven Patienten wird auf aktuelle Leitlinien verwiesen⁴⁸².

Vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie – streng genommen gehört auch hierzu eine Steroidstoßtherapie – sollte ein Tuberkulose-Screening durchgeführt werden. Besser ist es, wenn dieses schon mit der Diagnosestellung einer CU durchgeführt wurde. Grundsätzlich

stehen für die immunodiagnostische Testung der Tuberkulinhauttest (THT) bzw. Interferon-Gamma Release Assay (IGRA), ggf. auch in Kombination mit einer Röntgen-Thoraxuntersuchung, zur Verfügung. Alle zur Verfügung stehenden Testverfahren haben Schwächen; für den IGRA wird die Gefahr eines falsch negativen Testergebnisses gering eingestuft, kann jedoch, vor allem bei Patienten mit schwerer Lymphopenie und Immunsuppression nicht ausgeschlossen werden⁴⁸³. Für den THT gilt, dass eine abgeschwächte Immunkompetenz falsch negative Ergebnis bedingen kann; bei geimpften Personen fällt dieser falsch positiv aus⁴⁸⁴. Neben dem IGRA können auch durch eine Röntgenaufnahme der Lunge Zeichen einer durchgemachten, aber unbehandelten Tuberkulose ohne Anhalt für Aktivität (kalzifizierte Knötchen, Spitzenfibrose, Pleuraschwielien) erfasst werden und als Indikation zur Chemoprävention betrachtet werden (siehe Empfehlung 4.18).

Das Tuberkulose-Risiko ist beim Einsatz von TNF-alpha-Inhibitoren im Vergleich zu anderen immunmodulierenden/-suppressiven Medikamenten wahrscheinlich am größten. Vor diesem Hintergrund wird empfohlen die Tuberkulose-Diagnostik vor Beginn einer Therapie mit TNF-alpha-Inhibitoren zu aktualisieren, nachdem eine zwischenzeitliche Tuberkulose-Neuinfektion seit Erstdiagnose der CED und Tuberkulose-Screening nicht ausgeschlossen werden kann. Verschiedene Fachgesellschaften empfehlen bei Patienten mit kontinuierlicher anti-TNF-Therapie eine jährliche Wiederholung des TB-Screenings. Hintergrund sind Konversionsraten von TB-Screening negativen zu TB-Screening-positiven Patienten von bis zu 30%⁴⁸⁵. Aufgrund der niedrigen Prävalenz der Tuberkulose in Deutschland kann dieser Empfehlung nicht gefolgt werden. Allerdings sollten bei Personen mit einem erhöhten Expositionsrisiko (z.B. Flughafenpersonal, Personen, die in Lungenkliniken arbeiten, Fernreisende in TB-Endemiegebiete, etc.), das Screening jährlich wiederholt werden.

Wenn auch keine epidemiologischen Daten zu einem erhöhten Tuberkuloserisiko bei einer Therapie mit anti-Integrin-Inhibitoren oder JAK-Inhibitoren vorliegen (in allen Zulassungsstudien wurden Patienten mit latenter Tuberkulose ausgeschlossen), sollte auch unter Berücksichtigung der Zulassung eine Tuberkulose vor Einleitung einer Therapie ausgeschlossen werden.

Die Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) erfolgt zumeist im Kindesalter und verläuft häufig asymptomatisch. Bei Jugendlichen oder Erwachsenen manifestiert sich die

Primärinfektion in 30–60 % aller Fälle als infektiöse Mononukleose. Ab dem 40. Lebensjahr sind ca. 95% der Menschen mit EBV infiziert. Nach einer asymptomatischen oder symptomatischen Infektion persistiert das EBV in B-Zellen in der Zirkulation unter der Kontrolle von EBV-spezifischen zytotoxischen T-Zellen lebenslang⁴⁸⁶. Ist die Immunsurveillance der T-Zellen gestört, z.B. in einer Posttransplantationssituation, kommt es zu einer verstärkten Proliferation EBV-infizierter B-Zellen mit dem Risiko der Entwicklung eines post-Transplantations B-Zell-Lymphoms bzw. einer lymphoproliferativen Erkrankung (PTLD)⁴⁸⁷. Dabei ist eine primäre EBV-Infektion in den ersten Jahren nach Transplantation mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine PTLD verbunden^{488, 489}.

Empfehlung 4.4

Bei Erstdiagnose, spätestens aber vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie, sollte der Impfstatus überprüft und ggf. aktualisiert werden. Nicht-Lebendimpfungen unter immunsuppressiver Therapie gelten als sicher, während Lebendimpfungen kontraindiziert sind. Vor diesem Hintergrund sollten insbesondere Impfungen gegen Pneumokokken und gegen Hepatitis B sowie gegen Influenza und die pandemische Grippe in Analogie zu den Empfehlungen des RKI zu „Impfungen bei Immunsuppression“ durchgeführt werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Patienten mit CU haben ein erhöhtes Risiko, an einer impfpräventablen Infektionskrankheit zu erkranken und auch deswegen hospitalisiert zu werden⁴⁹⁰. Mehrere Versorgungsforschungsprojekte ergaben, dass viele CED-Patienten nur einen unzureichenden Impfschutz aufweisen. Der wichtigste Vorbehalt gegen die Durchführung einer Schutzimpfung ist eine oftmals unreflektierte Angst vor Nebenwirkungen. Ebenso wurde häufig eine Verschlimmerung der Grundkrankheit durch eine Impfung befürchtet; die allermeisten Patienten sind aber grundsätzlich bereit, empfohlene Schutzimpfungen durchführen zu lassen⁴⁹¹.

Bei allen Patienten mit CU sollte bei Diagnosestellung und nachfolgend in regelmäßigen (z.B. jährlichen) Abständen die Einhaltung der allgemeinen Impfempfehlungen des RKI überprüft werden. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ist es oft noch möglich, fehlende Lebendimpfungen (v.a. Masern, Röteln, Varizellen) nachzuholen. Nach Beginn einer systemischen

immunsuppressiven Therapie sind Lebendimpfungen formal kontraindiziert, wenngleich wohl dennoch sicher durchführbar⁴⁹².

Es sollte berücksichtigt werden, dass unter einer laufenden Immunsuppression, insbesondere unter einer anti-TNF-Therapie sowie einer kombinierten Immunsuppression die Ansprechraten einer Impfung reduziert sind und hier ein entsprechendes Monitoring erfolgen sollte⁴⁹³.

Unabhängig vom Krankheitsschweregrad und der Therapie sollte jährlich gegen Influenza A/B geimpft werden. Alle Patienten mit (potentiell notwendiger) immunsuppressiver Therapie sollen als Indikationsimpfung gegen Pneumokokken geimpft werden. Die Erstimpfung sollte möglichst mit PCV13 und die Nachimpfung mit PPV23 erfolgen. Individuell sinnvoll können Impfungen gegen Meningokokken, *Hämophilus influenzae* und spezifische Reiseimpfungen sein.

Empfehlung 4.5

Patienten, die eine dreifach immunsuppressive Therapie erhalten, sollten eine PJP-Prophylaxe erhalten

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, Konsens

Hintergrund

Das Auftreten einer PJP wurde während der Therapie mit Steroiden, Thioguaninen, MTX, Calcineurin-inhibitoren oder Biologika beobachtet, wobei die Calcineurininhibitor-Therapie und Kombinationstherapien das höchste Risiko zu tragen scheinen⁴⁹⁴. Die vorliegenden retrospektiven Studien zeigen eine relativ geringe absolute Inzidenz: In der Olmsted County-Kohorte zeigten sich trotz unregelmäßiger Prophylaxe bei 937 Patienten (6066 Patientenjahre follow-up) lediglich 3 Fälle einer PJP⁴⁹⁵. In einer Analyse von Kostenträgerdaten zeigte sich eine Risikoerhöhung von 3 auf 10,6/100.000 Personenjahre bei CED im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, aber einen weiteren Anstieg auf 32/100.000 Personenjahre für CED-Patienten unter Immunsuppression⁴⁹⁶. Systematisch erhobene Daten zum PJP-Risiko unter definierten immunsuppressiven Regimen bei CED liegen nicht vor, so dass der Empfehlung auch Erfahrungen aus anderen Grunderkrankungen zugrunde liegen (siehe dazu auch:³³⁰).

Die TMP/SMX-Prophylaxe ist hocheffektiv zur PJP-Prävention bei Kindern und Erwachsenen mit hämatologischen Erkrankungen, Knochenmarkstransplantation und Organtransplantation⁴⁹⁷. In der ECCO-Leitlinie von 2014 „Opportunistische Infektionen“ wird eine PJP-Prophylaxe unter Dreifachimmunsuppression, die einen CNI oder TNF-Antikörper beinhaltet, empfohlen, bei Zweifachimmunsuppression mit einem CNI soll eine Prophylaxe erwogen werden³³⁰. Eine CD4-Zellzahl < 200/μl stellt bei zahlreichen HIV-unabhängigen Erkrankungen einen wichtigen Risikofaktor für die PJP dar⁴⁹⁸, für eine dezidierte Empfehlung zur CD4-Monitoring bei CED ist die Datenlage jedoch unzureichend. Als prophylaktisches Regime wird dreimal pro Woche die Einnahme von Sulfamethoxazol / Trimethoprim (800/160 mg) empfohlen, die eine gute Verträglichkeit zeigt^{497, 499}. Bei einer Sulfonamid-Allergie wird die Hinzuziehung eines Infektiologen angeraten.

Empfehlung 4.6

Bei bekannter Colitis ulcerosa sollte bei schwerem akutem Schub, atypischer Symptomatik, therapierefraktärem Verlauf und vor Intensivierung einer immunsuppressiven Therapie eine mikrobiologische Diagnostik inklusive Untersuchungen auf *Clostridium difficile* erfolgen.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Eine routinemäßige Diagnostik auf *C. difficile* bei leichten Schüben wird nicht empfohlen, da in dieser Situation *C. difficile*-Infektionen (CDI) selten sind^{42, 500}. Bei hospitalisierten Patienten und bei Patienten nach Antibiotikatherapie ist die Infektionsrate durch *C. difficile* jedoch höher. CED-Patienten mit einer CDI weisen, im Gegensatz zu CED-Patienten ohne *C. difficile*-Erkrankung, eine längere Krankenhausverweildauer und eine vierfach höhere Mortalität auf. Daher ist hier ein Screening auf *C. difficile* zu empfehlen^{52, 337, 501}.

Glukokortikoide (OR 2,5), Immunomodulatoren (OR 1,6) und TNF-Antikörper (OR 2,7) sind Risikofaktoren für eine schwere CDI^{502, 503, 504}. Erfahrungen bei CED-Patienten sowie aus dem Bereich der Transplantationsmedizin zeigen, dass eine immunsuppressive Therapie mit einer höheren Inzidenz (OR 2,5 für AZA/6-MP oder MTX) und höherem Schweregrad der Erkrankung einhergeht^{52, 505}. Eine Steroidtherapie bedingt im Vergleich zu AZA/6-MP und MTX bei 10662

CED-Patienten eine Verdreifachung des Risikos für eine CDI (RR 3,4; 95% CI 1,9–6,1)⁵⁰³. Weitere Risikofaktoren sind eine (stattgehabte) Antibiotikatherapie oder die Ernährung über eine nasogastrale Sonde/PEG⁵⁰⁶. CED-Patienten mit *C.-difficile*-Erkrankung weisen bei einer Protonenpumpeninhibitor-Therapie ein knapp vierfach erhöhtes Rezidivrisiko für eine *C. difficile*-Colitis auf³³⁹.

Empfehlung 4.7

Die Diagnostik auf eine *Clostridium difficile* Infektion sollte zeitnah durch ein sensitives Verfahren erfolgen.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Der *C. difficile*-Nachweis soll zeitnah durch eine sensitive Diagnostik erfolgen³³⁸. Hierfür reicht in der Regel eine breiig-flüssige Stuhlprobe; eine Diagnostik aus geformtem Stuhl ist nicht indiziert. In besonderen Situationen, z.B. bei Patienten mit einem Ileus, können Rektalabstriche verwandt werden. Ein allgemein akzeptierter labordiagnostischer Algorithmus existiert nicht; darauf weist auch die aktuelle *ESCMID-Leitlinie (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases)* hin⁵⁰⁷. Grundsätzlich ist zwischen einem ein- und einem mehrstufigen Vorgehen zu unterscheiden. Aufgrund des notwendigen Zeitaufwands sind der direkte Antigennachweis im Stuhl (Glutamat-Dehydrogenase [GDH]), der direkte Nachweis der Toxine A/B (sogenannte Schnelltests) bzw. molekularbiologische Testverfahren zum Toxin-Nachweis geeignet³³⁸. Der GDH-Nachweis ist aber unspezifisch und muss durch einen zweiten spezifischen Test bestätigt werden. Bei schweren, nach dem IfSG meldepflichtigen Infektionen, bei Patienten mit wiederholten Rezidiven und im Rahmen nosokomialer Ausbrüche sollte zusätzlich ein kultureller Nachweis angestrebt werden. Das erlaubt den Nachweis epidemiologisch besonders bedeutsamer Stämme (z.B. Ribotyp 027) und die Antibiotikaresistenztestung⁵⁰⁸. Hinzuweisen ist auch auf die Tatsache, dass ein negativer Stuhltest auf *C. difficile*-Toxine nicht ausreicht, um eine pseudomembranöse Colitis auszuschließen.

Bei CU-Patienten und andere Patienten mit einer Immunsuppression reichen wohl niedrigere Toxinmengen (die der Diagnostik entgehen) aus, um eine pseudomembranöse Colitis

auszulösen. Wiederholte Stuhl-Untersuchungen zum Toxin-Nachweis oder die Durchführung einer *C. difficile*-Kultur mit anschließendem Toxin-Nachweis werden deshalb empfohlen⁵⁰⁹. In diesen Fällen kann auch eine Sigmoidoskopie weitere Informationen bringen, insbesondere bei refraktären Patienten mit negativen Stuhlkulturen⁵⁰⁸. Auch hier schließt ein negativer Befund aber die Infektion nicht aus, zumal das endoskopisch typische Bild mit Ausbildung von Pseudomembranen häufig nicht zu beobachten ist.

Empfehlung 4.8

In Abhängigkeit von der Schwere des Krankheitsbilds werden für die spezifische Primärtherapie der CDI folgende Empfehlungen gegeben:

- **Bei leichter bis moderater Krankheitsausprägung und in Abwesenheit von Risikofaktoren für einen schweren Verlauf kann die Therapie mit Metronidazol 3 × 400 mg/Tag p. o. für mindestens 10 Tage erfolgen.**
- **Bei schwerer Krankheitsausprägung oder bei Vorliegen von Prädiktoren für einen schweren Verlauf sollte die Therapie mit Vancomycin 4 × 125-250 mg/Tag p. o. für mindestens 10 Tage erfolgen.**
- **Beim Rezidiv und zusätzlichem Vorliegen von Risikofaktoren für Komplikationen (Immunsuppression, Komorbidität, Notwendigkeit einer zusätzlichen Antibiotikatherapie) kann der Einsatz von Fidaxomicin 2 × 200 mg/Tag p. o. erwogen werden.**
- **Bei rezidivierender oder therapierefraktärer *Clostridium difficile*-Infektion kann ein fäkaler Mikrobiom-Transfer durchgeführt werden.**

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

Hintergrund

Wichtig in der Behandlung einer CDI ist die Kontaktisolation, Kittel- und Handschuhpflege sowie Händereinigung mit Seife und sporiziden Desinfektionsmitteln⁵¹⁰. Für die medikamentöse Therapie einer *C. difficile*-Infektion gibt es unterschiedliche Empfehlungen, die jedoch nahezu alle eine antibiotische Therapie mit Metronidazol oder Vancomycin einschließen und sich nur in der Dosierung und Dauer der Medikation sowie Art des primär zu verwendenden Antibiotikums unterscheiden. Kontrollierte Studien zur Behandlung einer *C.*

difficile-Infektion bei CED-Patienten fehlen. Die oben formulierten Empfehlungen werden auch durch die Deutschen SK2-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple gestützt³³⁸.

Schweregradabhängig wird primär eine antibiotische Therapie mit Metronidazol oder oralem Vancomycin empfohlen. Sofern der klinische Verlauf es zulässt, sollte bei jedem Patienten mit einer CDI zunächst eine laufende antibiotische Therapie beendet werden. Für Patienten mit den Zeichen einer leichten bis moderaten Erkrankung wird eine Therapie mit Metronidazol 400-500 mg p.o. alle 8 Stunden über 10 Tage empfohlen. Sollte es nach 3-5 Tagen zu keiner Besserung kommen, muss von einem Versagen der Therapie ausgegangen werden und ein Wechsel z.B. auf Vancomycin p. o. erwogen werden. Für Patienten mit schwerer CDI (Fieber, Schüttelfrost, hämodynamische Instabilität, Peritonitis, Ileus, Leukozytose $> 15 \times 10^9 /L$, Linksverschiebung, Laktaterhöhung, toxisches Megakolon) wird eine initiale antibiotische Therapie mit Vancomycin 125 mg/alle 6 Stunden per os für 10 Tage empfohlen. Eine höhere Vancomycin-Dosierung ergibt keinen zusätzlichen Nutzen⁵¹¹. Bei Patienten, bei denen eine orale antibiotische Therapie nicht möglich ist, kann die Vancomycinapplikation (500 mg in 100 ml Kochsalzlösung alle 4-12 h) in das Kolon und/oder eine Vancomycingabe (500 mg alle 6 Stunden) über die Nasensonde erfolgen.

Eine gleichzeitig mit der CDI durchgeführte immunsuppressive Therapie sollte soweit wie möglich pausiert oder beendet werden, da immunsuppressiv behandelte CED-Patienten eine höhere Morbidität (u.a. Kolektomie, toxisches Megakolon, Darmperforation) und Mortalität aufwiesen als die Vergleichsgruppe ohne Immunsuppression³³⁹. Unklar bleibt aber dabei, ob die immunsuppressive Therapie per se einen schwereren Krankheitsverlauf mit potentiell mehr Komplikationen anzeigt.

Die klinische Beurteilung des Ansprechens auf die antibiotische Therapie ist bei CED-Patienten mit *C. difficile*-Infektion, die sich nicht in Remission befinden, bei fortbestehender Diarrhö schwierig. Eine erneute mikrobiologische Stuhldiagnostik als Erfolgskontrolle einer antibiotischen Therapie ist nicht hilfreich, da sowohl *C. difficile* als auch Toxin A und B noch Wochen nach einer erfolgreichen Behandlung im Stuhl nachgewiesen werden können⁵¹². Wird jedoch das Rezidiv einer Infektion vermutet, sollte eine erneute Stuhldiagnostik durchgeführt werden. Resistenzen gegen Metronidazol wurden beschrieben und müssen, auch wenn sie selten auftreten, bei Therapieversagern beachtet werden⁵¹³.

Eine retrospektive Beobachtungsstudie verglich die Therapieerfolge von Metronidazol und Vancomycin bei 62 Patienten mit CU. Patienten mit leichter Infektion hatten weniger stationäre Wiederaufnahmen (0% versus 31%) und kürzere Krankenhausaufenthalte (6 versus 14 Tage) nach Vancomycin-Therapie (n=13) verglichen mit einer Metronidazol-Therapie (n=29). Auch Patienten mit schwerer Infektion hatten weniger stationäre Wiederaufnahmen (0% versus 70%) aber tendenziell längere Krankenhausaufenthalte (19 versus 11 Tage) nach Vancomycin-Therapie (n=9) verglichen mit einer Metronidazol-Therapie (n=10). Diese Studie ist die erste Untersuchung, die dafür spricht Vancomycin bei Patienten mit CU primär einzusetzen⁵¹⁴.

Fidaxomicin zeigt eine im Vergleich zu Vancomycin geringere Rezidivrate bei insgesamt gleichwertigen primärem Ansprechen bei Patienten ohne CED^{515, 516}. Hauptnachteil ist der hohe Preis. Weiterhin ist Fidaxomicin zur Therapie der CDI bei CED bisher nicht zugelassen. Eine als Kurzmitteilung publizierte pharmakokinetische Untersuchung zeigt keine Unterschiede in der Resorption von Fidaxomicin bei CDI-Patienten mit und ohne CED⁵¹⁷. Andere Medikamente zur Behandlung einer *C. difficile*-Erkrankung, wie z.B. Rifaximin, Fusidinsäure oder Nitazoxanide, können zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden⁵¹⁸. Ob eine zusätzliche Gabe von Probiotika bei Antibiotikagabe vor der Entwicklung einer CDI bei CU-Patienten schützt, wie es für Patienten ohne CED beschrieben wurde, ist unklar⁵¹⁹.

Die Prognose einer fulminanten CDI ist ernst. Bei schwerem Krankheitsbild sollte daher im Rahmen einer interdisziplinären Betreuung frühzeitig auch die Möglichkeit der chirurgischen Intervention beachtet werden.

Das Rezidiv einer *C. difficile*-Erkrankung soll wie eine primäre Episode behandelt werden, weitere Rezidive direkt mit Vancomycin 125 mg/alle 6 Stunden für 10 Tage³³⁸. Bislang ungeklärt ist das Vorgehen bei Auftreten von mehr als zwei Rezidiven. Bei diesen Patienten ist das Rezidivrisiko besonders hoch. Nach dem zweiten Rezidiv kommt es in 40–60% der Fälle zu weiteren CDI-Episoden. Kasuistisch und in Fallserien wurden Patienten mit multiplen CDI-Rezidiven erfolgreich mit Vancomycin in verschiedenen Ausschleich- und/oder Pulsschemata behandelt⁵²⁰. Theoretische Überlegungen begründen, dass durch die abschließende alternierende Gabe von Vancomycin die im Darm verbliebenen Clostridiensporen an den

„Vancomycin-freien Tagen“ aussporen können, um dann als vegetative Formen abgetötet zu werden.

Die Erstbeschreibung einer erfolgreichen therapeutischen Übertragung vom Stuhl eines gesunden Donors auf einen Patienten mit einer CDI erfolgte bereits 1958⁵²¹. Zahlreiche Studien konnten die Effektivität dieser „Stuhltransplantation“ belegen, die inzwischen als fäkaler Mikrobiomtransfer (FMT) bezeichnet wird. Die erste randomisierte kontrollierte Studie zeigte bei Patienten mit multiplen Rezidiven eine signifikante Überlegenheit des FMT gegenüber einer konventionellen Rezidivtherapie mit Vancomycin⁵²². In dieser Indikation wird der FMT auch in aktuellen europäischen Leitlinien ausdrücklich als alternative Therapie empfohlen. Eine retrospektive Multicenterstudie zeigte bei 31 Patienten mit CU und 35 Patienten mit Morbus Crohn eine gute Wirksamkeit bezüglich der *C. difficile*-Infektion: 79% nach dem ersten FMT, 88% nach dem zweiten FMT und 90% nach einer 3. FMT⁵²³. Wahrscheinlich ist die Effektivität des FMT bei rezidivierender CDI bei CED-Patienten etwas niedriger als bei Patienten ohne CED. Auch ist in ca. 15-20% der Fälle bei CED-Patienten mit einem akutem Schub nach FMT zu rechnen⁵²⁴; so können auch extraintestinale Manifestationen erstmalig der CED auftreten⁵²⁵.

Nach wie vor bestehen Sicherheitsbedenken, die auch durch ein (kosten-intensives Screening des Donors (z.B. auf HIV, Hepatitis, Enteropathogene, Stuhlparasiten, multiresistente Erreger) nicht vollständig ausgeräumt werden können. Um weitere Daten zur klinischen Wirksamkeit und der langfristigen Sicherheit eines Mikrobiomtransfers zu erhalten, wurde ein nationales, internetbasiertes Register eingerichtet, in der u.a. Patientencharakteristika, Details zur Durchführung des Mikrobiomtransfers sowie ein längerfristiges Follow-up der Patienten erfasst werden (Einzelheiten unter: www.kim4.uniklinikum-jena.de).

Empfehlung 4.9

EBV-seronegative erwachsene Patienten sollten möglichst nicht mit Thiopurinen behandelt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

Die Therapieentscheidung bei Kindern stellt eine Sondersituation dar und erfordert eine Risikoabwägung

Expertenkonsens, Empfehlung offen, Mehrheitliche Zustimmung

Hintergrund

Allgemein wird akzeptiert, dass das Risiko für die Entwicklung einer Lymphomerkkrankung bei CED-Patienten, insbesondere bei denen, die mit Thiopurinen behandelt werden, erhöht ist. So weist die CESAME Kohorte unter Auswertung über 20.000 Patienten eine Erhöhung des Lymphomrisiko unter laufender Thiopurintherapie um das Fünffache aus⁵²⁶. Das absolute Risiko ist jedoch niedrig und drückt sich in einer zusätzlichen Lymphomerkkrankung auf 300-1.400 Patientenjahre aus. Nichtsdestotrotz ist die Bedeutung der EBV-Infektion beträchtlich. In der CESAME-Kohorte der mit Thiopurinen behandelten Patienten waren 12 der 15 Lymphome PTLD-ähnlich und regelhaft EBV-assoziiert. Die primäre EBV-Infektion stellt in dieser Situation eine besondere Herausforderung dar: von 6 Patienten unter 50 Jahren entwickelten 2 Männer eine fatale infektiöse Mononukleose mit lymphoproliferativer Folgeerkrankung⁵²⁶. Über diese schwerwiegende Komplikation wurde bereits früher in Kasuistiken berichtet^{527, 528, 529}.

Empfehlung 4.10

Bei einer EBV-(Re-)Infektion sollte eine immunsuppressive/immunmodulierende Therapie pausiert werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

Empfehlung 4.11

Bei einer EBV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankung sollte die immunmodulatorische Therapie mit Thiopurinen beendet werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Bei einer primären EBV-Infektion unter Immunsuppression wird eine Unterbrechung der Immunsuppression und ggf. eine antivirale Therapie in Kooperation mit Infektionsspezialisten empfohlen. Finden sich atypische Infiltrate in der intestinalen Mukosa bei EBV-positiven Patienten kann eine Reduktion der Immunsuppression zu einer Kontrolle der Virusreplikation

und Verschwinden der Infiltrate beitragen⁵³⁰. Die haemophagozytische Lymphohistiozytose (HLH), auch als Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom (MAS) bekannt, ist als eine schwere Komplikation einer akuten EBV-Infektion unter Thiopurinen, die auch als letale Komplikation verlaufen kann, beschrieben. Eine aktuelle Übersicht fasst 50 Patienten mit einer Mortalität von 30% zusammen⁵³¹. Die HLH erfordert neben der Unterbrechung der Therapie ggf. den Einsatz anti-lymphoproliferativer Medikamente^{532, 533, 534}.

Empfehlung 4.12

Bei Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie, insbesondere eine systemische Steroidtherapie, sollte eine geeignete Diagnostik einer CMV-Neuinfektion oder Reaktivierung durchgeführt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Die CMV-Seroprävalenz der Bevölkerung liegt bei 70-100% und steigt mit dem Alter an. Patienten mit CU weisen diesbezüglich keine Unterschiede gegenüber der Normalbevölkerung auf. Ein von der klinischen Situation unabhängiges Screening ist daher nicht sinnvoll. Mehrere Studien zeigten einen erhöhten CMV-Nachweis bei Patienten mit systemischer Steroidtherapie^{535, 536, 326}. Im Einzelfall ist es oft schwer einzuschätzen, ob Steroide die CMV-Replikation erleichtern oder ob eine vorab bestehende erhöhte CMV-Replikation zum vermeintlichen klinischen Erfordernis einer Steroidtherapie und ggf. -refraktarität führt. Für andere Immunsuppressiva, wie Thiopurine, IL-2-Hemmer oder TNF-Blocker besteht eine noch uneinheitlichere und/oder mangelhaftere Datenlage. Bei inadäquater klinischer Besserung der CU-Aktivität und/oder Zeichen einer systemischen CMV-Infektion (insbesondere Fieber und Leukopenie) sollte auch bei diesen Patienten eine CMV-Diagnostik erfolgen.

Aufgrund der bislang uneinheitlichen Datenlage sollte eine CMV-Diagnostik nur dann erfolgen, wenn bei CMV-Nachweis eine antivirale Therapie sinnvoll erscheint. Diese Entscheidung ist in erster Linie von der Ausprägung der klinischen Symptomatik bestimmt^{537, 331}.

Empfehlung 4.13

Zur Diagnostik sollte ein immunhistochemischer CMV-Nachweis aus endoskopisch gewonnenen Proben und/oder ein molekularbiologischer Nachweis aus Gewebeproben oder ein molekularbiologischer Nachweis aus Vollblut erfolgen

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, Konsens

Hintergrund

Es existieren Vollblut-, Serum- und Gewebe-basierte Möglichkeiten der CMV-Diagnostik. In den letzten Jahren traten Direktnachweismethoden in der entzündeten Mukosa in den Vordergrund (Gewebe-CMV-PCR, CMV-Immunhistochemie), während serologische Verfahren (Serum-CMV-IgM) oder der Nachweis im Vollblut (CMV-PCR, pp65) weniger beforscht wurden. Die Probenentnahme für den immunhistochemischen oder molekularbiologischen Direktnachweis sollte möglichst aus ulzeriertem Gewebe – optimalerweise dem Ulkusgrund oder -rand erfolgen^{538, 539, 540, 541}.

Empfehlung 4.14

Der alleinige CMV-Nachweis sollte keine Therapie begründen. Die Therapieindikation kann sich aus dem klinischen Kontext ergeben. Die Akuttherapie sollte für mindestens 14 Tage durchgeführt werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, Konsens

Hintergrund

Für kein diagnostisches Verfahren gibt es definierte Grenzwerte, ab welchen von einer hinreichenden diagnostischen Genauigkeit und ggf. antiviralen Therapienotwendigkeit auszugehen ist. Ebenso ist es möglich, dass der Gewebe-CMV-Nachweis bei Patienten mit einer milden subklinischen CMV-Reaktivierung oder einer kontinuierlichen CMV-Replikation ohne Einfluss auf den CU-Verlauf ist. Daher erfordert ein CMV-Nachweis bei Patienten mit aktiver CU erst im klinischen Kontext und unter Abwägung weiterer individueller Faktoren (u.a. klinischer Schweregrad der CU-Aktivität, Dauer und Intensität der Steroidtherapie) die Notwendigkeit einer antiviralen Therapie^{56, 57, 542, 543}. Es besteht bislang kein akzeptierter Grenzwert der Viruslast in der Gewebe-CMV-PCR, sodass v.a. bei niedrigen Titern eine falsch-positive Analytik in Betracht gezogen werden muss.

Es gibt keine zugelassene medikamentöse Therapie der CMV-Colitis bzw. der CMV-Reaktivierung bei CU. Übliche off-label-Anwendungen sind 5 mg/kg Ganciclovir iv. alle 12 Stunden oder aber die primäre (oder, nach erfolgreichem Primäransprechen auf Ganciclovir, sekundäre) orale Therapie mit Valganciclovir 900 mg alle 12 Stunden für 2 (bis zu 3) Wochen. Bei unzureichendem Ansprechen kann das nebenwirkungsreichere Foscarnet (z.B. 3 x tgl. 60 mg iv. über mindestens eine Stunde) für ebenfalls 2-3 Wochen Therapiedauer erwogen werden⁵⁴⁴. Inwieweit und wie lange eine Fortsetzung in „prophylaktischer“ Dosierung mit z.B. 450 mg Valganciclovir tgl. z.B. begleitender immunsuppressiver Therapie sinnvoll ist, wurde bislang nicht evaluiert.

Empfehlung 4.15

Bei klinisch schwerwiegendem Verlauf einer CMV-Krankheit, insbesondere schwerer CMV-Colitis, Meningoenzephalitis, Pneumonitis oder Hepatitis, sollte die begleitende Immunsuppression zumindest bis zur virustatisch induzierten Restitutio pausiert werden. Bei alleiniger intestinaler Symptomatik eines CU-Schubes mit CMV-Nachweis kann die Immunsuppression fortgeführt oder modifiziert werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Auch bei differenzierter klinischer Abwägung ist es häufig nicht möglich, die Kausalität eines akuten und ggf. steroidrefraktären CU-Schubes bei erfolgreichem CMV-Nachweis im entzündeten Gewebe allein dem CMV zuzuordnen. Daher muss eine individualisierte multimodale Therapie mit z.B. Thiopurinen oder TNF-Antikörpern gleichzeitig oder nachfolgend zur antiviralen Therapie erfolgen⁵⁴². Das Risiko einer Verschlechterung der CMV-Infektion bzw. der Notwendigkeit einer Kolektomie unter einer parallel fortgeführten Immunsuppression scheint nach aktueller Datenlage eher gering zu sein⁵⁴⁵. Möglicherweise ist eine negativ werdende Plasma-CMV-PCR unter antiviraler Therapie bei unzureichender klinischer Verbesserung der CU ein geeignetes Signal für eine immunsuppressive Therapieintensivierung⁵⁴⁴. Aufgrund der erhöhten Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit einer späteren Kolektomie bei CU-Patienten mit klinisch relevanten CMV-Reaktivierungen sollte ggf. bereits zu diesem Zeitpunkt eine Operation erwogen werden⁵⁴⁶.

Bei schweren intestinalen und extraintestinalen Manifestationen einer CMV-Infektion – welche jeweils häufig mit Fieber einhergehen – sollte eine Einweisung in eine Klinik mit interdisziplinärer Kompetenz erfolgen. In Analogie zur Leitlinie der „Transplantation Society International CMV Consensus Group“ sehen wir die Reduktion oder Pausierung der immunsuppressiven Therapie in dieser Situation als sinnvoll an⁵⁴⁷.

Empfehlung 4.16

Bei nachgewiesener CMV-Erkrankung sollte bei Wiedereinführung bzw. Fortführung oder Intensivierung der immunsuppressiven Therapie eine Rezidivprophylaxe durchgeführt werden. Diese Therapie schließt sich der Akuttherapie an und sollte für 4–8 Wochen durchgeführt werden.

Expertenkonsens, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Es gibt keine prospektiv-randomisierte Studie zur Evaluierung des Nutzens einer antiviralen Rezidivprophylaxe nach erfolgreicher virustatischer Therapie einer klinisch relevanten CMV-Infektion bei CU und nachfolgendem Wiederbeginn oder Modifikation der immunsuppressiven Therapie. In Anlehnung an Empfehlungen aus der Transplantationsmedizin kann eine Rezidivprophylaxe mit 450-900 mg Valganciclovir tgl. erfolgen⁵⁴⁷. Möglicherweise ist eine negativ werdende Plasma-CMV-PCR unter antiviraler Therapie bei unzureichender klinischer Verbesserung der CU ein geeignetes Signal für eine immunsuppressive Therapieintensivierung⁵⁴⁴. Eine Therapieintensivierung mit einem TNF-Blocker ist – verglichen mit Azathioprin – mit einem deutlich geringeren Anstieg der CMV-Viruslast verbunden. Aufgrund der erhöhten Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit einer späteren Kolektomie bei CU-Patienten mit klinisch relevanten CMV-Reaktivierungen sollte jedoch in dieser Situation eine Proktokolektomie erwogen werden⁵⁴⁶.

Empfehlung 4.17

Bei aktiver VZV-Infektion sollte eine Immunsuppression nicht begonnen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Empfehlung 4.18

Bei florider VZV-Infektion während einer immunsuppressiven Therapie sollte unverzüglich eine Therapie erfolgen. Falls möglich sollte die immunsuppressive Therapie unterbrochen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Alle Patienten mit CU sollten bei Erstdiagnose bezüglich ihrer VZV-Anamnese befragt und ihr Impfstatus bezüglich einer Varizellenimpfung überprüft werden. Die akute Windpockeninfektion hat unter Immunsuppression ein deutliches Komplikationsrisiko (z.B. Varizellenpneumonie) mit erhöhter Mortalität. Daher sollten Patienten ohne Windpockenanamnese und nicht vorhandenem VZV-Titer – falls zeitlich möglich – vor Beginn der immunsuppressiven Therapie geimpft werden. Die im Erwachsenenalter sehr viel häufigere VZV Reaktivierung birgt die Gefahr neurologischer Spätkomplikationen (Neuralgie)⁵⁴⁸.

Die Dauer und Applikation (oral oder intravenös) der Therapie mit antiviralen Substanzen (z.B. Aciclovir 5 x 800 mg, Valaciclovir 3 x 1.000 mg, Famciclovir 3 x 250 mg, Brivudin 1 x 125 mg) richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung. In der Regel ist eine Therapie für 5-10 Tage oder bis zur Krustenbildung der Hautläsionen ausreichend⁵⁴⁹. Die Immunsuppression kann dann wieder aufgenommen werden, wenn keine neuen Effloreszenzen wieder auftreten bzw. alle Läsionen verkrustet sind. Für eine Fortsetzung der antiviralen Therapie in „prophylaktischer Dosis“ gibt es bislang keine Daten.

Eine passive Immunisierung mit VZV Immunglobulin ist bei immunsupprimierten Patienten (z.B. eine Mutter mit Thiopurin/TNF-Antikörpertherapie) mit hohem Infektions- und Komplikationsrisiko (kombinierte Immunsuppression, enger Kontakt zu Infizierten, höheres Lebensalter) innerhalb von 3 Tagen nach Exposition zu erwägen.

Empfehlung 4.19

Bei Nachweis einer latenten Tuberkulose (LBTI) (Interferongamma-release-Assay (IGRA) soll eine chemopräventive Therapie mit Isoniazid nach RKI-Empfehlungen durchgeführt werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Eine immunsuppressive Therapie sollte frühestens 4 Wochen nach Start der Chemoprävention begonnen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Es wird eine Therapie mit 5 mg/kg, aber maximal 300 mg Isoniazid (INH) täglich für 9 Monate empfohlen. In seltenen Fällen kommt es unter dieser Therapie zu einer INH-Hepatitis (0,15%). Bei Isoniazid-Unverträglichkeit kann alternativ eine Chemoprävention mit Rifampicin über 4 Monate erfolgen, wobei dieses Regime für Patienten unter TNF-alpha-Therapie nicht ausreichend evaluiert ist. Ist der Patient aus einem Herkunftsland mit bekannt erhöhter INH-Resistenz (z.B. Russland) immigriert, so wird eine chemopräventive Therapie mit Rifampicin und Pyrazinamid über 3 Monate empfohlen.

Empfehlung 4.20

Bei Nachweis einer aktiven Tuberkulose ist eine Kombinationstherapie gemäß den RKI-Empfehlungen einzuleiten.

Expertenkonsens, starke Empfehlung

Eine immunsuppressive Therapie, insbesondere eine anti-TNF-Therapie sollte – bei stets strenger Indikationsstellung – idealerweise erst nach Beendigung der Tuberkulose-Therapie durchgeführt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Bezüglich der Behandlung einer aktiven Tuberkulose wird auf die Empfehlungen des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose des Robert Koch-Instituts verwiesen sowie eine aktuelle amerikanische Leitlinie^{550, 551}. Ob unter laufender tuberkulostatischer Therapie eine TNF-Antikörper Therapie eingeleitet werden kann, ist nicht

bekannt. Eine TNF-Antikörper Therapie sollte idealerweise erst nach Beendigung der Tuberkulose-Therapie durchgeführt werden. Eine kritische Diskussion mit dem Patienten und eine strenge Indikationsstellung für die TNF-Antikörper Therapie wird insbesondere in dieser Situation empfohlen.

Empfehlung 4.21

Eine Vakzinierung mit Lebendimpfstoffen (Rotavirus) soll bei Neugeborenen, deren Mütter in der Schwangerschaft mit TNF-Antikörper behandelt wurden, für mindestens 9 Monate nicht durchgeführt werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

TNF-Antikörper (mit Ausnahme von Certolizumab) sind Plazenta-gängig und erreichen somit therapeutische Wirkspiegel im Fetus. Der Wirkspiegel im Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt hängt ab vom Zeitpunkt der letzten Applikation in der Schwangerschaft⁵⁵². Die meisten der von der STIKO in den ersten Lebensmonaten empfohlenen Impfungen basieren auf Totimpfstoffen. Diese gelten als unbedenklich. Seit einigen Jahren wird jedoch die orale Lebendimpfung gegen Rotavirus in den ersten Lebenswochen empfohlen. Diese muss vermieden werden. Bereits in der Schwangerschaft sollten die Mütter darauf hingewiesen werden. Die Lebendimpfstoffe für Masern, Mumps, Röteln und Varizellen werden erst ab Lebensmonat 11-14 empfohlen. Dieses stellt in aller Regel kein Problem dar, da bis dahin eine komplette *Clearance* der Medikamente im Neugeborenen erfolgt ist.

5. Chirurgie

5.1 Operative Verfahren

Empfehlung 5.1.1

Als Standardoperation sollte eine restaurative Proktokolektomie durchgeführt werden.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Die restaurative Proktokolektomie hat sich in den letzten 35 Jahren als Standardoperation zur Behandlung der therapierefraktären Colitis ulcerosa oder bei maligner Entartung im Rahmen der Erkrankung etabliert. Die ileoanale Pouchoperation erzielt für den Patienten eine bestmögliche Lebensqualität mit durchschnittlich 5-6 Stuhlgängen pro Tag und dem Erhalt der Kontinenz in über 90% der Patienten^{553, 554}.

Empfehlung 5.1.2

Die restaurative Proktokolektomie sollte in der Regel mit protektivem Ileostoma erfolgen, eine einzeitige Operation sollte nur in selektionierten Einzelfällen erfolgen.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Die Anastomoseninsuffizienz nach ileopouchanaler Anastomose beträgt ca. 10%. Sowohl die absolute Rate und die klinischen Auswirkungen eines derartigen Lecks werden potentiell durch ein protektives Stoma verringert. Es ist wahrscheinlich, dass ein Leck auch die spätere Pouchfunktion kompromittiert, die Datenlage hierzu ist aber widersprüchlich. RCTs mit adäquater Fallzahl liegen nicht vor. Eine große aktuelle Registerstudie aus Dänemark über den Verlauf von 33 Jahren zeigte allerdings eine signifikante Assoziation eines späteren Pouchversagens mit dem Verzicht auf ein protektives Stoma⁵⁵⁵.

Um Selektionskriterien zu identifizieren, bei deren Vorliegen in ausgewählten Fällen doch auf ein Schutzstoma verzichtet werden kann (einzeitiges Vorgehen), werteten zwei „high-volume“-Zentren ihre Pouch-Datenbanken gemeinsam aus. Knapp 15% der 3733 Patienten erhielten kein protektives Stoma. Mit dem Stoma-Verzicht signifikant assoziiert waren eine

Stapleranastomose, das Fehlen von Steroiden in der präoperativen Medikation, die FAP oder ein Karzinom als OP-Indikation, weibliches Geschlecht und Alter unter 26 Jahren. Die postoperative Morbidität einschließlich der Anastomoseninsuffizienzrate unterschied sich dann nicht zwischen den Patienten mit und ohne Stoma⁵⁵⁶.

Zusammengefaßt sollte bei Patienten, bei denen wegen therapierefraktärer Situation eine restaurative Proktokolektomie erfolgt, grundsätzlich nicht auf ein Stoma verzichtet werden, da die potenziellen Nachteile eines Stomas durch die Vorteile bei den in der Regel schwer kranken Patienten mehr als aufgewogen werden⁵⁵⁷.

Empfehlung 5.1.3

Der J-Pouch sollte die Pouchkonstruktion der Wahl sein, da er am einfachsten anzulegen ist und im Langzeitverlauf eine vergleichbare Funktion aufweist wie andere Konstruktionen.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Die verfügbaren Studien zeigen keinen eindeutigen funktionellen Vorteil für das J-Design. In einer Metaanalyse von 18 nicht randomisierten Studien (NRS) mit insgesamt 1519 Patienten ergab sich in Bezug auf frühe postoperative Komplikationen kein Unterschied. Bezüglich Stuhlfrequenz erwiesen sich W- und S-Pouch dem J-Pouch als überlegen, wohingegen hinsichtlich Pouchentleerungsstörungen der S-Pouch am schlechtesten abschnitt⁵⁵⁸. In einer neueren randomisiert kontrollierten Studie (W- versus J-Pouch) lag nach einem Jahr die mediane Stuhlfrequenz pro 24 Stunden beim J- Pouch signifikant höher als beim W-Pouch (7 vs. 5), nach 9 Jahren hatten sich die Unterschiede angeglichen. Alle anderen untersuchten Parameter, darunter Einlagen-Gebrauch, Inkontinenz und Lebensqualität, waren vergleichbar⁵⁵⁹. Der K-Pouch wurde in einer kleinen randomisierten Studie aus Norwegen mit dem J-Pouch verglichen, wobei sich keine signifikanten funktionellen Unterschiede ergaben⁵⁶⁰.

Auch wenn es in den vorliegenden Studien tendenziell Vorteile für die anderen Pouch-Konfigurationen, vor allem im Kurzzeitverlauf, zu geben scheint, bleibt der J-Pouch aufgrund seines einfachen Designs der Standardpouch. Zudem erscheint die klinisch sehr quälende, in

einem relevanten Anteil der Patienten auftretende, Pouchentleerungsproblematik nach S- und W-Pouch in den verfügbaren Studien nicht ausreichend berücksichtigt.

Empfehlung 5.1.4

Die freie oder gedeckte Perforation sollte als Notfallindikation operiert werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Die freie oder gedeckte Perforation stellt die schwerste Komplikation der Colitis ulcerosa dar. Die Beurteilung der klinischen Symptomatik wird hierbei durch eine bestehende Immunsuppression und/oder Antibiotikatherapie häufig erschwert, sodass eine operative Therapie vor Eintreten septischer Komplikationen durchgeführt werden sollte. In der Hälfte der Fälle geht der Perforation kein Megakolon voraus. Trotz operativer Therapie beträgt die Mortalität derzeit bis zu 27%^{561, 562}. Um die Mortalität dieser schwersten Komplikation zu senken, stellt die rechtzeitige Operation die entscheidende Maßnahme dar^{319, 392, 563}. Bei einer Notfalloperation stellt die Kolektomie mit Blindverschluß des Rektums und endständiger Ileostomie den primären Standardeingriff dar (siehe auch 5.1.5. und 5.1.6.)^{564, 565}.

Empfehlung 5.1.5

Bei einer therapierefraktären Blutung sollte bei fortgesetzter Transfusionspflichtigkeit dringlich operiert werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Die Inzidenz der schweren Blutung bei Patienten mit CU beträgt bis zu 4,5%⁵⁶⁶. Sie ist verantwortlich für bis zu 5% der Notfalleingriffe. Als Operationsindikation wird entweder eine massive initiale Blutung mit Kreislaufinstabilität und Katecholaminpflichtigkeit oder im Verlauf ein Transfusionsbedarf von mehr als 4 Erythrozytenkonzentraten pro 24 Stunden angesehen. Für Kinder ist eine Transfusionsbedürftigkeit von 45-60 ml Erythrozytenkonzentrat/kg KG in 24 Stunden, bei anhaltender Blutung über 2-3 Tage 30ml EK/kg KG als lebensbedrohlich anzusehen. Wenn möglich, sollten Kinder mit schwerem akutem Schub einer Colitis ulcerosa

in ein Zentrum mit kindergastroenterologischer und chirurgischer Expertise verlegt werden. Besteht einer der oben aufgeführten Konstellationen sollte dringlich (innerhalb von 24 Stunden) kolektomiert werden, in der Regel als subtotale Kolektomie mit Absetzung im oberen Rektum³⁹².

Empfehlung 5.1.6

Patienten mit einem medikamentös therapierefraktären fulminanten Schub sollten dringlich operiert werden.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Die Diagnose des therapierefraktären fulminanten Schubes wird interdisziplinär gestellt und orientiert sich an den Kriterien der schweren Colitis nach Truelove and Witts, ist aber selber nicht einheitlich definiert. Dieses erschwert die Interpretation der Literatur. Radiologisch weist eine Kolondilatation von 6 cm auf ein toxisches Megakolon hin^{323, 567}. Der therapierefraktäre fulminante Schub stellt mindestens eine relative Operationsindikation dar, wenn sich über einen Zeitraum von 72 Stunden durch konservative intensivmedizinische bzw. medikamentöse Behandlung mit hochdosierten Steroiden keine substantielle Verbesserung der Erkrankungsintensität erzielen lässt. Eine sinnvolle Alternative zu einer weiteren Steigerung der medikamentösen Therapie mit Calcineurininhibitoren oder mit anti-TNF-alpha-Antagonisten stellt die Operation dar. Es ist hierbei zu berücksichtigen, dass eine weitere Steigerung der medikamentösen Therapie mittels Calcineurininhibitor oder anti-TNF-alpha-Antikörper die Operation in maximal 42-65% der Fälle um mindestens 1 Jahr aufschieben kann^{399, 568}. In einer multivariaten Analyse konnte auch gezeigt werden, dass eine spätere Operation (8 versus 5 Tage) bei schwerer akuter Colitis zu signifikant mehr Majorkomplikationen führt³¹⁹.

Zusammengefasst kann bei der fulminanten Colitis eine intensivierete medikamentöse Therapie über einen Zeitraum von maximal 5-7 Tagen erfolgen, sollte sich der Patient darunter nicht verschlechtern. Eine Verschlechterung unter der Therapie erfordert eine dringliche Operation innerhalb von 24 Stunden, weil dadurch die Mortalität und Morbidität verringert wird. Liegt ein toxisches Megakolon vor, ist das Zeitfenster einer konservativen Therapie

deutlich geringer und sollte 48 bis maximal 72 Stunden nicht überschreiten. Patienten, die sich unter der Therapie verschlechtern oder nicht verbessern, sollten wiederum dringlich operiert werden⁵⁶².

Kinder mit einem fulminanten Schub einer Colitis ulcerosa sollen in ein Zentrum mit gastroenterologischer und chirurgischer Expertise verlegt werden. Das Krankheitsbild ist bei Kindern sehr selten und die klinischen Symptome unterscheiden sich durchaus von denen bei Erwachsenen. Hilfreich kann die Berechnung des PUCAI (pediatric ulcerative colitis activity index) sein⁵⁶⁹. Hierbei beinhaltet ein Wert höher 45 Punkte an Tag 3 oder ein Wert höher 70 an Tag 5 eine hohe Sensitivität und Spezifität für „Nicht-Ansprechen auf Steroide“⁵⁷⁰.

Empfehlung 5.1.7

Ein trotz Einsatz von Immunsuppressiva und/oder Biologika therapierefraktärer Verlauf sollte operiert werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Nach Versagen einer intensivierten, konservativen Therapie (Immunsuppressiva und/oder Biologika) ist die chirurgische Entfernung des Kolons indiziert. Die Operation kann je nach Dauer und Intensität der Vormedikation und der klinischen Symptomatik drei- oder zweizeitig erfolgen. Bei therapierefraktärem Verlauf sollte frühzeitig eine interdisziplinäre Betreuung durch einen Gastroenterologen und Chirurgen erfolgen. Insgesamt ist die Definition eines therapierefraktären Verlaufs in der klinischen Realität variabel, was häufig dazu führt, dass Patienten erst zu spät ernsthaft die Option einer Operation als Alternative zu einer weiteren Intensivierung der medikamentösen Therapie empfohlen bekommen. Bei schwerem Verlauf führt eine protrahierte Therapie aber zu einer Erhöhung der Morbidität⁵⁷¹. Daher sollte ein Festhalten an einer intensivierten konservativen Therapie zeitlich limitiert bleiben. Das wird auch durch eine Studie aus Münster unterstützt, die zeigte, dass über 50% der Patienten retrospektiv betrachtet, gerne früher operiert worden wären⁵⁷². Eine jüngere Metaanalyse zur Sinnhaftigkeit von Drittlinien-Therapien bei schwerer chronischer Colitis zeigte, dass zwar kurzzeitige Besserungen möglich sind, hierdurch in der Regel die Notwendigkeit zur Kolektomie jedoch nur verzögert wird und höhere Nebenwirkungsraten zu erwarten sind⁵⁷³.

Empfehlung 5.1.8

Eine elektive Operation kann bei Patientenwunsch erfolgen. Dabei sind die Risiken der konservativen Behandlungsstrategien gegen die Risiken einer Operation abzuwägen.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsstärke 0, starker Konsens

Hintergrund

Die Operation stellt eine gute Alternative zu einer langjährigen medikamentösen Therapie dar. Im Langzeitverlauf lässt sich trotz aller möglichen Komplikationen nach restaurativer Proktokolektomie mit ileo-analem Pouch eine gute Lebensqualität für über 90% aller Patienten erreichen. Insbesondere Patienten, die ein dauerhaftes Krankheitsgefühl beklagen, eine schlechte Medikamenten-Compliance haben oder unter Karzinomangst leiden, profitieren besonders von einer Operation^{553, 554, 566}.

In einer aktuellen Fall-Kontroll-Studie zwischen Patienten nach Pouchanlage versus Patienten unter anti-TNF-alpha-Therapie ergab sich kein Lebensqualitätsunterschied (IBDQ), aber Pouchpatienten hatten höhere „QUALIs“ und die Kosten für das Gesundheitssystem waren insgesamt niedriger⁵⁷⁴.

Grundvoraussetzung für eine elektive Operation bei Patientenwunsch ist ein intensives Beratungsgespräch mit einem in der Pouchchirurgie erfahrenen Viszeralchirurgen. Vor der Entscheidung für eine Operation sollen funktionelle Beschwerden ausgeschlossen werden.

Empfehlung 5.1.9

Kinder und Jugendliche mit aktiver Colitis und Wachstumsstörungen trotz adäquater Therapie sollten nach Konsultation eines Kindergastroenterologen und Ausschluss anderer Ursachen proktokolektomiert werden mit Anlage einer pouchanalen Anastomose.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, Konsens

Hintergrund

Bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa sind Wachstumsstörungen sehr viel seltener als beim Morbus Crohn und dann Folge einer anhaltenden Entzündungsaktivität oder einer zu

langen und zu hoch dosierten Steroidbehandlung, die unbedingt vermieden werden muss. Andere Ursachen einer Wachstumsstörung (z.B. Zöliakie, Wachstumshormonmangel, konstitutionelle Wachstumsverzögerung) müssen präoperativ ausgeschlossen werden. Die medikamentöse Behandlung und die Operationsindikation soll durch einen Kindergastroenterologen mitbeurteilt werden. Ein Aufholwachstum nach einer Operation ist nur bei präpubertären Kindern oder Kindern in frühen Pubertätsstadien zu erwarten, sodass trotz der schlechten Evidenzlage eine starke Empfehlung gerechtfertigt erscheint⁵⁷⁵.

Empfehlung 5.1.10

Bei erhöhtem perioperativem Risiko, unter Berücksichtigung der perioperativen Medikation, sollte die Proktokolektomie dreizeitig operiert werden.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Die Durchführung der Operation in drei Schritten beinhaltet 1. die subtotalen Kolektomie mit endständigem Ileostoma, 2. die Restproktomukosektomie mit ileoanaler Pouchanlage und doppeläufigem Ileostoma und 3. die Ileostomarückverlagerung. Das dreizeitige Operationsverfahren bei erhöhtem perioperativem Risiko geht insgesamt mit einer geringeren Rate an Komplikationen einher als das ein- bzw. zweizeitige Verfahren⁵⁷⁶⁻⁵⁷⁸. Ein erhöhtes perioperatives Risiko besteht bei langfristiger Steroidtherapie, Therapie mit Biologika, Immunsuppression, Mangelernährung (siehe Empfehlungen 6.1.2 – 6.1.9) und bei etwaigen Begleiterkrankungen^{391, 579}. Die Einnahme von mehr als 20 mg Prednisolon über einen Zeitraum von mehr als 6 Wochen geht mit einer erhöhten Komplikationsrate der operativen Therapie einher. Nach Möglichkeit sollte die Steroiddosis präoperativ reduziert werden und gleichzeitig das Auftreten eines Steroidentzugs-Syndroms vermieden werden. Bei Kindern ist die entsprechende Dosis bei 15 mg/m² KOF (bzw. 0,5 mg/kg) anzusetzen. In einigen Studien weisen Patienten unter Therapie mit anti-TNF-alpha-Antikörpern ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen auf. Zusätzlich ist die *dreizeitige* Operation bei Patienten unter Therapie mit anti-TNF-alpha-Antikörpern häufiger als bei Patienten ohne Therapie mit Biologika, weswegen ein potenzieller negativer Effekt dieser Medikamente auf die perioperative Komplikationsrate durch Auswahl der Operation mit geringstem Risiko (=Kolektomie mit Ileostoma) unterschätzt werden könnte⁵⁸⁰. Da keine prospektiv

randomisierte Studie vorliegt, ist nicht eindeutig geklärt, ob die erhöhte Komplikationsrate evtl. durch die schwerere Grunderkrankung der dann mit Biologika behandelten Patienten bedingt ist. In einigen Fall-Kontroll-Studien wurde eine erhöhte Anzahl von operativen Komplikationen (z.B. Insuffizienz von Anastomose oder Pouch) sowie septischen Komplikationen beobachtet^{391, 577, 581}. Beide dazu durchgeführten verfügbaren Metaanalysen fanden keinen Einfluß von anti-TNF-alpha auf die perioperative Komplikationsrate bei Einschluß aller Operationen^{582, 583}. Wenn aber bei letzterer Metaanalyse nur die Patienten, die einen Pouch erhalten hatten, berücksichtigt wurden, bestand doch ein signifikanter Einfluss auf die frühen und späten pouchspezifischen Komplikationen. Diese Korrelation wird durch eine aktuelle Analyse aus einer Datenbank von Versicherungsträgern aus den USA an über 2000 Patienten bestätigt, auch hier waren perioperative Komplikationen mit der Einnahme von Infliximab bis 90 Tage vor der Pouchanlage signifikant assoziiert⁵⁸⁴. Dieses ist im Einklang mit den Ergebnissen der beiden größten und statistisch validesten Fall-Kontrollstudien aus zwei bekannten „high-volume-centers“, die beide eine signifikante Assoziation von anti-TNF-alpha Gabe bis 3 Monate vor restaurativer Proktokolektomie mit perioperativem Komplikationen zeigten^{577, 581}.

Welches zeitliche Intervall zwischen der letzten anti-TNF-Medikation und einer planbaren Operation als sicher anzusehen ist, lässt sich auf der Basis der verfügbaren Daten nicht eindeutig sagen. Aus pragmatischer Sicht erscheint ein Intervall von mindestens 4 Wochen angezeigt. Möglicherweise erklären die unterschiedlichen Serumspiegel der anti-TNF-Medikamente bei den jeweiligen Patienten die widersprüchlichen Ergebnisse der verfügbaren Analysen⁵⁸⁵. Inwiefern präoperative Spiegelmessungen hier sinnvoll sind und dadurch ein sicherer OP-Zeitpunkt definiert werden kann, muss in weiteren Studien untersucht werden.

Die kontinuierliche Einnahme von Azathioprin ist nicht mit einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen behaftet. Bezüglich einer immunsuppressiven Therapie mit Calcineurininhibitoren zeigte eine Fallserie bei Kindern keine Unterschiede hinsichtlich postoperativer Komplikationen mit oder ohne präoperativer Therapie mit Calcineurininhibitoren⁵⁸⁶.

Empfehlung 5.1.12

Bei der dreizeitigen Proktokolektomie sollte die Kolektomie bis zum rektosigmoidalen Übergang erfolgen.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Die hohe Komplikationsrate unter intensivierter medikamentöser Therapie macht das komplikationsärmere dreizeitige Vorgehen erforderlich. Da die Entfernung des Rektums der risikoreichste und für den Patienten am meisten belastende Anteil der Operation ist, wird im ersten Schritt eine subtotale Kolektomie mit Anlage eines endständigen Ileostomas durchgeführt. Jedoch sollte berücksichtigt werden, dass möglichst viel entzündungstragendes Kolon entfernt wird. Mit einer Resektion bis zum rektosigmoidalen Übergang sind in der Regel diese beiden Forderungen erfüllt und die Restproktokolektomie technisch leicht möglich. Eine tiefere Absetzung sollte vermieden werden, weil dadurch das Risiko von Nervenverletzungen in der Folgeoperation deutlich höher ist. Der Verschluss des Rektumstumpfs erfolgt als Blindverschluss nach Hartmann oder unter Belassung des Colon sigmoideum als Ausleitung desselbigen als Schleimfistel im linken Unterbauch. Durch die letztere Variante kann eine etwaige Insuffizienz des Hartmann-Stumpfs vermieden werden und es besteht die Möglichkeit, in der Zeit zwischen der zweiten und dritten Operation topisch über die Sigmaschleimfistel mit Kortikoiden oder 5-ASA zu therapieren. Allerdings beinhaltet der partielle Erhalt des Sigmas auch ein Belassen von mehr erkranktem Darm und die Ausleitung desselbigen als zweites Stoma auch eine weitere Schwächung der Bauchwand. Zudem ist das Risiko von Stomakomplikationen (e.g. Stomaausriß) bei diesen Patienten mit schwer entzündlich verändertem Sigma relevant. Daher sollte dieser Ansatz Ausnahmefällen vorbehalten bleiben⁵⁸⁷⁻⁵⁸⁹.

Empfehlung 5.1.13

Die Rektumresektion sollte bei benigner Operationsindikation, wenn technisch möglich, darmnah (mesorektumerhaltend) erfolgen, weil dadurch die Komplikationsrate einschließlich Nervenverletzungen verringert werden kann.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Nach aktueller Datenlage mit einer RCT, einer Fall-Kontroll-Studie und Kohortenstudien sind sowohl die Lebensqualität, die Sphinkterfunktion und die Komplikationsraten nach mesorektumerhaltender Resektion besser⁵⁹⁰⁻⁵⁹². Da die darmwandnahe Präparation auch höchstwahrscheinlich Nervenläsionen vermeidet, erscheint es ratsam, bei benigner Indikation prinzipiell darmnah zu reseziieren, auch wenn es von der Übersicht, gerade beim engen Becken des Mannes, zuweilen schwieriger sein kann.

Empfehlung 5.1.14

Bei der ileoanalen Pouchanlage sollte die belassene Rektummukosa nicht länger als 2 cm sein.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Die letzten 2 cm oral der Linea dentata sind funktionell bedeutend und somit für die Lebensqualität der Patienten einflussreich. Innerhalb der letzten 2 cm oral der Linea dentata befindet sich die anale Transitionalzone, die eine große Rolle für den Erhalt der Nachtkontinenz spielt. Bei der Operationsstrategie muss jedoch berücksichtigt werden, dass postoperativ das Risiko zur Ausbildung einer Rezidiv-/Persistenz-Proctitis ulcerosa besteht.

Da die Erkrankungsschwere, das Beschwerdeausmaß und das Risiko für ein Rezidiv bzw. eine Persistenz mit der Länge der verbliebenen Rektummukosa exponentiell korreliert („Cuffitis“), sollte die Länge der belassenen Rektummukosa 2 cm nicht übersteigen. Sollte innerhalb der belassenen Rektum-Mukosa eine Entzündung entstehen, besteht die Möglichkeit einer topischen Therapie (siehe nächsten Absatz).

Hinsichtlich der Anastomosenart scheint die Stapler-Anastomose unter Belassung der analen Transitionalzone für die Funktion tendenziell besser zu sein als die Handnaht, wenn auch prospektive randomisierte Studien mit adäquater Fallzahl zu dieser Fragestellung fehlen. Die bisherige Evidenz ist inkonklusiv, was durch die zwei vorliegenden, qualitativ mäßigen Metaanalysen reflektiert wird^{593, 594}. Die kleinere der beiden Analysen bezieht sich explizit nur auf die postoperative Funktion und schloss 4 RCTs ein, wobei sich hier kein Vorteil für eine der beiden Methoden ergab. Die größere der beiden Analysen untersuchte sowohl

Komplikationen als auch funktionelle und Langzeitergebnisse an 4183 Patienten aus 21 Studien, von denen die Mehrheit nicht randomisiert war. Die Komplikationen differierten nicht signifikant, bei den funktionellen Parametern ergaben sich bei der nächtlichen Kontinenz und der Notwendigkeit Einlagen zu tragen signifikante Nachteile in der handgenähten Gruppe, allerdings relativierten sich diese wenn nur die „high quality“-Studien analysiert wurden. Hinsichtlich einer Dysplasieentstehung an der analen Transitionszone gab es einen statistischen Trend zu Ungunsten der Staplergruppe. Dieser Befund erscheint logisch, da bei der Staplernaht eben mehr Rest-Rectumschleimhaut verbleibt, die maligne entarten kann. Demgegenüber muss aber berücksichtigt werden, dass auch nach Mucosectomie mit Handnaht Rest-Rectummucosa in Form von Schleimhautinseln zurückbleibt⁵⁹⁵.

Jeder Chirurg, der eine restaurative Proktokolektomie durchführt, muss in der Lage sein, bei technischem Versagen einer Stapleranastomose eine transanale Handnaht durchzuführen.

Empfehlung 5.1.15

Unter der Indikation einer intraepithelialen Neoplasie oder eines manifesten Karzinoms im Rektum sollte eine komplette Mukosektomie mit Anastomose an der Linea dentata durchgeführt werden.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsstärke B, starker Konsens

Hintergrund

In der Literatur sind mehr als 50 Fälle von „Pouch“-Karzinomen beschrieben. Die Mehrzahl dieser publizierten Pouch-Karzinom-Fälle geht auf eine belassene Rektummukosa zurück⁵⁹⁶,⁵⁹⁷. Daher sollte aus pragmatischen Erwägungen bei bestehender Risikokonstellation in Form von intraepithelialen Neoplasien respektive eines manifesten Karzinoms im Rektum immer radikal die gesamte Rektum-Mukosa entfernt werden. Inwiefern auch bei Vorliegen von Neoplasien im Kolon eine Mukosektomie prinzipiell durchzuführen ist, bleibt kontrovers. Eine retrospektive Kohortenstudie aus Kanada an 81 Patienten, bei denen aufgrund einer CU-assoziierten Dysplasie (n=52) bzw. aufgrund eines Karzinoms (n=29) einer RPC mit IAP entweder mittels Hand- oder Staplernaht durchgeführt wurde, ergab für die Staplergruppe (n=59) keine höhere Inzidenz an Pouchkarzinomen und -dysplasien⁵⁹⁸. Zwei Patienten nach Handnaht entwickelten ein Karzinom im Bereich der belassenen Rectummucosa bzw. im

Pouch, in der Stapler-Kohorte fand sich hingegen kein einziger Patient mit Pouch- oder Anastomosenskarzinom. Die Autoren schlussfolgern, dass sich kein prognostischer Vorteil der Mukosektomie mit Handnaht bei Patienten zeigt, die wegen einer Neoplasie operiert werden und man auch diese mit einer Staplernaht versorgen kann, zumindest wenn man, wie in dieser Studie, nur durchschnittlich einen guten Zentimeter Restmucosa zurücklässt. Letztendlich liegen keine Daten vor, die onkologische Vorteile im Langzeitverlauf für die Mukosektomie und Handnaht eindeutig belegen. Entsprechend hat chirurgische ECCO-Leitlinie auch keine explizite Empfehlung mehr für die generelle Mukosektomie bei der kolorektalen Neoplasie ausgesprochen, sofern nicht das untere Rektum betroffen ist⁵⁹⁹. Dennoch ergab die größte verfügbare Metaanalyse hinsichtlich einer Dysplasieentstehung an der analen Transitionszone einen statistischen Trend zu Ungunsten der Staplergruppe, weswegen die Empfehlung zur Mukosektomie zumindest bei der Rektumneoplasie weiterhin pragmatisch begründet erscheint⁵⁹³.

Empfehlung 5.1.16

Pouchchirurgie sollte nur in dafür spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Die restaurative Proktokolektomie mit Ileum-J-Pouch-analer Rekonstruktion ist ein komplexer Eingriff mit flacher Lernkurve, der technisch sowie in der prä- und postoperativen Phase eine langjährige Erfahrung und hohe Expertise erfordert⁶⁰⁰. Bezüglich Mortalität, Morbidität und Langzeitpouchhalt besteht in mehreren Studien eine signifikante Korrelation mit der Zahl der durchgeführten Pouchanlagen des Krankenhauses⁶⁰¹⁻⁶⁰³. Für vergleichbar komplexe Eingriffe (Pankreas, Ösophagus) bestehen seit einigen Jahren Mindestmengenregelungen, die in der Regel Mindestmengen von zehn Eingriffen pro Jahr umfassen. Für die ileoanale Pouchchirurgie ist gezeigt worden, dass bei einer Eingriffszahl von über 8 (versus < 8) bzw. über 20 (versus ≤ 5) pro Zentrum pro Jahr die Rate an Pouchversagen signifikant absinkt^{555, 602}. Aus pragmatischen Gründen erscheint daher die Forderung nach einer Mindestanzahl von 10 durchgeführten Pouchanlage pro Jahr pro Zentrum sinnvoll.

Empfehlung 5.1.17

Patienten mit einer chronischen Pouchitis oder nach Colitis-ulcerosa-assoziiertem Karzinom oder intraepithelialer Neoplasie sollten jährlich endoskopisch überwacht werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Selbst nach makroskopisch komplett durchgeführter Mukosektomie besteht ein Restrisiko für kleinste verbliebene Schleimhautinseln⁵⁹⁵. Diese Schleimhautinseln können der Ursprung einer intraepithelialen Neoplasie oder eines Karzinoms darstellen^{597, 604}. Aus diesem Grund sollte die Patientengruppe, die aufgrund einer intraepithelialen Neoplasie oder eines Karzinoms operiert worden ist, jährlich nachgesorgt werden. Es bestehen zwar keine sicheren Hinweise darauf, dass eine chronische Pouchitis langfristig eine maligne Transformation bedingt, dennoch erscheint es sinnvoll, dass auch für diese Situation postoperativ eine jährliche endoskopische Überwachung erfolgt. Daneben ist für diese besondere Patientengruppe ein enger Arztkontakt zur Verbesserung der Lebensqualität bei vorhandenem Pouch erforderlich.

Empfehlung 5.1.18

Die Kolektomie mit ileorektaler Anastomose sollte nur für ausgewählte Konstellationen wie z.B. bei Kinderwunsch empfohlen werden.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Proktokolektomien mit ileoanaler Pouchanlage führen sowohl bei Frauen als auch bei Männern zu erhöhter Infertilität. Inwiefern die Fertilitätsrate bei Männern bei darmnaher Rektumdissektion bei benigner Operationsindikation wirklich reduziert ist, ist fraglich (siehe Abschnitt zu darmnaher Dissektion). Eine aktuelle große Registerstudie aus Dänemark an 27.379 Patienten zeigt vielmehr, dass im Gegensatz zu Frauen die Geburtenrate bei Männern nach restaurativer Proktokolektomie ansteigt⁶⁰⁵. Bei Patienten mit Kinderwunsch und bestehender Operationsindikation (siehe Einschränkung dieser Aussage bei Männern, bei denen rektumnah präpariert wird), bei Frauen auch als Übergangslösung bis zum Abschluss

der Familienplanung, sollten eine subtotalale Kolektomie mit endständigem Ileostoma und eine Ileorektostomie als Alternativen besprochen werden. Grundvoraussetzung für eine Ileorektostomie ist jedoch, dass das belassene Rektum weitestgehend entzündungsfrei und damit auch anastomosenfähig ist. Patienten sollten aber darüber aufgeklärt werden, dass sie in ungefähr 50% im weiteren Verlauf dann doch restkolektomiert werden müssen und dass die Lebensqualität nach Ileorektostomie nicht besser als nach Pouchanlage ist. Eine neuere große Studie aus Frankreich hat zudem gezeigt, dass bei 80% der Patienten, die vor der Operation unter Therapie mit Immunsuppressiva und Biologika standen (was bei der OP-Indikation „therapierefraktäre Situation“ mittlerweile fast immer der Fall ist), innerhalb von 10 Jahren die Ileorektostomie aufgegeben werden mußte⁶⁰⁶. Zudem leiden die Patienten nach Ileorektostomie weiterhin häufig an einer Drangsymptomatik, was letztendlich auch gerade bei Colitispatienten mit verbliebenem Kolon eines der quälendsten Symptome darstellt^{607, 608}. Eine sekundäre Rektumresektion mit Prokterektomie und IPAA kann später mit ähnlich guten Ergebnissen wie bei einer primären Pouchanlage erfolgen⁶⁰⁹.

Aufgrund der Seltenheit einer Ileorektostomie bei Kindern soll ein spezialisiertes viszeralchirurgisches Zentrum, ggf. in Zusammenarbeit mit Kinderchirurgen, diese Operation bei Kindern durchführen. Die postoperative Betreuung soll in jedem Fall durch oder in enger Kooperation mit Kindergastroenterologen erfolgen.

Empfehlung 5.1.19

Das kontinente Ileostoma nach Kock kann als mögliche Alternative für besondere Fälle angeboten werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Es sollte in dafür spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Das kontinente Ileostoma nach Kock ist ein technisch komplexes Operationsverfahren mit hoher Komplikationsrate hinsichtlich Funktion und hoher Revisionsrate. Durch das kontinente Ileostoma nach Kock kann die Lebensqualität der Patienten im Vergleich zu einem herkömmlichen, nicht kontinenten Ileostoma gesteigert und das Körperempfinden verbessert

werden⁶¹⁰⁻⁶¹². Bei Pouchversagen kann, bei ausgeprägtem Wunsch des Patienten, eine Umwandlung in ein kontinentes Ileostoma nach Kock erfolgen⁶¹³.

Empfehlung 5.1.20

Bei belassenem Rektum unter ileorektaler Anastomose oder bei endständigem Ileostoma mit Rektumblindverschluss nach Hartmann sollte das Intervall der endoskopischen Kontrolle entsprechend der initialen OP-Indikation gewählt werden. Die Durchführung sollte der Empfehlung der allgemeinen koloskopischen Vorsorge bei CU entsprechen.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, Konsens

Hintergrund

Da durch das Belassen des Rektums prinzipiell ein Entartungsrisiko der Rektumschleimhaut weiterhin besteht, ist eine regelmäßige endoskopische Kontrolle mit Biopsien indiziert⁶¹⁴. Welches Zeitintervall hier gewählt werden soll, ist durch Studien nicht adäquat geklärt. Aus pragmatischer Sicht erscheinen die in der Nachsorge der Colitis ulcerosa empfohlenen Intervalle sinnvoll (bei Vorliegen von Risikofaktoren für eine neoplastische Entartung siehe Statement 2.31 bzw. Tabelle 7, ansonsten symptom- und individuell patientenorientiert). Eine sekundäre restaurative Proktokolektomie mit IPAA sollte prinzipiell mit dem Patienten diskutiert werden oder ggf. auch eine Stumpfentfernung, sofern eine Pouchanlage kontraindiziert oder von dem Patienten nicht gewünscht wird. Auf jeden Fall soll bei Vorliegen der klassischen Risikofaktoren für eine neoplastische Entartung (Dysplasien oder Neoplasien zum Zeitpunkt der PrimärOP, PSC) der Patient über diese chirurgischen Optionen aufgeklärt werden. Zwar sind auch Daten publiziert, die, auch bei Vorliegen derartiger Risikofaktoren, nur eine sehr niedrige Inzidenz neuer Neoplasien im Langzeitverlauf zeigen⁶¹⁵. Dennoch erscheint bei der verfügbaren, uneindeutigen Datenlage eine regelmäßige Nachsorge nach Ileorektostomie oder Hartmannstumpfanlage sinnvoll, auch weil es sich hier um unproblematische Untersuchungen mit minimalem Komplikationsrisiko handelt und der Nachteil einer zwar seltenen aber übersehenen Neoplasie dagegen unverhältnismäßig bedeutsam ist.

Empfehlung 5.1.21

In der elektiven Situation ist die laparoskopische restaurative Proktokolektomie der offenen Operation mindestens gleichwertig, in einigen Punkten überlegen. Bei Frauen mit Kinderwunsch sollte bevorzugt minimal invasiv operiert werden.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Die laparoskopische restaurative Proktokolektomie mit IPAA ist eine sicher durchführbare Operationsmethode unter der Voraussetzung einer entsprechenden Erfahrung des Zentrums. Bisher konnten, bei vergleichbaren Komplikationsraten, vor allem kosmetische Vorteile gegenüber einer offenen restaurativen Proktokolektomie mit IPAA gezeigt werden^{616, 617}. Allerdings dauert die laparoskopische Operation länger und hat daher potentiell auch höhere Prozedurenkosten. Mittlerweile zeigen ein Cochrane Review und 2 neuere „systematic reviews“ einige weitere Vorteile im Kurzzeitverlauf für die minimal invasive Gruppe (Wundinfektrate, schnelleres „Ingangkommen“ der Darmtätigkeit)⁶¹⁸⁻⁶²⁰.

Mehrere Fall-Kontroll- und Kohortenstudien legen nahe, dass die Fertilität der Frau durch einen laparoskopischen Ansatz weniger beeinträchtigt wird, vermutlich durch weniger Adhäsionen⁶²¹⁻⁶²⁴. Inwiefern diese Reduktion an postoperativen Adhäsionen auch zu weniger Ileusepisoden führt, ist nicht belegt⁶²⁵.

Da die laparoskopische Operation prinzipiell mindestens so gut ist wie die offene Operation, eindeutige kosmetische Vorteile aufweist und bei Frauen die Fertilität besser erhält sollte sie gerade bei Frauen im gebärfähigen Alter die Methode der Wahl sein.

Bei der dringlichen Operation bzw. auch in der Notfallsituation liegen mehrere Fallkontrollstudien vor, die für den laparoskopischen Zugang vergleichbare Vorteile wie in der elektiven Situation nahelegen⁶²⁶⁻⁶²⁸. Da diese Untersuchungen aber ausnahmslos in spezialisierten Zentren durchgeführt wurden und die meisten Notfalloperationen nicht in derartigen Zentren durchgeführt werden, kann derzeit noch keine generelle Empfehlung für den laparoskopischen Zugang abgegeben werden.

Empfehlung 5.1.22

Bei Colitis indeterminata ohne anorektales Fistelleiden und entsprechender Operationsindikation kann eine restaurative Proktokolektomie dem Patienten nach Aufklärung der damit verbundenen Risiken angeboten werden.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Hintergrund

Bei ungefähr 7% der Patienten mit einer Colitis kann keine exakte Diagnose gestellt werden, um Morbus Crohn von Colitis ulcerosa zu unterscheiden⁶²⁹. In der Literatur finden sich Berichte über ein schlechteres Langzeitergebnis nach restaurativer Proktokolektomie mit IPAA bei Patienten mit Colitis indeterminata. Diesen stehen jedoch Berichte gegenüber, in denen Patienten mit Colitis indeterminata kein schlechteres Langzeitergebnis haben als Patienten mit Colitis ulcerosa^{630, 631}. Die sekundäre Diagnose eines Morbus Crohn nach stattgehabter restaurativer Proktokolektomie mit IPAA ist oftmals mit Komplikationen, insbesondere einer erhöhten Rate an Pouchversagen, behaftet. Allerdings relativiert sich dieses, wenn man nur die Patienten betrachtet, die präoperativ eine isolierte Colitis ohne Fisteln und ohne Dünndarmbefall aufwiesen⁶³². Trotz dieser widersprüchlichen Datenlage kann eine restaurative Proktokolektomie mit IPAA – nach ausführlicher Diskussion mit dem Patienten – durchgeführt werden.

Bei Kindern und Jugendlichen liegt der Anteil der Patienten mit Colitis indeterminata bei bis zu 22%⁶³³. Im Verlauf kann bei einem Großteil der Patienten eine diagnostische Zuordnung zu Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn gelingen, sodass bei Kindern mit operationsbedürftiger Colitis indeterminata ein dreizeitiges Vorgehen sinnvoll ist.

5.2 Pouchitis

Empfehlung 5.2.1

Die Diagnose Pouchitis sollte unter der Berücksichtigung der Parameter Klinik, Endoskopie und Histologie erfolgen.

Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Die Pouchitis wird als Entzündung im Pouch nach Ausschluss operativer Komplikationen oder anderer sekundärer Ursachen definiert. Es sollten hierbei verschiedene Verlaufsformen unterschieden werden. Die Einteilung soll anhand des zeitlichen Verlaufs in akute, akut-rezidivierende und chronische Pouchitis erfolgen. Andere Unterteilungen können nach dem klinischen Verlauf unternommen werden: Antibiotika-sensitive oder -refraktäre akute Pouchitis, rekurrende und chronische Pouchitis (z.B. > 3 Monate)^{634, 635}.

Die Diagnose einer akuten Pouchitis wird auf der Basis der klinischen Symptomatik (Stuhlfrequenz, Blutung, Fieber, Schmerzen), ergänzt durch Endoskopie (Rötung, Ödem, Erosionen, Ulzerationen, Spontaneinblutungen, Fibrinbeläge), Histologie (Ulzerationen, Kryptenabszesse, Infiltration durch Entzündungszellen) und der klinischen, insbesondere rektal-digitalen Untersuchung gestellt⁶³⁶. Die akut-rezidivierende Pouchitis ist durch wiederholt auftretende akute Schübe gekennzeichnet. Die Diagnose einer chronischen Pouchitis ergibt sich durch eine entzündliche Reaktion im Pouch, deren Klinik und endoskopischer/histologischer Befund über mehr als 3 Monate anhält. Das Risiko einer akuten Pouchitis liegt bei Patienten nach restaurativer Proktokolektomie mit IPAA bei Colitis ulcerosa bei etwa 30% in den ersten zwei Jahren nach Operation. Im Laufe der Nachbeobachtungszeit steigt das Risiko langsam auf bis über 50% an⁶³⁷⁻⁶⁴³. Bei ungefähr 5% der Patienten mit einer Pouchitis geht die akute Verlaufsform in eine chronische über. Risikofaktoren für eine Pouchitis sind bestehende extraintestinale Manifestationen der CU. Hier ist insbesondere die PSC zu erwähnen⁶⁴³⁻⁶⁴⁷. Zusätzlich gehen anhaltend hohe Entzündungsaktivität und präoperative Backwashileitis mit einer erhöhten Rate an Pouchitis einher. Die Parameter zur Diagnose der akuten Pouchitis werden durch den Pouchitis Disease Activity Index (PDAI) zusammengefasst⁶³⁶. Wenn sich trotz entsprechender klinischer Symptomatik nach endoskopischen, bildgebenden und histologischen Kriterien keine Ursache für eine Pouchitis findet und andere Krankheiten ausgeschlossen wurden, kann die Diagnose eines irritablen Pouchsyndroms gestellt werden⁶⁴⁸.

Empfehlung 5.2.2

Bei einer chronischen Pouchitis sollte ein Morbus Crohn, eine chirurgische Komplikation oder eine Infektion ausgeschlossen werden.

Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Bei Diagnosestellung Pouchitis sind Untersuchungen zum Ausschluss von sekundären Pouchitisformen empfohlen. Zum Ausschluss einer chirurgischen Ursache einer Pouchitis sind Computertomografie, Kernspintomografie, Kontrasteinlauf und Endosonographie notwendig und geeignet⁶⁴⁹⁻⁶⁵². Gegebenenfalls sind diese Untersuchungsmethoden im Verlauf zu wiederholen. Das Vorliegen eines Morbus Crohn, von Fisteln oder Abszessen, einer Anastomoseninsuffizienz, Ischämie oder einer opportunistischen Infektion sollte ausgeschlossen werden. Für einen Morbus Crohn spricht neben der Histologie eine Beteiligung des prä-Pouch-Ileumsegmentes (zuführende Schlinge zum Pouch).

Empfehlung 5.2.3

Als Primärtherapie der akuten Pouchitis sollen Ciprofloxacin oder Metronidazol eingesetzt werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Bei Versagen der Monotherapie kann auch eine Kombination eingesetzt werden.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad 0, Konsens

Antibiotika-refraktäre Verlaufsformen sollten mit oralem oder lokalem Budesonid behandelt werden.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Weitere Therapieoptionen können unter anderem Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab, Ustekinumab oder Calcineurininhibitoren sein.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens

Hintergrund

Es gibt mehrere randomisierte kontrollierte Studien zur medikamentösen Therapie der Pouchitis⁶⁵³⁻⁶⁵⁶. Die Empfehlung zur Therapie der akuten Pouchitis mit Antibiotika (Metronidazol, Ciprofloxazin) wird durch mehrere, allerdings kleine Studien gestützt⁶⁵⁷⁻⁶⁶⁰. Dabei könnte Ciprofloxacin der Therapie von Metronidazol überlegen sein⁶⁵⁶. Auch eine Kombinationstherapie ist möglich^{661, 662}

Zu Dosis und Dauer der Antibiotika-Therapie liegen keine gesicherten Daten vor, sie müssen individuell getestet werden. Üblich ist eine orale Therapie mit Ciprofloxazin 2×250 mg bis 2×500 mg/d für 2 Wochen oder Metronidazol 2-3 × 400 mg. Bei Unverträglichkeit von oralem Metronidazol stellt topisch angewendetes Metronidazol (Suppositorien) eine Alternative dar⁶⁶³. Für Rifaximin kann keine Empfehlung ausgesprochen werden⁶⁶⁴.

Bei Antibiotika-refraktärer Pouchitis kann ein Versuch mit topischem Budesonid unternommen werden⁶⁶⁵. Die lokale Budesonidtherapie ist der lokalen Gabe von Metronidazol gleichwertig, scheint aber etwas besser verträglich zu sein⁶⁶⁶.

Eine Behandlung mit TNF-Antagonisten und/oder Immunsuppressiva ist möglich. In einem kürzlich erschienen Review wurden 19 Publikationen mit insgesamt 192 Patienten diesbezüglich ausgewertet⁶⁶⁷. Indikationen für eine anti-TNF-Therapie waren antibiotika-refraktäre Verlaufsformen, fistulierende Verläufe und inflammatorische, stenosierende Pouchitisformen. Basierend auf den 3 größten eingeschlossenen Studien (n=87), erreichte die Therapie mit Infliximab ein kombiniertes partielles und komplettes Ansprechen von 84%-88% nach 6-10 Wochen und von 45%-58% nach 52 Wochen⁶⁶⁷.

In einer retrospektiven kanadischen Studie wurde der Verlauf von 152 Patienten mit einer therapieresistenten Pouchitis analysiert. 42 davon wurden mit Infliximab behandelt. Das post-Induktions-Ansprechen wurde in 74% der Fälle erreicht und ein anhaltendes Ansprechen in 62,6% der Fälle. Der mittlere PDAI und das CRP zeigten unter der Therapie einen statistisch signifikanten Rückgang⁶⁶⁸.

Der Effekt von Adalimumab konnte in einer Fallserie an 48 Patienten gezeigt werden. Hier betrug das kombinierte partielle und komplette Ansprechen 71% und 54% nach einem medianen Beobachtungszeitraum 8 bzw. 25 Wochen⁶⁶⁹. Bei Patienten mit einer therapierefraktären Pouchitis und einem Infliximab-Therapieversagen konnte zu Woche 52 in 50% der Fälle durch eine Adalimumab Zweitlinientherapie ein permanentes Ileostoma verhindert werden⁶⁷⁰.

Weitere Therapieoptionen sind unter anderem Vedolizumab, Ustekinumab oder Calcineurininhibitoren, wobei die Studien hierzu bei einer akuten, antibiotika-refraktären Pouchitis durchgeführt wurden und es sich um retrospektive Daten und Fallserien mit heterogenen Patientenkollektiven handelt^{653, 671-673}.

Empfehlung 5.2.4

Bei einer häufig rekurrierenden oder einer chronischen Pouchitis sollte intermittierend eine Monotherapie oder eine kombinierte antibiotische Therapie mit Ciprofloxacin und/oder Metronidazol eingesetzt werden.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Antibiotika-refraktäre Verlaufsformen sollten mit oralem oder lokalem Budesonid behandelt werden.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, Konsens

Weitere Therapieoptionen sind unter anderem Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab, Ustekinumab, Rifaximin, Calcineurininhibitoren oder Alicaforfen.

Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad 0, Konsens

Hintergrund

Bei fehlendem Ansprechen einer Monotherapie mit Metronidazol oder Ciprofloxacin kann eine orale Kombinationstherapie aus Ciprofloxacin und Metronidazol oder eine orale Kombinationstherapie aus Ciprofloxacin und Rifaximin eingesetzt werden^{657, 662}. Die Datenlage hierzu ist aber schwach.

In einem kürzlichen Review wurde der Stellenwert der verschiedenen medikamentösen Therapieoptionen für die chronische Pouchitis nach IPAA bei CU untersucht⁶⁵³. Dabei wurden 21 Manuskripte eingeschlossen. Es zeigte sich, dass Antibiotika in 74% eine Remission (95% CI:56-93%), ($P < 0,001$) erreichen können. TNF-Antikörper erreichten Remissionsraten von 53% (95% CI:30-76%), ($P < 0,001$). Die Therapie mit Steroiden, Bismuth, Elementardiät oder Tacrolimus erreichten ebenfalls eine, allerdings nicht signifikante Remission. Zur lokalen Therapie mit Tacrolimussuppositorien gibt es Einzelfallberichte. Die Datenlage zum Effekt einer FMT bei Pouchitis ist für eine Empfehlung noch unzureichend und konnte keine Remissionsinduktion zeigen^{674, 675}.

Weitere Therapieoptionen sind unter anderem Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab, Ustekinumab, Rifaximin, Calcineurininhibitoren oder Alicaforfen^{653, 667, 671-673, 676-679}.

Zu der Bakterienformulierung VSL#3 liegen ältere Studien vor, die eine Wirksamkeit in der Behandlung der Pouchitis gezeigt haben. Eine gepoolte Analyse von zwei Studien (76

Teilnehmer) legt nahe, dass VSL # 3 wirksamer als Placebo für die Aufrechterhaltung der Remission ist^{680, 681, 682}. 85% (34/40) der Patienten konnten mit VSL # 3 ihre Remission über 9-12 Monate aufrecht erhalten, im Gegensatz zu der Placebogruppe, wo dieses nur bei 3% (1/36) der Fall war (RR 20,24 95% CI 4,28 bis 95,81). Eine GRADE-Analyse zeigte aber, dass, bedingt durch die geringe Anzahl an Ereignissen, die Evidenzstärke dieser Daten gering ist⁶⁵⁶. Inwieweit das derzeit verfügbare Präparat in der Zusammensetzung dem in den oben genannten klinischen Studien verwendeten Präparat entspricht ist unklar.

Perianale Entzündungen und Reizungen stellen ein großes Problem vieler Pouchträger da. Eine entsprechende Anamnese, Untersuchung und ggf. Abstrich können oft die entsprechende Diagnose stellen. Abduschen nach dem Stuhlgang oder Feuchttücher ohne Alkohol, Parfüm und Farbstoffen, eine optimale Hautpflege, z.B. mit Panthenol oder Zink, eine Ernährungsumstellung oder möglicherweise der Einsatz von Cholestyramin können zur Wundheilung beitragen.

Empfehlung 5.2.5

Bei Vorliegen von Risikofaktoren sollten jährlich endoskopische Kontrolluntersuchung erfolgen. Andernfalls sollte bei Beschwerden oder spätestens alle 2 Jahre eine Pouchoskopie erfolgen.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

Hintergrund

Diese Empfehlung stützt sich nicht auf spezifische Studien in der Literatur. Basierend auf den Erfahrungen der Überwachungsstrategien vor restaurativer Proktokolektomie mit IPAA erscheint eine jährliche endoskopische Kontrolluntersuchung sinnvoll, obwohl das Pouch-Karzinom eine seltene Entität ist⁶⁸³.

Ob das Überwachungsintervall sich bei Patienten, bei denen eine Pouchanlage aus nicht-malignen Gründen erfolgt ist, länger sein kann, ist unklar. Patienten mit einem Pouch-Karzinom hatten in der Regel bereits ein Karzinom im Kolon oder Rektum, welches zur restaurativen Proktokolektomie mit IPAA geführt hat. Pouch-Karzinome entstehen in der Regel aus verbliebener Schleimhaut des anorektalen Übergangs, sodass bei einem Karzinom

im unteren Rektum aus pragmatischer Sicht eine komplette Mukosektomie im Rahmen der restaurativen Proktokolektomie zu bevorzugen ist (s. auch Statement 5.1.15)^{604, 684}.

Empfehlung 5.2.6

Bei einer Cuffitis sollte initial ein Therapieversuch mit topischer 5-ASA Applikation durchgeführt werden.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Bei therapierefraktärer Entzündung kann eine endoskopische Mukosektomie oder Rest-Proktektomie erwogen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

Hintergrund

Eine Cuffitis, vor allem nach einer "double-stapled IPAA", kann eine Pouch-Dysfunktion mit Symptomen verursachen, die eine Pouchitis oder ein irritables pouch Syndrom (IPS) imitieren kann.

Im Gegensatz zu einem IPS, welches natürlich koexistieren kann, sind perianale Blutungen ein charakteristisches Merkmal einer Cuffitis. Die Endoskopie durch einen erfahrenen Untersucher und die histologische Beurteilung der Epithelmanschette zwischen der Linea dentata und der pouch-analen Anastomose kann die Diagnose stellen⁶⁸⁵.

In einer Open-Label-Studie mit 14 konsekutiven Cuffitis-Patienten wurde der Effekt von Mesalazin 500 mg Suppositorien blind untersucht. Dabei konnte Mesalazin gegenüber Plazebo signifikant den Gesamt-Cuffitis-Aktivitätsindex, sowie die Symptom-, Endoskopie und Histologie-Subscore reduzieren. 92% der Patienten mit blutigen Stuhlgängen und 70% der Patienten mit Arthralgie (einem charakteristischen klinischen Merkmale der Cuffitis) haben auf eine topische Mesalazin Therapie angesprochen. Systemische oder topische Nebenwirkungen wurden nicht berichtet⁶⁸⁶.

Empfehlung 5.2.7

Patienten mit einem irritablen Pouchsyndrom können wie Patienten mit RDS behandelt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens

Hintergrund

Im Gegensatz zu dem Behandlungsansatz zur Behandlung des Reizdarmsyndroms, gibt es keinen Algorithmus für das Management des IPS. Bei Patienten mit IPS können, wie beim Reizdarmsyndrom, symptomatische Therapien, wie z.B. diätetische Modifikationen, Ballaststoffe, Loperamid, krampflösende Medikamente und Antidepressiva eingesetzt werden^{648, 687}.

6. Ernährung und komplementäre Verfahren

6.1 Ernährung in der Ätiologie und Prävention der Colitis ulcerosa

Empfehlung 6.1.1

Mit Ausnahme des Stillen gibt es keine Ernährungsfaktoren, die zur Risikominderung für ein CU empfohlen werden könnten. Die Stilldauer sollte mindestens 6 Monate betragen.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, Konsens

Hintergrund

Die Beobachtung, dass CU bis Ende der 50er-Jahre extrem selten waren und seit dieser Zeit in allen westlichen Industrieländern erheblich zugenommen haben, veranlasste zur Annahme, dass Änderungen in der Ernährung eine mögliche Ursache für die Häufigkeitszunahme sind. Basierend auf retrospektiven Studien wurden der nach Kriegsende angestiegene Konsum an raffinierten Kohlenhydraten, chemisch aufbereiteten Fetten, die Abnahme des Verzehrs an Ballaststoffen, sowie allergische Reaktionen auf Bäckerhefe angeschuldigt. Neuere prospektive Studien zeigten eine mögliche Assoziation für das Auftreten für CU mit dem vermehrten Verzehr von tierischem Eiweiß⁶⁸⁸ sowie gesättigten und Transfettsäuren^{682, 689}. Demgegenüber findet sich für das Auftreten einer CU eine signifikant inverse Relation des täglichen Verzehrs von Gemüse, Omega-3-Fettsäuren⁶⁹⁰ und Vitamin D⁶⁹¹.

Zwei systematischen Reviews aus den Jahren 2004 und 2009 zufolge läßt sich lediglich für das Stillen eine signifikante Risikominderung (23%) für das spätere Auftreten einer CU belegen^{692, 693}. Dies wurde in zwei nachfolgenden Kohortenstudien aus Neuseeland⁶⁹⁴ und Dänemark⁶⁹⁵ bestätigt. Die Stilldauer sollte mindestens 6 Monate betragen, wenn möglich auch länger⁶⁹⁶.

Mangelernährung

Empfehlung 6.1.2

Patienten mit CU haben ein erhöhtes Risiko für eine Mangelernährung. Sie sollten daher zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und im weiteren Krankheitsverlauf auf das Vorliegen einer Mangelernährung untersucht werden.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

Da die durch Mangelernährung hervorgerufenen Komplikationen den Patienten oftmals mehr schwächen können, als der zugrundeliegende entzündliche Prozess selbst, sind Prävention und Behandlung der Malnutrition obligatorische Bestandteile der Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen.

Im Vergleich zu gesunden Kontrollen liegt die Prävalenz der Unterernährung bei Erwachsenen mit aktiver CU bei 7,2% (versus 1,8%), was einem 5fach höheren Risiko entspricht (OR 5,57; 95%-KI: 5,29–5,86). Das damit verbundene Risiko von Komplikationen (schwerer Verlauf, längere Liegezeiten) sowie die daraus resultierenden Kosten sind ebenfalls erhöht⁶⁹⁷.

Kinder mit CED weisen bis zu 85% Zeichen einer Mangelernährung auf (Morbus Crohn > Colitis ulcerosa), wovon 15–40% im Wachstum retardiert sind⁶⁹⁶. Etwa 25-80 % weisen erniedrigte Albuminspiegel auf. In Abhängigkeit von Krankheitsaktivität und -dauer liegt bei 20-85 % der Patienten eine negative Stickstoffbilanz vor. Exzessive Proteinverluste über die entzündete Darmmukosa – mittels fäkalem α_1 -Antitrypsin bestimmt – scheinen dabei der Hauptverursacher der Gesamtkörperproteindepletion zu sein. Eine Proteinmalabsorption könnte zusätzlich dazu beitragen. Die negative Stickstoffbilanz kann außerdem auf dem katabolen Effekt von Medikamenten, wie Antibiotika und Steroiden, beruhen⁶⁹⁸.

Empfehlung 6.1.3

Bei Patienten mit CU besteht ein erhöhtes Risiko für einen Mikronährstoffmangel. Sie sollten daher initial und im weiteren Krankheitsverlauf, wenn klinische Zeichen oder erhöhte Risiken für einen Mangel vorliegen, auf das Vorliegen eines Mangels an Mikronährstoffen untersucht werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Hintergrund

In Abhängigkeit von Patientenkollektiv, Krankheitsaktivität sowie gewähltem Biomarker und Cutoff-Wert findet sich ein Eisenmangel bei 30-70%, ein 25-OH-Vitamin D-Mangel bei 40-60%, ein Folsäuremangel bei 5-10% und ein Zink- bzw. Selenmangel bei jeweils 20-30% der Patienten. Demgegenüber ist das Auftreten eines Vitamin B₁₂-Mangel nur nach Anlage eines IAP beschrieben⁶⁹⁸⁻⁷⁰². Die *Ätiologie* des Vitamin B₁₂-Mangels bei IAP ist multifaktoriell, diskutiert werden eine verminderte Resorptionsleistung sowie die fast regelhaft auftretende bakterielle Fehlbesiedlung⁷⁰³.

Durchführung der Ernährungs-/Substitutionstherapie

Empfehlung 6.1.4

Eine spezielle enterale Ernährungstherapie und/oder ausschließliche parenterale Ernährung sollte als primäre Therapie zur Remissionsinduktion bei Colitis ulcerosa nicht durchgeführt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Im Gegensatz zu Morbus Crohn ist der Einfluss ernährungstherapeutischer Maßnahmen (Trinknahrung, enterale und parenterale Ernährung) auf die Krankheitsaktivität in der akuten Phase oder bei chronisch-aktiver Colitis ulcerosa wenig oder nicht belegt⁷⁰⁴. Wie bei allen Erkrankungen gelten auch bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen die ernährungstherapeutischen Grundsätze einer Stufentherapie: Ernährungsberatung, zusätzliche Ernährung durch Trinknahrung, Sondennahrung, parenterale Ernährung⁷⁰⁴. Bei der Behandlung von Kindern sollte allerdings berücksichtigt werden, dass eine alleinige Ernährungsberatung/Diätberatung nicht effektiv zur Behandlung einer Mangelernährung und/oder spezifischer Mangelzustände bzw. zur Behandlung des Wachstumsrückstandes ist⁷⁰⁴.

Eine enterale Ernährung (total oder partiell) soll bei CU als supplementäre Therapie durchgeführt werden, um in der akuten Phase der Erkrankung eine adäquate Zufuhr an Nährstoffen zu gewährleisten, insbesondere wenn schon Zeichen einer Mangelernährung vorhanden sind oder ein hohes Risiko für Ernährungsdefizite besteht³⁴⁵.

Trotzdem kann die total-parenterale oder enterale Ernährung insbesondere bei fulminanter Colitis ulcerosa mit einem Standardregime zur Sicherstellung einer adäquaten Nährstoffversorgung indiziert sein. Der Wert spezifischer Substrate wie ω 3-Fettsäuren, Glutamin oder Butyrat auf die Krankheitsaktivität ist bei Colitis ulcerosa nicht belegt⁷⁰⁵⁻⁷⁰⁹.

Solange keine Gewichtsabnahme besteht, liegt der Energiebedarf zwischen 25 und 30kcal/kg KG/Tag⁷¹⁰. Der Eiweißbedarf ist infolge der katabolen Stoffwechsellage im Rahmen der Entzündung sowie etwaigem intestinalen Eiweißverlust erhöht und beträgt 1–1,5 g/kg KG/Tag, bei septischen oder schwerst mangelernährten Patienten bis zu 2g/kg KG/Tag⁷¹⁰. Eine alleinige total parenterale Ernährung (TPE) sollte bei CU nur noch zur Korrektur einer schweren Mangelernährung durchgeführt werden, insbesondere vor einer Operation, oder bei Komplikationen, wenn bei einem komplizierten Verlauf mit enteraler Ernährung nur unzureichend Kalorien verabreicht werden können oder die enterale Ernährung nicht durchführbar ist^{711, 712}.

Empfehlung 6.1.5

Eine spezielle Diät oder Ernährungstherapie zur Remissionserhaltung sollte nicht empfohlen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Zwar zeigen kleinere z.T. unkontrollierte Studien mit Omega-3-Fettsäuren angereicherte Supplementnahrungen einen remissionserhaltenden Effekt bei Patienten mit Morbus Crohn, eine generelle Therapieempfehlung bei der Colitis ulcerosa kann daraus jedoch derzeit nicht abgeleitet werden⁷¹³. Gleiches gilt für die von Roediger – Mitte der 90er für CU Patienten vorgeschlagene – sulfitararme Kost, die im Meiden von Lebensmitteln, die reich an schwefelhaltigen Aminosäuren, besteht^{709, 714}.

Empfehlung 6.1.6

Ein isolierter Mikronährstoffmangel sollte durch entsprechende orale oder parenterale Supplemente behandelt werden. Eine generelle Vitamin- oder Spurenelementsubstitution

ist bei CU nicht sinnvoll.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Bei nachgewiesenem Mikronährstoffmangel sollte die Vitamin- und/oder Spurenelementsubstitution gezielt bei Vorliegen eines Mangels nach den entsprechenden Empfehlungen erfolgen^{702, 715, 716}. In der Remissionsphase kann die Substitution primär oral durchgeführt werden. Bei Unverträglichkeit oraler Präparate (z.B. Eisen) oder unzureichender Resorption (Eisen, Vitamin B₁₂) insbesondere bei ausgeprägter entzündlicher Aktivität ist eine parenterale Substitution erforderlich.

Eine *Eisensupplementierung* sollte auf jeden Fall erfolgen, wenn eine manifeste Anämie besteht. Eisenmangel ohne manifeste Anämie erfordert ein individualisiertes Vorgehen. Die Entscheidung über den Zeitpunkt und die Art der Therapie wird dabei von Symptomatik, Ätiologie, Schweregrad, Dynamik des Hb-Abfalls, Komorbidität und Risiken der Therapie bestimmt⁷¹⁷.

Behandlungsziele bei Eisenmangelanämie sind die Anhebung des Hb-Wertes um mehr als 2 mg/dl oder auf normale Werte innerhalb von 4 Wochen sowie die Erhöhung des Ferritinspiegels auf > 100 µg/l. Die allenthalben empfohlene Berechnung der notwendigen Eisenmenge nach Ganzoni (Gesamteisendefizit (mg) = [Soll-Hb – Patienten-Hb (g/dl)] x Körpergewicht (kg) x 2,4 + Reserveeisen (mg)) zeigt sich zum einen im Routinealltag als „unhandlich“, zum anderen wird zumindest bei CED-Patienten die notwendige Eisenmenge unterschätzt⁷¹⁸. Als einfacher und zudem effektiver erweist sich die kürzlich publizierte „FERGIcor“- Formel⁷¹⁹.

Grundsätzlich stehen zwei Applikationswege zur Eisensubstitution zur Verfügung, die orale Gabe von geeigneten Eisen(II)- Eisen-III-Verbindungen oder die intravenöse Applikation von Eisen(III)-Komplexen⁷¹⁸.

Bei leichtgradiger Eisenmangelanämie (Hb 11-13 g/dl) kann mit einer oralen Eisenzufuhr von ca. 100 mg/d für 4 Wochen begonnen werden. Bei Intoleranz oder unzureichendem Hb-Anstieg, d.h. weniger als 2 g/dl, sollte rechtzeitig auf eine intravenöse Eisentherapie umgestellt werden, wegen der begrenzten oralen Resorption von Eisen sollte bei schwerer Anämie in jedem Fall eine intravenöse Applikation mit dem Ziel der Hb-Wert-Normalisierung

und Auffüllung der Eisenspeicher erfolgen. Eine absolute Indikation für eine intravenöse Eisentherapie sind^{717, 718}:

- Schwere Anämie (Hb-Wert < 10 g/dl)
- Unverträglichkeit von oralem Eisen oder unzureichender Anstieg innerhalb der ersten 2 Wochen
- Ausgeprägte Krankheitsaktivität
- Begleitende Therapie mit Erythropoetin stimulierenden Substanzen
- Entsprechende Patientenpräferenz

Therapie des Zinkmangels

Mit Durchfall (Stuhlvolumina > 300 g/d) bzw. Stoma-Output gehen erhebliche Mengen Zink verloren, wobei pro Liter Stoma-Output mit einem Verlust von 12 mg elementarem Zink zu rechnen ist. Dies liegt deutlich über dem normalen Zinkbedarf und über dem Gehalt üblicher Spurenelementpräparate^{720, 721}. Bei Vorliegen eines *Zinkmangels* sollten 30 bis 45 mg Zink in Form von Zink-Histidin oder -Glukonat oral (ca. 1 Std. vor dem Frühstück) eingenommen werden⁷²². Da Zink mit der intestinalen Eisen-, v.a. Kupferresorption interferiert, sollte eine orale Supplementierung nicht länger als 2-3 Wochen durchgeführt werden⁷²³, bei längerfristiger Einnahme sollte pro 8-15 mg elementarem Zink 1 mg elementares Kupfer substituiert werden. Bei (oftmals) nicht ausreichendem Ansprechen sollte Zink parenteral substituiert werden (z.B. Zink-Aspartat als Mono-Injektion oder als Infusionszusatz bis 5 mg/Tag)^{721, 724}.

Therapie des Vitamin B₁₂-Mangels

Aufgrund der nur geringen Resorption von 1-3% von Cyanocobalamin wird in der Regel die parenterale Applikation bevorzugt. Leider sind die Therapieempfehlungen hinsichtlich der Dosierung und Anwendung der B₁₂-Substitution weithin uneinheitlich und meist unterdosiert. Derzeit existieren zwei medikamentöse Vitamin B₁₂-Präparationen: Cyanocobalamin und Hydroxycobalamin. Im Hinblick auf eine ausreichende Dosierung ist zu beachten, dass erst dann klinische Ausfallerscheinungen auftreten, wenn der Vitamin-B₁₂-Speicher des Körpers (4-5 mg) auf 5 bis 10% reduziert ist. Das heißt, Ziel einer adäquaten Behandlung muss es sein, dieses Defizit auszugleichen. Um die leeren Körperdepots so schnell wie möglich aufzufüllen, wird daher folgende Vorgehensweise empfohlen: Man verabreicht in der 1. Woche an fünf

Tagen 1.000 µg Hydroxycobalamin i.m./s.c. (davon werden etwa 45 %, d.h. 450 µg aufgenommen – gegenüber von nur 16% bei Cyanocobalamin), im Folgemonat werden 1.000 µg wöchentlich injiziert (alternativ täglich 500 µg Hydroxycobalamin an fünf Tagen der Woche über einen Monat). Zur Überwachung der Vitamintherapie erweist sich die Messung der Homozystein- bzw. MMA-Spiegel als hilfreich⁷¹⁸.

Therapie des Vitamin D-Mangels

Bezüglich des Zielspiegels für 25-OH-Vitamin D sowie der hierfür benötigten Dosierung bestehen unterschiedliche Auffassungen⁷²⁵. Die Endocrine Society empfiehlt bei Erwachsenen eine tägliche Vitamin-D Zufuhr von 1.500–2.000 IE pro Tag bei einem gewünschten Vitamin-D Spiegel von > 75 nmol/l (> 30 ng/ml). In bestimmten Situationen, beispielsweise bei Adipositas, bei Einnahme von Antikonvulsiva oder unter Glukokortikoidtherapie, kann diese Dosis verdoppelt oder sogar verdreifacht werden. Gerade unter einer Glukokortikoidtherapie kann der Vitamin-D-Spiegel sinken, sodass er entweder kontrolliert werden sollte oder täglich 1.000 IE 25-OH-Vitamin D supplementiert werden sollten^{726, 727}. Evidenz-basierte Empfehlungen über Zielspiegel, Dosierung und Dauer einer Vitamin D-Supplementierung für CED-Patienten fehlen. Garg et al. empfehlen je nach Serumspiegel 1.000-5.000 IU/Tag mit einem Multiplikator von 1,5-20 bei Crohn-Patienten mit Dünndarmbefall und/oder Adipositas. Die 25-OH-Vitamin D-Spiegel sollten dauerhaft > 30 ng/ml (75 nmol/L) liegen. Um eine möglichst schnelle Normalisierung der 25-OH-Spiegel zu erzielen (innerhalb von 2 Wochen) schlagen Van Groningen et al eine initiale Aufsättigungsdosierung (IU) = 40 x (75-Serum-25-OHD₃) x KG vor⁷²⁸. Die errechnete Dosis wird an 3 Wochentagen (Mo/Mi/Fr) zu jeweils 20.000 IU, gefolgt von einer einwöchigen Erhaltungsdosis mit 20.000 IU verabreicht. Generell sollte Cholecalciferol (Vitamin D3) aufgrund der besseren Bioverfügbarkeit gegenüber Ergocalciferol (Vitamin D2) bevorzugt werden⁷²⁹.

Bei einer Einnahme von bis zu 4.000 IE Vitamin D3 pro Tag ist eine Kontrolle des Vitamin-D-Spiegels nicht regelhaft erforderlich. Eine Vitamin-D-Intoxikation ist erst bei dauerhaften Spiegeln > 150 ng/ml (> 375 nmol/l) zu erwarten^{730, 731}.

Chirurgische Aspekte der Ernährung bei CU

Empfehlung 6.1.7

Präoperativ sollte bei schwerer Mangelernährung (BMI < 19, Gewichtsverlust von mehr als 10% in den letzten 6 Monaten vor der Operation und/oder Serumalbumin < 30 g/L, deutliche Kachexie) vor elektiver Operation präoperativ eine gezielte Ernährungstherapie für mindestens 7 Tage erfolgen.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Patienten mit schwerer Mangelernährung haben ein signifikant erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen^{712, 732, 733}. Da in einer Studie ein positiver Effekt nur gesehen wurde⁷³⁴, wenn die parenterale Ernährung mindestens 5 Tage vor der Operation begonnen wurde, sollte eine gezielte präoperative Ernährungstherapie vor elektiven Eingriffen über mindestens 7 Tage durchgeführt werden. Zur Durchführung sei auf Kommentar 6.1.4. verwiesen. Durch den Einsatz von TPE als perioperative Maßnahme kann eine Verbesserung des Ernährungszustands und somit eine Verminderung postoperativer Komplikationen erzielt werden⁷³⁵. Nach Definition liegt beim Eintreten eines oder mehrerer Kriterien eine schwere Mangelernährung vor:

- ▶ Gewichtsverlust > 10 – 15% innerhalb von 6 Monaten
- ▶ BMI < 18,5 kg/m²
- ▶ Serum-Albumin < 30 g/L (keine Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion)

Bei gegebener Indikation zur präoperativen Ernährung sollte die enterale Zufuhr über Trink- und Sondennahrung vorgezogen werden. Die enterale Ernährung ist zur Vermeidung nosokomialer Infektionen möglichst prästationär durchzuführen. Die parenterale Applikation sollte Patienten mit hoher entzündlicher Aktivität im Kolon und intestinaler Unverträglichkeit vorbehalten bleiben⁷³⁶⁻⁷³⁸.

Empfehlung 6.1.8

CU Patienten mit high output Jejuno- oder Ileostomie sollten engmaschig im Hinblick auf Wasser- und Elektrolytbilanz überwacht werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsensus

Hintergrund

Ziel der Ernährungstherapie bei *Ileostomie* ist es in Abhängigkeit vom Restdarm den Wasser- und Elektrolytverlust aber auch eine chemische Reizung des Stomas durch Lebensmittel zu vermeiden. Erst nach etwa acht (ggf. auch bis zwölf) Wochen kommt es zur Stabilisierung der Stuhlbeschaffenheit, die jedoch flüssig bis breiig bleibt. In der *Adaptationsphase* (s.o.) wirkt sich der Einsatz von "stopfenden" Lebensmitteln wie Kartoffel, Reis, Haferflocken, Bananen positiv aus. Ggf. ist auch der Einsatz quellender Lebensmittel und flüssigkeitsbindender Präparate wie Pektine zur besseren Eindickung des Stuhls hilfreich.

Grundlage der Ernährungstherapie bei Ileostomie, Kostaufbau und Adaptationsphase ist eine ausreichende Flüssigkeits- und Kochsalzaufnahme. Für den Ileostomieträger ist wichtig zu wissen, dass jede Nahrungsaufnahme zu einer Entleerung des Stomas führt.

Der Flüssigkeitsbedarf liegt bei ca. 3 Liter pro Tag. Als Richtwert für eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme gilt *eine Urinmenge von mindestens 1 Liter pro Tag* (regelmäßige Kontrollen des Urinvolumens). Eine Kochsalzaufnahme von 6-9 g pro Tag wird empfohlen (z.B. gesalzene Fleisch- und Gemüsebrühen). Der empfohlene Ballaststoffanteil liegt bei 25-30 g pro Tag⁷³⁹.

Empfehlung 6.1.9

Patienten mit Pouch sollten regelmäßig auf das Vorliegen eines Vitamin D-, B₁₂- und Eisenmangels untersucht werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Anämien infolge eines Eisen- und/oder Vitamin B₁₂-Mangels zählen zu den häufigsten extraintestinalen Manifestationen nach IAP^{740, 741}. Ein Eisenmangel wird je nach Definition und Methode bei 20-56%^{703, 742} (Pouchitis 77%)⁷⁰⁰ der Patienten, ein B₁₂-Mangel bei 25%, ein

Vitamin D-Mangel (< 21 ng/ml) bei 22 % und eine Vitamin D-Insuffizienz (< 31 ng/ml) bei 70% beschrieben⁷⁴³. Ein Vitamin E- und/oder A-Mangel findet sich im Kontext einer Fettmalabsorption bei bis 5% der Patienten⁷⁴⁴. Bei länger anhaltender Steatorrhoe sollten daher Vitamin A- und E-Spiegel zumindest einmal bestimmt werden. Die Daten zum Folsäurestatus sind *inkongruent* und erlauben keine Empfehlung⁷⁴⁰.

6.2. Komplementäre Therapieverfahren

Präambel

Es gibt keine allgemein akzeptierte Definition komplementärer und alternativer Therapieverfahren. Der Begriff komplementärmedizinische Verfahren beinhaltet, dass die angewendeten Behandlungsmethoden additiv, d.h. als Ergänzung zu konventionellen Standardtherapien angewendet werden. Verfahren, welche die konventionellen Standardtherapien ausschließen, werden als alternative Therapieverfahren bezeichnet. Unkonventionelle Therapien sind alle Verfahren, die als nicht anerkannt und/oder wissenschaftlich überprüft gelten.

Innerhalb der vorliegenden Leitlinie wird die Kategorisierung von Wieland et al.⁷⁴⁵ zu Complementary and Alternative Medicine (CAM) für die Cochrane Collaboration zugrunde gelegt. Hiernach werden fünf verschiedene Kategorien unterschieden: (1) MindBody Verfahren, (2) ganzheitliche medizinische Systeme, (3) pflanzliche Heilverfahren, (4) manipulative und körperbezogene Verfahren und (5) Energiemedizin.

Die Bezeichnung „alternative Therapieverfahren“ spiegelt in der Regel nicht die übliche Anwendungssituation wider, da komplementärmedizinische/ naturheilkundliche Therapien keinesfalls ein Selbstverständnis beinhalten, eine Alternative zur konventionellen Therapie darzustellen. Die angloamerikanische Literatur unterscheidet weniger in alternativ und komplementär und verwendet den gemeinsamen Terminus „complementary and alternative medicine“ (CAM), der sich inzwischen international weitgehend durchgesetzt hat. Neuere Literatur spricht bei kombinierter Anwendung von konventioneller und komplementärer Methoden auch von integrativer Medizin.

Empfehlung 6.2.1

Alternativtherapien anstatt einer evidenzgesicherten Therapie sollen abgelehnt werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Da Alternativtherapien anstatt einer evidenzgesicherten Therapie benutzt werden, sind diese abzulehnen, da definitionsgemäß keine äquipotente Wirkung nachgewiesen ist (Phytotherapeutika und andere immunmodulierenden Substanzen mit geprüfter Äquipotenz zu einer Standardtherapie sind somit keine alternativen Heilmittel (siehe unten)). Komplementäre Therapien, welche als Ergänzung einer Standardtherapie angewendet werden, sollten in Absprache mit den behandelnden Ärzten erfolgen und können eine Standardtherapie unterstützen. Das große öffentliche Interesse an Alternativ- und Komplementärmedizin rechtfertigt eine weitere Evaluation dieser Methoden. Das schließt die folgenden Methoden ein: Traditionelle Chinesische Medizin inkl. Akupunktur, Anthroposophische Medizin, Aromatherapie, Ayurvedische Medizin, Homöopathie, immunmodulative Therapien, manuelle Therapien (Osteopathie, Massagen etc.), Mind/Body Medizin, Nahrungsergänzungsmittel, Naturheilkunde, Qi Gong, Reiki.

Empfehlung 6.2.2

Die Beurteilung naturheilkundlicher und komplementärmedizinischer Verfahren soll nach Kriterien einer evidenzbasierten Medizin erfolgen.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

Methodik und Fragestellung bestimmen gemäß *CONSORT Konsens* die Bewertung einer *Evidence based Medicine (EBM)*-Hierarchisierung. Dieses ist bei Bewertung komplementärmedizinischer Literatur zu berücksichtigen. Einige komplementäre Therapieverfahren (sog. komplexe individuelle therapeutische Interventionen) beziehen sich auf das salutogenetische Potential des Patienten und bedürfen der nicht-verblindeten Arzt-Patienten Beziehung, da korrigierende Interaktionen durch Verblindung zwischen Arzt und Patient nicht möglich sind. Salutogene Therapieansätze sind meist durch Lern- und Regulationsprozesse gekennzeichnet, die einer analogen Beziehungsgestaltung des Lehrers zu

seinen Schülern gekennzeichnet ist und als dialogisch charakterisiert werden können. Ein *randomised controlled trial* (RCT)-Studiendesign ist daher nicht immer durchführbar, dies ist bei einer EBM-Hierarchisierung zu berücksichtigen. Ferner zeichnen sich komplementär- und alternativmedizinische Verfahren meist durch komplexe Verfahrensweisen aus, die durch einfache Wirknachweise eines Einzelfaktors nicht zu belegen sind, sondern systemisch erfasst werden müssen. Dazu sind Outcomestudien im Kohortenvergleich die geeignete Evaluationsmethode und in ihren Ergebnissen meist dem RCT gleichwertig.

Empfehlung 6.2.3

Patienten sollen über die Anwendung komplementärer Heilmethoden befragt werden. Der behandelnde Arzt soll mit ihnen über ihre Gründe für die Anwendung komplementärmedizinischer Verfahren sprechen.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Hintergrund

In zahlreichen Studien wurde beschrieben, dass mindestens die Hälfte (31% bis 68%) der Patienten mit CED komplementäre Heilmethoden anwendet⁷⁴⁶⁻⁷⁵². Bei Kindern mit CED ist der Gebrauch von CAM nicht geringer als bei Erwachsenen.

In einer repräsentativen Studie für Deutschland zu dem Thema lag die Inanspruchnahme bei 52,9%⁷⁵². Die am häufigsten benutzten komplementären Methoden durch CED Patienten sind Homöopathie, Phytotherapie, Traditionelle Chinesische Medizin einschließlich Akupunktur, Diäten, Vitamine und Nahrungsergänzungsmittel. Prädiktoren für den Einsatz komplementärmedizinischer Verfahren sind ein höherer Bildungsstand, eine Vollwerternährung sowie eine kumulative Kortison-Tabletteneinnahme von mehr als 10 g Gesamtmenge. Ein höherer Body Mass Index (BMI) war negativ mit dem Einsatz von CAM verbunden.

Drei von vier Patienten gaben dabei Erfahrung mit mehr als einem Verfahren an. Nur 25% der Patienten fühlten sich ausreichend über komplementäre Verfahren aufgeklärt. Bis zu 80% gaben aber Interesse am Einsatz von komplementären Verfahren in der Zukunft an.

30-70% der Patienten informiert ihre Ärzte/innen nicht über die Anwendung komplementärer Heilmethoden. Die Anwendung und das Verschweigen komplementärer Heilmethoden wird durch die konventionell behandelnden Ärzte unterschätzt. Als Gründe für die Anwendung

komplementär-medizinischer Verfahren wurden in den Studien die Suche nach der optimalen Therapie, der Wunsch ohne Kortison auszukommen, Nebenwirkungen der konventionellen Therapie, der Wunsch nach Stärkung der Eigenaktivität und der Eigenverantwortung, ein ganzheitlicher Therapieansatz sowie Unzufriedenheit mit der konventionellen Therapie und (relatives) Therapieversagen genannt. Bei Kindern mit Morbus Crohn korrelierte der Gebrauch von CAM mit der Zunahme von Fehlstunden in der Schule, Internetgebrauch und einem schlechteren Verlauf der Erkrankung.

Empfehlung 6.2.4

Aufgrund des hohen Anteils an Patienten, die komplementärmedizinische Therapien anwenden, sollten Ärzte sich über diese Verfahren informieren.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

Hintergrund

Ursache einer Anwendung von CAM durch Betroffene ist unter anderem eine Unzufriedenheit mit der konventionellen Therapie (s.o.). Viele Betroffene sehen sich nicht durch die naturwissenschaftlich orientierte konventionelle Medizin in ihrer komplexen mehrdimensionalen Persönlichkeit erfasst. Die Auffassungen von Arzt und Patient zum Krankheitsverständnis und den Umgang mit der Erkrankung, wie auch zum Selbstbild und Weltbild, unterscheiden sich häufig. So kommt es dazu, dass außerhalb der ärztlichen Versorgung Beratung und Hilfe von CAM Therapeuten gesucht wird (z.B. bei Heilpraktikern). Nicht selten verfahren die Betroffenen dabei 'zweigleisig': Der Facharzt therapiert konventionell und der Patient sucht parallel nach weiteren Therapiemöglichkeiten, ohne dass der Arzt Kenntnis von den zusätzlich angewandten CAM-Verfahren erhält und der CAM-Therapeut entbehrt den speziellen medizinischen Sachverstand bei Colitis ulcerosa. 15-50% der CED Patienten berichten ihren behandelnden Ärzten nicht vom Gebrauch der komplementären Therapie aus Angst vor herabsetzender Bewertung durch den Arzt. Andererseits fragen weniger als 20% der behandelnden spezialisierten CED Ärzte den Patienten nach dem Gebrauch von CAM. Um hier Gefahren zu minimieren, sollte eine 'Zweigleisigkeit' der Therapie durch den Betroffenen vermieden werden und eine enge Abstimmung der Therapieverfahren erfolgen. Dazu sind ausreichende Kenntnisse der komplementären Therapieverfahren beim primär behandelnden Arzt erforderlich. Nur eine

kompetente und sachliche Beratung auch auf dem Gebiet von CAM durch den primär behandelnden Arzt kann diese Zweigleisigkeit für den Patienten vermeiden. Idealerweise ist ein integratives Konzept anzustreben, bei dem konventionelle und komplementäre Therapieverfahren zu einer ‚best practice‘ verschmelzen (WHO-Definition von integrativer Medizin).

Mind-Body Verfahren

Empfehlung 6.2.5

Achtsamkeitsbasierte Verfahren zur Stressreduktion können komplementär zur Verbesserung der Lebensqualität eingesetzt werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, Konsens

Hintergrund

Ein systematischer Review zu komplementären und alternativen Verfahren zur Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen⁷⁵³ identifizierte einen RCT mit ein-Jahres-Follow-Up zur Lebensstilmodifikation^{754, 755}. In einer prospektiv randomisiert kontrollierten Studie im Wartegruppendedesign konnten mit Lebensstilmodifikationsprogrammen (Bewegung, Ernährung, Selbsthilfestrategien, Stressmanagement) über 10 Wochen bei Patienten in Remission oder mit geringer Krankheitsaktivität eine durchschnittliche Verbesserung des IBDQ zum Therapieende um 20 Punkte in der Interventionsgruppe erreicht werden (eine individuelle Verbesserung von 16 Punkten wird als klinisch relevant beurteilt). Der psychische Summenscore im SF36 zeigte eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Wartekontrollgruppe. In der Katamnese nach 12 Monaten ließ sich kein signifikanter Gruppenunterschied mehr nachweisen.

Ein systematischer Review zu komplementären und alternativen Verfahren zur Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen identifizierte zwei RCTs, die den Effekt von Achtsamkeit zur Behandlung von Colitis ulcerosa evaluierten^{756, 757}. Eine Studie inkludierte 66 Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn in Remission und verglich Multi-konvergente-Therapie (Achtsamkeitsmeditation mit Aspekten kognitiver Verhaltenstherapie) in Kombination mit Standardversorgung mit Standardversorgung alleine⁷⁵⁶. Eine weitere Studie inkludierte 55 Patienten mit Colitis ulcerosa in Remission und verglich

achtsamkeitsbasierte Stressreduktion (MBSR) mit einer Aufmerksamkeitskontrollgruppe⁷⁵⁷. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Krankheitsaktivität oder psychologischer Variablen. Lediglich für Patienten mit zusätzlichem Reizdarmsyndrom fanden sich Effekte auf die Lebensqualität sowie für Patienten, die innerhalb des Studienverlaufs einen Schub erfuhren, Effekte auf das C-reaktive Protein und Stress.

Neben achtsamkeitsbasierten Verfahren zeigen auch weitere Verfahren aus dem Bereich der Mind-Body Verfahren Hinweise auf Wirksamkeit: Ein systematischer Review zu komplementären und alternativen Verfahren zur Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen⁷⁵³ identifizierte einen RCT, der den Effekt von Entspannungstrainings auf CED evaluierte⁷⁵⁸. 56 Patienten wurden entweder der Relaxationsgruppe oder Standardbehandlung zugeteilt. Es zeigten sich signifikante Verbesserungen hinsichtlich Schmerz, Ängstlichkeit, Depressivität, Stimmung, Stress und Lebensqualität für die Patienten in der Relaxationsgruppe, nicht aber für die in der Standardbehandlungsgruppe. Die positiven Effekte auf Schmerzen werden von einer weiteren Studie gestützt, welche die Wirkung eines Relaxationsverfahrens an 40 Colitis ulcerosa Patienten mit chronischem Schmerz evaluierte⁷⁵⁹. Die Studienqualität ist hier aber kaum einschätzbar, weswegen die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Ein RCT untersuchte die Effekte eines Programms zur Atmung, Bewegung und Meditation (BBMW) im Vergleich zu einer Edukationsgruppe auf physiologische und psychologische Symptome bei 29 Patienten mit CED⁷⁶⁰. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass BBMW durchgeführt werden kann, da es zu positiven prä/post Effekten führt. Ein Edukationsseminar erzielt allerdings ähnliche Effekte. Weiterhin ist die Methodik der Studie fragwürdig und der Anteil an Colitis ulcerosa Patienten betrug lediglich 9, weswegen die vorliegenden Ergebnisse nur mit Vorbehalt interpretiert werden sollten.

Körperliche Bewegung könnte einen positiven Effekt auf Colitis ulcerosa haben, die Evidenzlage ist jedoch gering. In einem prospektiven RCT wurde der Effekt von Bewegung auf CED evaluiert. Die teilnehmenden 30 Patienten befanden sich entweder in Remission oder zeigten eine milde Krankheitsaktivität⁷⁶¹. Nach zehn Wochen moderatem Jogging dreimal wöchentlich zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich des sozialen Wohlbefindens. Weitere Gruppenunterschiede wurden nicht gefunden. Dieses Ergebnis sollte

allerdings mit Vorsicht interpretiert werden, da es sich um eine Pilotstudie handelt, die Colitis ulcerosa und Morbus Crohn Patienten gleichzeitig betrachtet wurden, die Stichprobe klein war und die Methodik fragwürdig ist. Es gab keine unerwünschten Nebenwirkungen. Ein systematischer Review schlussfolgert, dass Bewegung einen positiven Effekt hat, inkludierte aber hauptsächlich keine RCTs⁷⁶².

Empfehlung 6.2.6

Yoga kann komplementär zur Verbesserung der Lebensqualität eingesetzt werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, Konsens

Hintergrund

Eine randomisiert, kontrollierte Pilotstudie evaluierte den Effekt von Yoga im Vergleich zu Standardbehandlung an 60 Patienten mit Colitis ulcerosa in Remission⁷⁶³. Zum Follow-Up nach 2 Monaten zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich Ängstlichkeit sowie kolikartigen Bauchschmerzen zugunsten der Yogagruppe. Eine weitere randomisiert kontrollierte Studie inkludierte 77 Patienten mit Colitis ulcerosa in Remission und verminderter Lebensqualität. Es zeigte sich ein positiver Effekt auf die Lebensqualität zu Woche 12 und 24 sowie auf die Krankheitsaktivität zu Woche 24⁷⁶⁴.

Ganzheitliche Medizinsysteme

Empfehlung 6.2.7

Akupunktur kann im leicht bis moderatem Schub komplementär in der Therapie eingesetzt werden.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad 0, Konsens

Hintergrund

Zwei systematische Reviews zu komplementären und alternativen Verfahren bzw. Akupunktur zur Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen identifizierten einen RCT, der Akupunktur und Moxibustion (10 Sitzungen in 5 Wochen) bei leichter bis moderat aktiver Colitis ulcerosa im Vergleich zu oberflächlicher Nadelung an Nicht-Akupunkturpunkten untersucht^{753, 765}. Der CAI nahm nach der Akupunkturbehandlung gegenüber der

Kontrollgruppe signifikant ab. Die sekundären Endpunkte Verbesserung der Lebensqualität und Verbesserung des Allgemeinzustandes zeigten keine signifikanten Gruppenunterschiede zum Ende der Therapie⁷⁶⁶.

Zwei Meta-Analysen, die auch chinesische Studien mit einschlossen, schlussfolgerten dass die methodische Qualität der vorhandenen Studien zu gering ist, um Schlussfolgerungen hieraus zu ziehen^{767, 768}.

Pflanzliche Heilverfahren

Empfehlung 6.2.8

Plantago Ovata kann komplementär in der remissionserhaltenden Behandlung eingesetzt werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, Konsens

Hintergrund

102 Patienten mit Colitis ulcerosa in Remission wurden drei Gruppen zugeordnet und erhielten entweder Flohsamen, Flohsamen in Kombination mit Mesalazin oder Mesalazin alleine. Nach 12 Monaten zeigten sich keine Unterschiede zwischen der Behandlung mit Mesalazin und der mit Flohsamen. Lediglich die Butyratkonzentration im Stuhl von Patienten, die Flohsamen erhalten hatten, war besser. Es gab keine ernsthaften unerwünschten Nebenwirkungen⁷⁶⁹. Es gibt in Deutschland zugelassene Arzneimittel für Plantago ovata.

Statement 6.2.9

Für die Therapie mit Curcumin komplementär zu einem Aminosalicylat liegen Studien mit positiven Ergebnissen in der Remissionsinduktion sowie in der Remissionserhaltung vor. Curcumin steht in Deutschland nicht als Arzneimittel zur Verfügung.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, Mehrheitliche Zustimmung

Hintergrund

Ein systematischer Review zu komplementären und alternativen Verfahren zur Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen identifizierte zwei RCTs, welche die Effekte von Curcumin zur Behandlung von Colitis ulcerosa evaluierten. In einer prospektiv,

randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierte Multicenterstudie wurde 2 × 1 g/d Curcumin komplementär zu Sulfasalazin oder Mesalazin in der remissionserhaltenden Therapie bei Colitis ulcerosa über einen Zeitraum von 6 Monaten untersucht (22 Patienten in der Verumgruppe)⁷⁷⁰. Es zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied in Hinblick auf die Rezidivhäufigkeit, CAI und einem endoskopischen Index zugunsten der Verumgruppe zum Therapieende. Diese positiven Ergebnisse stützen zwei weitere qualitativ hochwertige RCTs^{771, 772}: Curcumin ist überlegen in der Therapie der Colitis ulcerosa. Diese Effekte zeigten sich innerhalb einer Studie allerdings nur für die per-protocol und nicht für die intention-to-treat Analyse⁷⁷¹. Es zeigten sich keine Unterschiede im Hinblick auf die Nebenwirkungen. Curcumin wird in Deutschland nur als Nahrungsergänzungsmittel angeboten und liegt nicht als Arzneimittel vor.

Empfehlung 6.2.10

Eine Kombination aus Myrrhe, Kamilleblütenextrakt und Kaffeekohle kann komplementär in der remissionserhaltenden Behandlung eingesetzt werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, Konsens

Hintergrund

Ein systematischer Review zu komplementären und alternativen Verfahren zur Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen identifizierte eine qualitativ hochwertige klinische Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Myrrhe, Kamilleblütenextrakt und Kaffeekohle (Myrrhinil intest[®]) in der remissionserhaltenden Therapie bei Colitis ulcerosa an 96 Patienten⁷⁷³. Die Studie ergab Hinweise darauf, dass die Therapie mit Myrrhe, Kamillenblütenextrakt und Kaffeekohle der Standardtherapie mit Mesalazin in der remissionserhaltenden Therapie nicht unterlegen und sehr gut verträglich ist. Eine Follow-Up Fragebogenstudie sowie eine große Kohortenstudie hierzu bekräftigte diese Hinweise^{774, 775}.

Es gibt in Deutschland ein zugelassenes traditionelles Arzneimittel für Myrrhe, Kamilleblütenextrakt und Kaffeekohle.

Empfehlung 6.2.11

Weitere unkonventionelle Verfahren können aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht empfohlen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens

Hintergrund

An 78 Patienten mit Colitis ulcerosa und moderater Krankheitsaktivität wurde der Effekt von Granatapfelextrakt in Kombination mit Standardtherapie im Vergleich zu Placebo mit Standardtherapie evaluiert. Schlussfolgerungen sind, dass Granatapfelextrakt eingesetzt werden kann, da es positive Effekte auf die Krankheitsaktivität und einzelne Symptome hatte, allerdings nicht über einen Placeboeffekt hinaus. Unerwünschte Nebenwirkungen waren mild und moderat und nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen⁷⁷⁶.

Ein systematischer Review⁷⁵³ identifizierte zwei nicht randomisierte Studien, welche die Wirkung von *Boswellia serrata* (Weihrauch-Präparat) im Vergleich zu Sulfasalazin evaluierten. Es zeigten sich für beide Gruppen positive Effekte unter anderem hinsichtlich der Histologie und Stuhlparametern ohne signifikante Gruppenunterschiede. Nebenwirkungen inkludierten Sodbrennen, Übelkeit, Appetitverlust und Schmerzen im Oberbauch^{777, 778}. *Boswellia serrata* wird in Deutschland nur als Nahrungsergänzungsmittel angeboten und liegt nicht als Arzneimittel vor.

Ein systematischer Review⁷⁵³ identifizierte zwei qualitativ hochwertige RCTs, welche die Effekte von HMPL-004 mit *Andrographis paniculata* als Hauptbestandteil (Heilpflanze, auch als *Kalmegh* bezeichnet) an insgesamt 344 Patienten mit Colitis ulcerosa evaluierten. Innerhalb der einen Studie bekamen die Patienten entweder acht Wochen lang HMPL-004 oder Mesalazin⁷⁷⁹. Beide Präparate wirkten sich positiv auf die Krankheitsaktivität aus, die Nebenwirkungen waren allerdings in der Mesalazingruppe erhöht. Innerhalb der zweiten Studie wurden über einen Zeitraum von 8 Wochen zwei Dosierungen (1.200 mg und 1.800 mg) von HMPL-004 in Kombination mit Mesalamin und Placebo in Kombination mit Mesalamin gegeben und miteinander verglichen⁷⁸⁰. Nach acht Wochen zeigte sich eine Überlegenheit der höheren Dosierung von HMPL-004 gegenüber Placebo hinsichtlich klinischem Ansprechen auf die Medikation und Heilung der Schleimhaut, nicht jedoch hinsichtlich der klinischen Remission. HMPL-004 liegt in Deutschland nicht als Arzneimittel vor.

Ein RCT, welcher die Wirkung von Weizengrassaft im Vergleich zu Placebosaft an 24 Patienten mit Colitis ulcerosa testete zeigte, dass die Patienten der Experimentalgruppe nach vier Wochen eine signifikant geringere Krankheitsaktivität, weniger rektale Blutungen und weniger abdominelle Schmerzen hatten⁷⁸¹. Es traten keine ernsthaften Nebenwirkungen auf.

Ein systematischer Review zu komplementären und alternativen Verfahren zur Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen⁷⁵³ identifizierte einen RCT, der die Wirkung von Nachtkerzenöl an 43 Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zu Oliven- und Omega-3-Öl evaluierte⁷⁸². Eine Überlegenheit für das Nachtkerzenöl zeigte sich lediglich hinsichtlich der Stuhlkonsistenz. Unerwünschte Nebenwirkungen wurden nicht erhoben.

In einer prospektiv, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurde 100 ml Aloe-vera-Gel über 4 Wochen (30 Patienten mit Verum : 14 Patienten mit Placebo) bei leicht bis mäßiggradiger Colitis ulcerosa untersucht⁷⁸³. Aufgrund statistischer Mängel der Studie kann daraus keine Therapieempfehlung abgeleitet werden.

Ein RCT evaluierte den Effekt von Silymarin (Extrakt aus Mariendistel Früchten) im Vergleich zu Placebo an 80 Patienten⁷⁸⁴. Es zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Ein weiterer RCT zur Wirksamkeit von Sophora (Extrakt des Japanischen Schnurbaums als Kapsel) im Vergleich zu Mesalazin an 126 Patienten mit Colitis ulcerosa⁷⁸⁵ ergab Hinweise darauf, dass die Therapie mit Sophora der Standardtherapie mit Mesalazin nicht unterlegen sein könnte. Es traten keine relevanten Nebenwirkungen auf.

Eine offene Pilotstudie zeigt, dass die Einnahme eines Blaubeerpräparats bestehend aus getrockneten Früchten und Saftkonzentrat einen positiven Effekt auf die Krankheitsaktivität haben könnte⁷⁸⁶. Qualitativ hochwertige RCTs sind allerdings nötig, um dies zu bestätigen.

Zwei randomisierte, placebokontrollierte klinische Studien an 141 Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa zeigen, dass transdermales Nikotin in der Behandlung aktiver Colitis ulcerosa in Kombination zur Standardtherapie zusätzlich positive Effekte bewirkt^{787, 788}. Nicht effektiv scheint es hingegen in der remissionserhaltenden Therapie oder als alleinige Behandlungsmethode bei aktiver Colitis^{789, 790}. Allerdings führt die Gabe von transdermalem Nikotin vor allem bei lebenslangen Nichtrauchern zu häufigen und teils schweren Nebenwirkungen.

Eine randomisiert kontrollierte Pilotstudie verglich eine Sauerstofftherapie plus Standardmedikation mit Standardmedikation alleine an Patienten mit aktiver Colitis

ulcerosa⁷⁹¹. Die Sauerstofftherapie zeigte keine signifikanten Effekte, allerdings war die Stichprobengröße hierfür auch zu gering.

Ein Review beinhaltete ein RCT zu Colitis ulcerosa⁷⁹². In dieser prospektiv, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten monozentrischen Studie wurden eine Therapie mit 2500 Trichuris-suis-Eiern alle 2 Wochen über 12 Wochen bei aktiver Colitis ulcerosa (CAI > 4) untersucht⁷⁹³. Zum Therapieende zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied in Hinblick auf den CAI zugunsten der Verumgruppe. Es zeigten sich keine schwerwiegenden Nebeneffekte. Das Präparat ist in Deutschland als Medikament nicht zugelassen. Da eine große randomisiert-kontrollierte Studie zur Remissionsinduktion bei Morbus Crohn negativ ausgefallen ist⁷⁹⁴ wird der Therapieansatz aktuell nicht mehr verfolgt. Eine Empfehlung zur Therapie mit Trichuris suis ovata (TSO) ist nicht möglich.

Abkürzungen

5-ASA	5-Aminosalizylate
ACT	Austrian Cholesterol Screening and Treatment Program
ALGK	Arbeitsgemeinschaft gastroenterologischer Klinikärzte e.V..
ALM	Adenom-assoziierte Läsion oder Masse
ASCA	Anti-Saccharomyces cerevisiae Antikörpern
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
AZA	Azathioprin
BMI	Body mass index
BSG	Blutkörperchensenkungsreaktion
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>
CAM	Complementary and alternative medicine
CDI	Clostridium difficile Infektion
CEBM	Centre for Evidence-Based Medicine
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
CEUS	Kontrastverstärkte Ultraschall-Untersuchung
CGS	Clinical guideline services
CMV	Cytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein, inflammatorischer Marker
CsA	Cyclosporin A
CT	Computertomografie
CU	Colitis ulcerosa
DALM	Dysplasie-assoziierte Läsion oder Masse
DCCV	Deutsche Morbus Crohn/ Colitis ulcerosa Vereinigung
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DEGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DELBI	Deutsche Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
DGCH	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGK	Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DPGE	Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährungsmedizin
<i>E. coli</i>	<i>Escherischia coli</i>
EBM	Evidence based Medicine
EBV	Ebstein-Barr-Virus
ECCO	European Crohn's and Colitis Organization
<i>EcN</i>	<i>Escherischia coli Nissle</i>
EMA	European Medicines Agency
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
ESPEN	Europäischen Gesellschaft für Parenterale und Enterale Ernährung
ESPGHAN	European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
FACED	Fachangestellte für chronisch entzündliche Darmerkrankungen
FICE	Flexible Intelligent Color Enhancement
FMT	Fäkaler Mikrobiomtransfer
GDH	Glutamat-Dehydrogenase
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis-B-Virus
HDWLE	Hochauflösende Weißlicht--Endoskopie
HGIEN	Hochgradige intraepitheliale Neoplasie

HIV	Humanes Immunschwäche-Virus
HLH	Haemophagozytische Lymphohistiozytose
i.m.	Intramuskulär
IAP	Ileoanaler Pouch
IBD	Inflammatory bowel disease
IBDQ	Inflammatory-Bowel-Disease-Questionnaire
IEN	Intraepitheliale Neoplasien
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IFX	Infliximab
IGRA	Interferon-gamma-Release-Assay
INH	Isoniazid
IPAA	Ileoanale Pouchanlage
IPS	Irritables pouch Syndrom
KRK	Kolorektales Karzinom
LBTI	Latente tuberkulöse Infektion
LGIEN	Leichtgradige intraepitheliale Neoplasie
MAS	Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom
MBSR	Achtsamkeitsbasierte Stressreduktion (Mindfulness-Based Stress Reduction)
MMA	Methyl-Malonsäure
MMX	Multi.Matrix System
MRT	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanz
MTX	Methotrexat
n	Anzahl
NBI	Narrow band imaging
NRS	Nicht randomisierten Studien
NSAR	Nicht-steroidalen Antirheumatika
pANCA	Perinukleären anti-neutrophilen cytoplasmatischen Antikörpern
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PDAI	Perianal Disease Activity Index
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PJP	Pneumocystis jirovecii Pneumonie
PMN	Polymorphonuklear
PSC	Primär sklerosierenden Cholangitis
PTLB	Posttraumatischen Belastungsstörung
PUCAI	Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index
RDS	Reizdarmsyndrom
RLD	Raised Lesions with Dysplasia
s.c.	Subkutan
SMX	Sulfamethoxazol
TB	Tuberkulose
THT	Tuberkulinhauttest
TMP/SMX	Trimethoprim
TNF	Tumornekrosefaktor
TPE	Total parenterale Ernährung
TSO	Trichuris suis ovata
UCEIS	Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity
VZV	Varizella-Zoster-Virus
WHO	World Health Organisation
WLE	Hochauflösende Weißlichtendoskopie

Literatur

1. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005;54:960-5.
2. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19 Suppl A:5-36.
3. Ekobom A, Helmick C, Zack M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990;323:1228-33.
4. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:48-54.
5. Forrest K, Symmons D, Foster P. Systematic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1035-43.
6. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:196-202.
7. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:203-11.
8. Korzenik JR, Podolsky DK. Selective use of selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:157-9.
9. Ho GT, Chiam P, Drummond H, et al. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:319-30.
10. Faubion WA, Jr., Loftus EV, Jr., Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-60.
11. Toruner M, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:929-36.
12. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1462-71.
13. Hoie O, Wolters F, Riis L, et al. Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1692-701.
14. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, et al. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2113-6.
15. Birrenbach T, Bocker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:848-59.
16. Florin TH, Pandeya N, Radford-Smith GL. Epidemiology of appendicectomy in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: its influence on the clinical behaviour of these diseases. *Gut* 2004;53:973-9.
17. Vermeire S. Review article: genetic susceptibility and application of genetic testing in clinical management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24 Suppl 3:2-10.
18. Merrett MN, Mortensen N, Kettlewell M, et al. Smoking may prevent pouchitis in patients with restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut* 1996;38:362-4.
19. Joelsson M, Benoni C, Oresland T. Does smoking influence the risk of pouchitis following ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis? *Scand J Gastroenterol* 2006;41:929-33.
20. Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-17.

21. Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, et al. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;106:1251-3.
22. Frisch M, Johansen C, Mellemejaer L, et al. Appendectomy and subsequent risk of inflammatory bowel diseases. *Surgery* 2001;130:36-43.
23. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:277-86.
24. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, et al. Effects of appendicectomy on the course of ulcerative colitis. *Gut* 2002;51:803-7.
25. Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, et al. Protective role of appendicectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2002;51:808-13.
26. Childers RE, Eluri S, Vazquez C, et al. Family history of inflammatory bowel disease among patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014;8:1480-97.
27. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. Are there any differences in phenotype or disease course between familial and sporadic cases of inflammatory bowel disease? Results of a population-based follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1955-63.
28. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:1-7.
29. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994;107:3-11.
30. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2006;41:1037-43.
31. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease--'colitis indeterminate'. *J Clin Pathol* 1978;31:567-77.
32. Rodgers AD, Cummins AG. CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2007;52:2063-8.
33. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:661-5.
34. Prantera C, Davoli M, Lorenzetti R, et al. Clinical and laboratory indicators of extent of ulcerative colitis. Serum C-reactive protein helps the most. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:41-5.
35. Roseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1017-20.
36. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al. Ulcerative colitis: Correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1851-1858.
37. Mao R, Xiao YL, Gao X, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1894-9.
38. Lin JF, Chen JM, Zuo JH, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1407-15.
39. Korczowski B, Szybist W. Serum procalcitonin and C-reactive protein in children with diarrhoea of various aetiologies. *Acta Paediatr* 2004;93:169-73.
40. Herrlinger KR, Dittmann R, Weitz G, et al. Serum procalcitonin differentiates inflammatory bowel disease and self-limited colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:229-33.
41. Mylonaki M, Langmead L, Pantas A, et al. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:775-8.
42. Brown WJ, Hudson MJ, Patrick S, et al. Search for enteric microbial pathogens in patients with ulcerative colitis. *Digestion* 1992;53:121-8.
43. Bou-Fakhredin R, Halawi R, Roumi J, et al. Insights into the diagnosis and management of iron deficiency in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Hematol* 2017:1-8.
44. Stein J, Dignass AU. Management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease - a practical approach. *Ann Gastroenterol* 2013;26:104-113.

45. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol* 2017.
46. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:599-610.
47. Plevy S. Do serological markers and cytokines determine the indeterminate? *J Clin Gastroenterol* 2004;38:S51-6.
48. Riis L, Vind I, Vermeire S, et al. The prevalence of genetic and serologic markers in an unselected European population-based cohort of IBD patients. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:24-32.
49. Joossens S, Daperno M, Shums Z, et al. Interassay and interobserver variability in the detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with ulcerative colitis. *Clin Chem* 2004;50:1422-5.
50. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, et al. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2410-22.
51. Weber P, Koch M, Heizmann WR, et al. Microbic superinfection in relapse of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1992;14:302-8.
52. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, et al. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:345-51.
53. Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, et al. Incidence of Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:339-44.
54. Johal SS, Hammond J, Solomon K, et al. Clostridium difficile associated diarrhoea in hospitalised patients: onset in the community and hospital and role of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2004;53:673-7.
55. Minami M, Ohta M, Ohkura T, et al. Cytomegalovirus infection in severe ulcerative colitis patients undergoing continuous intravenous cyclosporine treatment in Japan. *World J Gastroenterol* 2007;13:754-60.
56. Matsuoka K, Iwao Y, Mori T, et al. Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol* 2007;102:331-7.
57. Dimitroulia E, Spanakis N, Konstantinidou AE, et al. Frequent detection of cytomegalovirus in the intestine of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:879-84.
58. Hommes DW, Sterringa G, van Deventer SJ, et al. The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a systematic review and evidence-based recommendations for future research. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:245-50.
59. Poullis A, Foster R, Northfield TC, et al. Review article: faecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:675-81.
60. Langhorst J, Elsenbruch S, Mueller T, et al. Comparison of 4 neutrophil-derived proteins in feces as indicators of disease activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:1085-91.
61. Menees SB, Powell C, Kurlander J, et al. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* 2015;110:444-54.
62. Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:802-19; quiz 820.
63. D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V, et al. Can calprotectin predict relapse risk in inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 2008;103:2007-14.
64. Costa F, Mumolo MG, Bellini M, et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis* 2003;35:642-7.
65. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3369.

66. Van de Vijver E, Schreuder AB, Cnossen WR, et al. Safely ruling out inflammatory bowel disease in children and teenagers without referral for endoscopy. *Arch Dis Child* 2012;97:1014-8.
67. Walker TR, Land ML, Kartashov A, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker of disease activity in children and young adults with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:414-22.
68. Joishy M, Davies I, Ahmed M, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin as noninvasive markers of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:48-54.
69. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005;54:364-8.
70. Walkiewicz D, Werlin SL, Fish D, et al. Fecal calprotectin is useful in predicting disease relapse in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:669-73.
71. Carbonnel F, Lavergne A, Lemann M, et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci* 1994;39:1550-7.
72. Alemayehu G, Jarnerot G. Colonoscopy during an attack of severe ulcerative colitis is a safe procedure and of great value in clinical decision making. *Am J Gastroenterol* 1991;86:187-90.
73. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:11-24.
74. Deutsch DE, Olson AD. Colonoscopy or sigmoidoscopy as the initial evaluation of pediatric patients with colitis: a survey of physician behavior and a cost analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:26-31.
75. Melmed GY, Elashoff R, Chen GC, et al. Predicting a change in diagnosis from ulcerative colitis to Crohn's disease: a nested, case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:602-8; quiz 525.
76. Bryant RV, Burger DC, Delo J, et al. Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up. *Gut* 2016;65:408-14.
77. Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* 2012;61:1619-35.
78. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, et al. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1245-1255 e8.
79. Reinink AR, Lee TC, Higgins PD. Endoscopic Mucosal Healing Predicts Favorable Clinical Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1859-69.
80. Gisbert JP, Marin AC, Chaparro M. The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2016;111:632-47.
81. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317:1625-9.
82. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut* 2012;61:535-42.
83. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041-8.
84. Jakobovits SL, Travis SP. Management of acute severe colitis. *Br Med Bull* 2005;75-76:131-44.
85. Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007;133:423-32.
86. Preiss JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, et al. [Updated German clinical practice guideline on "Diagnosis and treatment of Crohn's disease" 2014]. *Z Gastroenterol* 2014;52:1431-84.
87. Parente F, Greco S, Molteni M, et al. Role of early ultrasound in detecting inflammatory intestinal disorders and identifying their anatomical location within the bowel. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1009-16.

88. Hollerbach S, Geissler A, Schiegl H, et al. The accuracy of abdominal ultrasound in the assessment of bowel disorders. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1201-8.
89. Maconi G, Ardizzone S, Parente F, et al. Ultrasonography in the evaluation of extension, activity, and follow-up of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:1103-7.
90. Worlicek H, Lutz H, Heyder N, et al. Ultrasound findings in Crohn's disease and ulcerative colitis: a prospective study. *J Clin Ultrasound* 1987;15:153-63.
91. Bozkurt T, Richter F, Lux G. Ultrasonography as a primary diagnostic tool in patients with inflammatory disease and tumors of the small intestine and large bowel. *J Clin Ultrasound* 1994;22:85-91.
92. Arienti V, Campieri M, Boriani L, et al. Management of severe ulcerative colitis with the help of high resolution ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2163-9.
93. Faure C, Belarbi N, Mougnot JF, et al. Ultrasonographic assessment of inflammatory bowel disease in children: comparison with ileocolonoscopy. *J Pediatr* 1997;130:147-51.
94. Pradel JA, David XR, Taourel P, et al. Sonographic assessment of the normal and abnormal bowel wall in nondiverticular ileitis and colitis. *Abdom Imaging* 1997;22:167-72.
95. Haber HP, Busch A, Ziebach R, et al. Ultrasonographic findings correspond to clinical, endoscopic, and histologic findings in inflammatory bowel disease and other enterocolitides. *J Ultrasound Med* 2002;21:375-82.
96. Pascu M, Roznowski AB, Muller HP, et al. Clinical relevance of transabdominal ultrasonography and magnetic resonance imaging in patients with inflammatory bowel disease of the terminal ileum and large bowel. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:373-82.
97. Parente F, Molteni M, Marino B, et al. Are Colonoscopy and Bowel Ultrasound Useful for Assessing Response to Short-Term Therapy and Predicting Disease Outcome of Moderate-to-Severe Forms of Ulcerative Colitis?: A Prospective Study. *Am J Gastroenterol* 2009.
98. Ludwig D, Wiener S, Bruning A, et al. Mesenteric blood flow is related to disease activity and risk of relapse in ulcerative colitis: a prospective follow up study. *Gut* 1999;45:546-52.
99. Homann N, Klarmann U, Fellermann K, et al. Mesenteric pulsatility index analysis predicts response to azathioprine in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:126-32.
100. Girlich C, Schacherer D, Jung EM, et al. Comparison between quantitative assessment of bowel wall vascularization by contrast-enhanced ultrasound and results of histopathological scoring in ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:193-8.
101. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut* 2004;53:1813-6.
102. Gumaste V, Sachar DB, Greenstein AJ. Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis. *Gut* 1992;33:938-41.
103. Reiser JR, Waye JD, Janowitz HD, et al. Adenocarcinoma in strictures of ulcerative colitis without antecedent dysplasia by colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 1994;89:119-22.
104. Andersen K, Vogt C, Blondin D, et al. Multi-detector CT-colonography in inflammatory bowel disease: prospective analysis of CT-findings to high-resolution video colonoscopy. *Eur J Radiol* 2006;58:140-6.
105. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, et al. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology* 2008;247:64-79.
106. Fumery M, Pineton de Chambrun G, Stefanescu C, et al. Detection of Dysplasia or Cancer in 3.5% of Patients With Inflammatory Bowel Disease and Colonic Strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1770-5.
107. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003;88:995-1000.
108. Ajaj WM, Lauenstein TC, Pelster G, et al. Magnetic resonance colonography for the detection of inflammatory diseases of the large bowel: quantifying the inflammatory activity. *Gut* 2005;54:257-63.
109. Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:795-806.

110. Allison MC, Hamilton-Dutoit SJ, Dhillon AP, et al. The value of rectal biopsy in distinguishing self-limited colitis from early inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1987;65:985-95.
111. Bentley E, Jenkins D, Campbell F, et al. How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. *J Clin Pathol* 2002;55:955-60.
112. Dejaco C, Oesterreicher C, Angelberger S, et al. Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. *Endoscopy* 2003;35:1004-8.
113. Dube AK, Cross SS, Lobo AJ. Audit of the histopathological diagnosis of non-neoplastic colorectal biopsies: achievable standards for the diagnosis of inflammatory bowel disease. *J Clin Pathol* 1998;51:378-81.
114. Dundas SA, Dutton J, Skipworth P. Reliability of rectal biopsy in distinguishing between chronic inflammatory bowel disease and acute self-limiting colitis. *Histopathology* 1997;31:60-6.
115. Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, et al. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *J Clin Pathol* 1997;50:93-105.
116. Nostrant TT, Kumar NB, Appelman HD. Histopathology differentiates acute self-limited colitis from ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1987;92:318-28.
117. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1st year after presentation. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:318-32.
118. Seldenrijk CA, Morson BC, Meuwissen SG, et al. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. *Gut* 1991;32:1514-20.
119. Surawicz CM, Belic L. Rectal biopsy helps to distinguish acute self-limited colitis from idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1984;86:104-13.
120. Tanaka M, Masuda T, Yao T, et al. Observer variation of diagnoses based on simple biopsy criteria differentiating among Crohn's disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1368-72.
121. Tanaka M, Riddell RH, Saito H, et al. Morphologic criteria applicable to biopsy specimens 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.
122. Tanaka M, Saito H, Fukuda S, et al. Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis: measurement of validity. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:281-6.
123. Theodossi A, Spiegelhalter DJ, Jass J, et al. Observer variation and discriminatory value of biopsy features in inflammatory bowel disease. *Gut* 1994;35:961-8.
124. McHugh JB, Appelman HD, McKenna BJ. The diagnostic value of endoscopic terminal ileum biopsies. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1084-9.
125. Cherian S, Singh P. Is routine ileoscopy useful? An observational study of procedure times, diagnostic yield, and learning curve. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2324-9.
126. Geboes K, Ectors N, D'Haens G, et al. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 1998;93:201-6.
127. Lemberg DA, Clarkson CM, Bohane TD, et al. Role of esophagogastroduodenoscopy in the initial assessment of children with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1696-700.
128. Surawicz CM. Serial sectioning of a portion of a rectal biopsy detects more focal abnormalities: a prospective study of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1982;27:434-6.
129. Surawicz CM, Meisel JL, Ylvisaker T, et al. Rectal biopsy in the diagnosis of Crohn's disease: value of multiple biopsies and serial sectioning. *Gastroenterology* 1981;80:66-71.
130. Therkildsen MH, Jensen BN, Teglbjaerg PS, et al. The final outcome of patients presenting with their first episode of acute diarrhoea and an inflamed rectal mucosa with preserved crypt architecture. A clinicopathologic study. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:158-64.
131. Washington K, Greenson JK, Montgomery E, et al. Histopathology of ulcerative colitis in initial rectal biopsy in children. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1441-9.

132. Geboes K, Dalle I. Influence of treatment on morphological features of mucosal inflammation. *Gut* 2002;50 Suppl 3:III37-42.
133. Odze R, Antonioli D, Peppercorn M, et al. Effect of topical 5-aminosalicylic acid (5-ASA) therapy on rectal mucosal biopsy morphology in chronic ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol* 1993;17:869-75.
134. Kleer CG, Appelman HD. Ulcerative colitis: patterns of involvement in colorectal biopsies and changes with time. *Am J Surg Pathol* 1998;22:983-9.
135. North American Society for Pediatric Gastroenterology H, Nutrition, Colitis Foundation of A, et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:653-74.
136. Glickman JN, Bousvaros A, Farraye FA, et al. Pediatric patients with untreated ulcerative colitis may present initially with unusual morphologic findings. *Am J Surg Pathol* 2004;28:190-7.
137. Robert ME, Tang L, Hao LM, et al. Patterns of inflammation in mucosal biopsies of ulcerative colitis: perceived differences in pediatric populations are limited to children younger than 10 years. *Am J Surg Pathol* 2004;28:183-9.
138. Markowitz J, Kahn E, Grancher K, et al. Atypical rectosigmoid histology in children with newly diagnosed ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:2034-7.
139. Autschbach F;Hoffmann JC KA, Klump B, eds. *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis*. Stuttgart: Thieme 2004:110-122.
140. Borchard F. [Differential diagnosis of colitis]. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1999;83:110-21.
141. A vH. *Histopathologische Diagnostik chronischentzündlicher Darmerkrankungen. Historischer Rückblick und aktuelle Übersicht*. *Pathologie* 1999 1999;20:276-287.
142. Gomes P, du Boulay C, Smith CL, et al. Relationship between disease activity indices and colonoscopic findings in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Gut* 1986;27:92-5.
143. D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999;116:1029-34.
144. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, et al. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut* 1991;32:174-8.
145. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:13-20.
146. Nishio Y, Ando T, Maeda O, et al. Pit patterns in rectal mucosa assessed by magnifying colonoscope are predictive of relapse in patients with quiescent ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:1768-73.
147. Marchal-Bressenot A, Salleron J, Boulagnon-Rombi C, et al. Development and validation of the Nancy histological index for UC. *Gut* 2017;66:43-49.
148. Mosli MH, Feagan BG, Zou G, et al. Development and validation of a histological index for UC. *Gut* 2017;66:50-58.
149. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983;14:931-68.
150. Goldman H. Significance and detection of dysplasia in chronic colitis. *Cancer* 1996;78:2261-3.
151. Pohl C, Hombach A, Kruis W. Chronic inflammatory bowel disease and cancer. *Hepatogastroenterology* 2000;47:57-70.
152. Melville DM, Jass JR, Morson BC, et al. Observer study of the grading of dysplasia in ulcerative colitis: comparison with clinical outcome. *Hum Pathol* 1989;20:1008-14.
153. Eaden J, Abrams K, McKay H, et al. Inter-observer variation between general and specialist gastrointestinal pathologists when grading dysplasia in ulcerative colitis. *J Pathol* 2001;194:152-7.
154. Odze RD, Goldblum J, Noffsinger A, et al. Interobserver variability in the diagnosis of ulcerative colitis-associated dysplasia by telepathology. *Mod Pathol* 2002;15:379-86.

155. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012;6:965-90.
156. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis* 2017;11:649-670.
157. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2015;81:489-501 e26.
158. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010;138:738-45.
159. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Most dysplasia in ulcerative colitis is visible at colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004;60:334-9.
160. Blackstone MO, Riddell RH, Rogers BH, et al. Dysplasia-associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis: an indication for colectomy. *Gastroenterology* 1981;80:366-74.
161. Lennard-Jones JE, Melville DM, Morson BC, et al. Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years. *Gut* 1990;31:800-6.
162. Butt JH, Konishi F, Morson BC, et al. Macroscopic lesions in dysplasia and carcinoma complicating ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1983;28:18-26.
163. Jonsson B, Ahsgren L, Andersson LO, et al. Colorectal cancer surveillance in patients with ulcerative colitis. *Br J Surg* 1994;81:689-91.
164. Nugent FW, Haggitt RC, Gilpin PA. Cancer surveillance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991;100:1241-8.
165. Lofberg R, Brostrom O, Karlen P, et al. Colonoscopic surveillance in long-standing total ulcerative colitis--a 15-year follow-up study. *Gastroenterology* 1990;99:1021-31.
166. Eaden J, Abrams K, Ekbom A, et al. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:145-53.
167. Rosenstock E, Farmer RG, Petras R, et al. Surveillance for colonic carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1985;89:1342-6.
168. Karlen P, Kornfeld D, Brostrom O, et al. Is colonoscopic surveillance reducing colorectal cancer mortality in ulcerative colitis? A population based case control study. *Gut* 1998;42:711-4.
169. Lashner BA, Turner BC, Bostwick DG, et al. Dysplasia and cancer complicating strictures in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1990;35:349-52.
170. Choi PM, Nugent FW, Schoetz DJ, Jr., et al. Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993;105:418-24.
171. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, et al. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD000279.
172. Winther KV, Jess T, Langholz E, et al. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1088-95.
173. Lutgens MW, Vleggaar FP, Schipper ME, et al. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008;57:1246-51.
174. Lutgens MW, Oldenburg B, Siersema PD, et al. Colonoscopic surveillance improves survival after colorectal cancer diagnosis in inflammatory bowel disease. *Br J Cancer* 2009;101:1671-5.
175. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-35.
176. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, et al. Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: results of a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:205-11.

177. Soderlund S, Brandt L, Lapidus A, et al. Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2009;136:1561-7; quiz 1818-9.
178. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 2007;133:1099-105; quiz 1340-1.
179. Jess T, Loftus EV, Jr., Velayos FS, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 2006;130:1039-46.
180. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;130:1030-8.
181. Velayos FS, Loftus EV, Jr., Jess T, et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology* 2006;130:1941-9.
182. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:639-45.
183. Jess T, Horvath-Puho E, Fallingborg J, et al. Cancer risk in inflammatory bowel disease according to patient phenotype and treatment: a Danish population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1869-76.
184. Choi CH, Rutter MD, Askari A, et al. Forty-Year Analysis of Colonoscopic Surveillance Program for Neoplasia in Ulcerative Colitis: An Updated Overview. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1022-34.
185. Selinger CP, Andrews JM, Titman A, et al. Long-term follow-up reveals low incidence of colorectal cancer, but frequent need for resection, among Australian patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:644-50.
186. Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:982-1018.
187. Thomas-Gibson S, Rogers P, Cooper S, et al. Judgement of the quality of bowel preparation at screening flexible sigmoidoscopy is associated with variability in adenoma detection rates. *Endoscopy* 2006;38:456-60.
188. Toruner M, Harewood GC, Loftus EV, Jr., et al. Endoscopic factors in the diagnosis of colorectal dysplasia in chronic inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:428-34.
189. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis* 2013;7:1-33.
190. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004;126:451-9.
191. Claessen MM, Lutgens MW, van Buuren HR, et al. More right-sided IBD-associated colorectal cancer in patients with primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1331-6.
192. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010;59:666-89.
193. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994;343:71-4.
194. Befrits R, Ljung T, Jaramillo E, et al. Low-grade dysplasia in extensive, long-standing inflammatory bowel disease: a follow-up study. *Dis Colon Rectum* 2002;45:615-20.
195. Leidenius M, Kellokumpu I, Husa A, et al. Dysplasia and carcinoma in longstanding ulcerative colitis: an endoscopic and histological surveillance programme. *Gut* 1991;32:1521-5.
196. Jess T, Loftus EV, Jr., Velayos FS, et al. Incidence and prognosis of colorectal dysplasia in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:669-76.
197. Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ, et al. Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:657-68.

198. Lim CH, Dixon MF, Vail A, et al. Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut* 2003;52:1127-32.
199. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:841-7.
200. Hlavaty T, Huorka M, Koller T, et al. Colorectal cancer screening in patients with ulcerative and Crohn's colitis with use of colonoscopy, chromoendoscopy and confocal endomicroscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:680-9.
201. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:880-8.
202. Hurlstone DP, Sanders DS, Lobo AJ, et al. Indigo carmine-assisted high-magnification chromoscopic colonoscopy for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis: a prospective evaluation. *Endoscopy* 2005;37:1186-92.
203. Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K, et al. Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:874-82.
204. Subramanian V, Mannath J, Rangunath K, et al. Meta-analysis: the diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:304-12.
205. Wu L, Li P, Wu J, et al. The diagnostic accuracy of chromoendoscopy for dysplasia in ulcerative colitis: meta-analysis of six randomized controlled trials. *Colorectal Dis* 2012;14:416-20.
206. Carballal S, Maisterra S, Lopez-Serrano A, et al. Real-life chromoendoscopy for neoplasia detection and characterisation in long-standing IBD. *Gut* 2016.
207. Iannone A, Ruospo M, Wong G, et al. Chromoendoscopy for Surveillance in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Systematic Review of Randomized Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016.
208. Gasia MF, Ghosh S, Panaccione R, et al. Targeted Biopsies Identify Larger Proportions of Patients With Colonic Neoplasia Undergoing High-Definition Colonoscopy, Dye Chromoendoscopy, or Electronic Virtual Chromoendoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:704-12 e4.
209. Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, et al. Comparison of Targeted vs Random Biopsies for Surveillance of Ulcerative Colitis-Associated Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2016;151:1122-1130.
210. Moussata D, Allez M, Cazals-Hatem D, et al. Are random biopsies still useful for the detection of neoplasia in patients with IBD undergoing surveillance colonoscopy with chromoendoscopy? *Gut* 2017.
211. Subramanian V, Ramappa V, Telakis E, et al. Comparison of high definition with standard white light endoscopy for detection of dysplastic lesions during surveillance colonoscopy in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:350-5.
212. Iannone A, Ruospo M, Wong G, et al. Chromoendoscopy for Surveillance in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Systematic Review of Randomized Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1684-1697 e11.
213. Dekker E, van den Broek FJ, Reitsma JB, et al. Narrow-band imaging compared with conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis. *Endoscopy* 2007;39:216-21.
214. Ignjatovic A, East JE, Subramanian V, et al. Narrow band imaging for detection of dysplasia in colitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2012;107:885-90.
215. Pellise M, Lopez-Ceron M, Rodriguez de Miguel C, et al. Narrow-band imaging as an alternative to chromoendoscopy for the detection of dysplasia in long-standing inflammatory bowel disease: a prospective, randomized, crossover study. *Gastrointest Endosc* 2011;74:840-8.
216. Gunther U, Kusch D, Heller F, et al. Surveillance colonoscopy in patients with inflammatory bowel disease: comparison of random biopsy vs. targeted biopsy protocols. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:667-72.

217. van den Broek FJ, van Es JA, van Eeden S, et al. Pilot study of probe-based confocal laser endomicroscopy during colonoscopic surveillance of patients with longstanding ulcerative colitis. *Endoscopy* 2011;43:116-22.
218. Bisschops R, Bessissow T, Joseph JA, et al. Chromoendoscopy versus narrow band imaging in UC: a prospective randomised controlled trial. *Gut* 2017.
219. Leifeld L, Rogler G, Stallmach A, et al. White-Light or Narrow-Band Imaging Colonoscopy in Surveillance of Ulcerative Colitis: A Prospective Multicenter Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1776-1781 e1.
220. Omata F, Ohde S, Deshpande GA, et al. Image-enhanced, chromo, and cap-assisted colonoscopy for improving adenoma/neoplasia detection rate: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:222-37.
221. Taylor BA, Pemberton JH, Carpenter HA, et al. Dysplasia in chronic ulcerative colitis: implications for colonoscopic surveillance. *Dis Colon Rectum* 1992;35:950-6.
222. Fumery M, Dulai PS, Gupta S, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis With Low-Grade Dysplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:665-674 e5.
223. Ullman T, Croog V, Harpaz N, et al. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1311-9.
224. Rubin PH, Friedman S, Harpaz N, et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology* 1999;117:1295-300.
225. Vieth M, Behrens H, Stolte M. Sporadic adenoma in ulcerative colitis: endoscopic resection is an adequate treatment. *Gut* 2006;55:1151-5.
226. Odze RD, Farraye FA, Hecht JL, et al. Long-term follow-up after polypectomy treatment for adenoma-like dysplastic lesions in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:534-41.
227. Wanders LK, Dekker E, Pullens B, et al. Cancer risk after resection of polypoid dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:756-64.
228. Pardi DS, Loftus EV, Jr., Kremers WK, et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003;124:889-93.
229. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001;134:89-95.
230. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009;50:808-14.
231. LeBlanc K, Mosli MH, Parker CE, et al. The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD008655.
232. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:601-16.
233. Timmer A, Patton PH, Chande N, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD000478.
234. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141:1194-201.
235. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD004115.
236. Lie MR, Kanis SL, Hansen BE, et al. Drug therapies for ulcerative proctitis: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:2157-78.
237. Cohen RD, Dalal SR. Systematic Review: Rectal Therapies for the Treatment of Distal Forms of Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1719-36.

238. Romkens TE, Kampschreur MT, Drenth JP, et al. High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: results of a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2190-8.
239. Andus T, Kocjan A, Muser M, et al. Clinical trial: a novel high-dose 1 g mesalamine suppository (Salofalk) once daily is as efficacious as a 500-mg suppository thrice daily in active ulcerative proctitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1947-56.
240. Lamet M. A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalamine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg Twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis. *Dig Dis Sci* 2011;56:513-22.
241. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:93-7.
242. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997;40:775-81.
243. Regueiro M, Loftus EV, Jr., Steinhart AH, et al. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:979-94.
244. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, et al. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:549-53.
245. Sandborn WJ, Bosworth B, Zakko S, et al. Budesonide foam induces remission in patients with mild to moderate ulcerative proctitis and ulcerative proctosigmoiditis. *Gastroenterology* 2015;148:740-750 e2.
246. Bosworth BP, Sandborn WJ, Rubin DT, et al. Baseline Oral 5-ASA Use and Efficacy and Safety of Budesonide Foam in Patients with Ulcerative Proctitis and Ulcerative Proctosigmoiditis: Analysis of 2 Phase 3 Studies. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1881-6.
247. Leifeld L, Pfutzer R, Morgenstern J, et al. Mesalazine granules are superior to Eudragit-L-coated mesalazine tablets for induction of remission in distal ulcerative colitis - a pooled analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1115-22.
248. Benson A, Barrett T, Sparberg M, et al. Efficacy and safety of tacrolimus in refractory ulcerative colitis and Crohn's disease: a single-center experience. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:7-12.
249. Lawrance IC, Baird A, Lightower D, et al. Efficacy of Rectal Tacrolimus for Induction Therapy in Patients With Resistant Ulcerative Proctitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1248-1255.
250. Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, et al. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:167-76; author reply 177.
251. Pimpo MT, Galletti B, Palumbo G, et al. Mesalazine vanishing time from rectal mucosa following its topical administration. *J Crohns Colitis* 2010;4:102-5.
252. Cortot A, Maetz D, Degoutte E, et al. Mesalamine foam enema versus mesalamine liquid enema in active left-sided ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3106-14.
253. Wang Y, Parker CE, Bhanji T, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD000543.
254. Feagan BG, Chande N, MacDonald JK. Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of Oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? evidence from cochrane reviews. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2031-40.
255. Manguso F, Balzano A. Meta-analysis: the efficacy of rectal beclomethasone dipropionate vs. 5-aminosalicylic acid in mild to moderate distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:21-9.
256. Severs M, Mangen MJ, Fidler HH, et al. Clinical Predictors of Future Nonadherence in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1568-1576.
257. Flourie B, Hagege H, Tucac G, et al. Randomised clinical trial: once- vs. twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:767-75.

258. Feagan BG, MacDonald JK. Once daily oral mesalamine compared to conventional dosing for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1785-94.
259. Orchard TR, van der Geest SA, Travis SP. Randomised clinical trial: early assessment after 2 weeks of high-dose mesalazine for moderately active ulcerative colitis - new light on a familiar question. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1028-35.
260. Sherlock ME, Seow CH, Steinhart AH, et al. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007698.
261. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, et al. Once-daily budesonide MMX(R) extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology* 2012;143:1218-26 e1-2.
262. Travis SP, Danese S, Kupcinkas L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut* 2014;63:433-41.
263. Sandborn WJ, Danese S, D'Haens G, et al. Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: pooled analysis of two phase 3 studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:409-18.
264. Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM, et al. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD007698.
265. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD004118.
266. Moody GA, Eaden JA, Helyes Z, et al. Oral or rectal administration of drugs in IBD? *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:999-1000.
267. Chaparro M, Gisbert JP. Maintenance therapy options for ulcerative colitis. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:1339-49.
268. Losurdo G, Iannone A, Contaldo A, et al. Escherichia coli Nissle 1917 in Ulcerative Colitis Treatment: Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis* 2015;24:499-505.
269. Scaldaferri F, Gerardi V, Mangiola F, et al. Role and mechanisms of action of Escherichia coli Nissle 1917 in the maintenance of remission in ulcerative colitis patients: An update. *World J Gastroenterol* 2016;22:5505-11.
270. d'Albasio G, Pacini F, Camarri E, et al. Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative colitis: a randomized double-blind study. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1143-7.
271. Yokoyama H, Takagi S, Kuriyama S, et al. Effect of weekend 5-aminosalicylic acid (mesalazine) enema as maintenance therapy for ulcerative colitis: results from a randomized controlled study. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1115-20.
272. Piodi LP, Ulivieri FM, Cermesoni L, et al. Long-term intermittent treatment with low-dose 5-aminosalicylic enemas is efficacious for remission maintenance in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:154-7.
273. Bokemeyer B, Hommes D, Gill I, et al. Mesalazine in left-sided ulcerative colitis: efficacy analyses from the PODIUM trial on maintenance of remission and mucosal healing. *J Crohns Colitis* 2012;6:476-82.
274. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, et al. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut* 2008;57:893-902.
275. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD000544.
276. Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:762-9.
277. Gordon GL, Zakko S, Murthy U, et al. Once-daily Mesalamine Formulation for Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis: A Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:318-25.
278. Kruis W, Jonaitis L, Pokrotnieks J, et al. Randomised clinical trial: a comparative dose-finding study of three arms of dual release mesalazine for maintaining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:313-22.

279. Sandborn WJ, Korzenik J, Lashner B, et al. Once-daily dosing of delayed-release oral mesalamine (400-mg tablet) is as effective as twice-daily dosing for maintenance of remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2010;138:1286-96, 1296 e1-3.
280. Heyman MB, Kierkus J, Spenard J, et al. Efficacy and safety of mesalamine suppositories for treatment of ulcerative proctitis in children and adolescents. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1931-9.
281. Kobayashi K, Hirai F, Naganuma M, et al. A randomized clinical trial of mesalazine suppository: the usefulness and problems of central review of evaluations of colonic mucosal findings. *J Crohns Colitis* 2014;8:1444-53.
282. Watanabe M, Nishino H, Sameshima Y, et al. Randomised clinical trial: evaluation of the efficacy of mesalazine (mesalamine) suppositories in patients with ulcerative colitis and active rectal inflammation -- a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:264-73.
283. Kruis W, Jonaitis L, Pokrotnieks J, et al. Randomised clinical trial: a comparative dose-finding study of three arms of dual release mesalazine for maintaining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:313-22.
284. Yokoyama H, Takagi S, Kuriyama S, et al. Effect of weekend 5-aminosalicylic acid (mesalazine) enema as maintenance therapy for ulcerative colitis: results from a randomized controlled study. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1115-20.
285. Ardizzone S, Porro GB. How long is it advisable to prolong maintenance treatment of patients with ulcerative colitis? *Inflamm Bowel Dis* 2008;14 Suppl 2:S238-9.
286. Heap GA, So K, Weedon M, et al. Clinical Features and HLA Association of 5-Aminosalicylate (5-ASA)-induced Nephrotoxicity in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:149-58.
287. Zallot C, Billioud V, Frimat L, et al. 5-Aminosalicylates and renal function monitoring in inflammatory bowel disease: a nationwide survey. *J Crohns Colitis* 2013;7:551-5.
288. Nikolaus S, Schreiber S, Siegmund B, et al. Patient Education in a 14-month Randomised Trial Fails to Improve Adherence in Ulcerative Colitis: Influence of Demographic and Clinical Parameters on Non-adherence. *J Crohns Colitis* 2017;11:1052-1062.
289. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1345-53.
290. Biancone L, Michetti P, Travis S, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *J Crohns Colitis* 2008;2:63-92.
291. Rubin DT, Huo D, Kinnucan JA, et al. Inflammation is an independent risk factor for colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1601-8 e1-4.
292. Mathy C, Schneider K, Chen YY, et al. Gross versus microscopic pancolitis and the occurrence of neoplasia in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:351-5.
293. Choi CH, Ignjatovic-Wilson A, Askari A, et al. Low-grade dysplasia in ulcerative colitis: risk factors for developing high-grade dysplasia or colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1461-71; quiz 1472.
294. Lindberg BU, Broome U, Persson B. Proximal colorectal dysplasia or cancer in ulcerative colitis. The impact of primary sclerosing cholangitis and sulfasalazine: results from a 20-year surveillance study. *Dis Colon Rectum* 2001;44:77-85.
295. Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2004;126:1634-48.
296. Lyakhovich A, Gasche C. Systematic review: molecular chemoprevention of colorectal malignancy by mesalazine. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:202-9.
297. Ullman T, Croog V, Harpaz N, et al. Progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: effect of mesalamine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1225-30; quiz 1177.
298. Bergeron V N-LI, Vienne A, Seksik P, Sokol H, Roskone-Fourmestreaux A, Florent C, Wrba F, Beaugerie L, Cosnes J. Azathioprine [AZA] is associated with less histological inflammation of the colon in inactive IBD. *Gastroenterology* 2010;138:-693.

299. Lashner BA, Provencher KS, Seidner DL, et al. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997;112:29-32.
300. Terdiman JP, Steinbuch M, Blumentals WA, et al. 5-Aminosalicylic acid therapy and the risk of colorectal cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:367-71.
301. Matula S, Croog V, Itzkowitz S, et al. Chemoprevention of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: the effect of 6-mercaptopurine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1015-21.
302. van Schaik FD, van Oijen MG, Smeets HM, et al. Thiopurines prevent advanced colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2012;61:235-40.
303. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013;145:166-175 e8.
304. Lindgren S, Lofberg R, Bergholm L, et al. Effect of budesonide enema on remission and relapse rate in distal ulcerative colitis and proctitis. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:705-10.
305. Meyers S, Lerer PK, Feuer EJ, et al. Predicting the outcome of corticoid therapy for acute ulcerative colitis. Results of a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *J Clin Gastroenterol* 1987;9:50-4.
306. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1409-22.
307. Edwards FC, Truelove SC. The Course and Prognosis of Ulcerative Colitis. *Gut* 1963;4:299-315.
308. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Management of acute severe ulcerative colitis. *Gut* 2011;60:130-3.
309. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:103-10.
310. Lynch RW, Lowe D, Protheroe A, et al. Outcomes of rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: data from the United Kingdom inflammatory bowel disease audit. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:935-45.
311. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, et al. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J* 1962;2:441-3.
312. Lennard-Jones JE, Longmore AJ, Newell AC, et al. An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. *Gut* 1960;1:217-22.
313. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974;1:1067-70.
314. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1954;2:375-8.
315. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis. *Br Med J* 1959;1:387-94.
316. Rosenberg W, Ireland A, Jewell DP. High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:40-1.
317. Bartels SA, Gardenbroek TJ, Bos L, et al. Prolonged preoperative hospital stay is a risk factor for complications after emergency colectomy for severe colitis. *Colorectal Dis* 2013;15:1392-8.
318. Bernstein CN, Ng SC, Lakatos PL, et al. A review of mortality and surgery in ulcerative colitis: milestones of the seriousness of the disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2001-10.
319. Randall J, Singh B, Warren BF, et al. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg* 2010;97:404-9.
320. Roberts SE, Williams JG, Yeates D, et al. Mortality in patients with and without colectomy admitted to hospital for ulcerative colitis and Crohn's disease: record linkage studies. *BMJ* 2007;335:1033.

321. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015;9:211-22.
322. Autenrieth DM, Baumgart DC. Toxic megacolon. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:584-91.
323. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2363-71.
324. Kvasnovsky CL, Aujla U, Bjarnason I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:255-63.
325. Long MD, Barnes EL, Herfarth HH, et al. Narcotic use for inflammatory bowel disease and risk factors during hospitalization. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:869-76.
326. Domenech E, Vega R, Ojanguren I, et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1373-9.
327. Kishore J, Ghoshal U, Ghoshal UC, et al. Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: prevalence, clinical significance and outcome. *J Med Microbiol* 2004;53:1155-60.
328. Lee HS, Park SH, Kim SH, et al. Risk Factors and Clinical Outcomes Associated with Cytomegalovirus Colitis in Patients with Acute Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:912-8.
329. Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, et al. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2137-42.
330. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:443-68.
331. Siegmund B. Cytomegalovirus infection associated with inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:369-376.
332. Berg AM, Kelly CP, Farraye FA. Clostridium difficile infection in the inflammatory bowel disease patient. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:194-204.
333. Issa M, Ananthkrishnan AN, Binion DG. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1432-42.
334. Jen MH, Saxena S, Bottle A, et al. Increased health burden associated with Clostridium difficile diarrhoea in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1322-31.
335. Murthy SK, Steinhart AH, Tinmouth J, et al. Impact of Clostridium difficile colitis on 5-year health outcomes in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:1032-9.
336. Negron ME, Barkema HW, Rioux K, et al. Clostridium difficile infection worsens the prognosis of ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014;28:373-80.
337. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, et al. A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1443-50.
338. Hagel S, Epple HJ, Feurle GE, et al. [S2k-guideline gastrointestinal infectious diseases and Whipple's disease]. *Z Gastroenterol* 2015;53:418-59.
339. Ben-Horin S, Margalit M, Bossuyt P, et al. Combination immunomodulator and antibiotic treatment in patients with inflammatory bowel disease and clostridium difficile infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:981-7.
340. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009;3:47-91.
341. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010;375:657-63.
342. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:239-54.

343. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut* 2011;60:937-43.
344. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2014;146:835-848 e6.
345. Gonzalez-Huix F, Fernandez-Banares F, Esteve-Comas M, et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:227-32.
346. McIntyre PB, Powell-Tuck J, Wood SR, et al. Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe acute colitis. *Gut* 1986;27:481-5.
347. Turner D, Travis SP, Griffiths AM, et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol* 2011;106:574-88.
348. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, et al. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:831-5.
349. Liao J, Naves JE, Ruiz-Cerulla A, et al. Intravenous corticosteroids in moderately active ulcerative colitis refractory to oral corticosteroids. *J Crohns Colitis* 2014;8:1523-8.
350. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
351. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142:257-65 e1-3.
352. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:85-95; quiz e14-5.
353. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:96-109 e1.
354. Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, et al. Assessment of severity in colitis: a preliminary study. *Gut* 1975;16:579-84.
355. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996;38:905-10.
356. Benazzato L, D'Inca R, Grigoletto F, et al. Prognosis of severe attacks in ulcerative colitis: effect of intensive medical treatment. *Dig Liver Dis* 2004;36:461-6.
357. Chew CN, Nolan DJ, Jewell DP. Small bowel gas in severe ulcerative colitis. *Gut* 1991;32:1535-7.
358. Carbonnel F, Gargouri D, Lemann M, et al. Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:273-9.
359. Corte C, Fernandopulle N, Catuneanu AM, et al. Association between the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) and outcomes in acute severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2015;9:376-81.
360. Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, et al. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1079-87.
361. Kato K, Ohkusa T, Terao S, et al. Adjunct antibiotic combination therapy for steroid-refractory or -dependent ulcerative colitis: an open-label multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:949-56.
362. Mantzaris GJ, Hatzis A, Kontogiannis P, et al. Intravenous tobramycin and metronidazole as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:43-6.
363. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-5.

364. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:1323-9.
365. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1025-31.
366. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1909-15.
367. Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, et al. Infliximab versus cyclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:15-24.
368. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, et al. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004277.
369. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1587-92.
370. Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:760-5.
371. Bamba S, Tsujikawa T, Inatomi O, et al. Factors affecting the efficacy of cyclosporin A therapy for refractory ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:494-8.
372. Walch A, Meshkat M, Vogelsang H, et al. Long-term outcome in patients with ulcerative colitis treated with intravenous cyclosporine A is determined by previous exposure to thiopurines. *J Crohns Colitis* 2010;4:398-404.
373. Cheifetz AS, Stern J, Garud S, et al. Cyclosporine is safe and effective in patients with severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:107-12.
374. Ogata H, Matsui T, Nakamura M, et al. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:1255-62.
375. Ogata H, Kato J, Hirai F, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of oral tacrolimus (FK506) in the management of hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:803-8.
376. Komaki Y, Komaki F, Ido A, et al. Efficacy and Safety of Tacrolimus Therapy for Active Ulcerative Colitis; A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2016;10:484-94.
377. Schmidt KJ, Herrlinger KR, Emmrich J, et al. Short-term efficacy of tacrolimus in steroid-refractory ulcerative colitis - experience in 130 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:129-36.
378. Yamamoto T, Shimoyama T, Umegae S, et al. Tacrolimus vs. anti-tumour necrosis factor agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a retrospective observational study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:705-16.
379. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11.
380. Gustavsson A, Jarnerot G, Hertervig E, et al. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis - 3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:984-9.
381. Sjoberg M, Magnuson A, Bjork J, et al. Infliximab as rescue therapy in hospitalised patients with steroid-refractory acute ulcerative colitis: a long-term follow-up of 211 Swedish patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:377-87.
382. Monterubbianesi R, Aratari A, Armuzzi A, et al. Infliximab three-dose induction regimen in severe corticosteroid-refractory ulcerative colitis: early and late outcome and predictors of colectomy. *J Crohns Colitis* 2014;8:852-8.
383. Mortensen C, Caspersen S, Christensen NL, et al. Treatment of acute ulcerative colitis with infliximab, a retrospective study from three Danish hospitals. *J Crohns Colitis* 2011;5:28-33.

384. Brandse JF, Mathot RA, van der Kleij D, et al. Pharmacokinetic Features and Presence of Antidrug Antibodies Associate With Response to Infliximab Induction Therapy in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:251-8 e1-2.
385. Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME, et al. Loss of Infliximab Into Feces Is Associated With Lack of Response to Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2015;149:350-5 e2.
386. Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE, et al. An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:330-335 e1.
387. Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, et al. Long-term combination therapy with infliximab plus azathioprine predicts sustained steroid-free clinical benefit in steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1368-74.
388. Chang KH, Burke JP, Coffey JC. Infliximab versus cyclosporine as rescue therapy in acute severe steroid-refractory ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:287-93.
389. Lowenberg M, Duijvis NW, Ponsioen C, et al. Length of hospital stay and associated hospital costs with infliximab versus cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:1240-6.
390. Hyde GM, Jewell DP, Kettlewell MG, et al. Cyclosporin for severe ulcerative colitis does not increase the rate of perioperative complications. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1436-40.
391. Ferrante M, D'Hoore A, Vermeire S, et al. Corticosteroids but not infliximab increase short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1062-70.
392. Narula N, Fine M, Colombel JF, et al. Systematic Review: Sequential Rescue Therapy in Severe Ulcerative Colitis: Do the Benefits Outweigh the Risks? *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1683-94.
393. Hebden JM, Blackshaw PE, Perkins AC, et al. Limited exposure of the healthy distal colon to orally-dosed formulation is further exaggerated in active left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:155-61.
394. Nel JA. [Management of patients with AMS 800 urinary artificial sphincter]. *Nurs RSA* 1991;6:28-32.
395. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Schroeder KW, et al. A placebo-controlled trial of cyclosporine enemas for mildly to moderately active left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;106:1429-35.
396. Scheppach W. Treatment of distal ulcerative colitis with short-chain fatty acid enemas. A placebo-controlled trial. German-Austrian SCFA Study Group. *Dig Dis Sci* 1996;41:2254-9.
397. van Dieren JM, van Bodegraven AA, Kuipers EJ, et al. Local application of tacrolimus in distal colitis: feasible and safe. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:193-8.
398. Carbonnel F, Boruchowicz A, Duclos B, et al. Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short-term and long-term responses. *Dig Dis Sci* 1996;41:2471-6.
399. Actis GC, Fadda M, David E, et al. Colectomy rate in steroid-refractory colitis initially responsive to cyclosporin: a long-term retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2007;7:13.
400. Szanto K, Molnar T, Farkas K. New promising combo therapy in inflammatory bowel diseases refractory to anti-TNF agents: cyclosporine plus vedolizumab. *J Crohns Colitis* 2017.
401. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:47-53.
402. Chebli LA, Chaves LD, Pimentel FF, et al. Azathioprine maintains long-term steroid-free remission through 3 years in patients with steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:613-9.
403. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:392-400 e3.
404. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699-710.

405. Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, et al. Methotrexate Is Not Superior to Placebo for Inducing Steroid-Free Remission, but Induces Steroid-Free Clinical Remission in a Larger Proportion of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2016;150:380-8 e4.
406. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD005112.
407. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011;60:780-7.
408. Reinisch W, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. 52-week efficacy of adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis who failed corticosteroids and/or immunosuppressants. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1700-9.
409. Gies N, Kroeker KI, Wong K, et al. Treatment of ulcerative colitis with adalimumab or infliximab: long-term follow-up of a single-centre cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:522-8.
410. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95.
411. van Schaik T, Maljaars JP, Roopram RK, et al. Influence of combination therapy with immune modulators on anti-TNF trough levels and antibodies in patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:2292-8.
412. Yamamoto S, Nakase H, Mikami S, et al. Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:589-97.
413. Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:613-23.
414. Baumgart DC, Bokemeyer B, Drabik A, et al. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice--a nationwide consecutive German cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:1090-102.
415. Sandborn WS, D'Haens G. Efficacy and safety of oral tofacitinib as induction therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis: results from two phase 3 randomized controlled trials. *Gastroenterology* 2016;S157.
416. Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, et al. Ozanimod Induction and Maintenance Treatment for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2016;374:1754-62.
417. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1613-20.
418. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1605-12.
419. Jorgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;389:2304-2316.
420. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 1992;305:20-2.
421. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *Br Med J* 1974;4:627-30.
422. Sood A, Kaushal V, Midha V, et al. The beneficial effect of azathioprine on maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2002;37:270-4.
423. Sood A, Midha V, Sood N, et al. Azathioprine versus sulfasalazine in maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *Indian J Gastroenterol* 2003;22:79-81.
424. Mate-Jimenez J, Hermida C, Cantero-Perona J, et al. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1227-33.

425. Cassinotti A, Actis GC, Duca P, et al. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2760-7.
426. George J, Present DH, Pou R, et al. The long-term outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1711-4.
427. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002;50:485-9.
428. Ardizzone S, Molteni P, Imbesi V, et al. Azathioprine in steroid-resistant and steroid-dependent ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:330-3.
429. Lobo AJ, Foster PN, Burke DA, et al. The role of azathioprine in the management of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1990;33:374-7.
430. Khan ZH, Mayberry JF, Spiers N, et al. Retrospective case series analysis of patients with inflammatory bowel disease on azathioprine. A district general hospital experience. *Digestion* 2000;62:249-54.
431. Adler DJ, Korelitz BI. The therapeutic efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1990;85:717-22.
432. Moreno-Rincon E, Benitez JM, Serrano-Ruiz FJ, et al. Prognosis of Patients with Ulcerative Colitis in Sustained Remission After Thiopurines Withdrawal. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1564-71.
433. Fernandez-Banares F, Bertran X, Esteve-Comas M, et al. Azathioprine is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2498-9.
434. Ferrante M, Vermeire S, Fidder H, et al. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2008;2:219-25.
435. Feagan BG, Sandborn WJ, Lazar A, et al. Adalimumab therapy is associated with reduced risk of hospitalization in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:110-118 e3.
436. Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1771-80.
437. Loftus EV, Jr., Colombel JF, Feagan BG, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2017;11:400-411.
438. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, et al. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:229-239 e5.
439. Noman M, Ferrante M, Bisschops R, et al. Vedolizumab Induces Long-term Mucosal Healing in Patients With Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2017;11:1085-1089.
440. Stallmach A, Langbein C, Atreya R, et al. Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease - a prospective multicenter observational study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:1199-1212.
441. Amiot A, Serrero M, Peyrin-Biroulet L, et al. One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:310-321.
442. Bickston SJ, Behm BW, Tsoulis DJ, et al. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD007571.
443. Ungar B, Kopylov U, Engel T, et al. Addition of an immunomodulator can reverse antibody formation and loss of response in patients treated with adalimumab. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:276-282.
444. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, et al. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis* 2016;10:1259-1266.
445. Oren R, Arber N, Odes S, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology* 1996;110:1416-21.

446. Wahed M, Louis-Auguste JR, Baxter LM, et al. Efficacy of methotrexate in Crohn's disease and ulcerative colitis patients unresponsive or intolerant to azathioprine /mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:614-20.
447. Wang Y, MacDonald JK, Vandermeer B, et al. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD007560.
448. Torres J, Boyapati RK, Kennedy NA, et al. Systematic Review of Effects of Withdrawal of Immunomodulators or Biologic Agents From Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2015;149:1716-30.
449. Marits P, Landucci L, Sundin U, et al. Trough s-infliximab and antibodies towards infliximab in a cohort of 79 IBD patients with maintenance infliximab treatment. *J Crohns Colitis* 2014;8:881-9.
450. Mazor Y, Almog R, Kopylov U, et al. Adalimumab drug and antibody levels as predictors of clinical and laboratory response in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:620-8.
451. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, et al. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. *Gut* 2014;63:1721-7.
452. Pouw MF, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, et al. Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration-effect curve. *Ann Rheum Dis* 2015;74:513-8.
453. Seow CH, Newman A, Irwin SP, et al. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut* 2010;59:49-54.
454. Moore C, Corbett G, Moss AC. Systematic Review and Meta-Analysis: Serum Infliximab Levels During Maintenance Therapy and Outcomes in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:619-25.
455. Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, et al. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:80-84 e2.
456. Harzallah I, Rigault J, Williet N, et al. Golimumab pharmacokinetics in ulcerative colitis: a literature review. *Therap Adv Gastroenterol* 2017;10:89-100.
457. Afif W, Loftus EV, Jr., Faubion WA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1133-9.
458. Frederiksen MT, Ainsworth MA, Brynskov J, et al. Antibodies against infliximab are associated with de novo development of antibodies to adalimumab and therapeutic failure in infliximab-to-adalimumab switchers with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1714-21.
459. O'Meara S, Nanda KS, Moss AC. Antibodies to infliximab and risk of infusion reactions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1-6.
460. Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut* 2014;63:1258-64.
461. Steenholdt C, Al-khalaf M, Brynskov J, et al. Clinical implications of variations in anti-infliximab antibody levels in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2209-17.
462. Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:522-530 e2.
463. Yacoub W, Williet N, Pouillon L, et al. Early vedolizumab trough levels predict mucosal healing in inflammatory bowel disease: a multicentre prospective observational study. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:906-912.
464. Schulze H, Esters P, Hartmann F, et al. A prospective cohort study to assess the relevance of vedolizumab drug level monitoring in IBD patients. *Scand J Gastroenterol* 2018:1-7.

465. Dreesen E, Verstockt B, Bian S, et al. Evidence to Support Monitoring of Vedolizumab Trough Concentrations in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018.
466. Baumgart DC, Pintoff JP, Sturm A, et al. Tacrolimus is safe and effective in patients with severe steroid-refractory or steroid-dependent inflammatory bowel disease--a long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1048-56.
467. Luthra P, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review and meta-analysis: opportunistic infections and malignancies during treatment with anti-integrin antibodies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1227-36.
468. Brassard P, Bitton A, Suissa A, et al. Oral corticosteroids and the risk of serious infections in patients with elderly-onset inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1795-802; quiz 1803.
469. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989;11:954-63.
470. Dixon WG, Kezouh A, Bernatsky S, et al. The influence of systemic glucocorticoid therapy upon the risk of non-serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:956-60.
471. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, et al. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum* 2006;55:19-26.
472. Ananthakrishnan AN, McGinley EL. Infection-related hospitalizations are associated with increased mortality in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2013;7:107-12.
473. Ha CY. Risks of Infection among the Older Inflammatory Bowel Disease Patients. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2014;12:283-91.
474. Castle SC. Clinical relevance of age-related immune dysfunction. *Clin Infect Dis* 2000;31:578-85.
475. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis* 2011;70:1914-20.
476. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Cai T, et al. Diabetes and the risk of infections with immunomodulator therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1141-8.
477. Blum HE, Berg T, Tillmann HL, et al. [Procedures for problematic situations with hepatitis B]. *Z Gastroenterol* 2004;42:692-7.
478. Domm S, Cinatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol* 2008;159:1217-28.
479. Mindikoglu AL, Regev A, Schiff ER. Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: the disease and its prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1076-81.
480. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-5.
481. Lau GK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. *Hepatol Int* 2008;2:152-62.
482. Cornberg M, Protzer U, Petersen J, et al. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection - the German guideline]. *Z Gastroenterol* 2011;49:871-930.
483. Diel R, Forssbohm M, Loytved G, et al. Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose. *Pneumologie* 2007;61:440-55.
484. Schoepfer AM, Flogerzi B, Fallegger S, et al. Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2799-806.
485. Hatzara C, Hadziyannis E, Kandili A, et al. Frequent conversion of tuberculosis screening tests during anti-tumour necrosis factor therapy in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1848-53.

486. Thorley-Lawson DA. EBV the prototypical human tumor virus--just how bad is it? *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:251-61; quiz 262.
487. Thompson MP, Kurzrock R. Epstein-Barr virus and cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:803-21.
488. Funch DP, Walker AM, Schneider G, et al. Ganciclovir and acyclovir reduce the risk of post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5:2894-900.
489. Reddy N, Rezvani K, Barrett AJ, et al. Strategies to prevent EBV reactivation and posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after allogeneic stem cell transplantation in high-risk patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:591-7.
490. Stobaugh DJ, Deepak P, Ehrenpreis ED. Hospitalizations for vaccine preventable pneumonias in patients with inflammatory bowel disease: a 6-year analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *Clin Exp Gastroenterol* 2013;6:43-9.
491. Teich N, Klugmann T, Tiedemann A, et al. Vaccination coverage in immunosuppressed patients: results of a regional health services research study. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:105-11.
492. Borte S, Liebert UG, Borte M, et al. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:144-8.
493. Nguyen DL, Nguyen ET, Bechtold ML. Effect of Immunosuppressive Therapies for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease on Response to Routine Vaccinations: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2015;60:2446-53.
494. Poppers DM, Scherl EJ. Prophylaxis against *Pneumocystis pneumonia* in patients with inflammatory bowel disease: toward a standard of care. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:106-13.
495. Cotter TG, Gathaiya N, Catania J, et al. Low Risk of Pneumonia From *Pneumocystis jirovecii* Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Immune Suppression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:850-856.
496. Long MD, Farraye FA, Okafor PN, et al. Increased risk of *pneumocystis jirovecii* pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1018-24.
497. Stern A, Green H, Paul M, et al. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD005590.
498. Messiaen PE, Cuyx S, Dejagere T, et al. The role of CD4 cell count as discriminatory measure to guide chemoprophylaxis against *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients: A systematic review. *Transpl Infect Dis* 2017;19.
499. Ioannidis JP, Cappelleri JC, Skolnik PR, et al. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of *Pneumocystis carinii* prophylactic regimens. *Arch Intern Med* 1996;156:177-88.
500. Stallmach A, Carstens O. Role of infections in the manifestation or reactivation of inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:213-8.
501. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Excess hospitalisation burden associated with *Clostridium difficile* in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2008;57:205-10.
502. Das R, Feuerstadt P, Brandt LJ. Glucocorticoids are associated with increased risk of short-term mortality in hospitalized patients with *clostridium difficile*-associated disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2040-9.
503. Schneeweiss S, Korzenik J, Solomon DH, et al. Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:253-64.
504. Singh H, Nugent Z, Yu BN, et al. Higher Incidence of *Clostridium difficile* Infection Among Individuals With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2017;153:430-438 e2.
505. Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, et al. Fulminant *Clostridium difficile*: an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg* 2002;235:363-72.
506. Asha NJ, Tompkins D, Wilcox MH. Comparative analysis of prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of antibiotic-associated diarrhea due to *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, and *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2006;44:2785-91.

507. Crobach MJ, Planche T, Eckert C, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2016;22 Suppl 4:S63-81.
508. von Müller L, Halfmann A, Herrmann M. [Current data and trends on the development of antibiotic resistance of *Clostridium difficile*]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012;55:1410-7.
509. Erb S, Frei R, Stranden AM, et al. Low sensitivity of fecal toxin A/B enzyme immunoassay for diagnosis of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:998 e9-998 e15.
510. Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, et al. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 2008;14 Suppl 5:2-20.
511. Fekety R, Silva J, Kauffman C, et al. Treatment of antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis with oral vancomycin: comparison of two dosage regimens. *Am J Med* 1989;86:15-9.
512. Gerding DN, Muto CA, Owens RC, Jr. Treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46 Suppl 1:S32-42.
513. Kuijper EJ, Wilcox MH. Decreased effectiveness of metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile* infection? *Clin Infect Dis* 2008;47:63-5.
514. Horton HA, Dezfoli S, Berel D, et al. Antibiotics for Treatment of *Clostridium difficile* Infection in Hospitalized Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:5054-9.
515. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011;364:422-31.
516. Crook DW, Walker AS, Kean Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2012;55 Suppl 2:S93-103.
517. Hoegenauer C, Mahida Y, Stallmach A. Open-label study to evaluate the pharmacokinetics of fidaxomicin in inflammatory bowel disease patients with *Clostridium difficile* infection (the PROFILE study): pharmacokinetics analysis. *JOURNAL OF CROHNS & COLITIS* 2017;Suppl. 1:S276.
518. Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD004610.
519. Shen NT, Maw A, Tmanova LL, et al. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology* 2017;152:1889-1900 e9.
520. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1769-75.
521. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958;44:854-9.
522. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013;368:407-15.
523. Fischer M, Kao D, Kelly C, et al. Fecal Microbiota Transplantation is Safe and Efficacious for Recurrent or Refractory *Clostridium difficile* Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:2402-9.
524. Khoruts A, Rank KM, Newman KM, et al. Inflammatory Bowel Disease Affects the Outcome of Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1433-8.
525. Teich N, Weber M, Stallmach A. First Occurrence of Severe Extraintestinal Manifestations of Crohn's Disease Following Faecal Microbiota Transplantation. *J Crohns Colitis* 2016;10:1254-5.
526. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374:1617-25.

527. Posthuma EF, Westendorp RG, van der Sluys Veer A, et al. Fatal infectious mononucleosis: a severe complication in the treatment of Crohn's disease with azathioprine. *Gut* 1995;36:311-3.
528. Garrido Serrano A, Perez Martin F, Guerrero Igea FJ, et al. [Fatal infectious mononucleosis during azathioprine treatment in Crohn's disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23:7-8.
529. N'Guyen Y, Andreoletti L, Patey M, et al. Fatal Epstein-Barr virus primo infection in a 25-year-old man treated with azathioprine for Crohn's disease. *J Clin Microbiol* 2009;47:1252-4.
530. Nissen LH, Nagtegaal ID, de Jong DJ, et al. Epstein-Barr virus in inflammatory bowel disease: the spectrum of intestinal lymphoproliferative disorders. *J Crohns Colitis* 2015;9:398-403.
531. Fries W, Cottone M, Cascio A. Systematic review: macrophage activation syndrome in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:1033-45.
532. Virdis F, Tacci S, Messina F, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by primary Epstein-Barr virus in patient with Crohn's disease. *World J Gastrointest Surg* 2013;5:306-8.
533. Klein S, Schmidt C, La Rosee P, et al. Fulminant gastrointestinal bleeding caused by EBV-triggered hemophagocytic lymphohistiocytosis: report of a case. *Z Gastroenterol* 2014;52:354-9.
534. Brito-Zeron P, Bosch X, Perez-de-Lis M, et al. Infection is the major trigger of hemophagocytic syndrome in adult patients treated with biological therapies. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45:391-9.
535. Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:773-5.
536. Kambham N, Vij R, Cartwright CA, et al. Cytomegalovirus infection in steroid-refractory ulcerative colitis: a case-control study. *Am J Surg Pathol* 2004;28:365-73.
537. Tandon P, James P, Cordeiro E, et al. Diagnostic Accuracy of Blood-Based Tests and Histopathology for Cytomegalovirus Reactivation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:551-560.
538. Roblin X, Pillet S, Oussalah A, et al. Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2001-8.
539. Zidar N, Ferkolj I, Tepes K, et al. Diagnosing cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease--by immunohistochemistry or polymerase chain reaction? *Virchows Arch* 2015;466:533-9.
540. Thorn M, Rorsman F, Ronnblom A, et al. Active cytomegalovirus infection diagnosed by real-time PCR in patients with inflammatory bowel disease: a prospective, controlled observational study (.). *Scand J Gastroenterol* 2016;51:1075-80.
541. Romkens TE, Bulte GJ, Nissen LH, et al. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2016;22:1321-30.
542. Shukla T, Singh S, Loftus EV, Jr., et al. Antiviral Therapy in Steroid-refractory Ulcerative Colitis with Cytomegalovirus: Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:2718-25.
543. Kopylov U, Eliakim-Raz N, Szilagy A, et al. Antiviral therapy in cytomegalovirus-positive ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20:2695-703.
544. Beswick L, Ye B, van Langenberg DR. Toward an Algorithm for the Diagnosis and Management of CMV in Patients with Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:2966-2976.
545. Kopylov U, Papamichael K, Katsanos K, et al. Impact of Infliximab and Cyclosporine on the Risk of Colectomy in Hospitalized Patients with Ulcerative Colitis Complicated by Cytomegalovirus- A Multicenter Retrospective Study. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1605-1613.
546. Maconi G, Colombo E, Zerbi P, et al. Prevalence, detection rate and outcome of cytomegalovirus infection in ulcerative colitis patients requiring colonic resection. *Dig Liver Dis* 2005;37:418-23.

547. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013;96:333-60.
548. Cullen G, Baden RP, Cheifetz AS. Varicella zoster virus infection in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2392-403.
549. Cote-Daigneault J, Peerani F, MacMahon E, et al. Management and Prevention of Herpes Zoster in the Immunocompromised Inflammatory Bowel Disease Patient: A Clinical Quandary. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:2538-47.
550. Robert-Koch-Institut. Tuberkulose. RKI-Ratgeber für Ärzte. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tuberkulose.htm, 2017.
551. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis* 2017;64:111-115.
552. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology* 2016;151:110-9.
553. Lichtenstein GR, Cohen R, Yamashita B, et al. Quality of life after proctocolectomy with ileoanal anastomosis for patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:669-77.
554. Heuschen UA, Heuschen G, Rudek B, et al. [Long-term quality of life after continence-preserving proctocolectomy for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis]. *Chirurg* 1998;69:1052-8.
555. Mark-Christensen A, Erichsen R, Brandsborg S, et al. Pouch Failures Following Ileal Pouch-anal Anastomosis for Ulcerative Colitis. *Colorectal Dis* 2017.
556. Lovegrove RE, Tilney HS, Remzi FH, et al. To divert or not to divert: A retrospective analysis of variables that influence ileostomy omission in ileal pouch surgery. *Arch Surg* 2011;146:82-8.
557. Mennigen R, Sewald W, Senninger N, et al. Morbidity of loop ileostomy closure after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis: a systematic review. *J Gastrointest Surg* 2014;18:2192-200.
558. Lovegrove RE, Heriot AG, Constantinides V, et al. Meta-analysis of short-term and long-term outcomes of J, W and S ileal reservoirs for restorative proctocolectomy. *Colorectal Dis* 2007;9:310-20.
559. McCormick PH, Guest GD, Clark AJ, et al. The ideal ileal-pouch design: a long-term randomized control trial of J- vs W-pouch construction. *Dis Colon Rectum* 2012;55:1251-7.
560. Oresland T, Fasth S, Nordgren S, et al. A prospective randomized comparison of two different pelvic pouch designs. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:986-96.
561. Pal S, Sahni P, Pande GK, et al. Outcome following emergency surgery for refractory severe ulcerative colitis in a tertiary care centre in India. *BMC Gastroenterol* 2005;5:39.
562. Heppell J, Farkouh E, Dube S, et al. Toxic megacolon. An analysis of 70 cases. *Dis Colon Rectum* 1986;29:789-92.
563. Fowkes L, Krishna K, Menon A, et al. Laparoscopic emergency and elective surgery for ulcerative colitis. *Colorectal Dis* 2008;10:373-8.
564. Ziv Y, Fazio VW, Church JM, et al. Safety of urgent restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for fulminant colitis. *Dis Colon Rectum* 1995;38:345-9.
565. Heyvaert G, Penninckx F, Filez L, et al. Restorative proctocolectomy in elective and emergency cases of ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 1994;9:73-6.
566. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995;222:120-7.
567. Sheth SG, LaMont JT. Toxic megacolon. *Lancet* 1998;351:509-13.
568. Croft A, Walsh A, Doecke J, et al. Outcomes of salvage therapy for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis: ciclosporin vs. infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:294-302.
569. Turner D, Hyams J, Markowitz J, et al. Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1218-23.

570. Turner D, Walsh CM, Benchimol EI, et al. Severe paediatric ulcerative colitis: incidence, outcomes and optimal timing for second-line therapy. *Gut* 2008;57:331-8.
571. Kimura H, Kunisaki R, Tatsumi K, et al. Prolonged Medical Therapy Increases the Risk of Surgical Complications in Patients with Severe Ulcerative Colitis. *Dig Surg* 2016;33:182-9.
572. Neumann PA, Mennigen RB, Senninger N, et al. Timing of restorative proctocolectomy in patients with medically refractory ulcerative colitis: the patient's point of view. *Dis Colon Rectum* 2012;55:756-61.
573. Feuerstein JD, Akbari M, Tapper EB, et al. Systematic review and meta-analysis of third-line salvage therapy with infliximab or cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Ann Gastroenterol* 2016;29:341-7.
574. van der Valk ME, Mangen MJ, Severs M, et al. Comparison of Costs and Quality of Life in Ulcerative Colitis Patients with an Ileal Pouch-Anal Anastomosis, Ileostomy and Anti-TNFalpha Therapy. *J Crohns Colitis* 2015;9:1016-23.
575. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, et al. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:839-49.
576. Nicholls RJ, Holt SD, Lubowski DZ. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir. Comparison of two-stage vs. three-stage procedures and analysis of factors that might affect outcome. *Dis Colon Rectum* 1989;32:323-6.
577. Selvasekar CR, Cima RR, Larson DW, et al. Effect of infliximab on short-term complications in patients undergoing operation for chronic ulcerative colitis. *J Am Coll Surg* 2007;204:956-62; discussion 962-3.
578. Stewart D, Chao A, Kodner I, et al. Subtotal colectomy for toxic and fulminant colitis in the era of immunosuppressive therapy. *Colorectal Dis* 2009;11:184-90.
579. Shen B. Impact of preoperative infliximab use on postoperative infectious complications in ulcerative colitis: the price we have to pay? *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1019-21.
580. Norgard BM, Nielsen J, Qvist N, et al. Pre-operative use of anti-TNF-alpha agents and the risk of post-operative complications in patients with ulcerative colitis - a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1301-9.
581. Mor IJ, Vogel JD, da Luz Moreira A, et al. Infliximab in ulcerative colitis is associated with an increased risk of postoperative complications after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1202-7; discussion 1207-10.
582. Yang Z, Wu Q, Wang F, et al. Meta-analysis: effect of preoperative infliximab use on early postoperative complications in patients with ulcerative colitis undergoing abdominal surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:922-8.
583. Selvaggi F, Pellino G, Canonico S, et al. Effect of preoperative biologic drugs on complications and function after restorative proctocolectomy with primary ileal pouch formation: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:79-92.
584. Kulaylat AS, Kulaylat AN, Schaefer EW, et al. Association of Preoperative Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy With Adverse Postoperative Outcomes in Patients Undergoing Abdominal Surgery for Ulcerative Colitis. *JAMA Surg* 2017;152:e171538.
585. Lau C, Dubinsky M, Melmed G, et al. The impact of preoperative serum anti-TNFalpha therapy levels on early postoperative outcomes in inflammatory bowel disease surgery. *Ann Surg* 2015;261:487-96.
586. Hait EJ, Bousvaros A, Schuman M, et al. Pouch outcomes among children with ulcerative colitis treated with calcineurin inhibitors before ileal pouch anal anastomosis surgery. *J Pediatr Surg* 2007;42:31-4; discussion 34-5.
587. Gu J, Stocchi L, Remzi F, et al. Intraperitoneal or subcutaneous: does location of the (colo)rectal stump influence outcomes after laparoscopic total abdominal colectomy for ulcerative colitis? *Dis Colon Rectum* 2013;56:615-21.
588. Trickett JP, Tilney HS, Gudgeon AM, et al. Management of the rectal stump after emergency sub-total colectomy: which surgical option is associated with the lowest morbidity? *Colorectal Dis* 2005;7:519-22.

589. Karch LA, Bauer JJ, Gorfine SR, et al. Subtotal colectomy with Hartmann's pouch for inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 1995;38:635-9.
590. Bartels SA, Gardenbroek TJ, Aarts M, et al. Short-term morbidity and quality of life from a randomized clinical trial of close rectal dissection and total mesorectal excision in ileal pouch-anal anastomosis. *Br J Surg* 2015;102:281-7.
591. Hicks CW, Hodin RA, Savitt L, et al. Does intramesorectal excision for ulcerative colitis impact bowel and sexual function when compared with total mesorectal excision? *Am J Surg* 2014;208:499-504 e4.
592. Rink AD, Radinski I, Vestweber KH. Does mesorectal preservation protect the ileoanal anastomosis after restorative proctocolectomy? *J Gastrointest Surg* 2009;13:120-8.
593. Lovegrove RE, Constantinides VA, Heriot AG, et al. A comparison of hand-sewn versus stapled ileal pouch anal anastomosis (IPAA) following proctocolectomy: a meta-analysis of 4183 patients. *Ann Surg* 2006;244:18-26.
594. Schluender SJ, Mei L, Yang H, et al. Can a meta-analysis answer the question: is mucosectomy and handsewn or double-stapled anastomosis better in ileal pouch-anal anastomosis? *Am Surg* 2006;72:912-6.
595. Ganschow P, Treiber I, Hinz U, et al. Residual rectal mucosa after stapled vs. handsewn ileal J-pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis coli (FAP)--a critical issue. *Langenbecks Arch Surg* 2015;400:213-9.
596. Ota H, Yamazaki K, Endoh W, et al. Adenocarcinoma arising below an ileoanal anastomosis after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: report of a case. *Surg Today* 2007;37:596-9.
597. Alessandrini L, Kohn A, Capaldi M, et al. Adenocarcinoma below stapled ileoanal anastomosis after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Updates Surg* 2012;64:149-52.
598. Al-Sukhni W, McLeod RS, MacRae H, et al. Oncologic outcome in patients with ulcerative colitis associated with dysplasia or cancer who underwent stapled or handsewn ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2010;53:1495-500.
599. Oresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2015;9:4-25.
600. Tekkis PP, Fazio VW, Lavery IC, et al. Evaluation of the learning curve in ileal pouch-anal anastomosis surgery. *Ann Surg* 2005;241:262-8.
601. Parc Y, Reboul-Marty J, Lefevre JH, et al. Restorative Proctocolectomy and Ileal Pouch-anal Anastomosis. *Ann Surg* 2015;262:849-53; discussion 853-4.
602. Burns EM, Bottle A, Aylin P, et al. Volume analysis of outcome following restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 2011;98:408-17.
603. Raval MJ, Schnitzler M, O'Connor BI, et al. Improved outcome due to increased experience and individualized management of leaks after ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg* 2007;246:763-70.
604. Borjesson L, Willen R, Haboubi N, et al. The risk of dysplasia and cancer in the ileal pouch mucosa after restorative proctocolectomy for ulcerative proctocolitis is low: a long-term follow-up study. *Colorectal Dis* 2004;6:494-8.
605. Pachler FR, Brandsborg SB, Laurberg S. Paradoxical Impact of Ileal Pouch-Anal Anastomosis on Male and Female Fertility in Patients With Ulcerative Colitis. *Dis Colon Rectum* 2017;60:603-607.
606. Uzzan M, Cosnes J, Amiot A, et al. Long-term Follow-up After Ileorectal Anastomosis for Ulcerative Colitis: A GETAID/GETAID Chirurgie Multicenter Retrospective Cohort of 343 Patients. *Ann Surg* 2017;266:1029-1034.
607. Borjesson L, Lundstam U, Oresland T, et al. The place for colectomy and ileorectal anastomosis: a valid surgical option for ulcerative colitis? *Tech Coloproctol* 2006;10:237-41; discussion 241.
608. da Luz Moreira A, Kiran RP, Lavery I. Clinical outcomes of ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg* 2010;97:65-9.

609. Soravia C, O'Connor BI, Berk T, et al. Functional outcome of conversion of ileorectal anastomosis to ileal pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis and ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1999;42:903-8.
610. Nessar G, Fazio VW, Tekkis P, et al. Long-term outcome and quality of life after continent ileostomy. *Dis Colon Rectum* 2006;49:336-44.
611. Berndtsson I, Lindholm E, Ekman I. Thirty years of experience living with a continent ileostomy: bad restrooms--not my reservoir--decide my life. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2005;32:321-6; quiz 327-8.
612. Litle VR, Barbour S, Schrock TR, et al. The continent ileostomy: long-term durability and patient satisfaction. *J Gastrointest Surg* 1999;3:625-32.
613. Lian L, Fazio VW, Remzi FH, et al. Outcomes for patients undergoing continent ileostomy after a failed ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1409-14; discussion 4414-6.
614. Uzzan M, Kirchgerner J, Oubaya N, et al. Risk of Rectal Neoplasia after Colectomy and Ileorectal Anastomosis for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2017;11:930-935.
615. Kuiper T, Vlug MS, van den Broek FJ, et al. The prevalence of dysplasia in the ileoanal pouch following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis with associated dysplasia. *Colorectal Dis* 2012;14:469-73.
616. Maartense S, Dunker MS, Slors JF, et al. Hand-assisted laparoscopic versus open restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a randomized trial. *Ann Surg* 2004;240:984-91; discussion 991-2.
617. Tilney HS, Lovegrove RE, Heriot AG, et al. Comparison of short-term outcomes of laparoscopic vs open approaches to ileal pouch surgery. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:531-42.
618. Ahmed Ali U, Keus F, Heikens JT, et al. Open versus laparoscopic (assisted) ileo pouch anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD006267.
619. Bartels SA, Gardenbroek TJ, Ubbink DT, et al. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic versus open colectomy with end ileostomy for non-toxic colitis. *Br J Surg* 2013;100:726-33.
620. Wu XJ, He XS, Zhou XY, et al. The role of laparoscopic surgery for ulcerative colitis: systematic review with meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2010;25:949-57.
621. Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, et al. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg* 2013;258:275-82.
622. Bartels SA, Vlug MS, Henneman D, et al. Less adhesiolysis and hernia repair during completion proctocolectomy after laparoscopic emergency colectomy for ulcerative colitis. *Surg Endosc* 2012;26:368-73.
623. Indar AA, Efron JE, Young-Fadok TM. Laparoscopic ileal pouch-anal anastomosis reduces abdominal and pelvic adhesions. *Surg Endosc* 2009;23:174-7.
624. Bartels SA, D'Hoore A, Cuesta MA, et al. Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Ann Surg* 2012;256:1045-8.
625. Benlice C, Stocchi L, Costedio M, et al. Laparoscopic IPAA is not associated with decreased rates of incisional hernia and small-bowel obstruction when compared with open technique: long-term follow-up of a case-matched study. *Dis Colon Rectum* 2015;58:314-20.
626. Holubar SD, Larson DW, Dozois EJ, et al. Minimally invasive subtotal colectomy and ileal pouch-anal anastomosis for fulminant ulcerative colitis: a reasonable approach? *Dis Colon Rectum* 2009;52:187-92.
627. Chung TP, Fleshman JW, Birnbaum EH, et al. Laparoscopic vs. open total abdominal colectomy for severe colitis: impact on recovery and subsequent completion restorative proctectomy. *Dis Colon Rectum* 2009;52:4-10.
628. Telem DA, Vine AJ, Swain G, et al. Laparoscopic subtotal colectomy for medically refractory ulcerative colitis: the time has come. *Surg Endosc* 2010;24:1616-20.
629. Geboes K, Colombel JF, Greenstein A, et al. Indeterminate colitis: a review of the concept--what's in a name? *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:850-7.

630. Pishori T, Dinnewitzer A, Zmora O, et al. Outcome of patients with indeterminate colitis undergoing a double-stapled ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2004;47:717-21.
631. Delaney CP, Remzi FH, Gramlich T, et al. Equivalent function, quality of life and pouch survival rates after ileal pouch-anal anastomosis for indeterminate and ulcerative colitis. *Ann Surg* 2002;236:43-8.
632. Reese GE, Lovegrove RE, Tilney HS, et al. The effect of Crohn's disease on outcomes after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 2007;50:239-50.
633. Malaty HM, Fan X, Opekun AR, et al. Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: a 12-year study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:27-31.
634. Svaninger G, Nordgren S, Oresland T, et al. Incidence and characteristics of pouchitis in the Kock continent ileostomy and the pelvic pouch. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:695-700.
635. Rauh SM, Schoetz DJ, Jr., Roberts PL, et al. Pouchitis--is it a wastebasket diagnosis? *Dis Colon Rectum* 1991;34:685-9.
636. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. *Mayo Clin Proc* 1994;69:409-15.
637. Tiainen J, Matikainen M. Long-term clinical outcome and anemia after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1170-3.
638. Meagher AP, Farouk R, Dozois RR, et al. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br J Surg* 1998;85:800-3.
639. Hurst RD, Chung TP, Rubin M, et al. The implications of acute pouchitis on the long-term functional results after restorative proctocolectomy. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:280-4.
640. Tiainen J, Matikainen M, Aitola P, et al. Histological and macroscopic changes in the pelvic pouch: long-term follow up after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis (UC). *Colorectal Dis* 2001;3:28-32.
641. Tiainen J, Matikainen M. Health-related quality of life after ileal J-pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis: long-term results. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:601-5.
642. Seidel SA, Peach SE, Newman M, et al. Ileoanal pouch procedures: clinical outcomes and quality-of-life assessment. *Am Surg* 1999;65:40-6.
643. Heuschen UA, Autschbach F, Allemeyer EH, et al. Long-term follow-up after ileoanal pouch procedure: algorithm for diagnosis, classification, and management of pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2001;44:487-99.
644. Stahlberg D, Gullberg K, Liljeqvist L, et al. Pouchitis following pelvic pouch operation for ulcerative colitis. Incidence, cumulative risk, and risk factors. *Dis Colon Rectum* 1996;39:1012-8.
645. Lohmuller JL, Pemberton JH, Dozois RR, et al. Pouchitis and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease after ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg* 1990;211:622-7; discussion 627-9.
646. Nicholls RJ, Banerjee AK. Pouchitis: risk factors, etiology, and treatment. *World J Surg* 1998;22:347-51.
647. Penna C, Dozois R, Tremaine W, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;38:234-9.
648. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, et al. Irritable pouch syndrome: a new category of diagnosis for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:972-7.
649. Thoeni RF, Fell SC, Engelstad B, et al. Ileoanal pouches: comparison of CT, scintigraphy, and contrast enemas for diagnosing postsurgical complications. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154:73-8.
650. Libicher M, Scharf J, Wunsch A, et al. MRI of pouch-related fistulas in ulcerative colitis after restorative proctocolectomy. *J Comput Assist Tomogr* 1998;22:664-8.
651. Hrung JM, Levine MS, Rombeau JL, et al. Total proctocolectomy and ileoanal pouch: the role of contrast studies for evaluating postoperative leaks. *Abdom Imaging* 1998;23:375-9.
652. Solomon MJ, McLeod RS, O'Connor BI, et al. Assessment of peripouch inflammation after ileoanal anastomosis using endoluminal ultrasonography. *Dis Colon Rectum* 1995;38:182-7.

653. Segal JP, Ding NS, Worley G, et al. Systematic review with meta-analysis: the management of chronic refractory pouchitis with an evidence-based treatment algorithm. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:581-592.
654. Sandborn W, McLeod R, Jewell D. Pharmacotherapy for inducing and maintaining remission in pouchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001176.
655. Sandborn WJ, McLeod R, Jewell DP. Medical therapy for induction and maintenance of remission in pouchitis: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:33-9.
656. Singh S, Stroud AM, Holubar SD, et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD001176.
657. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Four-week open-label trial of metronidazole and ciprofloxacin for the treatment of recurrent or refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:909-17.
658. Madden MV, McIntyre AS, Nicholls RJ. Double-blind crossover trial of metronidazole versus placebo in chronic unremitting pouchitis. *Dig Dis Sci* 1994;39:1193-6.
659. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, et al. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:301-5.
660. Hurst RD, Molinari M, Chung TP, et al. Prospective study of the incidence, timing and treatment of pouchitis in 104 consecutive patients after restorative proctocolectomy. *Arch Surg* 1996;131:497-500; discussion 501-2.
661. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, et al. Combined ciprofloxacin and tinidazole therapy in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2007;50:498-508.
662. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Antibiotic combination therapy in patients with chronic, treatment-resistant pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:713-8.
663. Nygaard K, Bergan T, Bjorneklett A, et al. Topical metronidazole treatment in pouchitis. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:462-7.
664. Abdelrazeq AS, Kelly SM, Lund JN, et al. Rifaximin-ciprofloxacin combination therapy is effective in chronic active refractory pouchitis. *Colorectal Dis* 2005;7:182-6.
665. Gionchetti P, Rizzello F, Poggioli G, et al. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1231-6.
666. Sambuelli A, Boerr L, Negreira S, et al. Budesonide enema in pouchitis--a double-blind, double-dummy, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:27-34.
667. Herfarth HH, Long MD, Isaacs KL. Use of Biologics in Pouchitis: A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:647-54.
668. Kelly OB, Rosenberg M, Tyler AD, et al. Infliximab to Treat Refractory Inflammation After Pelvic Pouch Surgery for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2016;10:410-7.
669. Li Y, Lopez R, Queener E, et al. Adalimumab therapy in Crohn's disease of the ileal pouch. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2232-9.
670. Barreiro-de Acosta M, Garcia-Bosch O, Gordillo J, et al. Efficacy of adalimumab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis previously treated with infliximab: a case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:756-8.
671. Mir F, Yousef MH, Partyka EK, et al. Successful treatment of chronic refractory pouchitis with vedolizumab. *Int J Colorectal Dis* 2017;32:1517-1518.
672. Tran-Minh ML, Allez M, Gornet JM. Successful Treatment With Ustekinumab for Chronic Refractory Pouchitis. *J Crohns Colitis* 2017;11:1156.
673. Winter TA, Dalton HR, Merrett MN, et al. Cyclosporin A retention enemas in refractory distal ulcerative colitis and 'pouchitis'. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:701-4.
674. Fang S, Kraft CS, Dhere T, et al. Successful treatment of chronic Pouchitis utilizing fecal microbiota transplantation (FMT): a case report. *Int J Colorectal Dis* 2016;31:1093-4.
675. Schmid M, Frick JS, Malek N, et al. Successful treatment of pouchitis with Vedolizumab, but not fecal microbiota transfer (FMT), after proctocolectomy in ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2017;32:597-598.

676. Miner P, Wedel M, Bane B, et al. An enema formulation of alicaforsen, an antisense inhibitor of intercellular adhesion molecule-1, in the treatment of chronic, unremitting pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:281-6.
677. Shen B, Remzi FH, Lopez AR, et al. Rifaximin for maintenance therapy in antibiotic-dependent pouchitis. *BMC Gastroenterol* 2008;8:26.
678. Greuter T, Biedermann L, Rogler G, et al. Alicaforsen, an antisense inhibitor of ICAM-1, as treatment for chronic refractory pouchitis after proctocolectomy: A case series. *United European Gastroenterol J* 2016;4:97-104.
679. Shen B, Remzi FH, Lavery IC, et al. Administration of adalimumab in the treatment of Crohn's disease of the ileal pouch. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:519-26.
680. Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD001176.
681. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004;53:108-14.
682. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:305-9.
683. Zhu H, Wu XR, Queener E, et al. Clinical value of surveillance pouchoscopy in asymptomatic ileal pouch patients with underlying inflammatory bowel disease. *Surg Endosc* 2013;27:4325-32.
684. Gullberg K, Lindfors U, Zetterquist H, et al. Cancer risk assessment in long-standing pouchitis. DNA aberrations are rare in transformed neoplastic pelvic pouch mucosa. *Int J Colorectal Dis* 2002;17:92-7.
685. Hashimoto T, Itabashi M, Ogawa S, et al. Treatment strategy for preventing pouchitis as a postoperative complication of ulcerative colitis: the significance of the management of cuffitis. *Surg Today* 2014;44:1730-4.
686. Shen B, Lashner BA, Bennett AE, et al. Treatment of rectal cuff inflammation (cuffitis) in patients with ulcerative colitis following restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1527-31.
687. Shen B, Sanmiguel C, Bennett AE, et al. Irritable pouch syndrome is characterized by visceral hypersensitivity. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:994-1002.
688. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2011;106:563-73.
689. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004;53:1617-23.
690. Yoshimatsu Y, Yamada A, Furukawa R, et al. Effectiveness of probiotic therapy for the prevention of relapse in patients with inactive ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2015;21:5985-94.
691. Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2007;50:2075-82; discussion 2082-4.
692. Klement E, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 2005;82:486.
693. Halmos EP, Muir JG, Barrett JS, et al. Diarrhoea during enteral nutrition is predicted by the poorly absorbed short-chain carbohydrate (FODMAP) content of the formula. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:925-33.
694. Geary RB, Richardson AK, Frampton CM, et al. Population-based cases control study of inflammatory bowel disease risk factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:325-33.
695. Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1567-74.
696. Kappelman MD, Bousvaros A. Nutritional concerns in pediatric inflammatory bowel disease patients. *Mol Nutr Food Res* 2008;52:867-74.

697. Nguyen GC, Munsell M, Harris ML. Nationwide prevalence and prognostic significance of clinically diagnosable protein-calorie malnutrition in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1105-11.
698. Massironi S, Rossi RE, Cavalcoli FA, et al. Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: therapeutic approaches. *Clin Nutr* 2013;32:904-10.
699. Han YM, Yoon H, Lim S, et al. Risk Factors for Vitamin D, Zinc, and Selenium Deficiencies in Korean Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver* 2017.
700. Oikonomou IK, Fazio VW, Remzi FH, et al. Risk factors for anemia in patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2007;50:69-74.
701. Pastrana RJ, Torres EA, Arroyo JM, et al. Iron-deficiency anemia as presentation of pouchitis. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:41-4.
702. Prince AC, Myers CE, Joyce T, et al. Fermentable Carbohydrate Restriction (Low FODMAP Diet) in Clinical Practice Improves Functional Gastrointestinal Symptoms in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1129-36.
703. M'Koma AE. Follow-up results of hematology data before and after restorative proctocolectomy. Clinical outcome. *Dis Colon Rectum* 1994;37:932-7.
704. Bischoff SC, Koletzko B, Lochs H, et al. Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 4) – Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. *Aktuel Ernährungsmed* 2014;39:e72–e98.
705. Turner D, Zlotkin SH, Shah PS, et al. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD006320.
706. Turner D, Shah PS, Steinhart AH, et al. Maintenance of remission in inflammatory bowel disease using omega-3 fatty acids (fish oil): a systematic review and meta-analyses. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:336-45.
707. Klement E, Cohen RV, Boxman J, et al. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1342-52.
708. Akobeng AK, Elawad M, Gordon M. Glutamine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD007348.
709. Lewis JD, Abreu MT. Diet as a Trigger or Therapy for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2017;152:398-414 e6.
710. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr* 2006;25:260-74.
711. Schulz RJ, Bischoff SC, Koletzko B, et al. Gastroenterology - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 15. *Ger Med Sci* 2009;7:Doc13.
712. Forbes A, Escher J, Hebuterne X, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2017;36:321-347.
713. Song HK, Buzby GP. Nutritional support for Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 2001;81:103-15, viii.
714. Nguyen DL, Parekh NK, Jamal MM. National Trends and Outcomes of Inflammatory Bowel Disease Patients Requiring in-Hospital Total Parenteral Nutrition Support. *Gastroenterology* 2013;144:S749-S749.
715. Bischoff SC, Fleig W. [Ulcerative colitis. Nutrition]. *Z Gastroenterol* 2004;42:998-1002.
716. Stein J. Leitlinien Morbus Crohn. *Z Gastroenterol* 2003;41:62-8.
717. Lee D, Albenberg L, Compher C, et al. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2015;148:1087-106.
718. Martin J, Radeke HH, Dignass A, et al. Current evaluation and management of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11:19-32.
719. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, et al. FERGlor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;141:846-853 e1-2.
720. Wolman SL, Anderson GH, Marliss EB, et al. Zinc in total parenteral nutrition: requirements and metabolic effects. *Gastroenterology* 1979;76:458-67.
721. Jeejeebhoy K. Zinc: an essential trace element for parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2009;137:S7-12.

722. Schölmerich J, Freudemann A, Köttgen E, et al. Bioavailability of zinc from zinc-histidine complexes. I. Comparison with zinc sulfate in healthy men. *Am J Clin Nutr* 1987;45:1480-1486.
723. Rossi RE, Whyand T, Murray CD, et al. The role of dietary supplements in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:1357-1364.
724. Fessler TA. Trace elements in parenteral nutrition: a practical guide for dosage and monitoring for adult patients. *Nutr Clin Pract* 2013;28:722-729.
725. Kruis W, Phuong Nguyen G. Iron Deficiency, Zinc, Magnesium, Vitamin Deficiencies in Crohn's Disease: Substitute or Not? *Dig Dis* 2016;34:105-11.
726. Hlavaty T, Krajcovicova A, Payer J. Vitamin D therapy in inflammatory bowel diseases: who, in what form, and how much? *J Crohns Colitis* 2015;9:198-209.
727. Raftery T, O'Sullivan M. Optimal vitamin D levels in Crohn's disease: a review. *Proc Nutr Soc* 2015;74:56-66.
728. Lee JA, Hwang JS, Hwang IT, et al. Low vitamin D levels are associated with both iron deficiency and anemia in children and adolescents. *Pediatr Hematol Oncol* 2015;32:99-108.
729. Laake KO, Bjornekleit A, Aamodt G, et al. Outcome of four weeks' intervention with probiotics on symptoms and endoscopic appearance after surgical reconstruction with a J-configured ileal-pouch-anal-anastomosis in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:43-51.
730. Ng SC, Plamondon S, Kamm MA, et al. Immunosuppressive effects via human intestinal dendritic cells of probiotic bacteria and steroids in the treatment of acute ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1286-98.
731. Laake KO, Line PD, Aabakken L, et al. Assessment of Mucosal Inflammation and Circulation in Response to Probiotics in Patients Operated with Ileal Pouch Anal Anastomosis for Ulcerative Colitis. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:409-414.
732. Higgins CS, Keighley MR, Allan RN. Impact of preoperative weight loss and body composition changes on postoperative outcome in surgery for inflammatory bowel disease. *Gut* 1984;25:732-6.
733. Lindor KD, Fleming CR, Ilstrup DM. Preoperative nutritional status and other factors that influence surgical outcome in patients with Crohn's disease. *Mayo Clin Proc* 1985;60:393-6.
734. Rombeau JL, Barot LR, Williamson CE, et al. Preoperative total parenteral nutrition and surgical outcome in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Surg* 1982;143:139-43.
735. Schwartz E. Perioperative Parenteral Nutrition in Adults With Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Literature. *Nutr Clin Pract* 2016;31:159-70.
736. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006;25:224-44.
737. Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J, et al. EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin Nutr* 2008;27:340-9.
738. Weimann A, Breitenstein S, Breuer JP, et al. [Clinical nutrition in surgery. Guidelines of the German Society for Nutritional Medicine]. *Chirurg* 2014;85:320-6.
739. Stein J. Kurzdarmsyndrom - Chronisches Darmversagen. In: E.D. S, ed. *Entzündliche Darmerkrankungen*. Stuttgart: Schattauer, 2015:361-386.
740. M'Koma AE, Wise PE, Schwartz DA, et al. Prevalence and outcome of anemia after restorative proctocolectomy: a clinical literature review. *Dis Colon Rectum* 2009;52:726-39.
741. Stein J, Connor S, Virgin G, et al. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World J Gastroenterol* 2016;22:7908-25.
742. M'Koma AE. Serum biochemical evaluation of patients with functional pouches ten to 20 years after restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis* 2006;21:711-20.
743. Khanna R, Wu X, Shen B. Low levels of vitamin D are common in patients with ileal pouches irrespective of pouch inflammation. *J Crohns Colitis* 2013;7:525-33.
744. Kuisma J, Nuutinen H, Luukkonen P, et al. Long term metabolic consequences of ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3110-6.
745. Wieland LS, Manheimer E, Berman BM. Development and classification of an operational definition of complementary and alternative medicine for the Cochrane collaboration. *Altern Ther Health Med* 2011;17:50-9.

746. Barnes PM, Bloom B, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. *Natl Health Stat Report* 2008;1-23.
747. Bensoussan M, Jovenin N, Garcia B, et al. Complementary and alternative medicine use by patients with inflammatory bowel disease: results from a postal survey. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:14-23.
748. Burgmann T, Rawsthorne P, Bernstein CN. Predictors of alternative and complementary medicine use in inflammatory bowel disease: do measures of conventional health care utilization relate to use? *Am J Gastroenterol* 2004;99:889-93.
749. Hilsden RJ, Meddings JB, Verhoef MJ. Complementary and alternative medicine use by patients with inflammatory bowel disease: An Internet survey. *Can J Gastroenterol* 1999;13:327-32.
750. Hilsden RJ, Verhoef MJ, Rasmussen H, et al. Use of complementary and alternative medicine by patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:655-62.
751. Kong SC, Hurlstone DP, Pocock CY, et al. The Incidence of self-prescribed oral complementary and alternative medicine use by patients with gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:138-41.
752. Langhorst J, Anthonisen IB, Steder-Neukamm U, et al. Amount of systemic steroid medication is a strong predictor for the use of complementary and alternative medicine in patients with inflammatory bowel disease: results from a German national survey. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:287-95.
753. Langhorst J, Wulfert H, Lauche R, et al. Systematic review of complementary and alternative medicine treatments in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015;9:86-106.
754. Elsenbruch S, Langhorst J, Popkirowa K, et al. Effects of mind-body therapy on quality of life and neuroendocrine and cellular immune functions in patients with ulcerative colitis. *Psychother Psychosom* 2005;74:277-87.
755. Langhorst J, Mueller T, Luedtke R, et al. Effects of a comprehensive lifestyle modification program on quality-of-life in patients with ulcerative colitis: a twelve-month follow-up. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:734-45.
756. Berrill JW, Sadlier M, Hood K, et al. Mindfulness-based therapy for inflammatory bowel disease patients with functional abdominal symptoms or high perceived stress levels. *J Crohns Colitis*. Volume 8, 2014:945-55.
757. Jedel S, Hoffman A, Merriman P, et al. A randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction to prevent flare-up in patients with inactive ulcerative colitis. *Digestion* 2014;89:142-55.
758. Mizrahi MC, Reicher-Atir R, Levy S, et al. Effects of guided imagery with relaxation training on anxiety and quality of life among patients with inflammatory bowel disease. *Psychology and Health* 2012;27:1463-1479.
759. Shaw L, Ehrlich A. Relaxation training as a treatment for chronic pain caused by ulcerative colitis. *Pain* 1987;29:287-93.
760. Gerbarg PL, Jacob VE, Stevens L, et al. The Effect of Breathing, Movement, and Meditation on Psychological and Physical Symptoms and Inflammatory Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Controlled Trial. *Inflammatory Bowel Diseases* 2015;21:2886-2896.
761. Klare P, Nigg J, Nold J, et al. The impact of a ten-week physical exercise program on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: A prospective randomized controlled trial. *Digestion* 2015;91:239-247.
762. Packer N, Hoffman-Goetz L, Ward G. Does physical activity affect quality of life, disease symptoms and immune measures in patients with inflammatory bowel disease? A systematic review. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness* 2010;50:1-18.
763. Sharma P, Poojary G, Velez DM, et al. Effect of Yoga-Based Intervention in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Int J Yoga Therap* 2015;25:101-12.
764. Cramer H, Schafer M, Schols M, et al. Randomised clinical trial: yoga vs written self-care advice for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017.
765. Schneider A, Streitberger K, Joos S. Acupuncture treatment in gastrointestinal diseases: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2007;13:3417-3424.

766. Joos S, Wildau N, Kohnen R, et al. Acupuncture and moxibustion in the treatment of ulcerative colitis: a randomized controlled study. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:1056-63.
767. Ji J, Lu Y, Liu H, et al. Acupuncture and moxibustion for inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:158352.
768. Lee DH, Kim JI, Lee MS, et al. Moxibustion for ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2010;10:36.
769. Fernandez-Banares F, Hinojosa J, Sanchez-Lombrana JL, et al. Randomized clinical trial of *Plantago ovata* seeds (dietary fiber) as compared with mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *Am J Gastroenterol* 1999;94:427-33.
770. Hanai H, Iida T, Takeuchi K, et al. Curcumin Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis: Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006;4:1502-1506.
771. Singla V, Pratap Mouli V, Garg SK, et al. Induction with NCB-02 (curcumin) enema for mild-to-moderate distal ulcerative colitis - a randomized, placebo-controlled, pilot study. *J Crohns Colitis* 2014;8:208-14.
772. Lang A, Salomon N, Wu JCY, et al. Curcumin in Combination With Mesalamine Induces Remission in Patients With Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015;13:1444-1449.e1.
773. Langhorst J, Varnhagen I, Schneider SB, et al. Randomised clinical trial: a herbal preparation of myrrh, chamomile and coffee charcoal compared with mesalazine in maintaining remission in ulcerative colitis--a double-blind, double-dummy study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:490-500.
774. Albrecht U, Muller V, Schneider B, et al. Efficacy and safety of a herbal medicinal product containing myrrh, chamomile and coffee charcoal for the treatment of gastrointestinal disorders: a non-interventional study. *BMJ Open Gastroenterol* 2014;1:e000015.
775. Langhorst J, Lauche R, Koch AK. Myrrhe, Kamille und Kaffeekohle in der Therapie von Patienten mit Colitis ulcerosa. Eine retrospektive Kohortenstudie mit 5-Jahres-Follow-up. *Zeitschrift für Phytotherapie* 2016;37:249-253.
776. Kamali M, Tavakoli H, Khodadoost M, et al. Efficacy of the *Punica granatum* peels aqueous extract for symptom management in ulcerative colitis patients. A randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Complement Ther Clin Pract* 2015;21:141-6.
777. Gupta I, Parihar A, Malhotra P, et al. Effects of gum resin of *Boswellia serrata* in patients with chronic colitis. *Planta Med* 2001;67:391-5.
778. Gupta I, Parihar A, Malhotra P, et al. Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with ulcerative colitis. *Eur J Med Res* 1997;2:37-43.
779. Tang T, Targan SR, Li ZS, et al. Randomised clinical trial: herbal extract HMPL-004 in active ulcerative colitis - a double-blind comparison with sustained release mesalazine. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:194-202.
780. Sandborn WJ, Targan SR, Byers VS, et al. *Andrographis paniculata* extract (HMPL-004) for active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:90-8.
781. Ben-Arye E, Goldin E, Wengrower D, et al. Wheat grass juice in the treatment of active distal ulcerative colitis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:444-9.
782. Greenfield SM, Green AT, Teare JP, et al. A randomized controlled study of evening primrose oil and fish oil in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:159-66.
783. Langmead L, Feakins RM, Goldthorpe S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral aloe vera gel for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:739-47.
784. Rastegarpanah M, Malekzadeh R, Vahedi H, et al. A randomized, double blinded, placebo-controlled clinical trial of silymarin in ulcerative colitis. *Chin J Integr Med* 2015;21:902-6.

785. Tong ZQ, Yang B, Chen BY, et al. A multi-center, randomized, single-blind, controlled clinical study on the efficacy of composite sophora colon-soluble capsules in treating ulcerative colitis. *Chin J Integr Med* 2010;16:486-92.
786. Biedermann L, Mwinyi J, Scharl M, et al. Bilberry ingestion improves disease activity in mild to moderate ulcerative colitis - an open pilot study. *J Crohns Colitis* 2013;7:271-9.
787. Pullan RD, Rhodes J, Ganesh S, et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1994;330:811-5.
788. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Offord KP, et al. Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:364-71.
789. Thomas GA, Rhodes J, Mani V, et al. Transdermal nicotine as maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1995;332:988-92.
790. Thomas GA, Rhodes J, Ragunath K, et al. Transdermal nicotine compared with oral prednisolone therapy for active ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:769-76.
791. Pagoldh M, Hultgren E, Arnell P, et al. Hyperbaric oxygen therapy does not improve the effects of standardized treatment in a severe attack of ulcerative colitis: A prospective randomized study. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:1033-1040.
792. Garg SK, Croft AM, Bager P. Helminth therapy (worms) for induction of remission in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD009400.
793. Summers RW, Elliott DE, Urban JF, Jr., et al. *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005;128:825-32.
794. Scholmerich J, Fellermann K, Seibold FW, et al. A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial of *Trichuris suis* ova in Active Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2017;11:390-399.