



AWMF-Register Nr.	021/003	Klasse:	S3
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des M. Crohn“ 2014*

AWMF-Registriernummer: 021-004

*Updated German Clinical Practice Guideline
on "Diagnosis and Treatment of Crohn's Disease" 2014*

J.C. Preiß¹, B. Bokemeyer², H.-J. Buhr³, A. Dignaß⁴, W. Häuser⁵, F. Hartmann⁶, K.R. Herrlinger⁷, B. Kaltz⁸, P. Kienle⁹, W. Kruis¹⁰, T. Kucharzik¹¹, J. Langhorst¹², S. Schreiber¹³, B. Siegmund¹, A. Stallmach¹⁴, E.F. Stange¹⁵, J. Stein¹⁶, J.C. Hoffmann¹⁷

- 1 Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin
- 2 Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis Minden
- 3 Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Berlin
- 4 Medizinische Klinik I, Agaplesion Markus-Krankenhaus, Frankfurt /Main
- 5 Klinik Innere Medizin I, Klinikum Saarbrücken
- 6 Agaplesion MVZ, Frankfurt /Main
- 7 Innere Medizin I, Asklepios Klinik Nord, Hamburg
- 8 Deutsche Morbus Crohn/ Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV) e.V., Berlin
- 9 Chirurgische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim
- 10 Abteilung für Innere Medizin, Evangelisches Krankenhaus Kalk, Köln
- 11 Klinik für Allgemeine Innere Medizin & Gastroenterologie, Klinikum Lüneburg
- 12 Integrative Gastroenterologie, Klinik für Naturheilkunde und Integrative Medizin, Kliniken Essen-Mitte
- 13 Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
- 14 Klinik für Innere Medizin IV, Universitätsklinikum Jena
- 15 Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart
- 16 Abteilung Gastroenterologie/Ernährungsmedizin, DGD Kliniken Frankfurt Sachsenhausen, Frankfurt /Main
- 17 Medizinische Klinik I, St. Marien- und St. Anastiftskrankenhaus, Ludwigshafen

- * erstellt unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
unter Beteiligung von
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCh)
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (DGK)
Deutsche Morbus Crohn / Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV)
Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)
Kompetenznetz chronisch entzündliche Darmerkrankungen

--

Prof. Dr. Jörg C. Hoffmann

St. Marien- und St. Anastiftskrankenhaus, Medizinische Klinik I

Salzburger Straße 15; 67067 Ludwigshafen am Rhein

0621-5501-2232; Fax: 0621-5501-2795, joerg.hoffmann@st-marienkrankenhaus.de

Inhaltsverzeichnis

Einführung	5
Methodik	6
Ziele der Leitlinie, Gültigkeitsdauer	6
Organisatorischer Ablauf des Konsensusprozesses	6
Klassifikation der Evidenzklassen, Anwendbarkeit, Konsens, Evidenzgrade	9
Schlüsselempfehlungen	12
1. Klinische Diagnostik	12
Diagnosestellung	12
Verlaufsbeurteilung	20
Pädiatrie	22
Postoperative Diagnostik	24
Perianaler Befall	25
Pathomorphologische Diagnostik	26
Karzinom-Prophylaxe	28
2. Allgemeine Hinweise zur immunsuppressiven Therapie	30
3. Akuter Schub	35
M. Crohn mit Ileozökalbefall	36
Colitis Crohn	37
Ausgedehnter Dünndarmbefall	38
Befall des Ösophagus und Magens	39
Therapieeskalation	39
Versagen einer Therapie mit Immunsuppressiva	41
Kinder und Jugendliche	42
4. Remissionserhaltung	43
Prinzipien der Remissionserhaltung	43
Indikationen zur Einleitung einer remissionserhaltenden Therapie	47
Durchführung der remissionserhaltenden Therapie	50
Postoperative Remissionserhaltung	52
5. Chirurgie	53
6. Perianales Fistelleiden	61
7. Extraintestinale Manifestationen und Komplikationen	64

Anämie	64
Augenerkrankungen	67
Gelenkbeteiligung	67
Hautmanifestationen	69
Lebermanifestationen.....	70
Osteopenie und Osteoporose	72
Nephrolithiasis.....	74
Thrombophilie	74
8. Fertilität und Schwangerschaft	75
9. Supportive Therapie.....	77
Schmerztherapie.....	77
Ernährungsberatung	78
Psychosomatik.....	78
Komplementär- und Alternativmedizin	79
Literatur	81

Einführung

Der Morbus Crohn (ICD 10: K50) ist neben der Colitis ulcerosa (ICD 10: K51) die wichtigste chronisch-entzündliche Darmerkrankung. Für den M. Crohn wurde in Deutschland zuletzt eine Inzidenz bis 6,6 pro 100.000 Einwohner berichtet [1]. Die Prävalenz dürfte bei 100–200 pro 100.000 Einwohner liegen [2,3]. Die höchste altersspezifische Inzidenz liegt im dritten Lebensjahrzehnt, das mediane Erkrankungsalter bei 33 Jahren [4]. Somit beginnt für die meisten Patienten mit M. Crohn ihre Erkrankung während der Berufsausbildung und dauert während ihres gesamten beruflichen Lebens an. Daraus folgt, dass durch die Erkrankung nicht nur direkte Kosten (Medikamente, Arztbesuche, Operationen, Krankenhausaufenthalte etc.) sondern auch umfangreiche indirekte Kosten (Rente, Arbeitsausfälle etc.) entstehen. Es ist davon auszugehen, dass bei Patienten mit M. Crohn fast zwei Drittel (64%) der Gesamtkosten den indirekten Kosten zuzuordnen sind [5]. An direkten medizinischen Kosten wurden dabei zuletzt zwischen 3500 und 6000 € pro Jahr für einen Patienten mit M. Crohn errechnet. Insgesamt entfielen 69% der direkten Kosten allein auf Arzneimittelkosten [5,6]. Hochgerechnet werden allein in Deutschland 2 bis 3 Milliarden Euro pro Jahr für die Versorgung von Patienten mit M. Crohn aufgewandt.

Eine besondere Untergruppe von Patienten mit M. Crohn sind Kinder und Jugendliche. 19% aller an M. Crohn Erkrankten sind unter 20 Jahre alt, vereinzelt beginnt die Erkrankung im Säuglingsalter [4]. Das Symptommuster unterscheidet sich bei Kindern von dem erwachsener Patienten. Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen vor und während der Pubertät bis zum Abschluss des Wachstums sollte durch den in der Gastroenterologie spezialisierten Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin erfolgen. Der klinische Verlauf, das Befallsmuster und das Ausmaß an extraintestinalen Manifestationen sind zudem sehr variabel. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer komplexen Diagnostik und einer abgestuften Therapie in der klinischen Praxis.

Die jetzt überarbeitete Leitlinie basiert wesentlich auf der Leitlinie der DGVS aus dem Jahr 2008 sowie der Leitlinie der European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) von 2010 und der Colitis ulcerosa-Leitlinie der DGVS von 2011 [7-11].

Einige Teilgebiete aus der Diagnostik und Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) wurden 2011 ausführlich in der Colitis ulcerosa-Leitlinie dargestellt und wurden daher hier nicht mehr aufgearbeitet. Daher wird in den Abschnitten zur Karzinomüberwachung, der Psychosomatik und der Komplementär- und Alternativmedizin teilweise auf die Empfehlungen der Colitis ulcerosa-Leitlinie verwiesen. Die Empfehlungen zu Schwangerschaft und Stillen, zur Schmerztherapie und zu extraintestinalen Manifestationen und Komplikationen wurden hingegen in dieser Leitlinie ausführlich überarbeitet und sollen daher in der nächsten Colitis ulcerosa-Leitlinie übernommen werden.

Die methodischen Grundlagen für den organisatorischen Ablauf des Konsensusprozesses war das AWMF-Regelwerk Leitlinien, das Deutsche Leitlinien-Bewertungsinstrument (DELBI) und die Levels of Evidence and Grades of Recommendation vom März 2009 des Oxford-Centre for Evidence Based Medicine [12-14]. Durch den im Folgenden beschriebenen

organisatorischen Ablauf und die dargestellte Methodik zur Ableitung von Empfehlungen erfüllt die Leitlinie die Kriterien einer evidenzbasierten Konsensus-Leitlinie (Stufe 3).

Methodik

Die Methodik der Leitlinie ist ausführlich dargestellt im [begleitenden Leitlinienreport \[15\]](#) und wird im Folgenden nur kurz zusammengefasst. Sie entspricht dem in der Zwischenzeit veröffentlichten Entwicklungsprozess der DGVS-Leitlinien [16].

Ziele der Leitlinie, Gültigkeitsdauer

Ziel dieser Leitlinie soll eine praxisorientierte Zusammenfassung und Bewertung des gegenwärtigen Wissensstands zur Diagnostik und Therapie des M. Crohn bei pädiatrischen Patienten und Erwachsenen sein. Sie soll einen Handlungskorridor für die häufigsten Entscheidungen liefern. Sie soll zudem der evidenzbasierten Fort- und Weiterbildung dienen. Die Leitlinie richtet sich insbesondere an Hausärzte sowie nicht auf CED spezialisierte Gastroenterologen, Chirurgen und Kinder- und Jugendmediziner. Die Gültigkeit dieser überarbeiteten Leitlinie wird auf 5 Jahre geschätzt, so dass die Revision für 2018 geplant ist.

Organisatorischer Ablauf des Konsensusprozesses

Die DGVS beauftragte die beiden Koordinatoren (J.C. Hoffmann und J.C. Preiß) mit dem Update der M. Crohn-Leitlinie von 2008. Zusammen mit einem Koordinationsbeirat (B. Bokemeyer, A. Dignaß, B. Kaltz, P. Kienle, T. Kucharzik, S. Schreiber, E.F. Stange) wurden die AG-Mitglieder (Tabelle 1) und ein Procedere für die Entwicklung der Leitlinie festgelegt. Potenzielle Interessenskonflikte wurden nach den Vorgaben der AWMF erhoben, wobei keines der Mitglieder der Konsensusgruppe wegen Interessenskonflikten von der Mitarbeit ausgeschlossen werden musste.

AG 1 (Klinische Diagnostik)

Leiter: K. Herrlinger* (Hamburg), T. Kucharzik* (Lüneburg, ECCO)
Mitglieder: J. Büning (Lübeck), M. Götz (Tübingen, K.-M. Keller* (Pädiater, Wiesbaden), M. Kreis (Chirurg, Berlin), A. J. Kroesen* (Chirurg, Köln), C. Schmidt (Jena), A. Schreyer* (Radiologe, Regensburg, DRG), M. Vieth* (Pathologe, Bayreuth)

AG 2 (akuter Schub, Schmerz, symptomatische Therapie)

Leiter: A. Dignaß* (Frankfurt am Main, ECCO) B. Siegmund* (Berlin)
Mitglieder: T. Andus (Stuttgart), O. Bachmann (Hannover), S. Buderus* (Pädiater, Bonn), R. Eehalt (Heidelberg), C. Groß* (DCCV, Berlin), W. Häuser* (Saarbrücken), U. Helwig (Niedergelassener, Oldenburg), J. Langhorst* (Essen), M. Reinshagen* (Braunschweig), G. Rogler (Zürich)

AG 3 (Remissionserhaltung, Schwangerschaft)

Leiter: B. Bokemeyer* (Niedergelassener, Minden, Kompetenznetz CED), S. Schreiber* (Kiel, Kompetenznetz CED)

Mitglieder: C. Büning (Berlin), K. Fellermann (Lübeck), V. Groß (Amberg), D. Hüppe* (Niedergelassener, Herne), S. Koletzko (Pädiaterin, München), T. Kühbacher (Hamburg), D. Lümme (DCCV, Berlin), C. Maaser* (Lüneburg), H. Matthes* (Berlin), A. Sturm (Berlin)
AG 4: (Chirurgie, Fisteln) Leiter: P. Kienle* (Chirurg, Mannheim, DGAV), A. Stallmach* (Jena) Mitglieder: U. Böcker (Berlin), S. Brand (München), S. Fichtner-Feigl* (Chirurg, Regensburg), A. Herold (Chirurg, Mannheim), C. Isbert (Chirurg, Würzburg), E.-C. Jehle* (Chirurg, Ravensburg), B. Kaltz* (DCCV, Berlin), E. Stange* (Stuttgart), K. Vestweber (Chirurg, Leverkusen)
AG 5 (Extraintestinale Manifestationen und Komplikationen, Ernährungstherapie) Leiter: J. Hoffmann* (Ludwigshafen, DGVS), J. Stein* (Frankfurt am Main) Mitglieder: A. Ballauf (Pädiaterin, Essen), D. Baumgart (Berlin), R. Duchmann* (Frankfurt am Main), D. Leske (Ludwigshafen), J. Mudter* (Eutin), S. Nikolaus* (Kiel), S. In der Smitten (DCCV, Berlin), R. Raedsch (Wiesbaden), N. Teich* (Niedergelassener, Leipzig)
Reviewboard H.-J. Buhr* (Berlin), F. Hartmann (Frankfurt am Main), W. Kruis* (Köln)
Koordination J.C. Hoffmann* (Ludwigshafen, DGVS), J.C. Preiß* (Berlin, DGVS)

*Tabelle 1: Mitglieder der Konsensusgruppe. * Mitglieder der Konsensusgruppe und Teilnahme an der Plenumsdiskussion der Konsensuskonferenz, Berufsbezeichnung wo nicht anders angegeben Gastroenterologe*

Literatursuche

Zunächst erfolgte eine systematische Suche nach bereits veröffentlichten Leitlinien zum Thema M. Crohn und verwandten Gebieten. Die so identifizierten Leitlinien wurden mit Hilfe von DELBI bewertet. Als Grundlage des Leitlinienupdates wurden jeweils die DGVS- und die ECCO-Leitlinie zum M. Crohn sowie weitere als qualitativ hochwertig oder wichtig identifizierte Referenzleitlinien zu einzelnen Teilbereichen wie Osteoporose, Lebermanifestationen etc. verwendet.

Eine systematische Literaturrecherche erfolgte für den Zeitraum April 2007 bis Mai 2012. Für den Zeitraum vor April 2007, dem Stichtag der letzten deutschen M. Crohn-Leitlinie, wurde auf die Literatur der alten Leitlinie zurückgegriffen. Die so identifizierten Arbeiten wurden ergänzt durch Literaturstellen, die entweder den AG-Mitgliedern bekannt waren oder in der ECCO-LL zitiert waren. Aus den so identifizierten Arbeiten wurden kontrollierte Studien bzw. deren systematische Übersichten und unkontrollierte Fallserien mit mindestens 20 Patienten eingeschlossen. Die ausgewählte Literatur wurde der Leitliniengruppe zur Konsensuskonferenz in Abstractform bzw. für die Schlüsselempfehlungen (s.u.) als Evidenztabelle zur Verfügung gestellt.

Konsentierung der Empfehlungen

Die Arbeitsgruppen erstellten zunächst auf dem Boden der DGVS- und der ECCO-Leitlinie unter Berücksichtigung der ausgewählten Literatur Empfehlungen. Über diese Empfehlungen

wurde in einer Online-Befragung von der gesamten Konsensusgruppe abgestimmt. Auf der Basis der Befragung wurden die Empfehlungen soweit notwendig durch die AG-Leiter überarbeitet. Auf der Konsensuskonferenz am 14. Dezember 2012 wurden alle Empfehlungen, bei denen nicht bereits starker Konsens bestand, erneut diskutiert, gegebenenfalls modifiziert und anschließend verabschiedet.

<i>starker Konsens</i>	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
<i>Konsens</i>	Zustimmung von > 75 – 95% der Teilnehmer
<i>mehrheitliche Zustimmung</i>	Zustimmung von > 50 – 75% der Teilnehmer
<i>kein Konsens</i>	Zustimmung von weniger als 50% der Teilnehmer

Tabelle 2: Konsensusstärken.

Die Arbeitsgruppenleiter formulierten mit Hilfe einzelner AG-Mitglieder Kommentare zu den Empfehlungen, die die Koordinatoren zu einem Gesamtmanuskript zusammenfügten. Das Manuskript wurde im nicht-anonymen Peer-Review-Verfahren begutachtet und schließlich den beteiligten Fachgesellschaften zur Stellungnahme und Modifikation vorgelegt.

Rubrik	Teilpunkt	Zeitraum
<i>Initiierung</i>	Auftragserteilung durch den DGVS-Vorstand	01/2012
	Festlegung eines Termins für die Update-Konferenz	01/2012
	Treffen des Koordinationsbeirates (Überarbeitungsrahmen, Protokoll, Auswahl der Konferenzteilnehmer)	16.03.2012
<i>Literaturrecherche</i>	Erstellung von Suchbegriffen für die Literaturrecherche	05/2012 bis
	Definition von priorisierten „Schlüssel Fragen“	31.05.2012
	Systematische Literaturrecherche und -auswertung	05–07/2012
<i>Onlinebefragung</i>	Erstversion der Empfehlungen	08/2012
	Koordination und Redaktion durch Beirat	09/2012
	Beginn Onlinebefragung der gesamten Konsensusgruppe	20.10.2012
	Auswertung der Fragebögen	8.11.2012
<i>Nachbereitung</i>	Überarbeitung der Empfehlungen durch AG-Leiter	bis 1.11.2012
	Diskussion innerhalb der AG	11/2012
	Fertigstellung der Empfehlung für KK und Weiterleitung an Hauptkoordinatoren	bis 19.11.2012
	Redaktion durch Koordinatoren	ab 20.11.2012
<i>Konferenz</i>	Konsensuskonferenz: Plenarsitzung mit Abstimmung	14.12.2012
<i>Nachbereitung</i>	Koordinationsstelle: Vorbereitung der Leitlinie	01/2013
	Arbeitsgruppenleiter: Überarbeitung der Kapitel	02–07/2013
	Begutachtung der Leitlinie durch das Reviewboard	02/2014
	Vorlage der Leitlinie bei der Leitlinienkommission der	04/2014

	DGVS Veröffentlichung	10/2014
--	--------------------------	---------

Tabelle 3: zeitlicher Ablauf der Leitlinienentwicklung

Klassifikation der Evidenzklassen, Anwendbarkeit, Konsens, Evidenzgrade

In manchen Leitlinien ergibt sich die Stärke der Empfehlung automatisch aus der Evidenzklasse („Level of Evidence“). Dies führt dazu, dass Medikamente, die in großen Studien untersucht wurden, grundsätzlich eine stärkere Empfehlung erhalten als Medikamente, die möglicherweise wirksamer sind, aber nicht so gut untersucht wurden. Die Evidenzklasse und der Evidenzgrad („Grade of Recommendation“, nicht: Empfehlungsstärke) wurden hier entsprechend des Oxford-Centre for Evidence Based Medicine eingeteilt (Tabelle 4, Tabelle 5). Der Evidenzgrad basiert auf dem Studiendesign und der direkten oder indirekten Anwendbarkeit [14]. Er gibt das Vertrauen in die zu Grunde liegende Evidenz wieder.

Klasse	Therapie	Diagnostik	Prognose
<i>1a</i>	Systematische Übersicht (SR) von randomisierten klinischen Studien (RCTs)	SR von diagnostischen Klasse 1-Studien; Clinical Decision Rule (CDR) [#] von Klasse 1b-Studien aus verschiedenen Zentren	SR von Inzeptionskohortenstudien; CDR [#] , validiert in verschiedenen Populationen
<i>1b</i>	Einzelne RCTs	Validierungskohortenstudie mit guten* Referenzstandards; oder CDR [#] getestet in einem Zentrum	Inzeptionskohortenstudie mit > 80% Follow-up; CDR [#] validiert in einer Population
<i>1c</i>	Alles-oder-Nichts*	Absolute SpPins und SnNouts*	Alles-oder-nichts Fallserien
<i>2a</i>	SR von Kohortenstudien	SR von diagnostischen Klasse 2- Studien	SR von retrospektiven Kohortenstudien oder Placebo-Gruppen in RCTs
<i>2b</i>	Einzelne Kohortenstudie oder RCT mäßiger Qualität	explorative Kohortenstudien mit guten Referenzstandards; CDR [#] nach Ableitung, oder validiert nur an Teilgruppen* oder Datenbanken	Retrospektive Kohortenstudie oder Follow-up der Placebogruppe in einem RCT; CDR [#] nach Ableitung, oder validiert nur an Teilgruppen*
<i>2c</i>	„Outcomes“-Research-Studien, Ökologische Studien		„Outcomes“-Research-Studien

3a	SR* von Fall-Kontrollstudien	SR* von Klasse 3-Studien	
3b	Einzelne Fall-Kontrollstudie	Nicht-konsequente Studie; oder ohne konsistent angewandte Referenzstandards	
4	Fallserien (oder Kohorten-/Fall-Kontrollstudien mäßiger Qualität*)	Fall-Kontrollstudien, schlechter oder nicht unabhängiger Referenzstandard	Fallserien oder prognostische Kohortenstudien mäßiger Qualität*
5	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz, oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz, oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz, oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschung oder Definitionen
<p>An die Evidenzklasse kann ein Minuszeichen (-) angehängt werden, um zu zeigen, dass keine schlüssige Antwort gegeben werden kann wegen: entweder einer einzelnen Arbeit mit weitem Konfidenzintervall oder eines SR mit beunruhigender Heterogenität* Derartige Evidenz ist als „unschlüssig“ zu werten und kann somit nur zu einem Evidenzgrad D führen.</p>			

*Tabelle 4: Evidenzklassen. ° SpPins haben eine so hohe Spezifität, dass sie die definitive Diagnose stellen, SnNouts haben eine so hohe Sensitivität, dass ein negatives Ergebnis die Diagnose ausschließt; # Algorithmen oder Punktesysteme, die helfen, eine Prognose oder diagnostische Kategorie abzuschätzen; * Weitere Erläuterungen unter [14]*

I	Direkt anwendbare Studien der Evidenzklasse 1
II	Studien der Evidenzklasse 2 oder 3 oder indirekte Anwendbarkeit* von Studien der Evidenzklasse 1
III	Studien der Evidenzklasse 4 oder indirekte Anwendbarkeit* von Studien der Evidenzklasse 2 oder 3
IV	Studien der Evidenzklasse 5 oder indirekte Anwendbarkeit* von Studien der Evidenzklasse 4 oder beunruhigend uneinheitliche oder nicht aussagekräftige Studien irgendeiner Evidenzklasse

*Tabelle 5: Evidenzgrade. * „Indirekte Anwendbarkeit“ bedeutet, dass die Daten einer Situation genutzt werden, die sich potenziell klinisch relevant von der ursprünglichen*

Studiensituation unterscheidet (z.B. unterschiedliche Klasse von Antidepressiva oder die Studie war an unterschiedlichen Populationen durchgeführt worden).

Die Empfehlungsstärke wiederum wurde festgelegt in Abhängigkeit von potenziellem Nutzen und dem Risiko der Intervention, dem Evidenzgrad, den Patientenpräferenzen, der Umsetzbarkeit und mitunter auch ökonomischen Überlegungen. Die Empfehlungsstärke spiegelt sich vor allem in der Formulierung der Empfehlung wieder und wurde wie in den Nationalen Versorgungsleitlinien eingeteilt (Tabelle 6). Empfehlungsgrad und Empfehlungsstärke sind in der Leitlinie zusammen mit der Konsensusstärke (Tabelle 2) angegeben.

Empfehlungsstärke	Formulierung	Bedeutung für Ärzte	Bedeutung für Patienten	Symbol
<i>stark positiv</i>	„soll“	Die meisten Patienten sollen die empfohlene Intervention erhalten „Definitely do it“	Die meisten Patienten würden sich für die empfohlene Intervention entscheiden und nur eine kleine Zahl dagegen	↑↑
<i>abgeschwächt positiv (eingeschränkte Empfehlung)</i>	„sollte“ oder „kann“	Unterschiedliche Entscheidungen sind bei verschiedenen Patienten angemessen, die von der Situation des Patienten abhängen, aber auch von persönlichen Vorstellungen und Präferenzen „Probably do it“	Eine Mehrzahl der Patienten würde sich für die Intervention entscheiden, aber viele auch dagegen	↑
<i>abgeschwächt negativ</i>	„sollte eher nicht“	„Probably don't do it“	Die Mehrzahl der Patienten würde sich gegen die Intervention entscheiden, aber viele doch.	↓
<i>stark negativ</i>	„soll nicht“	„Definitely don't do it“	Nahezu alle Patienten würden sich gegen die Intervention entscheiden und nur eine kleine Zahl dafür	↓↓

<i>unklar</i>	“Eine generelle Empfehlung bezüglich ... kann aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht gegeben werden.”	↔
<i>Klinischer Konsensuspunkt</i>	Starke Empfehlungen auf der Basis sehr schwacher Evidenz (Evidenzgrad D), die eine sorgfältige klinische Praxis kennzeichnen, sind gesondert als KKP ausgezeichnet	KKP

Tabelle 6: Empfehlungsstärken.

Schlüsselempfehlungen

Die Leitlinien der DGVS zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen haben zum Ziel, die gesamte Breite des Krankheitsgebiets abzudecken. Demgegenüber steht ein hoher Aufwand bei der Erstellung hochwertiger klinischer Leitlinien. Daher wurde ein Verfahren zur Priorisierung einzelner Fragestellungen angewandt. Die AG-Leiter definierten aus ihrem jeweiligen Themenbereich Schlüsselfragen, die mit besonderer methodischer Genauigkeit bearbeitet wurden. Die Schlüsselfragen zeichneten sich dadurch aus, dass nach Meinung der AG-Leiter diese von vitaler oder hoher klinischer Bedeutung für die Patienten sind, die Antworten besonders strittig sind sowie evtl. von einer besser strukturierten Auswertung der Evidenzen profitieren oder auch zu diesem Gebiet eine Mangelversorgung vorliegt. Für die Schlüsselfragen wurde in besonderem Maße sichergestellt, dass die Literatur, die die Grundlagen für die vorausgegangenen Leitlinien bildete, vollständig erfasst wurde. Darüber hinaus wurde die selektierte Literatur zu den Schlüsselfragen in Evidenztabellen zusammengefasst.

1. Klinische Diagnostik

Diagnosestellung

Empfehlung 1-1

Die Diagnose eines M. Crohn soll durch das klinische Erscheinungsbild, den Verlauf sowie eine Kombination aus endoskopischen, histologischen, radiologischen und laborchemischen Methoden gestellt werden. (KKP, starker Konsens)

Der M. Crohn ist gekennzeichnet durch ein heterogenes Bild diverser Phänotypen. Befallsmuster und Ausmaß des Befalls variieren stark, prinzipiell können alle Abschnitte des Gastrointestinaltrakts in unterschiedlicher Kombination befallen sein. Die Diagnose eines M. Crohn erfolgt in Zusammenschau von klinischen und pathomorphologischen Kriterien. Die klinischen Kriterien basieren auf der körperlichen Untersuchung und bildgebender Diagnostik mittels Endoskopie und sonographischer/radiologischer Techniken, die in den folgenden Statements definiert werden. Die pathomorphologischen Kriterien ergeben sich aus der Biopsieentnahme bei der Endoskopie oder aus der Aufarbeitung von Operationspräparaten (siehe Pathologie). Charakteristisch für den M. Crohn sind die diskontinuierliche Entzündung und der histologische Nachweis von Granulomen [17,18]. Es gibt keine diagnostische Untersuchung, die als Goldstandard zur Diagnostik eines M. Crohn herangezogen werden kann. Mitunter kann die Diagnose aber schon allein in der Ileokoloskopie gestellt werden. Auch in diesen Fällen ist es wichtig, zu klären, ob ein Befall

des Dünndarms oder des oberen GI-Traktes vorliegt, da im weiteren Verlauf zentrale klinische Entscheidungen vom Befallsmuster der Erkrankung abhängen. Auch wenn keine kontrollierten Untersuchungen zu diesen Fragestellungen existieren, bestand in der Konsensusgruppe Einigkeit, dass eine sorgfältige und komplette Diagnostik bei der Behandlung von Patienten mit Verdacht auf einen M. Crohn unabdingbar ist, so dass hier und bei den Empfehlung 1-3, Empfehlung 1-8 sowie Empfehlung 1-18 eine starke Empfehlung im Sinne eines klinischen Konsensuspunktes abgegeben wurde.

Empfehlung 1-2

Eine genetische Testung oder die Anwendung serologischer Marker soll für die Diagnosestellung nicht erfolgen. (II, ↓↓, starker Konsens)

Mutationen von NOD2/CARD15 sind klar assoziiert mit dem M. Crohn, insbesondere mit Ileumbefall und mit stenosierendem Verlauf [19-23]. Allerdings fehlen bisher Studien, die zeigen, dass sich der individuelle Krankheitsverlauf durch das Vorliegen von einzelnen oder kombinierten Mutationen vorhersagen bzw. beeinflussen lässt. Die serologischen Marker ASCA und ANCA sprechen für einen M. Crohn bei einer Konstellation ASCA+/ANCA- [24,25]. Sie können im Falle einer nicht zu klassifizierenden Colitis nützlich für die Diagnosestellung sein, allerdings sind sie wegen ihrer geringen Sensitivität nicht für den routinemäßigen Einsatz geeignet [26].

Empfehlung 1-3

Zur Diagnosestellung soll eine ausführliche Anamnese bezüglich des ersten Auftretens der Symptomatik, Art, Schwere und Verlauf der Symptome, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Medikamenten (insbesondere Antibiotika und NSAR) sowie eine Reiseanamnese erfolgen. (KKP, starker Konsens)

Spezielle Aufmerksamkeit soll auf bekannte Risikofaktoren wie Raucheranamnese, Familienanamnese bzgl. CED und stattgehabter infektiöser Gastroenteritiden gelegt werden. (II, ↑↑, starker Konsens)

Im Gegensatz zu infektiösen Enteritiden treten die Symptome bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen meist langsamer auf [27]. Nikotinkonsum, Appendektomie und eine positive Familienanamnese sind unabhängige und reproduzierbare Risikofaktoren für einen M. Crohn [18,28]. Die Anamnese einer infektiösen Gastroenteritis im Jahr vor der Präsentation ist assoziiert mit dem Auftreten eines M. Crohn [29].

Initiale Labordiagnostik

Empfehlung 1-4

Die initiale Labordiagnostik soll neben dem Blutbild mindestens folgende Parameter berücksichtigen: Entzündungsstatus, Eisenhaushalt, Nierenfunktion, Transaminasen und Cholestaseparameter. (II, ↑↑, Konsens)

Das Serum-CRP korreliert zumindest annäherungsweise mit der Krankheitsaktivität, gemessen in klinischen Aktivitätsindizes für den M. Crohn [30-34]. Weder CRP noch BSG sind spezifisch für den M. Crohn und tragen daher nicht zur Differenzialdiagnose bei. Erhöhte Entzündungsparameter kommen auch bei der Colitis ulcerosa oder bei bakteriellen Komplikationen vor. Die Bestimmung des CRP kann hilfreich sein für

Therapieentscheidungen bei M. Crohn und in der Verlaufsbeurteilung, z.B. zur Risikoabschätzung eines Rückfalls [35]. Allerdings hat das CRP in manchen Studien einen geringen negativ prädiktiven Wert, d.h. ein negatives CRP schließt keinesfalls einen aktiven M. Crohn aus [36,37]. Anämie und Thrombozytose als Zeichen der chronischen Entzündung sind die häufigsten Veränderungen im Blutbild von Patienten mit M. Crohn. Das MCV und MCH können Hinweise auf Mangelerscheinungen liefern. Die Beschränkung auf die genannten Entzündungsparameter schließt selbstverständlich die Bestimmung weiterer klinisch sinnvoller Parameter wie z.B. Nierenretentionswerte oder Elektrolyte nicht aus. Bestätigt sich der Verdacht auf einen M. Crohn, kann weitere Labordiagnostik indiziert sein, z.B. die Bestimmung von GGT und AP zur Diagnostik einer primär sklerosierenden Cholangitis. Bei ausgeprägtem Befall des terminalen Ileums bzw. nach Resektionsoperation sollte an die Bestimmung von Vitamin B12 gedacht werden. Bei schwerem und langjährigem Verlauf kann ebenfalls ein Screening auf Mangelerscheinungen sinnvoll sein (z.B. Eisen, Zink, 25-OH Vitamin D, Vitamin B 12) [38,39]. Bei pädiatrischen Patienten sollten bei Verdacht auf einen M. Crohn ein großes Blutbild, CRP (evtl. auch BSG) und Kreatinin sowie Albumin und Leberfunktionstests (GOT, GPT und GGT) bestimmt werden [33]. Bezüglich der notwendigen Laborkontrollen unter immunsuppressiver Therapie wird auf die entsprechenden Therapiekapitel verwiesen. Bezüglich der sinnvollen Diagnostik zur Beurteilung des Eisenstoffwechsels wird auf das Kapitel 7 verwiesen.

Schlüsselempfehlung 1-5

Bei Patienten mit Verdacht auf eine nicht-entzündliche Ursache der gastrointestinalen Beschwerden können fäkale Entzündungsmarker (z.B. Calprotectin, Lactoferrin) untersucht werden. (I, ↑, starker Konsens)

Calprotectin ist ein Neutrophilenprotein, das im Falle einer intestinalen Entzündung im Stuhl ausgeschieden wird [40]. Es korreliert mit der endoskopischen Aktivität bei M. Crohn, ist jedoch bei reinem Dünndarmbefall häufig negativ [41]. Naturgemäß ist eine sichere Differenzierung verschiedener Ursachen der Entzündung, insbesondere zwischen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und infektiösen Diarrhöen, nicht möglich. Der Stellenwert der fäkalen Stuhlparameter liegt in der Abgrenzung funktioneller Beschwerden. Zwei Metaanalysen befassen sich mit der Wertigkeit von fäkalem Calprotectin (FC) bei der Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung. In einer Arbeit, die Studien bis 2006 einschloss und einige methodische Schwächen hat, fand sich eine Sensitivität von 89% und Spezifität von 81% für die Diagnose einer chronische entzündlichen Darmerkrankung [42]. Eine weitere Metaanalyse von Van Rheenen et al., die 13 Arbeiten bis 10/09 einschloss und hohen methodischen Ansprüchen genügt, ergab für Erwachsene eine Sensitivität von 93% (95%-CI: 85–97%) sowie Spezifität von 96% (79–99%) und für Kinder und Heranwachsende eine Sensitivität von 92% (84–96%) sowie Spezifität von 76% (62–86%). Die Gefahr eines Bias in den eingeschlossenen Studien war dabei mäßig bis gering. In dieser Arbeit erfolgte auch eine schlecht dokumentierte Subgruppenanalyse zwischen Studien, die einen Cut-off von ≤ 50 mg/kg oder > 50 mg/kg verwendeten. Diese ergab keinen Hinweis auf wesentliche Unterschiede in Sensitivität und Spezifität. Dennoch erscheint es plausibel, dass bei höheren Cut-off-Werten eine schlechtere Sensitivität besteht [43]. Eine 2011

veröffentlichte Arbeit, bei der z.T. ein unklarer Zeitraum zwischen Endoskopie und Stuhlprobe lag, zeigte eine vergleichbare Sensitivität von 95% (83–99%), jedoch eine signifikant niedrigere Spezifität von 56% (40–71%) [44]. Wie bei allen diagnostischen Studien ist ein gemeinsames Problem dieser Arbeiten, dass kein Goldstandard für die Diagnose chronisch entzündlicher Darmerkrankungen existiert. Gerade Patienten mit ausschließlicher Dünndarmbeteiligung werden möglicherweise nicht erkannt. Grundsätzlich erlaubt die hohe Sensitivität jedoch, die Diagnose CED bei Patienten mit niedriger Ausgangswahrscheinlichkeit weitgehend auszuschließen, so dass eine Koloskopie erst bei länger persistierenden Beschwerden notwendig wird. Hypothetisch würde eine CED so nur bei 2% der Patienten übersehen [43].

Empfehlung 1-6

Bei der Diagnosestellung soll eine mikrobiologische Testung auf pathogene Stuhlbakterien durchgeführt werden ebenso wie eine Untersuchung auf *C. difficile*. (II, ↑↑, Konsens)
Zusätzliche Stuhluntersuchungen sollten durchgeführt werden, wenn eine entsprechende Reiseanamnese vorliegt. (IV, ↑, Konsens)

Die Differenzierung selbstlimitierender infektiöser Colitiden von Erstmanifestationen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen kann manchmal schwierig sein. Bei der Erstdiagnostik sind zur Abgrenzung und zur Diagnostik Stuhlkulturen hilfreich [34]. Insbesondere beim schwerem Schub und therapierefraktären Verläufen sollte eine intestinale Infektion ausgeschlossen werden. Hierbei handelt es sich um das Standardspektrum darmpathogener Keime (*E. coli*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*). Zwei kleine Studien berichten auch über einen Stellenwert von Procalcitonin zur Abgrenzung selbstlimitierender Kolitiden [45,46]. Insbesondere nach Antibiotikaeinnahme sollte auch auf *Clostridium difficile* getestet werden [47,48]. Da eine Ko-Infektion mit *C. difficile* mit einer erhöhten Mortalität einhergeht, wurde hier eine starke Empfehlung vergeben [49]. Eine Cytomegalievirus (CMV)-Colitis scheint beim M. Crohn seltener vorzukommen als bei der Colitis ulcerosa [50,51], stellt aber bei einem steroidrefraktären Verlauf eine wichtige Komplikation dar [52]. Zur Diagnostik gehört die immunhistochemische Aufarbeitung der Biopsie, der Antigennachweis im oder die PCR aus dem Blut [53].

Etablierung der Diagnose/Aktivitätsbeurteilung

Empfehlung 1-7

Bei Patienten mit klinischen Zeichen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung sollen eine hochauflösende transabdominelle Sonographie und eine Ileokoloskopie mit Stufenbiopsien erfolgen. (I, ↑↑, starker Konsens)

Bei etwa 10% der Patienten sind isoliert proximale Dünndarmanteile befallen, die mit der Ileokoloskopie nicht zu erreichen sind. Daher gehört zur Primärdiagnostik des M. Crohn eine erweiterte Dünndarmdiagnostik um das komplette Befallsmuster zu erfassen (siehe 1-8). Der abdominelle Ultraschall gehört zu den Basisuntersuchungen der Gastroenterologie. In der Initialdiagnostik ist er in erfahrener Hand als Screeninguntersuchung sehr gut geeignet, entzündete Dünn- und Dickdarmsegmente zu identifizieren [54,55]. Durch orale Kontrastmittelgabe (500–800 ml PEG) kann die Sensitivität verbessert und die

Untersucherabhängigkeit des Verfahrens reduziert werden [56]. Mithilfe von Farbdoppler und Kontrastmittel-verstärktem Ultraschall (CEUS) können Sensitivitäten und Spezifitäten für die Entzündung von >90% erreicht werden [57]. Auch Stenosen und Abszesse können diagnostiziert werden [58-60]. Zur spezifischen Diagnostik ist die Koloskopie mit Biopsieentnahme aus Dünn- und Dickdarm der Standard [61]. Die charakteristischen makroskopischen Veränderungen sind ein diskontinuierliches Befallsmuster, der Analbefall, tiefe longitudinale Ulzera und ein „kopfsteinpflasterartiges“ Bild. Die endoskopische Beurteilung des terminalen Ileums ist der radiologischen Bildgebung überlegen.

Empfehlung 1-8

Bei Verdacht auf M. Crohn soll die Lokalisation und Ausdehnung des M. Crohn mittels einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) und einer Dünndarmdiagnostik evaluiert werden. (KKP, starker Konsens)

Um das Befallsmuster komplett zu dokumentieren, gehört die ÖGD zu den diagnostischen Verfahren der Primärdiagnostik. In der Regel ist der Magenbefall verbunden mit Dünn- oder Dickdarmbefall [62,63]. Biopsien aus dem Magen können bei fokaler Gastritis zur Diagnose eines M. Crohn beitragen, falls zum Beispiel ein Kolonbefall nicht sicher zu klassifizieren ist. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen kann die Entnahme von Ösophagusbiopsien auch hilfreich sein [64-66].

Schlüsselempfehlung 1-9

Für die initiale Dünndarmdiagnostik sollte ein MRT des Dünndarms (Enterographie bzw. Enteroklyse) eingesetzt werden. (I, ↑, starker Konsens)

Die fraktionierte Magen-Darm-Passage sowie die Doppelkontrastuntersuchung des Dünndarms als Röntgen-Enteroklyse (Sellink) gehören zu den etablierten und weitverbreiteten Verfahren. Dennoch können durch neue Techniken wie der CT- und MR-Enterographie mit ausschließlich oraler Kontrastierung identische oder bessere Sensitivität und Spezifität mit zusätzlicher extraluminale Diagnostik erreicht werden [67-69]. Die Genauigkeit der MRT in der Diagnostik der Dünndarmbeteiligung bei Patienten mit M. Crohn konnte in drei Untersucher-verblindeten Kohortenstudien gezeigt werden. Albert et al. verglich die MR-Enteroklyse mit dem konventionellen Röntgen-Sellink und der Kapselendoskopie. Als Referenzstandard wurde die Einschätzung der behandelnden Ärzte nach einer zwölfmonatige Nachbeobachtung gewählt. Wegen dieser und anderer Schwächen, etwa wegen der verwendeten MRT-Ausstattung vor etwa zehn Jahren, besteht eine gewisse Gefahr des Bias. Die Arbeit bestimmte die Sensitivität des MRT mit 71% (95%-CI: 42–90%) deutlich besser als bei der Röntgen-Enteroklyse (40%) und die Spezifität mit 80% (44–96%) etwas niedriger als beim Röntgen-Sellink (100%), während die Kapselendoskopie durchweg bessere Werte erzielte (92%/100%) [70]. Die Untersuchung von Jensen et al. weist ebenfalls ein etwas erhöhtes Risiko für einen Bias auf, da z.B. kein adäquater Goldstandard genutzt wurde. Die Arbeit zeigte für die MR-Enterographie eine Sensitivität von 81% (58–95%) und eine Spezifität von 86% (74–94%). Sie schnitt damit etwas besser ab als die CT-Enterographie (76%/85%), aber schlechter als die Kapselendoskopie (100%/91%) [71]. In de Ridder et al. wurden die MR-Enterographie und die Sonographie mit der Ballonenteroskopie als Goldstandard verglichen. Das MRT erreichte dabei eine Sensitivität von 85% und eine

Spezifität von 50% (Sonographie: 67%/80%) [72]. Zusammengenommen ist die diagnostische Genauigkeit des MRT mit oraler Kontrastierung in dieser Situation vergleichbar mit anderen radiologischen Untersuchungsmethoden. Der MRT ist dabei wegen der fehlenden Strahlenexposition der Vorzug zu geben [73].

Schlüsselempfehlung 1-10

Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann zur Aktivitätsbeurteilung als primäres bildgebendes Verfahren die Sonographie eingesetzt werden, bei schlechter Beurteilbarkeit können je nach Primärlokalisierung Endoskopie und MRT hinzugezogen werden. (I, ↑, starker Konsens)

Zu dieser Frage existiert eine systematische Übersicht, die jedoch wegen erheblicher methodischer Mängel nicht genutzt werden kann [74]. Die Sensitivität und Spezifität der Sonographie im Vergleich zu einem Goldstandard, bestehend aus Klinik, Endoskopie, Röntgen und chirurgischer Inspektion wurde in einer nicht-konsekutiven Kohortenstudie mit 87% (95%-CI: 65–97%) und 100% (56–100%) angegeben [75]. Im Vergleich zur endoskopischen Aktivität als Goldstandard erreichte die Sonographie in einer zweiten Arbeit beschränkt auf die Bewertung der Wandschichtung eine Sensitivität von 90% (80–100%) und Spezifität von 100% (100–100%) und bezogen auf die Wanddicke eine Sensitivität von 90% (80–100%) sowie eine Spezifität von 94% (82–100%). Die Korrelation dieser beiden Parameter mit dem CDAI wurde als gut angegeben ($r=0,60$ bzw. $r=0,67$) [57]. Die transabdominelle Sonografie sollte daher im Krankheitsverlauf als Basisuntersuchung von erfahrenen Untersuchern initial durchgeführt werden.

Bei nicht eindeutigen Ergebnissen sollten dann weitere bildgebende Verfahren wie die MR- oder CT-Enterographie als Enterographie oder Enteroklyse ergänzend durchgeführt werden. Mittels Power-Doppler kann der Blutfluss auch in der Darmwand direkt dargestellt und quantifiziert werden. Unklar ist allerdings die Relevanz dieser Messungen für die Verlaufsbeurteilung [76].

Schlüsselempfehlung 1-11

Zur Diagnostik extramuraler Komplikationen wie Fisteln und Abszesse sollen die hochauflösende Sonographie oder MRT eingesetzt werden. (I, ↑↑, starker Konsens)
Die CT sollte aufgrund der Strahlenbelastung nur im Notfall oder bei Versagen der anderen Diagnostikverfahren eingesetzt werden. (II, ↓, starker Konsens)

Der transabdominelle Ultraschall stellt bei Verdacht auf extramurale Komplikationen eine leicht verfügbare und hoch sensitive Basisuntersuchung dar [59,60]. Die Genauigkeit der Sonographie zur Detektion von Abszessen und Fisteln im Vergleich zur Operation als Goldstandard wurde in vier Kohortenstudien untersucht [60,77-79]. Wegen der Wahl des Goldstandards könnten in diesen Untersuchungen falsch negative Patienten übersehen worden sein. Nur eine Studie schloss eine dreimonatige Nachbeobachtungsphase an, um interventionsbedürftige Befunde sicher auszuschließen [79]. Dafür wurde in dieser Studie kein konsistenter Goldstandard eingesetzt und es erfolgte keine Verblindung der Untersucher. Insgesamt ergab sich in diesen Studien für die Detektion von Abszessen eine Sensitivität von 81–100%. Die Spezifität wurde mit 92–100% durchweg als sehr hoch angegeben. Für den Nachweis von Fisteln ergaben sich Sensitivitäten von 67–87% und

Spezifitäten von 91–100%. Gerade in der Diagnostik von Fisteln ergaben die methodisch besseren Studien tendenziell eher schlechtere Werte [60,77].

Bei Nachweis von Abszessen kann in gleicher Sitzung eine sonographisch geführte Drainage durchgeführt werden. Bei erschwerten abdominellen Schallbedingungen sowie bei unklaren Befunden sollte eine MRT oder CT durchgeführt werden. MRT und CT weisen beim Nachweis extramuraler Komplikationen in bestimmten Darmregionen insbesondere im Bereich des kleinen Beckens eine etwas erhöhte Sensitivität auf [80]. Die CT ist eine schnell verfügbare Methode, die jedoch eine nicht unbeträchtliche Strahlenexposition verursacht und deshalb ein diagnostisches Reserveverfahren darstellen sollte. Patienten mit CED weisen u.a. aufgrund der häufig durchgeführten CT-Diagnostik eine erhöhte Strahlenexposition auf [81-83]. Wiederholte CT-Untersuchungen insbesondere bei Kindern und jungen Patienten erhöhen das Krebsrisiko bei diesen Patienten [84,85]. Auf der Grundlage dieser Überlegungen sollte daher jede Diagnostik, die mit einer erhöhten Strahlenbelastung einhergeht, falls möglich, vermieden werden. Die MRT des Abdomens hat bei fehlender ionisierender Strahlung etwa die gleiche Sensitivität zur Detektion von Abszessen und Fisteln. In den beiden methodisch besten Arbeiten zu dieser Fragestellung ergaben sich eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 100%, wenn auch die Konfidenzintervalle in diesen Studien mit 59 bzw. 30 Patienten sehr weit waren [86,87].

Empfehlung 1-12

Bei Patienten mit starkem Verdacht auf das Vorliegen eines M. Crohn mit isoliertem Dünndarmbefall trotz unauffälligem Ileokoloskopie- und ÖGD-Befund und trotz unauffälliger MRT-Untersuchung sollte eine Videokapselendoskopie durchgeführt werden. (II, ↑, starker Konsens)

Die Kapselendoskopie ist hochsensitiv in der Detektion von Dünndarmläsionen. In Vergleichsstudien ist sie der konventionellen Dünndarmdiagnostik mittels Magnetresonanztomografie [70,88], dem CT-Enteroklysma [89] und dem Barium-Doppelkontrast-Enteroklysma [90,91] überlegen. Dies wird bestätigt durch eine Metaanalyse, die die Kapselendoskopie mit den genannten Verfahren und der Ileokoloskopie in der Dünndarmdiagnostik des nicht stenosierenden M. Crohn vergleicht [92]. Der Informationsgewinn im Sinne zusätzlich detektierter Läsionen betrug 40% gegenüber dem Barium-Doppelkontrast, 15% gegenüber der Ileokoloskopie, 39% gegenüber dem CT-Enteroklysma, bietet allerdings keinen signifikanten Vorteil gegenüber der Magnetresonanztomografie [89]. In die Studien der Metaanalyse wurden allerdings nur Patienten eingeschlossen, bei denen zuvor durch die genannten Verfahren Strikturen oder Stenosen ausgeschlossen worden waren, um eine Kapselretention zu vermeiden. Dies limitiert den Einsatz der Kapselendoskopie bei der Dünndarmdiagnostik des M. Crohn, sodass sich ein klinisch relevanter Nutzen nur für die im Statement definierte Patientengruppe ergibt.

In einer jüngeren Studie konnte die Diagnose eines mutmaßlichen M. Crohn mit Dünndarmbefall im Verlauf bei 82,6% derjenigen Patienten bestätigt werden, die eine stärkere entzündliche Aktivität in der Kapselendoskopie aufwiesen, allerdings nur bei 12,1% derjenigen mit einer geringen entzündlichen Aktivität [93]. Die Diagnose eines M. Crohn

sollte daher nicht allein auf der Diagnostik eines Videokapselbefundes gestellt werden. Die Internationale Konferenz zur Anwendung der Kapsel-Endoskopie empfiehlt, dass Patienten mit vermutetem M. Crohn nur dann eine Videokapsel-Untersuchung erhalten sollten, wenn sie typische Symptome wie chronische Diarrhoe, chronische abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust oder Wachstumshemmung plus extraintestinale Manifestationen, entzündliche Marker oder eine andere abnormale Bildgebung des Dünndarms aufweisen [94]. In einer retrospektiven Studie, die 56 Patienten mit Verdacht auf M. Crohn einschloss, konnte die Videokapselendoskopie bei 17,8% der Patienten, die keine der oben genannten Kriterien aufwiesen, bei 57,9% der Patienten, die zwei der genannten Kriterien aufwiesen und bei 77,8%, wenn drei oder mehr Kriterien erfüllt waren für einen M. Crohn typische Läsionen aufweisen [93].

Das Risiko einer Kapselretention bei Patienten mit vermutetem M. Crohn ohne das Vorliegen von Symptomen einer Obstruktion und ohne die Vorgeschichte einer Stenose oder Dünndarmresektion ist gering und vergleichbar mit der Retention bei Patienten mit gastrointestinaler Blutung [95-98]. In der Studie von Cheifetz et. al. [96] wurde eine Kapselretentionsrate von 13% bei Patienten mit bekanntem M. Crohn, aber lediglich eine Rate von 1,6% bei Patienten mit vermutetem M. Crohn beschrieben. Bei vermutetem M. Crohn ist daher die routinemäßige Durchführung einer bildgebenden Dünndarmuntersuchung oder die vorherige Anwendung einer Patency-Kapsel nicht in jedem Fall notwendig.

Empfehlung 1-13

Eine Enteroskopie kann in klinischen Situationen durchgeführt werden, in denen eine histologische Diagnosesicherung bei Verdacht auf isolierten Dünndarmbefall eines M. Crohn erforderlich ist oder in welcher die Dilatation einer Dünndarmstenose notwendig erscheint. (IV, ↑, starker Konsens)

Bis zu 30% der Patienten mit M. Crohn haben einen isolierten Befall des Dünndarms [99,100]. Zur optimalen Therapie ist häufig eine endoskopische bzw. histologische Sicherung der Diagnose notwendig. Dies soll auch zur Unterscheidung mit einem seltenen, aber oft erst sehr spät diagnostizierten Dünndarmkarzinom oder anderen Malignomen geschehen. Mit Hilfe der Ballon-assistierten Enteroskopie kann je nach Studie eine diagnostische Ausbeute bzgl. der Detektion von M. Crohn-Läsionen zwischen 22%-70% erzielt werden [72,101-103]. Die Ausbeute ist höher, wenn die Indikation zur Untersuchung auf einem anderen bereits durchgeführten Untersuchungsverfahren basiert (77,8 vs. 60%) [103]. Durch geeignete Voruntersuchungen kann auch die geeignete Route der Ballon-assistierten Enteroskopie festgelegt werden. Aufgrund der Invasivität der Untersuchung sollte diese nur durchgeführt werden, wenn sich daraus eine therapeutische Konsequenz ergibt. Die bisherigen Studien konnten jedoch die relative Sicherheit der Enteroskopie bei CED-Patienten belegen [72,104]. Der Vorteil der Ballon-assistierten Enteroskopie im Vergleich zur Videokapsel-Endoskopie besteht u.a. in der besseren Evaluation atypischer Dünndarmläsionen mit der Möglichkeit der Biopsieentnahme und histopathologischer Evaluation sowie in der Möglichkeit therapeutischer Interventionen. Kleine Fallserien haben die Sicherheit und Effektivität einer Dilatationsbehandlung von Strikturen bzw. Stenosen belegt [105,106].

Verlaufsbeurteilung

Empfehlung 1-14

In Ergänzung zum klinischen Bild können zur Verlaufsbeurteilung und bei Verdacht auf ein Rezidiv eine CRP-Bestimmung oder eine Bestimmung der fäkalen Entzündungsmarker (z.B. Calprotectin, Lactoferrin) herangezogen werden. (II, ↑, starker Konsens)

Das Serum-CRP korreliert in den meisten Fällen mit der Krankheitsaktivität, gemessen in klinischen Aktivitätsindizes für den M. Crohn [31-34,92]. Weder CRP noch BSG sind spezifisch für den M. Crohn und tragen daher nicht zur Differenzialdiagnose bei. Insbesondere bei der Erstdiagnostik sind zur Abgrenzung und zur Diagnostik von selbstlimitierenden infektiösen Colitiden Stuhlkulturen hilfreich [34]. Die Bestimmung des CRP kann hilfreich sein für Therapieentscheidungen bei M. Crohn und in der Verlaufsbeurteilung, z. B. zur Risikoabschätzung eines Rezidivs [35]. Als Problem muss genannt werden, dass es eine relevante Zahl von M. Crohn-Patienten gibt, die trotz Entzündungsaktivität kein CRP entwickeln. Dies spiegelt sich im niedrigen negativen prädiktiven Wert wider [36]. Calprotectin ist ein zytosolisches Neutrophilenprotein mit antimikrobiellen Eigenschaften, das im Falle einer intestinalen Entzündung im Stuhl ausgeschieden wird [40]. Es korreliert mit der endoskopischen Aktivität [107] und mit der Entzündungsaktivität in der Leukozytenszintigrafie bei M. Crohn [108]. Eine Differenzierung verschiedener Ursachen einer intestinalen Entzündung, insbesondere zwischen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und infektiösen Diarrhöen ist nicht möglich. Die Calprotectin-Konzentrationen korreliert mit dem klinischen und endoskopischen Entzündungsgrad eines M. Crohn [36]. Fäkale Marker sind naturgemäß nicht in der Lage, zwischen verschiedenen Ursachen einer intestinalen Entzündung zu unterscheiden. Aus diesem Grund ist der diagnostische Nutzen in der Primärdiagnostik des M. Crohn limitiert. Allerdings können fäkale Marker zur Abgrenzung funktioneller Beschwerden und insbesondere in der pädiatrischen Diagnostik hilfreich sein [109-111]. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass sowohl pädiatrische als auch erwachsene Patienten mit M. Crohn signifikant höhere fäkale Calprotectinwerte aufweisen als die Normalbevölkerung und als Patienten mit Reizdarmsyndrom [42]. Die Marker können daher sehr gut als Differenzierungsmarker zum Reizdarmsyndrom bzw. zur postentzündlichen Reizdarmsymptomatik eingesetzt werden [42].

Darüber hinaus konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass u. a. Calprotectin als Marker für die Früherkennung von Rezidiven bei M. Crohn herangezogen werden kann, da endoskopische Rezidive mit hoher Sensitivität und Spezifität vor Auftreten einer klinischer Symptomatik erkannt werden [112-114]. Im Gegensatz zum CRP hat der Stuhl-Calprotectinwert einen guten negativ prädiktiven Wert [36].

Empfehlung 1-15

Bei schwerem akuten Schub und/oder therapierefraktärem Verlauf soll eine Untersuchung auf *C. difficile* und Cytomegalievirus erfolgen. (II, ↑↑, starker Konsens)

Eine Wiederholung der Stuhldiagnostik auf pathogene Keime ist nicht bei jedem Schub notwendig [115,116]. In Analogie zur schweren Colitis ulcerosa sollte allerdings bei schweren oder refraktären Verläufen eine Diagnostik auf *C. difficile* und CMV-(Re-)Infektionen

erfolgen, insbesondere falls anamnestisch dem Schub eine Einnahme von Antibiotika vorausgegangen ist [47,48]. Ein negativer Stuhltest auf *C.-difficile*-Toxine reicht nicht aus, um eine pseudomembranöse Colitis auszuschließen. Bei CED-Patienten scheinen niedrigere Toxinmengen auszureichen, um eine pseudomembranöse Colitis auszulösen. Wiederholte Stuhluntersuchungen zum Toxinnachweis oder die Durchführung einer *C.-difficile*-Kultur mit anschließendem Toxinnachweis werden deshalb empfohlen. In diesen Fällen kann auch eine Sigmoidoskopie weitere Informationen bringen, insbesondere bei refraktären Patienten mit negativen Stuhlkulturen [117].

Grundsätzlich kann eine CMV-Infektion ein refraktäres bzw. schweres Rezidiv auslösen, wenngleich die klinische Relevanz des Nachweises unsicher ist. Die Reaktivierung einer latenten CMV-Infektion tritt insbesondere – jedoch nicht ausschließlich – bei immunsupprimierten Patienten auf [51]. Die optimale Methode zur Detektion einer klinisch relevanten CMV-Infektion bei Patienten mit CED ist bisher nicht etabliert. Der gelegentliche Nachweis intranukleärer Einschlusskörper im Rahmen einer histopathologischen Untersuchung zeigt nicht notwendigerweise eine klinisch signifikante CMV-Infektion an. Erst multiple intranukleäre Einschlusskörperchen sind als beweisend anzusehen [53].

Schlüsselempfehlung 1-16

Zum Therapiemonitoring und bei klinischem Rezidiv sollte bei bekanntem Dün- und/oder Dickdarmbefall eine hochauflösende transabdominelle Sonographie erfolgen. (II, ↑, starker Konsens)

Bei unklarem Befund oder bei Verdacht auf Komplikationen kann eine ergänzende Diagnostik mit anderen bildgebenden Verfahren wie MRT und/oder eine Endoskopie durchgeführt werden. (II, ↑, starker Konsens)

Der hochauflösende Ultraschall kann als nicht-invasives Verfahren die meisten Teile des Dün- und Dickdarms mit hoher Sensitivität und Spezifität beurteilen. Die Ileozoealregion sowie das Kolon lassen sich bei den meisten Patienten in der Regel gut darstellen. Die Sensitivität bzgl. der Beurteilung der Krankheitsaktivität beträgt 84–90%, die Spezifität 94–100% (s. Kommentar zu Schlüsselempfehlung 1-11) [57,75]. Schwieriger gestaltet sich in der Darstellung häufig das Rektum sowie die Beurteilung von Anteilen des proximalen Ileums und des Jejunums aufgrund von Überlagerungsartefakten bzw. einer Lokalisation im kleinen Becken [55,118,119]. In verschiedenen Studien konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Krankheitsaktivität im Ultraschall (gemessen an der Darmwanddicke) und dem endoskopischen, histologischen bzw. CT/MRT-Befund gefunden werden [54,57,74,79,120-125]. Der kontrastmittelverstärkte Ultraschall (CEUS) kann die Beurteilung der Entzündungsaktivität möglicherweise weiter verbessern [57,122]. Der Stellenwert der CEUS in der Verlaufskontrolle ist jedoch noch nicht abschließend evaluiert.

Da es aufgrund von sonographisch nicht einsehbaren Darmabschnitten oder fehlender Expertise nicht immer gelingt, die Krankheitsaktivität im Verlauf sonographisch zu beurteilen, sollte bei unklaren oder klinisch nicht konklusiven Befunden auf andere bildgebende Verfahren oder auf endoskopische Untersuchungen zurückgegriffen werden.

Schlüsselempfehlung 1-17

Bei Patienten in Remission kann eine endoskopische Evaluation zur Beurteilung der Mukosa mit dem Ziel einer therapeutischen Deeskalation durchgeführt werden. (II, ↑, Konsens)

In den letzten Jahren konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass die endoskopische Abheilung der Mukosa bei Patienten mit M. Crohn mit einem benignen Krankheitsverlauf assoziiert ist [126,127]. Nicht alle Medikamente sind in der Lage eine Abheilung der Mukosa zu erzielen [128,129]. Zu den wirksamen Medikamenten gehören insbesondere Immunsuppressiva und anti-TNF- α -Antikörper [130-133], wobei mit der Kombinationstherapie noch bessere Abheilungsraten erzielt werden als mit der jeweiligen Monotherapie [134]. Es konnte gezeigt werden, dass die Mukosaheilung mit einer längeren steroidfreien Remission verbunden ist, einer geringeren Zahl an Hospitalisierungen, einer geringeren Rate an postoperativen Rezidiven sowie einem längeren Intervall bis zum nächsten Rezidiv [126,135,136]. Bisher gibt es keine interventionelle Studie, die untersucht hat, ob eine Änderung der Medikation mit dem Ziel einer mukosalen Heilung tatsächlich zu einem besseren Outcome führt.

Im Gegensatz dazu wiesen Patienten in klinischer Remission aber ohne Mukosaabheilung in der STORI-Studie nach dem Absetzen einer Therapie mit anti-TNF- α -Antikörpern eine höhere Rezidivrate auf als Patienten mit endoskopisch abgeheilter Mukosa [137]. Vor jeder therapeutischen Deeskalation kann daher eine endoskopische Evaluation sinnvoll sein, um das Risiko einer Reduktion bzw. eines Absetzens der Immunsuppressiva abschätzen zu können.

Umstritten ist derzeit auch noch, wie die Mukosaheilung exakt definiert ist. Die gegenwärtigen Studiendaten reichen für eine generelle Empfehlung nicht aus, um asymptomatischen Patienten, die endoskopisch eine Entzündung aufweisen, generell eine Eskalation der medikamentösen Therapie zu empfehlen.

Pädiatrie**Empfehlung 1-18**

Die initiale Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen mit Verdacht auf eine chronisch entzündliche Darmerkrankung soll eine Ileokoloskopie mit Entnahme von Stufenbiopsien beinhalten. Im gleichen Untersuchungsgang soll eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie mit Entnahme von Stufenbiopsien auch des Ösophagus erfolgen. (KKP, Konsens)

Die IBD Working Group der Europäischen Fachgesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (ESPGHAN) hat sich mit den sog. „Porto“-Kriterien auf einen Konsensus des diagnostischen Ablaufs bei CED im Kindes- und Jugendalter geeinigt [30]. Jedes Kind mit Verdacht auf CED soll eine komplette endoskopische Evaluation des oberen und des unteren Gastrointestinaltrakts mit Intubation des terminalen Ileums und Histologie aus allen Abschnitten bekommen, zusätzlich sollte der Dünndarm radiologisch dargestellt werden. Neuerdings wird die Röntgen-Kontrastdarstellung zunehmend abgelöst durch das MR-Enteroklysma [138]. 9-10% der Kinder mit CED werden so der Diagnose nicht-klassifizierbare Colitis zugeordnet [139]. Eine erste prospektive Untersuchung aus Finnland [140] fand sowohl bei M. Crohn als auch bei

Colitis ulcerosa makroskopisch und histologisch Veränderungen im oberen Gastrointestinaltrakt, Granulome jedoch nur bei M. Crohn (1x Ösophagus, 8x Magen, 3x Duodenum). Tobin et al. [141] beschrieben ebenso wie Abdullah et al. [142] histologische Veränderungen im oberen Gastrointestinaltrakt bei Kindern mit M. Crohn und Colitis ulcerosa. Tobin fand Granulome bei 40% der M. Crohn-Patienten nur im oberen Gastrointestinaltrakt, Abdullah fand diese bei 28%. Eine andere Studie stellte prospektiv bei 54 initial ileokoloskopierten Kindern in 23 Fällen die Diagnose eines M. Crohn, in 18 Fällen eine Colitis ulcerosa und in 13 Fällen eine Colitis indeterminata. Erst eine zusätzliche ÖGD sicherte bei 11 weiteren Kindern die Diagnose eines M. Crohn, die sonst bei 20% der Patienten verpasst worden wäre [143]. Wichtig ist ferner eine weitere Erkenntnis aus dieser Untersuchung: 26% der Patienten mit endoskopisch/histologisch auffälligen Befunden im oberen Gastrointestinaltrakt hatten keinerlei hinweisende Symptome und umgekehrt fanden sich bei 33% der Kinder mit Symptomen keine Veränderungen im oberen Gastrointestinaltrakt.

Lemberg et al. [144] konnten bei 13 von 39 Patienten (34%) mit sonst unspezifischer Pancolitis die Diagnose M. Crohn sichern, wenn eine obere Endoskopie und Histologie erfolgte.

In einer retrospektiven Analyse von 156 Kindern mit CED hinsichtlich Prädiktoren für einen späteren Einsatz von Azathioprin erwies sich unter anderem ein endoskopischer Ösophagusbefall als signifikant assoziiert mit einem späteren Azathioprinbedarf [64]. Aus dem europäischen pädiatrischen CED-Register EUOKIDS wurde hinsichtlich des diagnostischen Ablaufs bei Verdacht auf CED kürzlich eine Studie über 2087 Kindern und Jugendlichen mit CED publiziert [138]. Die diagnostische Trefferquote hinsichtlich M. Crohn in der ÖGD mit Histologie lag bei 7,5%; bei 1 von 13 Kindern mit M. Crohn trug das Ergebnis der ÖGD wesentlich zur Diagnose M. Crohn bei.

Es gibt keine empirischen Daten, die den Vorteil der Durchführung einer ÖGD und Koloskopie in einer Sitzung belegen. Die Pädiater der Leitliniengruppe sahen dies jedoch als besonders wichtig an, um eine Traumatisierung der jungen Patienten zu vermeiden, so dass hier eine starke Empfehlung im Sinne eines Klinischen Konsensuspunktes vergeben wurde.

Empfehlung 1-19

Fäkale Neutrophilenmarker wie Calprotectin oder Lactoferrin können zur Entscheidung für oder gegen den Einsatz einer invasiven Diagnostik hinzugezogen werden (II, ↑, Konsens).

Fäkales Calprotectin (FC) oder Lactoferrin sind auch in der Pädiatrie validierte sensitive und spezifische Marker für eine Inflammation im Gastrointestinaltrakt [109,145-147] nicht nur im Colon, sondern auch im Dünndarm [44]. Sie ergänzen Routinelabormethoden in der Diagnostik pädiatrischer CED-Fälle [111]. Die Bestimmung von FC hat sich in Kombination mit der Abdominalsonographie als sehr hilfreich für die weiterführende invasive Diagnostik bei Kindern mit Verdacht auf CED erwiesen [148]. Ferner ist das FC eine zusätzliche Hilfe, funktionelle Bauchschmerzen von solchen bei CED zu differenzieren (Metaanalyse von Rheenen [43]). In einer jüngst publizierten Studie aus Tertiärzentren für pädiatrische Gastroenterologie bei 190 Kindern und Jugendlichen, die unter Verdacht auf CED endoskopisch untersucht wurden, erwies sich das FC sogar als überlegen im Vergleich zu den

üblichen Laborroutineparametern wie CRP oder Leukozytenzahl [149]. Im Gegensatz dazu ist das FC im Primärarztssystem der Niedergelassenen vor allem von Nutzen, bei Normalwerten die Diagnose einer CED auszuschließen bzw. sehr unwahrscheinlich zu machen [150].

Erhöhte FC-Werte finden sich auch bei gastrointestinalen Infektionen (höhere bei bakterieller, weniger hohe bei viraler Gastroenteritis) [151], Zöliakie, Nahrungsmittelallergie und Immundefizienz [43].

Postoperative Diagnostik

Empfehlung 1-20

Innerhalb des ersten Jahres nach intestinaler Resektion sollte eine Ileokoloskopie erfolgen, falls sich aus dem endoskopischen Befund therapeutische Konsequenzen ergeben würden (III, ↑, Konsens).

Das postoperative Rezidiv stellt eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Die höchste Sensitivität und der Goldstandard zur Beurteilung eines postoperativen Rezidivs stellt nach wie vor die endoskopische Untersuchung dar, welche eine direkte Beurteilung der Anastomose und prospektiv eine Abschätzung des postoperativen klinischen Verlaufs ermöglicht [152]. Zur Abschätzung des Rezidivrisikos sollte hierbei eine genaue Beschreibung des endoskopischen Befundes erfolgen, am besten anhand des Rutgeerts-Score [152]. Der Rutgeerts-Score wurde auch zur Beurteilung der Effektivität verschiedener Therapeutika eingesetzt [153-155].

Empfehlung 1-21

Der hochauflösende transabdominelle Ultraschall und das MRT des Dünndarms können ebenfalls zur Diagnostik des postoperativen Rezidivs herangezogen werden (III, ↑, starker Konsens).

Verschiedene andere bildgebende Verfahren stehen mit unterschiedlichen in der Literatur beschriebenen Sensitivitäten zur Verfügung, mit denen im Unterschied zur Endoskopie eher die transmurale Entzündungsaktivität evaluiert werden kann. Ob die transmuralen Entzündungszeichen sich parallel zu der mukosalen Entzündung entwickeln und darstellen, ist bisher nicht ausreichend untersucht. Zu den bildgebenden Verfahren, die neben der Endoskopie zur Diagnostik des postoperativen Rezidivs eingesetzt werden können, zählen der hochauflösende Ultraschall [56,156-159] sowie der kontrastverstärkte Ultraschall (SICUS) [160,161], MRT [162,163] sowie CT [164] einschließlich der virtuelle Koloskopie [165]. Im transabdominellen Ultraschall konnte im postoperativen Follow-up eine Wandverdickung im Bereich der Anastomose als Indikator für ein Rezidiv evaluiert werden [156-159]. Der kontrastverstärkte Ultraschall (SICUS) weist eine gute Korrelation mit dem Rutgeerts Score auf ($r=0.67$, $p=0.0001$) mit einem Vorhersagewert von 87,5% bzgl. der Erkennung eines postoperativen Rezidivs [160]. SICUS scheint damit der konventionellen hochauflösenden Darmsonographie in der Erkennung des postoperativen Rezidivs nach Ileozökalresektion überlegen zu sein [161], findet aber zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch wenig Verbreitung. Die MR-Bildgebung kann ebenfalls zur Diagnostik postoperativer Rezidive eingesetzt werden. Analog zum endoskopischen Rutgeerts Score wurde ein MRT basierter Index für die Aktivität und den Schweregrad eines postoperativen Rezidivs etabliert. Dieser Score erreicht eine

hohe Korrelation mit dem endoskopischen Index und erlaubt eine Differenzierung in milde und schwere Läsionen [162] und kann das Risiko eines klinischen postoperativen Rezidivs vorhersagen [163]. Da die CT-Diagnostik z.T. widersprüchliche und häufig falsch negative Ergebnisse liefert und außerdem mit einer hohen Strahlenexposition verbunden ist, sollte diese Schnittbildgebung zur Evaluation eines Rezidivs eher nicht eingesetzt werden.

Perianaler Befall

Empfehlung 1-22

Bei perianalem Fistelleiden im Rahmen des M. Crohn soll zur Ausbreitungsdiagnostik ein MRT des Beckens erfolgen. (II, ↑↑, starker Konsens)

Der transrektale endoskopische Ultraschall (TRUS) kann in Zusammenschau mit der rektalen Untersuchung in der Hand des erfahrenen Untersuchers äquivalent zum MRT des Beckens eingesetzt werden (I, ↑, starker Konsens).

Beim perianal fistulierenden M. Crohn kommt der Diagnostik im Hinblick auf die Behandlungsstrategie eine Schlüsselrolle zu. An diagnostischen Verfahren stehen unter anderem die Untersuchung in Narkose, die Endosonographie sowie die MRT zur Verfügung [166-173]. All diese Methoden sollten durch eine Endoskopie des Ano-Rektums ergänzt werden, um die lokale Entzündungssituation abzuklären. Perianale Schmerzen deuten fast immer auf ein Abszessgeschehen hin. Liegt ein Abszess vor oder wird ein solcher vermutet, sollte kurzfristig eine Narkoseuntersuchung erfolgen, um den septischen Fokus zu lokalisieren und zu drainieren. Folgekomplikationen eines fortschreitenden Abszessgeschehens im Schließmuskelbereich können so vorgebeugt werden.

Beim fistulierenden M. Crohn hat die MRT-Untersuchung eine Treffergenauigkeit von 76 – 100% und kann wertvolle Zusatzinformationen liefern. Die Treffsicherheit der Endosonographie wird mit 56 – 100% angegeben. Sie kann durch Instillation von Wasserstoffperoxid verbessert werden [174-176]. In einer prospektiven Studie von Schwartz et al. [177], in der EUA, MRT und EUS mit einander verglichen wurden, konnten korrekte Vorhersagewerte von 91%, 87% und 91% ermittelt werden mit einem korrekten Vorhersagewert von 100%, wenn 2 der Testverfahren miteinander kombiniert wurden. Eine größere prospektive Studie, in welcher die präoperative digitale Untersuchung mit der Sonographie und MRT verglichen wurde, zeigte die Überlegenheit des MRT gegenüber der Sonographie in der Abszessdetektion, welche wiederum der klinischen Untersuchung überlegen war (jeweils 85%, 75% und 33% Sensitivität).

Zur Verlaufskontrolle haben sich sowohl die Endosonographie als auch das MRT etabliert. Bei der Anwendung der Endosonographie sind die technischen Grenzen der Methode aufgrund lokaler Problemsituationen wie Abszesse und Stenosen zu berücksichtigen [178-181]. Alternativ zur Endosonographie und zum MRT kann in vielen Fällen auch eine transperineale/perianale Sonografie angewendet werden [182-184].

Die Anwendung von MRT bzw. transrektalem EUS ist in der Zusammenschau der vorliegenden Daten von der jeweils lokal vorliegenden Expertise und Verfügbarkeit abhängig.

Zur Einteilung von perianalen Fisteln werden in der Literatur verschiedene Klassifikationen vorgeschlagen. Die Fisteln können entweder durch ihre Lage im Bereich des anorektalen Rings (z. B. kranial oder kaudal) oder anatomisch präziser in Bezug auf den äußeren Schließmuskel klassifiziert werden (Klassifikation nach Parks) [185]. Darüber hinaus existiert aus Gründen der Praktikabilität eine Einteilung in einfache und komplexe Fisteln [186]. Aus chirurgischer Sicht wird in der Literatur die Klassifikation nach Parks bevorzugt [187,188]. Der „perianal disease activity index“ (PDAI) wird mehr in Studien und weniger zur allgemeinen Beurteilung der perianalen Erkrankung eingesetzt [189].

Pathomorphologische Diagnostik

Empfehlung 1-23

Im Rahmen der histopathologischen Untersuchung sollen immer alle klinischen Daten zur Verfügung stehen (z.B. Alter, Dauer der Erkrankung, Symptome, endoskopischer Befund, Art und Dauer der Behandlung). (IV, ↑↑, starker Konsens)

Empfehlung 1-24

Aufgrund der diskontinuierlichen Entzündung sollen bei der Erstdiagnose immer Stufenbiopsien angefertigt werden. (II, ↑↑, starker Konsens)

Biopsien aus verschiedenen Lokalisationen sollten immer so zur histopathologischen Begutachtung in 4% neutral gepuffertem Formalin eingesandt werden, dass man die verschiedenen Regionen identifizieren kann. Dies kann in getrennten Untersuchungsgefäßen, sogenannten Multi-Kassetten oder auf Azetat-Streifen geschehen. Das Orientieren der Biopsien (luminale Seite nach oben) auf Filterpapier oder in Azetat-Streifen erlaubt durch die Orientierung eine bessere Beurteilung der Architektur. Die ideale Anzahl von Schnittstufen lässt sich aus der Literatur nicht ableiten. In verschiedenen Studien werden 2-6 Stufen verwendet [166,168,190]. Der diagnostische Nutzen steigt, je mehr untersucht/gestuft wird, um fokale Entzündungen zu detektieren und ggfs. Granulome nachzuweisen. Die Routine HE-Färbung wird als ausreichend angesehen. Zurzeit werden keine Spezialverfahren (Immunhistochemie, andere Techniken) für die Routine verwendet [191,192]. Der Nutzen multipler Biopsien aus verschiedenen Regionen des unteren GI-Traktes zur Diagnosesicherung eines M. Crohn ist in der Literatur belegt [168,170,193,194].

Empfehlung 1-25

Für eine möglichst zuverlässige Diagnose eines M. Crohn sollen mindestens je 2 Biopsien aus Ileum und 5 Segmenten des Kolons und entnommen werden. Das Rektum soll auch biopsiert werden. (II, ↑↑, starker Konsens)

Biopsien aus dem oberen Gastrointestinaltrakt (Duodenum, Antrum, Corpus, Ösophagus) können helfen, die Diagnose eines M. Crohn zu sichern. (IV, ↑, starker Konsens)

Die histologische Diagnose eines M. Crohn im Kolon basiert auf Kolonstufenbiopsien. Rektumbiopsien sind notwendig, um eine Rektumbeteiligung vor allem gegen eine Colitis ulcerosa abzugrenzen [166,171,172,190,193-195]. Ileumbiopsien haben einen besonders hohen diagnostischen Wert, um einen M. Crohn bestätigen können [196,197]. In Zweifelsfällen können Biopsien aus dem oberen GI-Trakt (Ösophagus, Corpus, Antrum, Duodenum) auch bei endoskopisch unauffälligem Befund helfen, weiteren Anhalt für einen

M. Crohn durch Nachweis von Granulomen (selten) oder einer fokalen periglandulären, Lymphozyten- und Plasmazell-reichen Entzündung zu finden. Neutrophile Granulozyten kommen ebenfalls vor, sollten jedoch gegen infektiöse Gastritiden abgegrenzt werden. Gerade infektiöse nicht-Helicobacter bedingte Gastritiden können im Einzelfall schwer abgrenzbar sein. Eine Helicobacter-Gastritis sollte vorher therapiert werden [198-202]. Kürzlich wurde bei Kindern mit M. Crohn eine erhöhte Häufigkeit von lymphozytären Ösophagitiden gefunden [65,66]. Darüber hinaus kann bei M. Crohn eine aberrante HLA-DR Expression im Ösophagus immunhistochemisch nachgewiesen werden. Aus diesen Gründen sind Ösophagusbiopsien immer sinnvoll.

Die pathologische Aufarbeitung erfolgt wie in der Colitis ulcerosa-Leitlinie empfohlen [11]:

CU-Empfehlung 3-6

Die histologische Aufarbeitung der Proben soll in Stufen- oder Serienschnitten erfolgen. (KKP, starker Konsens)

Empfehlung 1-26

Im Befund soll die Aktivität der Erkrankung beurteilt werden, weil die endoskopische und histologische Aktivität nicht immer korrelieren. (II, ↑↑, starker Konsens)

Die histopathologische Befundung ist zur Diagnose von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen notwendig. Diese Analyse und Befundung hilft, die verschiedenen Aktivitätsgrade zu bestimmen. Dies hat vor allem bei Colitis ulcerosa zur Entwicklung von Aktivitätsscores geführt [203]. Sowohl bei Colitis ulcerosa, als auch M. Crohn korrelieren endoskopische und histologische Aktivität nicht sicher.

Bei M. Crohn kann durch die diskontinuierliche und disproportionierte Entzündung eine histologische Aktivitätsbeurteilung nicht sichergestellt werden, vor allem, wenn nicht Stufenbiopsien aus dem gesamten unteren Gastrointestinaltrakt aus befallenen und unbefallenen Arealen vorliegen. Auf der anderen Seite ist die Aktivität der chronischen Entzündung beziehungsweise deren Therapie bei M. Crohn bislang noch nicht darauf untersucht worden, ob durch die suffiziente Entzündungsbehandlung [204-209] mit Normalisierung der Schleimhaut wirklich Karzinome bei M. Crohn verhindert werden [210]. Es gibt keinen allgemeinen Konsens unter Experten, ob eine histologische Graduierung der Aktivität, beispielsweise durch neutrophile Granulozyten [211] bei M. Crohn durchgeführt werden sollte. Auf der anderen Seite konnte durch eine multivariate Analyse gezeigt werden, dass ausgeprägte Lymphozyten (und eosinophile Granulozyten) Infiltrate in der Tunica propria, Kryptenatrophie und Fehlen von intraepithelialen Lymphozyten signifikant auf einen wenig aggressiven Krankheitsverlauf hinweisen [211].

Kolonbiopsien stellen einen sicheren Baustein auf dem Weg zur Diagnose chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen dar. Diagnostische Leitlinien sind ausgiebig publiziert [7,138,191,212,213]. Allerdings liegen nur wenige Studien vor, die eine sichere histologische Unterscheidung von M. Crohn und Colitis ulcerosa thematisch bearbeitet haben [214]. Nach den Ergebnissen eines Konsensus-Workshops sind ausgewiesene Experten unter den GI-Pathologen in der Lage einen M. Crohn in 64% der Fälle korrekt zu diagnostizieren und eine Colitis ulcerosa in 74% [195].

Bei Kindern kann die Diagnostik dadurch erschwert sein, dass in Erstmanifestationsphase eine stärkere Colitis und schwächer ausgeprägte Entzündung des terminalen Ileums vorliegt, die sich mit der Krankheitsdauer im Allgemeinen in das Gegenteil verschiebt [215].

Karzinom-Prophylaxe

Empfehlung 1-27

Die histopathologische Diagnostik von Neoplasien der Colitis Crohn soll analog zur Colitis ulcerosa erfolgen. (II, ↑↑, Konsens)

Im Folgenden sind die entsprechenden Empfehlungen aus der Colitis ulcerosa-Leitlinie wiedergegeben

CU-Empfehlung 8-6

Die Überwachungskoloskopien sollten [...] bei ausgedehnter Colitis [...] ab dem 8. Jahr und bei [bei einem Befund entsprechen einer] linksseitiger oder distaler CU ab dem 15. Jahr nach Erstmanifestation ein- bis zweijährlich erfolgen. (III, ↑, Konsens)

CU-Empfehlung 8-7

Wenn gleichzeitig eine PSC besteht, sollen die Überwachungskoloskopien unabhängig von der Krankheitsaktivität und Ausdehnung der Colitis [...] ab dem Zeitpunkt der PSC-Diagnosestellung jährlich erfolgen. (III, ↑↑, Konsens)

CU-Empfehlung 8-8

Nach subtotaler Kolektomie sollen in Analogie die gleichen endoskopischen Überwachungsstrategien wie bei einer Colitis [...] ohne Resektion erfolgen. (III, ↑↑, starker Konsens)

CU-Empfehlung 8-11

Biopsien sollen in der Remissionsphase gewonnen werden, da die histomorphologische Abgrenzung von entzündlichen gegenüber neoplastischen Veränderungen schwierig sein kann. (KKP, starker Konsens)

CU-Empfehlung 8-12

Gezielte Biopsien sollen aus allen endoskopisch suspekten Läsionen entnommen werden. (I, ↑↑, starker Konsens)

CU-Schlüsselempfehlung 8-13

Bei einer Überwachungskoloskopie bei Colitis [...] sollen sowohl ungezielte Biopsien (mindestens 4 alle 10 cm) als auch gezielte Biopsien aus allen auffälligen Arealen entnommen werden. (II, ↑↑, Konsens)

CU-Schlüsselempfehlung 8-14

Alternativ kann eine Chromoendoskopie mit gezielten Biopsien aus allen auffälligen Arealen erfolgen. (I, ↑, Konsens)

CU-Empfehlung 3-8

Die Diagnose von intraepithelialen Neoplasien/Dysplasien bei der Colitis [...] soll nach den seit 2010 gültigen Kriterien der WHO erfolgen; IEN/Dysplasien sollen histopathologisch graduiert werden (niedriger oder hoher Grad). (KKP, starker Konsens)

CU-Empfehlung 3-9

Bei histologischer Diagnose jeder IEN/Dysplasie soll stets eine externe Zweitbeurteilung eingeholt werden. (III, ↑↑, starker Konsens)

CU-Schlüsselempfehlung 3-10

Im Falle einer erhabenen Läsion mit IEN/Dysplasie soll eine Unterscheidung zwischen einer CED-assoziierten sogenannten DALM-Läsion (Dysplasie-assoziierte Läsion oder Masse) oder einem sporadischen Adenom beziehungsweise einer adenomartigen IEN/Dysplasie (ALM, „adenoma-like mass“) jeweils mit Angabe des IEN- bzw. Dysplasiegrads (LGIEN oder HGIEN) erfolgen, da diese Aussage von therapeutischer Bedeutung ist. Diese Unterscheidung soll unter Berücksichtigung des makroskopischen bzw. endoskopischen Befunds erfolgen. (III, ↑↑, Konsens)

CU-Empfehlung 8-17

Bei Vorliegen einer fraglichen IEN/Dysplasie soll eine endoskopische Kontrolle ggf. nach Intensivierung der antiinflammatorischen Therapie innerhalb von 3 Monaten durchgeführt werden. (II, ↑↑, starker Konsens)

CU-Schlüsselempfehlung 8-18

Bei dem Nachweis einer eindeutigen, durch einen externen Pathologen bestätigten Colitis-assoziierten hochgradigen IEN/Dysplasie (III) oder eines Adenokarzinoms (II) soll eine Proktokolektomie erfolgen. (↑↑, Konsens)

CU-Empfehlung 8-19

Bei dem Nachweis einer eindeutigen, durch einen externen Referenzpathologen bestätigten, niedrig gradigen IEN/Dysplasie in flacher Mukosa soll dem Patienten nach Aufklärung über das Malignitätsrisiko entweder eine Proktokolektomie (relative Operationsindikation) oder eine endoskopisch-bioptisch Kontrolle innerhalb von 3 Monaten mit anschließend engmaschiger Überwachung angeboten werden. (II, ↑↑, Konsens)

CU-Empfehlung 8-20

Scharf begrenzte, erhabene Läsionen mit intraepithelialen Neoplasien, die vom Pathologen als „adenoma-like mass“ (ALM) klassifiziert sind, sollen möglichst endoskopisch oder sonst operativ komplett reseziert werden, sofern sich in gezielt aus der Umgebung entnommenen Biopsien und im Restkolon keine IEN zeigen. (II, ↑↑, starker Konsens)

Patienten mit M. Crohn haben ein erhöhtes Risiko für kolorektale, aber auch für Dünndarm-Adenokarzinome [216-220]. Als Risikofaktoren gelten früher Krankheitsbeginn, lange Krankheitsdauer und Totalbefall des Kolon, wie auch bei Colitis ulcerosa [221,222]. Bezüglich des Risikos eines Dünndarmkarzinoms bleibt festzuhalten, dass das krankheitsspezifische Risiko zwar erhöht ist, aber aufgrund der Seltenheit keine Überwachung des Dünndarms bezüglich der Entwicklung eines Karzinoms empfohlen werden kann. Im Dünndarm sind zumeist Jejunum und Ileum befallen [223,224].

Bei M. Crohn gibt es im Gegensatz zu Colitis ulcerosa keine dezidierte Empfehlung wie viele Biopsien wo zu entnehmen sind, um der Karzinomentstehung vorzubeugen, bzw. Neoplasien im Allgemeinen zu detektieren. Die momentane Empfehlung ist Biopsien in 10 cm Intervallen zu entnehmen. Rubin et al. konnten bei Colitis ulcerosa berechnen, dass 56 nicht gezielte Jumbobiopsien eine 95% diagnostische Sicherheit bzgl. der Detektion von Neoplasien

zulassen. Mit 33 Biopsien lag die Sicherheit bei 90% [225]. Derartige Studien sind bislang in der Literatur nicht für den M. Crohn beschrieben. Dies mag durchaus an dem anderen Entzündungsmuster des M. Crohn mit diskontinuierlichen und disproportionierten Entzündungsinfiltraten liegen. Als Folge ergibt sich, dass die Überwachungsstrategien für Colitis ulcerosa nicht sicher auf den M. Crohn übertragen werden können [226]. Bis auf Weiteres erscheint es jedoch sinnvoll, die Empfehlungen bei der Colitis ulcerosa auf Patienten mit M. Crohn anzuwenden. Dies deckt sich auch mit den neueren Empfehlungen anderer Organisationen, insbesondere des Britischen National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) und der British Society of Gastroenterology sowie der American Gastroenterology Association [227-229].

Die Dysplasie/intraepitheliale Neoplasie ist als eine zweifelsfreie Neoplasie definiert, die keine Invasion zeigt [230]. Für die Diagnostik kann die nicht invasive Neoplasie folgendermaßen unterteilt werden: negativ, unklarer Befund (indefinite) und positiv (geringgradig, hochgradig) [231]. Die Kriterien der Neoplasiediagnostik beinhalten, strukturelle und zytologische Veränderungen. Unter strukturellen Veränderungen versteht man insbesondere eng beieinander liegende Drüsenschläuche, Verdickung der Mukosa, Verlängerung der Krypten, Störung der Kryptenarchitektur und Varianzen im Drüsendurchmesser. An zytologischen Kriterien werden in der Literatur das Vorhandensein von hoch prismatischen Zellen mit mucinöser Differenzierung, hyperchromatische, elongierte Zellkerne mit unscharfen Zellgrenzen, prominenten Nukleolen und Mitosen in der oberen Hälfte der Mukosa beschrieben [231].

Die Differentialdiagnose zwischen sporadischen und Colitis assoziierten Neoplasien kann im Einzelfall schwierig sein, und kann nur in Gesamtkennntnis des endoskopischen und histologischen Befundes gestellt werden. Die Kriterien der Unterscheidung sind schon länger bekannt [232].

Zusätzliche Verfahren, wie Flow- oder DNA-Zytometrie und immunhistochemische Verfahren (wie z.B. p53 und Ki67) können im Einzelfall zur Unterstützung der Diagnose einer Neoplasie helfen. Anzumerken bleibt jedoch, dass diese Zusatzuntersuchungen Ergebnisse liefern können, die möglicherweise morphologisch nicht oder noch nicht zu detektieren sind. Welche klinischen Konsequenzen dann gezogen werden sollten (z.B. Chirurgie vs. intensivierter Überwachung) ist noch unklar. Zurzeit ist der HE-Routine-Schnitt immer noch als Goldstandard anzusehen [233,234].

2. Allgemeine Hinweise zur immunsuppressiven Therapie

Empfehlung 2-1

Eine langfristige systemische Steroidtherapie soll vermieden werden. (I, ↓↓, starker Konsens)

Daher sollte die Einleitung einer immunsuppressiven Therapie insbesondere bei Patienten mit Prädiktoren für einen ungünstigen Verlauf frühzeitig in Betracht gezogen werden. (IV, ↑, starker Konsens)

Die Steroidtherapie soll keine Dauertherapie darstellen, da die Nebenwirkungen nicht zu tolerieren sind und Glukokortikoide für die Remissionserhaltung ineffektiv sind [235-237].

Das gilt auch für das lokal wirksame Budesonid, auch wenn es mit etwas weniger steroid-induzierten Nebenwirkungen assoziiert ist [238] oder zumindest weniger ausgeprägte Nebenwirkungen hat [239]. In der Phase der Remissionsinduktion, wenn hohe Steroiddosen zum Einsatz kommen, stehen kosmetische Nebenwirkungen (Akne, Ödeme, Mondgesicht, Striae), Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen, Dyspepsie und Glukoseintoleranz im Vordergrund. Bei längerer Einnahme (meist mehr als 12 Wochen) können es jedoch auch weniger sein) kommen der Katarakt, Osteoporose, Osteonekrose des Femurkopfes, Myopathie und ein erhöhtes Infektionsrisiko hinzu. Budesonid verursacht weniger Verlust der Knochendichte als Prednisolon (-1.04% versus -3,84% über zwei Jahre in einer randomisierten Studie mit 272 Patienten, $p=0,0084$) [240]. In einer Studie an 159 Patienten mit CED (88 mit M. Crohn), die unter Steroidtherapie operiert wurden, konnte ein erhöhtes Sepsisrisiko festgestellt werden (OR 3,7; 95%-CI 1,2-11,0). Bei Patienten unter einer Thiopurintherapie wurde dieses erhöhte Risiko nicht beobachtet (OR 1,7; 95%-CI 0,7-9,6) [241]. Zusätzlich zeigen die Daten aus mehreren Beobachtungskohorten auf, dass Steroide in Kombination mit anderen immunsuppressiven Medikamenten das Risiko schwerer Infektionen erhöhen [242-245]. Werden Steroide ausgeschlichen kann eine Nebenniereninsuffizienz (bei schnellem Absetzen), ein Pseudorheumatismus (Myalgien, Krankheitsgefühl, Arthralgien) oder auch eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks beobachtet werden. Bei frühzeitiger Einleitung einer zusätzlichen immunsuppressiven Therapie kann das Ausschleichen der Steroidtherapie vereinfacht und beschleunigt werden. Entscheidend ist, dass Patienten mit einem hohen Risiko, einen komplizierten Verlauf zu entwickeln, rechtzeitig identifiziert werden und somit frühzeitig eine zusätzliche immunsuppressive Therapie eingeleitet wird. Ein bereits früh identifizierter Risikofaktor ist Rauchen, dies trifft insbesondere für den postoperativen Verlauf bei Frauen zu [246]. Eine weitere frühe Arbeit konnte in einer Populations-basierten Studie bei dem Vorliegen einer ausgedehnten Dünndarmbeteiligung eine 3- bis 7-fach erhöhte Mortalität nachweisen [247]. Keine der beiden Studien war jedoch primär dafür angelegt den Krankheitsverlauf mit dem ursprünglichen Krankheitsphänotyp zu korrelieren [248]. In einer retrospektiven französischen Arbeit, die 1188 Patienten einschloss, konnten Faktoren identifiziert werden, die mit einem komplizierten Verlauf assoziiert waren [249]. Der komplizierte Verlauf wurde definiert bei Patienten die mehr als zwei Steroidstöße benötigten, bei denen ein Krankenhausaufenthalt oder Immunsuppressiva erforderlich waren oder die innerhalb von 5 Jahren operiert werden mussten. Faktoren, die bei Diagnose mit einem komplizierten Verlauf assoziiert waren, sind ein junges Alter (<40 Jahre), Notwendigkeit von Steroiden bei Erstdiagnose und Vorhandensein einer perianaler Erkrankung. Die Autoren validierten diese Arbeit durch eine prospektive Beobachtung von 302 Patienten ab 1998. Bestanden zwei der genannten Faktoren bei Erstdiagnose, entwickelten 84% (91% in der retrospektiven Kohorte) innerhalb von 5 Jahren einen komplizierten Verlauf. Bei Vorhandensein der drei Faktoren entwickelten 91% (93% in der retrospektiven Kohorte) einen komplizierten Verlauf. In einer unabhängigen Kohorte, wurde der komplizierte Krankheitsverlauf als eine komplexe perianale Erkrankung, Kolonresektion, zwei oder mehr Dünndarmresektionen oder die Anlage eines endständigen Stomas innerhalb von 5 Jahren nach Diagnose definiert. Bei den

eingeschlossenen 361 Patienten betrug die Prävalenz eines komplizierten Verlaufs 37% [250]. Der perianale Befall, junges Alter bei der Erstdiagnose und die Notwendigkeit von Steroiden bei Erstdiagnose konnten als Risikofaktoren bestätigt werden. Zusätzlich wurde ein stenosierender Krankheitsverlauf, ein Gewichtsverlust von 5 kg vor Diagnose ebenfalls mit der Entwicklung eines komplizierten Verlaufs assoziiert. Eine andere Studie untersuchte demgegenüber prädiktive Faktoren bei Diagnosestellung für einen milden M. Crohn-Verlauf [251]. 29% der M. Crohn-Patienten (47 von 162 Patienten) wiesen dabei einen milden Verlauf mit den folgenden prädiktiven Kriterien auf: Alter > 40 Jahre, geringere CRP-Erhöhung und leichtere endoskopische Läsionen.

Aus diesen Daten kann geschlossen werden, dass junge Patienten mit ausgedehnter Erkrankung, perianalem Befall und Steroiden bei Erstdiagnose ein erhöhtes Risiko haben, einen komplizierten Krankheitsverlauf zu entwickeln. Dies sollte in die Therapieentscheidungen einbezogen werden und eine frühzeitige immunsuppressive Therapie erwogen werden auch wenn bislang keine Studien existieren, die zeigen, dass damit ein besserer Verlauf assoziiert ist [252,253].

Empfehlung 2-2

Unter einer Therapie mit Immunsuppressiva inklusive Steroide sollte besonders auf infektiöse Komplikationen der Therapie geachtet werden. (II, ↑, starker Konsens)

CU-Empfehlungen 6-1 – 6-21

Zu infektiologischen Problemen wird in Kapitel 6 der Colitis ulcerosa-Leitlinie ausführlich Stellung genommen [11]. Diese Empfehlungen, die hier nicht im Einzelnen aufgeführt sind, sind auch gültig für die Diagnostik und Therapie des M. Crohn.

Die Fehlregulation des mukosalen Immunsystems erfolgt auf verschiedenen Ebenen und führt am Ende zur Entstehung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [254-257]. Dieser Defekt im mukosalen Immunsystem scheint jedoch nicht mit einem systemischen Immundefekt einher zu gehen.

Bei älteren Patienten ist jedoch von einer veränderten Funktion des angeborenen und erworbenen Abwehrsystems auszugehen [258-261]. Studien zeigen, dass bestimmte Infektionen mit einer erhöhten Prävalenz bei älteren Patienten auftreten. Diese erhöhte Prävalenz reicht von 3- bis 20fach für ambulant erworbene Pneumonien und Harnwegsinfektionen. Die häufigsten Infektionen erfolgen mit pyogenen Bakterien, wohingegen virale Infektion verglichen mit der jüngeren Population selten sind. Ausnahmen stellen Influenza, Herpes zoster und virale Gastroenteritiden dar [242,243,258,262]. Eine Fallkontrollstudie an 100 Patienten konnte ein Alter >50 Jahre als einen zusätzlichen Risikofaktor (OR 3,0; 95%-CI 1,2-7,2 verglichen mit Patienten <25 Jahre) identifizieren [244]. Dies konnte auch in einer Kohorte mit Patienten mit rheumatoider Arthritis bestätigt werden [263].

Vier Komorbiditäten konnten als signifikante Risikofaktoren für Infektionen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis identifiziert werden: chronische Lungenerkrankung, Alkoholismus, organische Hirnerkrankung und Diabetes mellitus [263]. Dieser Zusammenhang konnte bislang für Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nicht gezeigt werden, dies kann aber auch auf das im Durchschnitt jüngere Alter zurückgeführt werden. Trotzdem

sollte bei älteren Patienten die Einleitung einer immunsuppressiven Therapie gut abgewogen werden.

Die Malnutrition stellt einen wesentlichen Faktor bei der eingeschränkten Immunabwehr dar. Die Malnutrition ist assoziiert mit einer gestörten Zell-vermittelten Immunantwort, einer verminderten Phagozytose, Zytokinproduktion, erworbenen Immunantwort und Störungen des Komplementsystems [264]. Eine Malnutrition tritt bei M. Crohn häufig auf und die Defizienz an Mikronährstoffen bleibt häufig unerkannt (z.B. Zink, Kupfer, Selen) [265]. Viele Faktoren tragen zur Malnutrition bei: Anorexie bei Entzündung, Malabsorption, Medikamenteninteraktionen, inadäquate Nahrungszufuhr, Kurzdarmsyndrom [266]. Auch wenn eine verminderte zelluläre Immunantwort bei Patienten mit M. Crohn nachgewiesen werden konnte [267], liegt keine Studie vor, die eine Korrelation zwischen Malnutrition und Infektionsrisiko aufzeigt. Einzig Yamamoto und Kollegen konnte ein erhöhtes Risiko für intraabdominelle septische Komplikationen bei Patienten mit einer Hypalbuminämie nachweisen (Albumin <30 g/l) [268].

Derzeit werden zur Behandlung eines M. Crohn in der Regel folgende immunsuppressive Medikamente eingesetzt: Kortikosteroide, Azathioprin/6-Mercaptopurin, Methotrexat, anti-TNF- α -Antikörper. Das Spektrum möglicher Infektionskrankheiten ist unter einer immunsuppressiven Therapie breiter, da auch opportunistische Infektionen auftreten können. So können unter der Gabe von Immunsuppressiva bakterielle, virale und parasitäre Infektionen sowie Mykosen auftreten [244,269-273]. In der Diskussion über therapieinduzierte Infektionen wird häufig vergessen, dass die klassischen Medikamente für die Behandlung des Schubes, die Glukokortikoide, ebenso ein relevantes Infektionsrisiko beinhalten. So gibt es Daten aus der Rheumatologie, die zeigen, dass bei Patienten mit einer Tagesdosis von mehr als 10 mg Prednisolon oder einer kumulativen Dosis von mehr als 700 mg sowie einer Therapiedauer von mehr als zwei Wochen das Infektionsrisiko erhöht ist [274]. Eine Untersuchung von 497 Tuberkulose-Neuerkrankungen in Großbritannien zeigt, dass das Risiko, unter einer laufenden Kortikosteroidtherapie an einer aktiven Tuberkulose zu erkranken, im Vergleich zu Patienten ohne Kortikosteroidmedikation erhöht ist (OR 4,9; 95%-CI 2,9–8,3). Dabei hatten Patienten mit einer maximalen Kortikosteroidtagesdosis von weniger als 15 mg ein etwa 3-fach (OR 2,8; 95%-CI 1,0–7,9), mit mehr als 15 mg ein nahezu 8-fach erhöhtes Risiko (OR 7,7; 95%-CI 2,8–21,4) [275]. Mehrere Studien und Metaanalysen konnten außerdem einen Zusammenhang zwischen einer präoperativen Kortikosteroidtherapie und einem dosisabhängig erhöhten postoperativen Infektionsrisiko und Wundheilungsstörungen nachweisen [276].

In einer Fallkontrollstudie an insgesamt 300 Patienten mit CED war das Risiko einer Monotherapie mit Kortikosteroiden, Azathioprin/6-Mercaptopurin oder Infliximab, an einer opportunistischen Infektion zu erkranken, im Gegensatz zu Patienten ohne immunsuppressive Therapie jeweils um den Faktor 3 erhöht (OR 2,9; 95%-CI 1,5–5,3). Werden jedoch zwei oder drei der genannten Medikamente in Kombination angewendet, kam es zu einem drastischen Anstieg des Infektionsrisiko (OR 14,5; 95%-CI 4,9–43) [244]. In einer Kohortenstudie unter Einbeziehung von 10662 Patienten mit CED konnte gezeigt werden, dass sich die Inzidenz schwerer bakterieller Infektionen zwischen Patienten, die mit

Infliximab behandelt wurden (8,9/ 1000 Patientenjahre; 95%-CI 3,2–19,3) und Patienten, die entweder mit Kortikosteroiden, Thiopurinen oder Methotrexat behandelt wurden, nicht signifikant unterscheidet (6,8/1.000 Patientenjahre; 95%-CI 4,5–9,9) (RR = 1,1; 95%-CI 0,42–2,74) [277].

Bei einer retrospektiven Auswertung von Infliximab-naiven (n = 666) und Infliximab-behandelten (n = 743) Patienten mit CED zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Infektionsraten zwischen den Gruppen. Eine gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden stellte jedoch in der Gruppe der mit Infliximab behandelten Patienten einen unabhängigen Risikofaktor für eine Infektion dar (OR 2,7; 95%-CI 1,18 – 6,12). Interessanterweise fand sich dieser Zusammenhang für die Kombinationstherapie von Infliximab mit Thiopurinen oder Methotrexat nicht [245]. Die Beobachtung, dass eine Kombinationstherapie mit Kortikosteroiden das Infektionsrisiko deutlich erhöht, ergibt sich ebenfalls bei der Auswertung des von der pharmazeutischen Industrie finanzierten TREAT-Registers. In diesem, aus über 6000 CED-Patienten bestehenden Register waren Faktoren, die unabhängig für ein erhöhtes Infektionsrisiko identifiziert werden konnten, Kortikosteroide, hohe Krankheitsaktivität, Narkotikaeinnahme und Infliximabtherapie [242,243]. Auch wenn das Infektionsrisiko für alle Substanzklassen scheinbar in gleichem Maße erhöht ist, so gibt es doch Unterschiede bezüglich der Art der Infektionserkrankung unter einer spezifischen Therapie. So ist hinreichend bekannt, dass das Risiko einer granulomatösen Infektion (z. B. Tuberkulose, Listeriose) bei einer Therapie mit anti-TNF- α -Antikörpern erhöht ist [278-280]. Daher sollten Rohmilchprodukte gemieden werden. Bei einer Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin ist tendenziell das Risiko einer viralen Infektion (z. B. Herpes zoster [OR 3,1, 95%-CI 1,7 – 5,6]) und bei einer Therapie mit Kortikosteroiden das Risiko für Pilzinfektionen (*Candida* spp.) erhöht – hier gibt es jedoch große Überschneidungen [244,271,281]. Im klinischen Alltag bei einer Infektion unter einer immunsuppressiven Therapie muss jedoch mit jedwedem infektiösen Erreger, auch parasitärer Genese, gerechnet werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine immunsuppressive Therapie, eine Malnutrition, das Alter des Patienten und Komorbiditäten das erhöhte Infektionsrisiko bei CED-Patienten bedingen. Hervorzuheben ist hierbei v. a. die Kombinationstherapie mit mehreren Immunsuppressiva, insbesondere wenn Kortikosteroide mit verwendet werden. Hier bedarf es einer engmaschigen Überwachung und Aufklärung der Patienten. Inwieweit die perioperative Morbidität durch Immunsuppressiva beeinflusst wird, ist weiterhin nicht ganz klar. Eine ausführliche Beurteilung findet sich im Kapitel Chirurgie unter der Empfehlung 5-18.

Empfehlung 2-3

Bei einer Kombinationstherapie von anti-TNF- α -Antikörpern und Thiopurinen sollte das Risiko von hepatosplenischen T-Zelllymphomen berücksichtigt werden. (IV, \uparrow , starker Konsens)

Die zur Verfügung stehenden Daten aus dem FDA Adverse Event Reporting System (FDA AERS) weisen auf ein erhöhtes Risiko für ein hepatosplenisches T-Zelllymphom unter einer Kombinationstherapie mit Thiopurinen und Infliximab hin [282,283]. Von den 3.130.267 Fällen (2003-10) wurden 91 Fälle mit T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom berichtet, davon hatten

36 Fälle M. Crohn. Bei 68% der Fälle bestand eine Kombinationstherapie mit anti-TNF- α -Antikörpern und Thiopurinen. In den meisten Fällen handelte es sich um ein hepato-splenisches T-Zelllymphom [283].

Sowohl die Daten aus dem FDA AERS sowie aus der französischen prospektiven Beobachtungsstudie weisen auf ein etwa 5fach erhöhtes Risiko für lymphoproliferative Erkrankungen unter einer Thiopurintherapie hin [284]. Entscheidend ist, dass das Risiko nach Absetzen der Thiopurintherapie wieder auf das Ausgangsniveau zurückgeht. Neben der Thiopurinen konnte das männliche Geschlecht sowie Alter als unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden. Es konnte in der französischen Kohorte eine wesentliche Rolle für das Epstein-Barr Virus (EBV) identifiziert werden. In der Arbeit wurden bei EBV-naiven Patienten zwei tödlich verlaufende postmononukleose lymphoproliferative Erkrankungen identifiziert. Das Risiko kann etwa auf 1:10.000 geschätzt werden [284]. Auch wenn es sich um sehr seltene Erkrankungen handelt, muss beachtet werden, dass im Wesentlichen junge Patienten therapiert werden. Eine kürzlich publizierte Arbeit zeigt ein ebenso deutlich erhöhtes Risiko der primären intestinalen lymphoproliferativen Erkrankungen (PILD). In der gesamten CESAME-Kohorte betrug die Inzidenz 0,12/1000 Patientenjahre. Das höchste Risiko wurde unter Thiopurintherapie beobachtet. Alle 14 Fälle waren B-Zell Non-Hodgkin-Lymphome, 78,6% traten bei Männern auf, 85,7% entstanden an entzündeten Läsionen und 45,5% waren EBV positiv [285].

Empfehlung 2-4

Wegen des erhöhten Risikos für den Nicht-Melanom-Hautkrebs (NMSC) unter der Therapie mit Thiopurinen (I) und der möglichen Erhöhung des Risikos für Melanome unter einer Therapie mit anti-TNF- α -Antikörpern (II) sollte neben einem entsprechenden Sonnenschutz ein regelmäßiges Hautkrebsscreening bei diesen Patienten erfolgen. (↑, starker Konsens)

Das erhöhte Risiko für die Erkrankung an einem Nicht-Melanom-Hautkrebs (NMSC) unter der Therapie mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin ist seit vielen Jahren auch bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bekannt [286,287]. Eine aktuelle Untersuchung hierzu zeigte, dass sich insbesondere für die Therapie mit Thiopurinen ein erhöhtes Risiko für den Nicht-Melanom-Hautkrebs (NMSC) findet und dass das Risiko für Melanome unter einer Therapie mit anti-TNF- α -Antikörpern erhöht zu sein scheint [288]. Aus diesem Grunde sollte neben einem entsprechenden Sonnenschutz ein regelmäßiges Hautkrebsscreening bei diesen Patienten durchgeführt werden.

3. Akuter Schub

Weder medikamentöse noch chirurgische Maßnahmen stellen eine kausale Therapie des M. Crohn dar. Bei der in Abstimmung mit dem Patienten zu treffenden Auswahl medikamentöser Therapieansätze sind die Krankheitsaktivität, das Befallsmuster, das Vorhandensein extraintestinaler Manifestationen, das Alter, der Ernährungszustand und potentielle Mangelzustände und das Ansprechen auf die bisherige Therapie und länger zurückliegende Vorbehandlungen sowie potentielle Nebenwirkungen der bisherigen Therapie zu bedenken. Eine eindeutige Trennung zwischen remissionsinduzierender und remissionserhaltender Therapie ist heute in vielen Situationen nicht mehr gegeben, da viele

Therapien in beiden Situationen eingesetzt werden können (zum Beispiel Thiopurine, Methotrexat und anti-TNF- α -Antikörper). Es wird daher auch auf die Ausführungen in Kapitel 4 verwiesen, um Überschneidungen zu minimieren. Sowohl das Kapitel zur Therapie des akuten Schubes als auch das Kapitel zur Remissionserhaltung sind nach Erkrankungssituationen aufgebaut, um dem Leser die Übersichtlichkeit zu erleichtern und einen zeitsparenden Zugang zu ermöglichen.

M. Crohn mit Ileozökalbefall

Leichte Entzündungsaktivität

Empfehlung 3-1

Bei Patienten mit Befall der Ileozökalregion und/oder rechtsseitigen Colon und leichter Entzündungsaktivität soll initial Budesonid gegeben werden. (I, $\uparrow\uparrow$, starker Konsens)

Empfehlung 3-2

Bei Kontraindikationen gegen Steroide oder Patientenwunsch kann auch eine Therapie mit Mesalazin oder eine symptomatische Therapie erfolgen. (IV, \uparrow , Mehrheit)

Die Therapie mit 9 mg Budesonid pro Tag (als Einmalgabe oder verteilt über drei Einzeldosen) ist effektiv [289]. Während eine ältere Studie eine bessere Wirksamkeit gegenüber 5-ASA postuliert [290], konnte eine neuere Studie keine signifikant unterschiedliche Wirksamkeit zu 5-ASA belegen [291]. Mit dieser Therapie wird in 49–69% der Patienten innerhalb von 8–10 Wochen eine Remission erreicht [289]. Diese Behandlung ist nebenwirkungsarm und Steroidnebenwirkungen treten signifikant seltener auf als bei systemischer Glukokortikoidbehandlung [289]. Es besteht eine Dosis-Wirkungs-Abhängigkeit. Eine generelle Indikation für 5-ASA-Präparate besteht nicht; die einzige Metaanalyse, die auch alle unveröffentlichten Daten miteinbezieht, zeigte für 5-ASA (4 g/Tag) im Vergleich zu Placebo auch bei Patienten mit einem ileozökalen Befallsmuster zwar einen statistisch signifikanten Effekt, ist aber gering ausgeprägt und damit von unklarer klinischer Bedeutung [289]. Andererseits ergab eine neuere Studie eine zu Budesonid vergleichbare Wirksamkeit, so dass vor einer systemischen Steroidgabe ein Therapieversuch mit 5-ASA bei mildem bis moderatem Verlauf möglich ist [291]. Insgesamt existieren drei verschiedene Metaanalysen zu Mesalazin in der Remissionsinduktion des M. Crohn, die zu drei unterschiedlichen Ergebnissen kommen [292-294]. Bei Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität, insbesondere ohne extraintestinale Manifestationen, kann auch eine symptomatische Therapie, z. B. mit Analgetika (z.B. Paracetamol), Spasmolytika und niedrig dosierten Antidiarrhoika, ausreichen. Hierfür sprechen auch die relativ hohe Remissionsraten (bis zu 40%) die bei der Placebotherapie in kontrollierten Studien beobachtet werden [295]. Wegen der heterogenen Datenlage zu Mesalazin, aber auch wegen der Gleichstellung einer Mesalazin-Therapie mit einer symptomatischen Therapie konnte hier nur eine Mehrheit erzielt werden.

Antibiotika haben zur Behandlung der Grunderkrankung keinen gesicherten Stellenwert, auch wenn einzelne kleinere Studien therapeutische Effekte (z. B. für Rifaximin [296,297])

andeuten [296,298-304]. Größere kontrollierte Studien, in denen Antibiotika mit den etablierten Standardtherapien verglichen wurden, fehlen.

Mäßige Entzündungsaktivität

Empfehlung 3-3

Patienten mit Befall der Ileozökalregion und/oder des rechtsseitigen Colon und mäßiger Entzündungsaktivität sollen initial mit Budesonid oder systemisch wirkenden Glukokortikoiden behandelt werden. (I, ↑↑, starker Konsens)

Beim mäßiggradig aktiven M. Crohn ist die Wirkung von Budesonid im Vergleich zu einer systemisch wirkenden Steroidtherapie (1 mg/kg KG/Tag) geringer, es treten aber auch deutlich weniger Nebenwirkungen auf [239]. Durch eine Prednison/Prednisolon-Behandlung mit 1 mg/kg KG/Tag kann bei bis zu 92% der Patienten innerhalb von 6 Wochen eine Remission erreicht werden [128,305].

Manchmal ist es schwierig zwischen der Krankheitsaktivität und septischen Komplikationen zu unterscheiden; in diesen Situationen (Fieber, lokale Abwehrspannung) können Antibiotika zusätzlich eingesetzt werden. Sie haben jedoch z. B. in einer Kombinationstherapie mit Budesonid keinen zusätzlichen remissionsinduzierenden Effekt [306]. Beim Nachweis von Abszessen durch bildgebende Verfahren sind neben Antibiotika insbesondere drainierende Therapieverfahren indiziert bzw. primäre chirurgische Behandlungsoptionen zu prüfen.

Hohe Entzündungsaktivität

Empfehlung 3-4

M. Crohn-Patienten mit Befall der Ileozökalregion und/oder des rechtsseitigen Colons und hoher Entzündungsaktivität sollen initial mit systemisch wirkenden Glukokortikoiden behandelt werden. (I, ↑↑, starker Konsens)

Da in dieser Situation ein möglichst rasches Ansprechen erreicht werden soll, sind systemisch wirkende Steroide (1 mg/kg KG/Tag) Medikament der ersten Wahl [305]. Zur Therapie des steroidrefraktären Verlaufes s. u..

Colitis Crohn

Empfehlung 3-5

Bei Patienten mit Crohn-Colitis mit leichter bis mäßiger Aktivität kann ein Therapieversuch mit Sulfasalazin oder systemisch wirksamen Glukokortikoiden erfolgen. (I, ↑, Mehrheit)

Empfehlung 3-6

Bei distalem Befall können begleitend Suppositorien, Klysmen oder Schäume (5-ASA, Steroide) eingesetzt werden. (IV, ↑, Konsens)

Empfehlung 3-7

Patienten mit hoher Krankheitsaktivität sollen initial mit systemischen Glukokortikoiden behandelt werden. (I, ↑↑, starker Konsens)

Bei Patienten mit Crohn-Colitis ist die Therapie mit Sulfasalazin (3–6 g/Tag) wirksam [235,237]; wichtig ist die relativ hohe Nebenwirkungsrate, die zum Abbruch der Therapie bei über 30% der Patienten führt, so dass diese Therapie auch aufgrund der eher geringen

Aktivität einen untergeordneten Stellenwert besitzt. Extraintestinale Manifestationen, insbesondere Arthritiden, stellen jedoch eine zusätzliche Indikation für diese Therapie dar [307]. Für die Akutbehandlung mit 5-ASA-Präparaten (unabhängig der verschiedenen galenischen Formen) besteht kein Wirkungsnachweis. Daher wurde Mesalazin nicht in der Empfehlung 3-5 erwähnt. Die Wirksamkeit von Sulfasalazin legt nahe, dass Mesalazin ebenfalls bei Crohn-Colitis wirksam ist. Ähnlich wie bei der Empfehlung 3-2 konnte in der Diskussion der Konsensuskonferenz auch hier kein Konsens darüber erreicht werden, ob Mesalazin in dieser Indikation eine adäquate Therapie darstellt oder nicht. Die Empfehlung wurde daher als Mehrheitsbeschluss verabschiedet.

Systemisch wirkende Steroide sind in der Akuttherapie effektiv [235,237,305]. Bei Patienten, die im Rahmen eines Ileozökalbefalls entzündliche Veränderungen nur im proximalen Kolon haben, kann Budesonid bei niedriger Krankheitsaktivität versucht werden [308]. Aufgrund fehlender Studien besteht für den Einsatz topischer 5-ASA- oder Steroid-Präparate (Suppositorien, Klysmen oder Schäume) bei distaler Crohn-Colitis kein sicherer Wirksamkeitsnachweis. Für den Einsatz dieser Präparate bestand jedoch bei den Experten ein Konsens.

Ausgedehnter Dünndarmbefall

Empfehlung 3-8

Ein M. Crohn mit ausgedehntem Dünndarmbefall sollte initial mit systemisch wirkenden Glukokortikoiden behandelt werden (II). Eine frühzeitige Immunsuppression sollte erwogen werden. (IV, ↑, Konsens)

Empfehlung 3-9

Da bei Patienten mit ausgedehntem Dünndarmbefall eine Mangelernährung droht, kann eine zusätzliche enterale Ernährungstherapie frühzeitig in Betracht gezogen werden. (III, ↑, starker Konsens)

Die Langzeitfolgen eines ausgedehnten Dünndarmbefalls mit den Auswirkungen der Malabsorption, aber auch die Gefahren des Kurzdarmsyndroms nach (wiederholten) chirurgischen Eingriffen begründen bei betroffenen Patienten eine frühzeitig einsetzende, intensivierete medikamentöse Therapie. Diese Patienten sprechen häufig auf systemisch wirkende Steroide an. Bei unzureichendem Ansprechen ist der zusätzliche Einsatz von TNF- α -Antikörpern, Azathioprin/6-Mercaptopurin und bei Unverträglichkeiten Methotrexat effektiv. Aufgrund der ungünstigen Prognose, der negativen Folgen der Malnutrition und der Gefahr des Kurzdarmsyndroms bei diesen Patienten sollten anti-TNF- α -Antikörper frühzeitig in die Therapie dieser Patienten aufgenommen werden. So konnte in verschiedenen Post-hoc-Analysen gezeigt werden, dass das Ansprechen von Patienten mit M. Crohn mit kurzer Krankheitsdauer auf eine Behandlung mit anti-TNF- α -Antikörpern günstiger ist als bei Patienten mit längerer Krankheitsdauer [309-311]. Ob dieses jedoch auch auf Patienten mit ausgedehntem Dünndarmbefall zu trifft, ist unklar. Grundsätzlich stellt ein Dünndarmbefall keine Kontraindikation für chirurgische Therapieverfahren dar. Die Behandlung sollte in Zentren durchgeführt werden, die über eine entsprechende Expertise verfügen, um ausgiebige Resektionen und damit ein Kurzdarmsyndrom zu vermeiden [312,313]. Bei einer

entzündlichen oder langstreckigen Stenose sollte eine antientzündliche Therapie bevorzugt werden.

Befall des Ösophagus und Magens

Empfehlung 3-10

Bei Befall des Ösophagus sollen primär systemisch wirkende Glukokortikoide eingesetzt werden. (II, ↑↑, Konsens)

Empfehlung 3-11

Bei gastro-duodenalem Befall sollten primär systemisch wirkende Glukokortikoide in Kombination mit Protonenpumpeninhibitoren eingesetzt werden. (III, ↑, Konsens)

Kontrollierte Studien zur Therapie bei Patienten mit M. Crohn des oberen Gastrointestinaltraktes (Ösophagus, Magen, Duodenum) fehlen, die Behandlungsempfehlungen basieren auf kleineren Fallserien und Expertenempfehlungen [314,315], bzw. beruhen auf Studien, in denen nur wenige Patienten mit symptomatischem Befall des oberen GI-Traktes eingeschlossen waren [235,237]. In der Regel ist frühzeitig eine Behandlung mit systemisch wirkenden Steroiden in Kombination mit Protonenpumpeninhibitoren notwendig [316].

Therapieeskalation

Empfehlung 3-12

Vor der Einleitung einer immunsuppressiven Therapie oder weiterer Therapieeskalation soll eine chirurgische Intervention als Alternative geprüft werden. (IV, ↑↑, starker Konsens)

Empfehlung 3-13

Der steroidrefraktäre M. Crohn mit mittlerer bis hoher Krankheitsaktivität sollte mit anti-TNF- α -Antikörpern mit oder ohne Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin behandelt werden. (I, ↑, Konsens)

Bei einem steroidrefraktären aktiven M. Crohn sollten zunächst lokale Komplikationen wie Abszesse ausgeschlossen werden und andere Ursachen wie narbige Stenosen mittels entsprechender Bildgebung oder infektiologische Komplikationen ausgeschlossen werden. In dieser Situation muss abgewogen werden, ob eine chirurgische Behandlungsmöglichkeit besteht bzw. die anti-inflammatorische Therapie zielführender ist. Dabei ist die genaue Kenntnis der Anamnese, des Befallsmusters und möglicher Komplikationen von Bedeutung. So könnte bei Patienten mit kurzstreckigem Ileozökalbefall und penetrierenden Komplikationen (z. B. blind-endenden Fisteln oder Abszessen) eine chirurgische Behandlung indiziert sein, da eine immunsuppressive Therapie in diesen Fällen mit einem hohen Risiko bei nur geringem Nutzen einhergeht. Ein Kolonbefall oder Befall des oberen Gastrointestinaltrakts verbunden mit Fisteln oder bestimmte, ausgeprägte extraintestinale Komplikationen (z.B. schwere Spondylarthropathie) favorisieren den Einsatz von Antikörpern. Trotz der Abwesenheit kontrollierter Studien hat die Konsensusgruppe hier wegen der besonderen klinischen Wichtigkeit mit Bedacht eine starke Empfehlung ausgesprochen.

Bei Patienten mit steroidrefraktären Verlauf, führt die Behandlung mit anti-TNF- α -Antikörpern (Infliximab, Adalimumab) in bis zu 70% der Patienten zu einem Therapieerfolg [130,317-320] der sich bei 40% der Patienten, die initial auf die Therapie ansprachen, auch langfristig stabilisieren lässt [318,321-323]. Dieses Subkollektiv entspricht 20–25% der Ausgangspopulation. Die verschiedenen Antikörper sind trotz unterschiedlicher molekularer Wirkungsmechanismen in ihrem therapeutischen Effekt anscheinend gleichwertig, auch wenn direkte Vergleichsstudien fehlen [323]. Daneben ermöglichen anti-TNF- α -Antikörper die Dosisreduktion einer Glukokortikoidtherapie.

Die post-hoc Subgruppenanalysen aller großen Studien mit den verschiedenen anti-TNF- α -Antikörpern konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen einer Monotherapie mit anti-TNF- α -Antikörpern und einer Kombinationstherapie von Antikörper und Thiopurin bzw. Methotrexat zeigen. Einzig in der SONIC-Studie, die jedoch nicht die steroidrefraktäre Situation adressiert, konnte ein Unterschied gezeigt werden. In der SONIC Studie wurden 508 Patienten, die bislang keine Therapie mit Immunmodulatoren erhalten haben, eingeschlossen und entweder Infliximab oder Azathioprin alleine mit einer Kombinationstherapie verglichen. In dieser Arbeit war die Infliximabtherapie (0, 2, 6 Wochen, dann alle 8 Wochen) kombiniert mit Azathioprin (2,5 mg/kg) den beiden Monotherapien in Bezug auf die steroidfreie Remission nach 26 Wochen überlegen (57% versus 45%) [134].

Es muss hierbei jedoch bedacht werden, dass die steroidrefraktären Patienten meist schon ein Versagen unter Monotherapie mit Thiopurinen hatten und diese Fragestellung nicht den primären Endpunkt dieser Arbeiten darstellte. Da heute die episodische Gabe nicht mehr durchgeführt wird, stellt die Kombinationstherapie als Schutz vor immunogenen Reaktionen kein ausreichendes Argument mehr dar. Die Monotherapie sollte in dieser Situation bevorzugt werden [324].

Azathioprin (2,0–2,5 mg/kg KG/Tag) bzw. 6-Mercaptopurin (1,0–1,5 mg/kg KG/Tag) haben einen Steroid-einsparenden Effekt und wirken remissionsinduzierend und -erhaltend bei einem insgesamt günstigen Nebenwirkungsprofil [325,326]. Eine langsame Dosissteigerung bis zum Erreichen der therapeutischen Dosierung (s. o.) kann mitunter gastrointestinale Nebenwirkungen verhindern, die sofortige Gabe der vollen therapeutischen Dosis führt möglicherweise jedoch zu einem dementsprechend schnelleren Wirkungseintritt. Klare Evidenzen, die das eine oder andere Vorgehen begründen, gibt es nicht; in einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass ein Beginn der Therapie mit der vollen therapeutischen Dosis mit einer höheren Abbruchrate wegen Nebenwirkungen assoziiert ist [327].

Methotrexat ist eine geeignete Alternative (25 mg i.m./Woche) [328,329]. Auch in Fallserien an pädiatrischen Patienten mit aktivem M. Crohn, die auf Azathioprin nicht ansprachen, erreichten 65–80% der Patienten durch Methotrexat (15 mg/m² KOF i.m.) eine Remission [330-332]. Eine subkutane Applikation ist einer intramuskulären gleichwertig.

Versagen einer Therapie mit Immunsuppressiva

Empfehlung 3-14

Bei Versagen einer Therapie mit Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin, Methotrexat oder anti-TNF- α -Antikörpern sollte eine Reevaluierung der Erkrankungsaktivität, ein Ausschluss von anderen Ursachen einer klinischen Verschlechterung (CMV-, Clostridien- oder andere bakterielle Infektionen, Diagnosesicherheit), Therapieadhärenz sowie eine Diskussion chirurgischer Therapieoptionen erfolgen. (IV, \uparrow , starker Konsens)

Empfehlung 3-15

Bei Bestätigung eines aktiven M. Crohn sollte die laufende Therapie optimiert werden (Dosis, Dosierungsintervalle) bevor eine Umstellung der Therapie erfolgt. (IV, \uparrow , Mehrheit)

Ein Therapieversagen sollte immer zu einer Reevaluation der Erkrankung führen. Hierzu gehört zunächst der Ausschluss infektiologischer Komplikationen wie einer CMV- oder einer *C. difficile*-Infektion. Gleichmaßen müssen Komplikationen wie Abszesse, Fisteln, Stenosen mit entsprechender Bildgebung ausgeschlossen werden und in Abhängigkeit der Ergebnisse chirurgische Behandlungsoptionen mit den Patienten diskutiert werden. Bevor eine Veränderung der medikamentösen Therapie erfolgt, sollte auch die Therapieadhärenz mit dem Patienten diskutiert werden.

Bevor ein weiteres Medikament zu der aktuellen Strategie hinzugefügt wird oder ein Therapiewechsel erfolgt, sollte immer zunächst versucht werden die aktuelle Therapieform zu optimieren. Die randomisierten Studien zeigen, dass es in 10–30% zu einem primären Therapieversagen kommt, das zu unterscheiden ist von dem sekundärem Versagen, das im Verlauf auftritt und etwa 30 bis 40% der Patienten im ersten Jahr betrifft [318,321,323]. Bei den anti-TNF- α -Antikörpern kann die Intervallverkürzung bzw. die Dosiserhöhung zu einer Wirksamkeit führen [333]. Bei der ACCENT I Studie verloren 88% der Patienten, die initial ansprechen im Verlauf die Wirksamkeit während der Remissionserhaltung, nach Erhöhung der Dosis auf 10 mg/kg konnte ein erneutes Ansprechen beobachtet werden [131]. Bei Adalimumabtherapie (40 mg alle 2 Wochen) und einem Wirkungsverlust konnte durch die wöchentliche Gabe von 40 mg ein erneutes Ansprechen in etwa 75% erreicht werden [334]. Die Höhe der Seruminfliximabkonzentrationen konnte in mehreren Arbeiten mit einem besseren Ansprechen korreliert werden [324,335,336]. Das Vorliegen von anti-Infliximab-Antikörpern auf der anderen Seite ist assoziiert mit gehäuften Therapieversagen [337,338]. Eine Bestimmung von Medikamenten- und Antikörperspiegel kann mitunter die Entscheidung Dosiserhöhung oder Wechsel zu einem alternativen TNF-alpha-Antikörper erleichtern.

Kann unter der Therapie mit einem anti-TNF- α -Antikörper kein Ansprechen erreicht werden, muss ein Präparatewechsel in Erwägung gezogen werden. Daten aus den Zulassungsstudien für Adalimumab und Certolizumab-Pegol zeigen, dass das Ansprechen auf den zweiten anti-TNF- α -Antikörper geringer ist [318,323,339,340]. Eine retrospektive Serie mit 67 Patienten aus Frankreich, die sequentiell alle drei anti-TNF- α -Präparate erhielten, zeigte, dass auch Patienten, die auf den ersten anti-TNF- α -Antikörper nicht ansprechen, auf den zweiten oder dritten durchaus ansprechen können [341].

Kinder und Jugendliche

Grundsätzlich gelten für Kinder und Jugendliche die gleichen Therapieempfehlungen wie für erwachsene Patienten. Einige Besonderheiten müssen jedoch beachtet werden. Für die Behandlung pädiatrischer Patienten basieren die Empfehlungen meist nicht auf den Ergebnissen kontrollierter Studien sondern auf einer Übertragung der Ergebnisse aus Therapiestudien bei Erwachsenen. Die Besonderheiten der medikamentösen Therapien (Wirkungen, Nebenwirkungen, Patientenzuverlässigkeit) im Kindesalter (insbesondere bei Kindern vor und während der Pubertät), der Auswirkungen von Krankheit und Therapie auf Wachstum und psychosoziale Entwicklung müssen beachtet werden. Kinder und Jugendliche mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) sollten daher durch einen Kinder- und Jugendarzt mit Expertise in der Gastroenterologie (Kindergastroenterologe) mitbetreut werden.

Empfehlung 3-16

Bei Kindern und Jugendlichen soll zur Remissionsinduktion des M. Crohn eine enterale Ernährungstherapie statt einer Therapie mit Glukokortikoiden durchgeführt werden. (I, ↑↑, starker Konsens)

Empfehlung 3-17

Bei Kindern mit mittelschweren oder schweren M. Crohn sollte eine frühzeitige immunsuppressive Therapie erfolgen. (II, ↑, Konsens)

Empfehlung 3-18

Bei Kindern mit mäßig aktivem M. Crohn mit Ileozökalbefall sollte Budesonid anstatt systemisch wirksamer Glukokortikoide eingesetzt werden. (II, ↑, starker Konsens)

Empfehlung 3-19

Ein aktiver M. Crohn sollte bei Kindern zur Remissionsinduktion nicht mit Mesalazin behandelt werden. (II, ↓, Konsens)

Empfehlung 3-20

Bei Wachstumsverzögerung, umschriebenem Befall oder anhaltender Krankheitsaktivität ist eine elektive Operation frühzeitig zu erwägen. (IV, ↑, starker Konsens)

Empfehlung 3-21

Pubertätsentwicklungsverzögerungen sollten bei heranwachsenden M. Crohn-Patienten nicht mit wachstumsfördernden Hormonen behandelt werden. (IV, ↑, Konsens)

Bei Kindern ist eine Wachstumshemmung ein häufiges Problem. Die Ursache einer Wachstumsverzögerung bei M. Crohn besteht in erster Linie in der Krankheitsaktivität an sich. Daher sollte diese konsequent behandelt werden. Glukokortikoide (auch niedrig dosiert) haben einen wachstumshemmenden Effekt; daher sollte eine längerfristige Gabe dieser Medikamente unbedingt vermieden werden [342]. Bei chronischem Glukokortikoidbedarf ist der Steroid-sparende Effekt von Azathioprin bzw. anti-TNF- α -Antikörpern nachgewiesen und eine Beendigung der Glukokortikoidtherapie ist unbedingt anzustreben, ggf. auch durch eine Therapieintensivierung mit Immunsuppressiva/anti-TNF- α -Antikörper. Infliximab führt in einem relativ hohen Prozentsatz der pädiatrischen Patienten zur Remission [343]. Bei absehbarer Indikation und umschriebener Lokalisation kann eine Resektion Glukokortikoid-sparend und wachstumsinduzierend sein [344].

Insbesondere bei pädiatrischen Patienten konnte die Wirksamkeit der Ernährungstherapie nachgewiesen werden. In einer Metaanalyse von fünf randomisierten, kontrollierten Studien, in denen eine Ernährungstherapie gegen Steroide bei 147 Patienten mit akutem M. Crohn getestet wurde, fand sich die Ernährungstherapie gegenüber der Glukokortikoidtherapie gleichwertig, unabhängig davon, ob eine Elementar-, Semielementar- oder polymere Diät verwandt wurde [345]. Die Therapietreue lag bei über 90%. In einer weiteren pädiatrischen Studie konnte gezeigt werden, dass bei rein ilealem M. Crohn eine Remission in 93% und bei Ileocolitis in 82,1% erreicht wurde [346]. Für pädiatrische Patienten konnte in zwei kleinen randomisierten Studien (eine davon nicht-verblindet) keine Überlegenheit von Prednisolon/Prednison gegenüber Budesonid gezeigt werden. Aus methodischen Gründen (zu kleine Fallzahl) konnte in diesen Studien der Nachweis einer Gleichwertigkeit der beiden Medikamente ebenfalls nicht geführt werden. In der doppel-blinden Studie waren nach vierwöchiger Therapie mit 9 mg Budesonid 55% der Patienten in Remission gegenüber 71% der Patienten, die mit Prednisolon 1 mg/kg Körpergewicht behandelt wurden. Nebenwirkungen wurden in der Budesonidgruppe signifikant seltener beobachtet [347,348].

4. Remissionserhaltung

Prinzipien der Remissionserhaltung

Empfehlung 4-1

Die Indikation zur remissionserhaltenden Therapie, die Wahl des anzuwendenden Medikamentes und die Dauer der Therapie sollen unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufs, des spezifischen Risikoprofils und der Patientenpräferenz festgelegt werden. (II, ↑↑, starker Konsens)

Nach dem Erreichen einer Remissionsphase besteht grundsätzlich das Risiko eines erneuten Schubes. Dieses Risiko ist für den einzelnen Patienten schwer abzuschätzen. In klinischen Studien zeigte sich eine Rezidiv-Häufigkeit mit 30-60% im ersten Jahr und 40-70% im zweiten Jahr [235,237]. Frühe Rezidive scheinen prädiktiv für häufigere Krankheitsschübe in der Folgezeit und allgemein für einen komplizierten und schwereren Krankheitsverlauf zu sein. Die Wahrscheinlichkeit eines schubfreien Verlaufes lag in einer dänischen Kohorte nach 5 Jahren bei 22% und nach 10 Jahren bei 12% der Patienten [247].

Die populationsbasierte prospektive IBSEN-Studie aus Süd-Norwegen zeigte demgegenüber, dass in dieser unselektierten Patientenkohorte von M. Crohn-Patienten über 10 Jahre häufig milde Verläufe auftraten [349,350]. 44% der Patienten hatten nach einem ersten Schub einen ruhigen Langzeitverlauf. Nur 24% der M. Crohn-Patienten zeigten im Verlauf eine chronische Aktivität, bzw. 29% den sonst eher als typisch beschriebenen Verlauf mit Schüben und Remissionen. In dieser Ibsen-Studie benötigen zwar 72% der Patienten in den ersten 5 Jahren Glukokortikosteroide, was aber auch zeigt, dass es eine Gruppe von 28% dieser Patienten gab, die in den ersten 5 Jahren kein Glukokortikosteroide benötigte und damit einen eher milden Verlauf hatten. Diese Kennzahlen zum Langzeitverlauf des M. Crohn sind

aber für die Einschätzung und Planung der remissionserhaltenden Therapie von großer Wichtigkeit.

Eine Metaanalyse zum natürlichen Verlauf des M. Crohn in populationsbasierten Studien zeigt allerdings in der Zusammenfassung der Daten, dass der M. Crohn in der Langzeitbetrachtung eher einen komplizierten Verlauf („disabling condition“) hat [351]. Danach hatten bis zu 1/3 der Patienten schon bei der Diagnosestellung Hinweise für einen strikturierenden oder penetrierenden Verlauf und etwa die Hälfte der Patienten entwickelte im Verlauf über 20 Jahre intestinale Komplikationen. Nur 10% der Patienten wiesen eine prolongierte klinische Remission auf und 50% der Patienten mussten innerhalb von 10 Jahren operiert werden.

Ob und wie diese Patienten frühzeitig identifiziert werden können, ist Thema einer wissenschaftlichen Debatte. Es wird dazu auf den Kommentar zu Empfehlung 4-9 verwiesen. Zusammenfassend ist angesichts des Verhältnisses von Nutzen, Risiken und Kosten derzeit keine ausreichende Basis für eine remissionserhaltende Therapie generell bei allen Patienten zu sehen, da je nach der Auswahl des Kollektivs 10–25% der Patienten eher auch einen milden Verlauf zu haben scheinen. Die Indikation zur remissionserhaltenden Therapie, die Wahl der anzuwendenden Medikamente und die Dauer der Therapie werden unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufs, des spezifischen Risikoprofils und der Patientenpräferenz festgelegt.

Empfehlung 4-2

Ziel einer Langzeittherapie sollte die Erhaltung der klinischen Remission mit einer Normalisierung der Lebensqualität sein. (IV, ↑, starker Konsens)

Die klinische Remission des M. Crohn ist durch fehlende klinische Zeichen und Symptome der aktiven Erkrankung definiert. Daneben soll aber auch eine Normalisierung der Lebensqualität angestrebt werden. Eine Umfrage der Europäischen Selbsthilfvereinigung (EFCCA) bei fast 5000 CED-Patienten in 27 Ländern erbrachte deutliche Beeinträchtigungen der Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die teilweise auch in der Phase einer klinischen Remission nachweisbar waren [352]. Weitere Studien zeigen die hohe Krankheitslast der Patienten auch durch psychosoziale Beeinträchtigungen [353,354]. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, auch die Normalisierung der Lebensqualität der Patienten als wichtiges Therapieziel anzustreben. Langfristig ist zu erwarten, dass bessere Therapien auch über die Symptomkontrolle langfristig hinausgehende Therapieziele ermöglichen werden.

Empfehlung 4-3

Eine Abheilung der Mukosa ist ein prognostisch günstiges Zeichen und kann als Therapieziel angestrebt werden. (II, ↑, Mehrheit)

Aus den klinischen Studien der letzten Jahre ergibt sich eine zunehmende Evidenz, dass eine Mukosaheilung ein prognostisch günstiges Zeichen darstellt und damit verbunden geringere Operationsraten und weniger Krankenhausaufenthalte resultieren [355]. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass das Erreichen einer Mukosaheilung mit einer verbesserten Prognose einhergeht [355,356]. Die Mukosaheilung als Indikator für eine morphologisch definierte Remission scheint darüber hinaus auch Langzeitkomplikationen und Gewebsschädigungen vorzubeugen. Ob allerdings eine remissionserhaltende Therapie

alleine auf der Basis der Mukosaheilung gesteuert werden sollte, ist aufgrund der heutigen Datenlage noch nicht sicher zu sagen. Hier sind interventionelle Studien, die auf eine Mukosaheilung abzielen und langfristige Therapieziele untersuchen, notwendig.

Empfehlung 4-4

Prinzipiell gelten für Kinder und Jugendliche die gleichen Therapieprinzipien wie für Erwachsene. Es sollte allerdings beachtet werden, dass zusätzlich Wachstumsretardierung und verzögerte Pubertät als besondere Zeichen der Krankheitsaktivität für die Therapieentscheidung bedeutsam sind. (IV, ↑, starker Konsens)

Aufgrund der vielfach fehlenden, spezifischen pädiatrischen Daten gelten für Kinder die gleichen Therapieprinzipien wie für Erwachsene. Insbesondere bei der Ernährungstherapie ergeben sich aber bei pädiatrischen Patienten zusätzliche Hinweise auf eine besondere Effektivität [[345](#),[357](#),[358](#)].

Empfehlung 4-5

Patienten, die rauchen, sollen zur Abstinenz von Tabakgebrauch angehalten werden. (I, ↑↑, starker Konsens)

Das Beenden des Tabakrauchens bei Patienten mit M. Crohn ist aufgrund der Datenlage sehr effektiv, um die Basis für eine bessere Remissionserhaltung zu gewährleisten. Durch die Beendigung des Rauchens kann die langfristige Rezidivrate des M. Crohn halbiert werden [[359-365](#)]. Daher soll in die Diskussion mit dem Patienten über eine remissionserhaltende Therapie eine Aufklärung über die Auswirkung des Rauchens eingeschlossen werden und aktive Programme, um eine Einstellung des Rauchens zu erreichen, sollten empfohlen werden.

Schlüsselempfehlung 4-6

Systemische Glukokortikosteroide und Budesonid sollen nicht zur Remissionserhaltung langfristig eingesetzt werden. (I, ↓↓, Konsens)

Zur Verwendung von systemischen Glukokortikoiden gibt es einen Cochrane Review [[366](#)]. In einer Metaanalyse wurden drei Studien [[235](#),[237](#),[367](#)] mit insgesamt 299 Patienten eingeschlossen. Bei der statistischen Analyse fand sich kein signifikanter Vorteil für die Glukokortikosteroid-Therapie gegenüber Placebo nach einem Jahr (RR 0,88; 95%-CI 0,62-1,25) oder nach zwei Jahren (RR 0,84; 95%-CI 0,61-1,17). In einem RCT [[236](#)] fanden sich darüber hinaus im Glukokortikosteroid-Arm verglichen mit Placebo deutlich mehr Nebenwirkungen (RR 3,55; 95%-CI 1,53-8,21).

Bei dieser mangelnden remissionserhaltenden Wirkung von Glukokortikosteroiden und den bekannten multiplen schwerwiegenden Nebenwirkungen in der Langzeittherapie sollten systemische Glukokortikosteroide grundsätzlich nicht zur Remissionserhaltung eingesetzt werden.

Auch für Budesonid gibt es einen Cochrane Review [[368](#)]. In dieser Metaanalyse von vier RCTs mit Budesonid fand sich kein signifikanter Effekt für eine bessere Remissionserhaltung im Vergleich zu Placebo in der Remissionserhaltung. Hieraus ergibt sich, dass auch Budesonid wie systemische Glukokortikosteroide nicht in der Remissionserhaltung eingesetzt werden sollen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Glukokortikosteroide in der medikamentösen Remissionserhaltung beim M. Crohn nicht effektiv sind. Budesonid kann eventuell den Rückfall nach medikamentöser Remissionseinleitung etwas verzögern, ist aber in der Remissionserhaltung über 12 Monate auch nicht effektiv. Budesonid kann allerdings bei steroidabhängigen Patienten durch eine Umstellung von Prednisolon auf Budesonid die Verträglichkeit verbessern. Glukokortikosteroide, einschließlich Budesonid, sollen aber nicht in der Remissionserhaltung langfristig eingesetzt werden.

Schlüsselempfehlung 4-7

Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin (I), Methotrexat (II) und die anti-TNF- α -Antikörper (I) sind zur remissionserhaltenden Therapie geeignet. (\uparrow , starker Konsens)

Azathioprin und 6-Mercaptopurin werden als Thiopurin-Analoga zusammengefasst.

Azathioprin wird nicht enzymatisch durch einen Stoffwechselschritt in 6-Mercaptopurin umgewandelt. Zur Wirksamkeit der Thiopurine (Azathioprin/6-Mercaptopurin) gibt es ein Cochrane Review [369]. In dieser Metaanalyse von 2 RCTs, die Azathioprin und Placebo verglichen [370,371] war die Azathioprin-Therapie signifikant effektiver als eine Placebo-Therapie (RR 0,21; 95%-CI 0,06-0,68). Die remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin sollte langfristig in Tagesdosen von 2,0–2,5 mg/kg Körpergewicht durchgeführt werden. Bei einer Azathioprin-Unverträglichkeit, außer bei einer vorherigen Pankreatitis oder einer ausgeprägten Knochenmarktoxizität unter Azathioprin, kann ein Therapieversuch mit 6-Mercaptopurin in einer Dosierung von 1,0–1,5 mg/kg Körpergewicht durchgeführt werden [372,373].

Auch zur remissionserhaltenden Therapie des M. Crohns mit Methotrexat gibt es ein Cochrane Review, das 2009 publiziert wurde [374] und zunächst drei Studien einschloss [375-377]. Allerdings erfüllte nur eine Studie [375] alle Kriterien, um in die Analyse aufgenommen zu werden. In diesem RCT mit 76 Patienten [375] zeigte sich eine Signifikanz in der Remissionserhaltung für Methotrexat gegenüber Placebo (RR 1,67; 95%-CI 1,05-2,67). Aufgrund der weniger breiten Datenlage im Vergleich zu Azathioprin/6-Mercaptopurin kommt die Remissionserhaltung mit Methotrexat insbesondere auch bei Unverträglichkeit oder Ineffektivität von Azathioprin in der Remissionserhaltung in Frage.

Zur Effektivität von anti-TNF- α -Antikörpern in der remissionserhaltenden Therapie des M. Crohn gibt es drei Metaanalysen einschließlich eines Cochrane Reviews [378-380]. Die aktuellste Metaanalyse zur Wirkung von anti-TNF- α -Antikörpern in der Remissionserhaltung des M. Crohn [380] umfasst insgesamt 1390 M. Crohn-Patienten. Der Effekt der anti-TNF- α -Antikörper in der Remissionserhaltung war dabei statistisch signifikant (RR 0,71; 95%-CI 0,65-0,76). Zusammenfassend findet sich eine klare Evidenz dafür, dass Infliximab, Adalimumab und Certolizumab-Pegol in der remissionserhaltenden Therapie effektiv sind. Infliximab und Adalimumab sind in den meisten Ländern zugelassen, während Certolizumab-Pegol in der europäischen Region, außer in der Schweiz, zur M. Crohn-Therapie nicht zugelassen ist.

In der klinischen Praxis werden, insbesondere in Deutschland, häufig Aminosalicylate zur remissionserhaltenden Therapie beim M. Crohn verwendet [381]. Die Datenlage zur Verwendung von 5-ASA in der Remissionserhaltung ist dabei nicht ganz einheitlich.

In der Gesamtbetrachtung der 5-ASA Studien (intention to treat) konnte in einem Cochrane Review keine Effektivität in der Remissionserhaltung nachgewiesen werden [382]. Allerdings zeigte sich bei Teilnehmern, die die Studien abgeschlossen (per protocol) hatten, für sechs Studien mit einer Laufzeit von 12 Monaten ein signifikanter Effekt für 5-ASA (RR 0,74; 95%-CI 0,57-0,96). Eine weitere Metaanalyse von Steinhart [383] fand bei einer etwas unterschiedlichen Auswahl der Arbeiten, aber auch in der PP-Analyse der eingeschlossenen Arbeiten einen signifikanten therapeutischen Vorteil für Mesalazin gegenüber Placebo (OR 0,70; 95%-CI 0,52-0,93). Die NNT in dieser Metaanalyse für 5-ASA war 16. Eine weitere Metaanalyse von Ford [293] zeigte ebenfalls nicht ganz einheitliche Ergebnisse. In einer Metaanalyse von 11 unterschiedlichen Studien ergab sich keine eindeutige statistische Signifikanz für die Wirksamkeit von 5-ASA in der Remissionserhaltung (RR 0,4; 95%-CI 0,87-1,01). Wenn allerdings in dieser Metaanalyse die per protocol (PP) Analyse angewendet wurde, fand sich ein statistisch signifikanter Benefit von Mesalazin gegenüber Placebo (RR 0,79; 95%-CI 0,66-0,95).

Empfehlung 4-8

Bei Kindern und Jugendlichen kann die Ernährungstherapie zur Remissionserhaltung genutzt werden. (II, ↑, Konsens)

Für die Anwendung der Ernährungstherapie wurde nur eine abgeschwächte Empfehlung gegeben, da hier nur schwer vergleichbare Studien mit wechselnder Qualität existieren, die einen positiven Effekt der Ernährungstherapie zeigen [357,358,384]. Dass die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einer Ernährungstherapie als weitere Behandlungsoption der Remissionserhaltung bedacht werden sollte, beruht vor allen Dingen auch auf den guten Daten zur Ernährungstherapie bei Kindern und Jugendlichen im akuten Schub [345].

Indikationen zur Einleitung einer remissionserhaltenden Therapie

Empfehlung 4-9

Wird eine Remission durch eine systemische Glukokortikosteroid-Therapie erreicht, kann in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren (z.B. Risikoprofil der Erkrankung, Nebenwirkungspotential des Medikamentes oder gesundheitsökonomische Erwägungen) eine remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin (I), Methotrexat (II) oder bei einer besonderen Risikokonstellation auch frühzeitig eine Therapie mit anti-TNF- α -Antikörpern (II) eingeleitet werden. (↑, Konsens)

Es gibt Daten aus Beobachtungsstudien, dass eine Therapie mit einem dieser Medikamente zu einem frühen Zeitpunkt den weiteren Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen kann [385,386]. Die bisher durchgeführten kontrollierten klinischen Studien konnten dies jedoch noch nicht bestätigen [252,253,387]. Daher variieren auch die Empfehlungen, welche Patienten mit einer remissionserhaltenden Therapie behandelt werden sollten.

Weitgehende Einigkeit besteht in der Einschätzung, dass steroidabhängige Patienten (s. Empfehlung 3.10) und Patienten, die eine Remissionsinduktion mit einem anti-TNF- α -Antikörper benötigten, eine remissionserhaltende Therapie benötigen. Demgegenüber ist der Einsatz einer dauerhaften Therapie bei Patienten, die einzig Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf haben, umstritten [388,389].

Beaug rie untersuchte in einer retrospektiven Analyse über 5 Jahre prädiktive Faktoren für einen komplizierten M. Crohn-Verlauf (disabling disease) bei Diagnosenstellung [249]. Er fand dabei einen komplizierten Verlauf bei 85,2% der Patienten. Bei Diagnosestellung waren unabhängige Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf ein Alter < 40 Jahre, perianale Manifestationen und die Notwendigkeit einer Glukokortikoid-Therapie.

Eine andere Studie untersuchte demgegenüber prädiktive Faktoren bei Diagnosestellung für einen milden M. Crohn-Verlauf [251]. 29% der M. Crohn-Patienten (47 von 162 Patienten) wiesen dabei einen milden Verlauf mit den folgenden prädiktiven Kriterien auf: Alter > 40 Jahre, geringere CRP-Erhöhung und leichtere endoskopische Läsionen.

 ber die Prädiktoren bei Diagnosestellung hinaus können sich im Krankheitsverlauf Situationen ergeben, die eine remissionserhaltende Therapie notwendig machen. Für die wenigsten dieser Situationen gibt es kontrollierte Studien, sondern häufig nur Beobachtungsstudien [390]. Im Folgenden sind Situationen genannt, die eine remissionserhaltende Therapie bei individuellen Patienten notwendig oder sinnvoll machen können:

- steroidrefrakt rer Verlauf (s. Empfehlung 3-13)
- steroidabh ngiger Verlauf (s. Empfehlung 4-11)
- komplizierter Verlauf in der Vergangenheit (Operationen, penetrierendes Verhalten) [247]
- ausgedehnter Dünndarmbefall (s. Empfehlung 3-8) [350,391]
- symptomatischer Befall des oberen GI-Traktes [391]
- symptomatische Fisteln (s. Empfehlung 6-6)
- schwerer Schub
- häufige Schübe (≥ 2 /Jahr)
- hohe entzündliche Aktivität / tiefe Ulcera [392,393]
- hohes Risiko bei Diagnose für einen komplizierten Verlauf

Diese genannten Indikationen sind beim einzelnen Patienten mit den potenziellen Risiken einer immunsuppressiven Therapie abzuwägen, wobei die Risiken einer immunsuppressiven Therapie bei entsprechender Kontrolle nicht sehr hoch zu sein scheinen [242]. Ein erhöhtes Risiko für Komplikationen der immunsuppressiven Therapie besteht insbesondere bei langdauernder Steroideinnahme, bei älteren Patienten und bei kombinierter Immunsuppression [242,244,394,395].

Inwieweit Medikamentenkosten, die bei den anti-TNF- -Antikörpern deutlich höher als bei Azathioprin liegen, einen wesentlichen Einfluss auf die Therapieentscheidung haben sollten, ist zu diskutieren [396]. Darüber hinaus gibt es Daten, dass bei bestimmungsgem nem Gebrauch der Einsatz von anti-TNF- -Antikörpern kosteneffizient sein kann [397].

Empfehlung 4-10

Erleidet ein Patient ein symptomatisches Rezidiv soll eine Re-Evaluation der Krankheitssituation vorgenommen werden. (KPP, starker Konsens)

Bei jedem symptomatischem Rezidiv der Erkrankung ohne oder unter remissionserhaltender Therapie soll eine Reevaluation der Krankheitssituation vorgenommen werden, um daran angepasst die entsprechenden weiteren diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen

einleiten zu können. Dabei ist jeweils nicht nur an eine Eskalation der Therapie, sondern auch an die mögliche Nützlichkeit einer chirurgischen Intervention zu denken. Diese möglichen chirurgischen Optionen sind auf jeder Stufe der Therapieeskalation, auch wenn dies nicht explizit im Statement erwähnt wurde, jeweils unbedingt zu diskutieren. Eine starke Empfehlung wurde hier trotz niedrigem Evidenzniveau vergeben, da die Konsensusgruppe hier einen wichtigen Punkt für die klinische Praxis sah. Die Aktivität einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung kann sich im Verlauf ändern, so dass auch im Verlauf dann neu eine Indikation zur Remissionserhaltung entstehen kann [247]. Daraus ergibt sich die klinische Notwendigkeit bei Zunahme der Aktivität die Krankheit zu reevalulieren.

Empfehlung 4-11

Bei einem steroidabhängigen Verlauf sollte unter der Berücksichtigung des Risikoprofils eine Therapie mit Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin (II), Methotrexat (II) oder einem anti-TNF- α -Antikörper (I), bei Notwendigkeit auch in Kombination (I) durchgeführt werden. (\uparrow , starker Konsens)

Empfehlung 3-12

Vor der Einleitung einer immunsuppressiven Therapie oder weiterer Therapieeskalation soll eine chirurgische Intervention als Alternative geprüft werden. (IV, $\uparrow\uparrow$, starker Konsens)

Entsprechend der ECCO-Leitlinie liegt ein steroidabhängiger Verlauf definitionsgemäß bei Patienten vor, die innerhalb von drei Monaten nach Beginn einer Steroidschubtherapie entweder die Steroiddosis nicht unter ein Prednisolonäquivalent von 10 mg pro Tag (oder Budesonid auf unter 3mg /Tag) ohne Wiederauftreten einer Krankheitsaktivität reduzieren können oder die einen erneuten Schub innerhalb von drei Monaten nach Absetzen der Steroid erfahren. Die deutschen Leitlinien hatten in der Vergangenheit einen steroidabhängigen Verlauf strenger definiert - bereits bei Gabe jeglicher Glukokortikoiddosen innerhalb von 3 Monaten nach Beendigung der Steroidtherapie [7,8]. Dessen ungeachtet wird auch in der europäischen Leitlinie langfristig das Absetzen der Glukokortikoide gefordert, ebenso ist eine steroidfreie Remission mittlerweile auch das Therapieziel der meisten klinischen Studien [134].

Die Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin oder Methotrexat ist in der Behandlung des steroidabhängigen M. Crohn effektiv [372,373,375]. Allerdings muss erwähnt werden, dass bei einem lokalisierten Ileumbefall auch eine operative Resektion eine therapeutische Option sein kann. Auch die Therapie mit anti-TNF- α -Antikörpern kann in dieser Situation einer Steroidabhängigkeit ein effektiver Therapieansatz sein [318,321]. Die Selektion der Patienten für eine primäre Therapie mit anti-TNF- α -Antikörpern bei Steroidabhängigkeit hängt von klinischen Charakteristika, prognostischen Kriterien und vom therapeutischen Ansprechen auf einzelne Substanzen in der Vergangenheit ab [398].

Bei ausgewählten Patienten kann auch primär die Kombination von Azathioprin mit anti-TNF- α -Antikörpern durchgeführt werden, da die Rate der steroidfreien Remissionen bis zu einem Jahr nach Behandlungsbeginn höher ist als die der Monotherapie [134,387,399-401]. Zweifelsfrei belegt ist dieser additive Effekt nur für die Kombination von Infliximab und Thiopurinen. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang auch, dass unter dieser

Kombinationsbehandlung das Nebenwirkungsrisiko höher ist als unter der Monotherapie [244,402].

Durchführung der remissionserhaltenden Therapie

Empfehlung 4-12

Bei Azathioprin- bzw. 6-Mercaptopurin-Wirkungslosigkeit/Unverträglichkeit sollen anti-TNF- α -Antikörper (I, $\uparrow\uparrow$) oder mit einer nachgeordneten Priorität Methotrexat (II, \uparrow) eingesetzt werden. (Konsens)

Empfehlung 4-13

Bei nicht ausreichender Azathioprin- bzw. 6-Mercaptopurin-Wirksamkeit sollte Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin und anti-TNF- α -Antikörper auch in Kombination (I) eingesetzt werden und längerfristig kann eine Monotherapie mit anti-TNF- α -Antikörpern angestrebt werden (II). (\uparrow , Konsens).

Empfehlung 3-12

Vor der Einleitung einer immunsuppressiven Therapie oder weiterer Therapieeskalation soll eine chirurgische Intervention als Alternative geprüft werden. (IV, $\uparrow\uparrow$, starker Konsens)

Bei Patienten, bei denen eine Remission mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin erzielt werden konnte, sollten diese Medikation auch zur Remissionserhaltung fortgeführt werden. Für eine langfristige Therapie sind Azathioprin in einer Tagesdosis von 2,0-2,5 mg/kg Körpergewicht und 6-Mercaptopurin in einer Tagesdosis von 1,0-1,5 mg/kg Körpergewicht geeignet.

Bei einer Azathioprin-Unverträglichkeit, außer bei einer vorherigen Pankreatitis oder einer nachhaltigen Knochenmarktoxizität unter Azathioprin, kann 6-Mercaptopurin eingesetzt werden [403]. Ein stark erniedrigter 6-TGN-Spiegel, insbesondere in Verbindung mit einem ebenfalls erniedrigten 6-MMP-Spiegel kann eine unzureichende Medikamenten-Einnahme (Non-Adherence) anzeigen. Bei erniedrigten 6-TGN-Spiegel und erhöhtem 6-MMP-Spiegeln kann eine verstärkte Metabolisierung vorliegen [404]. Andererseits hat sich nicht gezeigt, dass eine Therapiesteuerung, die sich vor allem am 6-TGN-Spiegel orientiert, effektiver ist als eine Wirkspiegel-unabhängige Therapie [405]. Nach der Evaluation einer Nicht-Adhärenz und der eventuellen Optimierung der Dosierung der Azathioprin/6-Mercaptopurin-Therapie sind anti-TNF- α -Antikörper und nachrangig auch Methotrexat weitere Optionen in der immunsuppressiven Therapie.

Bei Patienten, die auf eine immunsuppressive Therapie nicht ansprechen, sollte eine Kombinationsbehandlung unter Hinzunahme von anti-TNF- α -Antikörpern durchgeführt werden. Nach einer Behandlungsdauer von etwa 6 Monaten könnte die Azathioprin-Medikation dann unter engmaschiger klinischer Kontrolle beendet werden [136,406]. Methotrexat scheint sich beim M. Crohn hingegen nicht zur Kombination mit TNF-Blockern, speziell Infliximab zu eignen [407].

Empfehlung 4-14

Bei einer dualen Immunsuppression mit Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin und anti-TNF- α -Antikörpern sollte nach Erreichen einer stabilen Remission wegen der potentiell erhöhten

Nebenwirkungsrate die Beendigung eines der beiden Medikamente angestrebt werden. (II, ↑, Konsens)

Die Frage welche der beiden Substanzgruppen (anti-TNF- α -Antikörper oder Thiopurine) nach Erreichen einer Remission bei einer Kombinationsbehandlung aus Thiopurin und anti-TNF- α -Antikörpern weiter fortgeführt werden soll, ist nicht abschließend beantwortet.

In einer Studie, bei der der TNF-Blocker abgesetzt wurde, blieben danach 50% aller Patienten in Remission. In einer Subgruppe ohne wesentliche Risikofaktoren waren es ca. 80%. Bei 90% der Patienten, die ein Rezidiv erlitten, ließ sich mit einer erneuten anti-TNF- α -Therapie wieder eine Remission induzieren [137].

Eine kleine Studie, bei der in dieser Situation das Thiopurin abgesetzt wurde, ergab kein schlüssiges Ergebnis [406]. Wenn die Thiopurine jedoch im Vorfeld bereits ineffektiv waren und anti-TNF- α -Antikörper zusätzlich eingesetzt wurden, sollte nach dem Erreichen einer Remission bevorzugt das Thiopurin abgesetzt werden, um die Therapie mit einem anti-TNF- α -Antikörper dann als Monotherapie fortzuführen.

Empfehlung 4-15

Die remissionserhaltende Therapie sollte langfristig durchgeführt werden. (II, ↑, starker Konsens)

Eine generelle Empfehlung zur notwendigen Dauer einer remissionserhaltenden Therapie mit Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin, Methotrexat oder anti-TNF- α -Antikörpern kann nicht gegeben werden. (IV, ↔, starker Konsens).

Empfehlung 4-16

In einer stabilen Remissionsphase ohne Steroidabhängigkeit und ohne nachweisbare Entzündung kann eine Beendigung der Therapie erwogen werden. (II, ↑, starker Konsens)

Es gibt Daten aus Studien, dass ein positiver Effekt der immunsuppressiven Therapie zumindest über 4 Jahre nachweisbar ist [370,408]. Die dabei nach mehr als 4 Jahren fehlende statistische Signifikanz ist aber teilweise auch durch die dann zu geringen Patientenzahlen in den Gruppen zu erklären. Weiterhin wird die Nicht-Adhärenz in der Remissionserhaltung nach diesem Zeitraum sehr groß. Es gibt hierzu aber auch Untersuchungen mit einem positiven Effekt bei einer länger andauernden Azathioprin-Therapie [409]. Diese Daten sprechen insgesamt eher für eine langfristige Fortführung der immunsuppressiven Therapie. Dem gegenüber sind mögliche Nebenwirkungen der immunsuppressiven Langzeittherapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin zu diskutieren, da sich Daten finden, die ein erhöhtes Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome zeigen [284,410]. Die Vor- und Nachteile einer solchen längerfristigen immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin müssen im Einzelfall diskutiert und gegenüber den erhöhten Risiken von Nebenwirkungen abgewogen werden.

Langzeituntersuchungen bei M. Crohn-Patienten unter einer Therapie mit Methotrexat zeigten kein erhöhtes Risiko einer schweren Hepatotoxizität, wie dies früher bei anderen Erkrankungen diskutiert wurde [411].

Auch ist die Frage, ob die Therapie mit anti-TNF- α -Antikörpern ohne ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv nach einer gewissen Zeit unterbrochen werden kann, letztlich nicht völlig geklärt. Eine prospektive Studie bei 115 M. Crohn-Patienten (STORI-Studie) unter einer Therapie mit

Infliximab und Thiopurinen in der steroidfreien Remission zeigte nach dem Aussetzen der Infliximab-Therapie bei 44% der Patienten ein Rezidiv. Es konnte dabei allerdings gezeigt werden, dass die Patienten mit einem günstigen Risikoprofil ein deutlich niedrigeres Relapse-Risiko hatten [137].

Zusammenfassend ist zu sagen, dass eine generelle Empfehlung für die notwendige Dauer einer remissionserhaltenden Therapie mit Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat oder anti-TNF- α -Antikörpern nicht gegeben werden kann. Bei der grundsätzlich weiter bestehenden Erkrankung sollte die Therapie aber eher langfristiger fortgeführt werden. Immer sind allerdings der individuelle Krankheitsverlauf zu berücksichtigen und der Therapieeffekt gegenüber dem Risiko von Langzeitnebenwirkungen abzuwägen.

Postoperative Remissionserhaltung

Empfehlung 4-17

Postoperativ kann eine remissionserhaltende Therapie unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufes und des Risikoprofils eingeleitet werden. (I, \uparrow , starker Konsens)

Empfehlung 4-18

Ein Abwarten ohne postoperative remissionserhaltende Therapie mit einer endoskopischen Evaluation nach 6 Monaten kann eine Option sein. (II, \uparrow , starker Konsens)

Es besteht keine eindeutige Evidenz für die Anwendung einer postoperativen medikamentösen Remissionserhaltung in jedem Fall. Diese Problematik wird kontrovers diskutiert [412-414]. Rutgeerts zeigte in einer früheren Arbeit, dass in etwa 72% der Patienten mit einem endoskopischen M. Crohn-Rezidiv innerhalb eines Jahres nach der Operation zu rechnen ist [415]. Die Häufigkeit des postoperativen Rezidivs wird insbesondere auch vom weiteren Nikotingebrauch sowie vom Verhalten der Erkrankung und den vorherigen Resektionen mitbestimmt. Gerade weiteres Zigarettenrauchen und ein vorheriger penetrierender Verlauf der Erkrankung sprechen für ein erhöhtes postoperatives Rezidivrisiko [416,417].

In diesem Zusammenhang ist es wichtig das individuelle Risikoprofil und den Krankheitsverlauf zu berücksichtigen. Auch ein Abwarten ohne unmittelbare postoperative Remissionserhaltung mit einer endoskopischen Evaluation 6 Monate nach der Operation kann eine sinnvolle Option sei.

Empfehlung 4-19

Mesalazin kann in der postoperativen Remissionserhaltung eingesetzt werden. (I, \uparrow , Konsens)

Empfehlung 4-20

Bei Patienten mit einem komplizierten Verlauf sollte postoperativ eine Therapie mit Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin durchgeführt werden. (II, \uparrow , starker Konsens)

Bei der Einleitung einer medikamentösen postoperativen Remissionserhaltung spielt ebenfalls die Risikostratifizierung eine große Rolle. Wie gezeigt, spielen hier eine hohe präoperative Aktivität, Tabakabusus, ein penetrierender Verlauf, endoskopische

Veränderungen in der Anastomose, ein junges Alter und ein ausgedehnter Befall eine prognostisch ungünstige Rolle [152,418].

Aminosalicylate sind in der postoperativen Situation mit einer Dosis von 3–4 g/d über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren signifikant besser wirksam als Placebo [419,420].

Bei relevanten Risikofaktoren erscheint die remissionserhaltende postoperative Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin deutlich wirksamer als Mesalazin zu sein [421,422]. Die optimale Dosis und die Therapiedauer sind unklar, man wird sich hierzu an den Daten zur medikamentös-induzierten Remissionserhaltung orientieren können. Alternativ kann die Gabe von anti-TNF- α -Antikörpern erwogen werden. Daten aus Studien liegen hierzu allerdings nicht vor.

5. Chirurgie

Da es nicht möglich ist, alle chirurgischen Aspekte in der Leitlinie zu behandeln, erfolgte eine Fokussierung auf klinisch relevante und kontrovers diskutierte Aspekte. Dabei war es den Arbeitsgruppenmitgliedern ein wesentliches Anliegen, Empfehlungen aus der letzten Leitlinie zu modifizieren, sofern sich hier neue Evidenzen ergeben haben. Bisher wurden die medikamentösen und chirurgischen Therapieverfahren als komplementär angesehen. Durch die zunehmende Einführung neuer Medikamente könnte sich diese Sichtweise ändern, so dass chirurgische Therapie oft nur noch als allerletzte Option wahrgenommen wird. Dieses beinhaltet jedoch das Risiko, dass Patienten erst nach Ausschöpfung aller verfügbaren konservativen Möglichkeiten in einem schlechteren Allgemein- und Ernährungszustand operiert werden und dadurch auch die perioperative Komplikationsrate mutmaßlich ansteigt. Gleichzeitig ist auch vor einer Verzögerung dringend indizierter chirurgischer Eingriffe zu warnen, um die länger dauernde Wirkung immunsuppressiver Medikamente „abklingen zu lassen“ oder erst langfristig eine Steroidmedikation zu reduzieren. Eine konsequente, interdisziplinäre Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Patientenwünsche kann diesen Gefahren begegnen.

Empfehlung 5-1

Patienten mit komplexer Erkrankung sollten interdisziplinär diskutiert und chirurgische Optionen frühzeitig im Behandlungskonzept berücksichtigt werden. (IV, \uparrow , Konsens)

Empfehlung 5-2

Komplexe Operationen bei M. Crohn sollten von CED-erfahrenen Chirurgen in Zentren durchgeführt werden. (II, \uparrow , Konsens)

Die Behandlung von Patienten mit M. Crohn ist durch die zunehmende Vielfalt der medikamentösen und chirurgischen Möglichkeiten komplexer geworden und sollte daher in enger Abstimmung zwischen Gastroenterologen, Chirurgen und weiteren betroffenen Fachgebieten, präferentiell in gemeinsamen klinischen Konferenzen, erfolgen. Eine adäquate Diagnostik und medikamentöse Therapie sind Voraussetzungen für eine zeitgerechte chirurgische Therapie mit optimalem Ergebnis. In einer großen landesweiten Untersuchung aus den USA war die Mortalität bei Patienten mit M. Crohn, die in „high volume“ Zentren (> 150 Hospitalisationen pro Jahr) operiert wurden, deutlich niedriger als in sogenannten „low volume“ Zentren (bis 50 Hospitalisationen pro Jahr) (OR 0,22; 95%-CI 0,06-0,88) [423].

Entsprechend sollten komplexere Operationen nur in Zentren durchgeführt werden; Patienten sind auf diese Umstände hinzuweisen.

Empfehlung 5-3

Bei isoliertem Ileozökalbefall mit höherer Krankheitsaktivität sollte der Patient über die primäre Operation als Alternative zur konservativen Therapie aufgeklärt werden (II, ↑, starker Konsens)

Diese Empfehlung betrifft die Behandlung des klassischen M. Crohn, der auf die Ileozökalregion beschränkt ist, sich kurzstreckig im terminalen Ileum (weniger als 30-40 cm) ausbreitet und eine relevante Symptomatik (z. B. CDAI >220) aufweist. Viele dieser Patienten werden im weiteren Verlauf operiert werden müssen, so dass diese Patienten über die Möglichkeit einer frühen Operation aufgeklärt werden sollen [350]. Nach einer Resektion entwickeln nach manchen Studien weniger als 50% im weiteren Verlauf wieder einen operationswürdigen Befund, so dass mindestens die Hälfte langfristig (≥ 10 Jahre) nach der Operation beschwerdefrei -oder arm bleibt [424-429]. Andere Studien zeigen im langfristigen Verlauf nach Resektion auch späte Rezidive, so dass die meisten Patienten schlussendlich Rezidive bekommen [430,431]. In jedem Fall ist die rezidivfreie Zeit häufig länger als nach Einleitung einer medikamentösen Therapie. Derzeitig läuft eine randomisierte kontrollierte Studie in Holland, welche eine intensiviertere medikamentöse Therapie mit Infliximab mit einer primären Operation (laparoskopische Ileozökalresektion) in einer derartigen Situation vergleicht [432]. Bei der schwierigen Frage nach dem optimalen Zeitpunkt der chirurgischen Intervention gilt es, abzuwägen, wie sich die Lebensqualität nach chirurgischer Behandlung versus medikamentöser Therapie entwickelt. Während eine Operation häufig zu einer schlagartigen Verbesserung führt, kann eine medikamentöse Therapie – je nach Substanz – einige Zeit bis zu ihrem Wirkungseintritt benötigen [433].

Empfehlung 5-4

Bei Patienten mit therapierefraktärem Verlauf soll die Operationsindikation frühzeitig überprüft werden. Dies gilt insbesondere für Kinder und Jugendliche mit Wachstumsretardierung und/oder einer verzögerter Pubertät (III, ↑↑, starker Konsens).

Eine retrospektive Fallserie konnte zeigen, dass Patienten mit einer Symptomatik von über 5 Monaten ein erhöhtes Risiko für perioperative Komplikationen aufweisen als unter 5 Monaten [434]. Dabei spielt vermutlich der zunehmend schlechtere Ernährungs- und Allgemeinzustand eine wesentliche Rolle. Zudem liegen Daten vor, dass eine frühzeitigere Operation möglicherweise den Zeitraum bis zum Auftreten eines klinischen Rezidives verlängert [435]. Eine interventionelle Studie zu dieser Frage ist sicherlich nicht möglich. Dennoch bestand ein starker Konsens dahingehend, dass diese Empfehlung von großer Wichtigkeit ist und dass die möglicherweise letalen Komplikationen eine starke Empfehlung rechtfertigen.

Obgleich nur wenig Evidenz zu Kindern und Jugendlichen vorliegt, bestand auch hier ein hoher Konsens, dass gerade bei dieser Patientengruppe eine Operationsindikation bei therapierefraktärer Situation frühzeitig evaluiert werden sollte. Auch weil diese durch ein Aufholen des Wachstums oder einen zeitgerechteren Eintritt der Pubertät in hohem Maße profitieren können [344,436].

Empfehlung 5-5

Kolonstenosen unklarer Dignität müssen operiert werden. (KKP, starker Konsens)

Hier besteht trotz Fehlens prospektiver kontrollierter Studien großer Konsens, bei Patienten mit Kolonstenosen unklarer Dignität durch eine Operation den Patienten zu therapieren und gleichzeitig ein Karzinom auszuschließen bzw. zu bestätigen. Hintergrund ist das Risiko eines Karzinoms im Kolon bei M. Crohn [437]. Von dieser Risikoerhöhung scheinen vor allem Patienten mit einer isolierten Colitis-Crohn am deutlichsten betroffen zu sein [217].

Schlüsselempfehlung 5-6

Bei abdominellen Abszessen sollte eine antibiotische Behandlung unter Beachtung der Vorgeschichte (insb. Antibiotikaanamnese) und der lokalen Resistenzlage in Kombination mit interventioneller oder chirurgischer Drainagebehandlung durchgeführt werden. (II, ↑, starker Konsens)

Intraabdominelle Abszesse und Abszesse im kleinen Becken sind häufige und potentiell vital bedrohliche Komplikationen bei Patienten mit M. Crohn [438,439]. Das gleichzeitige Vorhandensein eines aktiven M. Crohn und abszedierender Komplikationen bedingen ein therapeutisches Dilemma. So sind die Vorteile einer immunsuppressiven Therapie (hierzu gehören auch Steroide) zur Behandlung der Grunderkrankung mit den daraus folgenden Nachteilen der Immunsuppression bei Abszessen abzuwägen. Die klassische Behandlung bei Abszessen ist ein chirurgischer Eingriff mit Drainage und Resektion des erkrankten Darmabschnittes; dieser Ansatz ist potentiell komplikationsträchtig. In den letzten Dekaden hat sich deshalb als Alternative zum primären chirurgischen Eingriff die antibiotische Primärbehandlung mit interventioneller Abszessdrainage, gefolgt – wenn notwendig – von einem zweizeitigen chirurgischen Eingriff, etabliert, wobei es so scheint, dass sehr kleine Abszesse durch eine alleinige Antibiotikatherapie behandelt werden können [440-444]. Von den fünf zu dieser Fragestellung veröffentlichten retrospektiven Untersuchungen weisen einige erhebliche methodische Mängel auf [440,442,444]. Zwei weitere Arbeiten zeigen etwas unterschiedliche Ergebnisse. Bei Gutierrez et al. wurden 29 von 66 Patienten mit einem intraabdominellen Abszess zunächst perkutan drainiert, die übrigen Patienten operiert. Nachdem sich das Krankheitsbild in beiden Gruppen gleich schnell zurückbildete, musste hier nur ein Drittel der initial drainierten Patienten im Verlauf operiert werden [443]. Bei Bermejo et al. wurden 42% von 128 Patienten initial nur antibiotisch behandelt, 23% drainiert und 34% operiert. Hier mussten 50% der initial konservativ behandelten Patienten im Verlauf eines Jahres operiert werden [441]. Als Prädiktoren für eine erfolgreiche konservative Therapie stellten sich die Dauer bis zur Diagnosestellung, eine immunsuppressive Therapie, Fisteln und die Größe des Abszesses dar. Insgesamt bleibt das Problem, dass alle diese Serien wahrscheinlich einen erheblichen Selektionsbias aufweisen. So hing die gewählte Intervention stark von lokalen Gegebenheiten und sicher wesentlich vom Eintrittsweg der Patienten in die Klinik ab, da perkutane Drainagen in einer chirurgischen Klinik seltener angewendet wurden als in einer internistischen Klinik. Die Anwendung eines solchen Therapiekonzeptes setzt Kenntnisse der typischen Erreger und ihrer Resistenzen voraus. So ist insbesondere bei Patienten, bei denen aufgrund der Aktivität der Grunderkrankung eine immunsuppressive Therapie nicht abgesetzt werden kann, eine

möglichst effektive Auswahl der primären Antibiotika notwendig. Meist liegt im Abszess eine Mischflora mit Streptokokken, *E. coli*, *Enterococcus* spp. und *Bacteroides* spp. als führende Keime vor[445]. Vor diesem Hintergrund ist eine antibiotische Therapie mit einem Aminopenicillin plus Beta-Laktamase-Inhibitor, alternativ mit Moxifloxacin (Chinolon der Gruppe IV) bzw. mit Imipenem bei Patienten mit wiederholter antibiotischer Vorbehandlung sowie einer notwendigen Steroidtherapie (Risikofaktor für gesteigerte Mortalität) zu favorisieren. Die vielerorts eingesetzten Chinolone der Gruppe 2 sind aufgrund der Resistenzen bei Streptokokken und *E. coli* nicht mehr zu empfehlen [446].

Empfehlung 5-7

Nach interventionellen Abszessdrainagen bzw. konservativer Therapie soll kurzfristig die Operationsindikation überprüft werden. (IV, ↑↑, starker Konsens)

Die primäre Erfolgsrate einer interventionellen Drainage (sonographisch oder computer-tomographisch gesteuert) ist hoch. Die operative Drainage erfolgt dann, wenn der Abszess interventionell nicht zugänglich ist oder oberflächlich liegt. Wenige Publikationen favorisieren aufgrund des geringeren Risikos eines Rezidivabszesses die primäre operative Behandlung gegenüber der interventionellen Drainage [441,447].

Nach primär erfolgreiche Drainage entwickelt etwa die Hälfte der Patienten ein Rezidiv [443]. Vor diesem Hintergrund ist im Intervall die Indikation zur zweizeitigen Resektionsoperation zu prüfen. In manchen Zentren wird dies routinemäßig durchgeführt, während in anderen Zentren dies erst bei einem Rezidiv erfolgt [440-443].

Wegen der hohen Morbidität und Mortalität bei Übersehen eines intraabdominellen Abszesses hat die Leitliniengruppe hier trotz schwacher Evidenz für die Operation eine starke Empfehlung abgegeben.

Empfehlung 5-8

Die symptomatische Stenose im Dünndarm (inklusive Rezidive nach Ileozökalresektion), die auf Medikamente nicht anspricht, sollte interventionell endoskopisch oder chirurgisch behandelt werden. (IV, ↑, starker Konsens)

Ca. 30% aller Patienten mit M. Crohn entwickelt im Krankheitsverlauf Strikturen und Stenosen mit Symptomen der intestinalen Obstruktion [448]. Gemäß dem Verteilungsmuster der Erkrankung kommen Fibrostenosen im gesamten Intestinaltrakt vor, wenngleich sie am häufigsten im Bereich von Anastomosen sowie an der Ileozökalklappe auftreten. Relativ selten treten auch Stenosen im oberen Gastrointestinaltrakt auf. Als Behandlungsoptionen stehen grundsätzlich die chirurgische Resektion, chirurgische Strikturoplastik-Techniken sowie die endoskopische Verfahren zur Verfügung. Wichtig ist die Differenzierung in sogenannte „inflammatorische“ und „narbige“ Stenosen, wobei meist ein Mischbild vorliegt. Sonographie, ggf. auch als Kontrastmittel-Sonographie, und MRT-Untersuchungen können hier neben der Endoskopie wertvolle Hilfestellungen leisten. [58,449-453].

Empfehlung 5-9

Kurzstreckige, erreichbare Stenosen können dilatiert werden, längerstreckige (≥5 cm) sollten operiert werden (IV), wobei Strikturoplastiken und Resektionen gleichwertig sind (II). (↑, starker Konsens)

Die Dilatation ist eine adäquate Therapieoption für endoskopisch erreichbare Strikturen, die auf Medikamente nicht ansprechen. Systematische Übersichtsarbeiten legen nahe, dass vor allem Anastomosenstenosen längerfristig erfolgreich so behandelt werden können, sofern die Strikturlänge nicht 4 cm übersteigt [454]. Zu Strikturen ausserhalb von Anastomosen liegen wenige und zum Teil widersprüchliche Daten vor [455-457]. Dennoch erscheint auch hier die Dilatation in ausgewählten Fällen sinnvoll. Eine aktuelle systematische Übersicht hat die verfügbaren Serien zu Dilatation und Strikturoplastik zusammengefasst und kommt zu dem Schluss, dass letztendlich keine ausreichende Datenbasis vorliegt, um die Überlegenheit des einen oder anderen Therapieverfahrens festzustellen [458]. Daher sollte bei der Wahl einer der Therapieoptionen eine enge Absprache zwischen den behandelnden Disziplinen erfolgen.

Konventionelle Strikturoplastiken werden bis zu einer Länge von maximal 10 cm empfohlen. Allerdings sind auch bei längeren Stenosen eine Vielzahl von unkonventionellen Strikturoplastiken möglich [459]. Diese sollten, vor allem bei Patienten, bei denen nach vorherigen Resektionen ein relevantes Risiko für ein Kurzdarmsyndrom besteht, erwogen werden. Kontraindikationen für eine Strikturoplastik sind Blutungen aus dem betroffenen Segment, Darmwandphlegmone und der V. a. ein Karzinom. Fisteln stellen relative Kontraindikationen dar, sofern sie im Rahmen der Strikturoplastik ausgeschnitten werden können.

Die größte bisher verfügbare Metaanalyse zeigt bezüglich Komplikations- und chirurgischer Rezidivraten keinen signifikanten Unterschied zwischen Strikturoplastik und Segmentresektion [460]. Daher könnte bei multiplen, kurz hintereinander geschalteten Stenosen in einem begrenzten Segment die Resektion zu bevorzugen sein, sofern genügend Dünndarm verbleibt.

Empfehlung 5-10

Anastomosen können als Seit-zu-Seit-, Seit-zu-End- oder End-zu-End-Anastomose, handgenäht oder mittels Stapler angelegt werden. (I, ↑, starker Konsens)

Entgegen einer früheren Metaanalyse, die Vorteile für eine Seit-zu-Seit-Anastomose gefunden hatte, zeigt die aktuelle Cochrane-Analyse diesen Vorteil nicht mehr [461]. Dieses begründet sich vor allem auf die Ergebnisse der zwischenzeitlich publizierten größten randomisiert-kontrollierten Studie, die keinerlei Unterschiede mehr nachweisen konnte [462]. Daher bleibt es dem Chirurgen überlassen, welche Anastomosentechnik gewählt wird.

Empfehlung 5-11

Die laparoskopische Ileozökalresektion sollte gegenüber dem konventionellen Vorgehen bei geeigneten Fällen bevorzugt werden. (I, ↑, starker Konsens)

Empfehlung 5-12

In komplexeren und Rezidivfällen kann bei adäquater Expertise auch laparoskopisch vorgegangen werden. (III, ↑, Konsens)

Mehrere Metaanalysen zeigen, dass die laparoskopische gegenüber der offenen Ileozökalresektion signifikante Vorteile im Kurzzeitverlauf und auch in der Komplikationsrate aufweist [463,464]. Da die Kosmetik bei diesem in der Regel jüngeren Patientengut auch eine relevante Rolle spielt, sollte der minimal invasive Zugang bei der Ileozökalresektion

präferentiell eingesetzt werden [465]. Allerdings gilt dieses nur, wenn eine adäquate laparoskopische Expertise vorliegt. Inwiefern die Empfehlung zur laparoskopischen Operation auch für andere Resektionen, wie zum Beispiel die Hemikolektomie oder Dünndarmsegmentresektion gegeben werden kann, ist nicht durch Metaanalysen untermauert, erscheint aber als Analogieschluss zulässig.

Mehrere aktuelle Fallkontrollstudien haben gezeigt, dass der minimal invasive Zugang auch in komplizierten und in Rezidivfällen sicher ist und zum Teil die gleichen Vorteile wie bei der primären Ileozökalresektion aufweist [466,467].

Empfehlung 5-13

Wenn eine Operationsindikation aus benignen Gründen besteht, sollte bei lokalisiertem Kolonbefall präferentiell eine segmentale, sparsame Resektion durchgeführt werden (II), Strikturoplastiken sollten nicht erfolgen (IV). (↑, starker Konsens)

Die meisten verfügbaren Fallkontrollstudien und eine Metaanalyse zeigen eine niedrigere Rezidivrate nach subtotaler Kolektomie oder Proktokolektomie im Vergleich zur segmentalen Resektion [468]. Allerdings ist die Lebensqualität nach segmentaler Resektion in der Regel besser, so dass sich auch am Kolon in der Regel eine sparsame Chirurgie durchgesetzt hat.

Obgleich eine Strikturoplastik auch am Kolon möglich ist [469], wird sie nicht empfohlen. Dies wird primär durch das erhöhte Risiko eines Malignoms in einer Kolonstriktur begründet.

Empfehlung 5-14

Bezüglich der Operationsindikation bei Nachweis von Dysplasien wird auf die Leitlinie Colitis ulcerosa verwiesen. Das Ausmaß der nach onkologischen Kriterien durchzuführenden Operation hängt auch vom Befallsmuster ab. (IV, ↑, Konsens)

Generell gilt eine hochgradige Epitheldysplasie als absolute Operationsindikation, eine niedriggradige Dysplasie als relative Operationsindikation, wobei die niedriggradige Dysplasie, sofern keine Operation erfolgt, einer intensivierten Überwachung bedarf. Bezüglich der histologischen Bestätigung der Dysplasie (externe Referenzpathologie), der Behandlung von Polypen bzw. ALMs gelten die Empfehlungen der CU-Leitlinie (vgl. Empfehlung 1-27) [11]. Bezüglich des Ausmaßes der Resektion bei Nachweis von Dysplasien konnte auf Grund mangelnder Evidenz kein Konsens gefunden werden. Besteht eine ausgedehnte Colitis mit Befall von größeren Anteilen des Kolons und Rektums so erscheint die onkologische totale Proktokolektomie analog der Situation bei der Colitis ulcerosa (ggf. in sehr selektionierten Fällen mit Anlage eines ileoanalen Pouches, sofern keine Kontraindikationen gegeben sind) indiziert. Dies gilt insbesondere dann, wenn an mehr als einer Stelle Dysplasien und/oder ein Karzinom nachgewiesen sind. Andererseits können bei segmentalem Befall an mehreren Stellen auch mehrere onkologische segmentale Resektionen erfolgen, sofern noch ausreichend nicht entzündlich befallener Darm belassen werden kann. Dieses beinhaltet eine Abwägung von dem wahrscheinlich in dieser Konstellation generell erhöhtem Risiko an einem Karzinom im Restkolon im weiteren Verlauf zu erkranken gegenüber der maximal erreichbaren Lebensqualität durch Darmerhalt und sollte mit dem Patienten offen besprochen werden.

Schlüsselempfehlung 5-15

Bei Patienten mit Crohn-Colitis kann nur dann eine Ileopouchanale Anastomose (IPAA, „Pouch“) in Betracht gezogen werden, wenn kein perianaler oder Dünndarmbefall besteht (II, ↓). Der Patient soll über das erhöhte Risiko einer chronischen Pouchitis und des langfristigen erhöhten Risikos des Pouchversagens aufgeklärt werden (II, ↑↑). (Konsens)

Diese Empfehlung adressiert ein schwieriges klinisches Problem. In der dazu verfügbaren Metaanalyse zeigt sich zwar eine erhöhte Rate an Pouchversagen bei Patienten mit M. Crohn gegenüber Patienten mit Colitis ulcerosa (32 vs. 4.8 %, $P < 0.001$) [470]. Andererseits ist die Stuhlfrequenz als wichtigster funktioneller Parameter über 24 Stunden in beiden Gruppen vergleichbar und 2/3 der Patienten mit M. Crohn haben langfristig einen funktionierenden Pouch. Betrachtet man die Patienten, die nur eine isolierte Colitis Crohn aufweisen, getrennt, so ergibt sich kein signifikanter Unterschied mehr bezüglich der Pouchversagerrate im Vergleich zu Colitis ulcerosa Patienten ($p=0.06$). Da mutmaßlich die Lebensqualität durch ein permanentes Stoma im Vergleich zur kontinenzhaltenden Pouchoperation mit guter Pouchfunktion schlechter ist, sollte der Patient über die Möglichkeit einer Pouchanlage bei einer isolierten Colitis-Crohn aufgeklärt und auf die besonderen Risiken hingewiesen werden.

Empfehlung 5-16

Bei Patienten in schlechtem Allgemein- und Ernährungszustand unter immunsuppressiver Therapie incl. Steroide sollte bei Indikation zur Resektion im Zweifelsfall ein protektives Stoma angelegt oder eine Diskontinuitätsresektion ohne primäre Anastomose durchgeführt werden. (III, ↑, starker Konsens)

Trotz des niedrigen Evidenzlevels bestand ein großer Konsens, dass es bei Patienten in schlechtem Ernährungs- und Allgemeinzustand, welche außerdem oft noch immunsuppressiv behandelt werden, nicht sinnvoll ist, um jeden Preis ein Stoma zu vermeiden. Beobachtungsstudien zeigen, dass Patienten in schlechtem Allgemein- und Ernährungszustand und unter immunsuppressiver Therapie mehr lokaleptische Komplikationen erleiden, welche zudem schwerer verlaufen können [268,471,472]. Entsprechend wird in dieser Konstellation empfohlen, mit der Anlage einer primären Anastomose zurückhaltend zu sein oder diese mit einem protektiven Stoma zu schützen. Dieses wird durch eine aktuelle retrospektive Studie unterstützt, welche den Wert einer primären Splitstomaanlage im Rahmen einer Ileozökalresektion bei 76 Hochrisikopatienten untersuchte [473]. 19% der Patienten mit primärer Anastomose ($n=57$) entwickelten im Vergleich zu keinem der Patienten mit Splitstomaanlage ($n=19$) intraabdominelle septische Komplikationen ($p=0,038$). Besonders problematisch, auch hinsichtlich der Langzeitrezidivrate, ist im Rahmen eines derartigen schlechten Allgemein- und Ernährungszustand die Erhaltung einer Anastomose bei postoperativen intraabdominellen septischen Komplikationen [474]. Bei ausgewählten Patienten mit einer sehr schlechten Ernährungssituation sollte eine präoperative Verbesserung des Ernährungszustandes durch enterale Zusatz- ggf. parenterale Ernährung erwogen werden [471,475].

Schlüsselempfehlung 5-17

Prednisolondosierungen von mehr als 20 mg/Tag oder äquivalent für länger als 6 Wochen sollten, wenn klinisch möglich, präoperativ interdisziplinär reduziert werden. (II, ↑, starker Konsens)

Eine Metaanalyse zeigt eine erhöhte Gesamtkomplikationsrate und eine erhöhte Rate an infektiösen perioperativen Komplikationen bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen unter Steroidtherapie, wobei die Gesamtkomplikationsrate signifikant höher war, wenn Patienten mehr als 40 mg/Tag Prednisolon erhielten [476]. Während mehrere aktuellere Kohortenstudien keinen signifikanten Effekt von Steroiden auf die Komplikationsrate bei Patienten mit M. Crohn nachweisen konnten, zeigt eine neue Kohortenstudie aus Dänemark einen signifikanten Effekt auf Anastomosenskomplikationen bei einer Dosis von mehr als 20 mg/Tag Prednisolon [472,477,478]. Trotz widersprüchlicher Datenlage wird daher in sehr hohem Konsens empfohlen, präoperativ die Prednisolondosis auf unter 20 mg zu reduzieren, wenn dieses klinisch möglich ist. Zu beachten ist, dass es dabei zu einer Zunahme der Krankheitsaktivität kommen kann, die wiederum negative Einflüsse auf den Operationsverlauf haben kann.

Schlüsselempfehlung 5-18

Eine immunsuppressive Therapie (Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin, Methotrexat, anti-TNF- α -Antikörper) kann perioperativ mit einer erhöhten Rate an Komplikationen einhergehen; vor diesem Hintergrund ist präoperativ sorgfältig die Fortführung bzw. Unterbrechung der Therapie zu prüfen. (IV, ↑, Konsens)

Insgesamt ist die Datenlage hierzu kontrovers [472,477,478]. Bisher galt die Medikation mit Thiopurinen als perioperativ als unproblematisch. Die Datenqualität dazu war jedoch schlecht, da Indikationen (Colitis ulcerosa und M. Crohn) und ganz unterschiedlich risikobehaftete Operationen (Kolektomien und nur Stomaanlagen) zusammen ausgewertet wurden und hier kein Einfluss auf die perioperative Komplikationsrate nachgewiesen werden konnte. Studien zu Methotrexat liegen nicht vor, es wird aber davon ausgegangen, dass der Einfluß von Methotrexat auf die perioperative Komplikationsrate ähnlich sein dürfte wie bei Thiopurinen.

Die größte verfügbare Studie an Patienten mit M. Crohn, bei denen Darmnähte ohne protektive Stomaanlage durchgeführt wurde, konnte allerdings in der multivariaten Analyse einen signifikanten Effekt einer Azathiopurin 6-Mercaptopurintherapie auf das Auftreten intraabdomineller septischer Komplikationen nachweisen (OR 3,7; 95%-CI 1,0–13,1) [478]. Da die Wirkung von Thiopurinen nach Absetzen noch länger anhält, ist es bei einer dringlichen Operationsindikation wahrscheinlich nicht von Vorteil diese Medikamente abzusetzen. Bei länger geplanter Operation sollte ein Absetzen erwogen werden, vor allem wenn noch andere Risikofaktoren bestehen, die einen negativen Einfluss auf perioperative Komplikationen haben können.

Bisher haben die Mehrheit der Studien keinen signifikanten Einfluss einer Therapie mit anti-TNF- α -Antikörpern auf die Zahl perioperativer Komplikationen gezeigt, allerdings besteht hier wieder das Problem, dass meistens inhomogene Patientengruppen mit ganz unterschiedlichen Operationen untersucht wurden. Die homogenste Fall-Kontroll-Studie an

Patienten, welche ausschließlich eine ileokolische Anastomose erhielten, zeigte jedoch wiederum einen signifikanten Effekt einer innerhalb der letzten 3 Monate gegebenen Therapie mit anti-TNF- α -Antikörpern auf die Komplikationsrate [472]. Eine Metaanalyse, die nach Abschluss des Konsensusverfahren zum Einfluss einer Therapie mit einem anti-TNF- α -Antikörper auf perioperative Komplikationen bei CED veröffentlicht wurde, unterstützt dieses Ergebnis. Hier wurde für die Subgruppe der Patienten mit M. Crohn ein signifikanter Effekt auf infektiöse Komplikationen nachgewiesen (OR 1,45; 95%-CI 1,03-2,05) [479]. Vor diesem Hintergrund erscheint es sinnvoll, nicht während der Hauptwirkphase dieser Medikamente zu operieren. Obgleich es zum sicheren Zeitraum keine Evidenz gibt wird aus pragmatischen Gründen empfohlen, die Therapie perioperativ zu unterbrechen. Ein grundsätzliches Problem aller verfügbarer Studien ist die Definition des Zeitraums der unter immunsuppressiven Therapie stehenden Gruppe [472,477,480]. Hier werden in der Regel Patienten eingeschlossen, die innerhalb der letzten 3 Monate, in machen Studien sogar innerhalb der letzten 6 Monate anti-TNF- α -Antikörper eingenommen haben, obgleich ein relevanter Einfluss auf die perioperative Komplikationsrate auf Grund der Halbwertszeiten und Hauptwirkphasen wahrscheinlich nur in einem deutlich kürzeren Intervall zu erwarten ist. Dadurch wird ein möglicherweise noch größerer Effekt durch den Einschluss von Patienten, die außerhalb des Wirkzeitraums der Medikamente liegen, relativiert. Muss in der Notfallsituation doch kurz nach der letzte Gabe operiert werden, sollte die Indikation zur Stomaanlage (Anastomosostenoma oder protektives Stoma) weit gestellt werden [472].

6. Perianales Fistelleiden

Empfehlung 6-1

Asymptomatische perianale Fisteln sollten nur im Ausnahmefall chirurgisch therapiert werden. (IV, \uparrow , starker Konsens)

Empfehlung 6-2

Die Fisteltherapie sollte in interdisziplinärer Abstimmung erfolgen. (IV, \uparrow , starker Konsens)

Empfehlung 6-3

Transsphinktäre Fisteln sollen nicht gespalten werden. (KKP, starker Konsens)

Empfehlung 6-4

Vor einer konservativen Therapie sollen perianale Abszesse ausgeschlossen oder drainiert werden. (III, $\uparrow\uparrow$, starker Konsens)

Empfehlung 6-5

Die sezernierende Fistel sollte mit einer Setondrainage behandelt werden. (IV, \uparrow , starker Konsens)

Der perianal fistulierende M. Crohn ist meist Ausdruck eines komplizierten Krankheitsverlaufes, der die Lebensqualität der Patienten erheblich negativ beeinflussen kann. In diesen Fällen kommt der Diagnostik im Hinblick auf die zu wählende Behandlungsstrategie eine Schlüsselrolle zu. Diese sowie die daraus folgende Therapie sollten deshalb im Rahmen einer interdisziplinären Betreuung mit einer gemeinsamen Verlaufskontrolle von gastroenterologischer und chirurgischer Seite durchgeführt werden

[481-483]. Asymptomatische, einfache perianale Fisteln sollten nicht behandelt werden [484-486]. Nur wenn diese symptomatisch sind (Schmerzen, Sekretion, etc.), sollte die Einlage einer Drainage z. B. als Seton oder eine Fistulotomie durchgeführt werden [487]. Komplexe Fisteln dürfen wegen des Risikos einer Stuhlinkontinenz in der Regel nicht gespalten werden [486]. Der Einsatz von Antibiotika zur Primärtherapie der Fisteln ist weit verbreitet; die rationale Basis dafür ist jedoch sehr begrenzt [488]. Selbst bei unkomplizierten perirektalen Abszessen führt die zusätzliche antibiotische Behandlung nach Inzision und Drainage nicht zu einer verkürzten Abheilungszeit oder Verhinderung von Rezidiven [489-491]. Zwar zeigen verschiedene große prospektive kontrollierte Studien, dass die Kombination von Immunsuppressiva und Antibiotika im Vergleich zur Monotherapie mit einem Immunsuppressivum in einer signifikant höheren Häufigkeit zum Erreichen der primären Endpunkte führt. Die primären Endpunkte sind jedoch meist als die Abnahme der Zahl sezernierender Fisteln nach 3 Monaten definiert. Ohne Zweifel kommt es nach Einsatz von Antibiotika zu einer raschen Reduktion der Sekretion und ggf. auch zu einer Beschwerdebesserung. Betrachtet man sekundäre Endpunkte in den klinischen Studien – z. B. Abheilung der Fisteln nach 6 Monaten, und diese Kriterien sind für die Patienten relevant – ergibt sich für die Kombinationsbehandlung kein Vorteil mehr. Auf die negativen Effekte bzgl. Resistenzentstehung nach unkritischem Antibiotikaeinsatz braucht nicht gesondert hingewiesen werden. Vor diesem Hintergrund sollte die antibiotische Therapie bei Fisteln auf Patienten mit immunsuppressiver Therapie, ausgeprägten systemischen Symptomen oder fehlendem bzw. unzureichendem Ansprechen auf die chirurgische Behandlung begrenzt werden.

Da eine konservative, in der Regel immunsuppressive Therapie bei einem nicht drainierten Abszess zu schweren Komplikationen führen kann, soll vor Einleitung einer solchen Therapie ein Abszess ausgeschlossen oder drainiert werden. Die Konsensusgruppe sieht dies trotz der schwachen Evidenz als selbstverständlich und Zeichen sorgfältiger klinischer Praxis an.

Empfehlung 6-6

Nach Abszessausschluss bzw. Drainage soll die Indikation zur immunsuppressiven Therapie überprüft werden. (III, ↑↑, Konsens)

Empfehlung 6-7

Bei hoher Krankheitsaktivität sollen primär anti-TNF- α -Antikörper (Infliximab: I, Adalimumab: II) eingesetzt werden. (↑↑, Konsens)

Grundsätzlich kann bei komplexen Fisteln eine konservative Therapie mit Immunsuppressiva und/oder anti-TNF- α -Antikörpern eingesetzt werden. Die zusätzliche Gabe von Steroiden ist aufgrund der Nebenwirkungen und aufgrund negativer Effekte auf die weitere Fistelausdehnung – wenn möglich – zu vermeiden.

Zu Azathioprin/6-Mercaptopurin liegen keine neueren kontrolliert-randomisierten Studien vor; nach aktuellen Maßstäben ist die Evidenzlage für den Einsatz nicht sehr gut. Unabhängig von diesen theoretischen Überlegungen konnten Present et al. für ein Subkollektiv von Patienten mit fistulierendem Verlauf bei M. Crohn einen Verschluss von Fisteln unter 6-Mercaptopurin in 31% im Vergleich zu 6% unter Placebomedikation nachweisen. Wichtig ist, dass der Effekt von Azathioprin/6-Mercaptopurin verzögert und bei 1/3 der so behandelten

Patienten erst nach 3 Monaten auftritt [492]. Eine Meta-Analyse kontrollierter Studien weist Ansprechraten von 54% im Vergleich zu 21% unter Placebo aus [493]. Vor dem Hintergrund des verzögerten Ansprechens auf Azathioprin/6-Mercaptopurin, aber auch vor dem Hintergrund der schlechteren Datenqualität, sollte insbesondere bei M. Crohn-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und komplexen Fisteln eine Therapie mit anti-TNF- α -Antikörpern eingeleitet werden. Für beide in Deutschland zugelassenen Antikörper Infliximab und Adalimumab liegen große kontrollierte Studien vor, die eine Abheilung von Fisteln nach einem Jahr bei 36% (vs. 19% Placebo, NNT: 1:6-7) bzw. 30% (vs. 13%, NNT: 1:6) der so behandelten Patienten ausweisen. Wichtig ist, dass 11% bzw. 15% der anti-TNF-behandelten Patienten unter dieser Therapie fistel-bezogene Abszesse entwickeln; die Patienten sollten im Verlauf dieser Therapie also sorgfältig (einschließlich Inspektion des Fistelsystems und rektaler Untersuchung) betreut werden [494,495]. Bzgl. der Vordiagnostik und potentiellen Nebenwirkung der Therapie mit anti-TNF- α -Antikörpern sei auf die Leitlinie Colitis ulcerosa verwiesen.

Empfehlung 6-8

Bei fehlendem Ansprechen auf die medikamentöse Therapie bzw. stark eingeschränkter Lebensqualität sollte ein Deviationsstoma angelegt werden. (IV, \uparrow , starker Konsens)

Empfehlung 6-9

Bei danach persistierendem Therapieversagen kann eine Proktektomie erfolgen. (IV, \uparrow , starker Konsens)

Trotz geringer Evidenz besteht hier ein großer Konsens, da in der klinischen Erfahrung Patienten mit einer komplexen perianalen Fistel oder einem Fistelsystem, welche medikamentös therapierefraktär sind, erheblich von einer Trockenlegung durch ein Stoma profitieren [496-498]. Bei Befall des Kolons wird ein Ileostoma favorisiert, ansonsten ist ein Colostoma, in der Regel als Sigmoidostoma, sinnvoll. Zur Vermeidung eines Stuhlüberlaufs erscheint die Anlage als langer Hartmann (abführender Schenkel wird verschlossen, aber an der Bauchwand fixiert, um eine spätere Kontinuitätsverlagerung über die Stomaöffnung zu ermöglichen) vorteilhaft. Ein relevanter Teil dieser Patienten (10-40%) wird sich im weiteren Verlauf einer Proktektomie als definitive Therapie unterziehen müssen, wobei vor allem Kolonbefall und Analstrikuren als Risikofaktoren für diese definitive chirurgische Sanierung gelten [499].

Empfehlung 6-10

Bei inaktiver Fistel ohne aktive entzündliche Veränderungen im Rektum kann ein plastischer Fistelverschluss durchgeführt werden. (IV, \uparrow , starker Konsens)

Nur einfache Fisteln ohne wesentliche Beteiligung des Sphinkters können gespalten werden. Bei komplexen Fisteln kann nach Inaktivierung, in der Regel durch eine Fadendrainage, ein plastischer Verschluss versucht werden, der aber nur bei kontrollierter Entzündung im Enddarm sinnvoll ist [486,500]. Hier gilt bei niedriger Evidenzlage der Mukosaverschiebelappen als Methode der Wahl. Bei anovaginalen Fisteln können als Alternative Gracilisplastik, Martiusplastik und weitere plastische Verfahren angewendet werden, wobei die Erfolgsrate aller Verfahren im Langzeitverlauf wahrscheinlich 50% nicht wesentlich übersteigt. Neuere Verfahren, wie zum Beispiel der Fistelplug konnten in

größeren Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit die zunächst sehr positiven initialen Ergebnisse bei M. Crohn assoziierten Fisteln nicht bestätigen [486]. Daher sollten sie nur in selektionierten Fällen oder im Rahmen klinischer Studien eingesetzt werden.

Empfehlung 6-11

Bei Fisteln mit Kurzdarmsyndrom, enterovesikalen Fisteln, enterokutanen Fisteln mit hoher Fördermenge und im Retroperitoneum blind endenden Fisteln soll eine OP erfolgen (KKP, starker Konsens).

Bei einem funktionellen Kurzdarmsyndrom (Bypass) bei enterischen Fisteln besteht eine absolute OP-Indikation. Dabei wird in der Regel nur das fisteltragende entzündete Segment reseziert. Trotz sehr dünner Datenlage bestand in diesem Punkt unter den Konsensusteilnehmern starker Konsens. Die Fistelmündung, der sog. Fisteleinschuss, in nicht Crohn-befallene Darmabschnitte bzw. Nachbarorgane wie Blase oder Uterus wird nur exzidiert und ggf. übernäht [501]. Im Gegensatz dazu stellen kürzerstreckige interenterische Fisteln, z. B. zwischen dem terminalem Ileum und Colon ascendens, keine absolute OP-Indikation dar. Diese interenterische Fisteln können im Rahmen eines operativen Eingriffs aufgrund einer anderweitigen Indikation mitbehandelt werden. Bei Nachweis von enterovesikalen Fisteln [502] bzw. im Retroperitoneum blind endenden Fisteln ist auf Grund des Risikos von Septikämien immer eine absolute OP-Indikation gegeben.

7. Extraintestinale Manifestationen und Komplikationen

Extraintestinale Manifestationen (EIM) finden sich in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität bei 20–40% der Patienten mit M. Crohn, so dass zunächst stets eine Therapieintensivierung der Grundkrankheit angestrebt werden sollte.

Anämie

Die Anämie (Eisenmangelanämie, ICD 10: D50) wird in Anlehnung an die WHO-Kriterien definiert (schwängere Frauen ≤ 11 g/dl, nicht schwängere Frauen ≤ 12 g/dl, Männer ≤ 13 g/dl). Sie ist die häufigste CED-assoziierte Erkrankung. Häufigste Ursachen sind Eisenmangel und/oder Anämie der chronischen Erkrankung sowie beim M. Crohn ein Vitamin B12-Mangel.

Diagnostik

Empfehlung 7-1

Bei Patienten mit CED soll initial, bei Krankheitsaktivität (IV) und bei Anämiesymptomatik (I) eine Blutbilduntersuchung erfolgen. (↑↑, starker Konsens)

Empfehlung 7-2

Bei Crohn-Befall des terminalen Ileums oder Z.n. Resektion des terminalen Ileums sollte der Vitamin B12-Spiegel mindestens jährlich kontrolliert werden. (IV, ↑, starker Konsens)

Empfehlung 7-3

Eine normo- oder mikrozytäre Anämie soll bezüglich eines möglichen Eisenmangels abgeklärt werden. (KKP, ↑↑, starker Konsens)

Anämien stellen die häufigste Gruppe von extraintestinalen Manifestationen bei CED-Patienten dar [503]. Dabei spielen Eisenmangelanämien und Anämien bei chronischer Entzündung ursächlich die größte Rolle, gefolgt vom Vitamin B12-Mangel bei Patienten mit M. Crohn [503,504].

Eine aktive Entzündung sowie Medikamente können die Feststellung eines Eisenmangels erschweren. So schließt ein normales oder erhöhtes Ferritin bei M. Crohn einen Eisenmangel nicht aus [505]. Trotz hoher Spezifität niedriger Ferritinwerte ($< 30 \mu\text{g/ml}$) zum Nachweis eines Eisenmangels ist der diagnostische Nutzen von Ferritin durch seine Eigenschaft als Akutphaseprotein bei entzündlichen Erkrankungen eingeschränkt. Daher sollte bei Ferritin-Werten $>30 \text{ ng/ml}$ und gleichzeitiger Entzündungsaktivität eine weitere Diagnostik erfolgen [503]. Möglichkeiten bei normwertigen Ferritinwert und gleichzeitig bestehender Entzündungsaktivität sind die Bestimmung der Transferrinsättigung, die Bestimmung des löslichen Transferrin-Rezeptors und des daraus berechenbaren STR-Ferritin-Index [503,506,507].

Da die Risiken durch die empfohlenen Untersuchung für den Patienten und auch die entstehenden Kosten minimal sind und da bei Vorliegen einer Anämie durch Eisen- oder Vitamin-B12-Mangel aber wirksame und nebenwirkungsarme Therapiemöglichkeiten bestehen, hat die Konsensusgruppe hier eine starke Empfehlung bei nur schwacher Evidenz abgegeben.

Therapie

Empfehlung 7-4

Bei Nachweis einer Anämie sollte die Notwendigkeit für eine Therapieintensivierung der Grunderkrankung überprüft werden. (IV, \uparrow , starker Konsens)

Eisenmangelanämie

Empfehlung 7-5

Eine Eisensubstitution soll bei nachgewiesener Eisenmangelanämie eingeleitet werden. (I, $\uparrow\uparrow$, starker Konsens)

Empfehlung 7-6

Bei milder Eisenmangelanämie (Hämoglobin $\geq 10 \text{ g/dl}/6,3 \text{ mmol/l}$) und fehlender Entzündungsaktivität kann die orale Eisengabe versucht werden. (IV, \uparrow , starker Konsens)

Schlüsselempfehlung 7-7

Bei Unverträglichkeit oder Nichtansprechen auf orale Eisensubstitution (II), schwerer Anämie (Hämoglobin $< 10 \text{ g/dl}/6,3 \text{ mmol/l}$ (II) oder aktiver CED (II) soll eine intravenöse Substitution erfolgen. ($\uparrow\uparrow$, starker Konsens)

Eine Eisensubstitution verbessert bei nachgewiesener Eisenmangelanämie die Lebensqualität [508]. Die Art der Substitution hängt von der aktuellen Krankheitsaktivität und dem Hämoglobinwert ab. Da bei aktiver Entzündung die orale Zufuhr von Eisen schubauslösend bzw. -fördernd wirken kann, sollte nur im entzündungsfreien Intervall oral Eisen substituiert werden. Diese Empfehlung stützt sich auf eine Meta-Analyse, die drei RCTs

mit insgesamt 333 Patienten mit Eisenmangelanämie eingeschlossen hat, in denen eine intravenöse gegen eine orale Eisensubstitution verglichen wurde. Im Mittel stieg der Hb-Wert unter i.v.-Eisen verglichen mit p.o.-Eisen um 0,68 g/dl und der Ferritinspiegel um 109,7 µg/dl stärker an. Über alle drei Studien mussten mehr Patienten unter der p.o.-Gabe als unter der i.v.-Gabe die Behandlung abbrechen, jedoch ergaben sich keine eindeutigen Veränderungen auf die Krankheitsaktivität oder die krankheitsbezogene Lebensqualität. Das Bias-Risiko wurde jedoch für alle Studien als hoch angegeben [509]. 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 [509-512]. Die erforderliche Gesamteisendosis sollte nach der Ganzoni-Formel berechnet werden [513]. Bei allen parenteralen Eisenpräparaten muss die Möglichkeit einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion bedacht werden, die 2013 Niederschlag in einem Rotehandbrief gefunden haben [514].

Vitamin-B12-Mangel

Empfehlung 7-8

Eine Vitamin-B12-Substitution soll bei nachgewiesener Vitamin-B12-Mangelanämie parenteral erfolgen. (IV, ↑↑, starker Konsens)

Vitamin B12-Mangelanämien sind entweder durch eine Entzündung oder eine Resektion des terminalen Ileums bedingt. In Abhängigkeit von dem gemessenen Spiegel sowie dem Grad der Anämie und/oder neurologischen Symptomatik soll eine Substitution initial zur Auffüllung der Speicher (bis zu täglich 1000 µg/Tag in der ersten Woche) häufiger und später mindestens alle 3-6 Monate parenteral unter Kontrolle der Werte erfolgen [515]. Obwohl es keine prospektiv randomisierte Studie gibt, würde man bei symptomatischem Vitamin B12-Mangel keinem Patienten eine Substitution vorenthalten. Daher entschied sich die Konsensuskonferenz trotz schwacher Evidenz zu einer starken Empfehlung

Einsatz von Erythrozytenkonzentraten:

Empfehlung 7-9

Bluttransfusionen mit Erythrozytenkonzentraten sollen insgesamt restriktiv und nur bei akuten Anämien mit hämodynamischer Instabilität und/oder ausgeprägter anämiebedingter Leistungsschwäche erfolgen. (IV, ↓↓, starker Konsens)

Anämien bei CED haben in der Regel einen chronischen Verlauf, so dass Patienten adaptiert sind. Selten kann es zu einer akuten schweren Blutungsanämie kommen, die wie jede akute Blutung unter Berücksichtigung der Hämodynamik und der anämiebedingten Symptomatik durch Transfusionen und/oder Operation behandelt werden muss. Die häufigeren Anämien bei Eisenmangel, chronischer Entzündung, Vitamin B12-Mangel oder sehr selten Folsäuremangel sind selten hämodynamisch relevant und führen selten zu ausgeprägter anämiebedingter Symptomatik (z.B. schwere Dyspnoe oder Angina pectoris). Sie sprechen gut und schnell auf eine adäquate Substitution an, so dass auf die Gabe von Erythrozytenkonzentraten meistens verzichtet werden kann.

Augenerkrankungen

Zu einer Augenbeteiligung kann es im Verlauf der Erkrankung bei 4-12% der Patienten kommen [516]. Am häufigsten finden sich die Episkleritis und die anteriore Uveitis, seltener, selten eine Skleritis (ICD 10:H20) [516].

Diagnostik und Therapie

Empfehlung 7-10

Bei Verdacht auf eine okuläre Manifestation soll eine fachärztliche, ophthalmologische Untersuchung und Mitbehandlung durchgeführt werden. (KKP, starker Konsens)

Die Diagnostik wie auch die Therapie okulärer Manifestationen von CED soll primär in die Hände von Ophthalmologen gelegt werden. Die Episkleritis soll primär topisch behandelt werden. Die Skleritis und die Uveitis sollen systemisch mit Kortikosteroiden therapiert werden, ggf. können bei Skleritis und Uveitis auch Immunsuppressiva eingesetzt werden. Zusätzlich kann eine Pupillenerweiterung zur Therapie des Spasmus sowie zur Prophylaxe von Synechien durchgeführt werden [516]. Kinderärzte, Internisten und Chirurgen haben in der Konsensuskonferenz dargelegt, dass sie sich nicht ausreichend qualifiziert ansehen, die erforderliche Diagnostik und Therapie durchzuführen.

Gelenkbeteiligung

Die Gelenkbeteiligung stellt nach der Anämie die häufigste extraintestinale Manifestation bei CED dar. Es wird zwischen einem Befall des Achsenskeletts und einem peripheren Gelenkbefall (Arthralgien oder Arthritiden) unterschieden (ICD 10: M46).

Diagnostik

Empfehlung 7-11

Bei Gelenkbeschwerden sollte auf der Basis von Anamnese und klinischer Untersuchung zwischen einem Befall des Achsenskeletts und einem peripheren Gelenkbefall (Arthralgien oder Arthritiden) unterschieden werden. (IV, ↑, starker Konsens)

Arthritiden des Achsenskeletts sind Spondylarthropathien mit und ohne Gelenkbeteiligung wohingegen nichtaxiale Arthritiden keinen Befall des Achsenskeletts aufweisen [517-520].

Da diese Unterscheidung wegen des evtl. früheren Einsatzes von anti-TNF- α Antikörpern therapeutische Konsequenzen hat, ist eine Zuordnung wichtig. Auf eine Unterscheidung in Typ 1 und Typ 2 wurde bewusst und im Gegensatz zur früheren DGVS-Leitlinie sowie der ECCO-Leitlinie verzichtet, da diese Unterscheidung von vielen Experten nicht bestätigt werden kann und vor allem keine relevante klinische Konsequenz hat.

Differentialdiagnostisch müssen Arthralgien und Arthritiden von sonstigen Ursachen abgegrenzt werden. Unter den sonstigen Ursachen sind insbesondere nicht-axiale sowie axiale Arthritiden (Spondylarthropathien), Kollagenose, Arthralgien unter Steroidentzug, Arthralgien unter Steroidtherapie sowie Arthralgien bei Steroid-induzierten Osteonekrosen zu berücksichtigen. Arthritiden oder Arthralgien bis hin zum Lupus müssen bei Patienten als potentielle Nebenwirkungen unter Therapie, insbesondere anti-TNF- α Therapie besonders beachtet werden (Inzidenz $\geq 1\%$) [521]. Unter Azathioprin, Methotrexat und Sulfasalazin

treten Arthralgien und Arthritiden selten ($\leq 0,1\%$) und unter Mesalazin sehr selten ($\leq 0,01\%$) auf.

Empfehlung 7-12

Bei Kindern sollte die Vielzahl der Differentialdiagnosen, vor allem kinderorthopädische und kinderrheumatologische, bei Gelenkbeschwerden beachtet werden. Sie sollten daher kinderrheumatologisch vorgestellt werden. (IV, \uparrow , starker Konsens)

Auch wenn Differentialdiagnosen bei Gelenkbeschwerden in jeder Altersgruppe erwogen werden müssen, treten sonstige rheumatologische Krankheitsbilder bei Kindern mit CED gehäuft auf [522,523], daher müssen diese hier besondere Berücksichtigung finden.

Therapie von Arthralgien

Empfehlung 7-13

Bei Schubassoziierter Gelenkbeteiligung soll die Notwendigkeit für eine Therapieintensivierung der Grunderkrankung überprüft werden. (II, $\uparrow\uparrow$, starker Konsens)

Empfehlung 7-14

Eine analgetische Therapie kann mit physikalischen Maßnahmen (IV) oder mit Paracetamol und ggf. niedrig potenten Opioiden durchgeführt werden, falls eine Intensivierung der CED-Therapie nicht ausreicht. (II, \uparrow , Konsens)

Für Infliximab wurde eine Wirksamkeit bei Arthritis und Arthralgien von M. Crohn-Patienten beschrieben [524]. Im Übrigen sollten rheumatologische Therapieprinzipien (Kühlung, Ruhigstellung etc.) berücksichtigt werden, auch wenn diese nicht speziell bei CED-Patienten evaluiert wurden. Studien über die Schmerztherapie bei CED Patienten liegen nicht vor. In Analogie zur Schmerztherapie in der Rheumatologie können Paracetamol und niedrig potente Opioide eingesetzt werden [525]. Bezogen auf Paracetamol muss berücksichtigt werden, dass dieses Medikament bei gleichzeitig bestehenden Lebererkrankungen oder Untergewichtigkeit nicht eingesetzt werden darf. Der Vorteil von Paracetamol besteht darin, dass im Gegensatz zu den NSAR keine CED-Exazerbation festgestellt wurde [526].

Metamizol wird von einigen Konsenssteilnehmern als wirksam und nebenwirkungsarm eingestuft. Aufgrund des Risikos von Agranulozytosen ist es in zahlreichen Ländern nicht mehr zugelassen (z. B. USA, Australien, Japan sowie in den meisten Ländern der Europäischen Union). In Deutschland ist es als Monosubstanz noch für die Indikationen akuter starker Schmerz nach Verletzungen oder Operationen, Koliken, Tumorschmerzen, sonstige akute oder chronische starke Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind, und hohes Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht, zugelassen. Die Mehrheit der Teilnehmer hat sich gegen eine Empfehlung zu Metamizol ausgesprochen, um diese Substanz äußerst restriktiv einzusetzen.

Empfehlung 7-15

Selektive COX-2 Hemmer können bei einem entzündlichen Wirbelsäulenschmerz und/oder bei therapierefraktären peripheren Gelenkschmerzen eingesetzt werden. (I, \uparrow , Konsens)

Empfehlung 7-16

Unselektive nichtsteroidale Antirheumatika sollen nicht bei CED eingesetzt werden. (II, $\downarrow\downarrow$, starker Konsens)

Unter der Einnahme von NSAR können nicht nur medikamentös-induzierte Kolopathien mit Befall von Ileum und Colon auftreten sondern auch Exazerbationen sowohl von M. Crohn als auch Colitis ulcerosa [526]. Zwei prospektiv randomisierte Studien konnten eine CED-Exazerbation durch COX-2 Hemmer nicht nachweisen, auch wenn es hierfür Fallberichte gibt [527,528].

Therapie von Arthritiden

Empfehlung 7-17

Bei peripheren Arthritiden sollte primär Sulfasalazin eingesetzt werden. (II, ↑, starker Konsens)

Empfehlung 7-18

Bei schweren peripheren Arthritiden kann Methotrexat eingesetzt werden. (II, ↑, starker Konsens)

Empfehlung 7-19

Schwere, therapierefraktäre Polyarthritiden und die schwere therapierefraktäre Spondylarthropathie (Spondylitis ankylosans) sollten mit anti-TNF- α -Antikörpern behandelt werden. (II, ↑, Konsens)

Studien zur Therapie von Arthritiden bei CED liegen nur für Infliximab aber nicht für andere Basistherapeutika vor [524]. Studien bei rheumatoider Arthritis belegen allerdings eine Wirksamkeit für Sulfasalazin, Methotrexat und anti-TNF- α -Antikörper [529]. Dies kann auch auf Arthritiden bei CED angewendet werden, ist aber eine indirekte Evidenz. Voraussetzung für die Gabe von Sulfasalazin ist allerdings, dass Patienten nicht kolektomiert sind. Bezogen auf die Arthritis sind Methotrexat und anti-TNF- α -Antikörper potenter als Sulfasalazin. Kinder sollten zusätzlich Kinderrheumatologen vorgestellt werden.

Hautmanifestationen

Zu den extraintestinalen Hautmanifestationen gehören insbesondere das Erythema nodosum (ICD 10: L52) und das Pyoderma gangrenosum (ICD 10: L82) [530].

Diagnostik

Empfehlung 7-20

Bei jeder Hautmanifestation sollte die Differenzialdiagnostik extraintestinale Manifestation oder Medikamentennebenwirkung abgeklärt werden. (IV, ↑, starker Konsens)

Empfehlung 7-21

Die Diagnose soll primär klinisch erfolgen. (IV, ↑↑, starker Konsens)

Empfehlung 7-22

Bei diagnostischer Unsicherheit soll eine dermatologische Vorstellung erfolgen. (KKP, starker Konsens)

Zahlreiche Medikamente, die bei CED eingesetzt werden, können kutane Nebenwirkungen hervorrufen, insbesondere Kortikosteroide, Sulfasalazin, Azathioprin, Methotrexat und anti-TNF- α -Antikörper. Insbesondere psoriatiforme Dermatosen müssen unter einer anti-TNF- α -Antikörpertherapie von tatsächlichen extraintestinalen, kutanen Manifestationen einer CED

abgegrenzt werden [531,532]. Da extraintestinale Manifestationen insbesondere das Erythema nodosum und das Pyoderma gangraenosum betreffen, sollte die Diagnose primär klinisch und bei Unklarheit durch eine dermatologische Vorstellung gestellt werden [530,533]. Kinderärzte, Internisten und Chirurgen haben in der Konsensuskonferenz dargelegt, dass sie sich nicht ausreichend qualifiziert ansehen, bei diagnostischer Unsicherheit eine eindeutige Diagnose zu stellen.

Unabhängig von extraintestinalen entzündlichen Hautveränderungen können Therapie-assoziierte Hauterkrankungen auftreten. Dies betrifft insbesondere Exantheme und nicht-melanotische Hautkarzinome unter Azathioprin sowie Ekzeme, Akne-ähnliche Dermatitis, Psoriasis-artige Hautläsionen sowie Melanome unter anti-TNF- α Antikörpern [288,534]

Therapie

Empfehlung 7-23

Bei Erythema nodosum und Pyoderma gangraenosum sollte eine hoch dosierte systemische Steroidtherapie erfolgen. (IV, \uparrow , starker Konsens)

Empfehlung 7-24

In therapieresistenten Fällen sollte eine Intensivierung der Immunsuppression erfolgen. (IV, \uparrow , starker Konsens)

Empfehlung 7-25

Eine chirurgische Intervention soll nicht durchgeführt werden. (IV, $\downarrow\downarrow$, starker Konsens)

Therapiestudien über kutane Manifestationen von CED sind zumeist kleine Fallserien mit Ausnahme einer kleinen, doppelblinden Placebo-kontrollierten Studien zum Einsatz von Infliximab bei Pyoderma gangraenosum [535-537]. Günstige Verläufe wurden unter systemischen Steroiden, Adalimumab, Tacrolimus (sowohl systemisch als auch lokal), Cyclosporin, Azathioprin, Cyclophosphamid und Thalidomid beschrieben. Beim Pyoderma gangraenosum kann ein Pathergiephänomen auftreten. Auch wenn es nur kleine Fallserien zu den negativen Auswirkungen chirurgischer Interventionen bei diesem Krankheitsbild gibt, hat die Konsensusgruppe eine starke Empfehlung abgegeben [538]. Unter einer adäquaten Immunsuppression kann bei großen Defekten ggf. eine Spalthauttransplantation erfolgen.

Lebermanifestationen

Zu den extraintestinalen Lebermanifestationen gehören insbesondere die primär sklerosierende Cholangitis (PSC, ICD 10: K83.0) und das Overlap-Syndrom (PSC plus Autoimmunhepatitis).

Diagnostik

Empfehlung 7-26

Das diagnostische Vorgehen bei hepatobiliären Erkrankungen in Verbindung mit CED sollte analog zur Standarddiagnostik bei erhöhten Leberwerten erfolgen (abdomineller Ultraschall und Labor inkl. Virologie und Autoimmunmarkern). (IV, \uparrow , starker Konsens)

Schlüsselempfehlung 7-27

Bei Verdacht auf eine PSC soll eine MRCP als initiale Diagnostik erfolgen. (I, ↑↑, starker Konsens)

Empfehlung 7-28

Bei unklaren Fällen oder fortbestehendem klinischem Verdacht soll eine ERC erfolgen. (IV, ↑↑ starker Konsens)

Empfehlung 7-29

Bei Kindern sollte bei unklar erhöhten Transaminasen eine Leberbiopsie erfolgen. (IV, ↑ Konsens).

Die MRCP hat eine hohe Sensitivität und sehr hohe Spezifität für die Diagnose von einer PSC. In den meisten Fällen, in denen eine PSC vermutet wird, ist die MRCP ausreichend zur Diagnosestellung, und somit können die Risiken einer ERCP vermieden werden. In einer Metaanalyse von sechs Arbeiten wurde die Sensitivität mit 86% und die Spezifität mit 94% angegeben. Bei einer mittleren Ausgangswahrscheinlichkeit kann daher eine PSC sicher diagnostiziert, nicht aber ausgeschlossen werden [539]. Frühstadien einer PSC können übersehen werden, besonders wenn die PSC noch auf die intrahepatischen Gallenwege begrenzt ist. Eine Leberzirrhose kann zu sowohl falsch-positiven als auch falsch-negativen Resultaten führen. Schwierig ist die Unterscheidung zw. PSC und CCC/ SCC und Caroli-Syndrom [540]. Daher ist bei Unklarheit und weiterem klinischen Verdacht die ERC erforderlich und wegen der dramatischen Konsequenzen für den Patienten unbedingt zu fordern. Da bei Kindern gehäuft ein Overlap vorliegt, sollte in der Regel eine Leberbiopsie durchgeführt werden [541].

Differentialdiagnostisch müssen allerdings auch Medikamentennebenwirkungen insbesondere auch von Azathioprin/6-Mercaptopurin sowie Methotrexat erwogen werden.

Therapie**Empfehlung 7-30**

Beim Nachweis einer PSC kann Ursodesoxycholsäure eingesetzt werden. (III, ↑, starker Konsens)

Empfehlung 7-31

Zusätzlich sollte eine endoskopische Therapie von funktionell wirksamen und erreichbaren Stenosen durchgeführt werden. (IV, ↑, starker Konsens)

Ursodesoxycholsäure bei PSC wurde in klinischen Studien untersucht mit der Zielsetzung, Colitis-assoziierten Kolonkarzinome, Cholangiokarzinome zu verhindern und die Zeit bis zu einer evtl. erforderlichen Lebertransplantation zu verlängern. Eine große Studie zeigte für hohe UDC-Konzentrationen (28-30 mg/kg/d), dass die Mortalität gegenüber Placebo erhöht war [542]. Eine Besonderheit in dieser Studie war allerdings, dass die PSC in dieser Population zumeist weit fortgeschritten war. Bezogen auf die Prophylaxe eines Cholangiokarzinoms haben Dosierungen von 15-20 mg in kleinen Studien keinen eindeutigen Effekt gehabt. Kleine Studien deuten an, dass in dieser Dosierung Colitis-assoziierte Karzinome seltener auftreten, auch wenn dies nicht in allen Studien gefunden wurde [543,544].

Eine Metaanalyse zeigt, dass die endoskopische Dilatation von dominanten Stenosen sich günstig auf den Verlauf auswirken [545].

Kinder mit PSC oder Overlap-Syndrom sollten in Zusammenarbeit mit einem kinderhepatologischen Zentrum behandelt werden [546].

Osteopenie und Osteoporose

Osteopenie und Osteoporose (ICD 10: M80-85) sind bei Erwachsenen mit CED gehäuft [547]. Das Risiko für Wirbel- oder Hüftfrakturen ist gegenüber der Normalbevölkerung erhöht [548]. Bezüglich ausführlicher Empfehlungen wird auf die Leitlinie der DVO verwiesen [549].

Diagnostik

Empfehlung 7-32

Bei erwachsenen CED-Patienten, die längerfristig systemische Steroide erhalten, erhielten oder chronisch aktiv sind, soll die Knochendichte mittels DXA-Messung an der LWS und am proximalen Femur bestimmt werden, um den T-Score zu ermitteln. (I, ↑↑, starker Konsens)

Für Risikogruppen wird eine DXA empfohlen. Typische Risikofaktoren bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind nach der Leitlinie des Osteologie insbesondere eine Therapie mit Glukokortikoiden entsprechend einer Prednisolondosis von 7,5 mg täglich über drei Monate in den letzten zwei Jahren. Bei Frauen über 50 und Männern über 60 Jahren kann schon eine dreimonatige Glukokortikoidtherapie in jeglicher Dosis, Tabakabusus oder ein BMI < 20 kg/m² ausreichen für die Indikationsstellung zur Osteodensitometrie [549]. Seit diesem Jahr ist die Osteodensitometrie in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen für Patienten, bei denen „aufgrund konkreter anamnestischer und klinischer Befunde [...] eine Absicht für eine spezifische medikamentöse Therapie einer Osteoporose besteht“, aufgenommen worden [550]. Im Falle eines pathologischen Befundes erfolgt häufig eine Kostenübernahme der medikamentösen Therapie.

In den letzten Jahren ergaben mehrere Arbeiten, dass die Wertigkeit des Steroidgebrauchs als Ursache der Osteoporose möglicherweise überbewertet wurde. Stattdessen sind steigendes Patientenalter, Dünndarmbefall, chronisch-aktiver Entzündungs-Verlauf und stattgehabte Darmresektionen wesentlichere Risikofaktoren [549,551].

Bei Kindern bis zum vollständigen Wachstumsabschluss sollen nur Knochendichtemessungen bei Frakturen nach Minimaltraumata in spezialisierten kinderendokrinen Abteilungen erfolgen, da die DXA-Messmethode beim wachsenden Skelett problematisch ist [552].

Empfehlung 7-33

Ergänzend soll bei allen Patienten mit M. Crohn in Risikosituationen (Glukokortikoidtherapie, Resektion und/oder akuter Schub des terminalen Ileums, Malnutrition und Therapie mit IS) der 25OH-Vitamin D-Spiegel im Blut gemessen werden. (II, ↑↑, Konsens)

25OH-Vitamin D-Spiegel sind sowohl bei Patienten mit M. Crohn und bei Colitis ulcerosa häufig erniedrigt, insbesondere wenn das terminale Ileum reseziert wurde

oder entzündlich verändert ist. Weiterhin stellen unterernährte Patienten, Patienten unter längerfristiger systemischer Steroidtherapie und Patienten mit erhöhter Krankheitsaktivität Risikogruppen dar [[551,553-555](#)].

Therapie

Empfehlung 7-34

Bei Nachweis einer Osteopenie/Osteoporose sollte eine Therapieintensivierung der Grunderkrankung erwogen, ein Nikotinabusus beendet, bei bestehendem Untergewicht eine Ernährungstherapie eingeleitet und regelmäßiger Sport empfohlen werden. (II/III, ↑, starker Konsens)

Empfehlung 7-35

Liegt der T Score unter -1,5 oder wird eine längerfristige Therapie mit systemischen Steroiden durchgeführt, soll eine ausreichende orale Calciumzufuhr erfolgen. (II, ↑↑, Konsens)

Empfehlung 7-36

Bei erniedrigtem 25OH-Vitamin D-Spiegel, sollte eine ausreichende Vitamin D-Substitution, erfolgen. (II, ↑, starker Konsens)

Therapieempfehlungen zur Osteoporose bei CED leiten sich hauptsächlich von der DVO-Leitlinie ab. Die orale Calciumzufuhr sollte zwischen 1000 und 1500 mg liegen, Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Unterernährung, Krankheitsaktivität, Immobilisierung sind daher zu minimieren [[549,556](#)].

Sofern der 25-OH Vitamin D-Spiegel erniedrigt ist, muss i.d.R. eine höhere Substitutionsdosis gewählt werden (z.B. 20.000 IE Vitamin D₃/Woche für 8 Wochen, dann Spiegelkontrolle). Bezüglich des Zielspiegels für 25 OH Vitamin D bestehen unterschiedliche Auffassungen. Während das Institute of Medicine einen unteren Grenzwert von 20 ng/ml nennt, wird von der Task Force der American Association of Clinical Endocrinologists als anzustrebender unterer Grenzwert für Risikogruppen (z.B. M. Crohn und Colitis ulcerosa, oder auch Patienten unter Glukokortikoiden) 30 ng/ml festgesetzt [[557,558](#)]. Gerade unter einer Glukokortikoidtherapie ist eine Vitamin D₃ Supplementierung zumindest bei Vitamin D-Erniedrigung sehr wichtig. Die genannten Leitlinien empfehlen bei Vitamin D-Mangel unter dem 18. Lebensjahr 600-1000 IE/d und über dem 18. Lebensjahr 1500-2000 IE/d.

Empfehlung 7-37

Bei erwachsenen Patienten mit osteoporotisch bedingten Frakturen und/oder einem T-Score entsprechend der in der DVO-Leitlinie Osteoporose angegebenen Grenzwerte soll eine Aminobisphosphonattherapie erfolgen. (I, ↑↑, starker Konsens)

Eine medikamentöse Therapie wird empfohlen nach einer inadäquaten singulären Wirbelkörperfraktur 2. oder 3. Grades nach Genant (25–40% bzw. >40% Höhenminderung) oder multiplen Wirbelkörperfrakturen 1. bis 3. Grades, wenn gleichzeitig ein T-Wert von -2,0 oder geringer vorliegt [[549](#)]. In mehreren Studien haben sich Aminobisphosphonate als wirksam erwiesen [[559](#)]. Als inadäquat ist hier ein Wirbelkörperbruch ohne Sturz oder größere Krafteinwirkung definiert. Dabei ist

die vermutliche Krafteinwirkung individuell abzuschätzen. Das Folgerisiko für Wirbelkörperfrakturen ist hier in den ersten Monaten bis Jahren besonders hoch, so dass eine rasche Therapieeinleitung wichtig ist.

In der DVO-Leitlinie findet sich ein recht komplizierter Algorithmus für die Therapieindikation. Für Patienten unter 60 Jahren kann man zusammenfassen, dass die Leitlinie eine Therapieindikation bei Vorliegen eines Risikofaktors (z.B. Tabakabusus, CRP-Erhöhung oder Diabetes mellitus Typ 1) bei einem T-Score von $-3,5$ und bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren bei einem T-Score von $-3,0$ sieht [549]. Für eine definitive Therapieentscheidung wird auf den Website des Dachverbandes Osteologie (www.dv-osteologie.org) verwiesen, zumal sich die Leitlinie bei Drucklegung dieses Textes in Überarbeitung befand.

Nephrolithiasis

Nierensteine (ICD 10: N20) sind bei M. Crohn-Patienten gehäuft. In Abhängigkeit vom Resektionsort bzw. Ausmaß der Entzündung handelt es sich um Oxalatsteine (Resektion und/oder Entzündung des distalen Dünndarms bei erhaltenem Kolon) oder Harnsäuresteinen (Resektion des Dickdarmes) [560].

Empfehlung 7-38

Bei Patienten mit nachgewiesenen Oxalatnierensteinen sollte eine oxalatarme Ernährung erfolgen. (II, ↑, starker Konsens)

Eine kleine Studie konnte zeigen, dass eine oxalatarme Kost die Häufigkeit von Oxalatnierensteinen senkt [561]. Darüber hinaus erwiesen sich orale Kalzium- und Magnesium-Aufnahme zumindest bei Männern <60 Jahren als wirksam [562]. Der Stellenwert einer fettmodifizierten Ernährung ist nicht eindeutig erwiesen. Bei Harnsäuresteinen wird eine medikamentöse und/oder diätetische Alkalisierung des Urins empfohlen [560].

Thrombophilie

Schlüsselempfehlung 7-39

Bei stationären oder immobilisierten CED-Patienten aller Altersgruppen soll eine medikamentöse Thromboseprophylaxe erfolgen. (II, ↑↑, starker Konsens)

Empfehlung 7-40

Bei nachgewiesener tiefer Beinvenenthrombose und/oder Lungenembolie sollte nachfolgend eine Therapieintensivierung der Grunderkrankung erfolgen. (IV, ↑, starker Konsens)

In zwei sehr großen Kohortenstudien zeigte sich ein deutlich erhöhtes Risiko für tiefe Beinvenenthrombosen bei Patienten mit CED. Eine englische Studie zeigte, dass bei Patienten mit einem akuten Schub das Risiko 8,4-fach erhöht war im Vergleich zur Normalbevölkerung. Das Risiko ambulanter Patienten war dabei deutlich höher als das stationärer Patienten [563]. Sowohl Kinder als auch Erwachsene mit CED haben ein erhöhtes Thromboembolierisiko [564], so dass in Risikosituationen, d.h. insbesondere bei Immobilisation eine medikamentöse Prophylaxe erfolgen sollte. Die dramatische Hazard-

Ratio wurde von der Konsensusgruppe als Anlass genommen, hier eine starke Empfehlung abzugeben. Das reduzierte Risiko bei stationären Patienten wird als Hinweis auf die Effektivität der Intervention angesehen, da eine Antikoagulation bei stationären Patienten zum Zeitpunkt der Durchführung der beiden zitierten Studien bereits als Standard angesehen werden konnte. Die Therapie der venösen Thrombose bzw. Lungenembolie sollte entsprechend der S2-Leitlinie erfolgen [565]. Um unter einer anschließenden Antikoagulation keine intestinale Blutung zu riskieren, sollte eine größtmögliche Schubfreiheit angestrebt werden, so dass die remissionserhaltende Therapie intensiviert werden sollte. Für Kinder mit beginnender Pubertät gelten die Empfehlungen für Erwachsene. Bei präpubertären Kindern mit CED sollte insbesondere postoperativ oder bei kompletter Immobilisation eine Thromboseprophylaxe erwogen werden.

8. Fertilität und Schwangerschaft

Präambel

Jedwede CED-Therapie in der Schwangerschaft sollte durch einen darin erfahrenen Gastroenterologen begleitet werden. Die Fertilität scheint bei Patienten mit M. Crohn in Remission nicht beeinträchtigt zu sein (II), allerdings führen die aktive Erkrankung und Operationen im kleinen Becken zu einer verminderten Fertilität (II). Wenn die Empfängnis in der Remissionsphase der Erkrankung eintritt, ist das Risiko, einen Schub zu erleiden, vergleichbar mit dem nicht-schwangerer Patientinnen (IV). Eine erhöhte Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft ist der größte Risikofaktor für eine Frühgeburt oder einen intrauterinen Kindstod (II). Wenn zum Zeitpunkt der Empfängnis eine aktive Erkrankung vorliegt, wird bei zwei Dritteln der Patientinnen die Krankheitsaktivität persistieren und sich bei einem Teil dieser Patientinnen sogar verschlechtern (II). (Konsens)

Empfehlung 8-1

Vor der Konzeption bei M. Crohn-Patientinnen soll eine klinische Remission angestrebt werden. (II, ↑↑, starker Konsens)

Mehrere Studien belegen, dass die Fertilität von Patienten mit M. Crohn in einer Remission im Vergleich zur normalen Fertilität grundsätzlich nicht beeinträchtigt ist [566-568]. Allerdings ist bei einer Aktivität der Erkrankung die Fertilität vermindert. Ein M. Crohn in einer Remission hat allenfalls einen sehr geringen Einfluss auf den Verlauf und die Ergebnisse der Schwangerschaft [567,569]. Eine aktive Erkrankung hingegen erhöht das Risiko für einen Verlust des Föten, für Totgeburten, Frühgeburten, niedriges Geburtsgewicht und Entwicklungsdefizite [570-573]. Hieraus folgt, dass eine Konzeption bei M. Crohn-Patienten in der klinischen Remission angestrebt werden soll.

Empfehlung 8-2

Ein Aussetzen der remissionserhaltenden Therapie mit Ausnahme von Methotrexat sollte in der Schwangerschaft nicht vorgenommen werden. (II, ↓, starker Konsens)

Empfehlung 8-3

Eine Schub- und/oder eine remissionserhaltende Therapie sollte bei bestehender Indikation auch bei Kinderwunsch mit Ausnahme von Methotrexat durchgeführt werden. (II, ↑, Konsens)

Empfehlung 8-4

Eine Sulfasalazin-Therapie sollte bei Männern mit Kinderwunsch umgestellt werden. (II, ↑, Konsens)

Die Daten zum Einfluss einer immunsuppressiven Therapie mit Thiopurinen oder anti-TNF- α -Antikörpern auf den Verlauf einer Schwangerschaft sind nicht eindeutig. Ein kleines Risiko kann in den nicht sehr großen Studien nicht ausgeschlossen werden [574]. Aufgrund der Risiken, die ein Rezidiv eines M. Crohn für die Schwangerschaft und die fötale Entwicklung mit sich bringt, sollte eine erfolgreiche remissionserhaltende Therapie nicht beendet, sondern während der Schwangerschaft fortgesetzt werden. Der akute Schub ist wahrscheinlich das größte singuläre Risiko für eine Schwangerschaft. Nur Methotrexat muss wegen teratogener und embryotoxischer Effekte vor der Schwangerschaft abgesetzt werden. Die übrige remissionserhaltende Therapie kann fortgeführt werden. Details zur Embryotoxizität einzelner Medikamente können auf dem Website des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité (www.embryotox.de) abgerufen werden. Eine frühere Diskussion um ein Risiko bei Männern unter einer Thiopurin-Therapie konnte in neueren Untersuchungen nicht gefunden werden, so dass die Thiopurin-Medikation vor der Schwangerschaft auch bei Männern fortgeführt werden sollte [575].

Bei einer Empfängnis während einer Remissionsphase der Erkrankung erleidet etwa 1/3 der Patientinnen während der Schwangerschaft einen Schub [573]. Bei einer Empfängnis im Zustand einer aktiven Erkrankung wird bei 2/3 der Patientinnen die Krankheitsaktivität weiter hoch bleiben oder sich bei einigen dieser Patientinnen sogar noch verschlechtern [566,576,577]. Daher sollte eine geplante Schwangerschaft unbedingt in einer Remissionsphase angestrebt werden.

Eine Therapie mit Sulfasalazin kann bei männlichen Patienten eine (reversible) Infertilität durch eine Beeinträchtigung der Samenqualität bewirken. Eine Sulfasalazin-Therapie sollte deshalb bei Männern mit Kinderwunsch abgesetzt werden [578-582].

Empfehlung 8-5

Mesalazin und Kortikosteroide können während der Stillzeit unter gründlicher Überprüfung der Indikation fortgeführt werden. (IV, ↑, Konsens)

Die Daten zur medikamentösen Therapie beim Stillen sind nicht ganz einheitlich und es gibt hierzu keine sehr guten Untersuchungen. Mesalazin und Kortikosteroide können während der Stillzeit unter gründlicher Überprüfung der Indikation fortgeführt werden. Zur Konzentration von Azathioprin- oder 6-Mercaptopurin-Metaboliten in der Muttermilch gibt es divergierende Untersuchungen. Bei notwendiger Medikation in der Stillzeit mit Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat, Cyclosporin, Tacrolimus oder anti-TNF- α -Antikörpern ist davon auszugehen, dass diese Substanzen in der Muttermilch nachgewiesen werden können.

Bei nicht immer ganz sicherer Studienlage sollte auf jeden Fall die CED-Therapie während der Schwangerschaft durch einen darin erfahrenen Gastroenterologen begleitet werden. Nähere Informationen finden sich im ECCO-Konsensus zur Schwangerschaft bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [583].

9. Supportive Therapie

Schmerztherapie

Empfehlung 9-1

Schmerzen können in allen Stadien chronisch entzündlicher Darmerkrankungen aus verschiedenen Ursachen auftreten. Eine differenzierte Schmerzanalyse (Krankheitsaktivität, chirurgisch behandelbare Komplikationen wie Stenosen oder Abszesse, Nebenwirkungen der antiinflammatorischen Therapie, funktionelle gastrointestinale Störungen, psychische Störungen) soll vor Einleitung einer symptomatischen Schmerztherapie durchgeführt werden. (KKP, starker Konsens)

Empfehlung 9-2

Im akuten Schub und bei chronisch-aktiven Verläufen kann bei anhaltenden Bauchschmerzen trotz antiinflammatorischer Therapie eine symptomatische Schmerztherapie mit Paracetamol, Spasmolytika oder ggf. Opioiden durchgeführt werden. (IV, ↑, starker Konsens)

Empfehlung 9-3

Eine Dauertherapie mit Opioiden sollte vermieden werden. (IV, ↓, starker Konsens)

Im Falle einer symptomatischen Schmerztherapie sind die Regeln der allgemeinen und speziellen Schmerztherapie zu beachten. Vor Einleitung einer symptomatischen Schmerztherapie ist auszuschließen, dass die Schmerzsymptomatik durch Optimierung der antiinflammatorischen Therapie, chirurgischer Therapie oder durch Absetzen von schmerzauslösenden Medikamenten (z. B. Eisenpräparate, Aminosalzylate) behandelbar ist. Eine sorgfältige Analyse der Schmerzsymptomatik und ihrer biologischen, psychischen und sozialen Komponenten ist durchzuführen [584].

Zur symptomatischen Schmerztherapie des M. Crohn liegen keine kontrollierten Studien oder Kohortenstudien vor. Empfehlungen zur symptomatischen Schmerztherapie gründen sich daher auf klinische Erfahrung und auf Extrapolationen von Therapieprinzipien anderer chronischer nicht Karzinom-bedingter viszeraler Schmerzsyndrome [584].

Bei häufigen oder dauerhaften Schmerzen soll eine kontinuierliche orale Schmerztherapie mit retardierten Präparaten inklusive einer Bedarfsschmerzmedikation durchgeführt werden. Bei Opioiden sollen kurzwirksame Darreichungsformen (Tropfen, intravenös) wegen ihrer potentiell suchtfördernden Wirkung vermieden werden.

Bei der Auswahl von Analgetika sind deren potentielle Nebenwirkungen und Kontraindikationen zu berücksichtigen. Beim Einsatz von Spasmolytika (z. B. Butylscopolamin) sind Kontraindikationen (z. B. Glaukom, Megakolon), anticholinerge Nebenwirkungen und sehr seltene allergische Reaktionen (inkl. Angioödem) zu berücksichtigen [585]. Die Häufigkeit einer allergischen Reaktion durch Metamizoleinnahme

liegt bei 0,2%, die einer Agranulozytose zwischen 0,1% und 0,0001% [586,587]. Paracetamol kann bei Dosen > 2g/d bei Kachexie, bei gleichzeitiger Einnahme von Leberenzym-induzierenden Medikamenten (z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Isonicotinsäurehydrazid (INH) und Rifampicin) und vorbestehender Leberschädigung zu Leberzellnekrosen führen. Ob die Einnahme von Paracetamol das Risiko eines Schubes erhöht, ist umstritten [588]. Relative Kontraindikationen für Spasmolytika und Opioide bestehen bei Stenosen [586].

In der Akutschmerztherapie bei fulminanten Verläufen sind Opioide kontraindiziert. Ketamin kann zur Schmerztherapie bei fulminanten Verläufen verwendet werden [589].

Die längerfristige Einnahme von Opioiden ist mit einem erhöhten Pneumonierisiko und einem Narcotic Bowel Syndrome assoziiert [590,591]. Auf Grund der möglichen negativen Auswirkungen einer Langzeittherapie mit Opioiden auf den Gastrointestinaltrakt und das Immunsystem wird eine Dauertherapie mit Opioiden bei mit M. Crohn assoziierten chronischen Bauchschmerzen nicht empfohlen [592].

Bei chronischen Bauchschmerzen bei geringer und fehlender Krankheitsaktivität (Reizdarmähnliche Symptome) werden zentral wirksame Substanzen (Antidepressiva, Pregabalin) und/oder psychologische Verfahren (darmbezogene Hypnose, kognitive Verhaltenstherapie) empfohlen [584].

Ernährungsberatung

Empfehlung 9-4

Ausgehend von der Schwere der Entzündung, der spezifischen Krankheitssituation und des Ernährungszustandes sollten eine Ernährungsberatung und gegebenenfalls eine Ernährungstherapie im Rahmen einer Beratung durch dafür spezialisierte Fachkräfte erfolgen. (IV, ↑, starker Konsens)

Insbesondere bei Untergewicht ist eine enterale Ernährungstherapie auch bei Erwachsenen von zentraler Bedeutung. Eine spezielle Diät für Patienten ist wissenschaftlich nicht belegt. Von Patientenseite aus wird allerdings dem Thema Ernährung eine sehr große Bedeutung zugemessen. Insbesondere bei Unterernährung bei CED ist daher eine Ernährungsberatung zur Gewichtssteigerung sinnvoll. Für weitere Details sei auf die S3-Leitlinie zu klinischer Ernährung bei Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen verwiesen [593].

Psychosomatik

Das Kapitel Psychosomatik aus der Colitis ulcerosa-Leitlinie wurde nicht überarbeitet. Die Empfehlungen sind weiterhin gültig und werden hier ohne Kommentare wiedergegeben.

CU-Statement 10-1

Belastende Lebensereignisse, psychologischer Stress und psychische Störungen sind nicht ursächlich für die Entstehung der [CED]. (II, starker Konsens)

CU-Statement 10-2

Subjektive Stressbelastung und affektive Störungen können einen negativen Einfluss auf den Verlauf der [CED] haben. (II, starker Konsens)

CU-Statement 10-3

Eine hohe Krankheitsaktivität kann mit vermehrter psychischer Symptombelastung einhergehen. (II, starker Konsens)

CU-Statement 10-4

Psychische Störungen können einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität haben. (II, starker Konsens)

CU-Empfehlung 10-5

Patienten mit anhaltenden Bauchschmerzen oder Durchfällen, welche nicht durch die Krankheitsaktivität bzw. Krankheitskomplikationen erklärt werden können, sollten auf das Vorliegen eines Reizdarmsyndroms (RDS) oder einer depressiven Störung untersucht werden. Bei Vorliegen eines RDS bzw. einer depressiven Störung sollten die in Leitlinien empfohlenen Therapieprinzipien angewendet werden. (II, ↑, Konsens)

CU-Schlüsselempfehlung 10-6

Psychosoziale Faktoren und die krankheitsbezogene Lebensqualität sollen auch unter Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Aspekte bei ärztlichen Konsultationen erfragt und in der Therapie berücksichtigt werden. (II, ↑↑, starker Konsens)

CU-Empfehlung 10-7

Bei der Behandlung von Patienten mit [CED] sollen Kooperationen mit Psychotherapeuten bzw. Psychosomatikern bestehen. (II, ↑↑, Konsens)

CU-Empfehlung 10-8

Die behandelnden Ärzte sollen auf die Selbsthilfe hinweisen und die Patienten über ihre Krankheit informieren. (KKP, Konsens)

CU-Schlüsselempfehlung 10-9

Bei Patienten mit [CED] und psychischen Störungen soll eine Psychotherapie durchgeführt werden. (II, ↑↑, Konsens)

CU-Empfehlung 10-10

Kindern und Jugendlichen und ihren Familien soll eine psychosoziale Unterstützung angeboten werden. I, ↑↑, Konsens)

Komplementär- und Alternativmedizin

Der Gebrauch der komplementären und alternativen Medizin bei CED ist bei Erwachsenen und Kindern in Deutschland hoch.

Aufgrund der langen Tradition einzelner komplementärmedizinischer Verfahren fehlen häufig Evaluationsstudien nach neuen Formen der Evidenz-basierten Medizin. Ältere Studien zu diesen Verfahren weisen analog der konventionellen Medizin, methodologische Probleme auf, die eine adäquate Evaluation erschweren.

In den letzten Jahren wurden bei der WHO die Regularien deutlich differenziert. Dabei wurde auch eine Anzahl von unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Phythopharmaka registriert.

Die grundlegenden Empfehlungen und Statements zur Komplementär- und Alternativmedizin aus der Colitis ulcerosa-Leitlinie wurden nicht überarbeitet und sind hier erneut wiedergegeben.

CU-Statement 12-1

Unkonventionelle Therapien sind alle Verfahren, die als nicht anerkannt und/oder wissenschaftlich überprüft gelten (dazu gehören Verfahren, die mit Begriffen wie Erfahrungsmedizin/Erfahrungsheilkunde, integrierte Medizin, holistische Medizin umschrieben werden). Komplementärmedizinische Verfahren (z. B. Homöopathie, Naturheilverfahren, Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) inklusive Akupunktur, Anthroposophische Therapieverfahren und Ayurvedische Medizin) werden als Ergänzung zu konventionellen Standardtherapien angewendet. Verfahren, die die konventionellen Standardtherapien ausschließen, werden als alternative Therapieverfahren bezeichnet. (IV, starker Konsens)

CU-Empfehlung 12-4

Alternativtherapien anstatt einer evidenzgesicherten Therapie sind abzulehnen. (IV, ↓↓, starker Konsens).

Empfehlung 9-5

Komplementäre Therapien können bei Patientenwunsch supportiv eingesetzt werden. (IV, ↑, starker Konsens)

Empfehlung 9-6

Der Nutzen soll mit dem Patienten auch unter wirtschaftlichen Aspekten diskutiert werden. (IV, ↑↑, starker Konsens)

Empfehlung 9-7

Dazu soll der beratende Arzt sich ausreichend über die komplementären Therapiemöglichkeiten informiert haben. (IV, ↑↑, starker Konsens)

Alle komplementären Therapien bei M. Crohn sollten durch wissenschaftliche Evidenz der Wirksamkeit belegt sein, auch wenn sie teilweise seit Jahrhunderten angewendet werden. Sie sollten mit demselben allgemeinen Ansatz bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit bewertet werden, wie konventionelle Therapien.

Obwohl die Messung der Patientenzufriedenheit und Wirksamkeitsbeurteilung ein wichtiger Teil des Evaluationsprozesses ist, müssen die Messungen durch objektivere Methoden der Messung einer Verbesserung der Krankheitsaktivität und der Lebensqualität begleitet werden.

Akupunktur

In einer randomisierten, Sham-kontrollierten, einfach blinden Studie wurde die Akupunktur bei aktivem M. Crohn untersucht. Der CDAI der Patienten nahm nach der Akupunkturbehandlung in der Akupunkturgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant ab [594].

Arthemisia absintum (Wermut)

In einer doppel-blind, randomisierten Studie mit 40 Patienten mit aktivem M. Crohn führte ein Fertigpräparat mit Wermut (3x500mg/d) als komplementäre Therapie zur konventionellen Standardtherapie mit Steroiden im Vergleich zu Placebo zu einem signifikant besseren Ansprechen und Einsparen von Steroiden. Nach 8 Wochen waren 65%

der Patienten in der Verumgruppe und 0% in der Placebogruppe in Remission [595]. In einer zweiten randomisiert-kontrollierten Studie der gleichen Arbeitsgruppe mit 20 Patienten mit aktivem M. Crohn wurde die Verumgruppe komplementär über 6 Wochen mit 3x750mg Wermut in Pulverform behandelt. Bei 65% der Patienten aus der Verumgruppe und bei 10% der Patienten der Kontrollgruppe wurde nach 6 Woche eine Remission erreicht [596]. Das Präparat ist in Deutschland nicht zugelassen.

Boswellia serrata (Weihrauch)

Zu Boswellia-Präparaten existieren zwei randomisierte Studien. Gerhardt et al. konnten in einer kleinen Studie keine Überlegenheit von Mesalazin oder dem *Boswellia serrata* extract H15 bei der Behandlung eines akuten Schubes nachweisen [597]. Eine zweite Studie zur Wirksamkeit des Boswellia-Präparates Boswellan in der Remissionserhaltung wurde bei Rekrutierungsproblemen und „Futility“ – einer statistisch nur sehr geringen Wahrscheinlichkeit, dass Boswellan besser wäre als Placebo – vorzeitig gestoppt [598].

Omega-3-Fettsäuren

Eine Cochrane-Analyse von 2009 beschreibt in einer Subgruppenanalyse einen Effekt der Therapie mit Omega-3-Fettsäuren in magensaftresistenter Kapselform bei der Remissionserhaltung des M. Crohn. Relevante Nebenwirkungen wurden nicht beschrieben. Omega-3-Fettsäuren in Gelatine-Kapseln zeigten keinen signifikanten Therapieeffekt. Die Autoren der Meta-Analyse merken neben anderen methodischen Problemen insbesondere an, dass die größeren Studien mit niedrigem Risiko eines Bias keinen Effekt der Omega-3-Fettsäuren haben nachweisen konnten [599].

Probiotika

Bei Colitis ulcerosa sind Studien zur Remissionserhaltung wie auch Remissionsinduktion bei leichter bis mittlerer Aktivität mit positiven Ergebnis publiziert [600,601]. Beim M. Crohn existieren nur sehr kleine Studien, die in der Summe keinen sicheren Hinweis auf eine Wirksamkeit ergeben [602,603].

Trichuris suis ovata (TSO)

Das Präparat (TSO[®]) ist in Deutschland nicht registriert oder zugelassen und kann nicht empfohlen werden. Eine europäische Multicenterstudie wurde wegen fehlendem Nachweis einer Wirkung abgebrochen. Patienten erhalten das Präparat über das Internet (TSO[®]), worüber Ärzte informiert sein sollten.

Literatur

1. Ott C, Obermeier F, Thiel S et al. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008; 20: 917-923

2. Timmer A. Epidemiologie der CED. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B, Hrsg. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen - Handbuch für die Praxis. 2. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2009:8-24
3. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology 2012; 142: 46-54 e42; quiz e30
4. Loftus CG, Loftus EV, Jr., Harmsen WS et al. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. Inflamm Bowel Dis 2007; 13: 254-261
5. Stark R, König HH, Leidl R. Costs of inflammatory bowel disease in Germany. Pharmacoeconomics 2006; 24: 797-814
6. Prenzler A, Mittendorf T, Conrad S et al. Die direkten Kosten der Versorgung von Patienten mit Morbus Crohn aus der Perspektive der Gesetzlichen Krankenversicherung. Z Gastroenterol 2009; 47: 659-666
7. Hoffmann JC, Preiß JC, Autschbach F et al. S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn". Z Gastroenterol 2008; 46: 1094-1146
8. Van Assche G, Dignass A, Panes J et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. Journal of Crohn's & colitis 2010; 4: 7-27
9. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. Journal of Crohn's & colitis 2010; 4: 28-62
10. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. Journal of Crohn's & colitis 2010; 4: 63-101
11. Dignass A, Preiß JC, Aust DE et al. Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 - Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz. Z Gastroenterol 2011; 49: 1276-1341
12. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. (2012) 1. Aufl. Im Internet: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>; Zugriff: 23.11.2013
13. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung. Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) - Fassung 2005/2006 + Domäne 8 (2008). (22.11.2008). Im Internet: www.delbi.de; Zugriff: 23.11.2013
14. Phillips B, Ball C, Sackett D et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). (16.09.2013). Im Internet: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>; Zugriff: 30.04.2014
15. Preiß JC, Hoffmann JC, Lynen Jansen P. Leitlinienreport zur Aktualisierten Leitlinie "Diagnostik und Therapie des M. Crohn" 2014. Im Internet: www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-004.html; Zugriff: 30.04.2014

16. Lynen Jansen P, Preiß JC, Muche-Borowski C et al. Das Leitlinienprogramm der DGVS. Z Gastroenterol 2013; 51: 643-650
17. Lennard-Jones JE, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997; 9: 353-359
18. Bridger S, Lee JC, Bjarnason I et al. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. Gut 2002; 51: 21-25
19. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001; 411: 603-606
20. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001; 411: 599-603
21. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M et al. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. Gastroenterology 2002; 122: 854-866
22. Lesage S, Zouali H, Cezard JP et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. Am J Hum Genet 2002; 70: 845-857
23. Radlmayr M, Torok HP, Martin K et al. The c-insertion mutation of the NOD2 gene is associated with fistulizing and fibrostenotic phenotypes in Crohn's disease. Gastroenterology 2002; 122: 2091-2092
24. Peeters M, Joossens S, Vermeire S et al. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2001; 96: 730-734
25. Zholudev A, Zurakowski D, Young W et al. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. Am J Gastroenterol 2004; 99: 2235-2241
26. Plevy S. Do serological markers and cytokines determine the indeterminate? J Clin Gastroenterol 2004; 38: S51-56
27. Schumacher G, Sandstedt B, Kollberg B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Clinical findings and early diagnosis. Scand J Gastroenterol 1994; 29: 265-274
28. Andersson RE, Olaison G, Tysk C et al. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. Gastroenterology 2003; 124: 40-46
29. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2006; 130: 1588-1594
30. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41: 1-7
31. Fagan EA, Dyck RF, Maton PN et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. Eur J Clin Invest 1982; 12: 351-359

32. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 661-665
33. Solem CA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ et al. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 707-712
34. Mylonaki M, Langmead L, Pantos A et al. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 775-778
35. Boirivant M, Leoni M, Tarciotti D et al. The clinical significance of serum C reactive protein levels in Crohn's disease. Results of a prospective longitudinal study. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 401-405
36. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 162-169
37. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J et al. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *American Journal of Gastroenterology* 2008; 103: 162-169
38. Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrugger RW et al. Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 514-521
39. Filippi J, Al-Jaouni R, Wiroth JB et al. Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 185-191
40. Aadland E, Fagerhol MK. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 823-825
41. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL et al. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 40-46
42. von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 803-813
43. 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
44. Jensen MD, Kjeldsen J, Nathan T. Fecal calprotectin is equally sensitive in Crohn's disease affecting the small bowel and colon. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 694-700
45. Korczowski B, Szybist W. Serum procalcitonin and C-reactive protein in children with diarrhoea of various aetiologies. *Acta Paediatr* 2004; 93: 169-173
46. Herrlinger KR, Dittmann R, Weitz G et al. Serum procalcitonin differentiates inflammatory bowel disease and self-limited colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 229-233

47. Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA et al. Incidence of Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 339-344
48. Issa M, Vijayapal A, Graham MB et al. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 345-351
49. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Excess hospitalisation burden associated with Clostridium difficile in patients with inflammatory bowel disease. Gut 2008; 57: 205-210
50. Takahashi Y, Tange T. Prevalence of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease patients. Dis Colon Rectum 2004; 47: 722-726
51. 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: 879-884
52. 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: 773-775
53. 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: 245-250
54. 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: 373-382
55. 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: 1009-1016
56. Parente F, Greco S, Molteni M et al. Oral contrast enhanced bowel ultrasonography in the assessment of small intestine Crohn's disease. A prospective comparison with conventional ultrasound, x ray studies, and ileocolonoscopy. Gut 2004; 53: 1652-1657
57. Migaleddu V, Scanu AM, Quaia E et al. Contrast-enhanced ultrasonographic evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease. Gastroenterology 2009; 137: 43-52
58. Pallotta N, Vincoli G, Montesani C et al. Small intestine contrast ultrasonography (SICUS) for the detection of small bowel complications in crohn's disease: a prospective comparative study versus intraoperative findings. Inflamm Bowel Dis 2012; 18: 74-84
59. Schmidt T, Hohl C, Haage P et al. Phase-inversion tissue harmonic imaging compared to fundamental B-mode ultrasound in the evaluation of the pathology of large and small bowel. Eur Radiol 2005; 15: 2021-2030
60. Maconi G, Sampietro GM, Parente F et al. Contrast radiology, computed tomography and ultrasonography in detecting internal fistulas and intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: a prospective comparative study. Am J Gastroenterol 2003; 98: 1545-1555
61. Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K et al. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. Gastrointest Endosc 1984; 30: 167-172

62. Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers CB et al. Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: a comparison with distal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1467-1471
63. Rutgeerts P, Onette E, Vantrappen G et al. Crohn's disease of the stomach and duodenum: A clinical study with emphasis on the value of endoscopy and endoscopic biopsies. *Endoscopy* 1980; 12: 288-294
64. Mossop H, Davies P, Murphy MS. Predicting the need for azathioprine at first presentation in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 123-129
65. Rubio CA, Sjordahl K, Lagergren J. Lymphocytic esophagitis: a histologic subset of chronic esophagitis. *American journal of clinical pathology* 2006; 125: 432-437
66. Ebach DR, Vanderheyden AD, Ellison JM et al. Lymphocytic esophagitis: a possible manifestation of pediatric upper gastrointestinal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 45-49
67. Schreyer AG, Geissler A, Albrich H et al. Abdominal MRI after enteroclysis or with oral contrast in patients with suspected or proven Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 491-497
68. Schreyer AG, Seitz J, Feuerbach S et al. Modern imaging using computer tomography and magnetic resonance imaging for inflammatory bowel disease (IBD) AU1. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 45-54
69. Bernstein CN, Greenberg H, Boult I et al. A prospective comparison study of MRI versus small bowel follow-through in recurrent Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2493-2502
70. Albert JG, Martiny F, Krummenerl A et al. Diagnosis of small bowel Crohn's disease: a prospective comparison of capsule endoscopy with magnetic resonance imaging and fluoroscopic enteroclysis. *Gut* 2005; 54: 1721-1727
71. Jensen MD, Nathan T, Rafaelsen SR et al. Diagnostic accuracy of capsule endoscopy for small bowel Crohn's disease is superior to that of MR enterography or CT enterography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 124-129
72. de Ridder L, Mensink PB, Lequin MH et al. Single-balloon enteroscopy, magnetic resonance enterography, and abdominal US useful for evaluation of small-bowel disease in children with (suspected) Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 87-94
73. 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
74. Panes J, Bouzas R, Chaparro M et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 125-145
75. Miao YM, Koh DM, Amin Z et al. Ultrasound and magnetic resonance imaging assessment of active bowel segments in Crohn's disease. *Clin Radiol* 2002; 57: 913-918

76. Heyne R, Rickes S, Bock P et al. Non-invasive evaluation of activity in inflammatory bowel disease by power Doppler sonography. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 171-175
77. Kohn A, Cerro P, Milite G et al. Prospective evaluation of transabdominal bowel sonography in the diagnosis of intestinal obstruction in Crohn's disease: comparison with plain abdominal film and small bowel enteroclysis. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 153-157
78. Gasche C, Moser G, Turetschek K et al. Transabdominal bowel sonography for the detection of intestinal complications in Crohn's disease. *Gut* 1999; 44: 112-117
79. Martinez MJ, Ripolles T, Paredes JM et al. Assessment of the extension and the inflammatory activity in Crohn's disease: comparison of ultrasound and MRI. *Abdom Imaging* 2009; 34: 141-148
80. Potthast S, Rieber A, Von Tirpitz C et al. Ultrasound and magnetic resonance imaging in Crohn's disease: a comparison. *Eur Radiol* 2002; 12: 1416-1422
81. Kroeker KI, Lam S, Birchall I et al. Patients with IBD are exposed to high levels of ionizing radiation through CT scan diagnostic imaging: a five-year study. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 34-39
82. Desmond AN, O'Regan K, Curran C et al. Crohn's disease: factors associated with exposure to high levels of diagnostic radiation. *Gut* 2008; 57: 1524-1529
83. Chatu S, Subramanian V, Pollok RC. Meta-analysis: diagnostic medical radiation exposure in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 529-539
84. Hall EJ, Brenner DJ. Cancer risks from diagnostic radiology. *The British journal of radiology* 2008; 81: 362-378
85. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *The New England journal of medicine* 2007; 357: 2277-2284
86. Lee SS, Kim AY, Yang SK et al. Crohn disease of the small bowel: comparison of CT enterography, MR enterography, and small-bowel follow-through as diagnostic techniques. *Radiology* 2009; 251: 751-761
87. Maccioni F, Bruni A, Viscido A et al. MR imaging in patients with Crohn disease: value of T2- versus T1-weighted gadolinium-enhanced MR sequences with use of an oral superparamagnetic contrast agent. *Radiology* 2006; 238: 517-530
88. Golder SK, Schreyer AG, Endlicher E et al. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance (MR) enteroclysis in suspected small bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21: 97-104
89. Voderholzer WA, Beinhoelzl J, Rogalla P et al. Small bowel involvement in Crohn's disease: a prospective comparison of wireless capsule endoscopy and computed tomography enteroclysis. *Gut* 2005; 54: 369-373
90. Liangpunsakul S, Chadawalada V, Rex DK et al. Wireless capsule endoscopy detects small bowel ulcers in patients with normal results from state of the art enteroclysis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1295-1298
91. Eliakim R, Fischer D, Suissa A et al. Wireless capsule video endoscopy is a superior diagnostic tool in comparison to barium follow-through and computerized tomography

- in patients with suspected Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 363-367
92. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 954-964
 93. Rosa B, Moreira MJ, Rebelo A et al. Lewis Score: a useful clinical tool for patients with suspected Crohn's Disease submitted to capsule endoscopy. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 692-697
 94. Mergener K, Ponchon T, Gralnek I et al. Literature review and recommendations for clinical application of small-bowel capsule endoscopy, based on a panel discussion by international experts. Consensus statements for small-bowel capsule endoscopy, 2006/2007. *Endoscopy* 2007; 39: 895-909
 95. Postgate AJ, Burling D, Gupta A et al. Safety, reliability and limitations of the given patency capsule in patients at risk of capsule retention: a 3-year technical review. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2732-2738
 96. Cheifetz AS, Kornbluth AA, Legnani P et al. The risk of retention of the capsule endoscope in patients with known or suspected Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2218-2222
 97. Liao Z, Gao R, Xu C et al. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 280-286
 98. Hoog CM, Bark LA, Arkani J et al. Capsule retentions and incomplete capsule endoscopy examinations: an analysis of 2300 examinations. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 518718
 99. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008; 135: 1106-1113
 100. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 1785-1794
 101. Heine GD, Hadithi M, Groenen MJ et al. Double-balloon enteroscopy: indications, diagnostic yield, and complications in a series of 275 patients with suspected small-bowel disease. *Endoscopy* 2006; 38: 42-48
 102. Gay G, Delvaux M. Double balloon enteroscopy in Crohn's disease and related disorders: our experience. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: S82-90
 103. Manes G, Imbesi V, Ardizzone S et al. Use of double-balloon enteroscopy in the management of patients with Crohn's disease: feasibility and diagnostic yield in a high-volume centre for inflammatory bowel disease. *Surg Endosc* 2009; 23: 2790-2795
 104. Di Nardo G, Oliva S, Aloï M et al. Usefulness of single-balloon enteroscopy in pediatric Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 80-86
 105. Despott EJ, Gupta A, Burling D et al. Effective dilation of small-bowel strictures by double-balloon enteroscopy in patients with symptomatic Crohn's disease (with video). *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1030-1036

106. Pohl J, May A, Nachbar L et al. Diagnostic and therapeutic yield of push-and-pull enteroscopy for symptomatic small bowel Crohn's disease strictures. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 529-534
107. Roseth AG, Aadland E, Jahnsen J et al. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion* 1997; 58: 176-180
108. Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 50-54
109. 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: 414-422
110. 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
111. Quail MA, Russell RK, Van Limbergen JE et al. Fecal calprotectin complements routine laboratory investigations in diagnosing childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 756-759
112. 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: 2007-2014
113. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S et al. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 15-22
114. 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: 364-368
115. Weber P, Koch M, Heizmann WR et al. Microbic superinfection in relapse of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14: 302-308
116. Rolny P, Jarnerot G, Mollby R. Occurrence of *Clostridium difficile* toxin in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 61-64
117. 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: 673-677
118. Fraquelli M, Colli A, Casazza G et al. Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology* 2005; 236: 95-101
119. Bremner AR, Griffiths M, Argent JD et al. Sonographic evaluation of inflammatory bowel disease: a prospective, blinded, comparative study. *Pediatr Radiol* 2006; 36: 947-953
120. Maconi G, Parente F, Bollani S et al. Abdominal ultrasound in the assessment of extent and activity of Crohn's disease: clinical significance and implication of bowel wall thickening. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1604-1609
121. Neye H, Voderholzer W, Rickes S et al. Evaluation of criteria for the activity of Crohn's disease by power Doppler sonography. *Dig Dis* 2004; 22: 67-72
122. Ripolles T, Martinez MJ, Paredes JM et al. Crohn disease: correlation of findings at contrast-enhanced US with severity at endoscopy. *Radiology* 2009; 253: 241-248

123. Parente F, Maconi G, Bollani S et al. Bowel ultrasound in assessment of Crohn's disease and detection of related small bowel strictures: a prospective comparative study versus x ray and intraoperative findings. *Gut* 2002; 50: 490-495
124. Futagami Y, Haruma K, Hata J et al. Development and validation of an ultrasonographic activity index of Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1007-1012
125. 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: 375-382
126. Baert F, Moortgat L, Van Assche G et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 463-468; quiz e410-461
127. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1295-1301
128. Modigliani R, Mary JY, Simon JF et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990; 98: 811-818
129. Mantzaris GJ, Christidou A, Sfakianakis M et al. Azathioprine is superior to budesonide in achieving and maintaining mucosal healing and histologic remission in steroid-dependent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 375-382
130. van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995; 109: 129-135
131. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 402-413
132. Hebuterne X, Lemann M, Bouhnik Y et al. Endoscopic improvement of mucosal lesions in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease following treatment with certolizumab pegol. *Gut* 2013; 62: 201-208
133. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012; 142: 1102-1111 e1102
134. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383-1395
135. Froslic KF, Jahnsen J, Moum BA et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007; 133: 412-422
136. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 433-442; quiz 464

137. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012; 142: 63-70 e65; quiz e31
138. de Bie CI, Buderus S, Sandhu BK et al. Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUOKIDS registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 374-380
139. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr* 2005; 146: 35-40
140. Ruuska T, Vaajalahti P, Arajärvi P et al. Prospective evaluation of upper gastrointestinal mucosal lesions in children with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 181-186
141. Tobin JM, Sinha B, Ramani P et al. Upper gastrointestinal mucosal disease in pediatric Crohn disease and ulcerative colitis: a blinded, controlled study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 443-448
142. Abdullah BA, Gupta SK, Croffie JM et al. The role of esophagogastroduodenoscopy in the initial evaluation of childhood inflammatory bowel disease: a 7-year study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 636-640
143. Castellaneta SP, Afzal NA, Greenberg M et al. Diagnostic role of upper gastrointestinal endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 257-261
144. 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: 1696-1700
145. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ et al. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 171-177
146. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ et al. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 14-22
147. Fagerberg UL, Loof L, Lindholm J et al. Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 414-420
148. Canani RB, de Horatio LT, Terrin G et al. Combined use of noninvasive tests is useful in the initial diagnostic approach to a child with suspected inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 9-15
149. Henderson P, Casey A, Lawrence SJ et al. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 941-949
150. 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: 1014-1018

151. Chen CC, Huang JL, Chang CJ et al. Fecal calprotectin as a correlative marker in clinical severity of infectious diarrhea and usefulness in evaluating bacterial or viral pathogens in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 541-547
152. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956-963
153. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S et al. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2005; 128: 856-861
154. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2089-2096
155. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009; 136: 441-450 e441; quiz 716
156. Parente F, Sampietro GM, Molteni M et al. Behaviour of the bowel wall during the first year after surgery is a strong predictor of symptomatic recurrence of Crohn's disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 959-968
157. Castiglione F, Bucci L, Pesce G et al. Oral contrast-enhanced sonography for the diagnosis and grading of postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1240-1245
158. Castiglione F, de Sio I, Cozzolino A et al. Bowel wall thickness at abdominal ultrasound and the one-year-risk of surgery in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1977-1983
159. Maconi G, Sampietro GM, Cristaldi M et al. Preoperative characteristics and postoperative behavior of bowel wall on risk of recurrence after conservative surgery in Crohn's disease: a prospective study. *Ann Surg* 2001; 233: 345-352
160. Calabrese E, Petruzzello C, Onali S et al. Severity of postoperative recurrence in Crohn's disease: correlation between endoscopic and sonographic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1635-1642
161. Pallotta N, Giovannone M, Pezzotti P et al. Ultrasonographic detection and assessment of the severity of Crohn's disease recurrence after ileal resection. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 69
162. Sailer J, Peloschek P, Reinisch W et al. Anastomotic recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection: comparison of MR enteroclysis with endoscopy. *Eur Radiol* 2008; 18: 2512-2521
163. Koilakou S, Sailer J, Peloschek P et al. Endoscopy and MR enteroclysis: equivalent tools in predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolic resection. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 198-203
164. Soyer P, Boudiaf M, Sirol M et al. Suspected anastomotic recurrence of Crohn disease after ileocolic resection: evaluation with CT enteroclysis. *Radiology* 2010; 254: 755-764
165. Biancone L, Fiori R, Tosti C et al. Virtual colonoscopy compared with conventional colonoscopy for stricturing postoperative recurrence in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 343-350

166. Surawicz CM, Belic L. Rectal biopsy helps to distinguish acute self-limited colitis from idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1984; 86: 104-113
167. 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: 1368-1372
168. 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
169. 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: 281-286
170. Theodossi A, Spiegelhalter DJ, Jass J et al. Observer variation and discriminatory value of biopsy features in inflammatory bowel disease. *Gut* 1994; 35: 961-968
171. 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: 318-332
172. 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
173. Nostrant TT, Kumar NB, Appelman HD. Histopathology differentiates acute self-limited colitis from ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1987; 92: 318-328
174. van Bodegraven AA, Sloots CE, Felt-Bersma RJ et al. Endosonographic evidence of persistence of Crohn's disease-associated fistulas after infliximab treatment, irrespective of clinical response. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 39-45; discussion 45-36
175. Sloots CE, Felt-Bersma RJ, Poen AC et al. Assessment and classification of fistula-in-ano in patients with Crohn's disease by hydrogen peroxide enhanced transanal ultrasound. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16: 292-297
176. Orsoni P, Barthet M, Portier F et al. Prospective comparison of endosonography, magnetic resonance imaging and surgical findings in anorectal fistula and abscess complicating Crohn's disease. *Br J Surg* 1999; 86: 360-364
177. Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology* 2001; 121: 1064-1072
178. Schwartz DA, White CM, Wise PE et al. Use of endoscopic ultrasound to guide combination medical and surgical therapy for patients with Crohn's perianal fistulas. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 727-732
179. Buchanan GN, Bartram CI, Williams AB et al. Value of hydrogen peroxide enhancement of three-dimensional endoanal ultrasound in fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 141-147
180. West RL, van der Woude CJ, Hansen BE et al. Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1329-1336

181. Ardizzone S, Maconi G, Colombo E et al. Perianal fistulae following infliximab treatment: clinical and endosonographic outcome. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 91-96
182. Wedemeyer J, Kirchhoff T, Manns MP et al. [Transcutaneous perianal ultrasound (PAUS) for the imaging of fistulas and abscesses in Crohn's disease]. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 1315-1320
183. Stewart LK, McGee J, Wilson SR. Transperineal and transvaginal sonography of perianal inflammatory disease. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 627-632
184. Mallouhi A, Bonatti H, Peer S et al. Detection and characterization of perianal inflammatory disease: accuracy of transperineal combined gray scale and color Doppler sonography. *Journal of ultrasound in medicine* 2004; 23: 19-27
185. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976; 63: 1-12
186. Bell SJ, Williams AB, Wiesel P et al. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1145-1151
187. Thornton M, Solomon MJ. Long-term indwelling seton for complex anal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 459-463
188. Rasul I, Wilson SR, MacRae H et al. Clinical and radiological responses after infliximab treatment for perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 82-88
189. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG et al. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 1508-1530
190. 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: 1514-1520
191. Mowat C, Cole A, Windsor A et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60: 571-607
192. Petritsch W, Feichtenschlager T, Gasche C et al. [Diagnosis in chronic inflammatory bowel diseases--report of the Austrian Chronic Inflammatory Bowel Disease Study Group]. *Acta medica Austriaca* 1998; 25: 37-43
193. 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
194. Dejaco C, Oesterreicher C, Angelberger S et al. Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. *Endoscopy* 2003; 35: 1004-1008
195. 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: 955-960
196. 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: 201-206
197. McHugh JB, Appelman HD, McKenna BJ. The diagnostic value of endoscopic terminal ileum biopsies. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1084-1089

198. Ectors NL, Dixon MF, Geboes KJ et al. Granulomatous gastritis: a morphological and diagnostic approach. *Histopathology* 1993; 23: 55-61
199. Shapiro JL, Goldblum JR, Petras RE. A clinicopathologic study of 42 patients with granulomatous gastritis. Is there really an "idiopathic" granulomatous gastritis? *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 462-470
200. Oberhuber G, Puspok A, Oesterreicher C et al. Focally enhanced gastritis: a frequent type of gastritis in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 112: 698-706
201. Wright CL, Riddell RH. Histology of the stomach and duodenum in Crohn's disease. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 383-390
202. Parente F, Cucino C, Bollani S et al. Focal gastric inflammatory infiltrates in inflammatory bowel diseases: prevalence, immunohistochemical characteristics, and diagnostic role. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 705-711
203. Vilela EG, Torres HO, Martins FP et al. Evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 872-881
204. Korelitz BI, Sommers SC. Response to drug therapy in Crohn's disease: evaluation by rectal biopsy and mucosal cell counts. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6: 123-127
205. Nicholls S, Domizio P, Williams CB et al. Cyclosporin as initial treatment for Crohn's disease. *Arch Dis Child* 1994; 71: 243-247
206. Beattie RM, Schiffrin EJ, Donnet-Hughes A et al. Polymeric nutrition as the primary therapy in children with small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 609-615
207. D'Haens G, Geboes K, Ponette E et al. Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 112: 1475-1481
208. 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: 1029-1034
209. Fell JM, Paintin M, Arnaud-Battandier F et al. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 281-289
210. Wright R, Truelove SR. Serial rectal biopsy in ulcerative colitis during the course of a controlled therapeutic trial of various diets. *The American journal of digestive diseases* 1966; 11: 847-857
211. Bataille F, Klebl F, Rummele P et al. Histopathological parameters as predictors for the course of Crohn's disease. *Virchows Arch* 2003; 443: 501-507
212. Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 112-124
213. 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: 574-588

214. Cross SS, Harrison RF. Discriminant histological features in the diagnosis of chronic idiopathic inflammatory bowel disease: analysis of a large dataset by a novel data visualisation technique. *J Clin Pathol* 2002; 55: 51-57
215. Levine A. Pediatric inflammatory bowel disease: is it different? *Dig Dis* 2009; 27: 212-214
216. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E et al. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001; 91: 854-862
217. Jess T, Gamborg M, Matzen P et al. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2724-2729
218. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1097-1104
219. Rubio CA, Dick EJ, Jr., Orrego A et al. Further studies on the frequency and length of the glandulo-metaplastic esophageal mucosa in baboons. *In Vivo* 2009; 23: 955-958
220. Laukoetter MG, Mennigen R, Hannig CM et al. Intestinal cancer risk in Crohn's disease: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 576-583
221. Maykel JA, Hagerman G, Mellgren AF et al. Crohn's colitis: the incidence of dysplasia and adenocarcinoma in surgical patients. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 950-957
222. Bergeron V, Vienne A, Sokol H et al. Risk factors for neoplasia in inflammatory bowel disease patients with pancolitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2405-2411
223. Palascak-Juif V, Bouvier AM, Cosnes J et al. Small bowel adenocarcinoma in patients with Crohn's disease compared with small bowel adenocarcinoma de novo. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 828-832
224. Feldstein RC, Sood S, Katz S. Small bowel adenocarcinoma in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1154-1157
225. Rubin CE, Haggitt RC, Burmer GC et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1611-1620
226. Friedman S, Rubin PH, Bodian C et al. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis: results of a surveillance program spanning 25 years. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 993-998; quiz 953-994
227. National Institute for Health and Clinical Excellence. Colonoscopic surveillance for prevention of colorectal cancer in people with ulcerative colitis, Crohn's disease or adenomas. CG118. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011
228. 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: 666-689
229. 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: 738-745

230. Odze RD, Ridell RH, Bosman FT et al. Premalignant lesions of the digestive tract. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH et al, Hrsg. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th. Aufl. Lyon (France): IARC Press; 2010:10-12
231. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983; 14: 931-968
232. Vieth M, Behrens H, Stolte M. Sporadic adenoma in ulcerative colitis: endoscopic resection is an adequate treatment. *Gut* 2006; 55: 1151-1155
233. Sjoqvist U, Befrits R, Soderlund S et al. Colorectal cancer in colonic Crohn's disease--high frequency of DNA-aneuploidy. *Anticancer research* 2005; 25: 4393-4397
234. Nathanson JW, Yadron NE, Farnan J et al. p53 mutations are associated with dysplasia and progression of dysplasia in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 474-480
235. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Jr. et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847-869
236. Singleton JW, Law DH, Kelley ML, Jr. et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: adverse reactions to study drugs. *Gastroenterology* 1979; 77: 870-882
237. Malchow H, Ewe K, Brandes JW et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249-266
238. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 1994; 331: 842-845
239. Otley A, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, DOI: CD000296
240. Schoon EJ, Bollani S, Mills PR et al. Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 113-121
241. Aberra FN, Lewis JD, Hass D et al. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003; 125: 320-327
242. 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: 1409-1422
243. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 621-630
244. Toruner M, Loftus EV, Jr., Harmsen WS et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 929-936
245. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 2009; 58: 501-508
246. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H et al. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 98: 1123-1128

247. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M et al. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 699-706
248. Duricova D, Pedersen N, Elkjaer M et al. Overall and cause-specific mortality in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based studies. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 347-353
249. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 650-656
250. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 948-954
251. Kruis W, Katalinic A, Klugmann T et al. Predictive factors for an uncomplicated long-term course of Crohn's disease: a retrospective analysis. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e263-270
252. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2013; 145: 758-765
253. Panes J, Lopez-Sanroman A, Bermejo F et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 766-774 e761
254. Marks DJ, Harbord MW, MacAllister R et al. Defective acute inflammation in Crohn's disease: a clinical investigation. *Lancet* 2006; 367: 668-678
255. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427-434
256. Dieckgraefe BK, Korzenik JR. Treatment of active Crohn's disease with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Lancet* 2002; 360: 1478-1480
257. Korzenik JR, Dieckgraefe BK, Valentine JF et al. Sargramostim for active Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 2005; 352: 2193-2201
258. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *The Lancet infectious diseases* 2002; 2: 659-666
259. Nikolich-Zugich J. T cell aging: naive but not young. *The Journal of experimental medicine* 2005; 201: 837-840
260. Solana R, Pawelec G, Tarazona R. Aging and innate immunity. *Immunity* 2006; 24: 491-494
261. Weng NP. Aging of the immune system: how much can the adaptive immune system adapt? *Immunity* 2006; 24: 495-499
262. Colombel JF, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126: 19-31
263. Doran MF, Crowson CS, Pond GR et al. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2294-2300
264. Chandra RK. Nutrition, immunity and infection: from basic knowledge of dietary manipulation of immune responses to practical application of ameliorating suffering

- and improving survival. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1996; 93: 14304-14307
265. Chandra RK. Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. *Lancet* 1992; 340: 1124-1127
266. Krok KL, Lichtenstein GR. Nutrition in Crohn disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2003; 19: 148-153
267. Ainley C, Cason J, Slavin BM et al. The influence of zinc status and malnutrition on immunological function in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1991; 100: 1616-1625
268. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1141-1145
269. Crum NF, Lederman ER, Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 291-302
270. Gaemperli A, Hauser T, Speck R. [Risk of infection during treatment with tumor necrosis factor-alpha inhibitors]. *Zeitschrift fur Rheumatologie* 2006; 65: 24-28, 30-21
271. Gupta G, Lautenbach E, Lewis JD. Incidence and risk factors for herpes zoster among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1483-1490
272. Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D et al. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut* 2008; 57: 549-558
273. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT et al. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clinic proceedings* 2008; 83: 181-194
274. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Reviews of infectious diseases* 1989; 11: 954-963
275. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU et al. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 19-26
276. Yang Z, Wu Q, Wu K et al. Meta-analysis: pre-operative infliximab treatment and short-term post-operative complications in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 486-492
277. Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1754-1764
278. Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *The New England journal of medicine* 2001; 345: 1098-1104
279. Bakleh M, Tleyjeh I, Matteson EL et al. Infectious complications of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *International journal of dermatology* 2005; 44: 443-448
280. Dederichs F, Pinciu F, Gerhard H et al. [Listeria meningitis in a patient with Crohn's disease--a seldom, but clinically relevant adverse event of therapy with infliximab]. *Z Gastroenterol* 2006; 44: 657-660
281. Tiede I, Fritz G, Strand S et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *The Journal of clinical investigation* 2003; 111: 1133-1145

282. Mackey AC, Green L, Liang LC et al. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 265-267
283. Deepak P, Sifuentes H, Sherid M et al. T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) inhibitors: results of the REFURBISH study. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 99-105
284. 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: 1617-1625
285. Sokol H, Beaugerie L, Maynadie M et al. Excess primary intestinal lymphoproliferative disorders in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2063-2071
286. Long MD, Kappelman MD, Pipkin CA. Nonmelanoma skin cancer in inflammatory bowel disease: a review. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1423-1427
287. Maddox JS, Soltani K. Risk of nonmelanoma skin cancer with azathioprine use. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1425-1431
288. Long MD, Martin CF, Pipkin CA et al. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012; 143: 390-399 e391
289. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, DOI: 10.1002/14651858.CD000296.pub3: CD000296
290. Thomsen OO, Cortot A, Jewell D et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. *The New England journal of medicine* 1998; 339: 370-374
291. Tromm A, Bunganic I, Tomsova E et al. Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalamine 4.5 g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 425-434 e421; quiz e413-424
292. Lim WC, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, DOI: 10.1002/14651858.CD008870: CD008870
293. Ford AC, Kane SV, Khan KJ et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 617-629
294. National Institute for Health and Clinical Excellence. Crohn's disease, Management in adults, children and young people. CG152. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2012
295. Su C. Outcomes of placebo therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 328-333
296. Prantera C, Lochs H, Campieri M et al. Antibiotic treatment of Crohn's disease: results of a multicentre, double blind, randomized, placebo-controlled trial with rifaximin. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1117-1125

297. Prantera C, Lochs H, Grimaldi M et al. Rifaximin-extended intestinal release induces remission in patients with moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012; 142: 473-481 e474
298. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 674-678
299. Goodgame RW, Kimball K, Akram S et al. Randomized controlled trial of clarithromycin and ethambutol in the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1861-1866
300. Sutherland L, Singleton J, Sessions J et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991; 32: 1071-1075
301. Ambrose NS, Allan RN, Keighley MR et al. Antibiotic therapy for treatment in relapse of intestinal Crohn's disease. A prospective randomized study. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 81-85
302. Blichfeldt P, Blomhoff JP, Myhre E et al. Metronidazole in Crohn's disease. A double blind cross-over clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 123-127
303. Arnold GL, Beaves MR, Pryjdun VO et al. Preliminary study of ciprofloxacin in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 10-15
304. Prantera C, Zannoni F, Scribano ML et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 328-332
305. Benchimol E, Seow C, Steinhart A et al. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, DOI: 10.1002/14651858.CD006792.pub2 [doi]: CD006792
306. Steinhart AH, Feagan BG, Wong CJ et al. Combined budesonide and antibiotic therapy for active Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2002; 123: 33-40
307. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C et al. HLA-B27 related arthritis and bowel inflammation. Part 2. Ileocolonoscopy and bowel histology in patients with HLA-B27 related arthritis. *The Journal of rheumatology* 1985; 12: 294-298
308. Herfarth H, Gross V, Andus T et al. Analysis of the therapeutic efficacy of different doses of budesonide in patients with active Crohn's ileocolitis depending on disease activity and localization. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19: 147-152
309. Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A et al. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3189-3194
310. Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C et al. Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 425-431
311. Schreiber S, Colombel JF, Bloomfield R et al. Increased response and remission rates in short-duration Crohn's disease with subcutaneous certolizumab pegol: an analysis of PRECISE 2 randomized maintenance trial data. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1574-1582

312. Fichera A, Lovadina S, Rubin M et al. Patterns and operative treatment of recurrent Crohn's disease: a prospective longitudinal study. *Surgery* 2006; 140: 649-654
313. Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of stricturoplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1968-1986
314. Tremaine WJ. Gastroduodenal Crohn's disease: medical management. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 127-128; discussion 131
315. Mottet C, Juillerat P, Gonvers JJ et al. Treatment of gastroduodenal Crohn's disease. *Digestion* 2005; 71: 37-40
316. Miehsler W, Puspok A, Oberhuber T et al. Impact of different therapeutic regimens on the outcome of patients with Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 99-105
317. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *The New England journal of medicine* 1997; 337: 1029-1035
318. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65
319. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 129: 807-818
320. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 228-238
321. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-1549
322. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 1232-1239
323. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 239-250
324. Cassinotti A, Travis S. Incidence and clinical significance of immunogenicity to infliximab in Crohn's disease: a critical systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1264-1275
325. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, DOI: CD000545 [pii]: CD000545
326. Pearson DC, May GR, Fick G et al. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, DOI: CD000067
327. Bastida Paz G, Nos Mateu P, Aguas Peris M et al. [Optimization of immunomodulatory treatment with azathioprine or 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 511-516
328. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, DOI: 10.1002/14651858.CD003459.pub2 [doi]: CD003459

329. Fraser AG. Methotrexate: first-line or second-line immunomodulator? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 225-231
330. Mack DR, Young R, Kaufman SS et al. Methotrexate in patients with Crohn's disease after 6-mercaptopurine. *J Pediatr* 1998; 132: 830-835
331. Uhlen S, Belbouab R, Narebski K et al. Efficacy of methotrexate in pediatric Crohn's disease: a French multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 1053-1057
332. Ravikumara M, Hinsberger A, Spray CH. Role of methotrexate in the management of Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 427-430
333. Regueiro M, Siemanowski B, Kip KE et al. Infliximab dose intensification in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1093-1099
334. Sandborn WJ, Colombel JF, Schreiber S et al. Dosage adjustment during long-term adalimumab treatment for Crohn's disease: clinical efficacy and pharmacoeconomics. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 141-151
335. Baert F, Noman M, Vermeire S et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 2003; 348: 601-608
336. Karmiris K, Paintaud G, Noman M et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 1628-1640
337. 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: 1133-1139
338. Ungar B, Chowers Y, Yavzori M et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut* 2013, DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305259
339. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829-838
340. Sandborn WJ, Abreu MT, D'Haens G et al. Certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 688-695 e682
341. Allez M, Vermeire S, Mozziconacci N et al. The efficacy and safety of a third anti-TNF monoclonal antibody in Crohn's disease after failure of two other anti-TNF antibodies. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 92-101
342. Navarro FA, Hanauer SB, Kirschner BS. Effect of long-term low-dose prednisone on height velocity and disease activity in pediatric and adolescent patients with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 312-318
343. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007; 132: 863-873; quiz 1165-1166

344. Newby EA, Sawczenko A, Thomas AG et al. Interventions for growth failure in childhood Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, DOI: 10.1002/14651858.CD003873.pub2 [doi]: CD003873
345. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT et al. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 8-15
346. Afzal NA, Davies S, Paintin M et al. Colonic Crohn's disease in children does not respond well to treatment with enteral nutrition if the ileum is not involved. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1471-1475
347. Escher JC. Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 47-54
348. Levine A, Weizman Z, Broide E et al. A comparison of budesonide and prednisone for the treatment of active pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 248-252
349. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 602-610
350. Solberg IC, Vatn MH, Hoie O et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1430-1438
351. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Colombel JF et al. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2011; 105: 289-297
352. Wilson B, Lonnfors S, Hommes DW et al. A European Crohn's and ulcerative colitis patient life IMPACT survey JCC 2012; 6 Supplement 1: S171
353. Bokemeyer B, KA, Klugmann T., Franke G., Weismüller J., Ceplis-Kastner S., Reimers B., Kruis W. Predictive factors for a mild course of Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2009; 3: S82-83
354. Hauser W, Janke KH, Klump B et al. Anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: comparisons with chronic liver disease patients and the general population. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 621-632
355. Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F et al. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO. I: Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis* 2011; 5: 477-483
356. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 763-786
357. Takagi S, Utsunomiya K, Kuriyama S et al. Effectiveness of an 'half elemental diet' as maintenance therapy for Crohn's disease: A randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1333-1340
358. Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P et al. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut* 1996; 38: 543-548

359. Mahid SS, Minor KS, Stromberg AJ et al. Active and passive smoking in childhood is related to the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 431-438
360. Mahid SS, Minor KS, Soto RE et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clinic proceedings* 2006; 81: 1462-1471
361. Timmer A, Sutherland LR, Martin F. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1998; 114: 1143-1150
362. Kane SV, Flicker M, Katz-Nelson F. Tobacco use is associated with accelerated clinical recurrence of Crohn's disease after surgically induced remission. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 32-35
363. Johnson GJ, Cosnes J, Mansfield JC. Review article: smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 921-931
364. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L et al. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996; 110: 424-431
365. Breuer-Katschinski BD, Hollander N, Goebell H. Effect of cigarette smoking on the course of Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 225-228
366. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM et al. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, DOI: 10.1002/14651858.CD000301 [doi]: CD000301
367. Smith RC, Rhodes J, Heatley RV et al. Low dose steroids and clinical relapse in Crohn's disease: a controlled trial. *Gut* 1978; 19: 606-610
368. Benchimol EI, Seow CH, Otley AR et al. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, DOI: CD002913
369. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, DOI: CD000067
370. Lemann M, Mary JY, Colombel JF et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005; 128: 1812-1818
371. O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J et al. Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet* 1978; 2: 955-957
372. Kamm MA. Review article: chronic active disease and maintaining remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 4: 102-105
373. Ludwig D, Stange EF. Efficacy of azathioprine in the treatment of chronic active Crohn's disease: prospective one-year follow-up study. German Imurek Study Group. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 1085-1091
374. Patel V, Macdonald JK, McDonald JW et al. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, DOI: CD006884

375. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *The New England journal of medicine* 2000; 342: 1627-1632
376. 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: 1227-1233
377. Oren R, Moshkowitz M, Odes S et al. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2203-2209
378. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 644-653
379. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, DOI: CD006893
380. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 644-659, quiz 660
381. Bokemeyer B, Hardt J, Huppe D et al. Clinical status, psychosocial impairments, medical treatment and health care costs for patients with inflammatory bowel disease (IBD) in Germany: An online IBD registry. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 355-368
382. Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, DOI: 10.1002/14651858.CD003715.pub2 [doi]: CD003715
383. Steinhart AH, Forbes A, Mills EC et al. Systematic review: the potential influence of mesalazine formulation on maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1389-1399
384. Verma S, Kirkwood B, Brown S et al. Oral nutritional supplementation is effective in the maintenance of remission in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 769-774
385. Punati J, Markowitz J, Lerer T et al. Effect of early immunomodulator use in moderate to severe pediatric Crohn disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 949-954
386. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA et al. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut* 2010; 59: 1200-1206
387. D'Haens G, Baert F, van Assche G et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 660-667
388. Ordas I, Feagan BG, Sandborn WJ. Early use of immunosuppressives or TNF antagonists for the treatment of Crohn's disease: time for a change. *Gut* 2011; 60: 1754-1763
389. Rogler G. Top-down or step-up treatment in Crohn's disease? *Dig Dis* 2013; 31: 83-90
390. Zallot C, Peyrin-Biroulet L. Clinical risk factors for complicated disease: how reliable are they? *Dig Dis* 2012; 30 Suppl 3: 67-72

391. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS et al. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 2010; 139: 1147-1155
392. Allez M, Lemann M, Bonnet J et al. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 947-953
393. Wenger S, Nikolaus S, Howaldt S et al. Predictors for subsequent need for immunosuppressive therapy in early Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 21-28
394. Cottone M, Kohn A, Daperno M et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 30-35
395. Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N et al. A prospective analysis of the incidence of and risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2013; 48: 595-600
396. Prenzler A, Bokemeyer B, von der Schulenburg JM et al. Health care costs and their predictors of inflammatory bowel diseases in Germany. *Eur J Health Econ* 2011; 12: 273-283
397. Dretzke J, Edlin R, Round J et al. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. *Health Technol Assess* 2011; 15: 1-244
398. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 199-212; quiz 213
399. Lemann M, Mary JY, Duclos B et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 1054-1061
400. Schroder O, Blumenstein I, Stein J. Combining infliximab with methotrexate for the induction and maintenance of remission in refractory Crohn's disease: a controlled pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 11-16
401. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 761-769
402. Johnson FR, Ozdemir S, Mansfield C et al. Crohn's disease patients' risk-benefit preferences: serious adverse event risks versus treatment efficacy. *Gastroenterology* 2007; 133: 769-779
403. Hindorf U, Johansson M, Eriksson A et al. Mercaptopurine treatment should be considered in azathioprine intolerant patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 654-661
404. Bokemeyer B, Teml A, Roggel C et al. Adherence to thiopurine treatment in out-patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 217-225

405. Reinshagen M, Schutz E, Armstrong VW et al. 6-thioguanine nucleotide-adapted azathioprine therapy does not lead to higher remission rates than standard therapy in chronic active crohn disease: results from a randomized, controlled, open trial. *Clin Chem* 2007; 53: 1306-1314
406. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008; 134: 1861-1868
407. Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R et al. Methotrexate in Combination With Infliximab Is No More Effective Than Infliximab Alone in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2013, DOI: 10.1053/j.gastro.2013.11.024
408. Vilien M, Dahlerup JF, Munck LK et al. Randomized controlled azathioprine withdrawal after more than two years treatment in Crohn's disease: increased relapse rate the following year. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1147-1152
409. Treton X, Bouhnik Y, Mary JY et al. Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 80-85
410. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54: 1121-1125
411. Te HS, Schiano TD, Kuan SF et al. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3150-3156
412. Kennedy ED, To T, Steinhart AH et al. Do patients consider postoperative maintenance therapy for Crohn's disease worthwhile? *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 224-235
413. Caprilli R, Taddei G, Viscido A. In favour of prophylactic treatment for post-operative recurrence in Crohn's disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 219-225
414. Breslin NP, Sutherland LR. The case against routine post-operative therapy for prevention of recurrence in Crohn's disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 226-230
415. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G et al. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984; 25: 665-672
416. Swoger JM, Regueiro M. Preventive therapy in postoperative Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 337-343
417. Ng SC, Kamm MA. Management of postoperative Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1029-1035
418. Froehlich F, Juillerat P, Pittet V et al. Maintenance of surgically induced remission of Crohn's disease. *Digestion* 2007; 76: 130-135
419. Sutherland LR, Steinhart AH. Mesalazine as a maintenance treatment in Crohn's disease. *Gut* 1998; 42: 143-144
420. Akobeng AK. Review article: the evidence base for interventions used to maintain remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 11-18

421. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology* 2004; 127: 723-729
422. Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 127: 730-740
423. Ananthkrishnan AN ME, Binion DG. Does it matter where you are hospitalized for inflammatory bowel disease? A nationwide analysis of hospital volume. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2789-2798
424. Eshuis EJ, Slors JF, Stokkers PC et al. Long-term outcomes following laparoscopically assisted versus open ileocolic resection for Crohn's disease. *Br J Surg* 2010; 97: 563-568
425. Lowney JK DD, Birnbaum EH, Kodner IJ, Mutch MG, Fleshman JW. Is there any difference in recurrence rates in laparoscopic ileocolic resection for Crohn's disease compared with conventional surgery? A long-term, follow-up study. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 58-63
426. Graadal O, Nygaard K. [Crohn disease. Long-term effects of surgical treatment]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1994; 114: 1603-1605
427. Nordgren SR, Fasth SB, Oresland TO et al. Long-term follow-up in Crohn's disease. Mortality, morbidity, and functional status. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 1122-1128
428. Weston LA, Roberts PL, Schoetz DJ, Jr. et al. Ileocolic resection for acute presentation of Crohn's disease of the ileum. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 841-846
429. Kim NK, Senagore AJ, Luchtefeld MA et al. Long-term outcome after ileocecal resection for Crohn's disease. *Am Surg* 1997; 63: 627-633
430. Borley NR, Mortensen NJ, Chaudry MA et al. Recurrence after abdominal surgery for Crohn's disease: relationship to disease site and surgical procedure. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 377-383
431. Unkart JT, Anderson L, Li E et al. Risk factors for surgical recurrence after ileocolic resection of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1211-1216
432. Eshuis EJ, Bemelman WA, van Bodegraven AA et al. Laparoscopic ileocolic resection versus infliximab treatment of distal ileitis in Crohn's disease: a randomized multicenter trial (LIR!C-trial). *BMC Surg* 2008; 8: 15
433. Tillinger W, Mittermaier C, Lochs H et al. Health-related quality of life in patients with Crohn's disease: influence of surgical operation--a prospective trial. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 932-938
434. Iesalnieks I, Kilger A, Glass H et al. Perforating Crohn's ileitis: delay of surgery is associated with inferior postoperative outcome. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 2125-2130
435. Aratari A, Papi C, Leandro G et al. Early versus late surgery for ileo-caecal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1303-1312
436. Pacilli M, Eaton S, Fell JM et al. Surgery in children with Crohn disease refractory to medical therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 286-290

437. Basseri RJ, Basseri B, Vassilaki ME et al. Colorectal cancer screening and surveillance in Crohn's colitis. *Journal of Crohn's & colitis* 2012; 6: 824-829
438. Steinberg DM, Cooke WT, Alexander-Williams J. Free perforation in Crohn's disease. *Gut* 1973; 14: 187-190
439. Nagler SM, Poticha SM. Intraabdominal abscess in regional enteritis. *American journal of surgery* 1979; 137: 350-354
440. Bafford AC, Coakley B, Powers S et al. The clinical impact of preoperative percutaneous drainage of abdominopelvic abscesses in patients with Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 953-958
441. Bermejo F, Garrido E, Chaparro M et al. Efficacy of different therapeutic options for spontaneous abdominal abscesses in Crohn's disease: are antibiotics enough? *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1509-1514
442. da Luz Moreira A, Stocchi L, Tan E et al. Outcomes of Crohn's disease presenting with abdominopelvic abscess. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 906-912
443. Gutierrez A, Lee H, Sands BE. Outcome of surgical versus percutaneous drainage of abdominal and pelvic abscesses in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2283-2289
444. Xie Y, Zhu W, Li N et al. The outcome of initial percutaneous drainage versus surgical drainage for intra-abdominal abscesses in Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 199-206
445. Keighley MR, Eastwood D, Ambrose NS et al. Incidence and microbiology of abdominal and pelvic abscess in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1982; 83: 1271-1275
446. Stallmach A, Hagel S, Bruns T et al. Kalkulierte Antibiotikatherapie bei intraabdominellen Infektionen - Fallbeispiele und evidenzbasierte Therapieempfehlungen. *Z Gastroenterol* 2013; 51: 1069-1081
447. Garcia JC, Persky SE, Bonis PA et al. Abscesses in Crohn's disease: outcome of medical versus surgical treatment. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 409-412
448. Louis E, Collard A, Oger AF et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49: 777-782
449. Schirin-Sokhan R WR, Tischendorf S, Wasmuth HE, Streetz K, Tacke F, Trautwein C, Tischendorf JJ. Assessment of inflammatory and fibrotic stenoses in patients with Crohn's disease using contrast-enhanced ultrasound and computerized algorithm: a pilot study. *Digestion* 2011; 83: 263-268
450. Quaia E DPL, Stocca T, Cabibbo B, Casagrande F, Cova MA. The value of small bowel wall contrast enhancement after sulfur hexafluoride-filled microbubble injection to differentiate inflammatory from fibrotic strictures in patients with Crohn's disease. *Ultrasound Med Biol* 2012; 38: 1324-1332
451. Jensen MD, Kjeldsen J, Rafaelsen SR et al. Diagnostic accuracies of MR enterography and CT enterography in symptomatic Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1449-1457
452. Malgras B, Soyer P, Boudiaf M et al. Accuracy of imaging for predicting operative approach in Crohn's disease. *Br J Surg* 2012; 99: 1011-1020

453. Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH et al. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut* 2013; 62: 1072-1084
454. Hassan C, Zullo A, De Francesco V et al. Systematic review: Endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1457-1464
455. Scimeca D, Mocciaro F, Cottone M et al. Efficacy and safety of endoscopic balloon dilation of symptomatic intestinal Crohn's disease strictures. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 121-125
456. Gustavsson A, Magnuson A, Blomberg B et al. Endoscopic dilation is an efficacious and safe treatment of intestinal strictures in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 151-158
457. Mueller T, Rieder B, Bechtner G et al. The response of Crohn's strictures to endoscopic balloon dilation. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 634-639
458. Wibmer AG, Kroesen AJ, Grone J et al. Comparison of strictureplasty and endoscopic balloon dilatation for stricturing Crohn's disease--review of the literature. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 1149-1157
459. Campbell L, Ambe R, Weaver J et al. Comparison of conventional and nonconventional strictureplasties in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 714-726
460. Reese GE, Purkayastha S, Tilney HS et al. Strictureplasty vs resection in small bowel Crohn's disease: an evaluation of short-term outcomes and recurrence. *Colorectal Dis* 2007; 9: 686-694
461. Choy PY, Bissett IP, Docherty JG et al. Stapled versus handsewn methods for ileocolic anastomoses. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, DOI: 10.1002/14651858.CD004320.pub3: CD004320
462. McLeod RS, Wolff BG, Ross S et al. Recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection is not affected by anastomotic type: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 919-927
463. Tilney HS, Constantinides VA, Heriot AG et al. Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohn's disease: a metaanalysis. *Surg Endosc* 2006; 20: 1036-1044
464. Tan JJ, Tjandra JJ. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 576-585
465. Eshuis EJ, Polle SW, Slors JF et al. Long-term surgical recurrence, morbidity, quality of life, and body image of laparoscopic-assisted vs. open ileocolic resection for Crohn's disease: a comparative study. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 858-867
466. Pinto RA, Shawki S, Narita K et al. Laparoscopy for recurrent Crohn's disease: how do the results compare with the results for primary Crohn's disease? *Colorectal Dis* 2011; 13: 302-307
467. Chaudhary B, Glancy D, Dixon AR. Laparoscopic surgery for recurrent ileocolic Crohn's disease is as safe and effective as primary resection. *Colorectal Dis* 2011; 13: 1413-1416
468. Tekkis PP, Purkayastha S, Lanitis S et al. A comparison of segmental vs subtotal/total colectomy for colonic Crohn's disease: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2006; 8: 82-90

469. Broering DC, Eisenberger CF, Koch A et al. Strictureplasty for large bowel stenosis in Crohn's disease: quality of life after surgical therapy. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16: 81-87
470. Reese GE, Lovegrove RE, Tilney HS et al. The effect of Crohn's disease on outcomes after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 239-250
471. Yang SS, Yu CS, Yoon YS et al. Risk factors for complications after bowel surgery in Korean patients with Crohn's disease. *J Korean Surg Soc* 2012; 83: 141-148
472. Appau KA, Fazio VW, Shen B et al. Use of infliximab within 3 months of ileocolonic resection is associated with adverse postoperative outcomes in Crohn's patients. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1738-1744
473. Myrelid P, Soderholm JD, Olaison G et al. Split stoma in resectional surgery of high-risk patients with ileocolonic Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2012; 14: 188-193
474. Iesalnieks I, Dederichs F, Kilger A et al. [Postoperative morbidity after bowel resections in patients with Crohn's disease: risk, management strategies, prevention]. *Z Gastroenterol* 2012; 50: 595-600
475. Weimann A, Braga M, Harsanyi L et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2006; 25: 224-244
476. Subramanian V, Saxena S, Kang JY et al. Preoperative steroid use and risk of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease undergoing abdominal surgery. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2373-2381
477. El-Hussuna A, Andersen J, Bisgaard T et al. Biologic treatment or immunomodulation is not associated with postoperative anastomotic complications in abdominal surgery for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 662-668
478. Myrelid P, Olaison G, Sjodahl R et al. Thiopurine therapy is associated with postoperative intra-abdominal septic complications in abdominal surgery for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1387-1394
479. Billioud V, Ford AC, Tedesco ED et al. Preoperative use of anti-TNF therapy and postoperative complications in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 853-867
480. Marchal L, D'Haens G, Van Assche G et al. The risk of post-operative complications associated with infliximab therapy for Crohn's disease: a controlled cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 749-754
481. O'Donoghue DP, Hyland JM. Perianal Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 235-236
482. Sangwan YP, Schoetz DJ, Jr., Murray JJ et al. Perianal Crohn's disease. Results of local surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 529-535
483. Lichtenstein GR. Treatment of fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 1132-1147
484. Solomon MJ. Fistulae and abscesses in symptomatic perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1996; 11: 222-226
485. Mardini HE, Schwartz DA. Treatment of Perianal Fistula and Abscess: Crohn's and Non-Crohn's. *Current treatment options in gastroenterology* 2007; 10: 211-220

486. Steele SR, Kumar R, Feingold DL et al. Practice parameters for the management of perianal abscess and fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 1465-1474
487. Buchanan GN, Owen HA, Torkington J et al. Long-term outcome following loose-seton technique for external sphincter preservation in complex anal fistula. *Br J Surg* 2004; 91: 476-480
488. Bernstein LH, Frank MS, Brandt LJ et al. Healing of perineal Crohn's disease with metronidazole. *Gastroenterology* 1980; 79: 357-365
489. Llera JL, Levy RC. Treatment of cutaneous abscess: a double-blind clinical study. *Annals of emergency medicine* 1985; 14: 15-19
490. Stewart MP, Laing MR, Krukowski ZH. Treatment of acute abscesses by incision, curettage and primary suture without antibiotics: a controlled clinical trial. *Br J Surg* 1985; 72: 66-67
491. Macfie J, Harvey J. The treatment of acute superficial abscesses: a prospective clinical trial. *Br J Surg* 1977; 64: 264-266
492. Present DH, Korelitz BI, Wisch N et al. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *The New England journal of medicine* 1980; 302: 981-987
493. Pearson DC, May GR, Fick GH et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 132-142
494. Present DH, Rutgeerts P, Targan S et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 1999; 340: 1398-1405
495. Sands BE, Blank MA, Patel K et al. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 912-920
496. Kasperek MS, Glatzle J, Temeltcheva T et al. Long-term quality of life in patients with Crohn's disease and perianal fistulas: influence of fecal diversion. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 2067-2074
497. Singh B, George BD, Mortensen NJ. Surgical therapy of perianal Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 988-992
498. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Effect of fecal diversion alone on perianal Crohn's disease. *World J Surg* 2000; 24: 1258-1262; discussion 1262-1253
499. Galandiuk S, Kimberling J, Al-Mishlab TG et al. Perianal Crohn disease: predictors of need for permanent diversion. *Ann Surg* 2005; 241: 796-801; discussion 801-792
500. [Anonym]. American Gastroenterological Association medical position statement: perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 1503-1507
501. Buhr HJ, Kroesen AJ, Herfarth C. [Surgical therapy of recurrent Crohn disease]. *Chirurg* 1995; 66: 764-773
502. Sonnenberg A, Gavin MW. Timing of surgery for enterovesical fistula in Crohn's disease: decision analysis using a time-dependent compartment model. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 280-285

503. Gasche C, Berstad A, Befrits R et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1545-1553
504. Duerksen DR, Fallows G, Bernstein CN. Vitamin B12 malabsorption in patients with limited ileal resection. *Nutrition* 2006; 22: 1210-1213
505. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2010; 7: 599-610
506. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE. Soluble transferrin receptor-ferritin index is the most efficient marker for the diagnosis of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: E158-159
507. Skikne BS, Punnonen K, Caldron PH et al. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. *Am J Hematol* 2011; 86: 923-927
508. Wells CW, Lewis S, Barton JR et al. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 123-130
509. Lee TW, Kolber MR, Fedorak RN et al. Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2011; 6: 267-275
510. Lindgren S, Wikman O, Befrits R et al. Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulphate for correcting anaemia and restoring iron stores in IBD patients: A randomized, controlled, evaluator-blind, multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 838-845
511. Schroder O, Mickisch O, Seidler U et al. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease--a randomized, controlled, open-label, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2503-2509
512. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1182-1192
513. Ganzoni AM. [Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities]. *Schweiz Med Wochenschr* 1970; 100: 301-303
514. Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH, Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, Pharmacosmos A/S et al. Verschärfte Empfehlungen bezüglich des Risikos schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen auf Eisen-Präparate zur intravenösen Applikation. (10/2013). Im Internet: http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2013/rhb-eisen-iv.pdf?__blob=publicationFile&v=2; Zugriff: 30.04.2013
515. Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency--an update. *Haematologica* 2006; 91: 1506-1512
516. Manganelli C, Turco S, Balestrazzi E. Ophthalmological aspects of IBD. *European review for medical and pharmacological sciences* 2009; 13 Suppl 1: 11-13

517. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-1227
518. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42: 387-391
519. Palm O, Moum B, Ongre A et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *The Journal of rheumatology* 2002; 29: 511-515
520. Palm O, Moum B, Jahnsen J et al. The prevalence and incidence of peripheral arthritis in patients with inflammatory bowel disease, a prospective population-based study (the IBSEN study). *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 1256-1261
521. Sarzi-Puttini P, Ardizzone S, Manzionna G et al. Infliximab-induced lupus in Crohn's disease: a case report. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 814-817
522. Dueckers G, Guellac N, Arbogast M et al. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol* 2012; 142: 176-193
523. Dotson J, Crandall W, Bout-Tabaku S. Exploring the differential diagnosis of joint complaints in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 271-278
524. Herfarth H, Obermeier F, Andus T et al. Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab (Remicade) in a German prospective, open-label, multicenter trial in refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2688-2690
525. Whittle SL, Richards BL, Husni E et al. Opioid therapy for treating rheumatoid arthritis pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, DOI: 10.1002/14651858.CD003113.pub3: CD003113
526. 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
527. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I et al. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 311-317
528. 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: 203-211
529. Jones G, Halbert J, Crotty M et al. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 6-13
530. Farhi D, Cosnes J, Zizi N et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 281-293
531. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from

- the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 209-215
532. Guerra I, Algaba A, Perez-Calle JL et al. Induction of psoriasis with anti-TNF agents in patients with inflammatory bowel disease: a report of 21 cases. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 518-523
533. Mert A, Kumbasar H, Ozaras R et al. Erythema nodosum: an evaluation of 100 cases. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 563-570
534. Baumgart DC, Grittner U, Steingraber A et al. Frequency, phenotype, outcome, and therapeutic impact of skin reactions following initiation of adalimumab therapy: experience from a consecutive cohort of inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2512-2520
535. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006; 55: 505-509
536. Campbell S, Cripps S, Jewell DP. Therapy Insight: pyoderma gangrenosum-old disease, new management. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 587-594
537. Miller J, Yentzer BA, Clark A et al. Pyoderma gangrenosum: a review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 646-654
538. Baranska-Rybak W, Kakol M, Naesstrom M et al. A retrospective study of 12 cases of pyoderma gangrenosum: why we should avoid surgical intervention and what therapy to apply. *Am Surg* 2011; 77: 1644-1649
539. Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA et al. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology* 2010; 256: 387-396
540. Weber C, Kuhlencordt R, Grotelueschen R et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography in the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 2008; 40: 739-745
541. Miloh T, Arnon R, Shneider B et al. A retrospective single-center review of primary sclerosing cholangitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 239-245
542. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; 50: 808-814
543. 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: 889-893
544. Lindstrom L, Boberg KM, Wikman O et al. High dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis does not prevent colorectal neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 451-457
545. Aljiffry M, Renfrew PD, Walsh MJ et al. Analytical review of diagnosis and treatment strategies for dominant bile duct strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *HPB (Oxford)* 2011; 13: 79-90
546. Mieli-Vergani G, Vergani D. Unique features of primary sclerosing cholangitis in children. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 265-268

547. Klaus J, Armbrecht G, Steinkamp M et al. High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease. *Gut* 2002; 51: 654-658
548. Vazquez MA, Lopez E, Montoya MJ et al. Vertebral fractures in patients with inflammatory bowel disease compared with a healthy population: a prospective case-control study. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 47
549. DVO. DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. *Osteologie* 2009; 18: : 304–328
550. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVB-RL): Osteodensitometrie bei Osteoporose - vom: 21.02.2013. BAnz AT 10.05.2013, DOI: B3
551. Cravo M, Guerreiro CS, dos Santos PM et al. Risk factors for metabolic bone disease in Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 2117-2124
552. Bechtold-Dalla Pozza S. Knochendichtemessungen beim wachsenden Skelett und die klinischen Konsequenzen. *Z Rheumatol* 2011; 70: 844-852
553. Sentongo TA, Semaio EJ, Stettler N et al. Vitamin D status in children, adolescents, and young adults with Crohn disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1077-1081
554. Siffledeen JS, Siminoski K, Steinhart H et al. The frequency of vitamin D deficiency in adults with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 473-478
555. Levin AD, Wadhwa V, Leach ST et al. Vitamin D deficiency in children with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 830-836
556. Robinson RJ, Krzywicki T, Almond L et al. Effect of a low-impact exercise program on bone mineral density in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998; 115: 36-41
557. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-1930
558. Ross AC, Manson JE, Abrams SA et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 53-58
559. Soo I, Siffledeen J, Siminoski K et al. Risedronate improves bone mineral density in Crohn's disease: a two year randomized controlled clinical trial. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 777-786
560. Worcester EM. Stones from bowel disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 979-999
561. Lieske JC, Tremaine WJ, De Simone C et al. Diet, but not oral probiotics, effectively reduces urinary oxalate excretion and calcium oxalate supersaturation. *Kidney Int* 2010; 78: 1178-1185
562. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3225-3232

563. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010; 375: 657-663
564. 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: 937-943
565. Hach-Wunderle V, Blättler W, Gerlach H et al. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. (06/2010). Im Internet: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002_S2_Diagnostik_und_Therapie_der_Venenthrombose_und_der_Lungenembolie_06-2010_2_.pdf; Zugriff: 30. April 2014
566. Baird DD, Narendranathan M, Sandler RS. Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 987-994
567. Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut* 1984; 25: 52-56
568. Woolfson K, Cohen Z, McLeod RS. Crohn's disease and pregnancy. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 869-873
569. Hanan IM, Kirsner JB. Inflammatory bowel disease in the pregnant woman. *Clin Perinatol* 1985; 12: 669-682
570. Fonager K, Sorensen HT, Olsen J et al. Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2426-2430
571. Baiocco PJ, Korelitz BI. The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pregnancy and fetal outcome. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6: 211-216
572. Larzilliere I, Beau P. [Chronic inflammatory bowel disease and pregnancy. Case control study]. *Gastroenterologie clinique et biologique* 1998; 22: 1056-1060
573. Miller JP. Inflammatory bowel disease in pregnancy: a review. *J R Soc Med* 1986; 79: 221-225
574. Akbari M, Shah S, Velayos FS et al. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2013; 19: 15-22
575. Teruel C, Lopez-San Roman A, Bermejo F et al. Outcomes of pregnancies fathered by inflammatory bowel disease patients exposed to thiopurines. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2003-2008
576. Mogadam M, Korelitz BI, Ahmed SW et al. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum. *Am J Gastroenterol* 1981; 75: 265-269
577. Alstead EM. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Postgrad Med J* 2002; 78: 23-26
578. Narendranathan M, Sandler RS, Suchindran CM et al. Male infertility in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 403-406
579. O'Morain C, Smethurst P, Dore CJ et al. Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in man and rat. *Gut* 1984; 25: 1078-1084
580. Birnie GG, McLeod TI, Watkinson G. Incidence of sulphasalazine-induced male infertility. *Gut* 1981; 22: 452-455

581. Levi AJ, Fisher AM, Hughes L et al. Male infertility due to sulphasalazine. *Lancet* 1979; 2: 276-278
582. Toth A. Reversible toxic effect of salicylazosulfapyridine on semen quality. *Fertil Steril* 1979; 31: 538-540
583. van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis* 2010; 4: 493-510
584. Srinath AI, Walter C, Newara MC et al. Pain management in patients with inflammatory bowel disease: insights for the clinician. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5: 339-357
585. Tytgat GN. Hyoscine butylbromide: a review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain. *Drugs* 2007; 67: 1343-1357
586. Streitberger K, Stuber F, Kipfer Buchli I et al. [Drug therapy of acute and chronic abdominal pain]. *Therapeutische Umschau* 2011; 68: 435-440
587. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Agranulozytose nach Metamizol – sehr selten, aber häufiger als gedacht. *Dtsch Arzteblatt* 2011; 108: A1758-A1759
588. 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: 1035-1043
589. White M, Shah N, Lindley K et al. Pain management in fulminating ulcerative colitis. *Paediatr Anaesth* 2006; 16: 1148-1152
590. Long MD, Martin C, Sandler RS et al. Increased risk of pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology* 2013; 108: 240-248
591. Long MD, Barnes EL, Herfarth HH et al. Narcotic use for inflammatory bowel disease and risk factors during hospitalization. *Inflammatory Bowel Diseases* 2012; 18: 869-876
592. Jones JL, Loftus EV, Jr. Avoiding the vicious cycle of prolonged opioid use in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2230-2232
593. Bischoff SC, Koletzko B, Lochs H et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für klinische Ernährung der Schweiz (GESKES), der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE) und der Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Aktuel Ernährungsmed* 2014; 39: e72-e98
594. Joos S, Brinkhaus B, Maluche C et al. Acupuncture and moxibustion in the treatment of active Crohn's disease: a randomized controlled study. *Digestion* 2004; 69: 131-139
595. Omer B, Krebs S, Omer H et al. Steroid-sparing effect of wormwood (*Artemisia absinthium*) in Crohn's disease: a double-blind placebo-controlled study. *Phytomedicine* 2007; 14: 87-95
596. Krebs S, Omer TN, Omer B. Wormwood (*Artemisia absinthium*) suppresses tumour necrosis factor alpha and accelerates healing in patients with Crohn's disease - A controlled clinical trial. *Phytomedicine* 2010; 17: 305-309
597. Gerhardt H, Seifert F, Buvari P et al. [Therapy of active Crohn disease with *Boswellia serrata* extract H 15]. *Z Gastroenterol* 2001; 39: 11-17.

598. Holtmeier W, Zeuzem S, Preiss J et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial of *Boswellia serrata* in maintaining remission of Crohn's disease: good safety profile but lack of efficacy. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 573-582
599. 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, DOI: 10.1002/14651858.CD006320.pub3: CD006320
600. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 635-639.
601. Kruis W, Schutz E, Fric P et al. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 853-858.
602. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ et al. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, DOI: CD004826
603. Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, DOI: 10.1002/14651858.CD006634.pub2: CD006634

Erstellungsdatum: 11/1996

Überarbeitung von: 01/2014

Nächste Überprüfung geplant: 12/2018

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online