

Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Living Guideline

Juni 2021 – AWMF-Registernummer: 021-004

Autoren

A. Sturm^{1*}, R. Atreya², D. Bettenworth³, B. Bokemeyer⁴, A. Dignaß⁵, R. Eehalt⁶, C. Germer⁷, P. C. Grunert⁸, U. Helwig⁹, K. Herrlinger¹⁰, P. Kienle¹¹, M. E. Kreis¹², T. Kucharzik¹³, J. Langhorst¹⁴, C. Maaser¹⁵, J. Ockenga¹⁶, C. Ott¹⁷, B. Siegmund¹⁸, S. Zeißig¹⁹, A. Stallmach^{8*}

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

Collaborators

K. Aden, M. Anlauf, G. Baretton, M. Bläker, I. Blumenstein, U. Böcker, T. Brechmann, P. Bufler, J. Däbritz, J. de Laffolie, C. Groß, P. Hartmann, W. Häuser, J. Hoffmann, S. In der Smitten, M. Juchems, B. Kaltz, J. Klaus, A. Kroesen, T. Kühbacher, L. Leifeld, A. Lügering, J. Niess, J. Preiß, C. Posovszky, C. Schmidt, E. Schnoy, A. Schreyer, N. Teich, A. K. Thomann, C. Treese, C. Veltkamp, J. Walldorf, J. Zemke, Y. Zopf

Korrespondenzadresse:

Andreas Stallmach

Klinik für Innere Medizin IV (Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie)

Universitätsklinikum Jena

Am Klinikum 1

07743 Jena

Tel: +49 (0)3641-9324401

Fax: +49 (0)3641-9324222

Email: Andreas.stallmach@med.uni-jena.de

Institute

1. Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie, DRK Kliniken Berlin Westend, Berlin, Deutschland
2. Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen, Deutschland
3. Praxis für Innere Medizin, Münster
Deutschland
4. Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis Minden,
Deutschland
5. Medizinische Klinik I, Agaplesion Markus Krankenhaus,
Frankfurt am Main,
Deutschland
6. Praxis für Gastroenterologie, Heidelberg,
Deutschland
7. Chirurgische Klinik I, Universitätsklinikum Würzburg
Deutschland
8. Klinik für Innere Medizin IV (Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie),
Universitätsklinikum Jena,
Deutschland
9. Internistische Praxengemeinschaft, Oldenburg
Deutschland
10. Innere Medizin I, Asklepios Klinik Nord, Hamburg
Deutschland
11. Allgemein- und Viszeralchirurgie, Theresienkrankenhaus und Sankt Hedwig-Klinik GmbH,
Mannheim,
Deutschland
12. Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Charité Campus Benjamin Franklin -
Universitätsmedizin Berlin,
Deutschland
13. Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Gastroenterologie, Klinikum Lüneburg,
Deutschland
14. Klinik für Integrative Medizin und Naturheilkunde, Klinikum am Bruderwald, Bamberg,
Deutschland
15. Gastroenterologie, Ambulanzzentrum Lüneburg
Deutschland
16. Medizinische Klinik II, Klinikum Bremen Mitte - Gesundheit Nord, Bremen,
Deutschland
17. Gastroenterologie Facharztzentrum, Regensburg
Deutschland
18. Medizinische Klinik I, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Deutschland
19. Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Dresden,
Deutschland

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	9
Abbildungsverzeichnis.....	9
1. Informationen zum Leitlinienreport.....	10
Herausgeber.....	10
Federführende Fachgesellschaft.....	10
Geltungsbereich und Zweck.....	10
Zielorientierung der Leitlinie.....	10
Versorgungsbereich.....	10
Anwenderzielgruppe/Adressaten.....	10
Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen.....	10
Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften.....	11
Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patient*innen.....	11
2. Methodologisches Vorgehen.....	14
2.1 Grundlagen der Methodik.....	14
Schema der Evidenzbewertung.....	14
Schema der Empfehlungsgraduierung.....	14
Statements.....	18
Expertenkonsens.....	18
3. Externe Begutachtung und Verabschiedung.....	19
Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/ Organisationen.....	19
Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie.....	19
Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten.....	19
4. Verbreitung und Implementierung.....	19
Konzept zur Verbreitung und Implementierung.....	19
Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	20
Redaktioneller Hinweis.....	21
Partizipative Entscheidungsfindung.....	21
Besonderer Hinweis.....	21
M. Crohn – Leitlinie AG 01 Diagnostik und Initialdiagnostik.....	25
1. Klinische Diagnostik.....	25
Diagnosestellung.....	25
Labordiagnostik.....	27
Apparative Diagnostik.....	29
Verlaufsdagnostik.....	34

Postoperative Diagnostik.....	42
Pathomorphologische Diagnostik.....	44
Karzinom-Prophylaxe	45
Pädiatrie.....	47
M. Crohn – Leitlinie AG 02 akuter Schub	51
Akuter Schub, leichte Krankheitsaktivität	57
Akuter Schub, hohe Krankheitsaktivität.....	58
Akuter Schub, distaler Befall	59
Akuter Schub, Befall des oberen Gastrointestinaltraktes	59
Akuter Schub, steroidrefraktärer Verlauf	60
Akuter Schub: Therapieprinzipien bei Kindern und Jugendlichen.....	67
M. Crohn – Leitlinie AG 03 Remissionserhaltung, einschließlich prä- und postoperativer Therapie	70
Prinzipien der Remissionserhaltung	70
M. Crohn – Leitlinie AG 04 Fisteln.....	85
Fisteln	85
M. Crohn – Leitlinie AG 05 Extraintestinale Manifestationen und Komplikationen	93
Extraintestinale Manifestationen.....	93
Anämie.....	93
Vitamin B12- und Folsäure-Mangel.....	96
Einsatz von Erythropoetin-Derivaten und von Erythrozytenkonzentraten	96
Augenerkrankungen	97
Gelenkbeteiligung.....	98
Diagnostik.....	98
Hautmanifestationen.....	101
Therapie.....	101
Lebermanifestationen	103
Osteopenie und Osteoporose.....	104
Nephrolithiasis	107
Thrombophilie.....	107
Fatigue.....	109
M. Crohn – Leitlinie AG 06: Besondere Situationen.....	111
(Kinder, Schwangerschaft, Stillen, ältere Patient*innen).....	111
Kinder und Jugendliche	111

Fertilität.....	113
Medikamente in der Schwangerschaft und Stillzeit.....	114
Entbindung.....	116
Der*die ältere CED-Patient*in	117
M. Crohn – Leitlinie AG 07 Ernährung	120
Ernährung.....	120
Ernährung als Krankheitsauslöser beim M. Crohn.....	120
Ernährung als ein den Krankheitsverlauf modulierender Faktor	121
Ernährung als therapeutischer Ansatz bei Patient*innen mit M. Crohn	122
Ernährung zur Behandlung von Defiziten bzw. Mangelzuständen.....	123
Komplementärmedizinische Therapieverfahren.....	126
Therapien mit nicht ausreichender Datenlage:.....	127
<i>Artemisia absintum</i> (Wermut)	127
<i>Boswellia serrata</i> (Weihrauch).....	127
Omega-3 Fettsäuren	128
Moxibustion und Akupunktur	128
Akupunktur.....	128
<i>Trichuris suis ovata</i> (TSO).....	129
Probiotika.....	129
Psychosomatik.....	133
Psychotherapie.....	136
Akzeptanz- und Commitment-Therapie.....	136
Lösungsorientierte Therapie.....	137
Kognitive Verhaltenstherapie.....	139
Wirksamkeit bei Erwachsenen	139
Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen	140
Literatur.....	142

Abkürzungsverzeichnis

6-TGN - 6-Thioguanin-Nucleotide
6-MMPR – 6-Methyl-Mercaptopurine-Ribonucleotide
ACD – Anämie der chronischen Erkrankung
ACR – American College of Rheumatology
ACT - Akzeptanz- und Commitment-Therapie
ADA – Anti-Drug Antibodies
ALM – Adenom-assoziierte Läsion oder Masse
ANCA - Anti-Neutrophile-Cytoplasmatische-Antikörper
ASCA - Anti-Saccharomyces-Cerevisiae-Antikörper
AUC – Area under the curve
AP – Akupunktur
CAI - Clinical Activity Index
CBD - Cannabidiol
CBT - Cognitive Behavioral Therapy
CDEIS - Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity
CEUS – Contrast enhanced ultrasound
CMV - Cytomegalievirus
COX-2 – Cyclooxygenase-2
DBP – Dibutylphthalat
CDAI - Crohn's Disease Activity Index
CDED – Crohn's Disease Exclusion Diet
CED – Chronisch Entzündliche Darmerkrankung
CRP – C-reaktives Protein
CTE - Computertomographie-Enterographie
DALM – Dysplasie-assoziierte Läsion oder Masse
DOAK – Direkte orale Antikoagulantien
DDW – Digestive Disease Week
DXA - Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
ECCO - Europäischen Crohn's und Colitis Organisation
EDIP - Empirical dietary inflammatory pattern
EEN – Exklusive enterale Nahrung
EFCCA - European Federation of Crohn's & Ulcerative Colitis Associations
EIM – Extraintestinalen Manifestationen
EMA - Europäische Arzneimittel-Agentur
EN - Erythema nodosum
ESPGHAN - European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
FA-CED - Fachgesellschaft für Assistenzpersonal Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen
FC – Fäkales Calprotectin
FMS - Fibromyalgiesyndrom

FODMAP - Fermentierbare Oligosaccharide, Disaccharide, Monosaccharide und Polyole
FS – Fettsäuren
G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT – Gamma-Glutamyltransferase
GPT - Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GOT - Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale
Hb – Hämoglobin
HBI - Harvey Bradshaw-Index
HE-Färbung - Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HS - Hidradenitis suppurativa
IBDQ - Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IFX – Infliximab
IOIBD - International Organisation of Inflammatory Bowel Disease
i.v. – Intravenös
KI - Konfidenzintervall
LIFT - Ligation of the intersphincteric fistula tract
LOR – Loss of response
M. Crohn – Morbus Crohn
MCH –Mean corpuscular hemoglobobine
MCV – Mean corpuscular volume
MMR – Masern-Mumps-Röteln
MRE – Magnetresonanz-Enterographie
MRCP - Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MTX – Methotrexat
NICE - British National Institute for Health and Clinical Excellence
NMSC – Nicht-Melanom-Hautkrebs
NNT - Number Needed to Treat
NSAR - Nichtsteroidale Antirheumatika
ÖGD – Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
PBM – Patient Blood Management
PCDAI – Pediatric Crohn's disease activity index
PEN - Partielle enterale Ernährungstherapie
PG - Pyoderma gangraenosum
PP – Per protocol
PSC – Primär sklerosierende Cholangitis
RCT – Randomized Controlled Trial
RDS – Reizdarmsyndrom
SAE – Severe Adverse Events
s.c. – subkutan
SCCAI – Simple Clinical Colitis Activity Index

SES-CD - Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease
SFT - Solution-focused therapy
SICUS - Small Intestine Contrast Ultrasonography
SNRI - Selektiven Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren
sPCDAI – Short pediatric Crohn's disease activity index
STIKO – Ständige Impfkommission
sTR – Löslicher Transferrin-Rezeptor
STRIDE - Selecting therapeutic targets for IBD
T2T - Treat to target
TAU – Treatment as usual
TCM - Traditionelle Chinesische Medizin
TDM – Therapeutisches Drug Monitoring
THC - D9-Tetrahydrocannabinol
TNF- α -Antikörper – Tumor-Nekrose-Faktor- α -Antikörper
TRUS –Transrektaler Ultraschall
TSO - Trichuris suis ovata
UDC - Ursodesoxycholsäure

Konsultationssfassung Juni 2021

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Steuergruppe	12
Tabelle 2: Mitglieder der Leitliniengruppe	12
Tabelle 3: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence.....	16
Tabelle 4: Schema zur Graduierung von Empfehlungen	18
Tabelle 5: Einteilung der Konsensstärke.....	18
Tabelle 6: Zentrale neue und geänderte Empfehlungen	21
Tabelle 7: Optionen bei der Therapie mit den TNF-a-Antikörpern	37

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema der Empfehlungsgraduierung.....	15
-----------------------------------------------------	----

Konsultationssfassung Juni 2021

1. Informationen zur Leitlinie

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaft

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

Geltungsbereich und Zweck

Im Jahr 2019 wurden etwa 25.500 Patient*innen mit M. Crohn im Krankenhaus stationär behandelt [1]. Meistens tritt die Erkrankung in der Adoleszenz und im jungen Erwachsenenalter auf. Aufgrund des oft jahrelangen chronischen Verlaufs des M. Crohn mit einer teilweise aufwendigen und kostenintensiven medizinischen Versorgung sind die Kosten erheblich. Die Aktualisierung der zuletzt 2014 aktualisierten Leitlinie wird von den beteiligten Fachgesellschaften daher als besonders wichtig erachtet. Darüber hinaus sollen in der Leitlinie die neuen Medikamente gezielt aufgearbeitet werden, die in den letzten Jahren neu entwickelt und für die Therapie der CED zugelassen wurden [2]. Auch haben sich in der chirurgischen Behandlung der Patienten mit M. Crohn neue Evidenzen ergeben, so dass ein Ziel der Leitlinie ist, die medikamentösen und chirurgischen Behandlungskonzepte nicht als sich gegenseitig ausschließende, sondern sich ergänzende Therapieverfahren zu betrachten. Vor diesem Hintergrund wurden auch die konservativen und operativen Behandlungskonzepte nicht in getrennten Kapiteln, sondern gemeinsam am aktuellen Problem orientiert, dargestellt. Insbesondere bei komplexen Entscheidungen hält die Leitliniengruppe die interdisziplinäre Diskussion in (virtuellen) Fallkonferenzen ähnlich den Tumorboards für notwendig.

Zielorientierung der Leitlinie

Ziel der Leitlinie soll sein, in der hausärztlichen, internistischen, chirurgischen, pädiatrischen und gastroenterologischen Praxis einfach anwendbar zu sein. Die Behandlung besonders schwerer oder komplizierter Fälle, wie sie in Spezialambulanzen und spezialisierten Praxen erfolgt, kann durch diese Leitlinie nicht vollständig abgebildet werden. Patientenzielgruppe sind Patient*innen mit M. Crohn jeden Alters.

Versorgungsbereich

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

Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an alle an der Diagnostik und Therapie beteiligten Berufsgruppen (Allgemeinmediziner*innen, Internist*innen, Kinder- und Jugendmediziner*innen, Chirurg*innen, Gastroenterolog*innen, Patholog*innen, Fachassistenz CED) sowie Betroffene und Angehörige und Leistungserbringer (Krankenkassen, Rentenversicherungsträger).

Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

Die Leitlinie wurde federführend durch die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) erstellt, die als Koordinatoren Herrn Prof. Andreas Stallmach, Jena und Herrn Prof. Andreas Sturm, Berlin beauftragte. Methodisch verantwortlich waren Frau PD Dr. Petra Lynen Jansen und Frau Pia van Leeuwen, DGVS-Geschäftsstelle, Berlin. Frau Dr. Blödt, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Berlin, stand zur methodischen Beratung zur Seite und moderierte als neutrale Leitlinienexpertin die Konsensuskonferenz. Torsten Karge standen für das Leitlinienportal zur Verfügung.

Das Leitlinienvorhaben wurde in der Zeitschrift für Gastroenterologie ausgeschrieben und auf der Webseite der AWMF veröffentlicht, so dass weitere Fachgesellschaften/Vertreter*innen sich zur Mitarbeit melden konnten. Die für das Fachgebiet relevanten Fachgesellschaften und Patientengruppen wurden angeschrieben und um die Nennung von Mandatsträger*innen gebeten.

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften

- Deutschen Gesellschaft für Allgemein und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV)
C. Germer (Würzburg), P. Kienle (Mannheim), M. Kreis (Berlin), A. Kroesen (Köln)
- Die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. (GPGE)
P. Bufler (Berlin), J. Däbritz (Rostock), J. de Laffolie (Gießen)
- Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)
M. Juchems (Konstanz), A. Schreyer (Brandenburg an der Havel)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP) / Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP)
G. Baretton (Dresden), M. Anlauf (Limburg an der Lahn)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM)
J. Ockenga (Bremen)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)
A. Stallmach (Jena)
- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH)
C. Germer (Würzburg), M. Kreis (Berlin)
- Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie e.V. (DGK)
M. Kreis (Berlin)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)
C. Posovszky (Ulm)
- Fachgesellschaft für Assistenzpersonal – Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (FACED) e.V.
P. Hartmann (Minden), J. Zemke (Herne)

Die Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) wurde zur Mitarbeit an der Leitlinie eingeladen, konnte das Leitlinienvorhaben aber auf Grund personeller Engpässe nicht unterstützen.

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patient*innen

Direkte Mitarbeit von mehreren Vertreterinnen (C. Gross, S. In der Smitten, B. Kaltz) der Deutschen Morbus Crohn / Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV) e.V.

Neben der Steuergruppe (Tabelle 1) wurden sieben Arbeitsgruppen (AGs) gebildet, die jeweils von zwei bis drei Leiter*innen geleitet wurden (Tabelle 2). In den AGs wurden universitäre und nichtuniversitäre Ärzt*innen, Klinikärzt*innen und niedergelassene Ärzt*innen in einem ausgewogenen Verhältnis

eingesetzt. In den AGs haben neben Gastroenterolog*innen und Chirurg*innen, Pädiater*innen, Patholog*innen, Komplementärmediziner*innen, Psychosomatiker*innen, Ernährungsmediziner*innen, Fachassistenzen CED (FACED) und Patient*innen (DCCV) mitgearbeitet.

Tabelle 1: Steuergruppe

Name	Ort	Zuständigkeit
B. Bokemeyer	Minden	DGVS
A. Dignaß	Frankfurt	DGVS
R. Ehehalt	Heidelberg	DGVS
C. Germer	Würzburg	DGCH, DGAV
C. Ott	Regensburg	DGVS
B. Siegmund	Berlin	DGVS
S. Zeißig	Dresden	DGVS

Tabelle 2: Mitglieder der Leitliniengruppe

AG 1: klinische Diagnostik	AG-Leitung	K. Herrlinger, Hamburg (DGVS) T. Kucharzik (DGVS) C. Ott (DGVS)
	AG-Mitglieder	M. Anlauf, Limburg an der Lahn (DGPathologie, BDP) G. Baretton, Dresden (DGPathologie, BDP) J. Däbritz, Rostock (GPGE) M. Juchems, Konstanz (DRG) L. Leifeld, Hildesheim (DGVS) A. Schreyer, Brandenburg an der Havel (DRG)
AG 2: Akuter Schub, Schmerz, Symptomatische Therapie	AG-Leitung	A. Dignaß, Frankfurt (DGVS) C. Germer, Würzburg (DGCH, DGAV) B. Siegmund, Berlin (DGVS)
	AG-Mitglieder	K. Aden, Kiel (DGVS) M. Bläker, Hamburg (DGVS) P. Bufler, Berlin (GPGE) A. Lügering, Münster (DGVS) C. Schmidt, Fulda (DGVS)
AG 3: Remissionserhaltung, einschl. postoperativer Therapie	AG-Leitung	B. Bokemeyer, Minden (DGVS) R. Ehehalt, Heidelberg (DGVS) M. Kreis, Berlin (DGCH, DGKolo proktologie, DGAV)
	AG-Mitglieder	U. Böcker, Berlin (DGVS) T. Brechmann, Bochum (DGVS)

		<p>P. Hartmann, Minden (FACED)</p> <p>B. Kaltz, Berlin (DCCV)</p> <p>T. Kühbacher, Nürtingen (DGVS)</p> <p>J. Niess, Basel (DGVS)</p>
AG 4: Fisteln bei M. Crohn	AG-Leitung	<p>R. Atreya, Erlangen (DGVS)</p> <p>P. Kienle, Mannheim (DGAV)</p>
	AG-Mitglieder	<p>J. Hoffmann, Ludwigshafen (DGVS)</p> <p>A. Kroesen, Köln (DGAV)</p> <p>E. Schnoy, Augsburg (DGVS)</p> <p>C. Treese, Berlin (DGVS)</p>
AG 5: Extraintestinale Manifestationen und Komplikationen	AG-Leitung	<p>U. Helwig, Oldenburg (DGVS)</p> <p>S. Zeißig, Dresden (DGVS)</p>
	AG-Mitglieder	<p>S. In der Smitten, Berlin (DCCV)</p> <p>J. Klaus, Ulm (DGVS)</p> <p>C. Veltkamp, Heidelberg (DGVS)</p> <p>J. Walldorf, Halle (DGVS)</p>
AG 6: Besondere Situationen (Pädiatrie, ältere Patienten und Schwangerschaft und Stillzeit)	AG-Leitung	<p>D. Bettenworth, Münster (DGVS)</p> <p>C. Maaser, Lüneburg (DGVS)</p>
	AG-Mitglieder	<p>I. Blumenstein, Frankfurt (DGVS)</p> <p>J. de Laffolie, Gießen (GPGE)</p> <p>J. Preiß, Berlin (DGVS)</p> <p>N. Teich, Leipzig (DGVS)</p> <p>J. Zemke, Herne (FACED)</p>
AG 7: Ernährung, Psychosomatik, Komplementär- und Alternativmedizin	AG-Leitung	<p>J. Langhorst, Bamberg (DGVS)</p> <p>J. Ockenga, Bremen (DGEM)</p>
	AG-Mitglieder	<p>C. Groß, Berlin (DCCV)</p> <p>W. Häuser, Saarbrücken (DGVS)</p> <p>A. Thomann, Mannheim (DGVS)</p> <p>Y. Zopf, Erlangen (DGVS)</p>
AG übergreifend		<p>C. Posovszky, Ulm (DGKJ)</p>
Koordinatoren		<p>A. Stallmach, Jena (DGVS, DGIM)</p> <p>A. Sturm, Berlin (DGVS)</p>

2. Methodologisches Vorgehen

Das methodologische Vorgehen ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. unter <https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-dgvs> frei verfügbar.

2.1 Grundlagen der Methodik

Schema der Evidenzbewertung

Die Literaturbewertung wurde nach der Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2011 (Tabelle 3) durchgeführt. Die Details zur Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz sind im Leitlinienreport dargestellt.

Schema der Empfehlungsgraduierung

Bei der Überführung der Evidenzstärke in die Empfehlungsstärke konnte der Empfehlungsgrad gegenüber dem Evidenzgrad aus den in Abbildung 1 angegebenen Gründen auf- oder abgewertet werden. Die Graduierung der Empfehlungen erfolgte außerdem über die Formulierung soll, sollte, kann (Tabelle 4).

Konsultationssfassung Juni 2021

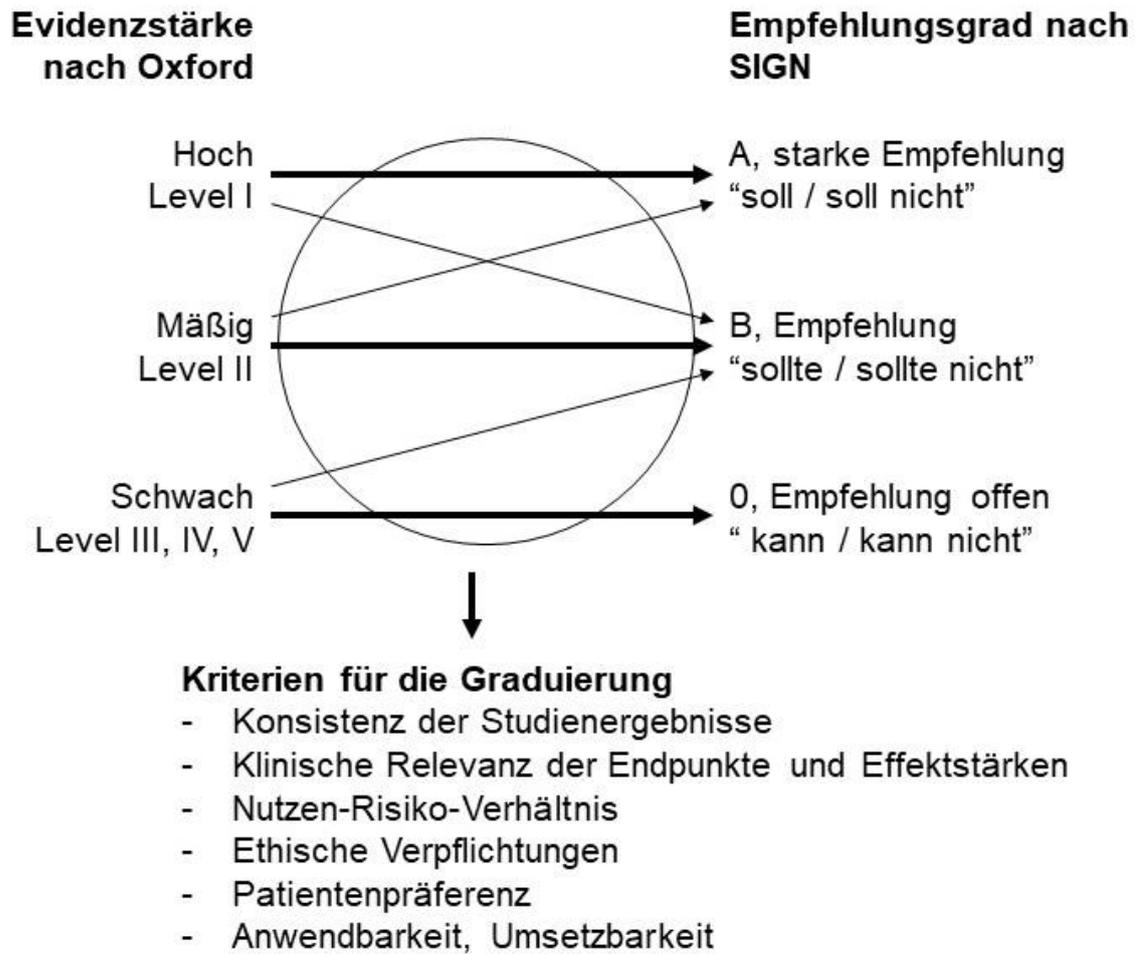


Abbildung 1: Schema der Empfehlungsgraduierung

Konsultations

Tabelle 3: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

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

* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

** As always, a systematic review is generally better than an individual study.

How to cite the Levels of Evidence Table

OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence".

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

* *OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson*

Konsultationssfassung Juni 2021

Tabelle 4: Schema zur Graduierung von Empfehlungen

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

Die Konsensusstärke wurde gemäß Tabelle 5 festgelegt.

Tabelle 5: Einteilung der Konsensusstärke

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

Empfehlungen, die unverändert aus der letzten Leitlinie übernommen wurden, wurden mit „geprüft 2020“ gekennzeichnet. Die mit „modifiziert 2020“ gekennzeichneten Empfehlungen wurden im Vergleich zur vorherigen Version von 2014 modifiziert.

Statements

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

Expertenkonsens

Als Expertenkonsens werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine systematische Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. Die Graduierung der Empfehlung ergibt sich ausschließlich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 4.

3. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/ Organisationen

Die vollständige Leitlinie wurde von allen beteiligten Fachgesellschaften begutachtet und konsentiert und stand als Konsultationsfassung für die Fachöffentlichkeit zur Kommentierung auf der DGVS-Website zur Verfügung. Über den DGVS Newsletter wurde um Kommentierung gebeten. Alle Änderungsvorschläge sind im Leitlinienreport dargestellt.

Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte redaktionell unabhängig. Die DGVS finanzierte die Literaturrecherche und die Nutzung des Leitlinienportals. Eine finanzielle Beteiligung Dritter erfolgte nicht. Mandatsträger*innen und Expert*innen arbeiteten ausschließlich ehrenamtlich.

Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Einklang mit dem AWMF-Regelwerk zum Umgang mit Interessenskonflikten gaben alle Teilnehmenden ihre Erklärungen auf dem entsprechenden AWMF-Formular (Formblatt 2018) ab. Die Interessenkonflikte wurden von den Koordinatoren der Leitlinie, von S. Blödt (AWMF) und P. Lynen Jansen (DGVS) gesichtet, gemäß den AWMF-Kriterien als keine, gering, moderat oder hoch bezüglich der individuellen Empfehlung kategorisiert und anschließend der Leitliniengruppe vor Beginn der Konsensuskonferenz präsentiert, die eine gemeinsame Bewertung der Interessenkonflikterklärungen durchführte.

Die Mandatsträger*innen der Leitlinie gaben eine Vielzahl potenzieller, direkter Interessenkonflikte an. Nach Einschätzung der Leitliniengruppe stellt die interdisziplinäre Besetzung der Leitliniengruppe eine wichtige Maßnahme zum Ausgleich dieser potenziellen Interessenkonflikte dar. Beratertätigkeiten, Eigentümerinteressen (z. B. Patente, Aktienbesitz, Firmenzugehörigkeit), oder Zugehörigkeit zu Advisory Boards (≤ 5000 €) wurden nach kritischer Bewertung durch die Leitliniengruppe als moderater Interessenskonflikt eingestuft, in diesem Fall wurden Doppelabstimmungen durchgeführt (s. Leitlinienreport). Vorträge oder finanzielle Zuwendungen, die ausschließlich wissenschaftlichen Institutionen zugeordnet werden konnten, führten nicht zu einer Stimmenthaltung (Drittmittel, Studienbeteiligung).

Die Beeinflussung durch Interessenkonflikte wurde weiter auch durch die Durchführung systematischer Literaturrecherchen bei kritischen und besonders versorgungrelevanten Themen, die formale dreistufige Konsensbildung, sowie die Erstellung der interdisziplinären Arbeitsgruppen reduziert.

Die Interessenerklärungen aller Expert*innen sind im Leitlinienreport aufgeführt.

4. Verbreitung und Implementierung

Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird neben der Zeitschrift für Gastroenterologie bei AMBOSS und auf den Homepages der DGVS (www.dgvs.de) und der AWMF (www.awmf.de) veröffentlicht.

Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeit wird auf fünf Jahre geschätzt (2026). Die Überarbeitung wird durch den Leitlinienbeauftragten der DGVS initiiert werden. Die Steuergruppe der Leitlinie prüft jährlich den Aktualisierungsbedarf der Leitlinie. Als Ansprechpartner steht Ihnen Frau van Leeuwen (vanleeuwen@dgvs.de) von der DGVS Geschäftsstelle zur Verfügung.

Konsultationssfassung Juni 2021

Redaktioneller Hinweis

Partizipative Entscheidungsfindung

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

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der DGVS mitgeteilt werden. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der DGVS unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Tabelle 6: Zentrale neue und geänderte Empfehlungen der aktualisierten Leitlinie (hier die 20 wichtigsten Empfehlungen)

Nr.	Empfehlung	Zustimmungsgrad
1.8	Bei der Initialdiagnostik soll die Lokalisation und Ausdehnung des M. Crohn durch eine Dünndarmdiagnostik evaluiert werden.	Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens
	Für die Dünndarmdiagnostik sollte eine MR-Enterographie durchgeführt werden.	Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

	<p>Alternativ kann bei guter Beurteilbarkeit auch eine Sonographie des Dünndarms erfolgen.</p> <p>Eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) sollte durchgeführt werden (Bezug Initialdiagnostik).</p>	<p>Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens</p> <p>Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens</p>
1.16	<p>Eine Therapieintensivierung einer TNF-α-Antikörpertherapie auf der Basis eines proaktiven TDM (Therapeutisches Drug Monitoring) sollte bei Erwachsenen bei fehlender klinischer Symptomatik nicht durchgeführt werden</p> <p>Bei Patient*innen mit sekundärem Wirkverlust einer TNF-α-Antikörpertherapie sollte ein reaktives TDM erfolgen.</p>	<p>Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens</p> <p>Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens</p>
1.13/2.3	Nach Therapiebeginn oder -wechsel sollten zur Evaluation des Therapieansprechens innerhalb der ersten drei Monate neben klinischen Parametern biochemische Marker wie CRP und/oder fäkales Calprotectin sowie eine Darmsonographie herangezogen werden.	Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens
1.14	Nach Therapiebeginn bzw. -wechsel kann in Ergänzung zum klinischen Bild und anderen objektiven Parametern nach 6-9 Monaten eine endoskopische Kontrolle zur Beurteilung der Mukosaheilung durchgeführt werden, falls sich aus den Befunden eine therapeutische Konsequenz ergibt.	Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens
2.2	Es gibt derzeit keine ausreichende Evidenz, dass beim alleinigen endoskopischen Nachweis von entzündlichen Veränderungen eine Therapieoptimierung mit dem Ziel einer Mukosaheilung durchgeführt werden sollte.	Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens
2.5	Bei persistierender oder erneuter Aktivität eines M. Crohn sollte die bisherige Therapie optimiert werden (Prüfung der Adhärenz, Dosis, Dosierungsintervalle, Komedikation) bevor eine Umstellung der Therapie erfolgt.	Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens
2.7	Mesalazin wird zur Behandlung eines milden akuten M. Crohn Schubes häufig eingesetzt. Aufgrund heterogener Studienergebnisse und geringer klinischer Wirksamkeit kann der Einsatz jedoch nicht mit ausreichender Evidenz empfohlen werden.	Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens
2.12	Der steroidrefraktäre M. Crohn mit mittlerer bis hoher Krankheitsaktivität sollte primär mit TNF- α -Antikörpern (im Falle von Infliximab ggf.	Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

	<p>kombiniert mit einem Thiopurin) oder Ustekinumab oder Vedolizumab behandelt werden*.</p> <p><i>*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.</i></p>	
2.13	<p>Bei einem isolierten Befall der Ileozökalkregion, kurzer Anamnese und fehlendem Ansprechen auf Steroide ist das operative Vorgehen (Ileozökalektomie) verglichen mit der Therapie mit Infliximab als gleichwertig anzusehen.</p>	<p>Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens</p>
2.19	<p>Bei Kindern mit mittelschwerem oder schwerem M. Crohn soll eine frühzeitige immunsuppressive Therapie und/ oder Therapie mit Biologika erfolgen.</p>	<p>Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens</p>
3.6	<p>Nach einer Remissionsinduktion sollte in Abhängigkeit von der remissionsinduzierenden Substanz und der Krankheitsvorgeschichte eine remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin / 6-Mercaptopurin, MTX, TNF-α-Antikörpern, Ustekinumab oder Vedolizumab durchgeführt werden*.</p> <p>Bei mildem Verlauf kann ein abwartendes Verhalten ohne remissionserhaltende Therapie erwogen werden.</p> <p><i>*Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.</i></p>	<p>Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens</p> <p>Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens</p>
3.9	<p>Bei Risikofaktoren wie beispielsweise jungem Erkrankungsalter, langstreckigem Dünndarmbefall oder perianalem M. Crohn kann unter Nutzen-/Risikoabwägung eine Kombinationstherapie von Infliximab und Thiopurinen gegenüber einer Infliximab-Monotherapie auch zur Remissionserhaltung eingesetzt werden.</p>	<p>Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens</p>
4.1	<p>Die Fisteltherapie sollte in interdisziplinärer Abstimmung erfolgen, wobei häufig ein kombinierter Ansatz (medikamentös und chirurgisch) indiziert ist.</p>	<p>Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens</p>
4.11	<p>Ein operativer Fistelverschluss im Rektum sollte nur erfolgen, wenn eine endoskopische Remission besteht (keine Proktitis).</p>	<p>Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens</p>

5.6	<p>Bei milder Eisenmangelanämie (Hämoglobin 11-11,9 g/dl / (6,8-7,4 mmol/l) bei nicht-schwangeren Frauen oder 11-12,9 g/dl / 6,8-8 mmol/l bei Männern) und fehlender Entzündungsaktivität kann die orale Eisengabe erfolgen.</p> <p>Bei Unverträglichkeit gegenüber Eisen II-Präparaten, inaktiver CED und Hb>9,5 g/dl kann eine perorale Eisen III Substitution als Alternative zur i.v. Eisengabe erfolgen.</p>	Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens
5.29	<p>Bei stationären und/oder immobilisierten Patient*innen mit CED sollte eine medikamentöse Thromboseprophylaxe erfolgen.</p> <p>Bei ambulant betreuten Patient*innen mit hoher Krankheitsaktivität und Risikofaktoren für eine Thrombembolie sollte die Indikation zur medikamentösen Thromboseprophylaxe geprüft werden.</p>	<p>Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens</p> <p>Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens</p>
7.2	Bei erwachsenen Patient*innen mit M. Crohn kann eine exklusive enterale Ernährung im akuten Schub als Therapie zur Remissionsinduktion durchgeführt werden, wenn die leitliniengerechte medikamentöse Therapie wegen unerwünschter Wirkungen nicht oder schlecht vertragen wird oder der*die Patient*in die leitliniengerechte medikamentöse Therapie ablehnt.	Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens
6.7	<p>Akute Krankheitsschübe während der Schwangerschaft sollten ohne Verzögerung therapiert werden. Die bevorzugten Substanzen sind Steroide.</p> <p>Zudem kann der Einsatz von TNF-α-Antikörpern erwogen werden.</p>	<p>Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens</p> <p>Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens</p>
7.11	Der Nutzen von komplementärmedizinischen Therapieverfahren sollte mit dem*der Patient*in auch unter Abwägung möglicher Risiken, Wechselwirkungen und wirtschaftlicher Aspekte diskutiert werden.	Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B starker Konsens
7.15	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 anti-inflammatorischen Therapie, funktionelle gastrointestinale Störungen, psychische Störungen) soll vor Einleitung einer symptomatischen Schmerztherapie durchgeführt werden.	Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

M. Crohn – Leitlinie AG 01 Diagnostik und Initialdiagnostik

Klinische Diagnostik

Diagnosestellung

Empfehlung 1.1 (geprüft 2020)

Die Diagnose eines M. Crohn soll durch das klinische Erscheinungsbild, den Verlauf sowie eine Kombination aus endoskopischen, histologischen, bildgebenden und laborchemischen Methoden gestellt werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Der M. Crohn ist gekennzeichnet durch ein heterogenes Bild diverser Phänotypen. Das Befallsmuster und das Ausmaß des Befalls variieren stark, prinzipiell können alle Abschnitte des Gastrointestinaltrakts in unterschiedlicher Kombination befallen sein. Die (Erst-)Diagnose eines M. Crohn erfolgt in Zusammenschau von klinischen und pathomorphologischen Kriterien. Die klinischen Kriterien basieren auf der körperlichen Untersuchung, die der bildgebenden Diagnostik auf Endoskopie und sonographischen/radiologischen 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 [3].

Es gibt keine diagnostische Untersuchung, die alleine als Goldstandard zur Diagnostik eines M. Crohn herangezogen werden kann. Mitunter ergibt sich die Diagnose schon aus den Ergebnissen der Ileokoloskopie. 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 in der Betreuung von Patient*innen mit Verdacht auf einen M. Crohn unabdingbar ist.

Empfehlung 1.2 (modifiziert 2020)

Die Anamnese bei Erstdiagnose sollte eine detaillierte Erfragung über Art und Beginn der Symptome, bereits vorhandene Vorbefunde, eine kürzliche Reiseanamnese, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Kontakte mit infektiösen Durchfallerkrankungen, Raucheranamnese, Familienanamnese, die Medikamentenanamnese (insbesondere auch bezüglich Antibiotika und nichtsteroidaler Antirheumatika) und den Impfstatus beinhalten. Weiterhin sollte nach extraintestinalen Manifestationen (Mund, Haut, Augen und Gelenke) sowie nach perianalen Abszessen, Fisteln und Analfissuren gefragt werden.

Kommentar:

Selbstverständlich gehören eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung zur täglichen Routine in der Inneren Medizin und sind nicht spezifisch für Patient*innen mit M. Crohn. Nichtsdestotrotz gibt es bestimmte Aspekte, die beim M. Crohn (bzw. den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED)) eine besondere Rolle spielen und eine besondere Aufmerksamkeit verdienen.

Die Unterscheidung zwischen M. Crohn und Colitis ulcerosa kann manchmal schwierig bzw. unmöglich sein. Das Fehlen von rektalem Blutabgang oder Tenesmen sollte eher an einen M. Crohn denken lassen. Eine infektiöse oder medikamenteninduzierte Colitis sollte anamnestisch, soweit möglich, abgegrenzt werden. Die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) hat in einigen Studien ein signifikantes Risiko gezeigt, einen bestehenden M. Crohn zu verschlechtern [4-7], allerdings ist umstritten, ob ein klinisch relevanter Effekt vorliegt.

Knapp die Hälfte der Patient*innen mit M. Crohn erlebt einen Verlauf der Erkrankung, der eine immunsuppressive Therapie mit Steroiden, Thiopurinen oder verschiedenen Biologika erfordert. Das Risiko für opportunistische Infektionen unter immunsuppressiver Therapie, insbesondere unter Mehrfachimmunsuppression, ist signifikant erhöht [8, 9]. Daher wird die Erhebung und ggf. Vervollständigung des Impfstatus nach den Empfehlungen der STIKO gefordert.

Im Gegensatz zu infektiösen Enteritiden treten die Symptome bei CED meist weniger akut, sondern protrahierter auf [10]. Die Anamnese einer infektiösen Gastroenteritis im Jahr vor der Diagnose ist assoziiert mit dem Auftreten eines M. Crohn [11].

Ein aktiver, aber auch passiver Nikotinkonsum sind assoziiert mit einem komplikativen Krankheitsverlauf, einem schlechteren Ansprechen auf die Therapie und einem erhöhten Risiko für Operationen [9, 12, 13].

Die Familienanamnese hat einen besonderen Stellenwert in der Anamnese. Eine familiäre Häufung ist bei mindestens 10% der Patient*innen anzutreffen, die Konkordanz bei monozygoten Zwillingen liegt bei über 50% [14]. Erstgradige Verwandte von Patient*innen mit CED haben ein mindestens 10fach erhöhtes relatives Risiko, ebenfalls zu erkranken [15].

Empfehlung 1.3

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

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Selbstverständlich gehört bei der Erstdiagnose und beim Neuauftreten Crohn-typischer Beschwerden eine in erster Linie symptombezogene körperliche Untersuchung zum ärztlichen Alltag. Zur vollständigen Erfassung der CED gehört auch die Erfragung extraintestinaler Symptome und Manifestationen. Es bestand Einigkeit unter den Teilnehmer*innen der Leitlinienkonferenz, dass eine rektale Untersuchung nicht bei jedem*jeder Patient*in unmittelbar erfolgen muss, im Rahmen einer Koloskopie bei Erstdiagnose muss sie regelhaft durchgeführt werden.

Labordiagnostik

In den Leitlinien für den M. Crohn aber auch für die Colitis ulcerosa ist in den letzten Jahren immer ein Statement der Routinelabordiagnostik gewidmet worden. Für diese Leitlinie wurde mit großer Mehrheit beschlossen, dass ein entsprechendes Statement entbehrlich ist. Die initiale Labordiagnostik wird neben dem Blutbild mindestens folgende Parameter berücksichtigen: Entzündungsstatus, Eisenhaushalt, Nierenfunktion, Transaminasen und Cholestaseparameter. Bei entsprechender Symptomatik oder Auffälligkeiten werden weiterführende Laborparameter bestimmt werden, die aber sinnhaft in einer Leitlinie nicht vorgegeben werden können.

Das Serum-CRP korreliert zumindest annäherungsweise mit der durch klinische Aktivitätsindizes erfassten Krankheitsaktivität [16-19]. 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 in der Verlaufsbeurteilung des M. Crohn z.B. zur Risikoabschätzung eines Rückfalls hilfreich sein. Allerdings hat das CRP auch in manchen Studien einen geringen negativ prädiktiven Wert, d.h. ein negatives CRP schließt keinesfalls einen aktiven M. Crohn aus [20, 21] (siehe unten). Anämie und Thrombozytose als Zeichen der chronischen Entzündung sind die häufigsten Veränderungen des Blutbildes. Das MCV und MCH können Hinweise auf Mangelerscheinungen liefern. Die Beschränkung auf die genannten Entzündungsparameter schließt selbstverständlich die Bestimmung weiterer klinisch sinnvoller Parameter nicht aus. Bestätigt sich der Verdacht auf einen M. Crohn, kann weitere Labordiagnostik indiziert sein, z.B. die Bestimmung von GGT und AP als Hinweis auf eine primär sklerosierende Cholangitis. Bezüglich des Eisenhaushalts ist das Ferritin nur bedingt hilfreich, da es im Schub als Akutphaseprotein erhöht sein kann und damit keinen Rückschluss auf die Eisenspeicher zulässt. Daher sollte im Zweifel die Bestimmung der Transferrinsättigung bzw. des löslichen Transferrinrezeptors hinzugezogen werden [22-24]. 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 D₃, Vitamin B₁₂) [25-27]. Bei pädiatrischen Patient*innen 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 [28].

Empfehlung 1.4 (geprüft 2020)

Eine genetische Testung oder die Anwendung serologischer Marker sollen für die Diagnosestellung nicht erfolgen.

Evidenzgrad 2, Empfehlung A, starker Konsens

Kommentar:

Mutationen von NOD2/CARD15 sind assoziiert mit dem M. Crohn, insbesondere mit Ileumbefall und stenosierendem Verlauf [29-32]. Die Sensitivitäten und Spezifitäten der Untersuchungen reichen jedoch nicht aus um diese Marker zur sicheren Diagnosestellung einzusetzen. Auch 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- [33-36]. Sie können im Falle einer nicht zu klassifizierenden Colitis nützlich für die Diagnosestellung sein, allerdings sind sie wegen ihrer geringen Sensitivität ebenfalls nicht für den routinemäßigen Einsatz geeignet [37].

Empfehlung 1.5

In der klinischen Differentialdiagnostik gegenüber einer funktionellen Symptomatik sollte die quantitative Bestimmung von fäkalem Calprotectin genutzt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Calprotectin ist ein Neutrophilenprotein, das im Falle einer intestinalen Entzündung im Stuhl ausgeschieden wird [38]. Die Konzentrationen im Stuhl korrelieren mit der endoskopischen Aktivität bei M. Crohn, sind jedoch bei reinem Dünndarmbefall häufig nicht erhöht [39]. Naturgemäß ist eine sichere Differenzierung verschiedener Ursachen der Entzündung, insbesondere zwischen Patient*innen mit CED oder einer infektiösen Diarrhö, 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 CED. Eine Metaanalyse von Van Rheenen et al., die 13 Arbeiten bis September 2009 einschloss und hohen methodischen Ansprüchen genügt, ergab für Erwachsene eine Sensitivität von 93% (95%-KI: 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%). 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 [40]. Wie bei allen diagnostischen Studien ist ein gemeinsames Problem dieser Arbeiten, dass kein Goldstandard für die Diagnose der CED existiert. Gerade Patient*innen mit ausschließlicher Dünndarmbeteiligung werden möglicherweise nicht erkannt. Grundsätzlich erlaubt die hohe Spezifität jedoch, die Diagnose CED bei Patient*innen mit niedriger Ausgangswahrscheinlichkeit weitgehend auszuschließen, so dass eine Koloskopie erst bei

länger persistierenden Beschwerden notwendig wird. Hypothetisch würde bei einem solchen Vorgehen eine CED nur bei 2% der Patient*innen übersehen werden.

Empfehlung 1.6

Eine intestinale Infektion (inkl. *Clostridioides difficile*) sollte bei der Erstdiagnostik und bei einer Schubsymptomatik im Verlauf ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit entsprechender Reiseanamnese sollte eine ergänzende Diagnostik bezüglich landestypischer Erreger durchgeführt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Die Differenzierung infektiöser Colitiden von der Erstmanifestation einer CED kann schwierig sein. Bei der Erstdiagnostik sind zur Abgrenzung und zur Diagnostik Stuhluntersuchungen hilfreich [41]. Dabei sollte auf die häufigen Erreger inklusive *Campylobacter spp* und *Escherichia coli 0157:H7* untersucht werden. Bei entsprechender Anamnese können spezielle Stuhluntersuchungen sinnvoll sein, wie Stuhlmikroskopie, Stuhlantigen diagnostik oder molekulargenetische Untersuchungen auf z. B. Amöben oder andere Parasiten. Insbesondere nach Antibiotikaeinnahme sollte auch auf *Clostridioides difficile* getestet werden. Da eine Ko-Infektion mit *C. difficile* mit einem schlechteren Verlauf und auch einer erhöhten Mortalität einhergeht [42], wurde hier eine starke Empfehlung für sinnvoll erachtet.

Apparative Diagnostik

Empfehlung 1.7

Bei Patient*innen mit klinischen Zeichen eines M. Crohn soll in der Initialdiagnostik eine Ileokoloskopie mit Stufenbiopsien erfolgen.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Die Ileokoloskopie mit Stufenbiopsien ist die Standarduntersuchung zur Diagnostik einer CED und erlaubt neben der Detektion Crohn-typischer Veränderungen wie dem diskontinuierlichen Befall und den fissuralen Ulcerationen Aussagen zur Lokalisation und zum Schweregrad der Entzündung [43]. Auch zur Diagnostik und zur Einschätzung des Schweregrads von Stenosen im Bereich des Colons und des terminalen Ileums ist die Endoskopie die Methode der Wahl.

Empfehlung 1.8

Bei der Initialdiagnostik soll die Lokalisation und Ausdehnung des M. Crohn durch eine Dünndarmdiagnostik evaluiert werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Für die Dünndarmdiagnostik sollte eine MR-Enterographie durchgeführt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Alternativ kann bei guter Beurteilbarkeit auch eine Sonographie des Dünndarms erfolgen.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

Eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) sollte durchgeführt werden (Bezug Initialdiagnostik).

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

Kommentar:

Das terminale Ileum sollte in der Initialdiagnostik im Rahmen der Ileokoloskopie inspiziert werden und das Duodenum im Rahmen der ÖGD. Proximal gelegene Ileumanteile und das Jejunum sind dagegen schwerer zugänglich. Eine Studie, die eine CT-Enteroskopie (CTE) mit einer Ileokoloskopie verglich, zeigte von den Patient*innen mit unauffälligem Ileoskopiebefund 53,7% der Patient*innen eine aktive Entzündung im Dünndarm mittels CTE [44]. Die Ileokoloskopie kann daher bei einem relevanten Anteil der Patient*innen die Entzündung im Dünndarm übersehen. Zahlreiche Studien und mehrere Metaanalysen belegen die hohe Sensitivität der MR- und CT-Enteroskopie wie auch der Darmsonographie bei der initialen Dünndarmdiagnostik zur Detektion bzw. zum Ausschluss von Dünndarmläsionen [45]. Da MRE und CTE eine vergleichbare Sensitivität aufweisen [46-48], ist aufgrund der Strahlenexposition die MRE-Diagnostik dem CTE vorzuziehen [49]. Lange galt die MR-Enterographie als Goldstandard in der Dünndarmdiagnostik, und nach wie vor besitzt die MR-Diagnostik einen Stellenwert bei der Detektion sowie der Lokalisations- und Ausdehnungsdiagnostik von Dünndarmläsionen bei M. Crohn. Metaanalysen beschreiben jedoch eine hohe Sensitivität der Darmsonographie bei der Detektion und Beurteilung von entzündlichen Läsionen im Dünndarm ohne wesentliche Unterschiede zwischen MRT und Darmsonographie [47, 50]. Die kürzlich publizierte METRIC-Studie zeigt eine leichtgradige Überlegenheit des MRE bei der Detektion von Dünndarmläsionen gegenüber der Sonographie [51]. Bezüglich der Detektion entzündlicher Dünndarmläsionen ergab sich eine Sensitivität von 92% für den Darmultraschall und 97% für die MRE. Da beide Verfahren jedoch eine sehr hohe Sensitivität aufweisen, kommen die Autor*innen zu dem Schluss, dass beide Verfahren in der Primärdiagnostik angewendet werden können. In einem jüngeren Review wurde für den Darmultraschall eine Sensitivität von 79% für die Detektion von Dünndarmläsionen bei mutmaßlichem M. Crohn bei einer Spezifität von 97% angegeben [52]. Die intestinale Kontrastierung des Dünndarmlumen mit PEG-Lösung (SICUS) verbessert die Sensitivität der Detektion von Dünndarmläsionen [53]. In der klinischen Praxis bedeutet dies, dass bei guter Beurteilbarkeit eine Darmsonographie zur Beurteilung des Dünndarms durchaus ausreichend sein kann. Bei Unklarheiten sollte aber eine MR-Enterographie ergänzt werden.

Häufig erhobene Befunde im Dünndarm stellen **Stenosen** dar. MRT-Studien, die mit einem adäquaten Referenzstandard durchgeführt wurden (Endoskopie, Chirurgie oder beidem) ergaben für die Diagnose

einer Stenose eine Sensitivität von 89% mit einer Spezifität von 94% [47]. Der Darmultraschall stellt ebenfalls eine sensitive Methode zur Detektion von Dünndarmstenosen dar. In derselben Metaanalyse wird die Sensitivität des Darmultraschalls mit 79% und die Spezifität mit 92% angegeben [47]. Die Anwendung von oralem Kontrastmittel (SICUS) konnte in einer anderen Studie die Detektionsrate von 74% auf 92% erhöhen [54]. Strikturen bei MC stellen transmurale Veränderungen dar, die immer eine variable entzündliche und eine fibrotische Komponente enthalten [55]. Mit den derzeitigen diagnostischen Verfahren inkl. MRT und dem Darmultraschall ist eine zuverlässige Differenzierung derzeit nicht möglich [56].

Über die Notwendigkeit einer **ÖGD in der Initialdiagnostik der CED** gibt es widersprüchliche Daten und Empfehlungen. Die meisten Leitlinien außerhalb Deutschlands, z. B. die Leitlinie der ECCO, verzichten auf eine ÖGD in der Initialdiagnostik bei fehlender Symptomatik [49]. Die Rationale für eine ÖGD als Bestandteil der Initialdiagnostik ergibt sich daraus, dass mehr als 30% der M. Crohn-Patient*innen histologisch einen Magenbefall aufweisen. Dieses kann durchaus therapeutische Konsequenzen haben [57, 58]. Aus Sicht der Patholog*innen ist die primäre Einordnung der CED bei endoskopisch nicht eindeutigem Befallsmuster oft hilfreich bei der Abgrenzung eines M. Crohn von einer Colitis ulcerosa, was als weiteres Argument für die Durchführung einer initialen ÖGD herangezogen wird.

Empfehlung 1.9

Bei Verdacht auf und zur weiterführenden Abklärung extramuraler Komplikationen wie Fisteln und Abszesse sollten eine Darmsonographie und/oder eine MR-Enterographie durchgeführt werden. Eine Computertomographie sollte aufgrund der Strahlenexposition nicht routinemäßig durchgeführt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

Kommentar:

Mehrere Metaanalysen dokumentieren, dass sowohl die MR-Diagnostik als auch die Darmsonographie zur Detektion von extramuralen Komplikationen wie Abszessen und Fisteln mit hoher Sensitivität und Spezifität eingesetzt werden können. Eine Metaanalyse von drei Studien weist bei der Detektion von Abszessen für das MRT eine Sensitivität von 86% bei einer Spezifität von 93% auf [47]. Die Sonographie weist in der Metaanalyse bei der Detektion von Abszessen eine Sensitivität von 84% bei einer Spezifität von 93% auf. Bei der Diagnostik abdominaler Fisteln können ebenfalls MRT und Sonographie mit ähnlicher Sensitivität und Spezifität eingesetzt werden (MRT: Sensitivität: 76%, Spezifität: 96%; Darmsonographie: Sensitivität: 74%, Spezifität: 95%) [47].

Bei der Differentialdiagnostik eines entzündlichen Konglomerattumors von Abszessen kann bei der Verwendung des Darmultraschalls gelegentlich die Verwendung von Kontrastmittel hilfreich sein (CEUS). In der einzigen hierzu verfügbaren klinischen Studie lag die Spezifität bei der Detektion von Abszessen bei 100% und einem Kappa-Wert von 0,972 im Vergleich zwischen CEUS und anderen bildgebenden Verfahren [59].

Eine CT-Untersuchung weist eine ähnlich gute Sensitivität wie eine MRT-Untersuchung auf [47]. Aufgrund der Strahlenexposition und den damit verbundenen Risiken [60] sollte bei den überwiegend jungen CED-Patient*innen falls möglich auf die Durchführung von Computertomographien verzichtet werden. Ausnahmesituationen umfassen u.a. Notfallsituationen bzw. die fehlende Verfügbarkeit einer adäquaten MRT- oder Sonographiediagnostik.

Empfehlung 1.10 (modifiziert 2020)

Bei Patient*innen mit Verdacht auf das Vorliegen eines M. Crohn mit Dünndarmbefall kann bei unauffälligen Befunden im MRT und in der Darmsonographie eine Videokapselendoskopie durchgeführt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens

Kommentar:

Der isolierte Dünndarmbefall bei M. Crohn mit einem Befall außerhalb des endoskopisch zugänglichen Duodenums und des terminalen Ileums ist selten und wird mit einer Häufigkeit von etwa 5-10% angegeben. Die primäre Diagnostik des endoskopisch nicht zugänglichen Dünndarms umfasst das MRT des Dünndarms und/oder die Sonographie (s. Empfehlung 1.8). Die Videokapselendoskopie stellt ein hochsensitives Verfahren dar, um mukosale Entzündung des Dünndarms zu detektieren, die durch eine Schnittbildgebung nicht erfasst werden kann [61, 62]. Ob bei einer abdominellen Beschwerdesymptomatik und unauffälligen endoskopischen Befunden sowie unauffälligem MRT und/oder Darmsonographie eine Videokapselendoskopie durchgeführt werden sollte, ist vom Einzelfall abhängig. Die Differenzierung zwischen einem Colon irritabile und einem M. Crohn mit isoliertem Dünndarmbefall ist hier oft sehr schwierig. Grundsätzlich sollte die Durchführung einer Kapselendoskopie im klinischen Alltag davon abhängig gemacht werden, ob sich aus dem Befund eine klinische Konsequenz ergeben würde. Das Vorliegen intermittierend erhöhter CRP- oder Calprotectin-Werte oder eine Eisenmangelanämie stellen u.a. Warnsymptome dar und können die Entscheidungsfindung unterstützen [63, 64]. In einer jüngeren Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass bei einem fäkalen Calprotectin-Wert $<50\mu\text{g/g}$ das Vorliegen eines Dünndarmbefalls bei M. Crohn sehr unwahrscheinlich ist [65]. Wird eine Videokapselendoskopie bei V.a. M. Crohn durchgeführt, kann eine Patency-Kapsel zum Ausschluss einer relevanten Stenosierung vor Applikation der Videokapsel sinnvoll sein [62, 66], da bei bestehendem M. Crohn Kapsel-Retentionsraten in Metaanalysen mit bis zu 2-3% angegeben werden [67].

Empfehlung 1.11 (modifiziert 2021)

Eine Enteroskopie sollte durchgeführt werden, wenn eine histologische Diagnosesicherung bei Verdacht auf isolierten Dünndarmbefall eines M. Crohn erforderlich ist oder wenn die Dilatation einer Dünndarmstenose durchgeführt werden soll.

Kommentar:

Bis zu 30% der Patient*innen mit M. Crohn haben einen isolierten Befall des Dünndarms einschließlich des terminalen Ileums [68]. Zur optimalen Therapie ist häufig eine endoskopische bzw. histologische Sicherung der Diagnose notwendig. Dies soll vor allem bei unklaren Befunden in der Bildgebung auch zur Detektion eines seltenen, aber oft erst sehr spät diagnostizierten Dünndarmkarzinoms oder anderer Malignome 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 [69-71]. Der Erkenntnisgewinn ist höher, wenn die Indikation zur Untersuchung auf einem anderen bereits durchgeführten Untersuchungsverfahren basiert (77,8% vs. 60,0%) [72]. 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, da auch bei der rein diagnostischen Enteroskopie die Komplikationsraten bei ca. 1% liegen [73-75] [69, 76]. 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 histopathologischen Evaluation sowie in der Möglichkeit therapeutischer Interventionen. Die Hauptindikation der Enteroskopie liegt vermutlich in der Dilatationsbehandlung zuvor diagnostizierter Dünndarmstenosen. Kleine Fallserien haben die Sicherheit und Effektivität einer Dilatationsbehandlung von Strikturen bzw. Stenosen belegt [77-79].

Empfehlung 1.12

Bei perianalem Fistelleiden im Rahmen des M. Crohn soll zur Ausbreitungsdiagnostik ein MRT des Beckens oder eine transrektale Endosonographie durchgeführt werden. Bei Verdacht auf einen perianalen Abszess kann auch eine perineale Sonographie erfolgen.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Ein perianaler Befall tritt im Verlauf der Erkrankung bei 20-30% der Patient*innen mit M. Crohn auf [80, 81]. Neben einer obligaten endoskopischen Untersuchung des Rektums [49, 82] sollte eine Schnittbildgebung durchgeführt werden. Mehrere Studien konnten zeigen, dass in der Ausbreitungsdiagnostik des M. Crohn ein MRT des Beckens oder eine transrektale Endosonographie (TRUS) mit jeweils hoher Sensitivität und Spezifität durchgeführt werden können [83-87]. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität beider Verfahren mit 87% bei MRT und TRUS gleich hoch ist, bezüglich der Spezifität das MRT der TRUS aber etwas überlegen ist [88]. Letztlich hängt es von der Verfügbarkeit und von der lokalen Expertise sowie der Präferenz des

Behandlungsteams bestehend aus Gastroenterolog*innen und Koloproktolog*innen ab, welches Verfahren zur Ausbreitungsdiagnostik bei perianalem M. Crohn im Einzelfall eingesetzt werden sollte. Der perineale Ultraschall ist ein einfaches Verfahren, mit dem perianale Abszesse sehr rasch und zuverlässig diagnostiziert beziehungsweise ausgeschlossen werden können [89-92]. Da die Datenlage zum perinealen Ultraschall bei perianalem MC weniger robust ist im Vergleich zum MRT-Becken und dem TRUS, fällt die Empfehlung zum Einsatz dieses Verfahrens in der Diagnostik des perianalen M. Crohn etwas zurückhaltender aus.

Verlaufsdagnostik

Empfehlung 1.13 / Empfehlung 2.3

Nach Therapiebeginn oder -wechsel sollten zur Evaluation des Therapieansprechens innerhalb der ersten drei Monate neben klinischen Parametern biochemische Marker wie CRP und/oder fäkales Calprotectin sowie eine Darmsonographie herangezogen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Ein allgemeingültiges und einheitliches Therapieziel bei der Behandlung des M. Crohn ist derzeit nicht definiert. Es gilt mittlerweile jedoch als Konsens, dass die alleinige Beurteilung der klinischen Symptomatik zur Therapiekontrolle nicht ausreicht und das Therapieansprechen auf eine neu initiierte Therapie oder nach einem Therapiewechsel auch an objektiven Parametern gemessen werden sollte [49, 93]. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass der CRP-Wert mit der klinischen und endoskopischen Aktivität korreliert und daher bei Patient*innen, die im Rahmen eines akuten Schubs eine CRP-Erhöhung aufweisen, gut als Verlaufsparemeter verwendet werden kann [94]. In einer retrospektiven Studie mit 201 Patient*innen waren das klinische Ansprechen und ein normalisierter CRP-Wert nach drei Monaten mit einem mittelfristigen klinischen Ansprechen und Mukosaheilung assoziiert [95]. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von 19h steigt der Wert im Rahmen der Entzündung rasch an und fällt bei Therapieansprechen innerhalb weniger Tage wieder ab [96]. Der Nachteil ist neben der fehlenden Spezifität, dass ein normalisierter CRP-Wert nicht zwingend mit einer endoskopischen Remission korreliert und dass ein negativer Wert einen Schub auch nicht ausschließt [97]. Der individuelle Verlauf der CRP-Werte korreliert recht gut mit dem klinischen Krankheitsverlauf. Fäkale Biomarker wie das fäkale Calprotectin weisen eine gute Korrelation zur endoskopischen Aktivität des M. Crohn auf [21, 98] und sind daher als Surrogatmarker auch in der Verlaufsdagnostik des M. Crohn geeignet. Der relevante Cut-off-Wert wird derzeit noch kontrovers diskutiert. In der CALM Studie wurde wie in vielen anderen Studien ein fäkaler Calprotectin-Wert von 250 µg/g als Cut-off Wert für Therapieentscheidungen zugrunde gelegt [99]. Für die Beurteilung der Biomarker CRP und Calprotectin im Therapiemonitoring des M. Crohn sollte aber immer die individuelle klinische Konstellation mitberücksichtigt werden [94].

Die Darmsonographie gewinnt im Therapiemonitoring des M. Crohn international zunehmend an Bedeutung [100]. Sonographische Veränderungen mit Verminderung der Darmwanddicke und auch anderer Parameter konnten in der TRUST-Studie bei über 240 Patient*innen bereits 12 Wochen nach Wechsel der Therapie beobachtet werden [101]. Frühere Untersuchungszeitpunkte wurden in dieser Studie nicht gewählt. In der kürzlich publizierten STARDUST Studie konnte eine relevante Reduktion der Darmwanddicke bereits nach 4 Wochen beobachtet werden, im Kolon war der Effekt ausgeprägter als im terminalen Ileum [102]. Die Geschwindigkeit des Ansprechens objektiver Entzündungsparameter hängt neben der Krankheitsaktivität und dem Befallsmuster der Erkrankung naturgemäß auch vom verwendeten Therapeutikum ab. Nach drei Monaten sollte aber bei den meisten Therapeutika, die zur Remissionsinduktion eingesetzt werden, Veränderungen der genannten Parameter erkennbar sein, so dass dieser Zeitraum sinnvoll erscheint, um ein Ansprechen auf die Therapie zu evaluieren und ggf. therapeutische Konsequenzen aus einem Nicht-Ansprechen zu ziehen.

Empfehlung 1.14

Nach Therapiebeginn bzw. -wechsel sollte in Ergänzung zum klinischen Bild und anderen objektiven Parametern nach 6-9 Monaten eine endoskopische Kontrolle zur Beurteilung der Mukosaheilung durchgeführt werden, falls sich aus den Befunden eine therapeutische Konsequenz ergibt.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

Kommentar:

Die subjektive klinische Remission bzw. der anhand klinischer Parameter gemessene Crohn's Disease Activity Index (CDAI) ist zur Beurteilung der intestinalen Entzündungsaktivität nur bedingt geeignet. In einer retrospektiven Analyse der Sonic-Studie wurden die CDAI- und CRP-Werte von 188 Patient*innen mit M. Crohn zu Beginn der Studie und zu Woche 26 analysiert. Alle Patient*innen dieser Auswertung wiesen zu Beginn der Studie endoskopisch-nachweisbare mukosale Ulzerationen auf. Nach Behandlung mit Azathioprin und/oder Infliximab fand sich bei der Hälfte der Patient*innen mit einer anhand des CDAI definierten klinischen Remission eine persistierende endoskopische Aktivität oder eine Erhöhung des CRP. So gab es aber auch einige Patient*innen mit weiterhin bestehender klinischer Symptomatik trotz Normalisierung des CRP-Wertes und Abheilung der Mukosa [103].

Obwohl bis heute nicht belegt ist, dass eine Therapieintensivierung bis zur mukosalen Heilung den natürlichen Verlauf der Erkrankung verändern kann, gibt es eine Vielzahl von Endpunkten, die mit einer mukosalen Abheilung positiv assoziiert sind. Dazu gehören neben einer verbesserten Lebensqualität auch die verminderte Schubhäufigkeit, die reduzierte Rate an Hospitalisationen und die geringere Notwendigkeit von operativen Eingriffen [104-106]. Eine neuere Metaanalyse untersuchte den Einfluss der mukosalen Heilung auf die klinische Remission im Langzeitverlauf bei Patient*innen mit aktivem M. Crohn anhand von insgesamt 12 Studien. Hier konnte gezeigt werden, dass eine mukosale Abheilung kurz nach Therapiebeginn oder Therapiewechsel mit einer erhöhten Rate an klinischen Remissionen im Langzeitverlauf assoziiert war. Hinsichtlich der Notwendigkeit eines operativen Eingriffs konnte allerdings nur ein positiver Trend gezeigt werden (OR 2,22, 95%-KI: 0,86-5,69). Der Einfluss auf die

Rate an Hospitalisationen wurde nur in zwei der 12 eingeschlossenen Studien adressiert, wobei sich hier kein Unterschied bei den Patient*innen mit bzw. ohne mukosale Heilung zeigte [107].

Aufgrund der wie oben bereits beschriebenen schlechten Korrelation von CDAI, CRP und mukosaler Abheilung erscheint eine direkte Beurteilung der Schleimhaut sinnvoll. Ein optimaler Zeitpunkt zur Beurteilung der mukosalen Heilung nach Therapiebeginn oder -wechsel ist nicht definiert. In einer weiteren retrospektiven Analyse der SONIC-Studie konnte gezeigt werden, dass eine steroidfreie Remission in Kombination mit einer nachgewiesenen mukosalen Abheilung zu Woche 26 ein guter Prädiktor für eine steroidfreie Remission zu Woche 50 ist [108]. Bei der Entscheidung bezüglich des Zeitpunktes der endoskopischen Diagnostik sollte jedoch beachtet werden, welches Therapeutikum neu eingesetzt wurde, da bei einigen Medikamenten wie TNF- α -Antikörpern oder Ustekinumab ein schnelleres Ansprechen zu erwarten ist, im Vergleich zu langsam wirkenden Substanzen wie z. B. Thiopurinen. Dieses begründet, weshalb für die Empfehlung zum Zeitpunkt zur Beurteilung der Schleimhaut 6-9 Monate nach Beginn oder Wechsel der Therapie angegeben werden.

Schlüsselempfehlung 1.15

Zur Verlaufsdagnostik bei Patient*innen in Remission kann die Bestimmung von fäkalem Calprotectin herangezogen werden.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Kommentar:

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass das fäkale Calprotectin als Marker für die Früherkennung von Rezidiven mit hoher Sensitivität und Spezifität vor Auftreten einer klinischen Symptomatik herangezogen werden kann [109-111]. Im Gegensatz zum CRP hat das fäkale Calprotectin auch einen guten negativ prädiktiven Wert [21].

Eine 2017 publizierte, systematische Übersichtsarbeit beschäftigte sich mit der Frage, in wie weit regelmäßige Bestimmungen des Calprotectinwerts bei asymptomatischen Patient*innen von klinischem Nutzen sind. Hier wurden insgesamt sechs Studien bewertet, wobei lediglich in zwei Studien auch Patient*innen mit M. Crohn eingeschlossen waren. Unter Berücksichtigung dieser Limitation konnte gezeigt werden, dass trotz klinischer Beschwerdefreiheit das Risiko eines Schubes innerhalb der nächsten 2-3 Monate bei Patient*innen mit einem erhöhten Calprotectinwert um 53-83% stieg. Dagegen lag die Wahrscheinlichkeit einer persistierenden Remission bei Patient*innen mit normwertigen Calprotectinspiegeln bei 67-94% [112]. Es besteht weiterhin keine Klarheit über den optimalen Cut-off bei der Bestimmung von Calprotectin. In klinischen Studien zur Bewertung eines Therapieansprechens wird häufig ein niedriger Wert (z.B. 100 $\mu\text{g/g}$) gefordert, in CALM dagegen wurde ein Calprotectinspiegel von ≥ 250 $\mu\text{g/g}$ als positiv gewertet.

An dieser Stelle soll nochmals betont werden, dass aktuell keine gesicherten Empfehlungen gegeben werden können, zu welcher klinischen Konsequenz ein erhöhter Calprotectinspiegel führen sollte. Grundsätzlich könnte ein steigender Wert bei Patient*innen in klinischer Remission zu einer

engmaschigeren Betreuung des*der Patient*in, einer (vorgezogenen) endoskopischen Diagnostik oder sogar zu einer Therapieintensivierung führen.

Schlüsselempfehlung 1.16

Eine Therapieintensivierung einer TNF- α -Antikörpertherapie auf der Basis eines proaktiven TDM (Therapeutisches Drug Monitoring) sollte bei Erwachsenen bei fehlender klinischer Symptomatik nicht durchgeführt werden

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Bei Patient*innen mit sekundärem Wirkverlust einer TNF- α -Antikörpertherapie sollte ein reaktives TDM erfolgen.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Ein signifikanter Anteil der mit TNF- α -Antikörper behandelten Patient*innen erlebt während der Therapie einen Verlust der Wirksamkeit (loss of response – LOR). Dies betrifft innerhalb des ersten Therapiejahres bis zu 40% der Patient*innen [113]. Zusätzlich gibt es auch Studien, die zeigen, dass bestimmte Bedingungen, zum Beispiel Übergewicht oder Adipositas, dazu führen, dass noch eher ein LOR auf Infliximab auftreten kann [114]. Eine andere Studie zeigte, dass bei einer Infliximab-Therapie häufiger Patient*innen mit perianalen Läsionen, Patient*innen mit einer Diagnosestellung im jüngeren Alter und Patient*innen mit einer Crohn-Colitis zu einem vermehrten Wirkungsverlust unter Infliximab neigen [115]. Im Management dieses LOR können sowohl die Bestimmung von Biologika-Talspiegeln aber auch der Nachweis von Antikörpern gegen die Medikamente (ADA) im Sinne eines Therapeutischen Drug Monitoring (TDM) genutzt werden. Dabei können sich die in der Tabelle 7 dargestellten Konstellationen und Optionen ergeben:

Tabelle 7: Optionen bei der Therapie mit den TNF- α -Antikörpern

Anti-TNF	positive ADA	negative ADA
Medikamenten- spiegel niedrig	Wechsel anti-TNF oder + Immunsuppressivum (ISS)	Dosisintensivierung

Medikamenten- spiegel gut	Keine Dosis-intensivierung <u>In Betracht ziehen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Wechsel anti-TNF • Steroide • Operation 	Keine Dosis-intensivierung <u>In Betracht ziehen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Klassenwechsel • (Wechsel anti-TNF) • Steroide • Operation
------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

[116]

Die meisten Daten zum TDM liegen für die TNF- α -Antikörper, insbesondere für Infliximab, weniger auch für Adalimumab, vor. Zahlreiche Studien belegen den Zusammenhang zwischen höheren Wirkstoffspiegeln und besserem Ansprechen [117, 118]. Umgekehrt sind niedrige Wirkspiegel und vor allem der Nachweis von Antikörpern gegen Infliximab [119] und Adalimumab [120] mit einem Wirkungsverlust assoziiert. Für die neueren Biologika Ustekinumab und Vedolizumab sind derzeit nur kleinere Observationsstudien publiziert [121, 122].

In einer der frühen Studien hierzu wurden 69 Patient*innen mit M. Crohn und einem sekundärem Therapieversagen unter Infliximab in zwei Arme randomisiert, entweder erhielten die Patient*innen eine Dosisintensivierung alle vier Wochen oder eine Therapie, die an Serum-Infliximab-Spiegel und Infliximab-Antikörper angepasst wurde. Es gab in dieser Studie keinen Unterschied in Bezug auf das erneute klinische Ansprechen zwischen der TDM-Gruppe [19/33, 57,6%] und der symptom-basierten Gruppe (19/36, 52,8%) (RR: 1,09; 95%-KI: 0,71– 1,67; p=0,81) [123]. Diese Daten, die zeigen, dass eine Therapieanpassung adaptiert an das klinische Ansprechen dem TDM nicht unterlegen ist, konnten in einer Reihe von weiteren Studien bestätigt werden [119, 124, 125]. Im Fall eines sekundären Wirkungsverlustes auf TNF- α -Antikörper kann nach Ausschluss von hochtitrigen ADAs eine Dosiserhöhung, entweder durch die Verkürzung des Dosierungsintervalls oder durch eine Erhöhung der Dosis an. Alternativ wurde in einer Studie von Srinivasan et. al. [126] untersucht, ob eine TNF- α -Antikörper-Re-Induktion oder eine Verkürzung des Intervalls günstiger ist. Es fand sich hierbei, dass die alleinige Re-Induktionstherapie mit TNF- α -Antikörpern effektiver war als die Intensivierung der TNF- α -Antikörper-Therapie, zum Beispiel durch eine Reduktion des Dosierungsintervalls. Der gängigere Weg bei der TNF- α -Antikörper-Dosiserhöhung ist häufiger aber die Verkürzung des Dosierungsintervalls gegenüber der Erhöhung der Einzeldosis, wobei die Verkürzung des Dosierungsintervalls aus pharmakologischer Sicht eine höhere „area under the curve“ (AUC) erbringt, weshalb dies zu bevorzugen ist. Wenn hierdurch keine erneute Induktion einer Remissionsphase zu erreichen ist, könnte eine reaktive Medikamentenspiegelbestimmung mit Antikörperbestimmung sinnvoll sein. Es kann auch von Infliximab auf Adalimumab oder von Adalimumab auf Infliximab gewechselt werden, um wieder eine Remission zu induzieren [127]. Wenn dann allerdings diese Dosisintensivierung wieder zu einer erneuten Einleitung einer Remission geführt hat, ist es wahrscheinlich günstiger die Therapie mit der erhöhten Dosis fortzuführen. Eine Untersuchung hierzu von Chaparro [128] zeigte, dass nach einer Re-

De-Intensivierung der Dosierung nach einem erneuten Ansprechen doch wieder 1/3 der Patient*innen nach 7 Monaten einen erneuten Wirkungsverlust zeigte. Bei Nachweis hochtitriger Antikörper ist ein Wechsel des Präparates entweder innerhalb der Klasse oder im Sinne eines Klassenwechsels sinnvoll.

Bei Vedolizumab zeigt sich ein ähnliches Bild. Bei einem sekundären Wirkungsverlust kann durch eine Reduzierung des Infusionsintervalls in 53,8% wieder ein erneutes Ansprechen erreicht werden [129]. Eine Studie zu Ustekinumab kommt zu einem ähnlichen Ergebnis. Durch eine Intensivierung der Therapie von 12 auf 8 Wochen war ein besseres Ansprechen zu erreichen. In dieser Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass durch eine Verkürzung auf 4 Wochen ein signifikant besseres Ansprechen erzielt werden kann. 2/3 der Patient*innen mit einem 4 Wochen-Intervall erreichten wieder ein erneutes Ansprechen, ein steroidfreie klinische Remission wurde jedoch nur in ca. 1/3 erreicht [130].

Wie häufig die Biologika in Deutschland, ggf. auch mit notwendigen, höheren Dosisanpassungen, verordnet werden, zeigt sich in einer Real-World-Analyse von Krankenkassendaten aus Deutschland [131]. Hier zeigte sich, dass im Durchschnitt in der realen Verordnungsweise die empfohlenen Biologika-Dosierungen in relevanter Weise zwischen 15-30% gegenüber der empfohlenen Dosis des Labels überschritten wurden.

Trotz des offensichtlichen Zusammenhangs von Wirkspiegeln und Wirksamkeit fehlen derzeit noch überzeugende kontrollierte Daten, die den proaktiven Einsatz eines TDM belegen. Die vorliegenden positiven Daten sind vorwiegend retrospektiv und umfassen nur kleine Fallzahlen [132-134]. Die sogenannte TAXIT-Studie untersuchte bei Patient*innen mit stabilem Infliximab-induzierten Ansprechen den Effekt einer proaktiven spiegelbasierten Dosisanpassung des Infliximabs im Vergleich zur Dosisanpassung anhand des klinischen Bildes [119]. Die Autor*innen konnten keinen Unterschied im avisierten primären Endpunkt der Studie, nämlich der klinischen Remission zeigen. In einer zweiten kontrollierten Studie (TAILORIX) wurden Patient*innen nach Induktionstherapie randomisiert, eine Dosissteigerung des Infliximab erfolgte entweder an Hand von Biomarkern und/oder Infliximab-Serumspiegeln oder aber rein nach klinischen Kriterien. Auch in dieser Studie konnte kein Unterschied in der Rate an steroidfreier Remission zwischen den Interventionsarmen gezeigt werden [124]. In einer jüngeren Metaanalyse ergibt sich unter Berücksichtigung der zwei vorliegenden, randomisierten Studien bzgl. der klinischen Remission kein signifikanter Vorteil einer proaktiven Steuerung der Therapie über Spiegelbestimmungen versus einer empirischen Dosisoptimierung (OR 0,85; 95%-KI: 0,5-1,44), diese kann daher nicht empfohlen werden [135].

Etwas anders stellt sich die Situation bei pädiatrischen Patient*innen dar. Eine kleine randomisierte Studie an 78 Adalimumab-behandelten Kindern konnte einen signifikanten Vorteil der proaktiven Spiegelmessung im Vergleich zur reaktiven Spiegelmessung nach klinischem LOR zeigen in Hinblick auf das Erreichen einer steroidfreien Remission [136]. In dieser Studie war (im Gegensatz zu TAILORIX) eine Dosissteigerung nur im Falle niedriger Adalimumab-Spiegel erlaubt.

Die Bestimmung der ADA kann bei Einsatz eines reaktiven TDM jedoch einen wertvollen und praxisrelevanten Hinweis auf die Ursache eines LOR geben. Bei fehlendem Nachweis von ADA und niedrigen Biologikaspiegeln ist der Versuch einer Dosissteigerung erfolgsversprechend. Bei Nachweis

von ADA und niedrigen Biologikaspiegeln, wird eher ein Wechsel des Biologikums innerhalb der Wirkstoffklasse, ein Wechsel der Wirkstoffklasse oder eine Kombinationstherapie sinnvoll sein.

Die oben zitierte Metaanalyse ergab in der Analyse zweier retrospektiver Studien einen leichten Vorteil für ein reaktives TDM, im Vergleich zur empirischen Dosisoptimierung bei Patient*innen mit sekundärem Wirkverlust (OR 1,31; 95%-KI: 0,72-2,36) [135]. Diese Daten werden gestützt durch eine kürzlich publizierte randomisierte Studie, in der Patienten, die einen sekundären Wirkverlust auf einen TNF- α -Antikörper erlitten hatten, auf einen zweiten TNF- α -Antikörper mit oder ohne Kombination mit Thiopurinen eingestellt wurden. Die Kombinationstherapie, die auf dem Boden des reaktiven TDM durchgeführt worden war, ergab einen signifikanten Vorteil gegenüber der Monotherapie [137].

Empfehlung 1.17

Bei schwerem akutem Schub und/oder therapierefraktärem Verlauf sollte eine Untersuchung auf *C. difficile* und Cytomegalievirus erfolgen.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Eine *C. difficile*- oder Cytomegalievirus-induzierte Colitis stellen häufige Superinfektionen bei Patient*innen mit CED dar. In einer Vielzahl von Studien konnte ein erhöhtes Risiko für eine *C. difficile* Infektion bei Patient*innen mit CED, verbunden mit erhöhten Komplikationsraten, nachgewiesen werden [138-142]. Eine jüngere populationsbasierte Arbeit zeigte zuletzt keine steigende Inzidenz von *C. difficile* Infektionen bei CED Patient*innen mehr, das Risiko einer Infektion war für Patient*innen mit CED jedoch weiterhin 4,8fach erhöht im Vergleich zu Patient*innen ohne CED. Risikofaktoren für eine Infektion waren unter anderem der Gebrauch von Steroiden, Infliximab, Adalimumab, Metronidazol, Hospitalisationen und Komorbiditäten [143]. Die Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie einer *C. difficile* Infektion bei Patient*innen mit CED sind im Abschnitt „Infektiologische Probleme“ der Leitlinie Colitis ulcerosa [144] ausführlich dargestellt.

Eine Cytomegalievirus (CMV)-Colitis scheint beim M. Crohn seltener vorzukommen als bei der Colitis ulcerosa [145, 146], stellt aber bei einem steroidrefraktären Verlauf eine wichtige Komplikation dar [147]. Zur Diagnostik bietet sich insbesondere die PCR aus dem Blut oder dem Gewebe, mit schlechterer Sensitivität auch die immunhistochemische Aufarbeitung der Biopsie oder der pp65-Antigennachweis im Vollblut an [148, 149]. Die Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie einer CMV-Colitis bei Patient*innen mit CED sind ebenfalls ausführlich im Abschnitt „Infektiologische Probleme“ der Leitlinie Colitis ulcerosa dargestellt.

Empfehlung 1.18

Eine erneute Diagnostik inklusive Sonographie und/oder Endoskopie, und/oder MR-Enterographie sollte bei Persistenz der Beschwerden, bei therapierefraktärem Schub, bei unerklärten Symptomen und vor Einleitung oder Umstellung einer immunsuppressiven Therapie durchgeführt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Wie bereits im Kommentar zur Empfehlung 1.14 dargestellt, korreliert die klinische Symptomatik nur bedingt mit der tatsächlichen mukosalen Aktivität [103]. Insbesondere bei therapierefraktärem Schub sollte zunächst eine Superinfektion ausgeschlossen werden (s. auch Abschnitt 1.17). Bei unerklärten Symptomen ist eine erneute Diagnostik sinnvoll, um neue Manifestationen oder Komplikationen erkennen zu können. Bei Persistenz der Beschwerden ist zudem zu beachten, dass bei Patient*innen mit CED die Prävalenz eines zeitgleich bestehenden Reizdarmsyndroms hoch ist. In einer Metaanalyse wiesen 39% der Patient*innen ein Reizdarmsyndrom auf, wobei die Prävalenz bei Patient*innen mit M. Crohn im Vergleich zu Patient*innen mit Colitis ulcerosa höher war [150]. Eine kürzlich publizierte prospektive Arbeit zeigte, dass mehr als ein Drittel der Patient*innen (36% der Patient*innen mit M. Crohn) mit histologisch nachgewiesener Remission die Rom-III-Kriterien für ein Reizdarmsyndrom erfüllten [151]. Auch in Anbetracht der begrenzten therapeutischen Optionen ist daher eine erneute Diagnostik zum Nachweis persistierender entzündlicher Veränderungen und zur Beurteilung der Ausgangssituation vor einem Wechsel der immunsuppressiven Therapie zu empfehlen. Als nicht-invasives Verfahren, kann zunächst die Bestimmung des fäkalen Calprotectins erfolgen. Daneben sollte zur erneuten Beurteilung der Aktivität die Darmsonographie eingesetzt werden, die wie bereits oben beschrieben, die meisten Teile des Dün- und Dickdarms mit hoher Sensitivität und Spezifität beurteilen kann. 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.

Empfehlung 1.19

Vor Deeskalation oder Beenden einer remissionserhaltenden Therapie sollte eine objektive, in der Regel endoskopische Beurteilung der Krankheitsaktivität durchgeführt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Schon bei Beginn einer immunsuppressiven Therapie wird häufig die Frage nach der Therapiedauer gestellt. Die Beendigung einer Therapie kann bei Patient*innen in stabiler längerfristiger Remission zu einer Reduktion potentieller Nebenwirkungen und zur Senkung der Therapiekosten beitragen. Dagegen steht jedoch das Risiko eines erneuten Schubes mit eventuell weiteren Komplikationen. Bei Beendigung einer Therapie mit einem Immunsuppressivum als Monotherapie wird das Risiko eines erneuten Schubes mit etwa 30% nach 2 Jahren bzw. 50-75% nach 5 Jahren angegeben [152-154]. In einer Metaanalyse bestehend aus 27 Studien wurde das Rezidivrisiko nach Beendigung einer TNF- α -Antikörper-Therapie untersucht, wobei das Gesamtrisiko für einen Schub bei Patient*innen mit M. Crohn

mit 44% angegeben wurde. Dabei erlitten nach 6 Monaten 38% der Patient*innen ein Rezidiv, nach 12 Monaten 40% und nach mehr als 2 Jahren beinahe 50% der Patient*innen [155]. Andere Metaanalysen kamen zu ähnlichen Ergebnissen [156, 157].

Welche Faktoren bei Beendigung der Therapie mit einem niedrigen Rezidivrisiko assoziiert sind, ist nicht abschließend evaluiert. In einer Placebo-kontrollierten Studie mit Einschluss von Patient*innen in klinischer Remission unter Azathioprin war eine fehlende mukosale Abheilung in der Ileokoloskopie nicht mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert [152]. Dahingegen war die fehlende mukosale Heilung in der STORI-Studie mit 109 Patient*innen vor Beendigung einer Infliximabtherapie ein hoher Risikofaktor für ein Rezidiv, obwohl die Patient*innen die vorbestehende Therapie mit einem Immunsuppressivum fortgeführt hatten [158]. In der bereits oben zitierten Metaanalyse von Gisbert zeigte sich, dass das Rezidivrisiko nach einem Jahr mit 26% im Vergleich zu 42% niedriger war, wenn eine mukosale Heilung vorlag [155]. Aus diesen Daten ergibt sich die Empfehlung einer endoskopischen Beurteilung der Mukosa vor Beendigung einer Therapie.

Postoperative Diagnostik

Empfehlung 1.20

Innerhalb der ersten 6-12 Monate nach Ileozökalresektion sollte zur Beurteilung der Anastomosenregion eine Ileokoloskopie erfolgen.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Die Bestimmung des fäkalen Calprotectins, die Darmsonographie, die MR-Enterographie und die Videokapselendoskopie können ebenfalls zur Diagnostik des postoperativen Rezidivs herangezogen werden, insbesondere nach Resektionen im Bereich des Dünndarms.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

Kommentar:

Das postoperative Rezidiv stellt eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Ohne spezifische Behandlung entwickeln 65-90% der Patient*innen nach Ileozökalresektion ein endoskopisches Rezidiv innerhalb von 12 Monaten, 3 Jahre postoperativ weisen 80%-100% der Patient*innen eine endoskopische Aktivität auf [159, 160]; es werden aber längst nicht alle Patient*innen symptomatisch. 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 darauf folgend eine Abschätzung des postoperativen klinischen Verlaufs ermöglicht [160]. Zur Abschätzung des Rezidivrisikos sollte hierbei eine genaue Beschreibung des endoskopischen Befundes erfolgen, am besten anhand des Rutgeerts-Score [160]. Dabei entstand in den letzten Jahren eine intensive Diskussion, ob die Klasse i2 des Rutgeerts-Score (initial definiert als >5 aphthöse Läsionen des neoterminalen Ileums oder der Anastomosenregion) aufgrund eines unterschiedlichen Rezidivrisikos in zwei Untergruppen (i2a und i2b) unterteilt werden sollte. Daraufhin wurde der

modifizierte Rutgeerts-Score definiert als i2a mit Läsionen ausschließlich im Bereich der Anastomose und i2b mit >5 Aphthen im neoterminalen Ileum [161-163].

Nichtinvasive Methoden wie die Bestimmung des fäkalen Calprotectins können hilfreich in der Diagnostik des postoperativen Rezidivs sein [164, 165]. Eine Metaanalyse von insgesamt 10 Studien konnte eine gepoolte Sensitivität von 0,82 bzw. eine Spezifität von 0,61 für Calprotectin hinsichtlich der Vorhersage eines endoskopischen Rezidivs nachweisen [166]. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse, welche neun Studien beinhaltet, überprüfte die Genauigkeit verschiedener Grenzwerte des Calprotectins hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität. Hierbei konnte gezeigt werden, dass in der postoperativen Situation ein Calprotectin Wert von 150 µg/g die höchste diagnostische Genauigkeit hinsichtlich der Sensitivität (70%) und der Spezifität (69%) hat [167].

Verschiedene bildgebende Verfahren stehen mit unterschiedlichen in der Literatur beschriebenen Sensitivitäten zur Verfügung, mit denen im Unterschied zur Endoskopie die transmurale Entzündungsaktivität evaluiert werden kann. Ob sich transmurale Entzündungszeichen 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 [168-171] sowie der kontrastverstärkte Darmultraschall (SICUS) [172, 173], MRT [173, 174], CT [175] einschließlich der virtuellen Koloskopie [176] sowie die Kapselendoskopie.

Der Darmultraschall kann in der postoperativen Nachverfolgung mit Wandverdickung im Bereich der Anastomose Hinweise für ein Rezidiv liefern [168-171]. In einer retrospektiven Studie aus Italien betrug die absolute Inzidenz für eine erneute chirurgische Intervention bei einer sonographisch gemessenen Darmwanddicke von 3 mm nur 13%, bei einer Darmwanddicke von >6 mm jedoch 40% [177]. 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 [172]. SICUS scheint damit der konventionellen hochauflösenden Darmsonographie in der Erkennung des postoperativen Rezidivs nach Ileozökalresektion überlegen zu sein [173], 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, erlaubt eine Differenzierung in milde und schwere Läsionen [178] und kann das Risiko eines klinischen postoperativen Rezidivs vorhersagen [174]. 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 nicht eingesetzt werden.

Auch die Kapselendoskopie wurde hinsichtlich der Detektion postoperativer Rezidive eingesetzt [179-181]. In einer Studie mit 32 Patient*innen zeigte sich die Kapselendoskopie der Ileokoloskopie hinsichtlich des Nachweises eines Rezidivs im neoterminalen Ileum zwar unterlegen, allerdings konnten durch die Kapselendoskopie bei zwei Drittel der Patient*innen entzündliche Läsionen außerhalb des endoskopisch einsehbaren Bereiches detektiert werden [180]. Die Autor*innen schlussfolgern hieraus, dass die Kapselendoskopie die Koloskopie nicht ersetzen kann, sie scheint jedoch insbesondere bei

Resektionen im proximalen Dünndarm sinnvoll, wobei es das Risiko der Kapselretention insbesondere im Anastomosenbereich zu beachten gilt. Weiterhin bleibt anzumerken, dass in der Kapselendoskopie detektierte kleinere Läsionen nicht unbedingt spezifisch für einen M. Crohn sind.

Eine neuere Metaanalyse vergleicht die Genauigkeit der Sonographie, der MR-Enterographie und der Kapselendoskopie hinsichtlich der Erkennung eines postoperativen Rezidivs. Dabei erreichte die Kapselendoskopie eine Sensitivität von 100% (95%-KI: 91%-100%), die Spezifität lag jedoch bei 69% (95%-KI: 52%-83%). Die MR-Enterographie wies eine Sensitivität von 97% (95%-KI: 89%-100%) und Spezifität von 84% (95%-KI: 62%-96%) auf. Der Ultraschall konnte mit einer Sensitivität von 89% (95%-KI: 85%-92%) und Spezifität von 86% (95%-KI: 78%-93%) ein Rezidiv nachweisen. Bei Definition eines endoskopischen Rezidivs ab Rutgeerts Score ≥ 2 wiesen alle 3 Modalitäten eine exzellente Genauigkeit mit einer AUC (area under the curve) von $> 0,9$ auf [181].

Pathomorphologische Diagnostik

Empfehlung 1.21 (geprüft 2020)

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

Expertenkonsens, starke Empfehlung, Konsens

Empfehlung 1.22 (modifiziert 2020)

Für eine möglichst zuverlässige Diagnose eines M. Crohn sollen mindestens je 2 Biopsien aus dem Ileum und 5 Segmenten des Kolons inkl. Rektum entnommen werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, Konsens

Biopsien aus dem oberen Gastrointestinaltrakt (Duodenum, Antrum, Corpus, Ösophagus) können bei unklaren Fällen durchgeführt werden, um die Diagnose eines M. Crohn zu sichern.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens

Kommentar:

Die histologische Diagnose eines M. Crohn basiert auf Ileum- und Kolonstufenbiopsien. Rektumbiopsien sind notwendig, um eine Rektumbeteiligung vor allem gegenüber einer Colitis ulcerosa abzugrenzen [10, 182-187]. Ileumbiopsien haben einen besonders hohen diagnostischen Wert, um einen M. Crohn bestätigen können [188, 189]. 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.

Optimal sind getrennte topografisch gekennzeichnete Untersuchungsgefäße. Der Nutzen aus verschiedenen Regionen des unteren GI-Traktes zur Diagnosesicherung eines M. Crohn ist in der Literatur belegt [182, 187, 190, 191]. Die optimale Anzahl von Schnittstufen lässt sich aus der Literatur nicht ableiten. In verschiedenen Studien werden 2-6 Stufen als geeignet angegeben [183, 184, 190]. Der diagnostische Nutzen steigt, je mehr Biopsien untersucht werden, um fokale Entzündungen zu detektieren und ggfs. Granulome nachzuweisen. Die Routine HE-Färbung wird als ausreichend angesehen. Zurzeit werden in der Routinediagnostik keine Spezialverfahren (Immunhistochemie, andere Techniken) benötigt [192, 193].

In früheren Untersuchungen wurde bei Kindern mit M. Crohn eine erhöhte Häufigkeit von lymphozytären Ösophagitiden gefunden [194, 195]. Darüber hinaus kann bei M. Crohn eine aberrante HLA-DR Expression im Ösophagus immunhistochemisch nachgewiesen werden. Aus diesen Gründen sind Ösophagusbiopsien in unklaren Fällen sinnvoll.

Bei M. Crohn kann aufgrund des diskontinuierlichen Entzündungsmusters die histologisch diagnostizierte Entzündungsaktivität von der endoskopischen Einschätzung abweichen. Es gibt keinen allgemeinen Konsens unter Expert*innen, dass eine histologische Graduierung der Aktivität, beispielsweise durch neutrophile Granulozyten [196] 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 [196].

Karzinom-Prophylaxe

Empfehlung 1.23 (geprüft 2020)

Die histopathologische Diagnostik von Neoplasien der Colitis Crohn soll analog zur Colitis ulcerosa erfolgen.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Empfehlung 1.24

Eine spezifische Karzinomüberwachung sollte beim M. Crohn nur bei Colonbefall analog zur Colitis ulcerosa durchgeführt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker, Konsens

Kommentar:

Patient*innen mit M. Crohn haben ein erhöhtes Risiko für kolorektale, aber auch für Dünndarm-Adenokarzinome [197-201]. Als Risikofaktoren beim M. Crohn, wie auch bei der Colitis ulcerosa, gelten früher Krankheitsbeginn, lange Krankheitsdauer und eine Pancolitis [202, 203]. 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 [204, 205], wobei das Risiko für ein Dünndarmkarzinom bei langjähriger stenosierender Erkrankung erhöht zu sein scheint [206].

Bei M. Crohn gibt es im Gegensatz zu Colitis ulcerosa keine dezidierte Empfehlung wie viele Biopsien wo zu entnehmen sind, um eine Karzinomentstehung frühzeitig zu detektieren. Bis auf weiteres erscheint es jedoch sinnvoll, die Empfehlungen bei der Colitis ulcerosa auf Patient*innen mit M. Crohn anzuwenden. Die aktuelle Leitlinie der Colitis ulcerosa schlägt als Neuerung eine Risikostratifizierung jedes/jeder einzelnen Patient*in und eine daraufhin angepasste individuelle Überwachungsstrategie vor. Dieses Vorgehen deckt sich auch mit den Empfehlungen anderer Organisationen, insbesondere des Britischen National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) und der Europäischen Crohn's und Colitis Organisation (ECCO) [49].

Die Dysplasie/intraepitheliale Neoplasie ist als eine zweifelsfreie Neoplasie definiert, die keine Invasion zeigt [207]. Für die Diagnostik kann die nicht invasive Neoplasie folgendermaßen unterteilt werden: negativ, unklarer Befund (indefinite) und positiv (geringgradig, hochgradig) [208]. Die Kriterien der Neoplasiediagnostik beinhalten strukturelle und zytologische Veränderungen. Unter strukturellen Veränderungen versteht man insbesondere eng beieinanderliegende Drüsenschläuche, Verdickung der Mukosa, Verlängerung der Krypten, Störung der Kryptenarchitektur und Varianzen im Drüsendurchmesser. An zytologischen Kriterien werden in der Literatur das Vorhandensein von hochprismatischen Zellen mit muzinöser Differenzierung, hyperchromatische, elongierte Zellkerne mit unscharfen Zellgrenzen, prominenten Nukleolen und Mitosen in der oberen Hälfte der Mukosa beschrieben [208].

Die Beschreibungen DALM (dysplasieassoziierte Läsion oder Masse), ALM (adenomassoziierte Läsion oder Masse), adenomartig, nicht-adenomartig und flach sollen nicht länger verwendet werden, stattdessen erfolgt die Klassifikation in endoskopisch sichtbare und nicht-sichtbare Läsionen [209].

Zusätzliche Verfahren, wie Flow- oder DNA-Zytometrie und immunhistochemische Verfahren (wie z.B. p53, Ki67 und SATB2) 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. Operation vs. intensivierter Überwachung) ist noch unklar. Zurzeit ist der HE-Routine-Schnitt immer noch als Goldstandard anzusehen [210, 211].

Empfehlung 1.25

Die Diagnose sollte mindestens bis zum Abschluss des Wachstums durch einen oder in enger Kooperation mit einem Kinder-Gastroenterologen nach den sog. Porto-Kriterien erfolgen.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen vor und während der Pubertät bis zum Abschluss des Wachstums sollte auf Grund der altersspezifischen Besonderheiten durch den*die in der Gastroenterologie spezialisierte*n Facharzt*ärztin für Kinder- und Jugendmedizin in einem entsprechenden Zentrum erfolgen [212]. Ist eine Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Verdacht auf bzw. mit M. Crohn primär nicht durch eine*n Kinder-Gastroenterologen*in möglich, sollten Diagnostik und Therapie zumindest in enger Zusammenarbeit mit einem*einer Facharzt*ärztin für Kinder-Gastroenterologie erfolgen [213, 214]. Eine Übersicht der im deutschsprachigen Raum tätigen Kinder-Gastroenterolog*innen findet sich auf der Internetseite der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE, www.gpge.eu). Das in den USA etablierte „Improve Care Now“ Register führte zu einer Verbesserung der Versorgungsqualität bei Kindern und Jugendlichen mit CED, wie z. B. 13% höhere Remissionsraten bei M. Crohn oder besserer Adhärenz in ausgewählten Qualitätsindikatoren [215, 216]. Zur Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen empfiehlt die GPGE die Meldung der Patient*innen aus dem deutschsprachigen Raum in das pseudonymisierte CEDATA-Register (<http://www.gpge.de/cedata-gpge>).

Der Verdacht auf das Vorliegen eines M. Crohn bei Kindern und Jugendlichen ergibt sich, ähnlich wie bei Erwachsenen, nach Ausschluss einer infektiösen Ursache, aus der Kombination von Symptomen und auffälligen Laborparametern (inklusive serologischer und fäkaler Entzündungsmarker) bei der Basisdiagnostik. Das klinische Erscheinungsbild kann dabei bei Kindern und Jugendlichen dem bei Erwachsenen zwar ähnlich sein, allerdings unterscheidet sich der Phänotyp der Erkrankung zum Teil deutlich von dem bei Erwachsenen, etwa durch (alters-)spezifische Komplikationen wie Wachstumsretardierung oder Pubertätsverzögerung. Die Diagnose wird gemäß der „Porto-Kriterien“ mittels endoskopischer und radiologischer Verfahren einschließlich der histopathologischen Beurteilung von Stufenbiopsien aus dem oberen und unteren Gastrointestinaltrakt sowie der bildgebenden Untersuchung des Dünndarms mithilfe der Magnetresonanz-Enterographie (MRE) und/oder der Videokapselendoskopie gestellt [217]. Die Klassifikation des M. Crohn erfolgt nach der Paris-Klassifikation, welche eine auf die Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen angepasste Version der Montreal-Klassifikation bei Erwachsenen darstellt [218]. Die klinische Erkrankungsaktivität wird in der Regel nicht-invasiv mittels des Pediatric Crohn's Disease Activity Scores (PCDAI) abgeschätzt [219]. Die Empfehlungen speziell für die Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit M. Crohn sind in

der aktualisierten Leitlinie der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) und European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) zusammengefasst [220].

Empfehlung 1.26

Im Rahmen der Diagnostik sind insbesondere auch der Impfstatus, ernährungsmedizinische Aspekte, altersspezifische Differenzialdiagnosen sowie spezielle Risiko-/Prognosefaktoren zu berücksichtigen.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Bei Verdacht auf M. Crohn im Kindes- und Jugendalter sind altersspezifische Differenzialdiagnosen wie z. B. Kuhmilchproteinallergie, Immundefekte, Purpura Schönlein-Henoch, Invagination oder z.B. juvenile Darmpolypen auszuschließen [213, 214, 217].

Eine Untersuchung zum Impfstatus bei Kindern und Jugendlichen mit CED in Deutschland ergab einen unvollständigen Impfstatus für die Hexavalente-, die MMR- und die Varizellenimpfung von 9%, 6% und 23% [221]. Unter anderem deshalb muss vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie der Impfstatus überprüft und sollte ggf. gemäß den jeweils aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut vervollständigt werden. Bei Kindern und Jugendlichen mit M. Crohn können notwendige Lebendimpfungen unter der exklusiven enteralen Ernährungstherapie während der Remissionsinduktion verabreicht werden, bevor die immunsuppressive Erhaltungstherapie begonnen wird [214, 221].

Die Wachstumsstörung/-verzögerung gehört zu den häufigsten extraintestinalen Manifestationen bei Kindern und Jugendlichen mit M. Crohn. Wachstumsstörungen lassen sich durch rasche Diagnosestellung (Perzentilenverlauf; Berechnung der genetischen Zielgröße; Wachstumsprognose anhand des Knochenalters), adäquate/intensive Therapie mit zurückhaltendem Einsatz von Glukokortikoiden sowie durch ausreichende Energie-/Nährstoffversorgung verhindern oder reduzieren. Kinder und Jugendliche mit M. Crohn bedürfen aufgrund häufiger Defizite an Vitaminen und Spurenelementen der Mitbetreuung durch Ernährungstherapeuten [213, 214].

Die Therapieauswahl erfolgt bei Kindern und Jugendlichen mit M. Crohn auf Grundlage der Prognose sowie der Schwere der Erkrankung [220]. Im Jahr 2014 wurden Prädiktoren für eine schlechte Prognose bei Kindern und Jugendlichen mit M. Crohn identifiziert; dazu gehören: junges Alter, tiefe Ulzerationen im Kolon bei der Endoskopie, schwere Erkrankung trotz Induktionstherapie, ausgeprägter Befall, stenosierende und/oder penetrierende Erkrankung bei Diagnose, deutliche Wachstumsretardierung, ausgeprägter perianaler Befall und/oder schwere Osteoporose [222]. Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche mit Metaanalyse mit anschließendem internationalen Expertenkonsensus wurden weitere Prädiktoren für eine operative Therapie, für Komplikationen sowie für eine chronisch aktive Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen mit M. Crohn herausgearbeitet [223]. Das Therapierisiko steht

dabei im Zusammenhang mit dem Krankheitsrisiko und validierte objektive Endpunkte dienen der Krankheitskontrolle [213].

Empfehlung 1.27

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

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Da Wachstums-/Entwicklungsstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit M. Crohn sehr häufig sind [217, 224], werden Körpergewicht/-größe, Body-Mass-Index (BMI) und ggf. Wachstumsgeschwindigkeit (cm pro Jahr) regelmäßig in alters- und geschlechtsspezifischen Perzentilenkurven dokumentiert. Anhand der Perzentilenkurven ist eine Betrachtung des Wachstums im Verlauf und somit ein frühzeitiges Erkennen von Wachstumsstörungen (Kreuzen von Hauptperzentilen) möglich. Auch die Pubertätsentwicklung wird anhand der Tanner-Stadien regelmäßig dokumentiert, um auf Verzögerungen der Pubertät zeitnah zu reagieren [213, 214].

Empfehlung 1.28

In den ersten Lebensjahren sollen insbesondere ein primärer Gen-/Immundefekt und auch eine zugrundeliegende (Nahrungsmittel-) Allergie ausgeschlossen werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Bei Kindern mit Verdacht auf einen M. Crohn in den ersten beiden Lebensjahren sowie bei therapieresistenten Verläufen und bestimmten Befunden aus klinischer Untersuchung, Laborwerten und Histopathologie soll zusätzlich ein angeborener (primärer) oder erworbener Immundefekt als Ursache der Erkrankung ausgeschlossen werden [217, 225]. Die basisimmunologische Diagnostik umfasst die Bestimmung von Blutbild, Immunglobulinen, Lymphozytensubpopulationen und Neutrophilenfunktion [226]. Außerdem ist bei Kindern und Jugendlichen mit Verdacht auf M. Crohn die Möglichkeit einer zugrunde liegenden Nahrungsmittelallergie oder -unverträglichkeit in Betracht zu ziehen (z. B. Kuhmilchproteinallergie, Kohlenhydratmalabsorption, Zöliakie) [213, 214]. Besonders bei Kolitis im frühen Kindesalter sind auch Nahrungsmittelallergien zu bedenken. Spezifische IgE-Antikörper gegen Nahrungsmittelallergene finden sich bei diesen zellulär vermittelten Reaktionen häufig nicht. Eine

eosinophile Gastroenteritis kann bei älteren Kindern aufgrund von Ulzerationen und segmentalem Befallsmuster einem M. Crohn ähneln. Umgekehrt kann der M. Crohn mit einer Eosinophilie einhergehen.

Empfehlung 1.29 (modifiziert 2020)

Die initiale Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen mit Verdacht auf eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung sollte eine Ileokoloskopie mit Entnahme von Stufenbiopsien beinhalten. Im gleichen Untersuchungsgang sollte eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie mit Entnahme von Stufenbiopsien einschließlich des Ösophagus erfolgen.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Die Klassifikation der CED ist vor allem im Kindes- und Jugendalter komplex und durch seltene, atypische und ungewöhnliche Phänotypen gekennzeichnet. Eine akkurate Diagnose und Klassifikation eines M. Crohn sollte im Kindes-/Jugendalter gemäß der „Porto-Kriterien“ auf der Anamnese, körperlichen Untersuchung, Labordiagnostik, Ösophagogastroduodenoskopie und Ileokoloskopie mit Histologie sowie Bildgebung des Dünndarms basieren [217]. Jede*r Patient*in mit Verdacht auf M. Crohn sollte eine komplette endoskopische Evaluation des oberen und des unteren Gastrointestinaltrakts mit Intubation des terminalen Ileums und histopathologischen Beurteilung von mindestens jeweils 2 Stufenbiopsien aus allen Abschnitten, also auch aus endoskopischen unauffälligen Abschnitten, erhalten [227, 228]. Zusätzlich sollte der Dünndarm radiologisch mithilfe der MR-Enterographie (MRE) und/oder der Videokapselendoskopie dargestellt werden. Dies dient der Bestimmung des Ausmaßes der intestinalen Entzündung und Komplikationen der Darmschädigung mit Stenosen, Fisteln und/oder Abszessen.

Empfehlung 1.30 (modifiziert 2020)

Fäkale Neutrophilenmarker wie Calprotectin oder Lactoferrin und/oder eine Darmsonographie können zur Entscheidung für oder gegen den Einsatz einer invasiven Diagnostik hinzugezogen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

Kommentar:

Fäkales Calprotectin oder Lactoferrin sind auch in der Pädiatrie validierte, sensitive und spezifische Marker für eine Entzündung im Gastrointestinaltrakt nicht nur des Kolons, sondern auch des

Dünndarms. Sie ergänzen Routinelabormethoden in der CED-Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen [229]. Das fäkale Calprotectin ist ein hilfreicher Biomarker, um Patient*innen zu selektionieren, die eine Endoskopie bei Verdacht auf eine CED benötigen. Die Bestimmung des fäkalen Calprotectins hilft bei der Differenzierung zwischen funktionellen Bauchschmerzen und Symptomen einer CED [230]. Der negative prädiktive Wert ist jedoch nicht so gut wie bei Erwachsenen [40]. Ergänzend zur Bestimmung von fäkalem Calprotectin hat sich die Kombination mit einer Abdomen-Sonographie als hilfreich zur Indikationsstellung für eine weiterführende invasive Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen mit Verdacht auf CED erwiesen [231, 232]. Außerdem können Biomarker wie Calprotectin oder Lactoferrin bei der Vorhersage des Ansprechens auf eine Therapie mit TNF- α -Antikörpern [233], Thiopurinen [234] sowie mit Vedolizumab oder Ustekinumab [235], als auch der frühen Erkennung von Rückfällen [236] dienen.

M. Crohn – Leitlinie AG 02 akuter Schub

Trotz aller Fortschritte im Verständnis der Pathogenese sind noch keine kausalen Therapieansätze bekannt. Medikamentöse und chirurgische Maßnahmen zielen auf die Kontrolle der entzündlichen Aktivität ab; keine der Maßnahmen induziert eine Heilung. Bei der in Abstimmung mit dem*der Patient*in zu treffenden Auswahl der therapeutischen Ansätze sind die Krankheitsaktivität, das Befallsmuster, das Vorhandensein extraintestinaler Manifestationen, das Alter, Komorbiditäten, der Ernährungszustand und potenzielle Mangelzustände sowie das Ansprechen und potenzielle Nebenwirkungen auf die bisherige Therapie zu berücksichtigen. Eine eindeutige Trennung zwischen remissionsinduzierender und remissionserhaltender Therapie ist heute in vielen Situationen nicht mehr gegeben, da viele Therapeutika in beiden Situationen eingesetzt werden können (zum Beispiel Biologika).

Sowohl das Kapitel zur Therapie des akuten Schubes als auch das Kapitel zum Remissionserhalt sind nach Erkrankungssituationen aufgebaut, um den Lesern die Übersichtlichkeit zu erleichtern und einen zeitsparenden Zugang zu ermöglichen.

Empfehlung 2.1

Vor Einleitung oder Änderungen der medikamentösen Therapie sollte die entzündliche Aktivität objektiviert werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Die Objektivierung der entzündlichen Aktivität ist wichtig, um einerseits die adäquate medikamentöse Therapie zu wählen und andererseits einen Ausgangsbefund zu erfassen, auf dessen Basis sich der Erfolg der eingeleiteten Therapie abschätzen lässt. Das alleinige klinische Erscheinungsbild ist hierbei nicht ausreichend, sondern sollte durch eine Kombination aus laborchemischen und im Bedarfsfall bildgebenden Verfahren ergänzt werden, wie sie auch für die Initialdiagnostik des M. Crohn beschrieben wurden (siehe Empfehlung 1.1). Dieses Konzept wird u.a. unterstützt durch die Ergebnisse der SONIC-Studie, bei der Patient*innen mit einer aktiven endoskopisch-nachgewiesenen Entzündung zu Beginn der Behandlung signifikant häufiger von der anti-inflammatorischen Therapie profitierten [108]. Bei Vorliegen einer milden Krankheitsaktivität sollte auch die Option erwogen werden keine weitere Therapie einzuleiten. In einer systematischen Übersichtsarbeit klinischer Studien zeigte sich, dass 18% der Patient*innen unter Placebo eine klinische Remission erreichten (95%-KI: 14-24%) [237].

Schlüsselempfehlung 2.2

Es gibt derzeit keine ausreichende Evidenz, dass beim alleinigen endoskopischen Nachweis von entzündlichen Veränderungen eine Therapieoptimierung mit dem Ziel einer Mukosaheilung durchgeführt werden sollte.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Die Therapieziele des M. Crohn haben sich in den letzten Jahren geändert. Ziel der Therapie sind nicht nur allein eine klinische Remission, sondern eine steroidfreie Remission, eine normale Lebensqualität und eine Reduktion von M. Crohn-bedingten Komplikationen, wie zum Beispiel Hospitalisierungen oder Operationen [93]. In diesem Zusammenhang spielt auch die Mukosaheilung eine wichtige Rolle, da in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte, dass eine Heilung der Mukosa mit geringeren Raten von Hospitalisierung und Operationen einhergeht [99, 108, 238-240]. Durch therapeutische Optionen wie Biologika und Immunsuppressiva, die eine Mukosaheilung ermöglichen können, werden daher zunehmend neue Behandlungsalgorithmen diskutiert, die eine Intensivierung der Therapie mit dem Ziel der Mukosaheilung beinhalten [99, 238, 241].

Es ist bekannt, dass die intestinale Entzündung mit vermehrten Komplikationen, Erkrankungsschüben und chirurgischen Eingriffen assoziiert ist. Daher wurde in der STRIDE (Selecting therapeutic targets for IBD)-Initiative der International Organisation of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD) die mukosale Heilung bereits 2015 als ein wesentliches primäres Therapieziel definiert [93] und in der Aktualisierung im Jahr 2021 erneut als primäres Therapieziel bestätigt [242]. Es besteht jedoch eine große Uneinigkeit über die Definition der Mukosaheilung, das Ausmaß der notwendigen Mukosaheilung und der dazu notwendigen therapeutischen Interventionen. Derzeit existieren auch keine voll publizierten Studien, die zeigen, dass eine Therapieänderung mit dem Ziel einer Mukosaheilung im Vergleich zum Ziel einer steroidfreien Remission einen der genannten Endpunkte (Vermeidung von Komplikationen, Hospitalisierungen, OP etc.) mit größerer Wahrscheinlichkeit erreichen und somit den positiven Einfluss

von Therapieänderungen auf die Mukosaheilung (treat to target, T2T) belegen. Weitere Studien zu diesem Ziel werden derzeit durchgeführt und erste Ergebnisse werden in Kürze erwartet. Aufgrund der unzureichenden Datenlage kann jedoch derzeit keine Empfehlung für die zwingende Sinnhaftigkeit einer Mukosaheilung gegeben werden.

Empfehlung 2.3

Nach Therapiebeginn oder -wechsel sollten zur Evaluation des Therapieansprechens innerhalb der ersten drei Monate neben klinischen Parametern biochemische Marker wie CRP und/oder fäkales Calprotectin sowie eine Darmsonographie herangezogen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

Kommentar:

Leider stehen keine klar definierten Parameter für die Therapiesteuerung zur Verfügung. Bedauerlicherweise ist, wie im Folgenden dargelegt, sowohl die objektive Erhebung der Erkrankungsaktivität als auch die daran adaptierte Therapiesteuerung schwierig.

Die klinische Remission kann mit Hilfe von Scores erhoben werden. Hierzu zählt der meist für Studien verwendete CDAI (Crohn's Disease Activity Index). Klinische Remission wird mit einem Score < 150 Punkte definiert und ein klinisches Ansprechen als ein Abfall des CDAI um 70 Punkte [243, 244]. Der ebenfalls häufig eingesetzte Harvey Bradshaw-Index (HBI) wurde zwar nie prospektiv validiert, korreliert jedoch mit dem CDAI [245]. Die klinische Remission entspricht hier einem Score ≤ 4 Punkt und ein Ansprechen wird durch einen Abfall um 3 Punkte definiert. Jedoch korrelieren diese klinischen Scoring-Systeme schlecht mit objektiven Markern der Entzündung wie Endoskopie oder CRP [103].

Für die Erhebung einer Erkrankungsaktivität ist eine Erfassung der endoskopischen Aktivität sinnvoll. In der Erhebung der endoskopischen Aktivität korrelieren die beiden verwendeten Scoring Systeme, der Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) sowie der Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD), sehr gut miteinander [246, 247]. Unklar zum jetzigen Zeitpunkt bleibt jedoch, welches Ausmaß an endoskopischer Verbesserung auch mit einer klinischen Verbesserung assoziiert ist. Die Krankheitslast beim M. Crohn ist durch den transmuralen Charakter der Erkrankung begründet. Daher spielen auch schnittbildgebende Verfahren wie MRT und Sonographie für die Erhebung der Erkrankungsaktivität eine wichtige Rolle. Hierbei scheint die MRT der Sonographie in der Erhebung der Krankheitsaktivität gleichwertig zu sein [47, 248-251].

In der Bewertung von Biomarkern liegt eine gute Evidenz für das CRP vor, d.h. eine Normalisierung des CRP ist mit einem klinischen Ansprechen bei M. Crohn assoziiert, und die CRP-Werte korrelieren zu einem gewissen Grad mit der endoskopischen Aktivität [252-258]. Zudem stellt ein erhöhtes CRP vor Therapiebeginn einen Prädiktor für ein Ansprechen auf eine TNF- α -Antikörpertherapie dar [259-261]. Anämie, ein erhöhtes CRP sowie das Vorliegen einer Leukozytose stellen Risikofaktoren für einen erneuten Schub bei Patient*innen dar, bei denen über eine medikamentöse Deeskalation nachgedacht

wird [262, 263]. Ein negatives CRP schließt aber im Gegensatz dazu das Vorliegen einer signifikanten Entzündung nicht aus [264]. Damit kann das CRP allenfalls bei Patient*innen mit einem initial erhöhten CRP in der Therapiesteuerung eingesetzt werden [93].

Es liegen mehrere Studien vor, die zeigen, dass bei Vorliegen einer endoskopischen Remission, der weitere klinische Verlauf mit Bezug auf Krankenhausaufenthalte, Operationen und andere Komplikationen günstiger ist, ein Befund, der insbesondere für Patient*innen mit Zustand nach Ileozökalresektion sehr gut untersucht ist [104, 160, 265, 266]. Jedoch sind die Studien, die objektive Marker zur Therapiesteuerung eingesetzt haben bislang überschaubar. Eine Studie ist die sogenannte CALM-Studie. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Phase 3-Studie, die Patient*innen mit einem aktiven M. Crohn (CDAI 150-450, CDEIS>6) eingeschlossen hat, die bislang nicht mit Immunsuppressiva oder Biologika behandelt worden waren [99]. Diese Patient*innen wurden dann 1:1 randomisiert und entweder einer *Tight Control* Gruppe oder einer Standardgruppe zugeordnet. In der *Tight Control*-Gruppe erfolgte die Therapieeskalation bei einem fäkalen Calprotectin $\geq 250 \mu\text{g/g}$, einem CRP $\geq 5 \text{ mg/l}$, einem CDAI ≥ 150 oder dem Einsatz von Steroiden in der vorhergehenden Woche. Bei der Standardgruppe kam es zur Eskalation bei weniger als 100 Punkte Abfall des CDAI verglichen mit dem Ausgangswert bzw. ein CDAI-Wert ≥ 200 oder Steroiden in der vergangenen Woche. Der primäre Endpunkt war mukosale Heilung (CDEIS < 4) mit der Abwesenheit von tiefen Ulzerationen 48 Wochen nach Randomisierung. Ein signifikant höherer Anteil der *Tight Control* Gruppe erreichten diesen primären Endpunkt (56 (46%) von 122 Patient*innen) verglichen mit Standardgruppe (37 (30%) von 122 Patient*innen). Bei der Betrachtung des Langzeitverlaufes von 122 Patient*innen (50% der ursprünglichen CALM-Population) über ca. 3 Jahre zeigte sich jedoch, dass 34 Patient*innen (27,9%) einen negativen Endpunkt (neue interne oder perianale Fisteln/ Abszesse, Strikturen, Hospitalisierung oder Crohn-bedingte Chirurgie) erreichten [241]. Multivariate Analysen belegen, dass eine tiefe Remission (definiert durch: endoskopische Remission, klinische Remission und keine Steroide) (OR: 0,19; 95%-KI: 0,08-0,31), eine endoskopische Remission (OR: 0,41; 95%-KI: 0,24-0,60) und eine klinische Remission (OR: 0,4; 95%-KI: 0,26-0,57) prädiktiv für einen günstigen Verlauf sind. Dem *Tight control*-Konzept folgend müsste das Risiko der Patient*innen, die die oben genannten negative Endpunkte nicht erreichten, im *Tight Control*-Arm niedriger sein als das Risiko der Patient*innen aus dem klassischen Therapiearm. Dieses konnte mit der Nachbeobachtungsstudie aber nicht gezeigt werden (RR: 0,89; 95%-KI: 0,45-1,75).

Empfehlung 2.4

Vor der Einleitung einer Therapie mit Immunsuppressiva oder Biologika sollte eine chirurgische Intervention als Alternative geprüft werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Komplexe Therapieempfehlungen sollten interdisziplinär mit einem auf CED spezialisierten Team kritisch diskutiert werden, um die möglichst beste Therapieoption für jede*n einzelne*n Patient*in zu

evaluieren [267-273]. Vor der Einleitung einer immunsuppressiven Therapie müssen lokale Komplikationen wie Fisteln, Abszesse und Stenosen aber auch infektiologische Komplikationen ausgeschlossen werden. Beim Vorliegen einer der hier genannten Komplikationen muss in einer Nutzen-Risiko-Abwägung evaluiert werden, ob eine chirurgische und/oder interventionelle Behandlungsoption angezeigt ist und der medikamentösen Therapie überlegen ist. Unter diesen Umständen kann eine immunsuppressive Therapie sogar auf Grund einer möglichen Aggravation septischer Komplikationen kontraindiziert sein [274-281]. Bei der Therapieentscheidung sollte nicht nur die Expertise des interdisziplinären Expertenteams berücksichtigt werden, sondern auch die Patient*innenpräferenz berücksichtigt werden [282-284].

Empfehlung 2.5

Bei persistierender oder erneuter Aktivität eines M. Crohn sollte die bisherige Therapie optimiert werden (Prüfung der Adhärenz, Dosis, Dosierungsintervalle, Komedikation) bevor eine Umstellung der Therapie erfolgt.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

Kommentar:

Die Überprüfung der Compliance stellt uns in der Praxis immer wieder vor Herausforderungen. Für die TNF- α -Antikörper konnten ein früheres Versagen auf einen anderen TNF- α -Antikörper, die Verwendung von Adalimumab sowie das Vorhandensein eines Krankheitsgefühls als Risikofaktoren für eine niedrige Adhärenz identifiziert werden [285]. In einer weiteren Analyse waren die eigenständige Durchführung der Injektion und junges Alter Risikofaktoren für Non-Compliance [286].

Bei persistierender Aktivität des M. Crohn sollten mehrere Situationen bedacht werden. Es kann sich um ein primäres Therapieversagen handeln, d.h. es konnte nach der Induktionstherapie keine Verbesserung beobachtet werden. Dieses kann ggf. durch CRP-Werte, fäkales Calprotectin, Sonografie oder Endoskopie objektiviert werden (siehe oben). Es sollte in dieser Situation immer noch einmal überprüft werden, ob tatsächlich eine entzündliche Aktivität für die klinische Aktivität verantwortlich ist (siehe auch Statement 1.18). In der personalized anti-TNF therapy in Crohn's Study (PANTS), einer prospektiven Beobachtungsstudie aus England, bei der 1610 Biologika-naive Patient*innen mit aktivem luminalen M. Crohn mit TNF- α -Antikörpern behandelt wurden (955 Patient*innen mit Infliximab; 655 Patient*innen mit Adalimumab), zeigten in Woche 14 21,9% der Patient*innen unter Infliximab ein Primärversagen (125/466; 95%-KI: 19,1-25,0%). In einer multivariaten Analyse waren niedrige Infliximab-Serumspiegel in Woche 14 assoziiert mit dem Primärversagen in Woche 14 (OR 0,35, 95%-KI: 0,20-0,62, $p=0,00038$). Hierbei zeigte sich ein Wert von $>7 \mu\text{g/ml}$ in Woche 14 als die optimale Serumkonzentration für die Prädiktion einer Remission in den Wochen 54 [287]. Insbesondere für die TNF- α -Antikörper ist die Ausbildung von Anti-Drug Antikörpern (ADA) oft limitierend. Eine kürzlich

publizierte Studie zeigte, dass das Vorhandensein des HLA-DQA1*05 Allels, das von etwa 40% aller Europäer getragen wird mit einem signifikant erhöhten Risiko zur Entwicklung von ADA assoziiert ist (HR 1,9; 95%-KI: 1,60-2,25, $p=5,88 \times 10^{-13}$). Wurden diese Patient*innen parallel mit einem Immunsuppressivum behandelt, konnte dieses Risiko deutlich gesenkt werden [288].

Empfehlung 2.6

Bei Versagen der bisherigen Therapie sollten die Diagnosesicherheit geprüft, eine Re-Evaluierung der Erkrankungsaktivität und ein Ausschluss anderer Ursachen einer klinischen Verschlechterung erfolgen, sowie der Einsatz anderer, bisher nicht verwendeter Wirkprinzipien oder chirurgischer Therapieoptionen interdisziplinär diskutiert werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Ein Versagen der bisherigen Therapie sollte immer zu einer Re-Evaluierung der Erkrankung führen. Hierzu gehört die kritische Prüfung der Diagnosesicherheit, wie auch der Ausschluss infektiöser Komplikationen. Dies trifft vor allem für die steroidrefraktäre Situation zu, hier sollte eine Diagnostik auf *C. difficile*- und CMV-Infektionen bzw. Reaktivierungen erfolgen. Dies trifft insbesondere nach einer vorausgegangenen Antibiotikaeinnahme zu [138, 139, 289]. Die Evaluierung der Erkrankungsaktivität sollte mit objektivierbaren Verlaufsparemtern (z.B. CRP, fäkales Calprotectin) erfolgen. Darüber hinaus sollte mittels entsprechender Bildgebung (primär Sonographie) geprüft werden, inwieweit Fisteln, Abszesse oder Stenosen vorliegen, welche den Schweregrad des Krankheitsbildes beeinflussen können. In Abhängigkeit der Ergebnisse sollen chirurgische Behandlungsoptionen mit den Patient*innen diskutiert werden. Ebenso sollte vor Veränderung der medikamentösen Therapie die Therapieadhärenz des*der Patient*in optimiert werden.

Sollte durch eine Dosisoptimierung (siehe 2.5) keine Remission erreicht werden, sollte der Einsatz eines bisher nicht verwendeten Wirkprinzips zum Einsatz kommen. Auf Grund von fehlenden randomisierten Studien, welche die Wirksamkeit der verschiedenen Wirkprinzipien (TNF- α -Antikörper, Ustekinumab, Vedolizumab) direkt miteinander vergleichen, gibt es keine klare Empfehlung über die zu verwendende Therapiesequenz.

Akuter Schub, leichte Krankheitsaktivität

Empfehlung 2.7

Mesalazin wird zur Behandlung eines milden akuten M. Crohn Schubes häufig eingesetzt. Aufgrund heterogener Studienergebnisse und geringer klinischer Wirksamkeit kann der Einsatz jedoch nicht mit ausreichender Evidenz empfohlen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens

Kommentar:

Mesalazin wird seit Jahrzehnten zur Therapie des leichten M. Crohn eingesetzt [290]. Die Evidenz hierfür ist heterogen, sodass die ECCO in ihren Leitlinien gegen die Anwendung von Mesalazin bei M. Crohn plädiert [291]. In den vorliegenden Studien sind Patient*innen mit mildem bis moderatem M. Crohn mit Befall des Ileums, der Ileozökaregion und des Dickdarmes mit unterschiedlichen Mesalazindosierungen untersucht worden. In einer kürzlich publizierten Metaanalyse wurde kein signifikanter Effekt von Mesalazin hinsichtlich der Induktion einer Remission gegenüber Placebo gesehen [291]. Auch eine kürzlich veröffentlichte Cochrane-Analyse [292] und eine weitere Netzwerk-Metaanalyse [293] fanden keine signifikanten Effekte. Einzelne Studien mit Mesalazin belegen aber eine Wirksamkeit in der Remissionsinduktion bei mildem M. Crohn gegenüber Placebo [294, 295]. Da die Effektstärke jedoch gering war, wurde der Effekt als nicht klinisch signifikant angesehen [291]. Da Mesalazin über ein geringes Nebenwirkungsprofil [291, 293] verfügt und häufig ein Behandlungswunsch bei dem*der Patient*in besteht, wird Mesalazin jedoch weiterhin verbreitet eingesetzt.

Empfehlung 2.8 (geprüft 2020)

Bei Patient*innen mit Befall der Ileozökaregion und/oder des rechtsseitigen Colons und leichter Entzündungsaktivität soll initial Budesonid gegeben werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Kommentar:

Die Wirkung von 9 mg Budesonid/Tag wurde bei milder bis moderater Aktivität eines M. Crohn am ileozökalen Übergang bzw. dem rechten Hemikolon in insgesamt drei randomisierten kontrollierten Studien (RCT) untersucht [296, 297]. Diese drei RCT wurden in einem systematischen Cochrane Review zusammengefasst [298]. Das klinische Ansprechen wurde hierbei in zwei Studien dargestellt und hierfür eine Abnahme des CDAI-Scores um ≥ 100 Punkte oder ein $\text{CDAI} \leq 150$ in Woche 8 definiert

[296, 297]. Die klinische Remission, definiert als ein CDAI \leq 150 in Woche 8 wurde in allen drei Studien erfasst. Die Therapie mit Budesonid war hierbei sowohl in Hinblick auf das klinische Ansprechen in Woche 8 (RR: 1,46; 95%-KI: 1,03-2,07), als auch bezüglich der klinischen Remission (RR: 1,93; 95%-KI: 1,37-2,73) dem Placeboarm überlegen [296-299]. Verglichen mit einer konventionellen systemischen Steroidtherapie, zeigte Budesonid eine geringe systemische Bioverfügbarkeit und damit assoziiert ein besseres Sicherheitsprofil. Neben den drei genannten Placebo-kontrollierten RCTs existieren drei RCTs, die 9 mg Budesonid/Tag mit 4,5 g Mesalazin/Tag bei Patient*innen mit einem aktiven M. Crohn verglichen [300-302]. Die Definition des klinischen Ansprechens sowie der klinischen Remission war analog zu den zuvor genannten Studien. Für die Induktion der klinischen Remission in Woche 8 war Budesonid hierbei Mesalazin nicht überlegen (RR: 1,30; 95%-KI: 0,98-1,72), jedoch zeigte sich ein klinisches Ansprechen häufiger in der Budesonid-Gruppe (RR: 1,22; 95%-KI: 1,03-1,45). Die Nebenwirkung war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (AE, RR: 0,91; 95%-KI: 0,79-1,05; SAE, RR: 0,94; 95%-KI: 0,24-3,75) [300-302].

Akuter Schub, hohe Krankheitsaktivität

Empfehlung 2.9 (geprüft 2020)

M. Crohn-Patient*innen mit Befall der Ileozökaregion und/oder des rechtsseitigen Colons und hoher Entzündungsaktivität sollen initial mit systemisch wirkenden Steroiden behandelt werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Patient*innen mit aktiver Colitis-Crohn sollen initial mit systemischen Glukokortikoiden behandelt werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, Konsens

Kommentar:

Ziel der systemischen Steroidtherapie ist ein schnelles Ansprechen; Steroide sollten in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht (KG) mit einem Maximum von 75mg/Tag eingesetzt werden [303]. Die Wirksamkeit von systemisch wirkenden Steroiden bei einem M. Crohn mit moderater bis hoher Entzündungsaktivität wurde in zwei Placebo-kontrollierten RCTs für diese Indikation nachgewiesen [304, 305]. In der einen Studie wurde hierbei Methylprednisolon mit einer initialen Dosis von 48 mg/Tag [304] und in der anderen Studie Prednisolon mit von 0,5 bis 0,75 mg/kg mit einer maximalen Dosis von 60 mg/Tag eingesetzt [305]. Beide RCTs sind einem systematischen Cochrane Review zusammengefasst [303]. Zusammengefasst konnte in beiden Studien gezeigt werden, dass Steroide für

die Remissionsinduktion in Woche 6 effektiver sind als Placebo (RR: 1,99; 95%-KI: 1,51-2,64) [303]. Die Nebenwirkungen sind von einer Arbeit verfügbar und zeigen nicht unerwartet eine fünfmal höhere Nebenwirkungsrate (AE) in der Gruppe, die systemische Steroide erhalten hat, verglichen mit der Placebogruppe (31,8% versus 6,5%; RR: 4,89; 95%-KI: 1,98-12,07) [305, 306].

Akuter Schub, distaler Befall

Empfehlung 2.10 (modifiziert 2020)

Bei distalem Colon-Befall können Suppositorien, Klysmen oder Schäume (Mesalazin, Budesonid, Steroide) eingesetzt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

Kommentar:

Der Einsatz von lokalen Therapien (Suppositorien, Klysmen oder Schäume) bei der distalen Colitis Crohn kann eine mögliche Ergänzung des Therapiekonzeptes bei geeigneten Patient*innen darstellen, jedoch fehlen hierzu Studiendaten bzw. ein sicherer Wirksamkeitsnachweis.

Akuter Schub, Befall des oberen Gastrointestinaltraktes

Empfehlung 2.11

M. Crohn-Patient*innen mit ausgedehntem Dünndarmbefall und/oder Befall des oberen GI-Traktes sollten initial mit systemisch wirkenden Steroiden behandelt werden. Eine frühzeitige immunsuppressive Therapie oder Therapie mit TNF- α -Antikörpern (im Falle von Infliximab ist die Kombination mit Thiopurinen zu erwägen), Ustekinumab oder Vedolizumab sollten erwogen werden*.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

**Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.*

Kommentar:

Kontrollierte Studien zur Therapie bei M. Crohn-Patient*innen mit ausgedehntem Befall des Dünndarmes oder des oberen Gastrointestinaltraktes (Ösophagus, Magen, Duodenum) fehlen. Die

Behandlungsempfehlungen basieren daher auf Subgruppenanalysen größerer Behandlungsstudien, kleineren Behandlungsstudien und Fallserien sowie Expertenempfehlungen [291, 297, 304-308]. Ein ausgedehnter Befall des Dünndarmes oder des oberen Gastrointestinaltraktes Dünndarmbefall ist ein Prädiktor für einen ungünstigen Verlaufes. In der Regel wird eine frühzeitige Behandlung mit systemisch wirkenden Steroiden empfohlen. Aufgrund der Langzeitfolgen eines ausgedehnten Dünndarmbefalls mit resultierender Malabsorption und der Gefahr eines Kurzdarmsyndroms nach (wiederholten) chirurgischen Eingriffen sowie des Risikos wiederholter Steroidtherapie wird bei betroffenen Patient*innen eine frühzeitige intensiviertere Therapie mit Biologika und Immunsuppressiva empfohlen. In verschiedenen Post-hoc-Analysen konnte gezeigt werden, dass das Ansprechen von Patient*innen mit M. Crohn mit kürzerer Krankheitsdauer auf eine Behandlung mit TNF- α -Antikörpern, Ustekinumab und Vedolizumab besser ist als bei Patient*innen mit längerer Krankheitsdauer [309-311]. Ob dieses jedoch so auch auf Patient*innen mit ausgedehntem Dünndarmbefall zutrifft, ist noch unklar. Grundsätzlich stellt ein Dünndarmbefall keine Kontraindikation für chirurgische Therapieverfahren dar. Ausgiebige Resektionen mit der Gefahr eines konsekutiven Kurzdarmsyndroms müssen aber vermieden werden. Bei einer unbehandelten entzündlichen Stenose sollte daher eine antientzündliche Therapie zunächst bevorzugt werden.

Akuter Schub, steroidrefraktärer Verlauf

Empfehlung 2.12

Der steroidrefraktäre M. Crohn mit mittlerer bis hoher Krankheitsaktivität sollte primär mit TNF- α -Antikörpern (im Falle von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin) oder Ustekinumab oder Vedolizumab behandelt werden*.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

**Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.*

Kommentar:

Um ein rasches Therapieansprechen zu erreichen, sollten Patient*innen mit einem steroidrefraktären Erkrankungsverlauf mit Biologika behandelt werden. Studien, die die Effektivität von Biologika ausschließlich bei steroidrefraktären Patient*innen untersucht haben, liegen nicht vor. Mehrere Metaanalysen von randomisierten klinischen Studien belegen die Wirksamkeit von TNF- α -Antikörpern bei Patient*innen, die unzureichend auf Steroide oder Immunsuppressiva angesprochen haben oder

diese nicht vertragen haben [252, 258, 312-315]. Unter Einbeziehung von Certolizumab pegol wurde mit TNF- α -Antikörpern signifikant häufiger eine klinische Remission (RR 1,6; CI 1,17-2,36) bzw. ein klinisches Ansprechen (RR 1,43; 95%-KI: 1,17-1,73) als mittels Placebo erreicht. Isoliert betrachtet, war die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer klinischen Remission mittels Infliximab 3,7fach und für Adalimumab 2,9fach höher als durch Placebo. Die ergänzende Netzwerk-Metaanalyse konnte keinen Unterschied in der Wirksamkeit von Infliximab und Adalimumab darstellen, sodass eine Gleichwertigkeit angenommen und die Auswahl des Präparates nach individuellen Kriterien getroffen werden kann [316]. Zudem konnte für ein Infliximab-Biosimilar (CT-P13) kürzlich (bisher als Abstrakt vorliegend) die nicht-Unterlegenheit der Therapiefortsetzung als subkutane Gabe gegenüber der intravenösen Gabe (nach 2 initialen intravenösen Applikationen) gezeigt werden [317, 318].

In der SONIC-Studie, die jedoch auch nicht die steroidrefraktäre Situation adressierte, wurde eine Kombinationstherapie von Infliximab und Azathioprin mit der jeweiligen Monotherapie verglichen. In die Studie wurden 508 Patient*innen, die bislang keine Therapie mit Immunsuppressiva bzw. TNF- α -Antikörpern erhalten hatten, eingeschlossen. Eine steroidfreie Remission nach 26 Wochen wurde mit der Kombinationstherapie bei 56,8% der Patient*innen erreicht, mit einer Infliximab-Monotherapie bei 44,4% und mit einer Azathioprin-Monotherapie bei 30,0% der Patient*innen [105]. Nach einer Vortherapie mit Immunsuppressiva oder TNF- α -Antikörpern zeigte hingegen eine metaanalytische Auswertung von 11 RCT, die bis 2008 publiziert worden waren, keine höhere Effektivität der Kombinationstherapie in der Remissionsinduktion. Einer randomisierten klinischen Studie zufolge führt die Kombination von Adalimumab und Azathioprin nicht zu einer gesteigerten Remissionsrate nach 26 Therapiewochen (Monotherapie: 71,8%, Kombinationstherapie 68,1%, $p=0,63$) [319]. Auch in einer Metaanalyse von vier RCT konnte kein positiver Effekt bzgl. der Remissionsrate nach bis zu 12 Wochen gezeigt werden (OR: 1,11; 95%-KI: 0,72–1,73; $p=0,64$), so dass eine Kombinationstherapie von Adalimumab mit einem Immunsuppressivum in der primären Biologikatherapie nicht empfohlen werden kann [320, 321]. Zudem fand eine RCT bei 126 Patient*innen mit M. Crohn auch keine Reduktion des Therapieversagens mittels der Kombinationstherapie von Infliximab und Methotrexat gegenüber der Infliximab-Monotherapie nach 50 Wochen [322]. Die Entscheidung für oder gegen eine Kombinationstherapie sollte daher individuell getroffen werden, wobei der mögliche Vorteil einer solchen Therapie (z.B. niedrigere Frequenz von ADA) gegen vermehrte Komplikationen der Kombinationstherapie (insbesondere vermehrte Infektionen) abgewogen werden muss [323, 324].

Die Effektivität und Sicherheit der Therapie mit Ustekinumab und Vedolizumab konnte in randomisierten klinischen Studien sowie in nachfolgenden Metaanalysen demonstriert werden [325-331]. Für Ustekinumab wurde in der ECCO-Leitlinie zur Therapie des M. Crohn aus drei RCT ein RR von 1,76 (95%-KI: 1,4-2,22) für das Erreichen einer klinischen Remission vs. Placebo kalkuliert [291]. Für Vedolizumab betrug das sich aus ebenfalls drei RCT ergebende RR 2,01 (95%-KI: 1,5-2,71) [291]. Zwischenzeitlich wurde die Effektivität beider Substanzen in systematischen Reviews und Metaanalysen von Kohortenstudien aus der täglichen klinischen Praxis bestätigt [332-335]. Eine Metaanalyse von fünf RCT zur Therapie von Patient*innen mit TNF- α -Antikörper-refraktärem M. Crohn fand keine Unterschiede zwischen Ustekinumab und Vedolizumab bzgl. der Induktion einer klinischen Remission oder des klinischen Ansprechens [336]. Eine 2020 publizierte Metaanalyse von sechs

randomisierten kontrollierten Studien und 27 Kohortenstudien bei CED-Patient*innen zeigte, dass die Addition eines Immunsuppressivums zu einer Therapie mit Vedolizumab oder Ustekinumab die Häufigkeit eines klinischen Ansprechens bzw. einer klinischen Remission nicht steigert, sodass eine Kombinationstherapie in der Regel nicht empfohlen wird [262].

Durch einen indirekten Vergleich im Rahmen einer Netzwerk-Metaanalyse aus dem Jahr 2018 wurde für Biologika-naive Patient*innen die Therapie mit Infliximab und Adalimumab hinsichtlich des Erreichens einer klinischen Remission als gut geeignet bewertet. Für Patient*innen mit einer vorherigen TNF- α -Antikörper-Therapie wurden wiederum Adalimumab und Ustekinumab als am vermutlich wirksamsten bewertet [263]. Derartige indirekte Analysen sollten jedoch mit großer Vorsicht interpretiert werden und können in Ermangelung aussagekräftiger direkter Vergleiche („head-to head“) allenfalls Hinweise auf die unterschiedliche Effektivität der betrachteten Substanzen geben. Die Auswahl einer Therapie sollte sich daher an individuellen Charakteristika der Patient*innen (z.B. Prädiktoren des Erkrankungsverlaufes, Wirkungen und Nebenwirkungen früherer Therapien, EIM, Fisteln) und den gemeinsam definierten Therapiezielen orientieren.

Empfehlung 2.13

Bei einem isolierten Befall der Ileozökalregion, kurzer Anamnese und fehlendem Ansprechen auf Steroide ist das operative Vorgehen (Ileozökalresektion) verglichen mit der Therapie mit Infliximab als gleichwertig anzusehen.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

Kommentar:

Trotz der breiten Einführung verschiedenster immunsuppressiver Therapieansätze in den letzten Jahrzehnten hat sich die Rate an chirurgischen Interventionen im Langzeitverlauf der Erkrankung nicht signifikant verändert [337, 338]. Retrospektive Studien konnten zeigen, dass die frühzeitige chirurgische Therapie bei Patient*innen mit einem isolierten Befall der Ileozökalregion zwar die Re-Operationsrate im Langzeitverlauf nicht entscheidend beeinflussen kann, jedoch mutmaßlich die Notwendigkeit einer Antikörper-basierten Therapie und das Gesamtrisiko einer erneuten chirurgischen Intervention im weiteren Krankheitsverlauf reduziert [339-345]. Die Evidenz zur früh-elektiven Ileozökalresektion bei der limitierten Ileitis terminalis Crohn konnte in jüngster Vergangenheit durch prospektive randomisierte Studien weiter ausgebaut werden. Eine hohe Aussagekraft hat eine im Jahre 2017 publizierte randomisierte Multicenter-Studie (LIRIC Trial), die die laparoskopische Ileozökalresektion mit einer Monotherapie mit Infliximab bei der Ileitis terminalis Crohn verglich [346]. Hierzu wurden Patient*innen mit nicht-stenosierendem Ileozökalbefall und Versagen einer mindestens 3-monatigen immunsuppressiven Therapie 1:1 in die jeweiligen Behandlungsarme randomisiert. Primärer Endpunkt der Studie war die krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen mittels „Inflammatory Bowel Disease Questionnaire“ (IBDQ) 12 Monate nach der jeweiligen Intervention.

Sekundäre Endpunkte beinhalteten die allgemeine Lebensqualität, die Dauer der Krankschreibung, die Morbidität sowie das „body image“ und kosmetische Aspekte. Die Ergebnisse zeigen, dass die Gruppe mit primärer Ileozökalresektion 12 Monate nach Intervention zwar keine signifikante, aber im Trend bessere Lebensqualität aufweist bei nicht erhöhter Komplikationsrate (Morbidität). Der einzige signifikante Unterschied zu Gunsten der Infliximab-Gruppe war die niedrige Anzahl an Krankentagen (3,4 vs. 1,4 Tage, $p < 0,0001$). Jedoch konnte gezeigt werden, dass mehr als ein Drittel der Patient*innen (37%), die initial mit Infliximab therapiert wurden, im weiteren Verlauf weniger Jahre (medianes Follow-up: 48 Monate) trotzdem eine Ileozökalresektion benötigten. Dahingegen bedurfte nur jeder 4. Patient (26%) der primären Operationsgruppe eine TNF- α -Antikörpertherapie. Zwischenzeitlich wurden von den 134 der initial 143 eingeschlossenen Patient*innen im „LIRIC Trial“ auch Langzeitdaten (medianes Follow-up: 63,5 Monate) erhoben [347] und der positive Effekt der primären chirurgischen Therapie beim isolierten Ileozökalbefall bestätigt. In der primären Resektionsgruppe benötigten nur 18 von 69 Patient*innen (26%) eine TNF- α -Antikörpertherapie, 15 Patient*innen hatten gar keine Crohn-spezifische Therapie (22%) und 14 Patient*innen erhielten ausschließlich eine Sekundärprophylaxe mit Immunsuppressiva (20%). Keiner der Patient*innen im Behandlungsarm der primären chirurgischen Therapie benötigte einen weiteren chirurgischen Eingriff. Anders in der Infliximab-Gruppe: hier benötigten 31 von 65 Patient*innen (48%) im weiteren Nachbeobachtungszeitraum eine chirurgische Therapie auf Grund des M. Crohn. Die anderen 34 Patient*innen führten entweder die TNF- α -Antikörpertherapie fort oder wechselten auf ein anderes Präparat oder mussten sogar die Therapie eskalieren. Auf Grundlage dieser neuen Evidenzlage sollte bei einem isolierten Crohn-Befall in der Ileozökalregion die chirurgische Resektion als gleichwertige Alternative zur medikamentösen Therapie betrachtet werden und Patient*innen dementsprechend über beide Therapiemöglichkeiten aufgeklärt werden.

Empfehlung 2.14

Bei einer elektiv geplanten Operation sollte präoperativ eine Beurteilung des Ernährungszustandes erfolgen und bei der Feststellung von Defiziten ein Ausgleich mit enteraler oder parenteraler Zusatzernährung vorgenommen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Ernährungsdefizite bei M. Crohn-Patient*innen, die operiert werden müssen, sind nicht selten. Die persistierende Entzündung, chronischen Diarrhoen, entero-enterale Fisteln oder Strikturen und medikamentöse Nebenwirkungen können den Ernährungszustand nachhaltig ungünstig beeinflussen und sind damit ein wichtiger Faktor im Hinblick auf die klinischen und chirurgischen Ergebnisse [348, 349]. In einer Metaanalyse von Brennan et al. aus dem Jahr 2018 wurde die Effektivität einer präoperativen enteralen oder parenteralen Zusatzernährung gegenüber der normalen Betreuung

dokumentiert [350]. Dies begründet nachhaltig, dass Ernährungsdefizite vor einer geplanten Operation bei M. Crohn-Patient*innen unbedingt durch eine entsprechende enterale oder parenterale zusätzliche Ernährung ausgeglichen werden sollten.

Empfehlung 2.15

Eine präoperative Steroidtherapie sollte zur Senkung des perioperativen Komplikationsrisikos reduziert oder wenn möglich beendet werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Empfehlung 2.16

Über den Einfluss einer präoperativen Therapie mit Thiopurinen oder Biologika auf perioperative Komplikationen kann keine sichere Aussage getroffen werden. Eine präoperative Fortsetzung der Therapie sollte daher gegen das Risiko der Therapiepause vor einer elektiven Operation wegen eines damit verbundenen Risikos für das Auftreten einer vermehrten Aktivität abgewogen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Eine Behandlung mit 20 mg Prednison länger als sechs Wochen ist ein anerkannter Risikofaktor für chirurgische Komplikationen [351, 352]. Es gibt hierzu zwei Metaanalysen zu prospektiven und retrospektiven Kohorten-Studien, die zeigen, dass sich die chirurgischen Infektionen bei diesen Patient*innen unter Steroidtherapie im Vergleich etwa verdoppeln [353, 354]. Demgegenüber sind die Ergebnisse zu Thiopurinen in der Anwendung im perioperativen Bereich aufgrund der zahlreichen Untersuchungen als nicht komplikationsbehaftet anzusehen. Azathioprin erhöht nicht das perioperative Risiko [351-358].

Für die Anwendung von Biologika (TNF- α -Antikörper, Vedolizumab und Ustekinumab) konnte ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen zumindest nicht eindeutig belegt werden. Insbesondere zur TNF- α -Antikörper-Therapie gibt es hierzu zahlreiche Untersuchungen. Die aktuellste Metaanalyse von Xu et.al. [359] konnte bei 18 eingeschlossenen nicht randomisierten kontrollierten Studien mit 5996 Patient*innen keine vermehrten Komplikationen im postoperativen Verlauf in der Gruppe der Patient*innen mit Infliximab (n=1407) im Vergleich zu Patient*innen ohne Infliximab nachweisen.

Allerdings wurde in diese Metaanalyse aus nicht spezifiziertem Grund die mutmaßlich aussagekräftigste prospektive Studie zu dieser Thematik (Brouquet et al, Ann Surg 2018, doi: 10.1097/SLA.0000000000002017) von der GETAID-Gruppe nicht miteinbezogen. Hier wurde eine homogenes Patientenkollektiv mit fast 600 Patienten mit ileokolonischer Resektion ausgewertet, wobei sich die präoperative Gabe von TNF- α -Antikörpern in der multivariaten Analyse als unabhängiger Risikofaktor für die postoperative Morbidität identifizieren ließ. Die annähernd zeitgleich zu der

Metaanalyse von Xu publizierte Metaanalyse von Lin [360] kommt unter Einschluss dieser Studie zu dem Ergebnis, dass ohne und auch nach Adjustierung die Behandlung mit TNF- α -Antikörpern zu einer erhöhten Rate der Gesamt- und infektiösen Komplikationen nach abdominalen Operationen führt (n=20 Studien mit 7115 Patienten, adjustierte OR, 1,53 und 2,09; 95% CI, 1,11-2,09 und 1,19-3,65).

Die als Abstract publizierte prospektive PUCCINI-Studie zur Verwendung von Biologika vor chirurgischen Eingriffen bei Patient*innen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen [361] mit 955 CED-Patient*innen zeigte, dass die präoperative Biologika-Exposition keinen negativen Einfluss auf chirurgische postoperative Infektionen oder Anastomosen-Leckagen hatte. Hier ist allerdings noch die Vollpublikation abzuwarten. Eine ebenfalls als Abstract publizierte retrospektive Untersuchung aus den USA [318] zeigte bei 1562 CED-Patient*innen aus 10 Zentren in den USA ebenfalls keinen Einfluss der präoperativen Biologika-Therapie innerhalb der letzten 60 Tage vor der Operation auf vermehrte postoperative Komplikationen oder Infektionen. Auch hier ist noch die Vollpublikation zur genauen Beurteilung abzuwarten.

Insgesamt bleibt die Datenlage somit weiterhin kontrovers. Dies wird auch durch das kritische Hinterfragen der Validität der aktuellen ECCO-Leitlinie zu dieser Thematik ausgedrückt [362].

Für Vedolizumab gibt es nicht so viele Daten. Eine Arbeit von Lightner et.al. aus dem Jahr 2018 beschrieb nach präoperativer Vedolizumab-Gabe eine erhöhte Rate an postoperativen chirurgischen Infektionen bei Patient*innen unter Vedolizumab [363]. Eine folgende Metaanalyse [364] mit einer größeren Patient*innengruppe konnte dies allerdings so nicht bestätigen und fand keine signifikanten Differenzen im Hinblick auf postoperative Infektionen oder sonstige chirurgische Komplikationen für Patient*innen mit oder ohne Vedolizumab-Therapie. Im Hinblick auf diese Daten scheint auch die Therapie mit Vedolizumab relativ sicher bezüglich der postoperativen Komplikationen und Risiken zu sein. Größere Studien mit mehr Patient*innen sollten hier aber dieses weiter absichern. Ergänzend zeigte auch eine neuere Untersuchung aus 2020, dass es in einer Patient*innengruppe von 980 Patient*innen, wobei 141 Vedolizumab präoperativ erhalten hatten, im Vergleich zu anderen Biologika keinen Unterschied bezüglich der postoperativen Morbidität, der infektiösen Komplikationen oder chirurgischen Infektionen ergab [365].

Zu Ustekinumab gibt es zwei retrospektive Multicenter-Kohorten-Studien zu einer präoperativen Ustekinumab-Therapie bei Crohn-Patient*innen [366, 367]. Im Vergleich zu einer präoperativen TNF- α -Therapie fand sich hier kein Anstieg von postoperativen Komplikationen oder Infektionen.

Allerdings weisen die Mehrzahl der Studien zu den neuen Biologika wesentliche Unterschiede in der Rate angelegter Stomata in den verglichenen Gruppen auf, was die Validität der Aussagekraft hinsichtlich lokal septischer und infektiöser Komplikation nach abdominalen Operationen deutlich einschränkt. So hatten zum Beispiel in der besagten Studie von Shim aus Kanada 70% der eingeschlossenen Patienten unter Ustekinumab ein Stoma versus nur 12,5% der Patienten in der Vergleichsgruppe [366].

Das Risiko durch eine präoperative Biologika-Therapie kann basierend auf den aktuell vorliegenden Daten noch nicht abschließend beurteilt werden. Auch in der aktuellen ECCO-Leitlinie zum M. Crohn wurde in dem Sinne formuliert, dass aufgrund der aktuellen Evidenz eine präoperative Therapie mit TNF- α -Antikörpern, Vedolizumab oder Ustekinumab das Risiko für postoperative Komplikationen nicht zu steigern scheine. Hier sind auch noch die Ergebnisse weiterer Studien abzuwarten. Aufgrund der

komplexen Situation sollte aber diese präoperative Biologika-Therapie gegen das Risiko einer erhöhten Aktivität wegen einer pausierten Therapie jeweils individuell auch mit abgewogen werden. Jedenfalls sollte eine Biologika-Therapie nicht längerfristig vor einer Operation abgesetzt werden. Es sollte, wenn, eher versucht werden zum Beispiel den Operationstermin möglichst an das Ende des normalen Applikationsintervalls der Biologika-Gabe zu legen, vorausgesetzt die Krankheitssituation lässt dies zu.

Empfehlung 2.17

Patient*innen mit einem steroidabhängigen M. Crohn sollten mit einem Thiopurinen, MTX oder einem TNF- α -Antikörper (im Falle von Infliximab ggf. kombiniert mit Thiopurinen), Ustekinumab oder Vedolizumab behandelt werden*.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

**Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.*

Kommentar:

Gemäß der Definition der ECCO-Leitlinie liegt ein steroidabhängiger Verlauf bei Patient*innen vor, die innerhalb von drei Monaten nach Beginn einer Steroidtherapie die Dosis nicht unter ein Prednisolonäquivalent von 10 mg pro Tag (oder Budesonid auf unter 3 mg/Tag) reduzieren können, ohne dass die Krankheitsaktivität wieder zunimmt, die einen erneuten Schub innerhalb von 3 Monaten nach Absetzen der Steroide erfahren oder mehr als einer Steroidtherapie pro Jahr bedürfen [263]. Azathioprin (2,0 – 2,5 mg/kg KG/Tag) bzw. 6-Mercaptopurin (1,0 – 1,5 mg/kg KG/Tag) sind zur Remissionsinduktion mangels Effektivität nicht geeignet, wirken jedoch remissionserhaltend und weisen einen steroideinsparenden Effekt auf [368, 369]. In der gepoolten Analyse von sechs Studien (489 Teilnehmer*innen) konnte durch Azathioprin (1,0-2,5 mg/kg KG) nach 6-18 Monaten eine Remissionserhaltung in 73% gegenüber 62% durch Placebo erreicht werden [368]. Eine langsame Dosissteigerung bis zum Erreichen der therapeutischen Dosierung kann (insbesondere gastrointestinale) Nebenwirkungen, nicht aber die Pankreatitis vermeiden, wohingegen die sofortige Gabe der vollen therapeutischen Dosis möglicherweise zu einem rascheren Wirkungseintritt führt [370].

Methotrexat stellt bei einem steroidabhängigen Erkrankungsverlauf eine geeignete Alternative zu Thiopurinen dar. Die Therapie wird zumeist in einer Dosierung von 25 mg/Woche über die Dauer von 16 Wochen eingeleitet, und nachfolgend in einer Dosis von 15 mg/Woche fortgesetzt [371-374]. In der Induktionstherapie einer RCT erreichten 39,4% der Patient*innen mittels MTX (initiale Komedikation von 20 mg Prednisolon) eine Remission (Placebo 19,1%). Bei 65% der Patient*innen, die eine klinische Remission erreicht hatten, konnte diese nach 40 Wochen aufrechterhalten werden, was in der Placebogruppe nur bei 39% der Patient*innen gelang [371, 372]. Zur Reduktion potentieller

Nebenwirkungen sollte am Tag nach der Applikation Folsäure (z.B. in einer Dosierung von 5mg) substituiert werden. Eine subkutane Applikation ist einer intramuskulären Gabe gleichwertig, eine orale Therapie sollte wegen der unsicheren Bioverfügbarkeit jedoch vermieden werden. Bei beiden Immunsuppressiva sollte die Wirksamkeit gegenüber einer erhöhten Rate von Nebenwirkungen abgewogen werden [368, 374].

Studien mit Biologika, die ausschließlich Patient*innen mit einem steroidabhängigen Verlauf eingeschlossen haben, liegen nicht vor. Die Wirksamkeit von Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab und Vedolizumab wurde jedoch bei Patient*innen mit moderatem bis schwerem M. Crohn mit unzureichendem Ansprechen oder bei Intoleranz einer konventionellen Therapie (Steroide u./o. Immunsuppressiva) gezeigt. Die genannten Substanzen waren bzgl. der Remissionsinduktion und -erhaltung sowohl bei Biologika-naiven als auch Biologika-erfahrenen Patient*innen effektiv. Details zur Wirksamkeit der verschiedenen Biologika wurden unter der Empfehlung 2.10 dargestellt [252, 258, 312-314, 316, 326-330]. Direkte Vergleichsstudien der hier dargestellten Präparate (Immunsuppressiva und Biologika) liegen derzeit ebenfalls nicht vor.

Akuter Schub: Therapieprinzipien bei Kindern und Jugendlichen

Für die Therapie bei Kindern und Jugendliche müssen einige Besonderheiten beachtet werden. Für die Behandlung pädiatrischer Patient*innen basieren die Empfehlungen oft nicht auf den Ergebnissen kontrollierter Studien, sondern auf einer Übertragung der Ergebnisse aus Therapiestudien bei Erwachsenen. Die Besonderheiten der medikamentösen Therapien (Wirkungen, Nebenwirkungen, Patient*innenzuverlässigkeit) im Kindesalter (insbesondere bei Kindern vor und während der Pubertät), der Auswirkungen von Krankheit und Therapie auf Wachstum und psychosoziale Entwicklung müssen beachtet werden.

Empfehlung 2.17 (modifiziert 2020)

Bei Kindern und Jugendlichen soll zur Remissionsinduktion des M. Crohn primär eine exklusive, enterale Ernährungstherapie statt einer Therapie mit Steroiden durchgeführt werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Empfehlung 2.18 (modifiziert 2020)

Bei Kindern mit mittelschweren oder schweren M. Crohn soll eine frühzeitige immunsuppressive Therapie und/ oder Therapie mit Biologika erfolgen.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Empfehlung 2.19 (modifiziert 2020)

Bei Wachstumsverzögerung, umschriebenem Befall oder anhaltender Krankheitsaktivität trotz optimierter konservativer Therapie soll eine elektive Operation frühzeitig erwogen werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Empfehlung 2.20 (geprüft 2020)

Pubertätsentwicklungsverzögerungen sollten bei heranwachsenden M. Crohn-Patient*innen nicht mit wachstumsfördernden Hormonen behandelt werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Bei 1/3 der Kinder und Jugendlichen mit M. Crohn ist das Längenwachstum verzögert. Diese Abweichung hängt vom Krankheitszeitpunkt, der Erkrankungsaktivität und -dauer ab, kann aber auch durch Malnutrition und unerwünschte Steroidwirkungen bedingt sein [375-377].

Die Therapie einer Wachstumsstörung bei kindlichem M. Crohn mit rekombinantem Wachstumshormon wird daher nicht empfohlen [220]. Steroide (auch niedrig dosiert) haben einen wachstumshemmenden Effekt. Die längerfristige Gabe von Steroiden sollte daher vermieden werden [375, 377].

Bei mildem, ileozökalem Befall und einem unzureichenden Therapieansprechen auf die exklusive, enterale Ernährungstherapie kann Budesonid statt Prednisolon eingesetzt werden. [378, 379]. Die Therapie mit Mesalazin wird bei Kindern und Jugendlichen mit M. Crohn nicht empfohlen [220].

Insbesondere bei pädiatrischen Patient*innen wurde die Wirksamkeit der exklusiven enteralen Ernährungstherapie (EEN) zur Remissionsinduktion in zahlreichen Studien nachgewiesen. In einer Metaanalyse von vier randomisierten, kontrollierten Studien, in denen die EEN gegen Steroide bei 147 Patient*innen mit akutem M. Crohn getestet wurde, war eine EEN gegenüber der Steroidtherapie gleichwertig, unabhängig davon, ob eine Elementar-, Semielementar- oder polymere Diät verwandt wurde [380]. Diese Ergebnisse wurden in einer aktuellen Metaanalyse bestätigt [381]. Die EEN führt bei einem höheren Prozentsatz der Patient*innen zur mukosalen Remission als die Steroidtherapie [382] und ist auch bei wiederholter Anwendung bei bis zu 80% der Kinder und Jugendlichen wirksam [383, 384]. Der positive Effekt der EEN auf das Körperwachstum wurde in mehreren prospektiven und retrospektiven Studien gezeigt [375, 385, 386]. Die EEN wird unabhängig vom Befallsmuster zur Remissionsinduktion des M. Crohn bei Kindern und Jugendlichen empfohlen [387-389]. Ein positiver Therapieeffekt der EEN ist auch für Erwachsene insbesondere bei ausgeprägtem Befall mit Fisteln und Stenosen beschrieben [390-392].

Bei chronischem Steroidbedarf ist auch bei Kindern und Jugendlichen mit M. Crohn der Steroidsparende Effekt von Azathioprin [393], Methotrexat [394] und TNF- α -Antikörpern [395] gut belegt. Die primäre Remission-induzierende Therapie mit TNF- α -Antikörpern wird bei Vorliegen von Risikofaktoren für einen schlechten Verlauf entsprechend der aktuellen europäischen Leitlinien empfohlen [220]. In der Therapie mit Immunsuppressiva bzw. TNF- α -Antikörpern kann ein proaktives Drug-Monitoring (TDM) hilfreich sein [396]. Kinder mit einem Körpergewicht <30 kg oder ausgedehntem Befall und niedrigem Serumalbumin benötigen vor allem während der Induktionsphase höhere Dosen oder kürzere Dosierungsintervalle der TNF- α -Antikörper [397]. Bei Kindern und Jugendlichen mit M. Crohn wird empfohlen, den TNF- α -Antikörpern Infliximab bei Therapiebeginn für 6-12 Monate mit einem Immunsuppressivum, z. B. Methotrexat oder Thiopurin, zu kombinieren [220]. Thiopurine sind mit einem erhöhten Malignomrisiko und insbesondere bei Jungen und jungen Männern mit einem erhöhten Risiko für seltene, hepatosplenische T-Zelllymphome assoziiert [398]. Bei negativem serologischem EBV-Status ist die Therapie mit Thiopurinen nicht zu empfehlen. Bei segmentalem Befall kann die chirurgische Resektion steroidsparend und wachstumsinduzierend sein [399, 400].

Konsultationsfassung Juni 2021

M. Crohn – Leitlinie AG 03 Remissionserhaltung, einschließlich prä- und postoperativer Therapie

Prinzipien der Remissionserhaltung

Nach dem Erreichen einer Remission besteht grundsätzlich das Risiko eines erneuten Schubes. Das Risiko ist für den*die einzelne*n Patient*in schwer abzuschätzen. In klinischen Studien zeigte sich eine Rezidiv-Häufigkeit von 30-60% im ersten Jahr und von 40-70% im zweiten Jahr [304, 305]. Frühe Rezidive scheinen prädiktiv für häufigere Krankheitsschübe in der Folgezeit und allgemein für einen komplizierten Krankheitsverlauf zu sein. Die Wahrscheinlichkeit eines schubfreien Verlaufes lag nach 5 Jahren bei 22% und nach 10 Jahren bei 12% der Patient*innen [401]. Die populationsbasierte prospektive Ibsen-Studie aus Süd-Norwegen zeigte, dass in dieser nicht selektierten Patient*innenkohorte von M. Crohn-Patient*innen der Verlauf über 5, bzw. 10 Jahre häufig durch niedrige Krankheitsaktivitäten gekennzeichnet ist [402, 403]. 44% der Patient*innen hatten nach einem ersten Schub einen blanden Langzeitverlauf. Nur 24% der M. Crohn-Patient*innen zeigten im Verlauf eine chronische Aktivität, bzw. 29% den sonst als typisch beschriebenen Verlauf mit wechselnden Schüben und Phasen der Remission. Zwar benötigen 72% der Patient*innen in den ersten 5 Jahren mindestens eine Steroidtherapie, es gab aber auch eine Gruppe von Patient*innen (ca. 20-30%), die in den ersten 5 Jahren gar keine Steroide benötigten.

Beaugerie und Mitarbeiter [404] entwickelte Prädiktoren für einen komplexen Verlauf („disabling disease“) bei M. Crohn-Patient*innen. Bei Diagnosestellung waren unabhängige Risikofaktoren für einen komplexen Verlauf, der in diesem Kollektiv bei 85,2% der Patient*innen auftrat, ein Alter < 40 Jahre, perianale Manifestationen und die Notwendigkeit einer frühzeitigen Steroidtherapie. Außerdem wurde auch das Auftreten von tiefen Ulzerationen bei der Koloskopie als schlechtes prognostisches Kriterium beschrieben [405, 406]. Diese Daten sowie die Kennzahlen zum Langzeitverlauf des M. Crohn sind für die Einschätzung und Planung der remissionserhaltenden Therapie von großer Wichtigkeit.

Empfehlung 3.1 (modifiziert 2020)

Ziel einer Langzeittherapie sollte die Erhaltung der steroidfreien klinischen Remission mit einer Normalisierung der Lebensqualität sein.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Die klinische Remission, und hier insbesondere die steroidfreie Remission als ein wichtiges Therapieziel, ist durch das Fehlen klinischer Zeichen oder Symptome einer aktiven Erkrankung definiert. Die steroidfreie Remissionserhaltung impliziert darüber hinaus, dass diese ohne systemische Steroide oder Budesonid (orale Einnahme) erhalten wird. Daneben soll aber auch eine Normalisierung der Lebensqualität angestrebt werden. Eine Umfrage der Europäischen Selbsthilfevereinigung (EFCCA) bei fast 5000 CED-Patient*innen in 27 Ländern zeigte deutliche Beeinträchtigungen der Patient*innen mit

CED auf, die teilweise auch in Phasen der klinischen Remission nachweisbar waren [407]. Weitere Studien zeigen, dass auch psychosoziale Beeinträchtigungen zu einer hohen Krankheitslast der Patient*innen beitragen kann [408, 409]. Es ist zu erwarten, dass bessere Behandlungskonzepte auch über die reine Symptomkontrolle hinaus das langfristige Erreichen weitergehender Therapieziele ermöglichen werden.

Empfehlung 3.2 (modifiziert 2020)

Die Indikation zur remissionserhaltenden Therapie, die Wahl des anzuwendenden Medikamentes und die Dauer der Therapie sollte unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufs, des spezifischen Risikoprofils, der Vortherapien und der Patient*innenpräferenz festgelegt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Aus den oben genannten Gründen ergibt sich bei der Mehrzahl der Patient*innen die Notwendigkeit eine remissionserhaltende Therapie individuell angepasst durchzuführen. Hierbei sollten insbesondere die Prognose-Kriterien und die Vortherapien des*der Patient*in berücksichtigt werden. Ein abwartendes und beobachtendes Handeln kann beim Fehlen negativer Prognose-Kriterien und einem milden Verlauf, aber auch bei der Patient*innengruppe mit noch nicht ganz sicherer Diagnosestellung, eine Option darstellen, um dann spätestens beim zweiten Schub eine remissionserhaltende Therapie einzuleiten. Dabei unterstreicht die hohe Rate der Nicht-Adhärenz in der Dauertherapie die Notwendigkeit den*die Patient*in in den Entscheidungsprozess einzubinden.

Empfehlung 3.3 (geprüft 2020)

Bei für Kinder und Jugendliche prinzipiell gleich geltenden Therapieprinzipien, wie für Erwachsene, sollte allerdings beachtet werden, dass zusätzlich Wachstumsretardierung und verzögerte Pubertät als besondere Zeichen der Krankheitsaktivität für die Therapieentscheidung bedeutsam sind.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Bei Kindern und Jugendlichen hat insbesondere eine Ernährungstherapie, besonders im Hinblick auf die Induktion der Remission, eine deutlich höhere Effektivität als bei Erwachsenen [380, 410, 411].

Empfehlung 3.4 (geprüft 2020)

M. Crohn Patient*innen, die rauchen, sollen zur Abstinenz von Tabakgebrauch motiviert werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Kommentar:

Das Beenden des Tabakrauchens bei Patient*innen mit M. Crohn ist sehr effektiv, um eine bessere Remissionserhaltung zu gewährleisten. Es gibt eine Reihe von Daten, die zeigen, dass durch die Beendigung des Rauchens die langfristige Rezidivrate des M. Crohn halbiert werden kann [412-418]. Daher soll in die Diskussion mit dem*der Patient*in über eine remissionserhaltende Therapie eine Aufklärung über die Auswirkung des Rauchens eingeschlossen werden und aktive Raucher-Entwöhnungs-Programme empfohlen werden. In diesem Zusammenhang ist auch von Bedeutung, dass auch das Passivrauchen negative Effekte hat [13]. Hierfür wurden 169 Patient*innen, die nie aktiv geraucht hatten, untersucht; 91 Patient*innen (54%) waren passive Raucher. In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass passives Rauchen ein unabhängiger Risikofaktor für intestinale chirurgische Eingriffe ist (OR: 1,7; 95%-KI: 1,04-2,9).

Empfehlung 3.5 (modifiziert 2020)

Systemische Steroide sollen nicht zur Remissionserhaltung eingesetzt werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Zur Verwendung systemischer Steroide beim M. Crohn gibt es einen Cochrane Systematic Review [419]. Daneben wurden drei Studien [304, 305, 420] mit insgesamt 299 Patient*innen in eine Metaanalyse [421] eingeschlossen. Bei der statistischen Analyse fand sich hinsichtlich der Remissionserhaltung kein signifikanter Vorteil für die Steroidtherapie gegenüber Placebo nach einem (RR: 0,88; 95%-KI:0,62-1,25) oder nach zwei Jahren (RR: 0,84; 95%-KI: 0,61-1,17). Eine randomisierte kontrollierte Studie [306] zeigte darüber hinaus im Steroid-Arm verglichen mit Placebo deutlich mehr Nebenwirkungen (RR: 3,55; 95%-KI: 1,53-8,21). Bei dieser fehlenden remissionserhaltenden Wirkung von Steroiden und den bekannten schwerwiegenden Nebenwirkungen in der Langzeittherapie sollen systemische Steroide grundsätzlich nicht zur Remissionserhaltung eingesetzt werden.

Auch für Budesonid in der Remissionserhaltung des M. Crohn gibt es einen Cochrane Systematic Review [422]. In dieser Metaanalyse von vier randomisierten kontrollierten Studien mit Budesonid fand sich kein signifikanter Effekt für eine bessere Remissionserhaltung im Vergleich zu Placebo. Hieraus ergibt sich, dass auch Budesonid wie systemische Steroide nicht für den Remissionserhalt eingesetzt werden sollte. Budesonid kann eventuell den Rückfall nach medikamentöser Remissionseinleitung etwas verzögern, ist aber insgesamt hinsichtlich der Remissionserhaltung über 12 Monate ebenfalls nicht effektiv.

Empfehlung 3.6

Nach einer Remissionsinduktion sollte in Abhängigkeit von der remissionsinduzierenden Substanz und der Krankheitsvorgeschichte eine remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin / 6-Mercaptopurin, MTX, TNF- α -Antikörpern, Ustekinumab oder Vedolizumab durchgeführt werden*.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Bei mildem Verlauf kann ein abwartendes Verhalten ohne remissionserhaltende Therapie erwogen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

**Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.*

Kommentar:

Azathioprin und 6-Mercaptopurin werden als Thiopurin-Analoga zusammengefasst. Azathioprin wird nicht-enzymatisch in 6-Mercaptopurin umgewandelt. Zur Wirksamkeit der Thiopurine gibt es einen Cochrane Systematic Review aus dem Jahr 2009 [423]. In dieser Metaanalyse von zwei randomisierten kontrollierten Studien, die Azathioprin und Placebo verglichen [424, 425], war die Azathioprin-Therapie signifikant effektiver als eine Placebo-Therapie (RR: 0,21; 95%-KI: 0,06-0,68). Die Effekte der remissionserhaltenden Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin bei steroidabhängigen M. Crohn-Patient*innen wurden auch in einer weiteren Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2015 untersucht [368]. In diese Cochrane-Analyse wurden insgesamt 489 mit Azathioprin behandelte Patient*innen aus sechs Studien eingeschlossen. Azathioprin war dabei der Therapie mit Placebo in der Remissionserhaltung steroidabhängiger M. Crohn-Patient*innen überlegen (RR: 1,19; 95%-KI: 1,05-1,34). Das Risiko schwerer Nebenwirkungen war allerdings in der Thiopurin-Gruppe mit 9% gegenüber 2,9% in der Placebo-Gruppe deutlich höher.

Im Hinblick auf die Hypothese, dass eine frühe Einleitung einer Thiopurin-Therapie den Krankheitsverlauf günstig modifizieren könne, sind zwei prospektive Studien von Interesse: AZTEC [426] und RAPID [427]. Die Häufigkeit für eine klinische oder klinische und steroidfreie Remission in der AZTEC-Studie waren zwischen den mit Azathioprin behandelten Patient*innen und der Placebo-Gruppe identisch. Schwere Nebenwirkungen traten aber in der Azathioprin-Gruppe mit 20,6% gegenüber 11,1% in der Placebo-Gruppe vermehrt auf (RR: 1,85, 95%-KI: 0,8-4,29). Daraus folgt die Empfehlung, nicht pauschal frühzeitig eine Thiopurin-Therapie einzuleiten, da dann sicherlich auch bei manchen Patient*innen eine Übertherapie, die dann mit zusätzlichen Nebenwirkungen verbunden wäre, durchgeführt würde.

Auch zur Therapie von Methotrexat in der Remissionserhaltung beim M. Crohn gibt es einen Cochrane Systematic Review, der 2009 publiziert wurde [428] und zunächst drei Studien einschloss [371, 429,

430]. Allerdings erfüllte nur eine Studie [371] alle Kriterien, um in der Analyse berücksichtigt zu werden. In dieser Studie mit 76 Patient*innen zeigte sich eine Signifikanz in der Remissionserhaltung für Methotrexat gegenüber Placebo (RR: 1,67; 95%-KI: 1,05-2,67). Aufgrund der deutlich geringeren Datenlage im Vergleich zu den Thiopurinen kommt die Remissionserhaltung mit Methotrexat nur bei einer Unverträglichkeit oder Ineffektivität von Thiopurinen in Frage. Zusätzlich ist zu bemerken, dass in den Studien nur die parenterale MTX-Anwendung (i.m. oder s.c.) eine ausreichende Signifikanz zum Erreichen einer Remission zeigte [372].

Zur Effektivität von TNF- α -Antikörpern in der remissionserhaltenden Therapie des M. Crohn gibt es drei Metaanalysen einschließlich eines Cochrane Reviews [313, 431, 432]. Die aktuellste Metaanalyse zur Wirkung von TNF- α -Antikörpern zum Remissionserhalt [432] umfasst insgesamt 1390 M. Crohn-Patient*innen. Der positive Effekt der TNF- α -Antikörper war dabei statistisch signifikant (RR: 0,71; 95%-KI: 0,65-0,76). In der neuesten Metaanalyse von Stidham et. al. wurden nochmals fünf Studien zur Wirkung von TNF- α -Antikörpern zwischen 2002-2007 zusammengefasst. Es fand sich ein ähnliches Ergebnis mit dem Nachweis einer sicheren Effektivität eines TNF- α -Antikörpers in der remissionserhaltenden Therapie [316]. 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 nur in der Schweiz und den USA zur M. Crohn-Therapie zugelassen ist.

Ebenso wie die TNF- α -Antikörper zeigte sich auch Vedolizumab als Monotherapie mit einer Infusion von 300 mg Vedolizumab alle acht Wochen im Vergleich zu einer Placebo-Therapie in der Remissionserhaltung im Hinblick auf eine klinische Remission und eine steroidfreie Remission (RR: 2,00; 95%-KI: 1,11-3,61) deutlich überlegen [329]. Das Auftreten von Nebenwirkungen gegenüber Placebo war dabei nicht erhöht (RR: 1,21; 95 %-KI: 0,73-2,00). Daten zu Patient*innen mit Colitis ulcerosa zeigen, dass Vedolizumab s.c. (108 mg alle 2 Wochen) nach einer i.v. Induktionstherapie ähnlich effektiv und sicher ist wie die etablierte intravenöse Behandlung [433]. Wahrscheinlich können diese Ergebnisse auch auf Patient*innen mit M. Crohn übertragen werden (s. u.).

Ustekinumab ist ebenfalls für die remissionserhaltende Therapie des M. Crohn zugelassen. Dieses basiert auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie von Feagan et. al. [326]. Nach einem Jahr waren 51% der Patient*innen, die s.c. Ustekinumab erhielten in einer klinischen Remission verglichen mit 35,9% in der Placebo-Gruppe (RR: 1,42; 95%-KI: 1,10-1,84). Schwere unerwünschte Ereignisse waren in der Ustekinumab-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe nicht signifikant erhöht.

Vedolizumab und das Infliximab-Biosimilar CT-P13 erhielten 2020, neben den bisherigen iv.-Formulierungen, jeweils auch als s.c.-Formulierung die Marktzulassung. Die vorliegenden Studien zu s.c.-Infliximab [318, 434, 435] und s.c.-Vedolizumab [433, 436] sprechen für eine vergleichbare Wirksamkeit im Vergleich zu den jeweiligen i.v.-Präparationen. Zusätzlich ergeben sich für s.c.-Infliximab Hinweise auf eine geringere Bildung von neutralisierenden Antikörpern (ADA), was ggf. zu höheren Effektivitätsraten für s.c.-Infliximab gegenüber i.v.-Infliximab führen könnte. Hier sind noch größere Untersuchungen mit längerer Nachverfolgung zur sicheren Beurteilung notwendig. Anaphylaktoide Reaktionen wurden in den bisherigen Untersuchungen bei s.c.-Infliximab nicht beschrieben.

Die durch die Biologika bedingten Therapiekosten sind nicht unerheblich. Durch die Einführung von Biosimilars hat sich aber ein erhebliches Potential von Kosteneinsparungen für die Kostenträger herausgebildet, ohne die Therapieeffektivität zu beeinflussen. In den Biosimilar-Zulassungsstudien für den EMA (European Medicines Agency) Prozess [437] wurden diese zunächst in einem Bereich der sensitivsten Indikationen, somit häufig bei der rheumatoiden Arthritis oder bei der Psoriasis im Vergleich zu den Originalprodukten getestet [438, 439]. Die Biosimilars zeigten dabei keinen Unterschied in der Effektivität oder bei den Nebenwirkungen. Später erfolgten auch hierzu entsprechende Untersuchungen bei Patient*innen mit CED, die gleichfalls keine unterschiedliche Effektivität bei entsprechenden Nebenwirkungsprofilen zeigten [440]. Die NOR-SWITCH-Studie aus Norwegen zeigte als erste prospektive Studie bei verschiedenen Indikationen aus der Rheumatologie und bei Patient*innen mit CED, dass ein Austausch eines Biosimilars mit dem Infliximab-Originator in der Phase einer Remission ohne einen Wirkungsverlust möglich ist. Daraus wurde gefolgert, dass ein Switch von Infliximab-Originator zu dem Biosimilar auch aus nicht medizinischen Gründen erfolgen kann [441]. Eine Metaanalyse zum nicht medizinisch bedingten Switch auf ein Biosimilar wurde im Jahr 2018 von Numan publiziert [442].

In Studien ist ein mehrfacher Wechsel von einem Biosimilar auf ein anderes, nur in einzelnen Fallserien und kleineren Studien, die überwiegend in Abstract-Form vorliegen, untersucht worden [443]. Hier fanden sich keine eindeutigen Signale für einen negativen Effekt eines multiplen Switches auch unter verschiedenen Biosimilars. Dies ist aber noch nicht ausreichend abgesichert, weshalb man den häufigen Wechsel des Präparates zumindest zum jetzigen Zeitpunkt noch vermeiden sollte. Möglicherweise besteht beim mehrfachen Wechsel auch die Gefahr einer zunehmenden Immunisierung und damit die Möglichkeit eines sekundären Therapieversagens [444]. Daher ist auf Grund der aktuellen Datenlage zunächst nur der einmalige Switch als bevorzugte Therapieoption anzustreben. Auf alle Fälle sollen die Biosimilars aber nicht auf Apothekenebene ausgetauscht werden. Erschwert wird für die verordnenden Gastroenterolog*innen hierbei die Umsetzung der Vorgabe der wirtschaftlichen Versorgung dadurch, dass zwischen den Kostenträgern und den Arzneimittelherstellern Rabattverträge geschlossen werden, die den Verschreibern jeweils nicht bezüglich der genauen Bedingungen bekannt sind, sodass es dadurch dem*der Arzt*Ärztin unmöglich ist, die kostengünstigste Therapie auch auszuwählen.

Neben Prädiktoren für einen komplexen Verlauf ist auch die Frage untersucht worden, ob es prädiktive Faktoren bei Diagnosestellung gibt, die für einen milden M. Crohn-Verlauf sprechen [445]. 29% der M. Crohn-Patient*innen (47 von 162 Patient*innen) wiesen dabei einen milden Verlauf mit den folgenden prädiktiven Kriterien auf: Alter > 40 Jahre, geringere CRP-Erhöhung und leichtere endoskopisch nachweisbare Läsionen.

In der klinischen Praxis werden häufig auch Aminosalicylate zur remissionserhaltenden Therapie beim M. Crohn verwendet [446]. In einem Cochrane Systematic Review [447] konnte in der primären Gesamtbetrachtung der Mesalazin Studien (intention to treat-Prinzip) keine Effektivität für Mesalazin in der Remissionserhaltung nachgewiesen werden. Wenn nur die Teilnehmer*innen, die die Studien abgeschlossen hatten (per protocol (PP)-Analyse) berücksichtigt wurden, zeigte sich für sechs Studien mit einer Laufzeit von 12 Monaten ein signifikanter Effekt für Mesalazin (RR: 0,74; 95%-KI: 0,57-0,96).

Eine weitere Metaanalyse von Steinhart et. al. [448] fand bei einer etwas unterschiedlichen Auswahl der Arbeiten auch in der PP-Analyse einen signifikanten therapeutischen Vorteil für Mesalazin gegenüber Placebo (OR: 0,70; 95%-KI: 0,52-0,93). Die NNT (number needed to treat) in dieser Metaanalyse für Mesalazin betrug 16. In einer weiteren Metaanalyse von Ford [449] mit 11 unterschiedlichen Studien ergab sich keine signifikante Wirksamkeit von Mesalazin in der Remissionserhaltung (RR: 0,4; 95%-KI: 0,87-1,01). Wenn allerdings in dieser Metaanalyse wieder die PP-Analyse vorgenommen wurden, fand sich ein signifikanter Vorteil von Mesalazin gegenüber Placebo in der Remissionserhaltung (RR: 0,79; 95%-KI: 0,66-0,95). Eine neuere Cochrane-Analyse von Akobeng et. al. aus 2016 [450] zeigte bei 11 Placebo-kontrollierten Studien mit 1-4 g Mesalazin/Tag keinen signifikanten Unterschied bezüglich einer Remissionserhaltung.

Betrachtet man somit zusammenfassend die Bedeutung von Mesalazin in der Remissionserhaltung, sind die Ergebnisse nicht eindeutig. Metaanalysen ergeben nicht durchgehend eine Wirksamkeit, wohingegen einzelne Analysen (PP) jedoch einen Vorteil der Therapie zeigen [451]. Das Problem aller dieser Studien dürfte sein, dass hier die gesamte Bandbreite aller M. Crohn-Patient*innen in diese Studien zur Remissionserhaltung eingeschlossen wurden. Würde man dahingehend nur die leichteren M. Crohn-Verläufe betrachten, wie sie auch in der Ibsen-Studie [402] beschrieben wurden, könnte es möglicherweise sein, dass sich bei diesen Fällen dann doch eine Wirksamkeit von Mesalazin in der Remissionserhaltung zeigen lassen könnte. Prospektive Studien zur Mesalazin-Therapie nur bei M. Crohn-Patient*innen mit den Prädiktoren eines leichteren Verlaufes gibt es nicht. Es gibt aber hierzu erste Hinweise aus der Analyse solcher Patient*innen mit einem günstigeren Verlauf [445]. Eine dänische Gruppe um Pia Munkholm konnte auch für einige M. Crohn-Patient*innen unter einer Mesalazin-Therapie, insbesondere mit einem milden Verlauf, eine Mesalazin-Abhängigkeit nachweisen. Sie fand bei Patient*innen mit einem milderem M. Crohn-Phänotyp, dass 59% dieser Patient*innen einen therapeutischen Vorteil von einer Remissionserhaltung mit Mesalazin hatten, und dass 23 % im Verlauf als Mesalazin abhängig eingestuft werden konnten [452]. Hier sind weitere Studien zur Effektivität einer Mesalazin-Therapie in der Remissionserhaltung, insbesondere bei eher leichteren M. Crohn-Verläufen, erforderlich.

Zusammenfassend ist angesichts des Verhältnisses von Nutzen, Risiken und Kosten derzeit keine ausreichende Basis für eine remissionserhaltende Therapie bei allen Patient*innen zu sehen. 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 Patient*innenpräferenz festgelegt. Bei Patient*innen mit einem komplexen Verlauf des M. Crohn, sollte die Indikation für eine remissionserhaltende Therapie sorgfältig geprüft werden, insbesondere um eine fortschreitende Darmschädigung, mit bleibenden Strukturschäden durch eine anhaltende Entzündungsaktivität im Rahmen des M. Crohn, zu verhindern [453].

Empfehlung 3.7

Erleidet ein*e Patient*in ein Rezidiv der entzündlichen Aktivität soll eine Re-Evaluation der Krankheitssituation vorgenommen werden, um über die weitere Therapie zu entscheiden. Dabei soll auch eine chirurgische Option bedacht werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Empfehlung 3.8

Bei einem steroidabhängigen Verlauf sollte unter Berücksichtigung einer Nutzenrisikoabwägung eine remissionserhaltende Therapie mit Thiopurinen, MTX oder eine Therapie mit TNF- α -Antikörpern, Ustekinumab oder Vedolizumab durchgeführt werden*.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

**Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.*

Kommentar:

Bei jedem symptomatischen Rezidiv ohne oder unter remissionserhaltender Therapie sollte eine Re-Evaluation 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 medikamentösen Therapie, sondern auch an die Option einer chirurgischen Intervention zu denken. Chirurgische Optionen sind auf jeder Stufe der Therapieeskalation, auch wenn dies nicht explizit im Statement erwähnt wurde, zu diskutieren.

Die immunsuppressive Therapie (Thiopurine, Methotrexat) ist in der Behandlung des steroidabhängigen M. Crohn effektiv [371, 454, 455]. Auch ist eine Biologika-Therapie in dieser Situation ein wirksames Therapiekonzept [456, 457]. Die Selektion der Patient*innen mit steroidabhängigem Verlauf für eine primäre TNF- α -Antikörper-Therapie oder primären Therapie mit anderen Biologika (Vedolizumab oder Ustekinumab) hängt von klinischen Charakteristika und prognostischen Kriterien ab [458]. Wichtig ist, dass bei einem lokalisierten Ileumbefall auch eine operative Resektion eine primäre therapeutische Option ist (siehe akuter Schub, Empfehlung 2.9).

Bei Patient*innen, bei denen eine Remission mit Thiopurinen erzielt werden konnte, sollte 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 kann außer nach einer vorherigen Pankreatitis oder einer nachhaltigen Knochenmarkstoxizität 6-Mercaptopurin eingesetzt werden [459]. Ein stark erniedrigter 6-TGN (Thioguanin-Nucleotide)-Spiegel, insbesondere in Verbindung mit einem ebenfalls erniedrigten 6-

MMPR (Methyl-Mercaptopurine-Ribonucleotide)-Spiegel kann eine unzureichende Medikamenten-Einnahme (nicht-Adhärenz) anzeigen. Bei erniedrigten 6-TGN-Spiegel und erhöhtem 6-MMPR-Spiegeln kann eine verstärkte Metabolisierung zu 6-MMPR vorliegen [460], wobei durch eine begleitende niedrig-dosierte Allopurinol-Therapie dann das Metaboliten-Profil mit einem Anstieg von 6-TGN optimiert werden kann. In dieser Situation sind aber engmaschige Kontrollen und eine Betreuung in einem sehr erfahrenen Setting erforderlich, um assoziierte schwerwiegende Nebenwirkungen zu vermeiden [461-463]. Andererseits hat sich gezeigt, dass eine Therapie, die sich vor allem am 6-TGN-Spiegel orientiert, nicht effektiver ist als eine Wirkspiegel unabhängige Therapie [464]. Nach der Evaluation einer Nicht-Adhärenz z.B. mittels des 6-TGN-Spiegels und der eventuellen Optimierung der Dosierung, bzw. Metabolisierung der Azathioprin/6-Mercaptopurin-Therapie im Falle einer fehlenden Wirkung nach 12 Wochen oder eines sekundären Wirkungsverlustes sind TNF- α -Antikörper (A), Vedolizumab (B) oder Ustekinumab (B), sowie nachrangig auch Methotrexat (B), weitere Therapieoptionen.

Empfehlung 3.9

Bei Risikofaktoren wie beispielsweise jungem Erkrankungsalter, langstreckigem Dünndarmbefall oder perianalem M. Crohn kann unter Nutzen-/Risikoabwägung eine Kombinationstherapie von Infliximab und Thiopurinen gegenüber einer Infliximab-Monotherapie auch zur Remissionserhaltung eingesetzt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

Empfehlung 3.10 (modifiziert 2020)

Bei einer dualen Immunsuppression mit Azathioprin/6-Mercaptopurin und TNF- α -Antikörpern sollte nach Erreichen einer stabilen Remission wegen der erhöhten Nebenwirkungsrate eine Monotherapie entweder mit Thiopurinen oder mit TNF- α -Antikörpern angestrebt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Bei einer hohen Krankheitsaktivität kann eine Kombinationstherapie von Infliximab und Thiopurinen angewendet werden. Dies basiert ganz wesentlich auf den Ergebnissen der SONIC-Studie in der die Kombination von Infliximab und Azathioprin gegenüber der Monotherapie von Azathioprin und Infliximab untersucht wurde [465]. Zusätzlich gibt es einen Cochrane Review [466] basierend auf zwei RCTs [467, 468], die untersucht haben, ob es zu einer erhöhten Relapse-Rate der Monotherapie mit Infliximab im Gegensatz zu der Kombinationstherapie kommt. Hier fand sich allerdings kein Unterschied, weshalb bei der wahrscheinlich erhöhten Nebenwirkungsrate der Kombinationstherapie empfohlen wird, nach Erreichen einer stabilen Remissionsphase, zum Beispiel nach 6 Monaten die Therapie mit einer alleinigen Monotherapie von Infliximab fortzuführen. Der zusätzliche Nutzen von Azathioprin bei einer Therapie mit Adalimumab ist uneinheitlich, in einer Metaanalyse von Chalhoub et. al. [469] war keine

eindeutige Verbesserung der Remissionsraten durch die Kombinationstherapie mit Azathioprin zu finden.

Bei Patient*innen, die auf eine immunsuppressive Therapie nicht ansprechen, sollte eine Kombinationsbehandlung unter Hinzunahme von TNF- α -Antikörpern durchgeführt werden. Nach einer Behandlungsdauer von etwa 6 Monaten könnte die Azathioprin-Medikation dann unter engmaschiger klinischer Kontrolle beendet werden [468, 470]. Auch das sehr geringe Risiko eines hepatosplenischen T-Zell-Lymphoms bei jungen Männern mit einem M. Crohn unter einer Therapie mit Thiopurinen und TNF- α -Antikörpern muss bei der Entscheidungsfindung entsprechend berücksichtigt werden [471]. Die Frage, welche der beiden Substanzgruppen (TNF- α -Antikörper oder Immunsuppressiva) nach Erreichen einer Remission bei einer Kombinationsbehandlung aus Immunsuppressivum und TNF- α -Antikörper weiter fortgeführt werden soll, ist nicht abschließend geklärt. Wenn die Immunsuppressiva jedoch im Vorfeld bereits ineffektiv waren und TNF- α -Antikörper zusätzlich eingesetzt wurden, sollte nach dem Erreichen einer Remission bevorzugt die Immunsuppression abgesetzt werden, um die Therapie mit einem TNF- α -Antikörper als Monotherapie fortzuführen.

Empfehlung 3.11

Die entsprechend fortgebildete CED-Fachassistenz sollte einen wichtigen Platz im multidisziplinären CED-Team einnehmen.

Expertenkonsens, Empfehlung, mehrheitliche Zustimmung

Kommentar:

Die CED-Fachassistenz hat eine wichtige, insbesondere koordinierende Rolle im Betreuungsnetz für CED-Patient*innen. In verschiedenen Ländern Europas, insbesondere in Großbritannien, gibt es eine schon jetzt definierte Rolle für *IBD-Nurses*, die dort auch nach einer Bachelor-Ausbildung eigenverantwortlich eine Rolle in der Betreuung der CED-Patient*innen wahrnehmen [270]. Auch in Deutschland wurde ihre Bedeutung in der Betreuung von CED-Patient*innen erkannt. Vor diesem Hintergrund werden schon seit vielen Jahren vom Kompetenznetz Darmerkrankungen Kurse zur Fortbildung zur CED-Fachassistenz angeboten. In Deutschland gibt es eine zusätzliche spezielle Weiterbildungsqualifikation durch eine Initiative des Kompetenznetzes Darmerkrankungen, der Ärztekammer Westfalen Lippe und der Fachgesellschaft für Assistenzpersonal Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen (FA-CED) mit der Definition eines Curriculums zur Fortbildung zur „Versorgungsassistenz CED“, das einen Umfang von 120 Unterrichtsstunden hat. Dieses Curriculum wurde als das Curriculum der Bundesärztekammer für die „Versorgungsassistenz CED“ bundesweit anerkannt.

Es gibt gute Untersuchungen dazu, dass die fortgebildeten CED-Fachassistent*innen wesentlich dazu beiträgt, dass sich die Lebensqualität der Patient*innen bessert und das Monitoring von möglichen auftretenden Nebenwirkungen unter der Medikation optimiert wird [472, 473]. Zur Effektivität der *IBD-Nurse*, insbesondere im Hinblick auf die Verbesserung der Kontakte und der Bereitstellung eines schnelleren Arztzugangs gibt es eine Cochrane-Analyse, die diese positiven Effekte zeigt [474]. Weitere

Arbeiten unterstützen diesen schnelleren Zugang zum CED-Zentrum durch die Fachassistenz, insbesondere in Phasen einer erhöhten Krankheitsaktivität mit einer besseren Koordinierung des Terminservice und der ärztlichen Ansprechbarkeit [475, 476]. Die fortgebildete CED-Fachassistenz unterstützt zusätzlich die Patient*innen in Belangen der Therapiebegleitung, in der psychosozialen Betreuung und verbessert so deren Befinden [474, 477, 478]. Dies wurde auch von einem Experten-Konsensus im Jahr 2015 von Louis et al. zusammengefasst [271]. Auch die verbesserte Akzeptanz von Patient*innen einer solchen zusätzlichen CED-Fachassistenz im Betreuungsnetz konnte in verschiedenen Arbeiten nachgewiesen werden [479, 480], wobei allerdings auch bei allen Untersuchungen zwar zunächst der etwas erhöhte Aufwand für die Fortbildung und Qualifizierung der CED-Fachassistenz betont wurde, aber insgesamt doch kostensparende Effekte im Verlauf nachgewiesen werden konnten [476, 481].

Empfehlung 3.12

Die medizinische Rehabilitationsmaßnahme sollte im Behandlungskonzept mit bedacht werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Zusätzlich sollte vor allem bei Patient*innen mit Problemen am Arbeitsplatz und psychosozialen Beeinträchtigungen eine medizinische, stationäre Rehabilitationsmaßnahme in das Betreuungskonzept mit aufgenommen werden. Es gibt hierzu eine aktuelle randomisierte Studie von Raspe et al. [482], die, insbesondere in dieser Situation positive Effekte durch die stationäre Rehabilitation zeigte, weshalb diese Maßnahme eine wichtige Stellung im Behandlungskonzept haben sollte.

Empfehlung 3.13

Eine generelle Empfehlung zur Dauer einer remissionserhaltenden Therapie mit Immunsuppressiva oder Biologika kann aufgrund fehlender Evidenz nicht gegeben werden.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

Empfehlung 3.14

Bei einer länger bestehenden, stabilen klinischen Remissionsphase unter einer Thiopurin- oder Biologika-Therapie ohne begleitende Steroidmedikation und ohne nachweisbare Entzündungszeichen kann eine Beendigung der immunsuppressiven Therapie erwogen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

Kommentar:

Es gibt Daten aus Studien, welche zeigen, dass ein positiver Effekt der immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin zumindest bis zu 4 Jahre nachweisbar ist [154, 424]. Die nach mehr als 4 Jahren fehlende statistische Signifikanz ist möglicherweise durch die danach zu geringe Patient*innenzahl in den beobachteten Gruppen zu erklären. Weiterhin wird auch die Nicht-Adhärenz in der Remissionserhaltung nach diesem Zeitraum sehr groß. Es gibt aber auch Untersuchungen mit einem positiven Effekt bei einer länger andauernden Azathioprin-Therapie [483]. Diese Daten sprechen insgesamt eher für eine langfristige Fortführung der immunsuppressiven Therapie. Demgegenüber sind mögliche Nebenwirkungen der immunsuppressiven Langzeittherapie mit Thiopurinen zu diskutieren, da sich Daten finden, die ein erhöhtes Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome im Langzeitverlauf zeigen [471, 484]. Die Vor- und Nachteile einer solchen längerfristigen immunsuppressiven Therapie mit Thiopurinen müssen im Einzelfall diskutiert und abgewogen werden. Die neue ECCO-Leitlinie zum M. Crohn von 2020 schlägt unter Abwägung des größer erscheinenden Risikos eines Rückfalls beim Absetzen einer längerfristigen Thiopurin-Therapie gegenüber möglichen Nebenwirkungen vor, unter entsprechenden Kontrollen diese Thiopurin-Therapie bei gegebener Indikation längerfristig fortzuführen [291]. Langzeituntersuchungen bei M. Crohn-Patient*innen unter einer Therapie mit MTX zeigten kein erhöhtes Risiko einer schweren Hepatotoxizität, wie dies früher bei anderen Erkrankungen diskutiert worden war [485].

Ergänzend gibt es eine Arbeit von Roblin et al. aus 2017, die zeigen konnte, dass bei Patient*innen mit CED in einer Remissionsphase unter einer Kombinationstherapie aus Infliximab und Azathioprin, die Remission durch eine Halbierung der Azathioprin-Dosis von 2–2,5 mg/kg KG auf 1-1,25 mg/kg KG nicht beeinträchtigt wurde. Nur beim kompletten Absetzen der begleitenden Azathioprin-Therapie war ein vermehrtes Rückfallrisiko zu finden [467]. Auf dieser Grundlage könnte man diskutieren, bei einer langfristigen notwendigen Kombinationstherapie mit Azathioprin und Infliximab die Azathioprin-Dosis eher mit einer niedrigeren Dosierung fortzuführen, um somit auch möglicherweise die potentiellen Nebenwirkungen zu reduzieren, was jedoch nicht gezeigt wurde. Allerdings war die Patient*innenzahl in der Studie niedrig.

Auch ist die Frage, ob die TNF- α -Antikörper-Therapie ohne ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv nach einer gewissen Zeit beendet werden kann, letztlich nicht geklärt. Eine prospektive Studie bei 115 M. Crohn-Patient*innen (STORI-Studie) unter einer Therapie mit Infliximab und Thiopurinen in der steroidfreien Remission zeigte nach dem Aussetzen der Infliximab-Therapie bei 44% der Patient*innen ein Rezidiv. Es konnte dabei allerdings gezeigt werden, dass der*die Patient*innen mit einem günstigen Risikoprofil ein deutlich niedrigeres Relapse-Risiko hatten [486]. In einer systematischen Untersuchung und Metaanalyse [155] wurden in 23 verschiedenen Beobachtungsstudien die Relapse-Raten bei insgesamt 920 M. Crohn-Patient*innen betrachtet. Es fand sich insgesamt eine Relapse-Rate von 44% (95%-KI: 36-51 %; follow-up 6-125 Monate). Weitere kontrollierte Studien zu diesem Thema fehlen hingegen. Deshalb kann keine allgemein gültige Aussage gemacht werden. Diese klinische Entscheidung sollte aufgrund des Krankheitsverlaufes, des Patient*innenprofils sowie der Patient*innenwünsche getroffen werden. Eine Beendigung einer Biologika-Therapie ist wahrscheinlich nur in einer steroidfreien Remission ohne nachweisbare Entzündungszeichen, wie Calprotectin und CRP bei einer endoskopisch nachgewiesenen Mukosaheilung längerfristig erfolgreich.

Zusammenfassend kann eine generelle Empfehlung für die notwendige Dauer einer remissionserhaltenden Therapie mit Thiopurinen, MTX oder TNF- α -Antikörpern nicht gegeben werden. Bei der grundsätzlich lebenslang bestehenden Erkrankung sollte die Therapie aber längerfristiger fortgeführt werden. Immer ist allerdings der individuelle Krankheitsverlauf zu berücksichtigen und der Therapieeffekt gegenüber dem Risiko von Langzeitnebenwirkungen abzuwägen. Es ist anzunehmen, dass diese Aussage auch für andere biologische Therapien (Ustekinumab, Vedolizumab) gilt, wenn hier auch die aktuelle Datenlage dazu deutlich spärlicher ist.

Empfehlung 3.15

Wegen des erhöhten Risikos für den Nicht-Melanom-Hautkrebs (NMSC) unter der Therapie mit Thiopurinen und des nicht auszuschließenden Risikos für maligne Melanome unter einer TNF- α -Antikörper-Therapie sollte ein regelmäßiges Hautkrebscreening beim Einsatz dieser Medikamente erfolgen.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Das erhöhte Risiko für die Erkrankung an einem Nicht-Melanom-Hautkrebs (NMSC) unter der Therapie mit Thiopurinen ist seit vielen Jahren auch bei Patient*innen mit CED bekannt [487, 488]. Diese zeigt auch, dass das Risiko für maligne Melanome unter einer TNF- α -Antikörper-Therapie, zumindest in dieser Studie leichtgradig erhöht zu sein scheint [489]. Aus diesem Grunde sollte neben einem entsprechenden Sonnenschutz bei diesen Patient*innen ein regelmäßiges Hautkrebscreening durchgeführt werden.

Empfehlung 3.16

Postoperativ sollte unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufes und des Risikoprofiles

- beim Fehlen von Risikofaktoren keine remissionserhaltende Therapie erfolgen und eine endoskopische Kontrolle nach sechs Monaten durchgeführt werden. Alternativ kann auch eine postoperative Remissionserhaltung mit Mesalazin bei allerdings heterogener Evidenz eingeleitet werden.
- bei Vorliegen von Risikofaktoren für ein postoperatives Rezidiv eine Therapie direkt postoperativ mit Thiopurinen oder TNF- α -Antikörpern erfolgen und eine endoskopische Kontrolle nach sechs Monaten durchgeführt werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, Konsens

Empfehlung 3.17

Bei einem Versagen der postoperativen Rezidivprophylaxe sollten die Therapieprinzipien der akuten Schubtherapie angewendet werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Es besteht keine Evidenz für die generelle Anwendung einer postoperativen medikamentösen Remissionserhaltung; diese Problematik wurde auch in der Leitliniengruppe kontrovers diskutiert [490-492]. Insgesamt ist es wichtig, das individuelle Risikoprofil und den Krankheitsverlauf zu berücksichtigen. Auch ein Abwarten ohne eine unmittelbare postoperative Remissionserhaltung mit einer endoskopischen Evaluation sechs Monate nach der Operation kann eine sinnvolle Option sein. Für die Einleitung einer medikamentösen postoperativen Remissionserhaltung sprechen eine hohe präoperative Krankheitsaktivität, Tabak-Abusus, ein penetrierender Verlauf, endoskopische Veränderungen in der Anastomose, ein junges Alter und ein ausgedehnter Befall [160, 493]. Aktuelle Studien zeigen, dass das männliche Geschlecht, weiteres aktives Rauchen und frühere intestinale Resektionen die wichtigsten Risikofaktoren für ein postoperatives Wiederauftreten der Crohn-Aktivität sind [494]. Gerade weiteres Zigarettenrauchen und ein vorheriger penetrierender Verlauf der Erkrankung sprechen für ein erhöhtes postoperatives Rezidivrisiko [495, 496].

Zur Einschätzung der Sinnhaftigkeit einer endoskopischen Kontrolle sechs Monate postoperativ erbrachte die POCER-Studie wichtige Ergebnisse [265]. Hier wurde das Vorgehen einer aktiven Kontrolle mit einer Koloskopie sechs Monate nach der Operation mit einer nicht standardisierten Kontrolle als Standard-Care verglichen. Mit einer Koloskopie nach sechs Monaten und der entsprechenden Therapieanpassung konnte gegenüber der Standard-Care Gruppe nach 18 Monaten eine endoskopische Rückfallrate von 49% in der aktiv kontrollierten Gruppe und von 67% in der Standard-Care-Gruppe ($p=0,03$) nachgewiesen werden. Beruhend auf diesen Daten sollte bei allen Patient*innen postoperativ nach 6 (-12) Monaten eine endoskopische Kontrolle erfolgen, um gegebenenfalls das therapeutische Management anzupassen.

Aminosalicylate wurden in der postoperativen Situation mit einer Dosis von 3-4 g/die über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren als signifikant besser wirksam als Placebo beschrieben [497, 498]. Hierzu gab es in der Folgezeit Reviews und Metaanalysen, die für Mesalazin gegenüber Placebo im Hinblick auf das klinische Rezidiv überwiegend eine Wirksamkeit zeigten, wenn auch die das Ausmaß der Risikoreduktion je nach Auswahl der Arbeiten unterschiedlich war (Ford 2011: 0,70-0,92; Yang 2014: 0,43-0,82; Singh 2015: 0,62-0,91) [499-501] und so die klinische Relevanz in Frage stellen könnte. In einer neuen Metaanalyse von Burr aus dem Jahr 2019 [502] konnte allerdings bei einem etwas anderen Einschluss von 10 RCTs mit 751 Patient*innen kein signifikanter Effekt von Mesalazin gegenüber Placebo gezeigt werden (0,48-1,41). Eine weitere Metaanalyse von Feng zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied [503]. Die neueste Cochrane-Analyse von 2019 zu diesem Thema [504] zeigte mit 14 eingeschlossenen RCTs wieder etwas andere Ergebnisse. Im Hinblick auf das klinische Rezidiv bis 12 Monaten fand sich keine, bei der Betrachtung des Zeitraumes von 12-72 Monaten aber eine geringe Signifikanz. Insgesamt sind die Ergebnisse der vorliegenden Metaanalysen heterogen. Bei

Einschluss der Arbeiten auch mit längerem Verlauf scheint aber ein gewisses Signal für eine bestehende, aber geringe Wirksamkeit für Mesalazin gegenüber Placebo in der Verhinderung eines klinischen postoperativen Rezidivs zu bestehen.

Bei Vorliegen der o.g. Risikofaktoren erscheint die remissionserhaltende postoperative Therapie mit Thiopurinen deutlich wirksamer als Mesalazin zu sein [505, 506]. Die optimale Dosis und die Therapiedauer sind unklar, man wird sich hierzu an den Daten zur medikamentös-induzierten Remissionserhaltung orientieren können. Alternativ ist aber in dieser Situation auch die Gabe von TNF- α -Antikörpern zu erwägen.

Auch zu der Frage einer postoperativen Remissionserhaltung bei Patient*innen mit einem besonderen Risikoprofil liefert die oben beschriebene POCER-Studie weiterführende Ergebnisse [507]. In der POCER-Studie wurden Patient*innen mit einem höheren Risiko für ein Rezidiv (Raucher, fistulierende Erkrankungen und zumindest zweite Operation) postoperativ entweder mit Azathioprin oder bei einer Azathioprin-Intoleranz mit Adalimumab behandelt. Eine erneute endoskopische Aktivität fand sich dabei im Verlauf bei 45% der Patient*innen die mit Thiopurinen behandelt wurden und bei 21% der Patient*innen die mit Adalimumab behandelt wurden (ITT; $p = 0,028$). Eine komplette mukosale endoskopische Heilung wurde in 23% der Azathioprin-Patient*innen und in 54% der Adalimumab-Patient*innen erreicht. Aufgrund dieser Daten kann man annehmen, dass in einer Hochrisikogruppe für ein postoperatives Erkrankungsrezidiv Adalimumab wirkungsvoller als Thiopurine ist. Hierzu gibt es auch zwei systemische Reviews und Metaanalysen [502, 508]. Aufgrund dieser beiden Metaanalysen erscheint neben dem Nikotinverzicht die TNF- α -Antikörper-Therapie die zurzeit wirkungsvollste Maßnahme zur Verhinderung eines endoskopischen postoperativen Rezidivs zu sein, insbesondere bei Patient*innen mit einer besonderen Risikokonstellation. Bei Patient*innen mit einem Versagen der vorherigen Erhaltungstherapie mit Thiopurinen sollte daher eine postoperative Remissionserhaltung, unter Beachtung der Krankheitsgeschichte primär mit TNF- α -Antikörpern oder gegebenenfalls auch einem anderen Biologikum erfolgen [163].

M. Crohn – Leitlinie AG 04 Fisteln

Fisteln

Die Entwicklung von Fisteln im Krankheitsverlauf stellt für Patient*innen und Therapeut*innen aufgrund der Einschränkung der Lebensqualität und den begrenzten therapeutischen Möglichkeiten eine besondere Herausforderung dar. Die kumulative Häufigkeit von Fisteln bei M. Crohn liegt nach 20 Jahren bei ca. 25%, bei einem primären Befall des Kolorektums ist die Prävalenz deutlich höher. Somit sind perianale, enterokutane, enterovaginale, enterovesikale oder enteroenterale Fisteln häufige und typische Manifestationen und Komplikationen des M. Crohn.

Empfehlung 4.1 (modifiziert 2020)

Die Fisteltherapie sollte in interdisziplinärer Abstimmung erfolgen, wobei häufig ein kombinierter Ansatz (medikamentös und chirurgisch) indiziert ist.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Empfehlung 4.2

Ano-, rektogenitale und -urethrale Fisteln sind komplex und sollten interdisziplinär an einem spezialisierten Zentrum behandelt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Die Erfolgsrate bei der Behandlung komplexer Fisteln sinkt nach einer erfolglosen initialen chirurgischen Behandlung. Daher ist die primäre Behandlung dieser Fisteln in einem Zentrum sinnvoll [509-511].

Empfehlung 4.3

Der TNF- α -Antikörper Infliximab sollte als primäre Therapie bei komplexen perianalen Fisteln nach Abszessausschluss oder -drainage eingesetzt werden

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Nachrangig kann der TNF- α -Antikörper Adalimumab verwendet werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Antibiotika können zur kurzfristigen Besserung der akuten klinischen Beschwerdesymptomatik eingesetzt werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Kommentar:

Infliximab konnte in randomisierten klinischen Studien eine Effektivität hinsichtlich Fistelverschluss und Erhaltung des Ansprechens über 1 Jahr nachweisen. Im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten konnte eine Ansprechrate (Abwesenheit von drainierenden Fisteln an zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Abstand von mindestens 4 Wochen) von 46% vs. 12,9% festgestellt werden (RR: 3,57; 95% CI: 1,38-9,25) [512]. In der Gruppe der mit Infliximab behandelten Ansprecher zu Woche 14, zeigte sich eine Erhaltung des Ansprechens zu Woche 52 bei 34,4% der Infliximab gegenüber 19,2% der mit Placebo (p=0,009) behandelten Patienten (RR: 1,79; 95% CI: 1,180-2,92) [513]. Es gibt Hinweise aus retrospektiv erhobenen Daten, dass zur Abheilung der Fisteln höhere Infliximab Talspiegel (> 10 ug/ml) benötigt werden [514].

Die Effektivität des TNF- α -Antikörpers Adalimumab in Bezug auf Fistelverschluss oder -abheilung wurde nicht als primärer Endpunkt in einer prospektiven, randomisierten klinischen Studie untersucht, aber stattdessen zumindest als sekundärer Endpunkt in der CHARM-Zulassungsstudie evaluiert. In dieser konnte bei Patient*innen mit enterokutanen und/oder perianalen Fisteln ein Verschluss der Fisteln zu Woche 56 in 33% der mit Adalimumab gegenüber 13% der mit Placebo (p=0,016) behandelten Patient*innen beobachtet werden (RR: 2,57; 95%-KI: 1,13-5,84) [457]. Bei der fortgeführten Behandlung aller Patient*innen mit Ansprechen auf Adalimumab konnte bei 90% dieser auch nach einem Jahr noch ein anhaltendes Ansprechen beobachtet werden [515]. Nach Versagen der als erstrangig einzustufenden Therapie mit Infliximab, konnte Adalimumab in einer open-label Studie bei 39% der Patienten eine komplette Abheilung der vornehmlich perianalen Fisteln erreichen [516]. Daher kann Adalimumab nach vorheriger erfolgloser Infliximab Behandlung (primäres oder sekundäres Therapieversagen) als nachrangige Therapieoption zur Behandlung von perianalen Fisteln eingestuft werden [516]. Es gibt aktuell keine aussagekräftigen Daten, die zeigen, dass eine Kombinationstherapie mit Immunsuppressiva (Thiopurine, Methotrexat) und TNF- α -Antikörper einer Monotherapie mit TNF- α -Antikörper bei der Fistelheilung überlegen ist.

Zur Reduktion der Fistelsekretion und Besserung der klinischen Beschwerdesymptomatik werden in der klinischen Praxis häufig Antibiotika zur Primärtherapie von perianalen Fisteln eingesetzt. In der einzigen randomisierten, Placebo-kontrolliert durchgeführten klinischen Studie zeigte sich aber keine ausreichende Evidenz für deren Einsatz [517]. Darüber hinaus gibt es nur unkontrollierte Studien, die einen möglichen Einfluss von Antibiotika in der Behandlung komplexer, perianaler Fisteln untersucht haben. Die Kombinationstherapie von Ciprofloxacin und einem TNF- α -Antikörper führte kurzfristig zu einer höheren Ansprechrate als die alleinige TNF- α -Antikörper-Behandlung, wies langfristig aber keine höhere Abheilungsrate auf [518, 519]. Berücksichtigt werden müssen auch negative Auswirkungen einer wiederholten antibiotischen Therapie auf das Mikrobiom sowie die mit der Gabe eines Antibiotikums verbundenen unerwünschten Ereignisse.

Hinsichtlich des Einsatzes von Thiopurinen zur Behandlung komplexer, perianaler Fisteln gibt es keine ausreichende Evidenz. Eine Metaanalyse von drei Placebo-kontrollierten, randomisierten Studien wies auf einen möglichen therapeutischen Effekt von Azathioprin hin (RR: 2,00, 95%-KI: 0,67–5,93). Allerdings wurden in diese Analyse nur die unzureichende Anzahl an 18 Patient*innen eingeschlossen, das Konfidenzintervall war groß und der Effekt nicht signifikant. [369].

Bezüglich Vedolizumab gibt es aktuell noch keine ausreichenden Daten, welche den Einsatz zur Behandlung von perianalen Fisteln begründen. Ein Fistelverschluss zu Woche 14 zeigt sich in der post-hoc Analyse der GEMINI 2 Studie (n=45 Patient*innen) bei 34% der Vedolizumab und 1% der Placebo behandelten Patient*innen. Es zeigte sich auch in der Erhaltungstherapie mit Vedolizumab eine höhere Wahrscheinlichkeit des Fistelverschlusses zu Woche 52 im Vergleich zu Placebo-behandelten Patient*innen (HR: 2,22; 95%-KI, 0,45–11,02) [520]. In einer multizentrischen, retrospektiven Kohortenstudie zeigte sich bei 22,5% (23/102) der mit Vedolizumab behandelten Patient*innen ein Behandlungserfolg [521].

Für Ustekinumab gibt es aktuell ebenfalls keine ausreichende Evidenz für den Einsatz zur Behandlung komplexer, perianaler Fisteln. Eine in Abstract-Form publizierte post-hoc Analyse von 238 Patient*innen mit perianalen Fisteln wies einen numerischen Effekt von Ustekinumab in der Abheilung von Fisteln im Vergleich zu Placebo zu Woche 8 auf, welcher allerdings nicht signifikant war [522]. In einer multizentrischen, retrospektiven Kohortenstudie zeigte sich immerhin bei 38,5% (57/148) der Ustekinumab behandelten Patient*innen ein Behandlungserfolg [523]. Auch zur Abschätzung einer möglichen Effektivität von Ustekinumab werden randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien benötigt.

Empfehlung 4.4

Bei Fisteln mit Kurzdarmsyndrom, enterovesikalen Fisteln, enterokutanen Fisteln mit hoher Fördermenge und im Retroperitoneum blind endenden Fisteln sollte eine OP durchgeführt werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Die Evidenzlage für die Behandlung enterischer Fisteln ist unverändert schlecht. Bei entero-vesikalen Fisteln wird aufgrund des Risikos einer Urosepsis in der Regel eine absolute Operationsindikation postuliert [524]. Eine alternative konservative Therapie mit Immunsuppressiva oder Biologika könnten zu einer Aggravierung der infektiologischen Problematik und damit auch potentiell zu einer erhöhten Mortalität führen. Daten hierzu liegen aber nicht vor. Entsprechend werden in den meisten publizierten Serien 80% und mehr der Patient*innen primär operiert; die Erfolgsraten sind exzellent [525]. Dem gegenüber stehen einige Serien und auch eine Übersichtsarbeit mit begrenzter Patientenzahl, in denen bei einem relevanten Anteil an Patient*innen (bis zu 2/3) ein therapeutischer Erfolg mit einer immunsuppressiven bzw. Biologika-Therapie erreicht werden konnte [509, 525, 526]. Allerdings handelt

es sich hier um kleine Serien mit selektionierten Patient*innen und vor allem einer relativ kurzen Nachbeobachtungszeit von weniger als fünf Jahren. Letztendlich könnte bei selektionierten Patient*innen mit entero-vesikalen Fisteln eine Indikation für ein konservatives, medikamentöses Vorgehen bestehen, allerdings bleibt die Langzeiterfolgsrate unklar.

In Bezug auf entero-kutane Fisteln ist die Evidenzlage noch limitierter. Unbestritten ist, dass Patient*innen mit hoher Fördermenge operiert werden sollten, allerdings ist der Operationszeitpunkt für die Erfolgs- und Morbiditätsrate entscheidend. Möglicherweise kann eine Therapie mit TNF- α -Antikörpern in bis zu einem Drittel der Patient*innen zu einem Fistelverschluss führen oder zumindest das Resektionsausmaß verringern [527]. Die Entscheidung darüber sollte bei diesen oft schwer kranken Patienten*innen im interdisziplinären Konsens getroffen werden und diese adäquat vorbereitet werden (Verbesserung des Allgemein- und Ernährungszustandes). Bei den im Retroperitoneum blind endenden Fisteln handelt es sich um eine erfahrungsbasierte OP-Indikation. Sie begründet sich auf der Sorge, dass unter immunsuppressiver Therapie ein erhöhtes Risiko einer Sepsis, v.a. unter Ausbildung eines retroperitonealen Abszesses besteht.

Das operative Vorgehen bei entero-enteralen Fisteln ist in der Regel immer gleich. Das primär befallene Darmsegment, von dem die Fistel ausgeht, muss reseziert werden und die Fistelmündung, der sog. Fisteleinschuss, in nicht befallene Darmabschnitte bzw. Nachbarorgane wie Blase oder Uterus exzidiert und ggf. übernäht werden [528]. Bei Risikopatient*innen (schlechter Allgemein- und Ernährungszustand, Patient*innen mit Steroidbehandlung bzw. immunsuppressiver Therapie) sollte die Schwelle zur Anlage eines Stomas, entweder als protektives oder als Anastomosostoma, niedrig sein. Kurzstreckige inter-enterische Fisteln, z. B. zwischen dem terminalen Ileum und dem Colon ascendens, stellen keine absolute OP-Indikation dar. Diese inter-enterischen Fisteln können aber im Rahmen eines operativen Eingriffs aufgrund einer anderweitigen Indikation mitbehandelt werden.

Empfehlung 4.5 (geprüft 2020)

Asymptomatische perianale Fisteln sollten nur im Ausnahmefall chirurgisch therapiert werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Empfehlung 4.6 (modifiziert 2020)

Die sezernierende Fistel sollte mit einer Fadendrainage behandelt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Empfehlung 4.7 (modifiziert 2020)

Nach Abszessausschluss bzw. Drainage soll die Indikation zur Einleitung einer medikamentösen Therapie überprüft werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Der perianal fistulierende M. Crohn ist meist Ausdruck eines komplizierten Krankheitsverlaufes, der die Lebensqualität der Patient*innen erheblich beeinflusst. 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. Die Untersuchung in Narkose bleibt ein wesentlicher Baustein in der Diagnostik. Eine einheitliche Klassifikation von Crohn-Fisteln besteht nicht, allerdings hat sich die Unterscheidung zwischen einfachen und komplexen Fisteln nach der AGA-Klassifikation in der klinischen Praxis bewährt [529]. Weiterhin gilt, dass asymptomatische einfache Fisteln in der Regel nicht behandelt werden müssen. Symptomatische Fisteln sollten primär durch Einlage einer Fadendrainage (Seton) nach Kürettage versorgt werden.

Empfehlung 4.8 (geprüft 2020)

Vor einer konservativen Therapie sollen perianale Abszesse ausgeschlossen oder drainiert werden.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Kommentar:

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, wenn vorhanden, drainiert werden. Trotz der schwachen Evidenzlage ist dieses Vorgehen Zeichen sorgfältiger klinischer Praxis [530-535].

Empfehlung 4.9 (geprüft 2020)

Bei fehlendem Ansprechen auf die medikamentöse Therapie bzw. stark eingeschränkter Lebensqualität sollte ein Deviationsstoma angelegt werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Empfehlung 4.10 (geprüft 2020)

Bei danach persistierendem Therapieversagen kann eine Prokterektomie erfolgen.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Kommentar:

Trotz geringer Evidenz besteht in der Leitliniengruppe ein Konsens, dass Patient*innen mit einer komplexen perianalen Fistel oder einem Fistelsystem, welches medikamentös therapierefraktär ist, von einer sogenannten „Trockenlegung“ durch ein Stoma profitieren können [536-538]. Nach einer aktuellen Metaanalyse erfahren ca. 2/3 der Patient*innen eine klinische Besserung [539]. Bei Befall des Kolons wird ein Ileostoma favorisiert, ansonsten ist ein Colostoma, in der Regel ein Sigmoidostoma sinnvoll. Zur Vermeidung eines Stuhlüberlaufs erscheint die Anlage als langer Hartmannstumpf (abführender Schenkel wird verschlossen, aber an der Bauchwand fixiert, um eine spätere Kontinuitätsverlagerung über die Stomaöffnung zu ermöglichen) vorteilhaft. Ein relevanter Teil dieser Patient*innen (ca. 50%) wird sich im weiteren Verlauf einer Proktektomie als definitive Therapie unterziehen müssen, wobei v. a. Kolonbefall und Analstrikturen als Risikofaktoren für diese definitive chirurgische Sanierung gelten [540, 541]. Das Restrektum mit der gesamten Schleimhaut sollte dann entfernt werden. Eine partiell sphinktererhaltende Proktektomie hat sich bewährt, wenn es trotz temporärer Diversion nicht zu einer Remission im Restrektum kommt [542]. Insbesondere wenn bei einer Crohn-Colitis oder -Proktitis Dysplasien oder ein Karzinom nachgewiesen wurden, ist die Proktektomie indiziert. Diese Operation muss nach den Prinzipien der onkologischen Chirurgie durchgeführt werden (zylindrische Extirpation, ggf. mit Muskellappen) und ist ggf. mit neoadjuvanter Therapie zu kombinieren [543].

Empfehlung 4.11

Ein operativer Fistelverschluss im Rektum sollte nur erfolgen, wenn eine endoskopische Remission besteht (keine Proktitis).

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Ogleich wenige Studien vorliegen, die dieses explizit untersucht haben, zeigt die klinische Erfahrung, dass bei dem Vorliegen einer aktiven Proktitis ein operativer Fistelverschluss im Rektum mit einer sehr niedrigen operativen Erfolgsrate assoziiert ist [544].

Empfehlung 4.12

Sofern eine endoskopische Remission im Rektum vorliegt, kann eine Fadendrainage aus einer inaktiven Fistel entfernt werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Kommentar:

Bei ungefähr einem Drittel der Patient*innen mit Fisteln kommt es nach Entfernung einer Fadendrainage zu einem Verschluss, sofern keine aktive Proktitis mehr vorliegt. Die Ergebnisse in der Literatur weisen hier allerdings eine erhebliche Bandbreite auf (10-100% Erfolgsrate) [544, 545]. Bei einem relevanten Anteil der Patient*innen tritt allerdings nach Entfernung der Fadendrainage ein Abszess auf, was wiederum ein Argument für die langfristige Fadendrainage ist. Die spontane Verschlussrate nach

Fadenentfernung scheint tendenziell höher unter TNF- α -Antikörper-Therapie zu sein, wobei hier zumindest die Induktionsphase abgewartet werden sollte, bevor die Fadenentfernung vorgenommen wird [546]. Letztendlich müssen die Vorteile und Nachteile einer Fadenentfernung individuell abgewogen und mit dem/der Patient*in besprochen werden. „Schneidende“ Fäden sind auf Grund des Inkontinenzrisikos obsolet.

Empfehlung 4.13

Der plastische Fistelverschluss und das LIFT-Verfahren können zum Fistelverschluss eingesetzt werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Kommentar:

Nur einfache Fisteln ohne wesentliche Beteiligung des Sphinkters (d.h. submuköse, allenfalls noch tief transsphinktere Fisteln) dürfen gespalten werden. Mittlerweile liegen auch einzelne Berichte zur Fistelspaltung und Muskelrekonstruktion bei Patient*innen mit M. Crohn bei höheren Fisteln mit guten Ergebnissen vor [547]. Da hier aber ein höheres Risiko einer Inkontinenz zu befürchten ist, kann dieses Vorgehen derzeit nicht generell empfohlen werden. Bei komplexen Fisteln kann nach Inaktivierung, z.B. durch eine Fadendrainage, ein interventioneller Fistelverschluss versucht werden. Diese ist aber nur dann sinnvoll, wenn eine Remission im Rektum vorliegt [529, 535]. Hier gilt der plastische Fistelverschluss im Sinne eines Verschiebelappens (nur Mukosa oder mit zusätzlich Muskel) als geeignete Methode, wobei die Erfolgsrate in neueren Übersichtsarbeiten bei knapp über 60% angegeben wird [548, 549]. Ähnlich gute Ergebnisse werden mit der LIFT (Ligation of the intersphincteric fistula tract)-Methode erreicht. Allerdings ist die Datenlage hier deutlich eingeschränkter und heterogen, häufig haben in den verfügbaren Studien nur ein kleiner Teil der behandelten Patient*innen überhaupt M. Crohn und die Nachbeobachtungszeiten sind in der Regel kurz [550, 551]. Da aber die Inkontinenzraten nach LIFT günstiger als nach dem plastischen Fistelverschluss scheinen, kann die LIFT-Methode als Alternative eingesetzt werden.

Bei ano- bzw. rektovaginalen/-urethralen Fisteln können als operative Alternativen eine Gracilisplastik, Martiusplastik und weitere plastische Verfahren durchgeführt werden, wobei die Erfolgsrate aller Verfahren im Langzeitverlauf 50% nicht wesentlich übersteigt. Weitere Verfahren zum Fistelverschluss beim M. Crohn, wie z.B. der sogenannte „Fistelplug“ oder die Fibrinapplikation haben bisher in größeren Studien mit adäquater Nachbeobachtungszeit keine überzeugenden Ergebnisse gezeigt. Vielmehr suggerieren die Erfolgsraten von in der Regel deutlich unter 50% keinen wesentlich höheren Erfolg als die reine Fadenentfernung, so dass diese Methoden nicht regelhaft eingesetzt werden sollten [535, 544, 552, 553].

Empfehlung 4.14

Die allogene (*Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens*) und die autologe Stammzelltherapie (*Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens*) aus Körperfett können zum Fistelverschluss bei komplexen perianalen Fisteln bei unzureichendem Ansprechen auf konventionelle oder biologische Therapien eingesetzt werden, sofern keine oder nur eine sehr geringe luminale Aktivität vorliegt.

Kommentar:

Expandierte humane allogene mesenchymale adulte Stammzellen, die aus Fettgewebe gewonnen wurden, konnten ihre Wirksamkeit bei der Behandlung komplexer perianaler Fisteln in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie nachweisen. In diese Studie wurden Patient*innen ohne bzw. mit gering aktiver luminaler Entzündungsaktivität des M. Crohn eingeschlossen. Nach initialer Kürettage der Fistelgänge und Verschluss der internen Fistelöffnung, konnte mittels einer 2 Wochen später nachfolgenden lokalen Injektion von 120 Millionen Cx601 Zellen (Darvadstrocel) bei 50% der so behandelten Patient*innen gegenüber 34% der mit Placebo (Kürettage ohne Stammzellinjektion) behandelten Patient*innen eine kombinierte Remission (Verschluss aller behandelten Fisteln und Abwesenheit von Flüssigkeitsansammlungen > 2 cm bestätigt durch eine MRT-Untersuchung) zu Woche 24 erreicht werden [554]. Die hohe Erfolgsrate in der Gruppe mit Kürettage ohne Stammzellinjektion zu diesem Zeitpunkt reflektiert am ehesten die Effektivität der vorangegangenen chirurgischen Interventionen. Ein Jahr nach der singulären Injektion wiesen noch immer 56,3% der mit Darvadstrocel gegenüber 35,6% der mit Placebo behandelten Patient*innen eine kombinierte Remission auf [555].

Die lokale Injektion von autologen Stammzellen konnte in einer prospektiven, open-label Interventionsstudie bei 57% (12/21) der behandelten Patient*innen eine komplette Abheilung der komplexen perianalen Fisteln erreichen. Auch hier wurde eine Kürettage der Fistelgänge vor der Injektion der autologen Stammzellen durchgeführt [556]. Zusammengefasst stellt die Stammzelltherapie eine weitere therapeutische Option bei selektionierten Patient*innen mit Fisteln dar, allerdings ist die Datenlage noch begrenzt und sind die untersuchten Patient*innenkollektive sehr klein.

M. Crohn – Leitlinie AG 05 Extraintestinale Manifestationen und Komplikationen

Extraintestinale Manifestationen

Extraintestinale Manifestationen (EIM) finden sich in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität bei 20–40% der Patient*innen mit M. Crohn und zeigen eine mit der Erkrankungsdauer zunehmende Prävalenz. Häufig tritt die Diagnostik und Therapie der EIM in den Hintergrund; aufgrund der teilweise starken Einschränkungen der Lebensqualität betroffener Patient*innen ist jedoch eine besondere Aufmerksamkeit nötig.

Anämie

Eine Anämie wird in Anlehnung an die WHO-Kriterien als ein Hämoglobin (Hb)-Wert bei schwangeren Frauen < 11 g/dl, bei nicht schwangeren Frauen < 12 g/dl und bei Männern <13 g/dl [557] definiert. Die Anämie ist die häufigste CED-assoziierte systemische Komplikation und extraintestinale Manifestation [558]. Populationsbasierte Untersuchungen zeigten, dass etwa jede*r fünfte ambulante CED-Patient*in eine Anämie aufweist [559-561]. Die häufigsten Ursachen sind der Eisenmangel und die Anämie der chronischen Erkrankung (ACD), seltenere Ursachen sind ein Vitamin B₁₂- oder Folsäure-Mangel oder toxische Medikamenteneffekte (v.a. Methotrexat) [562]. Das Vorliegen einer Anämie bei CED ist assoziiert mit einer reduzierten Lebensqualität sowie einer Einschränkung der körperlichen, emotionalen und kognitiven Funktion und trägt zu einer erhöhten Hospitalisierung bei CED bei [562].

Empfehlung 5.1

Bei Patient*innen mit CED sollte initial und im Erkrankungsverlauf sowie bei Anämiesymptomatik ein Anämie-Screening mittels Blutbild erfolgen.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Verlaufsuntersuchungen sollen in Remission und bei milder Krankheitsaktivität alle 6-12 Monate erfolgen und bei moderater bis schwerer Erkrankungsaktivität zumindest alle 3 Monate.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Empfehlung 5.2 (modifiziert 2020)

Bei Crohn-Befall des terminalen Ileums oder Z.n. Resektion des terminalen Ileums sollte der Vitamin B₁₂-Spiegel (Holotranscobalamin) mindestens jährlich kontrolliert werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Empfehlung 5.3

Bei Vorliegen einer Anämie soll eine weitergehende Laboruntersuchung erfolgen.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Ein Ferritin-Wert $<30 \mu\text{g/l}$ weist mit hoher Spezifität auf einen Eisenmangel hin [562-564]. Eine aktive Entzündung kann aber die Feststellung eines Eisenmangels erschweren, da Ferritin aufgrund seiner Rolle als Akutphaseprotein trotz Eisenmangel eine normale oder sogar erhöhte Konzentration aufweisen kann [24]. Bei einem Serum-Ferritin $>100 \mu\text{g/l}$ und Transferrinsättigung $<20\%$ ist vom Vorliegen einer ACD auszugehen [564]. Bei aktiver Entzündung und Ferritin-Werten zwischen $30-100 \mu\text{g/l}$ liegt häufig eine Kombination aus einer ACD und einem Eisenmangel vor [562]. Eine aktuelle französische Studie an 129 Crohn-Patient*innen zeigte, dass sich weder für Ferritin noch für die Transferrinsättigung Grenzwerte finden lassen, die mit hinreichender Genauigkeit die Feststellung einer Eisenmangelanämie erlauben [565]. Insofern sollte zur Feststellung eines Eisenmangels das Verhältnis von löslichem Transferrin-Rezeptor (sTR) und Serum-Ferritin bestimmt werden (sTR/log Ferritin-Index) [562, 566, 567]. Eine detailliertere Analyse ist durch parallele Analyse des sTR/log-Ferritin-Index und des retikulozytären Hämoglobins (Thomas-Plot) möglich [568].

Empfehlung 5.4 (modifiziert 2020)

Bei Nachweis einer Anämie sollte die Notwendigkeit für eine Therapieintensivierung der Grunderkrankung überprüft werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Empfehlung 5.5 (geprüft 2020)

Eine Eisensubstitution soll bei nachgewiesener Eisenmangelanämie eingeleitet werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Empfehlung 5.6 (modifiziert 2020)

Bei milder Eisenmangelanämie (Hämoglobin $11-11,9 \text{ g/dl}$ / $(6,8-7,4 \text{ mmol/l})$ bei nicht-schwangeren Frauen oder $11-12,9 \text{ g/dl}$ / $6,8-8 \text{ mmol/l}$ bei Männern) und fehlender Entzündungsaktivität kann die orale Eisengabe erfolgen.

Bei Unverträglichkeit gegenüber Eisen II-Präparaten, inaktiver CED und $\text{Hb} > 9,5 \text{ g/dl}$ kann eine perorale Eisen III Substitution als Alternative zur i.v. Eisengabe erfolgen.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

Empfehlung 5.7 (modifiziert 2020)

Bei Nichtansprechen auf orale Eisensubstitution oder bei moderater oder schwerer Anämie oder aktiver CED soll eine intravenöse Eisensubstitution erfolgen.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Kommentar:

Da eine Eisensubstitution bei nachgewiesener Eisenmangelanämie die Lebensqualität der betroffenen Patient*innen verbessert, sollte eine Substitution erfolgen [569, 570]. Es liegen mehrere randomisierte kontrollierte Studien vor, die orale Eisenpräparate (Eisenfumarat, Eisensulfat) mit intravenösen Eisenpräparaten (Eisen-Carboxymaltose, Eisen-Sucrose, Eisen-Isomaltosid) verglichen [571-575]. Die Daten dieser Studien wurden in mehreren aktuellen systematischen Reviews und Metaanalysen analysiert und zeigen, dass eine parenterale Eisensubstitution im Vergleich zu einer oralen zu einem stärkeren Anstieg der Ferritinkonzentration und des Hb führt [576-579]. Unter der i.v. Eisengabe sind auch weniger Therapie-assoziierten Nebenwirkungen und Therapieabbrüchen im Vergleich zur oralen Eisen-II-Gabe zu verzeichnen [576-579]. Die Überlegenheit ist vor allem bei der Eisen-Carboxymaltose gegenüber oralem Eisen zu sehen, während für Eisen-Sucrose und Eisen-Isomaltosid nur eine numerische Überlegenheit ohne statistische Signifikanz vorliegt [576]. Es zeigt sich eine Überlegenheit der i.v.-Eisenpräparate im Vergleich zur oralen Eisensubstitution vor allem bei ausgeprägter Anämie, während bei milder Anämie ein vergleichbarer Hb-Anstieg unter oraler im Vergleich zu parentaler Eisensubstitution zu verzeichnen ist [576-579]. Gastrointestinale Symptome (Bauchschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) treten vor allem unter oraler Eisensubstitution auf [576-579]. Bei parenteralen Eisenpräparaten muss die Möglichkeit einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion bedacht werden. Mit oralem Eisen-III-Maltol ist seit einigen Jahren eine neue Option für die orale Behandlung der Eisenmangelanämie bei inaktiver CED mit milder bis moderater Anämie ($Hb \geq 9,5$ g/dl) verfügbar, die auch bei Unverträglichkeit gegenüber Eisen-II-Präparaten angewendet werden kann [580].

Der Eisenbedarf wurde traditionell mit der Ganzoni-Formel berechnet [581]. Hier zeigte sich jedoch, dass die Bestimmung in der täglichen Praxis umständlich ist, nur selten genutzt wird, und den Eisenbedarf unterschätzt. Es wird daher ein vereinfachtes Schema unter Nutzung von Hb-Wert und Körpergewicht empfohlen, dessen Überlegenheit in Hinblick auf die Umsetzbarkeit gezeigt werden konnte [569].

Hb in g/dl (mmol/l)	Körpergewicht < 70kg	Körpergewicht \geq 70kg
≥ 10 (6,21)	1000mg Eisen	1500mg Eisen
7-10 (4,35-6,21)	1500mg Eisen	2000mg Eisen

[569]

Ziel der Substitution sollte die Normalisierung von Hämoglobin und Ferritin sein. Da sich auch nach Substitution häufig eine Rekurrenz der Eisenmangelanämie zeigt [569, 582], sollten regelmäßig Verlaufskontrollen von Blutbild und Eisenstatus erfolgen, die im ersten Jahr vierteljährlich und danach 6-12-monatlich erfolgen sollten.

Vitamin B12- und Folsäure-Mangel

Empfehlung 5.8

Bei einem Vitamin B₁₂-Mangel, der auf einer Mangelernährung beruht, kann die Substitution peroral erfolgen.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

Bei Resektion des terminalen Ileums oder Entzündung des terminalen Ileums sollte eine parenterale Substitution erfolgen.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Ein Folsäure-Mangel sollte bei makrozytärer Anämie primär peroral ausgeglichen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Vitamin B₁₂-Mangelanämien sind beim M. Crohn entweder durch Mangelernährung oder durch eine reduzierte Resorptionsfläche aufgrund von Entzündung oder Resektion des terminalen Ileums bedingt [583]. Im Fall der Reduktion der Vitamin B₁₂-Resorptionsfläche im terminalen Ileum durch Entzündung oder Resektion ist eine Resorption bei peroraler Applikation nicht ausreichend und es sollte eine parenterale Gabe erfolgen. In Abhängigkeit von dem gemessenen Spiegel sowie dem Grad der Anämie und/oder neurologischen Symptomatik soll eine Substitution initial bis 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. Ein Folsäure-Mangel sollte ebenfalls substituiert werden, dies kann meist peroral erfolgen.

Einsatz von Erythropoietin-Derivaten und von Erythrozytenkonzentraten

Empfehlung 5.9

Bei refraktärer Anämie trotz Eisensubstitution und Optimierung der CED-Therapie sollte nach Ausschluss anderer Ursachen ein Therapieversuch mit Erythropoietin-Derivaten unternommen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Empfehlung 5.10 (modifiziert 2020)

Bluttransfusionen mit Erythrozytenkonzentraten sollen restriktiv nach den Kriterien des Patient-Blood-Management (PBM) und nur bei schwerer, symptomatischer Anämie erfolgen.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Die Anämie der chronischen Erkrankung (ACD) ist Ausdruck der entzündlichen Aktivität der CED. Im Vordergrund steht daher die Optimierung der anti-inflammatorischen Therapie, die maßgeblich zur Besserung der Anämie beitragen kann [584]. Darüber hinaus sollten ein Eisenmangel und Vitamin B₁₂-Mangel ausgeschlossen oder bei Nachweis ausgeglichen werden. Sollte sich unter diesen kombinierten Maßnahmen keine Besserung der Anämie zeigen, kann ein Therapieversuch mit Erythropoietin-Derivaten unternommen werden, da sich hierunter ein Hb-Anstieg und Verbesserung der Lebensqualität zeigt [585-588].

Anämien bei CED haben in der Regel einen chronischen Verlauf, die meisten Patient*innen sind daher adaptiert und sprechen gut und schnell auf eine adäquate Substitution an. Auf die Gabe von Erythrozytenkonzentraten kann daher meist verzichtet werden. Selten kann es zu einer akuten schweren Blutungsanämie kommen, die wie jede akute Blutung unter Berücksichtigung der Hämodynamik und der anämiebedingten Symptomatik durch Transfusionen, endoskopische Blutstillung und/oder Operation behandelt werden muss

Augenerkrankungen

Bei 4-12% der CED-Patient*innen kommt es zu einer okulären extraintestinalen Manifestationen. Am häufigsten finden sich dabei eine Episkleritis sowie seltener eine anteriore Uveitis oder Skleritis [589]. Eine häufige *sekundäre* okuläre Manifestationen ist ein Katarakt als Folge chronischer primärer entzündlicher Veränderungen am Auge bzw. als Folge einer Langzeit-Therapie mit Glukokortikoiden [589]. Bei mehr als 40% der Patient*innen mit CED wird eine Sicca-Symptomatik bedingt durch einen Mangel an Tränenflüssigkeit oder gestörter Zusammensetzung der Tränenflüssigkeit assoziiert mit einem Vitamin A-Mangel beobachtet [590-592].

Empfehlung 5.11

Patient*innen mit CED sollten hinsichtlich ophthalmologischer Beschwerden befragt werden und auf den Zusammenhang von Augenerkrankungen mit der CED und ihrer Therapie hingewiesen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Bei Verdacht auf eine okuläre Manifestation sollen eine fachärztliche, ophthalmologische Untersuchung und Mitbehandlung durchgeführt werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Symptome, die auf eine okuläre Manifestation von CED hinweisen können, sind Rötung der Augen, Fremdkörpergefühl, Juckreiz oder Brennen und Tränenröhrchen eines oder beider Augen. Symptome, die eine rasche augenärztliche Mitbetreuung erforderlich machen, sind Photophobie, mittlere bis starke Augenschmerzen und eine Sehbeeinträchtigung [589]. Die starke Empfehlung für eine augenärztliche Diagnostik und Mitbehandlung ist in der Gefahr von (irreversiblen) Schädigungen des Auges begründet. Bei Sicca-Symptomatik erfolgt eine Therapie mit Tränenersatzflüssigkeit. Die Episkleritis verläuft häufig selbstlimitierend oder ist mit der Aktivität der CED assoziiert – bei entsprechenden Beschwerden kann topisch mit NSAR behandelt werden. Die Skleritis und die Uveitis werden in der Regel – unter Hinzuziehen einer Augenärztin bzw. Augenarztes - systemisch mit Kortikosteroiden therapiert, ggf. können bei Skleritis und Uveitis auch Immunsuppressiva eingesetzt werden; unter geeigneter Behandlung ist die Prognose der ophthalmologischen Manifestationen der CED günstig. Zusätzlich kann eine Pupillenerweiterung zur Therapie des Spasmus sowie zur Prophylaxe von Synechien durchgeführt werden [589].

Patient*innen mit entsprechendem Risikoprofil (beispielsweise bekannter primärer Manifestation am Auge, langjährige Glukokortikoidtherapie) sollte eine regelmäßige augenärztliche Kontrolle empfohlen werden [592].

Gelenkbeteiligung

Die Gelenkbeteiligung stellt nach der Anämie die häufigste extraintestinale Manifestation der CED dar. Es wird zwischen einem Befall des Achsenskeletts und einem peripheren Gelenkbefall unterschieden.

Empfehlung 5.12 (modifiziert 2020)

Bei Gelenkbeschwerden sollte auf der Basis von Anamnese und klinischer Untersuchung zwischen einem Befall des Achsenskeletts und einem peripheren Gelenkbefall unterschieden werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Diagnostik

Arthritiden bei Patient*innen mit CED werden den Spondylarthritiden zugerechnet, wobei axiale Formen der Spondylarthritis von peripheren Formen der Spondylarthritis abzugrenzen sind. Die axialen Spondylarthropathien umfassen die Sakroiliitis und die Spondylitis ankylosans. Radiologische Zeichen der Sakroiliitis sind bei 25-50% der M. Crohn-Patient*innen zu beobachten. Die ankylosierende Spondylitis ist mit 4-10% der CED-Patient*innen deutlich seltener [593]. Die Bestimmung des HLA-B27 Status erhöht die Spezifität der Diagnose der Spondylarthropathie kaum, daher wird deren Bestimmung nicht empfohlen [593].

Kontrovers wird die Einteilung der peripheren Spondylarthritiden in den Typ 1 und Typ 2 diskutiert. Der Typ 1 wird definiert als Schub-assoziierte, pauciartikuläre Arthritis, die vorrangig asymmetrisch große Gelenke der unteren Extremität betrifft und auf die Behandlung der CED-Grunderkrankung anspricht [593-596]. Der Typ 2 ist definiert als eine polyartikuläre symmetrische Arthritis der kleinen Gelenke von

Händen und Füßen, die unabhängig von der CED-Aktivität auftritt [593]. Auf eine Unterscheidung in Typ 1 und Typ 2 wird inzwischen häufig verzichtet, da diese Unterscheidung von vielen Experten nicht bestätigt werden kann und vor allem keine relevante klinische Konsequenz hat [593, 597].

Differentialdiagnostisch müssen Arthralgien und Arthritiden als extraintestinale Manifestationen einer CED von Gelenkschmerzen anderer Ursachen abgegrenzt werden. Arthralgien, definiert als isolierte Gelenkschmerzen, können beispielsweise unter Steroidtherapie oder im Rahmen eines Steroid-Entzugs auftreten sowie auch auf Steroid-induzierte Osteonekrosen hinweisen [593]. Polyartikuläre, symmetrische Arthritiden sind eher typisch für eine rheumatoide Arthritis, anti-CCP-Antikörper können dabei in der Abgrenzung helfen [593]. Die asymmetrische, periphere Arthritis muss von der reaktiven Arthritis abgegrenzt werden [593]. Auch können Kollagenosen Ursache von Gelenkschmerzen sein. Arthritiden oder Arthralgien bis hin zum V.a. Lupus müssen bei Patient*innen als potentielle Nebenwirkungen einer immunsuppressiven Therapie, insbesondere TNF- α -Antikörpertherapie, beachtet werden. Auch können unter einer Therapie mit Vedolizumab Arthralgien als unerwünschte Ereignisse auftreten, die zur Beendigung der Therapie führen [598].

Empfehlung 5.13 (geprüft 2020)

Bei schubassoziierter Gelenkbeteiligung soll die Notwendigkeit für eine Therapieintensivierung der Grunderkrankung überprüft werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Empfehlung 5.14 (modifiziert 2020)

Eine analgetische Therapie kann mit physikalischen Maßnahmen oder mit Paracetamol, Metamizol, COX2-Hemmern und ggf. niedrig potenten Opioiden durchgeführt werden, falls eine Intensivierung der CED-Therapie nicht ausreichend wirksam ist.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Kommentar:

Für Infliximab wurde eine Wirksamkeit bei Arthritis und Arthralgien von M. Crohn-Patient*innen beschrieben [599]. Im Übrigen sollten rheumatologische Therapieprinzipien (Kühlung, Ruhigstellung etc.) berücksichtigt werden, auch wenn diese nicht speziell bei CED-Patient*innen evaluiert wurden. Studien über die Schmerztherapie bei CED-Patient*innen liegen nicht vor. In Analogie zur Schmerztherapie in der Rheumatologie können Paracetamol und niedrig potente Opiode eingesetzt werden [600]. 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 [5]. Metamizol wird von einigen Konsensusteilnehmer*innen als wirksam und nebenwirkungsarm eingestuft. Aufgrund des Risikos von Agranulozytosen ist es jedoch in zahlreichen Ländern nicht mehr zugelassen. Auch eine potentielle Hepatotoxizität sollte bedacht werden. 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.

Empfehlung 5.15 (modifiziert 2020)

Unselektive nichtsteroidale Antirheumatika sollten nicht bei CED eingesetzt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Unter der Einnahme von NSAR können nicht nur medikamentös-induzierte Kolopathien mit Befall von Ileum und Colon auftreten, sondern auch Exazerbationen sowohl des M. Crohn als auch der Colitis ulcerosa auslösen [5]. Zwei prospektiv randomisierte Studien zeigen keine CED-Exazerbation durch COX-2 Hemmer, dennoch sind Fallberichte beschrieben [601-603].

Empfehlung 5.16 (modifiziert 2020)

Zur Behandlung der peripheren Arthritiden sollten Sulfasalazin, Methotrexat oder TNF- α -Antikörper eingesetzt werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Empfehlung 5.17

Axiale Spondylarthritiden sollten mit TNF- α -Antikörpern behandelt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Periphere Spondyloarthritiden sprechen sehr gut auf Sulfasalazin, Methotrexat und TNF- α -Antikörper an, während Sulfasalazin und Methotrexat bei axialen Spondyloarthritiden unwirksam sind und daher TNF- α -Antikörper empfohlen werden [604-607]. Studien zur Therapie von Arthritiden bei CED liegen nur für Infliximab, aber nicht für Basistherapeutika vor. Sulfasalazin, Methotrexat, aTNF- α -Antikörper und Tofacitinib (nicht zugelassen bisher beim M. Crohn) haben ihre Wirksamkeit bei rheumatoider Arthritis gezeigt [606-608]. Als Extrapolation können diese Medikamente auch bei CED-assoziierten Arthritiden eingesetzt werden.

Hautmanifestationen

Zu den extraintestinalen Hautmanifestationen gehören insbesondere das Erythema nodosum (EN) und das Pyoderma gangraenosum (PG), seltenere Hautmanifestationen sind die Hidradenitis suppurativa (HS, Akne inversa) und die Psoriasis [609-615].

Statement 5.18 (geprüft 2020)

Die Abklärung von Hautmanifestationen bei CED erfordert die Abgrenzung extraintestinaler Manifestationen von kutanen Medikamentennebenwirkungen.

Evidenzgrad 4, starker Konsens

Kommentar:

Zahlreiche Medikamente, die bei CED eingesetzt werden, können kutane Nebenwirkungen hervorrufen, insbesondere Kortikosteroide, Sulfasalazin, Thiopurine, Methotrexat und TNF- α -Antikörper. Insbesondere psoriasiforme Dermatosen müssen unter einer TNF- α -Antikörpertherapie von tatsächlichen extraintestinalen, kutanen Manifestationen einer CED abgegrenzt werden [616, 617]. Da extraintestinale Manifestationen insbesondere das Erythema nodosum und das Pyoderma gangraenosum betreffen, sollte die Diagnose primär klinisch und bei Unklarheit durch eine dermatologische Mitbeurteilung gestellt werden [609, 618].

Unabhängig von extraintestinalen entzündlichen Hautveränderungen können therapieassoziierte Hauterkrankungen auftreten. Dies betrifft insbesondere Exantheme und nichtmelanotische Hautkarzinome unter z.B. Thiopurinen, aber auch Ekzeme, Akne-ähnliche Dermatitis, Psoriasis-artige Hautläsionen sowie Melanome unter einer Therapie mit TNF- α -Antikörpern [489, 619].

Therapie

Empfehlung 5.19 (modifiziert 2020)

Das Auftreten eines Erythema nodosums korreliert häufig mit einer intestinalen Krankheitsaktivität des Morbus Crohn. Deshalb sollte primär eine Therapieintensivierung erfolgen.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Bei Pyoderma gangraenosum sollte zunächst und zeitlich befristet eine hochdosierte systemische Steroidtherapie und bei fehlendem Therapieerfolg eine Therapie mit Calcineurininhibitoren oder eine TNF- α -Antikörpertherapie erfolgen.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Eine chirurgische Intervention soll nicht durchgeführt werden.

Kommentar:

Bei CED-Patient*innen mit Erythema nodosum ist der wahrscheinlichste Auslöser die Aktivität der zugrundeliegenden Darmerkrankung und eine effektive Behandlung dieser führt häufig zu einer Abheilung des Erythema nodosums ohne Narbenbildung [620-622]. Günstige Verläufe wurden unter TNF- α -Antikörpern, Tacrolimus (sowohl systemisch als auch lokal), Cyclosporin, Azathioprin, Cyclophosphamid und Thalidomid und Steroiden beschrieben [597, 623]. Bei Verdacht auf ein Pyoderma gangraenosum sollten Diagnose und Behandlung im Zweifel in enger Zusammenarbeit mit einer Dermatologin bzw. Dermatologen erfolgen. Eine Verzögerung der Erkennung und Behandlung können zu einem Fortschreiten der Läsion und Komplikationen führen [612, 623, 624]. Biopsien sollten nur in Ausnahmefällen erfolgen, da eine Pathergie häufig zur Ausdehnung von Pyoderma gangraenosum-Läsionen beiträgt. Chirurgische Eingriffe (Exzision) sollten aus gleichem Grund nach Möglichkeit nicht durchgeführt werden. Auch wenn es nur kleine Fallserien zu den negativen Auswirkungen chirurgischer Interventionen bei diesem Krankheitsbild gibt, hat die Konsensusgruppe hierzu eine starke Empfehlung abgegeben [612, 623, 624]. Wichtig bei der Behandlung des Pyoderma gangraenosums sind die Wundversorgung, die Schmerzbehandlung und der Ausschluss von Hautinfektionen vor der Einleitung von Immunsuppressiva [624]. In milden Fällen kann eine topische Therapie mit Steroiden oder Tacrolimus angewendet werden [623, 624]. In mittelschweren bis schweren Fällen können systemische (orale) Steroide wie Prednisolon (0,5–2 mg / kg pro Tag), Calcineurininhibitoren wie orales Tacrolimus (0,3 mg / kg pro Tag) oder Cyclosporin (4–5 mg / kg pro Tag) eingesetzt werden [612, 623]. Um die längere Anwendung von Kortikosteroiden zu vermeiden, sind Thiopurine und MTX gute Alternativen als Erhaltungsstrategie für ein Pyoderma gangraenosum bei CED [612, 622]. TNF- α -Antikörper - insbesondere Infliximab und Adalimumab - sind sehr wirksame Behandlungsoptionen im Falle einer verzögerten Reaktion oder bei Nicht-Ansprechen auf Steroide [625, 626]. Wenn eine Aktivität der CED vorliegt, führt eine CED-spezifische antientzündliche Therapie häufig zu einer Verbesserung des Pyoderma gangraenosum [612, 622]. Unter einer adäquaten Immunsuppression kann bei großen Defekten ggf. eine Spalthauttransplantation erfolgen.

Die Hidradenitis suppurative (HS, Akne inversa) ist eine chronische, entzündliche, wiederkehrende Hauterkrankung des Haarfollikels, die sich gewöhnlich in der Pubertät mit schmerzhaften tiefsitzenden, entzündeten Läsionen in den apokrinen Drüsen tragenden Bereichen des Körpers zeigt. Die HS tritt am häufigsten in den Achselhöhlen, Leisten und im Anogenitalbereich auf [613, 614, 625, 627]. Häufig kommt es zu einem komplizierten Krankheitsverlauf mit unzureichenden Therapiemöglichkeiten. Zur Therapie stehen Antibiotika, TNF- α -Antikörper und Operationen (Inzision und Drainage) zur Verfügung [613, 627]. In ausgewählten Fällen können auch Anakinra und Ustekinumab erwogen werden [628, 629].

Auch die Psoriasis ist in allen verschiedenen Ausprägungsformen eine weitere extraintestinale Manifestation der CED. Bei CED-Patient*innen mit Psoriasis oder begleitender psoriatischer Arthritis

wird ein multidisziplinärer Ansatz zusammen mit Dermatolog*innen und/ oder Rheumatolog*innen empfohlen. Zur Behandlung stehen topische Therapien mit Calcineurin-Inhibitoren, Kortikosteroiden oder systemische Therapien (TNF- α -Antikörper oder Ustekinumab) zur Verfügung [630, 631].

Lebermanifestationen

CED sind mit verschiedenen hepatobiliären Erkrankungen assoziiert. Diese können zu jedem Zeitpunkt und in jedem Stadium der Erkrankung auftreten [632]. Die häufigste Lebermanifestation bei CED ist eine Leberverfettung [633], am spezifischsten assoziiert sind die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und das Overlap-Syndrom (PSC plus Autoimmunhepatitis) [634].

Empfehlung 5.20 (geprüft 2020)

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).

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Empfehlung 5.21 (geprüft 2020)

Bei Verdacht auf eine PSC soll eine MRCP als initiale Diagnostik erfolgen.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Empfehlung 5.22

Bei Patient*innen mit hochgradigem Verdacht auf das Vorliegen einer PSC und negativer MRCP kann eine ERC zum Ausschluss oder zur Bestätigung der Diagnose durchgeführt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens

Diese sollte unter Berücksichtigung des individuellen Risikos und einer möglichen therapeutischen Konsequenz erfolgen.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

Kommentar:

Eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase mit oder ohne begleitend erhöhte gamma-Glutamyltransferase ist typisch beim Vorliegen einer PSC. Grundsätzlich sollte aber auch bei erhöhten Transaminasen differentialdiagnostisch an eine PSC gedacht werden. Normale Laborwerte schließen eine PSC jedoch nicht aus. Aufgrund ihrer fehlenden Spezifität sind Autoantikörper für die Diagnosestellung nicht hilfreich. Im Gegensatz hierzu hat die Magnetresonanztomographie (MRCP) mit einer Sensitivität von 86% und einer Spezifität von 94% eine

sehr gute diagnostische Genauigkeit. In den meisten Fällen, bei denen eine PSC vermutet wird, ist die MRCP somit ausreichend zur Diagnosestellung und die Risiken einer ERC können vermieden werden [635]. Beim Verdacht auf eine small-duct PSC, bei der sich keine Auffälligkeiten in der MRCP zeigen, sollte eine Leberbiopsie durchgeführt werden. Differentialdiagnostisch müssen bei der Abklärung erhöhter Leberwerte auch Medikamentennebenwirkungen insbesondere von Thiopurinen sowie Methotrexat erwogen werden. Bei einer Erhöhung der Transaminasen aus sonst unklaren Ursachen sollte eine Leberbiopsie erfolgen [636].

Empfehlung 5.23 (geprüft 2020)

Beim Nachweis einer PSC kann Ursodesoxycholsäure eingesetzt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens

Kommentar:

Die Ätiopathogenese der PSC ist weiterhin unbekannt, somit steht keine kausale Therapie zur Verfügung. Ursodesoxycholsäure (UDC) wurde bei PSC in klinischen Studien untersucht mit der Zielsetzung, Colitis-assoziierte Kolonkarzinome und Cholangiokarzinome zu verhindern und die Zeit bis zu einer evtl. erforderlichen Lebertransplantation zu verlängern. Eine große Studie zeigt jedoch eine erhöhte Mortalität für hohe UDC-Konzentrationen (28-30 mg/kg/d) [637]. Eine Besonderheit in dieser Studie ist 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 gezeigt. Kleine Studien deuten an, dass in dieser Dosierung Colitis-assoziierte Karzinome seltener auftreten, auch wenn dies nicht in allen Studien gefunden wird [638, 639]. Ursodesoxycholsäure führt in einer täglichen Dosis von 13-15 mg/kg KG zu einem Abfall der alkalischen Phosphatase (AP) [640]. Ein Absinken der AP-Werte innerhalb des ersten Behandlungsjahres um 40% bzw. unter den 1,5fachen oberen Normwert ist unabhängig von der Gabe von UDC mit einer besseren Prognose assoziiert [641]. Dies begründet die Empfehlung zur Therapie mit UDC bei PSC. UDC ist aber in Deutschland nicht für die Therapie der PSC zugelassen.

Dominante und erreichbare Gallengangsstenosen sollten dilatiert werden [642]. Kinder mit PSC oder Overlap-Syndrom sollten in Zusammenarbeit mit einem kinderhepatologischen Zentrum behandelt werden [643].

Osteopenie und Osteoporose

Die Prävalenz von Osteopenie und Osteoporose und damit auch das Risiko für Wirbel- oder Hüftfrakturen ist bei CED-Patient*innen erhöht [644-646]. Bezüglich ausführlicher Empfehlungen wird auf die Leitlinie des Dachverband Osteologie (DVO) zuletzt von 2017 verwiesen [647].

Empfehlung 5.24 (modifiziert 2020)

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

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Kommentar:

Für Risikogruppen wird eine Knochendichte mittels DXA (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry)-Messung empfohlen. Typische Risikofaktoren bei CED-Patient*innen sind nach der Leitlinie des Dachverband Osteologie insbesondere eine geplante oder bestehende Therapie mit täglicher Gabe von Glukokortikoiden $\geq 2,5$ mg Prednisolonäquivalent über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten. Bei Frauen über 50 Jahren und Männern über 60 Jahren kann schon eine dreimonatige Glukokortikoidtherapie in jeglicher Dosis, Nikotinabusus oder ein BMI < 20 kg/m² ausreichend für die Indikationsstellung zur Osteodensitometrie sein [647]. Die Osteodensitometrie wurde in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen für Patient*innen aufgenommen, bei denen „aufgrund konkreter anamnestischer und klinischer Befunde [...] eine Absicht für eine spezifische medikamentöse Therapie einer Osteoporose besteht“, und kann zu Lasten der Kostenträger angeordnet und abgerechnet werden [648]. Im Falle eines pathologischen Befundes erfolgt häufig eine Kostenübernahme der medikamentösen Therapie.

Neben dem Steroidgebrauch als Ursache der Osteoporose bei Patient*innen mit CED sind steigendes Patient*innenalter, Dünndarmbefall, ein chronisch-aktiver Entzündungsverlauf, stattgehabte Darmresektionen und Hospitalisierung wesentliche Risikofaktoren [647, 649, 650].

Bei Kindern bis zum vollständigen Wachstumsabschluss sollen nur Knochendichtemessungen bei Frakturen nach Minimaltraumata in spezialisierten kinderendokrinologischen Abteilungen erfolgen, da die DXA-Messmethode beim wachsenden Skelett problematisch ist [651].

Empfehlung 5.25

Bei Patient*innen mit M. Crohn sollte in Risikosituationen (Steroidtherapie, Resektion und/oder akuter Schub des terminalen Ileums, Malnutrition und Therapie mit Immunsuppressiva) der Vitamin D-Spiegel im Blut gemessen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

25OH-Vitamin D₃-Spiegel sind sowohl bei Patient*innen mit M. Crohn und bei Colitis ulcerosa häufig erniedrigt, insbesondere, wenn Teile des Dünndarms reseziert wurden oder entzündlich verändert sind oder ein Gallensäureverlustsyndrom oder eine Mangelernährung bestehen [652]. Weitere Risikofaktoren für einen 25OH-Vitamin D₃-Mangel sind Untergewicht, eine längerfristige systemische Steroidtherapie oder ein chronisch-aktiver Krankheitsverlauf. Ein nachgewiesener Vitamin D-Mangel sollte korrigiert werden [649, 653-656].

Empfehlung 5.26 (modifiziert 2020)

Bei Nachweis einer Osteopenie/Osteoporose sollte eine Therapieintensivierung der Grunderkrankung erwogen, eine Vitamin D Substitution begonnen, ein Nikotinabusus beendet, bei bestehendem Untergewicht eine Ernährungstherapie eingeleitet und regelmäßiger Sport empfohlen werden.

Evidenzgrad 2/3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Die Therapieempfehlungen zur Osteoporose bei CED leiten sich hauptsächlich von der DVO-Leitlinie ab [647]. Eine zusätzliche orale Kalziumsubstitution sollte nur durchgeführt werden, wenn die tägliche Kalziumzufuhr mit der Nahrung <800 mg/d liegt. Die zusätzliche orale Calciumzufuhr sollte dann zwischen 1000 und 1500 mg liegen. Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Unterernährung, Krankheitsaktivität und Immobilisierung sind zu minimieren [647, 657].

Bezüglich des Zielspiegels für 25OH-Vitamin D₃ bestehen unterschiedliche Auffassungen. Die American Association of Clinical Endocrinologists gibt auch in der aktuellen Empfehlung von 2020 einen unteren Grenzwert für Risikogruppen (z.B. M. Crohn und Colitis ulcerosa, oder auch Patienten unter Steroiden) von 30 ng/ml an, während andere Fachgesellschaften einen Grenzwert von 20 ng/ml für ausreichend halten [658-660]. Gerade unter einer Steroidtherapie soll eine Vitamin D₃-Supplementierung bei niedrigen Vitamin D-Spiegeln auch unter der Therapiedauer von 3 Monaten erfolgen. Die DVO Leitlinien empfehlen bei Vitamin D-Mangel unter dem 18. Lebensjahr 600-1000 IE/d und über dem 18. Lebensjahr 1500-2000 IE/d [647].

Empfehlung 5.27 (geprüft 2020)

Bei erwachsenen Patient*innen mit osteoporotisch bedingten Frakturen und/oder einem T Score entsprechend der DVO-Leitlinie Osteoporose angegebene Grenzwerte soll eine Leitlinien-gerechte Osteoporosetherapie erfolgen.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Kommentar:

Eine medikamentöse Therapie wird empfohlen nach einer inadäquaten singulären Wirbelkörperfraktur 2. oder 3. Grades nach Genannt (25–40% bzw. >40% Höhenminderung) oder multiplen Wirbelkörperfrakturen 1. bis 3. Grades, wenn gleichzeitig ein T-Wert von –2,0 oder geringer vorliegt

[647]. In mehreren Studien haben sich Aminobisphosphonate als wirksam erwiesen [661]. Als inadäquat ist hier ein Wirbelkörperbruch ohne Sturz oder größere Krafteinwirkung definiert. Das Folgerisiko für Wirbelkörperfrakturen ist in den ersten Monaten bis Jahren besonders hoch, so dass eine rasche Therapieeinleitung wichtig ist [647]. In der DVO-Leitlinie findet sich ein komplexer Algorithmus für die Therapieindikation; auf diesen sei an dieser Stelle verwiesen [647].

Nephrolithiasis

Nierensteine treten bei 4-23 % der Patient*innen mit M. Crohn auf. Risikofaktoren umfassen das männliche Geschlecht, Krankheitsaktivität, Darmresektionen, Stomaträger, NSAR-Einnahme, Cholelithiasis und physische Inaktivität [662, 663]. In der postoperativen Situation finden sich abhängig vom Resektionsort bzw. Ausmaß der Entzündung vorrangig Oxalatsteine (Resektion und/oder Entzündung des distalen Dünndarms bei erhaltenem Kolon) oder Harnsäuresteine (Resektion des Dickdarmes) [664].

Empfehlung 5.28 (geprüft 2020)

Bei Patient*innen mit nachgewiesenen Oxalatnierensteinen sollte eine oxalatarme Ernährung erfolgen.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Eine oxalatarme Kost kann bei Erwachsenen mit M. Crohn das Rezidivrisiko von Oxalatnierensteinen senken [665, 666]. Darüber hinaus erwiesen sich eine orale Kalzium- und Magnesium-Aufnahme zumindest bei Männern <60 Jahren als wirksam [667]. Der Stellenwert einer fettmodifizierten Ernährung ist nicht eindeutig erwiesen. Bei Harnsäuresteinen wird eine medikamentöse und/oder diätetische Alkalisierung des Urins empfohlen [664]. Zur symptomatischen Therapie bei Nephrolithiasis sollten NSAR möglichst vermieden werden, im Übrigen ergibt sich die Behandlung den allgemeinen chirurgischen bzw. urologischen Therapieoptionen bei Nephrolithiasis [668].

Thrombophilie

Empfehlung 5.29 (modifiziert 2020)

Bei stationären und/oder immobilisierten Patient*innen mit CED sollte eine medikamentöse Thromboseprophylaxe erfolgen.

Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Bei ambulant betreuten Patient*innen mit hoher Krankheitsaktivität und Risikofaktoren für eine Thrombembolie sollte die Indikation zur medikamentösen Thromboseprophylaxe geprüft werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Empfehlung 5.30

Bei nachgewiesener tiefer Beinvenenthrombose und/oder Lungenembolie besteht bei Patient*innen mit CED keine allgemeine Kontraindikation für eine therapeutische Antikoagulation. Bei Vorliegen von thrombembolischen Ereignissen sollte bei aktiver CED zur Minimierung des Risikos von weiteren thrombembolischen Ereignissen und von Blutungskomplikationen unter Antikoagulation eine Therapieintensivierung der Grunderkrankung erfolgen.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Das Risiko für thrombembolische Ereignisse bei erwachsenen Patient*innen mit CED ist deutlich erhöht (8,4fach im Vergleich zur Normalbevölkerung) [669, 670] und bei Erwachsenen mit einer 8fach erhöhten Mortalität assoziiert [671]. Neben den allgemeinen Risikofaktoren für thrombembolische Ereignisse sind wichtige CED-spezifische Risikofaktoren die chirurgische Therapie, eine hohe Krankheitsaktivität, das Vorhandensein eines Ports, eine Mangelernährung und eine Dehydratation [672]. Bei hospitalisierten Patient*innen sind thrombembolische Ereignisse deutlich häufiger als bei ambulanten Patient*innen, allerdings ist auch das Thromboserisiko der nicht-hospitalisierten Patient*innen gegenüber der Referenzpopulation signifikant erhöht [669]. Poststationär besteht ebenfalls ein erhöhtes Thromboserisiko bei Patient*innen mit CED und entsprechendem Risikoprofil (Alter > 45 Jahre, mehrere aufeinanderfolgende stationäre Behandlungen, intensivmedizinische Versorgung, stationäre Behandlungsdauer > 7 Tage, zentralvenöser Zugang) [673]. Es sollte daher in Risikosituationen, d.h. insbesondere bei Hospitalisation, Immobilisation und relevanter Komorbidität, eine medikamentöse Thromboseprophylaxe erfolgen. Dies trifft auch für ambulant betreute Patient*innen mit hoher entzündlicher Krankheitsaktivität, insbesondere bei Vorliegen von weiteren Risikofaktoren, zu. Zum Risiko relevanter Blutungen durch eine Thromboseprophylaxe liegen uneinheitliche Ergebnisse retrospektiver Analysen stationär behandelter Patient*innen vor [674-676]. Insgesamt werden in den zitierten Arbeiten der Nutzen und die Sicherheit der Thromboseprophylaxe hervorgehoben; dennoch sollte auf Blutungszeichen geachtet werden und Nutzen und Risiko der Thromboseprophylaxe individuell abgewogen werden.

Steroide steigern das Thromboserisiko [677], bei Patient*innen mit erhöhtem Thromboserisiko sollte eine steroidfreie Therapie angestrebt werden. Sicherere Alternativen hinsichtlich thrombembolischer Ereignisse sind eine Behandlung mit TNF- α -Antikörpern, Thiopurinen oder Methotrexat. Bei schwächerer Datenlage ist auch die Behandlung mit Vedolizumab oder Ustekinumab nicht mit einem erhöhtem Thromboserisiko assoziiert [678].

Die Therapie einer venösen Thrombose bzw. Lungenembolie sollte entsprechend der S2k-Leitlinie erfolgen [679]. Zur Sicherheit der therapeutischen Antikoagulation bei Patient*innen mit CED ist hervorzuheben, dass das Risiko intestinaler Blutungen unter Vitamin K-Antagonisten oder

(niedermolekularem) Heparin dabei unabhängig von der Krankheitsaktivität gegenüber Patient*innen ohne CED nicht erhöht ist, für direkte orale Antikoagulationen (DOAK) liegen bisher keine ausreichenden Erfahrungen vor [680]. Um das thrombembolische Risiko sowie das Blutungsrisiko unter einer anschließenden Antikoagulation zu minimieren, sollte eine größtmögliche Schubfreiheit angestrebt werden, so dass die remissionserhaltende Therapie ggf. intensiviert werden sollte.

Fatigue

Fatigue ist eine häufige Komplikation der CED mit zum Teil erheblichen Auswirkungen auf die Lebensqualität und die berufliche Leistungsfähigkeit. Fatigue betrifft über 80% der Patient*innen mit hoher Krankheitsaktivität und nahezu die Hälfte der Patienten in Remission [681, 682]. Trotz der Relevanz und Häufigkeit von Fatigue bei Patient*innen mit CED sind die ätiologischen und pathophysiologischen Zusammenhänge nicht ausreichend verstanden, entsprechend sind die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten trotz zunehmender wissenschaftlicher Beachtung dieser Komplikation begrenzt.

Empfehlung 5.31

Fatigue-Symptome sollten bei allen Patient*innen mit CED regelmäßig erfragt und überprüft werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Bei Hinweisen auf Fatigue sollen spezifisch behandelbare Ursachen ausgeschlossen werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Empfehlung 5.32

Patient*innen mit Fatigue kann eine regelmäßige physische Aktivität und eine Strukturierung des Tagesablaufs empfohlen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

Eine psychotherapeutische Behandlung kann eine Minderung der Symptomlast begünstigen.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

Kommentar:

Fatigue gehört zu den häufig übersehenen Komplikationen von CED und trägt oft wesentlich zur Symptomlast der Patient*innen bei. Deswegen ist die Erhebung von Symptomen, die auf Fatigue hinweisen können, besonders wichtig. Grundlage der Fatigue-Diagnostik ist die Anamnese.

Anhaltspunkte für das Vorliegen von Fatigue sind das Gefühl allgemeiner, anhaltender Schwäche, rasche Ermüdbarkeit, Konzentrationsstörungen und verminderte physische und psychische Belastbarkeit. Die Diagnosestellung kann zur Akzeptanz der mitunter als sehr belastend empfundenen Beschwerden seitens der Patient*innen beitragen. Psychometrische Tests können die Diagnosestellung unterstützen [683], sind aber bislang als CED-spezifische Tests nicht in deutscher Sprache validiert.

Der mehrdimensionale Charakter von Fatigue erschwert eine gezielte Behandlung und Verlaufskontrolle. Abgeleitet von der Therapie der Fatigue bei malignen Erkrankungen können betroffenen Patient*innen regelmäßige physische Aktivität (z.B. 150 Minuten Gehen (5 km/h), „Walking“, Radfahren oder Schwimmen – sofern keine Kontraindikationen wie Kachexie vorliegen), und eine Strukturierung des Tagesablaufs mit definierten Zielen und Pausen als Behandlungsversuch empfohlen werden [684-686].

Behandelbare Ursachen von Fatigue-Symptomen umfassen insbesondere Eisen-, Vitamin B₆-, Vitamin B₁₂-, Vitamin D- und Folsäuremangel, eine hohe Krankheitsaktivität sowie Mangelernährung, Depression, Drogen- oder Alkoholabusus, Lebererkrankungen und endokrinologische Erkrankungen (z.B. Hypothyreose, Nebenniereninsuffizienz) [685]. Fatigue ist auch als Nebenwirkung nahezu jeder medikamentösen Therapie der CED beschrieben, strukturierte Untersuchungen hierzu liegen allerdings nicht vor. Anamnestische Hinweise zu Veränderungen der medikamentösen Therapie sollte daher in die Überlegungen zur individuellen Ursache von Fatigue einbezogen werden. Schmerzen und Schmerztherapie können mit Fatigue assoziiert sein, ggf. ist eine Anpassung der Schmerztherapie erforderlich [685]. Wechselwirkungen von Schlafstörungen und Fatigue erschweren eine ursächliche Klärung, die sorgfältige Anamnese diesbezüglich sollte besonders beachtet werden.

Psychotherapeutische Interventionen (bevorzugt eine lösungsfokussierte Therapie, „Solution Focussed Therapy“) können zur Besserung der Fatigue beitragen und die Krankheitskosten reduzieren. Bei dieser Therapie sollte versucht werden, Angehörige zur sozialen und psychischen Unterstützung einzubeziehen [687]. Überzeugenden Anhalt für einen medikamentösen Therapieansatz gibt es bislang nicht. Einige Medikamente, die bei Patient*innen mit malignen Erkrankungen zur Therapie der Fatigue als Behandlungsversuch zum Einsatz kommen können (u.a. Steroide, Megestrol, Methylphenidat), sollten bei Patient*innen mit CED insbesondere aufgrund der anderen Prognose nicht zum Einsatz kommen [685]. Im Einzelfall kann bei entsprechend qualifizierender Erfahrung der*des behandelnden Ärztin*Arztes eine Therapie mit Antidepressiva versucht werden (zum Beispiel - aufgrund des zugleich aktivierenden Effekts - mit selektiven Serotonin-Noradrenalin-Re-uptake-Inhibitoren, SNRI). In einer kürzlich publizierten doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie an 40 Patient*innen mit chronischer Fatigue bewirkte eine hochdosierte Therapie mit Thiamin (600-1800 mg/die) kurzfristig eine Besserung der Symptomatik. Längerfristige Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven sind jedoch notwendig, um den Stellenwert dieser Therapie definieren zu können [688].

M. Crohn – Leitlinie AG 06: Besondere Situationen

(Kinder, Schwangerschaft, Stillen, ältere Patient*innen)

Kinder und Jugendliche

Empfehlung 6.1

Kinder mit M. Crohn sollten von Kindergastroenterolog*innen betreut werden, Jugendliche mit M. Crohn sollen von Kindergastroenterolog*innen oder durch Gastroenterolog*innen gemeinsam mit Kindergastroenterolog*innen diagnostiziert und betreut werden.

Expertenkonsens, Empfehlung/starke Empfehlung, starker Konsens

Empfehlung 6.2

In der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit M. Crohn sollte die*der Patient*in und die Familie sowie Bezugspersonen früh in die Behandlung sowie relevante Entscheidungen eingebunden werden (Patient Empowerment).

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Empfehlung 6.3

Bei Kindern und Jugendlichen mit M. Crohn sollte in regelmäßigen Abständen Wachstum und Entwicklung inkl. Pubertätsstadien sowie Impfstatus und Krankheitsverarbeitung überprüft werden und Patient*innen altersgerecht an die erfolgreiche Krankheitsbewältigung herangeführt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Empfehlung 6.4

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit M. Crohn unter Ernährungstherapie sollte zur Unterstützung optimaler Durchführung und Vermeidung von Komplikationen (Ernährung, Psychosomatik/Psychiatrie/Psychologie, Sozialmedizin, spezifische Pflege und ärztliche Betreuung) an ein multiprofessionelles Team angebunden sein.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Empfehlung 6.5

Der Prozess der Transition von Jugendlichen aus der Kindergastroenterologie in das Betreuungssystem der Erwachsenengastroenterologie sollte strukturiert und angelehnt an positiv evaluierte Systeme erfolgen.

Kommentar:

Die Diagnostik, Therapie und Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit M. Crohn unterscheidet sich in vielen Belangen erheblich von Aspekten der Erwachsenenmedizin. Eine strukturierte Transition als Übergang aus dem Versorgungssystem der Kinder- in die Erwachsenen gastroenterologie ist daher essentiell und führt zu weniger CED-assoziierten Komplikationen, einer Tendenz zu weniger Operationen, einer besseren Medikamentenadhärenz und einem geringeren Risiko für eine verzögerte Pubertätsentwicklung. CED-Patient*innen mit einer erfolgreichen Transition haben häufiger Universitätsabschlüsse und ein niedrigeres Risiko für eine spätere Arbeitslosigkeit [689-691]. Ein besonderes Risiko für erfolglose Transitionen besteht für Kinder und Jugendliche mit psychiatrischer Komorbidität (OR: 4,15; 95%-KI: 1,18-14,59) oder einer erhöhten Krankheitsaktivität (ärztliche Gesamtbeurteilung OR: 6,64; 95%-KI: 1,6-27,58, sPCDAI OR: 1,17; 95%-KI: 1,03-1,33) [692].

Kinder und Jugendliche haben im Vergleich zu Erwachsenen häufig einen ausgedehnteren Phänotyp ihrer CED. Zusätzlich sollte die Diagnostik von Kindern und Jugendlichen spezifische Aspekte wie z.B. die Evaluation primärer Immundefekte und monogenetischer Erkrankungen einschließen. Die Therapie des M. Crohn bei Kindern und Jugendlichen muss u.a. individuelle Wachstums- und Entwicklungsphasen, eine kind- und familiengerechte Kommunikation und andere Zulassungsstatus von Medikamenten berücksichtigen [220, 693]. Dabei müssen Kinder und Jugendliche mit M. Crohn trotz ihrer Erkrankung eine eigenständige Identität entwickeln, eigene Bildungsziele definieren und haben im Vergleich zu Erwachsenen eine unterschiedliche Lebensweise und Lebenseinstellung, Autonomiebestrebung und Krankheitsakzeptanz. Daher ist eine intensive und angepasste Einbindung der Patient*innen und der Familienmitglieder in alle Therapieentscheidungen essentiell [694-697].

Bei 30% der Kinder mit M. Crohn kommt es zu einer Abweichung vom erwarteten Längenwachstum. Diese Abweichungen hängen vom Zeitpunkt der Erstmanifestation, der Erkrankungsaktivität und -dauer ab, können aber auch durch eine Malnutrition oder Steroidtherapie bedingt sein [375-377]. Daher spielt die exklusive enterale Ernährungstherapie (EEN) bedingt durch ihre gute Wirksamkeit und geringe Nebenwirkungsrate in der Remissionsinduktion bei minderjährigen M. Crohn-Patient*innen eine wichtige Rolle (siehe hierzu auch die Empfehlungen 2.17 und 3.3). In einer Metaanalyse von fünf randomisierten kontrollierten Studien, in denen eine Ernährungstherapie gegen Steroide bei 147 Patient*innen mit akutem M. Crohn getestet wurde, fand sich die Ernährungstherapie gegenüber der Steroidtherapie gleichwertig, unabhängig davon, ob eine Elementar-, Semielementar- oder polymere Diät verwandt wurde [380]. Die Therapietreue lag bei über 90%. In einer weiteren pädiatrischen Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patient*innen mit isolierter Ileitis terminalis eine Remission in 93% und bei einer Ileocolitis in 82,1% erreicht wurde [698]. Die EEN führt bei einem höheren Prozentsatz der Patient*innen zur mukosalen Remission als die Steroidtherapie [382] und ist auch bei wiederholter Anwendung bei bis zu 80% der Kinder und Jugendlichen wirksam [383, 384]. Der positive Effekt der EEN auf das Körperwachstum wurde in mehreren prospektiven und retrospektiven Studien gezeigt [375,

385, 386]. Die EEN wird unabhängig vom Befallsmuster zur Remissionsinduktion des M. Crohn bei Kindern und Jugendlichen empfohlen [387-389]. Ein positiver Therapieeffekt der EEN ist auch für Erwachsene insbesondere bei ausgeprägtem Befall mit Fisteln und Stenosen beschrieben [390-392]. Für optimale Therapieadhärenz einer EEN ist aber die Betreuung durch ein erfahrenes und multiprofessionelles Ernährungsteam notwendig [699, 700].

Bei chronischem Steroidbedarf ist auch bei Kindern und Jugendlichen mit M. Crohn der Steroid-sparende Effekt von Azathioprin [393], Methotrexat [394] und TNF- α -Antikörpern [395] gut belegt. Die primäre Remissions-induzierende Therapie mit TNF- α -Antikörpern wird bei Vorliegen von Risikofaktoren für einen schlechten Verlauf entsprechend der aktuellen europäischen Leitlinien empfohlen [220]. Die Therapie mit TNF- α -Antikörpern kann durch proaktives Drug-Monitoring optimiert werden [396]. Kinder mit einem Körpergewicht <30 kg oder ausgedehntem Befall und niedrigem Serumalbumin benötigen in der Regel und vor allem während der Induktionsphase höhere Dosen oder kürzere Dosierungsintervalle der TNF- α -Antikörper [397]. Bei Kindern und Jugendlichen mit M. Crohn wird empfohlen, Infliximab bei Therapiebeginn für 6-12 Monate mit einem Immunsuppressivum, z. B. Methotrexat oder Thiopurinen, zu kombinieren [220]. Thiopurine sind mit einem erhöhten Malignomrisiko und insbesondere bei Jungen mit einem erhöhten Risiko für seltene, hepatosplenische T-Zelllymphome assoziiert [398]. Bei segmentalem Befall kann die chirurgische Resektion Steroid-sparend und wachstumsinduzierend sein [399, 400].

Fertilität

Bei Patientinnen mit M. Crohn in einer Remission besteht keine verringerte Fertilität im Vergleich zur Normalbevölkerung [701, 702]. Hingegen kann eine aktive Erkrankung durch entzündliche Veränderungen im Bereich der Tuben und Ovarien sowie durch Operationen im kleinen Becken und assoziierte Adhäsionen zu einer verringerten Fertilität führen [703, 704].

Empfehlung 6.6

Vor einer geplanten Konzeption soll bei Morbus Crohn-Patientinnen eine Remission angestrebt werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Idealerweise sollte bereits vor der Empfängnis eine Schwangerschaftsberatung erfolgen. Eine Studie von Selinger *et al.* bei 145 CED-Patientinnen zeigte, dass jede vierte Patientin es für wichtiger erachtete, Krankheitssymptome zu tolerieren als eine Medikation während der Schwangerschaft einzunehmen [705]. Die therapeutische Wirkung der dezidierten ärztlichen Schwangerschaftsberatung von CED-Patientinnen vor der Konzeption bestätigte eine prospektive kontrollierte Studie von de Lima, die eine signifikant reduzierte Rezidivhäufigkeit infolge der ärztlichen Beratung dokumentierte [706]. Die Inhalte

der Beratung umfassten u.a. Folsäure-Supplementation, Nikotin- und Alkoholkarenz sowie Therapieadhärenz.

Ein in Remission befindlicher M. Crohn hat allenfalls einen sehr geringen Einfluss auf den Verlauf und die Ergebnisse der Schwangerschaft [707, 708]. Erfolgt die Empfängnis während einer Remissionsphase der Mutter, ist das Risiko für einen erneuten Schub während der Schwangerschaft mit 30 % vergleichbar mit dem von nicht-schwangeren M. Crohn-Patientinnen [709]. Eine Metaanalyse von 6 Studien und 590 eingeschlossenen M. Crohn-Patientinnen ergab, dass eine Crohn-Aktivität zum Zeitpunkt der Empfängnis mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine anhaltende Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft einhergeht [710]. Eine Konzeption bei M. Crohn-Patientinnen sollte auch deshalb in der klinischen Remission angestrebt werden, da eine aktive Erkrankung das Risiko für Tod- oder Frühgeburten, niedriges Geburtsgewicht und Entwicklungsdefizite erhöht [711-717].

Medikamente in der Schwangerschaft und Stillzeit

Viele Patientinnen mit Kinderwunsch befürchten negative Effekte einer medikamentösen Therapie auf das Kind oder eine Beeinflussung der Krankheit durch die Schwangerschaft. Diese Unsicherheiten führen häufig zu einer schlechten Therapieadhärenz, die durch die unsicherere Studienlage für die CED-Therapie während der Schwangerschaft noch verstärkt wird. Daher sollten schwangere oder stillende CED-Patientinnen durch darin erfahrene Gastroenterolog*innen begleitet werden.

Empfehlung 6.7

Akute Krankheitsschübe während der Schwangerschaft sollten ohne Verzögerung therapiert werden. Die bevorzugten Substanzen sind Steroide.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Zudem kann der Einsatz von TNF- α -Antikörpern erwogen werden

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens.

Empfehlung 6.8

Methotrexat soll vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden. TNF- α -Antikörper und Thiopurine sollten während der Schwangerschaft bei weiter bestehender Indikation fortgeführt werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Eine Fortführung oder Beendigung anderer Medikamente zur Therapie des M. Crohns einschließlich Vedolizumab und Ustekinumab während der Schwangerschaft sollte individuell geprüft werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Krankheitsschübe während der Schwangerschaft sollten aufgrund des erhöhten Risikos für maternale und neonatale Komplikationen ohne Verzögerung behandelt werden. Eine kurzfristige Prednisolon-Therapie stellt eine bevorzugte Behandlungsoption eines Krankheitsschubes während der Schwangerschaft dar. Bei einem refraktären Verlauf können TNF- α -Antikörper zur Remissionsinduktion erwogen werden²³⁻²⁵.

Die aktuellen Consensus-Empfehlungen der Europäischen Crohn und Colitis Organisation (ECCO) postulieren keine Assoziation zwischen Mesalazin (ohne Dibutylphthalat-Überzug), Steroiden, Thiopurinen sowie TNF- α -Antikörpern und unerwünschten maternalen oder neonatalen Ereignissen [718] und sehen daher ein geringes Risiko für den Einsatz dieser Substanzen während der Schwangerschaft. Bei wenigen Mesalazinpräparaten wird Dibutylphthalat (DBP) als Hüllstoff verwendet. Aufgrund potentiell teratogener Effekte rät die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA von der Verwendung von DBP ausdrücklich ab. Ausgehend von der aktuellen Studienlage ist nicht abschließend geklärt, ob der Einsatz von Steroiden das Auftreten von orofazialen Malformationen erhöht [719, 720]. Auch wenn es keine expliziten Studiendaten zu schwangeren CED-Patientinnen gibt, sind die möglichen Steroid-assoziierten, maternalen Risiken wie Hypertonie, Diabetes und Präeklampsie bei der Therapiesteuerung zu berücksichtigen [721].

Für das plazentagängige Azathioprin fanden kontrollierte Studien sowie eine Metaanalyse von Hutson *et al.* kein erhöhtes Risiko für unerwünschte Schwangerschaftsereignisse [722]. Hingegen berichtete eine Metaanalyse ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburtlichkeit bei CED-Patientinnen unter Azathioprin-Therapie [723].

Infliximab und Adalimumab können als IgG1-Antikörper die Plazenta passieren, insbesondere im zweiten und dritten Trimenon. Bei Säuglingen, deren Mütter mit Infliximab behandelt wurden, war der Antikörper bis zu 7 Monate postpartum nachweisbar. Eine kürzlich erschienene Publikation basierend auf Daten des prospektiven PIANO-Registers verglich Schwangerschaftsverläufe von 1490 Schwangerschaften bei CED-Patientinnen mit Thiopurin-, Biologika, Kombinationstherapie und solchen ohne die vorgenannten Therapien. Hierbei fanden die Autoren keine erhöhten Raten an Malformationen, Fehlgeburten, Frühgeburtlichkeit oder einem geringeren Geburtsgewicht. Auch wiesen die Kinder im Verlauf des ersten Lebensjahres keine erhöhten Infektionsraten auf [724, 725]. Bestätigend fand die retrospektive Multicenter-Studie von Chaparro *et al.* bei 388 Kindern, die *in utero* einem TNF- α -Antikörper ausgesetzt waren, kein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen [726]. Eine niederländische Studie, bei denen die TNF- α -Antikörper-Therapie im dritten Trimenon fortgeführt wurde, ergab ebenfalls kein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt oder ein reduziertes Geburtsgewicht [727].

Auch wenn eine kürzlich publizierte Metaanalyse vergleichbare Häufigkeiten für das Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen bei CED-Patientinnen unter verschiedenen Biologikatherapien ergab, ist die Datenlage für Vedolizumab und Ustekinumab nicht ausreichend, um eine klare Empfehlung für Ihren Einsatz in der Schwangerschaft zu geben [728]. Bei diesen Medikamenten wird man in jedem einzelnen Fall sorgfältig Vor- und Nachteile gemeinsam mit der Patientin abwägen müssen. Für ein

Absetzen des Medikamentes sprechen eine langandauernde, tiefe Remission, eine zuvor nur geringe Krankheitsaktivität, eine geringe Ausdehnung der Erkrankung und insbesondere die Sorge vor Schäden beim Kind durch das Medikament. Gegen eine Beendigung der Therapie sprechen eine aktuell unter der Therapie weiterhin bestehende Aktivität, eine hohe Krankheitsaktivität in der Vergangenheit, eine zuvor schwer zu behandelnde Erkrankung, ein langstreckiger Dünndarmbefall und eine Sorge der Patientin vor einem erneuten Schub.

Methotrexat und Thalidomid sind teratogen und daher in der Schwangerschaft kontraindiziert [729, 730]. Patientinnen mit dieser Medikation sollten eine effektive Empfängnisverhütung sicherstellen. Es wird empfohlen, eine Methotrexat-Therapie 3-6 Monate vor der Empfängnis zu beenden [718].

Es wurde gezeigt, dass die Einnahme von Sulfasalazin bei Männern zu einer reduzierten Anzahl und Motilität von Spermien führen kann, die nach Beendigung der Therapie reversibel war [731, 732]. Bei einem unerfüllten Kinderwunsch sollte diese potentielle Nebenwirkung von Sulfasalazin beachtet werden.

Empfehlung 6.9

Steroide und Biologika sollten während der Stillzeit indikationsgerecht fortgeführt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Bei M. Crohn-Patientinnen sind die verfügbaren Daten zur medikamentösen Therapie während der Stillzeit spärlich, prospektiv kontrollierte Untersuchungen fehlen. Weniger als 50% aller Frauen mit CED stillen aus Sorge vor einer Verschlechterung der Krankheitsaktivität sowie einem Übergang der Medikation in die Muttermilch [733]. Mesalazin, Steroide und Biologika können während der Stillzeit nach Überprüfung der Indikation jedoch fortgeführt werden. Bei der Behandlung mit Mesalazin, Thiopurinen oder Biologika während der Stillzeit ist davon auszugehen, dass diese Substanzen in geringen Mengen in die Muttermilch übergehen können [724]. Bisläng wurden keine Schäden für den Säugling berichtet [734].

Entbindung

Empfehlung 6.10

Eine Sectio sollte aus M. Crohn-bedingten Gründen primär nur bei Patientinnen mit aktuell hoher Krankheitsaktivität im Rektum oder perianal empfohlen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Die Empfehlung für eine Sectio oder eine vaginale Entbindung sollte im interdisziplinären Diskurs mit Gynäkolog*innen, Gastroenterolog*innen und ggfs. Viszeralchirurg*innen erfolgen. Eine große retrospektive Analyse von 6.797.779 Geburten identifizierte für die Subgruppe von 2882 Müttern mit M. Crohn, dass eine perianale Crohn-Aktivität mit einem 10fach erhöhten Risiko für einen Dammriss 4. Grades einherging [735].

Impfungen des Neugeborenen

Bei Patientinnen mit M. Crohn, die während des dritten Trimenons mit einer Biologika-Therapie behandelt wurden, sind Lebendimpfungen des Kindes innerhalb der ersten sechs Monate zu vermeiden [736]. Dies gilt es insbesondere in Hinblick auf die Lebendimpfung gegen das Rotavirus zu beachten, die gemäß dem Impfkalender der ständigen Impfkommission (STIKO) regulär in den ersten beiden Lebensmonaten vorgesehen wäre. Hingegen werden die Lebendimpfungen gegen Masern, Röteln, Mumps sowie Varizellen gemäß STIKO erst ab dem 11. Lebensmonat empfohlen (www.rki.de). Auch wenn zu diesem Zeitpunkt Mütter eine Biologika-Therapie erhalten und ihr Kind stillen, können die zuvor genannten Lebendimpfungen gegeben werden [736]. Hinsichtlich der Gabe von Totimpfstoffen besteht bei Kindern von M. Crohn-Patientinnen, die während der Schwangerschaft eine Biologika-Therapie erhalten haben [718, 737], keine Notwendigkeit von den allgemeinen STIKO-Empfehlungen abzuweichen.

Der*die ältere CED-Patient*in

Durch die Verschiebung der Alterspyramide in unserer Gesellschaft kommt es zu einer erhöhten Inzidenz und Prävalenz von Menschen mit CED im höheren Lebensalter. Neben dem erweiterten differenzialdiagnostischen Spektrum und dem veränderten, oft milderem Verlauf der Erkrankung müssen die Polypharmazie und häufige Multimorbidität der älteren Menschen bei der Behandlung dieser Patient*innengruppe berücksichtigt werden.

Empfehlung 6.11

Bei jeder immunsuppressiven Therapie sollen ältere Patient*innen wegen des gehäuften Auftretens schwerer Infektionen sorgfältig informiert und überwacht werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Empfehlung 6.12

Insbesondere bei älteren Menschen mit M. Crohn sollte eine konsequente Umsetzung der Impfempfehlungen beachtet werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Bedingt durch Komorbiditäten, Polypharmazie und altersbedingte Veränderungen wie z.B. Frailty, ist ein höheres Alter mit einem erhöhten Risiko an schwerer verlaufenden Infektionen verbunden. Eine immunsuppressive Therapie erhöht das Infektionsrisiko weiter und erfordert eine angepasste Therapie und Überwachung älterer CED-Patient*innen [738-740]. Das erhöhte Infektionsrisiko von älteren Menschen mit CED sollte zu einer konsequenten Umsetzung der STIKO Impfeempfehlungen führen (<https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Aktuelles/Impfkalendar.html>)

[740].

Empfehlung 6.13

Eine Anwendung von Steroiden sollte im höheren Lebensalter mit sehr kritischer Indikationsstellung und zeitlich so begrenzt wie möglich erfolgen.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Im höheren Lebensalter liegen häufig Begleiterkrankungen wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus oder Osteoporose vor. Eine zusätzliche Anwendung von Steroiden bedingt oft eine Verschlechterung dieser Begleiterkrankungen [741]. In einer größeren Studie zeigte sich für ältere CED-Patient*innen mit Steroideinnahme im Vergleich zu solchen ohne ein erhöhtes Infektionsrisiko (relatives Risiko 2,3, 95%-KI: 1,8-2,9) [742]. Im TREAT Register, das jedoch nicht auf ältere Patienten beschränkt war, wurden Steroide als unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität identifiziert [743]. Auch führt eine Steroidtherapie zu einem erhöhten Risiko einer *Clostridioides difficile* Erkrankung, die wiederum mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht [744, 745].

Empfehlung 6.14

Aufgrund potenzieller Medikamenten-Interaktionen, sowie dem erhöhten Risiko der Entstehung von Lymphomen, Basaliomen und Infektionen unter Thiopurinen im höheren Lebensalter sollte die Indikationsstellung im höheren Lebensalter kritisch erfolgen.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Empfehlung 6.15

Aufgrund des Risikos schwerer Infektionen im höheren Lebensalter insbesondere bei Komorbiditäten sollte die Indikationsstellung für TNF-Antikörper kritisch erfolgen.

Kommentar:

In einer Kohortenstudie mit CED-Patient*innen wurde gezeigt, dass das Alter der einzige unabhängige Risikofaktor für eine erhöhte Therapie-bedingte Mortalität ist [746]. Dass möglicherweise eine differenziertere Risikobetrachtung, die nicht nur das höhere Lebensalter einschließt, erfolgen sollte, berichteten kürzlich Ascher et al. In dieser retrospektiven multizentrischen Studie konnten sie zeigen, dass nicht Lebensalter allein, sondern eine gleichzeitig vorliegende Komorbidität mit einem erhöhten Infektionsrisiko unter einer Biologika-Therapie assoziiert gewesen ist [747]. Auch wenn es Daten gibt, die eine relativ gute Verträglichkeit von Thiopurinen bei älteren CED-Patient*innen zeigen, so gibt es andererseits eindeutige Belege, dass Thiopurine neben dem Risiko für Infektionen auch das Risiko für lymphoproliferative Erkrankungen und Hauttumore wie z.B. Basaliome erhöhen [484, 489, 748]. Daher sollte bei einer Thiopurintherapie eine regelmäßige dermatologische Vorsorge empfohlen werden. Hinsichtlich der Entstehung von Lymphomen konnte die CESAME Studie ein Lebensalter > 60 als unabhängigen Risikofaktor assoziieren [471]. Im höheren Lebensalter ist aufgrund der bestehenden Polypharmazie das potenzielle Risiko einer Medikamenteninteraktion erhöht. So kommt es zum Beispiel bei gleichzeitiger Anwendung von Allopurinol und Thiopurinen zu einem potentiell toxischen Anstieg der Thiopurinmetabolite. Zahlreiche Studien zeigen, dass ältere CED-Patient*innen mit einer TNF- α -Antikörper-Therapie ein erhöhtes Infektions- und Malignitätsrisiko sowie eine gesteigerte Mortalität haben [749-752]; auch hier stellt sich aber die Frage, ob dieses Ausdruck des biometrischen Alters oder der Komorbiditäten ist.

M. Crohn – Leitlinie AG 07 Ernährung

Ernährung

In einer repräsentativen Umfrage der DCCV zu den Alltagsproblemen der Patient*innen mit CED gaben über 60% der Befragten als eine zentrale Schwierigkeit im Alltag die „Rücksicht auf Ernährung“ an [753]. Ohne Zweifel gehören Umweltfaktoren zu relevanten krankheitsauslösenden und den Verlauf der Erkrankung modulierenden Einflüssen. Dabei ist in der Betrachtung der „Ernährung“ in der Pathogenese bei M. Crohn zu unterscheiden zwischen:

1. der Ernährung als Risikofaktor für die Entstehung eines M. Crohn,
2. einem primär therapeutischen Ansatz zur Reduktion der Entzündung,
3. einer additiven Therapie zur Reduktion gastrointestinaler Symptome und/oder
4. dem Vorbeugen der Entwicklung einer Mangelernährung bzw. einer Therapie dieser.

Vor dem Hintergrund der großen Bedeutung, die Patient*innen der Ernährung zuweisen, sind zukünftige Studien, die diese Fragestellungen adressieren, von großer Relevanz. Diese dürfen im Vergleich zu Therapiestudien, die die Effekte einer medikamentösen Intervention untersuchen, nicht – wie in der Vergangenheit häufig geschehen - in den Hintergrund treten.

Ernährung als Krankheitsauslöser beim M. Crohn

Empfehlung 7.1

Sofern keine spezifische Krankheitssituation vorliegt, sollten Patient*innen mit M. Crohn (wie Gesunde) eine gesunde, vollwertige Ernährung mit einem ausreichenden Anteil an Obst und Gemüse verzehren.

Evidenzgrad 3/4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Neuere Ergebnisse basieren auf Daten aus der prospektiven Nurses Health Study I&II und Health Professionals Follow-up-Studie, in die insgesamt mehr als 200.000 Proband*innen eingeschlossen wurden. 328 Patient*innen entwickelten im Verlauf einen M. Crohn. Bei Vorliegen einer sogenannten „proinflammatorischen Ernährungsweise“ (vermehrte Aufnahme von 18 Nahrungsbestandteilen (empirical dietary inflammatory pattern (EDIP) score)), zeigte sich ein um bis zu 51% erhöhtes Risiko (hohe versus niedrige Quartile) für die Entwicklung eines M. Crohn [754]. Als proinflammatorische Ernährungsweise wurde dabei eine vermehrte Aufnahme von vor allem rotem und verarbeitetem Fleisch, bestimmte Gemüsearten, Fisch, Tomaten und Erfrischungsgetränke (z.B. Cola) identifiziert. Ein

nur geringes entzündliches Potential hatten dagegen Wein, Bier, Fruchtsäfte, Karotten, Süßkartoffeln und grünes Gemüse.

Ernährung als ein den Krankheitsverlauf modulierender Faktor

In der aktuellen Stellungnahme der IOIBD zur Bedeutung der Ernährung bei M. Crohn war alleinig die Empfehlung zu einer „ausreichenden Aufnahme von Obst und Gemüse (sofern keine Strikturen vorliegen)“ konsensfähig. Basierend auf epidemiologischen Daten wurde durch die Gruppe ein positiver Effekt einer vermehrten Einnahme von Obst und Gemüse auf die entzündliche Aktivität und Entstehungsrisiko eines M. Crohn vermutet (geringe Evidenz) [755]. Auch bei Patient*innen mit einem ileoanalen Pouch beugt ein hoher Frucht- und vielleicht auch Gemüsekonsum dem Risiko zur Entwicklung einer Pouchitis vor [756]. Für weitere Exklusionsdiäten oder spezifische Nahrungsbestandteile wie z.B. Zucker, Milchprodukte, Fleisch, bestimmte Lipide oder Zusatzstoffe wurden keine signifikanten Effekte beobachtet [755]. So zeigte z. B. eine randomisierte Studie zu einer vermehrten Ballaststoffaufnahme in Kombination mit einer reduzierten Zuckierzufuhr über den Beobachtungszeitraum von 2 Jahren keinen positiven Effekt [757]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine Cochrane-Analyse, die mit einem niedrigen Evidenzgrad positive Effekte einer rein diätetischen, oralen Intervention (z.B. vermehrte Ballaststoffe, reduzierte Kohlenhydrate, reduzierte FODMAP (Fermentierbare Oligosaccharide, Disaccharide, Monosaccharide und Polyole), verminderte Mikropartikel, Kalziumrestriktion, Glutenrestriktion) zur Remissionsinduktion oder -erhaltung bei Erwachsenen vermutet [758].

Eine randomisierte prospektive Studie mit 214 Patient*innen (Einschlusskriterium CDAI \leq 150 Punkte) untersuchte den Effekt eines höheren Verzehrs von rotem oder verarbeitetem Fleisch (> 2 Portionen rotes oder verarbeitetes Fleisch/Woche versus maximal 1 x /Monat) auf den Remissionserhalt. 62% der randomisierten Patient*innen entwickelten ein Rezidiv des M. Crohn. Es ließ sich aber kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Fleischaufnahme und dem Auftreten einer signifikanten Exazerbation der Erkrankung innerhalb der Beobachtungszeit von 50 Wochen beobachten [759]. Aufgrund der heterogenen Datenlage bleibt somit die Empfehlung bestehen, dass - sofern keine spezifischen Krankheitssituationen vorliegen – Patient*innen mit M. Crohn (wie Gesunde) eine gesunde, vollwertige Ernährung mit einem ausreichenden Anteil an Obst und Gemüse verzehren sollen (siehe auch www.DGE.de).

Ernährung als therapeutischer Ansatz bei Patient*innen mit M. Crohn

Empfehlung 7.2

Bei erwachsenen Patient*innen mit M. Crohn kann eine exklusive enterale Ernährung im akuten Schub als Therapie zur Remissionsinduktion durchgeführt werden, wenn die leitliniengerechte medikamentöse Therapie wegen unerwünschter Wirkungen nicht oder schlecht vertragen wird oder der*die Patient*in die leitliniengerechte medikamentöse Therapie ablehnt.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens

Kommentar:

In einer Cochrane-Analyse der Studien, die sich mit der Wirkung einer exklusiven enteralen Ernährungstherapie (EEN) bei Erwachsenen mit erhöhter Krankheitsaktivität beschäftigen, finden sich Remissionsraten von 45% (87/194) bei der EEN gegenüber 73% (116/158) bei einer Steroidstoßtherapie (RR: 0,77, 95%-KI: 0,58 – 1,03) [760, 761]. Randomisierte Studien, die eine EEN mit Placebo vergleichen, liegen nicht vor. Eine exklusive enterale Ernährung (EEN) über 6 – 8 Wochen, mit deutlich höheren Ansprechraten von 83% (versus 63 % bei Steroiden), stellt bei Kindern die primäre Therapie im akuten Schub eines M. Crohn dar [760]. In einer prospektiven Studie mit 90 pädiatrischen Patient*innen wurde nach 8 Wochen eine klinische Remission bei 88% der EEN-behandelten Patient*innen versus 84% für TNF- α -Antikörper-behandelte Patient*innen, und nur bei 64% der Patient*innen mit partieller enteraler Ernährungstherapie (PEN; normale Nahrung plus partieller Sondenkost), erreicht [762]. Im Vergleich zu Steroiden induzierte eine EEN signifikant häufiger als Steroide eine mukosale Heilung (89% versus 17%; $p < 0,005$) [763]. Der Effekt einer EEN ist dabei unabhängig von den befallenen Darmabschnitten. Erste Beobachtungsstudien zeigen auch bei aktiven Fisteln, oraler Manifestation und bei Patient*innen mit extraintestinalen Manifestationen positive Effekte einer EEN [392, 764], dieses bedarf aber noch weiterer Studien. Eine zusammenfassende Analyse zeigt keinen Unterschied, ob eine niedermolekulare ($n=188$) oder hochmolekulare ($n=146$) Sondenkost eingesetzt wurde [447].

Eine Pilotstudie mit 80 Patient*innen ergab, dass eine Kombination aus EEN und partieller oraler Exklusionsdiät bei Kindern und Jugendlichen gut tolerabel ist und ähnliche Effekte wie eine alleinige EEN erzielt [765]. Demnach scheint der wesentliche therapeutische Wirkmechanismus einer EEN in der Vermeidung (noch weiter zu identifizierender) Nahrungsbestandteile zu liegen. Ein wesentliches Problem in der Umsetzung des Therapieprinzips der EEN sind insbesondere bei Erwachsenen die Akzeptanz und Adhärenz.

Die „Crohn’s Disease Exclusion Diet“ (CDED) basiert auf einem reduzierten Anteil tierischer und gesättigter Fette, Gluten und Emulgatoren. Der Anteil von Früchten, Gemüse und resistenter Stärke ist dagegen erhöht. In den ersten Pilotstudien wurde diese Diät im Verlauf der Ernährungstherapie mit einer 50% enteralen Ernährung kombiniert. Hier zeigte sich ein vergleichbarer Effekt dieses Konzeptes

in Bezug auf die Remissionsraten [766, 767] bei Kindern und jungen Erwachsenen wie bei einer alleinigen EEN. Die erste randomisierte prospektive Studie zur CDED bei Kindern mit M. Crohn von Levine et al. bestätigte die Vergleichbarkeit einer CDED plus PEN versus einer EEN zur Remissionsinduktion nach 6 Wochen und zeigte sogar einen besseren Remissionserhalt nach 12 Wochen [765]. Einschränkend ist jedoch zu sagen, dass diese prospektive Studie von Levine (CDED) nicht die Effektivität, sondern die Toleranz als klinischen Endpunkt hatte. Erste Daten bei Erwachsenen mit milder bis moderater Crohn-Erkrankung, die zu einer CDED mit oder ohne partieller PEN randomisiert wurden, ergaben vergleichbare Ansprechraten von 60 % in Woche 6 [768].

Ernährung zur Behandlung von Defiziten bzw. Mangelzuständen

Empfehlung 7.3

Bei Patient*innen mit M. Crohn sollten bei Verdacht auf eine Mangelernährung Parameter des Ernährungsstatus inklusive der Mikro- oder Makronährstoffe erhoben werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Mit steigender Krankheitsaktivität und/oder Funktionseinschränkungen des Gastrointestinaltraktes finden sich oftmals eine Einschränkung der Nahrungsaufnahme verbunden mit einem erhöhten Risiko für eine Mangelernährung (OR: 5,57; 95%-KI: 5,29 – 5,86; versus gesunde Kontrollen) [769]. Auch Patient*innen in Remission zeigen bereits bei genauerer Betrachtung oftmals einen reduzierten Ernährungsstatus [770]. Eine Mangelernährung ist mit einem erhöhten Risiko von Komplikationen, wie einem schwerer Verlauf (OR: 3,49; 95%-KI: 2,89 – 4,23; CED mit Mangelernährung versus CED ohne Mangelernährung), längerer Liegezeit bei Hospitalisierungen (11,9 vs. 5,8 Tage; $p < 0,00001$) oder Infektionsraten assoziiert [771]. Neben einer reduzierten Nahrungsaufnahme können auch eine Malabsorption und/oder eine systemische Entzündung Ursachen einer Mangelernährung sein.

Eine Ernährungstherapie mit einer adäquaten Kalorienaufnahme und erhöhten Proteinmenge verbessert das Outcome bei mangelernährten Patient*innen oder Patient*innen mit einem Ernährungsrisiko und ist Patient*innen mit M. Crohn zu empfehlen [772]. Bei einem vorliegenden Risiko oder bereits vorliegender Mangelernährung sollte daher eine ausreichende Zufuhr von Kalorien und Proteinen (während Remission 1,0 g/kg KG, während aktiver Erkrankung: 1,2 g/kg KG) sichergestellt werden.

Durch ein systematisches Screening mittels etablierter Screening Tools wie MUST oder NRS 2002 (siehe hierzu auch: <https://www.dgem.de/screening>) sollten Risikopatient*innen frühzeitig erkannt und einer Ernährungstherapie zugeführt werden [769, 773]. Als Mindestanforderung sind die Bestimmung des Body Mass Index und ein ungewollter Gewichtsverlust zu erfassen. Ein Mangel an Mikronährstoffen ist außer für Vitamin B12, Eisen und Vitamin D3 oftmals schwierig mit normalen Labortests zu erkennen,

hier ist insbesondere bei Risikokonstellationen wie z.B. persistierende Diarrhoen oder Zustand nach einer Ileozökalresektionen eine großzügige Substitution anzuraten [769].

Empfehlung 7.4

Ausgehend von der klinischen Symptomatik, der spezifischen Krankheitssituation und dem Ernährungszustand sollten eine Ernährungsberatung und gegebenenfalls eine individualisierte Ernährungstherapie im Rahmen einer Beratung durch dafür spezialisierte Fachkräfte erfolgen.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Über 30% der Patient*innen mit CED berichten trotz geringer entzündlicher Aktivität über gastrointestinale Symptome und individuelle, subjektive Nahrungsmittelintoleranzen. In diesem Zusammenhang ist es wichtig - aber oftmals auch schwierig - zwischen einer Reizdarmsymptomatik und einer durch die Krankheitsaktivität bedingten Symptomatik zu unterscheiden. Eine Umstellung der Ernährung mit Reduktion fermentierbarer Kohlenhydrate und Phenole (Prinzip der FODMAP Diät) führte in einer randomisierten Studie mit Patient*innen mit geringer Aktivität ihrer CED, aber dem Vorliegen einer Reizdarmsymptomatik (definiert nach Rom III-Kriterien), zu einer signifikant besseren Symptomkontrolle (52% versus 16%; $p=0,007$), hatte aber keinen Einfluss auf die verbliebene entzündliche Aktivität [774]. Prinzipiell sollte eine personalisierte Ernährungsberatung unter Berücksichtigung von vorliegenden individuellen Nahrungsmittelunverträglichkeiten erfolgen. Aufgrund der Gefahr einer langfristigen Fehlernährung bei jeglicher Art von (restriktiven) Diäten, sollten diese unter Anleitung einer Ernährungsfachkraft erfolgen [769].

Es ist anzunehmen, dass Patient*innen mit M. Crohn, wie andere Patient*innen auch, von einer perioperativen Ernährungstherapie vor viszeralmedizinischen Eingriffen profitieren (RR: 0,67; 95%-KI: 0,53–0,84) [775]. Bei Vorliegen einer schweren Mangelernährung sollte eine metabolische Prähabilitation durch ein multidisziplinäres Team erfolgen, um so das Auftreten perioperativer Komplikationen zu vermindern [776]. Falls medizinisch vertretbar, sollte eine anstehende Operation bei schwerer Mangelernährung verschoben werden, um den Ernährungszustand zu verbessern [777]. Ist eine ausreichende orale Nahrungsaufnahme nicht möglich, können orale Trinknahrungen oder ggf. eine enterale Sondenernährung zum Einsatz kommen. Ist eine enterale Ernährung nicht möglich, erfolgt eine parenterale Ernährung [769, 777].

Auch bei spezifischen funktionellen Veränderungen nach Darmresektionen, bei klinisch-relevanten Strikturen oder schweren entzündlichen Veränderungen ist eine additive, individualisierte Ernährungstherapie bis hin zu einer parenteralen Ernährung notwendig, um den Ernährungszustand des*der Patient*in zu optimieren. Bei distalen Strikturen hat sich z.B. eine ballaststoffarme Ernährung als vorteilhaft erwiesen. Für weitere Details sei auf die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin zur Ernährung bei CED verwiesen [769].

Empfehlung 7.5

Eine Laktose- oder Fruktoseunverträglichkeit, die mit steigender Krankheitsaktivität häufiger auftreten, sollten bei Ernährungsempfehlungen berücksichtigt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

In einer aktuellen deutschen Querschnitts-Kohorte von 123 Patient*innen mit CED (davon 43 mit M. Crohn) versus gesunden Kontrollen fand sich keine erhöhte Inzidenz eines pathologischen H₂-Atemtestes als Hinweis auf eine Fruktoseintoleranz. Die Patient*innen hatten jedoch in Abhängigkeit ihrer entzündlichen Aktivität vermehrte gastrointestinale Symptome wie Schmerzen und Durchfälle nach einer oraler Fruktosebelastung [778]. In einer Metaanalyse von Patient*innen mit CED war bei den Patient*innen mit M. Crohn, nicht aber bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa, die Prävalenz einer Laktoseintoleranz erhöht (RR: 2,29; 95%-KI:1,09–4,80; p = 0,03) [779]. Diese Häufung ist nicht durch eine genetische Prädisposition bedingt [780]. Passend dazu resultierte aus einer low FODMAP-Ernährung, die u.a. eine Reduktion von Laktose- und Fruktoseaufnahme beinhaltet, eine Reduktion von gastrointestinalen Symptomen bei Patient*innen mit M. Crohn [774]. Eine Testung auf Laktose- und Fruktoseunverträglichkeit kann daher für die diätische Führung der Patient*innen hilfreich sein.

Komplementärmedizinische Therapieverfahren

Komplementärmedizinische Verfahren (z. B. Homöopathie, Naturheilverfahren, Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) inklusive Akupunktur, Anthroposophische Therapieverfahren und Ayurvedische Medizin) können als Ergänzung zu konventionellen Standardtherapien angewandt werden. Verfahren, die die konventionellen Standardtherapien ausschließen, werden als alternative Therapieverfahren bezeichnet.

Empfehlung 7.6

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

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Empfehlung 7.7

Alternativtherapien anstatt einer evidenzgesicherten Therapie sollen abgelehnt werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Empfehlung 7.8

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

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Empfehlung 7.9

Aufgrund des hohen Anteils an Patient*innen, die komplementärmedizinische Therapien anwenden, sollten Ärzt*innen sich über diese Verfahren informieren.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Empfehlung 7.10 (geprüft 2020)

Komplementäre Therapien können bei Patient*innenwunsch supportiv eingesetzt werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Empfehlung 7.11

Der Nutzen von komplementärmedizinischen Therapieverfahren sollte mit dem*der Patient*in auch unter Abwägung möglicher Risiken, Wechselwirkungen und wirtschaftlicher Aspekte diskutiert werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Kommentar:

Alle einzusetzenden komplementären Therapien bei M. Crohn sollten durch wissenschaftliche Evidenz der Wirksamkeit belegt sein, auch wenn sie teilweise seit Jahrhunderten angewandt werden. Sie sollten mit denselben allgemeinen Kriterien bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit bewertet werden wie konventionelle Therapien. Obwohl die Messung der Patient*innenzufriedenheit ein wichtiger Teil des Evaluationsprozesses ist, müssen die Studien durch objektivere Methoden der Erfassung einer potentiellen Verbesserung der Krankheitsaktivität und der Lebensqualität begleitet werden.

Therapien mit nicht ausreichender Datenlage:

Arthemisia absintum (Wermut)

In einer doppelblind, randomisierten Studie mit 40 Patient*innen mit aktivem M. Crohn führte ein Fertigpräparat mit Wermut (3x500mg/Tag) als komplementäre Therapie zur konventionellen Standardtherapie mit Steroiden (initial 40mg/Tag) im Vergleich zu Steroiden plus Placebo zu einem signifikant besseren Ansprechen und einem Einspareffekt von Steroiden [781, 782]. Das Präparat ist in Deutschland aber nicht zugelassen und es steht aktuell kein vergleichbares Präparat zur Verfügung. Wermut spielt somit in der aktuellen klinischen Versorgung vor diesem Hintergrund trotz der vielversprechenden Daten aus den Pilotstudien keine Rolle.

Boswellia serrata (Weihrauch)

Zu Boswellia-Präparaten existieren zwei randomisierte Studien. Gerhardt et al. konnten in einer kleinen Studie keinen Unterschied in der Wirksamkeit von Mesalazin oder dem *Boswellia serrata* extract H15 in der Behandlung eines akuten Schubes nachweisen [783]. 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 [784]. Boswellia-Präparate sind in Deutschland nur als Nahrungsergänzungsmittel verfügbar; ihre Vergütung stellt keine Leistung der gesetzlichen Krankenkassen dar. Vielversprechend ist der klinische Einsatz zur Therapie von Arthralgien, Daten aus RCT liegen hierzu jedoch nicht vor.

Omega-3 Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren (n-3 PUFAs) werden eine anti-inflammatorische Wirkung zugeschrieben, da sie pro-inflammatorische Zytokine, wie IL-1, IL-6 und TNF- α reduzieren können [785]. Es liegen zwei Studien vor, welche die Anwendung von Omega-3 Fettsäuren mit Omega-6-Fettsäuren (FS) bei Patient*innen mit M. Crohn als adjuvante Therapie zur Steroidtherapie im Hinblick auf biochemische und klinische Inflammationsmarker vergleichen. Die Studien zeigen immunmodulatorische Eigenschaften und eine mögliche Hemmung der Erhöhung von pro-inflammatorischen Zytokinen für Omega-3-FS im Vergleich zu Omega-6-FS [786]. Weiterhin konnten eine Verringerung der Krankheitsaktivität und ein Abfall der CRP-Werte neun Wochen nach Beginn der Einnahme im Vergleich zur Basismessung für Omega-3- und Omega-6-FS beobachtet werden [787].

In einem Cochrane Review, welcher die Wirkung von Omega-3-FS auf den Remissionserhalt bei Patient*innen mit CED untersuchte, wird nur über einen geringfügigen Vorteil der Omega-3-FS gegenüber Placebo berichtet [788]. Zwei weitere systematische Übersichtsarbeiten zeigen einen ähnlichen Trend [789, 790]. Trotz einiger klinischer Erfahrung wird die vorliegende Evidenz nicht als ausreichend für die Formulierung einer Empfehlung erachtet.

Moxibustion und Akupunktur

Akupunktur

Empfehlung 7.12

Bei mildem bis moderatem Schub eines Morbus Crohn kann die begleitende Behandlung mit Akupunktur (ggf. in Kombination mit Moxibustion) erwogen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens

Kommentar:

In einer randomisierten, Schein-kontrollierten, einfach verblindeten Studie wurde die Akupunktur bei Patient*innen mit aktivem M. Crohn untersucht. Der CDAI (Akupunktur: prae: 250 \pm 51; post: 163 \pm 56; Kontrolle: prae: 220 \pm 42; post: 181 \pm 46; p=0,003) und die subjektive Befindlichkeit (erfasst über eine Visuelle Analog Skala – VAS; p=0,046) der Patient*innen nahm nach der Akupunkturbehandlung im Gruppenvergleich gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant ab [791]. In einer randomisierten kontrollierten Studie von Bao et al. wurde die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Moxibustion in Kombination mit Akupunktur zur Behandlung von 92 Patient*innen mit aktivem M. Crohn in 36 Therapiesitzungen über 12 Wochen bei einer Nachverfolgung von 24 Wochen untersucht. Der CDAI reduzierte sich in der Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe signifikant. Die sekundären Studienendpunkte mit IBDQ-Score (Lebensqualität), Hb-Wert (p=0,026) und CRP-Wert (p=0,007) sowie histopathologische Scores (p=0,002) verbesserten sich ebenfalls signifikant. Bezüglich der mukosalen Heilung wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt [792]. In einer weiteren randomisierten, einfach

verblindeten Studie wurde die Wirksamkeit der kombinierten Methoden zur Senkung der Krankheitsaktivität (erfasst durch den CDAI) nach vierwöchiger Behandlung untersucht. Patient*innen mit leichter bis mittelschwerer Krankheitsaktivität wurden nach dem Zufallsprinzip für zehn Akupunktur(AP)-Sitzungen oder Schein-AP über 4 Wochen eingeteilt. Während die Reduktion der Krankheitsaktivität im Behandlungsarm signifikant höher war ($p=0,003$), waren die Remissionsraten insgesamt zwischen den beiden Armen statistisch nicht unterschiedlich. Die Lebensqualität war in beiden Armen verbessert, obwohl der Unterschied keine statistische Signifikanz erreichte ($p = 0,064$) [785].

Trichuris suis ovata (TSO)

Empfehlung 7.13

Die Anwendung von *Trichuris suis ovata*, *Tripterygium wilfordii* Hook F oder Probiotika in der Therapie des Morbus Crohn sollte nicht empfohlen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

Kommentar:

Ergebnisse epidemiologischer Studien deuten darauf hin, dass eine Helmintheninfektion im Kindesalter vor der Entwicklung einer CED in späteren Jahren schützt [793]. Darüber hinaus konnte in Tiermodellen nachgewiesen werden, dass Helminthen für eine veränderte bakterielle Darmflora verantwortlich sind und einen protektiven Effekt bewirken können [794]. Erste Studien über TSO zeigen einige positive Effekte bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa und M. Crohn. Die Behandlung wurde als sicher eingestuft, zeigte sich aber in zwei großen randomisierten Placebo-kontrollierten Studien an Patient*innen mit M. Crohn als unwirksam [794].

Probiotika

Es gibt keine Evidenz, die den Einsatz von Präbiotika, Probiotika oder beidem bei Patient*innen mit M. Crohn unterstützt. Dies gilt sowohl für die Aufrechterhaltung der Remission als auch postoperativ [785]. Eine systematische Übersichtsarbeit von 2017 fasste die Evidenz für Probiotika bei CED-Patient*innen zusammen [795]. Zwei Studien ($n = 37$) untersuchten die Wirksamkeit von Probiotika in der Induktion einer Remission bei M. Crohn [796, 797]. Beide Studien zeigten keinen klinischen Nutzen. Studien, die die Aufrechterhaltung der Remission bei Patient*innen mit M. Crohn untersuchten ($n = 195$) [798, 799], konnten ebenfalls keinen statistisch signifikanten Nutzen nachweisen. Die Rolle der Probiotika bei der Verhinderung eines Rückfalls bei Patient*innen mit M. Crohn in Remission nach chirurgisch induzierter Remission ($n = 333$) bleibt umstritten und es können derzeit keine Empfehlungen zu ihrem Einsatz gegeben werden [800-803]. Insgesamt liegt somit keine Evidenz für den Nutzen von Probiotika für die Behandlung von Patient*innen mit M. Crohn vor [785].

Empfehlung 7.14

Bei nicht Entzündung-assoziierten lokalisierten oder generalisierten Arthralgien und Myalgien (Fibromyalgiesyndrom [FMS]) sollten leitlinienempfohlene Therapien des Fibromyalgiesyndroms * eingesetzt werden

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Sechs bis 46% der Patient*innen mit CED berichten über muskuloskeletale Schmerzen [804]. Dabei sind entzündliche und nicht-entzündliche Muskel- und Gelenkschmerzen (früher sog. Weichteilrheumatismus) und Mischformen zu unterscheiden. Die Mehrzahl der Studien weist eine höhere Prävalenz des Fibromyalgiesyndroms bei Patient*innen mit CED aus: In einer populationsbezogenen schwedischen Stichprobe mit 521 Patient*innen mit CED wurde bei 3,0% der Patient*innen mit M. Crohn ein FMS nach den ACR (American College of Rheumatology) 1990-Kriterien diagnostiziert [805]. In einer Fallserie aus zwei amerikanischen CED-Behandlungszentren mit 301 Patient*innen mit CED erfüllten 9% die ACR 2010-Kriterien eines primären FMS und 3% Kriterien eines komorbiden FMS bei Spondylarthritis [806]. In einer prospektiven 12-jährigen Registerstudie der taiwanesischen nationalen Krankenversicherung mit 4510 Patient*innen mit CED hatten diese im Vergleich zu alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen ein höheres Risiko einer FMS-Diagnose mit einer OR von 1,70 (95%-KI 1,59-1,83) [807]. In einer Fallserie einer israelischen CED-Ambulanz erfüllten 49% von 41 MC-Patient*innen die ACR 1990-Kriterien eines FMS [808]. Bezüglich der Therapieoptionen des FMS wird auf die deutsche interdisziplinäre S3-Leitlinie verwiesen [809]. Hier wird auf eine Kombinationstherapie aus niedrigdosiertem Ausdauertraining, meditativen Bewegungstherapien (Tai Chi; Yoga, Qi-Gong); und schmerzbezogene kognitive Verhaltenstherapien hingewiesen. An medikamentösen Therapien kann der Einsatz von Amitriptylin und bei psychischen Komorbiditäten Duloxetin und Pregabalin erwogen werden.

Empfehlung 7.15 (geprüft 2020)

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 anti-inflammatorischen Therapie, funktionelle gastrointestinale Störungen, psychische Störungen) soll vor Einleitung einer symptomatischen Schmerztherapie durchgeführt werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Empfehlung 7.16 (modifiziert 2020)

Im akuten Schub und bei chronisch-aktiven Verläufen kann bei anhaltenden Bauchschmerzen trotz anti-inflammatorischer Therapie eine symptomatische Schmerztherapie mit Paracetamol, Metamizol, Spasmolytika oder ggf. Opioiden durchgeführt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

Kommentar:

Es liegen keine kontrollierten Studien zu den o.g. Medikamenten zur symptomatischen Schmerztherapie bei Patient*innen mit CED vor (siehe bitte auch Empfehlung 5.14). Auch die indirekte Evidenz der in der Empfehlung genannten Substanzen ist sehr begrenzt. Die Empfehlung zur Verwendung der genannten Medikamente beruht auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe. Bei dem Einsatz der genannten Medikamente sind Kontraindikationen (z. B. Stenosen für Opiode) und relevante Nebenwirkungen (z. B. Agranulozytose und Hepatotoxizität durch Metamizol; Hepatotoxizität durch Paracetamol bei Untergewicht) zu berücksichtigen.

Empfehlung 7.17 (geprüft 2020)

Eine Dauertherapie mit Opioiden sollte vermieden werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, Konsens

Kommentar:

Es wurden erneut keine kontrollierten Studien zu Opioiden zur Therapie chronischer Schmerzen bei Patient*innen mit CED gefunden. In einer prospektiven Kohortenstudie mit US-Amerikanischen Patient*innen gaben Patient*innen mit und ohne Opiode dieselbe Intensität ihrer Bauchschmerzen an [810]. In einer retrospektiven Kohortenstudie einer britischen allgemeinärztlichen Datenbank war die Mortalität von Patient*innen mit M. Crohn bei Hochdosisgebrauch von starken Opioiden und von Patient*innen mit Colitis ulcerosa bei Gebrauch von starken Opioiden im mittleren und Hochdosisbereich im Vergleich zu Propensity Score - gematchten Patient*innen erhöht [811]. Die interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Langzeitanwendung von Opioiden rät somit von einer längerfristigen Anwendung von Opioiden (außerhalb akuter Schübe) wegen der genannten Risiken ab [812].

Empfehlung 7.18

Wenn die empfohlenen Medikamente aus Empfehlung 7-16 bei abdominellen Schmerzen nicht ausreichend wirksam oder kontraindiziert sind bzw. nicht vertragen werden, kann die Therapie mit cannabisbasierten Arzneimitteln und medizinischem Cannabis erwogen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung offen mehrheitliche Zustimmung

Empfehlung 7.19

Cannabis-basierte Arzneimittel und medizinisches Cannabis bei Patient*innen mit aktivem M. Crohn sollten zur Therapie der akuten Entzündung bei Patient*innen mit M. Crohn nicht eingesetzt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Kommentar:

Eine Cochrane-Analyse schließt drei Studien mit insgesamt 93 Patient*innen mit M. Crohn ein [813]. Verglichen wurden 115 mg D9-Tetrahydrocannabinol (THC), 20 mg Cannabidiol (CBD) und Cannabis Öl (15% CBD und 4% THC) mit Placebo. Alle drei Studien wurden bei Patient*innen mit aktiver Erkrankung durchgeführt. Studien zur Remissionserhaltung liegen nicht vor. Die vorliegenden Ergebnisse lassen keine verlässliche Aussage über einen positiven Effekt von Cannabis in der Remissionsinduktion bei M. Crohn zu. In Deutschland fällt Cannabis unter das Betäubungsmittelgesetz und es liegt keine Zulassung für die Indikation einer CED vor. CBD ist als Nahrungsergänzungsmittel in Deutschland frei verkäuflich. Seit März 2017 haben die gesetzlichen Krankenkassen nach Prüfung durch den Medizinischen Dienst der Krankenkassen in Einzelfallentscheidungen die Therapiekosten für medizinisches Cannabis übernommen.

Eine israelische Studie untersuchte den Einfluss von zwei cannabishaltigen Zigaretten pro Tag bei Patient*innen mit M. Crohn, die auf eine Therapie mit Mesalazin, Steroiden, Methotrexat, Thiopurinen oder TNF- α -Antikörper nicht angesprochen hatten und einen CDAI \geq 200 Punkten hatten. Die Zigarette der Verumgruppe enthielt eine standardisierte Menge von THC (110 mg), während die Kontrollgruppe Zigaretten aus Cannabispflanzen rauchten, aus denen das THC extrahiert war. Die Studie war insgesamt zu klein (11 Patient*innen in der Cannabisgruppe und 10 Patient*innen in der Placebogruppe), um einen signifikanten Unterschied in der Remissionsrate nachzuweisen. 5/11 Patient*innen in der Cannabisgruppe und 1/10 Patient*innen in der Placebogruppe erreichten eine Remission (CDAI <150). In der Cannabisgruppe konnten drei Patient*innen Steroide und zwei Patient*innen Opioide, die sie zur Schmerztherapie erhielten, absetzen. Patient*innen in der Cannabisgruppe gaben signifikant weniger Bauchschmerzen und besseren Appetit an [814].

Eine Therapie mit oralen THC- bzw. oromukosalen THC/CBD-Präparaten ist wegen der besseren Dosierbarkeit zu bevorzugen. Der Einsatz von Cannabisblüten kann erwogen werden, wenn orale bzw. oromukosale Präparate nicht vertragen werden bzw. nicht ausreichend wirksam sind. Cannabisblüten sollen über einen Vaporisator inhaliert werden. Vom Rauchen von Cannabisblüten, vor allem zusammen mit Tabak, wird wegen der negativen Folgen des Rauchens auf die Lungenfunktion im Allgemeinen und des Tabaks auf den Verlauf des M. Crohn im Speziellen abgeraten [815]. Die aktuelle Datenlage (3 RCTs mit 93 Teilnehmer*innen) erlaubt keine sichere Aussage, ob cannabisbasierte Arzneimittel und medizinisches Cannabis einen Einfluss auf die entzündliche Aktivität haben [813].

Empfehlung 7.20

Bei ausgeprägtem und klinisch relevantem Appetitverlust mit daraus resultierendem Gewichtsverlust bei chronisch aktivem Verlauf kann ein Therapieversuch mit cannabisbasierten Arzneimitteln und medizinischem Cannabis erwogen werden, wenn eine adäquate Behandlung der Grunderkrankung

und eine ernährungstherapeutische Mitbehandlung zu keiner ausreichenden Symptomreduktion geführt haben.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, mehrheitliche Zustimmung

Kommentar:

Es sind keine etablierten Therapien zur symptomatischen Behandlung eines Appetitverlustes mit resultierendem Gewichtsverlust bei M. Crohn bekannt. Israelische Patient*innen können medizinisches Cannabis bei einigen definierten Erkrankungen (z. B. CED) erhalten, wenn diese auf konventionelle Therapien nicht ansprechen. Die durchschnittliche Cannabisdosis pro Monat lag bei 31 ± 15 g/Monat. Der durchschnittliche HBI verbesserte sich von $14 \pm 6,7$ auf $7 \pm 4,7$ Punkte ($p < 0,001$) während eines medianen Beobachtungszeitraums von 44 Monaten. Die Gewichtszunahme während eines Jahres betrug 2 kg pro Patient*in [816]. Nebenwirkungen der Cannabistherapie, insbesondere missbräuchliche Verwendung, wurden nicht beobachtet. Die S3-Leitlinie Palliativmedizin vergibt eine offene Empfehlung zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen mit Cannabinoiden bei unzureichendem Ansprechen auf Ätiologie-basierte Pharmakotherapie [817].

Psychosomatik

Die Empfehlungen des Abschnitts für Psychosomatik wurden ursprünglich für die Colitis ulcerosa Leitlinie 2011 recherchiert und aus der M. Crohn Leitlinie 2014 übernommen [212]. Ergebnisse der im Rahmen dieser Leitlinie neu recherchierten Literatur [212, 785, 818-829] führen zu keinen neuen Statements und Empfehlungen.

Statement 7.21 (geprüft 2020)

Belastende Lebensereignisse, psychologischer Stress und psychische Störungen sind nicht ursächlich für die Entstehung der [CED].

Evidenzgrad 2, starker Konsens

Empfehlung 7.22 (modifiziert 2020)

Subjektive Stressbelastung und affektive Störungen können einen negativen Einfluss auf den Verlauf der [CED] und die krankheitsspezifische Lebensqualität haben.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, Konsens

Empfehlung 7.23 (geprüft 2020)

Eine hohe Krankheitsaktivität kann mit vermehrter psychischer Symptombelastung einhergehen.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Empfehlung 7.24 (modifiziert 2020)

Patient*innen mit anhaltenden Bauchschmerzen oder Durchfällen, welche nicht durch die Entzündungsaktivität bzw. Krankheitskomplikationen erklärt werden können, sollten auf das Vorliegen eines Reizdarmsyndroms (RDS) oder einer depressiven Störung untersucht werden. Bei Vorliegen einer Reizdarmsymptomatik bzw. einer depressiven Störung sollten die in Leitlinien empfohlenen Therapieprinzipien angewendet werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Empfehlung 7.25 (geprüft 2020)

Psychosoziale Faktoren und die krankheitsbezogene Lebensqualität sollen auch unter Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Aspekte bei ärztlichen Konsultationen erfragt und in der Therapie berücksichtigt werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Empfehlung 7.26 (geprüft 2020)

Die Behandlung von Patient*innen mit CED sollte bei Vorliegen psychischer Belastungen und Symptomen in Kooperation mit Psychotherapeut*innen bzw. Psychosomatiker*innen erfolgen.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Empfehlung 7.27 (modifiziert 2020)

Die behandelnden Ärzt*innen sollten auf die Selbsthilfeorganisationen und Selbsthilfegruppen für CED hinweisen.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Empfehlung 7.28 (geprüft 2020)

Bei Patient*innen mit CED und psychischen Störungen soll eine leitliniengerechte störungsspezifische Psychotherapie oder Psychopharmakotherapie durchgeführt werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Empfehlung 7.29 (geprüft 2020)

Kindern und Jugendlichen und ihren Familien soll eine psychosoziale Unterstützung angeboten werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Kommentar:

Patient*innen mit CED zeigen häufig ein hohes Maß an psychischem Stress. Ein relevanter Anteil der Patient*innen mit CED berichtet zudem über das Vorhandensein von Müdigkeit, Depressionen und/oder Angstzuständen [785]. In einer bevölkerungsbasierten Studie konnte gezeigt werden, dass Patient*innen mit CED welche im Laufe Ihres Lebens Angst sowie affektive Störungen entwickeln, unter Angst (70%) und Depression (54%) bereits 10 bzw. 2 Jahre vor dem Auftreten von CED litten [818]. Betroffene sehen Stress häufig als den Hauptauslöser von CED und von auftretenden Krankheitsschüben [785]. In einer populationsbasierten Studie (n=704) [820], sowie in prospektiven Studien [825, 826, 830] konnte gezeigt werden, dass die subjektive Stressbelastung mit einem erhöhten Risiko für Krankheitsschübe bzw. symptomatische Aktivität in Verbindung gebracht werden kann [820, 825, 826, 830]. Psychische Störungen und/oder psychosozialer Stress können einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität haben [827, 829]. M. Crohn und Colitis ulcerosa sind aber nicht als psychosomatische Krankheiten im engeren Sinne zu klassifizieren [826, 827], es gibt jedoch starke Zusammenhänge zwischen psychischer und somatischer Gesundheit. Psychische Faktoren können Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung nehmen. Die Behandlung von Patient*innen mit CED sollte aus oben genannten Gründen unter Einschluss von Psychotherapeut*innen bzw. Psychosomatiker*innen erfolgen. Psychosoziale Faktoren sollten in Therapiekonzepte - durch den Einsatz psychotherapeutischer und psychopharmakologischer Verfahren – integriert werden [212, 826, 828].

Psychotherapie

Empfehlung 7.30

Multikonvergente Therapien (Achtsamkeitsmeditation mit Aspekten kognitiver Verhaltenstherapie) können zur Stressreduktion bei Patient*innen mit entzündlichen Darmerkrankungen in Remission und mit Reizdarmsyndrom zur Verbesserung der Lebensqualität angeboten werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Kommentar:

Ein systematischer Review zu komplementären und alternativen Verfahren zur Behandlung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen [794] identifizierte einen RCT [831], der sich mit dem Effekt von Achtsamkeit zur Behandlung von M. Crohn beschäftigt.

In die Studie wurden Patient*innen (n=66) mit Colitis ulcerosa oder M. Crohn in Remission eingeschlossen, welche an Reizdarmsyndrom litten oder hohe, selbst wahrgenommene Stresslevel aufwiesen. Die Studie verglich ein 16-wöchiges multikonvergentes Therapieprogramm (Achtsamkeitsmeditation mit Aspekten kognitiver Verhaltenstherapie), welches 6 Sitzungen à 40 Minuten beinhaltete und zusätzlich zur Standardversorgung durchgeführt wurde mit alleiniger Standardversorgung. Follow-up-Erhebungen erfolgten über 1 Jahr. Ein numerisch, jedoch nicht signifikant höherer, mittlerer Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)-Score wurde in der aktiven Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe 4 Monate nach Studienbeginn festgestellt ($p=0,081$). Eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (gemessen mittels IBDQ) zeigte sich hingegen bei Patient*innen mit Reizdarmsyndrom 4 Monate nach Studienbeginn ($p=0,021$) in der aktiven Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bezüglich der Rezidivrate (basierend auf fäkaler Calprotectin-Messung) konnte zwischen den Gruppen kein Unterschied festgestellt werden.

Die Studie weist ein hohes Risk-of-Bias auf. Folgende Limitationen der Studie sollen kurz erwähnt werden: Es liegt keine Verblindung der Proband*innen und keine Verwendung von Placebothherapie vor. Zudem weist die Studie eine hohe Drop-out-Rate (Interventionszeitraum: 24% (Interventionsgruppe), Follow-up-Erhebung nach 4 Monaten: 18% (Interventionsgruppe), 3% (Kontrollgruppe)) auf. Einen weiteren Nachteil stellt die Durchführung des Therapiekurses durch nur einen Therapeuten dar.

Der Empfehlungsgrad wurde um eine Stufe abgewertet, da nur eine RCT mit einigen Limitationen vorliegt. Zudem kann der potentielle Schaden dieser Therapieform als gering eingeschätzt werden

Akzeptanz- und Commitment-Therapie

Empfehlung 7.31

Akzeptanz- und Commitment-Therapien (Akzeptanz- und Achtsamkeitsverfahren zusammen mit dem Erlernen von Strategien des engagierten Handelns und von Verhaltensänderungen) können zur Stressreduktion angeboten werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Kommentar:

Die Akzeptanz- und Commitment-Therapie (ACT) ist eine psychologische Intervention, die Akzeptanz- und Achtsamkeitsverfahren sowie Strategien des engagierten Handelns und Verhaltensänderungen umfasst, um die psychische Flexibilität zu erhöhen und Stress abzubauen.

Ziel einer RCT [832] war es, die Auswirkungen von ACT auf Stress bei Patient*innen (n=79) mit entzündlichen Darmerkrankungen (n=75 in Remission, n=4 mit milder Aktivität) zu erforschen. Die 8-wöchige Akzeptanz- und Commitment-Therapie beinhaltete eine 90-minütige Gruppensitzung pro Woche mit 14 – 16 Teilnehmer*innen zusätzlich zur Standardtherapie und wurde mit einer der üblichen Therapien verglichen.

In der Intention-to-treat Analyse zeigte sich 8 bzw. 20 Wochen nach Studienstart eine signifikante Verbesserung der Stress-Level ($p=0,001$) in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die ACT konnte zudem mit einem signifikant niedrigeren wahrgenommenen Stress-Level ($p=0,038$) und einer geringeren Depressionsrate ($p=0,01$) im Vergleich zur Kontrollgruppe in Verbindung gebracht werden. Die Intention-to-treat Analyse ergab des Weiteren keine Unterschiede zwischen den Gruppen für Angst ($p=0,388$) sowie für vier untersuchte Lebensqualitätsbereiche (Symptombelastung, Aktivitäten des täglichen Lebens, krankheitsbedingte Sorgen, allgemeines Wohlbefinden). Die per-Protokoll Analyse zeigte eine signifikante Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens in der ACT-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p=0,009$). Kein Unterschied zwischen den Gruppen konnte für die subjektive und die objektive Krankheitsaktivität sowie im Hinblick auf die Kortisol-Konzentration im Haar festgestellt werden.

Limitationen der Studie stellen eine relativ hohe Drop-out Rate von 17% (Rückzug während der Studie) und 18% (keine Teilnahme am Follow-up) dar. Zudem wiesen Proband*innen der Studie eine relativ hohe psychologische Dysfunktion auf (wahrgenommener Stress-Score = 5, auf einer Skala von 0 - 10; Quality of Life-Score größer gleich 80, auf einer Skala von 0 – 400) und wurden nur für 20 Wochen nachbeobachtet.

Der Empfehlungsgrad wurde um eine Stufe abgewertet, da nur eine RCT mit einigen Limitationen vorliegt. Zudem kann der potentielle Schaden dieser Therapieform als gering eingeschätzt werden.

Lösungsorientierte Therapie

Empfehlung 7.32

Lösungsorientierte Therapie kann für Patient*innen in Remission, welche an schwerer Fatigue leiden, zur Verbesserung der Lebensqualität und zur Reduktion der Müdigkeit angeboten werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens

Kommentar:

Zur Therapie der Fatigue vergleiche auch die Empfehlungen 5.31 und 5.32.

Eine RCT [833], welche sich mit den Auswirkungen der lösungsorientierten Therapie (solution-focused therapy; SFT) bei n=98 Patient*innen mit CED in Remission mit schwerer Fatigue beschäftigt, liegt vor. Betrachtet wurden lebensqualitätsspezifische Parameter sowie die Verbesserung oder Verschlechterung der Fatigue. Im Rahmen der Studie erhielt die eine Hälfte der Proband*innen über einen Zeitraum von 3 Monaten 7 Sitzungen einer lösungsorientierten Therapie (SFT-Gruppe), welche sich auf Müdigkeit-Bewältigungsstrategien fokussierte. Die Kontrollgruppe wurde durch die andere Hälfte der Proband*innen gebildet und erhielt weiterhin die übliche Standardtherapie. Die Nachbeobachtung erfolgte 6 und 9 Monate nach Therapieende.

Direkt nach der Beendigung der lösungsorientierten Therapie sowie 6 Monate nach Therapieende, zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Fatigue in der SFT-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p=0,03$, $p=0,001$). Dieser Effekt war 9 Monate nach Ende der Therapie nicht mehr zu erkennen. Zudem konnte direkt nach dem Ende der Therapie eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (gemessen mittels IBDQ; $p=0,02$) in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden.

Die Studie überzeugt durch eine geringe Drop-out Rate von 2% in der Interventionsgruppe und von 0% in der Kontrollgruppe. Dennoch weist die Studie einige Limitationen von geringer Bedeutung auf: Die Krankheitsaktivität wurde zu Beginn der Studie anhand des Calprotectins bestimmt, im Rahmen der Follow-up-Messungen erfolgte die Bestimmung der Krankheitsaktivität jedoch mittels Crohn's Disease Index (CDAI) und Clinical Activity Index (CAI). Zudem könnten die Ergebnisse der Kontrollgruppe durch Aufmerksamkeit beeinflusst worden sein. Eine Kontrollgruppe, welche keine Informationen über die Intervention erhält, wäre für weitere Studien wünschenswert. Des Weiteren wäre es von Vorteil, die Patient*innen über einen längeren Zeitraum nachzuverfolgen, um Aussagen über die langfristige Wirksamkeit der Intervention im Hinblick auf die Lebensqualität treffen zu können.

Der Empfehlungsgrad wird als eins angegeben, da eine RCT mit Limitationen von geringer Bedeutung vorliegt. Zudem kann der potentielle Schaden dieser Therapieform als gering eingeschätzt werden.

Kognitive Verhaltenstherapie

Empfehlung 7.33

Die kognitive Verhaltenstherapie kann zur Reduktion psychischer Symptombelastung in Erwägung gezogen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

Kommentar:

Die kognitive Verhaltenstherapie (cognitive behavioral therapy = CBT) ist eine Form der Psychotherapie. Sie stellt eine Art der Gesprächstherapie dar. Sie versucht pathologische Denkmuster zu erkennen und zu verändern. Die Kognition umfasst Themen, welche Einstellungen, Gedanken, Bewertungen und Überzeugungen der Patient*innen beeinflussen kann [834].

Mittels kognitiver Verhaltenstherapie sollen Menschen unterstützt werden, ungesunde Überzeugungen und Verhaltensweisen zu erkennen und durch positive zu ersetzen [834]. Der Begriff der komparativen Psychotherapieforschung, welche der Verhaltenstherapie entspricht, sollte nicht mit der Psychoanalyse verwechselt werden [835, 836]. Es handelt sich hierbei um zwei grundlegend verschiedene Verfahren.

Wirksamkeit bei Erwachsenen

Eine niederländische Studie [837] von 2017 untersuchte in acht einstündigen, wöchentlichen Sitzungen die Wirksamkeit von CBT auf vorhandene Depressionen, Angst und Lebensqualität. Insgesamt nahmen 118 Patient*innen (Interventionsgruppe/Wartelisten-Kontrollgruppe Crohn:35/33 vs. Colitis:24/46) mit CED teil, welche in zwei gleich große Gruppen (Interventionsgruppe und Wartelisten-Kontrollgruppe) randomisiert wurden. Angaben, ob sich die eingeschlossenen Proband*innen in Remission befanden oder gerade eine aktive Erkrankung aufwiesen, liegen nicht vor. Die Kontrollgruppe erhielt 3,5 Monate lang eine medizinische Standardbehandlung (Treatment-as-usual (TAU)). Die Interventionsgruppe erhielt die achtmalige CBT zusätzlich zur Standardbehandlung. Final wurden 96 Proband*innen analysiert. Das Durchschnittsalter lag bei 39 Jahren. Die Quote der Männer und Frauen war annähernd gleich verteilt.

Jede*r Teilnehmer*in erhielt Schreibaufgaben, kognitive Interventionen, welche sich auf bestimmte Krankheitsüberzeugungen (z.B. "Meine Krankheit hat erhebliche Auswirkungen auf mein Leben") und dysfunktionale Einstellungen (z.B. "Ich müsste perfekt sein, um glücklich zu sein") konzentrierten. Diese wurden anschließend ausgewertet. Der Anteil von Studie mit einem Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)-Gesamtscore ≥ 11 sank von 71,4% zu Beginn der Studie auf 43,8% bei der Nachbeobachtung, im Vergleich zu einem Rückgang von 6,3% bei der Kontrollgruppe. Der Anteil von Teilnehmenden mit separaten HADS-Werten (für Angst und Depression) ≥ 11 Punkte sanken in der Versuchsgruppe von 35,7 % bzw. 25,0 % zum Ausgangswert auf 10,4 % bzw. 4,2 % zum Follow-up, verglichen mit 2,3% bzw. 3,4% in der Wartelisten-Kontrollgruppe.

Es konnte eine Verbesserung der spezifischen, CED-bezogenen Lebensqualität sowie eine Verringerung der Angst und Depression im Vergleich zur Warteliste gemessen werden.

In einer weiteren Studie [838] wurde ebenfalls in zwei Gruppen (Standardversorgung vs. Standardversorgung plus CBT) randomisiert. Die kognitive Verhaltenstherapie wurde über 10 Wochen persönlich oder online abgehalten. Insgesamt nahmen 176 CED-Probanden in Remission teil, wovon nach 24 Monaten noch 75 in die Auswertung eingingen. Es konnte gezeigt werden, dass CBT keinen signifikanten Einfluss auf die Krankheitsaktivität im Vergleich zur Kontrollgruppe hat. Diese wurde anhand von Krankheitsaktivitätsindizes nach 24 Monaten (CDAI; $p = 0,92$; Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI), $p = 0,88$) und Blutparametern (CRP, $p < 0,62$; Hb, $p = 0,77$; Blutplättchen, $p = 0,64$; Anzahl der weißen Blutkörperchen, $p = 0,59$) gemessen. Weiterhin hatte die CBT keine signifikanten Auswirkungen auf die psychische Gesundheit oder die Lebensqualität ($p > 0,05$).

Aufgrund der unterschiedlichen Darstellung der kognitiven Verhaltenstherapie (persönlich vs. Online) und der daraus möglicherweise resultierenden hohen Drop-out-Rate, kann sich der Effekt auf den 24-Monats-Follow-up eher gering auswirken.

Eine weitere RCT [839] untersuchte Patient*innen in Remission nach 12 Monaten (zwei randomisierte Gruppen: Standardversorgung vs. Standardversorgung plus CBT). Insgesamt nahmen 176 CED-Proband*innen teil, wovon nach 12 Monaten noch 106 ausgewertet wurden. Etwas mehr als die Hälfte bestand aus Patient*innen mit M. Crohn (58/49 - Aktiv- vs. Kontrollgruppe). Die kognitive Verhaltenstherapie wurde über 10 Wochen persönlich oder online abgehalten.

Das CBT-Programm (2 Stunden pro Woche) bestand aus: 1) Ausbildung über CED und CBT; 2) Stress und Entspannung; 3) Automatische Gedanken und kognitive Verzerrungen; 4) Kognitive Umstrukturierung; 5) Exposition und Überwindung von Vermeidung; 6) Bewältigungsstrategien; 7) Durchsetzungsfähigkeitstraining; 8) Beziehungen und Kommunikation; 9) Aufmerksamkeit und Ablenkung; und 10) Rückfallprävention bei psychischen Gesundheitsproblemen.

CBT verbesserte die mentale Lebensqualität nach 6 Monaten signifikant ($p = 0,034$, $d = 0,56$). Da die Proband*innen einen sehr guten Allgemeinzustand aufwiesen, profitierten wenige Proband*innen mit schwerwiegenderen Symptomen mehr. Eine Korrelation mit dem Schweregrad und dem Benefit/Erfolg der Methode konnte gezeigt werden.

Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen

Eine RCT [840] untersuchte die Wirksamkeit einer kognitiven Verhaltenstherapie bei 185 Kindern mit CED ($n = 116$ in Remission, $n = 15$ in milder Aktivität) zwischen 8 - 17 Jahren, nach 6 Monaten. Die Eltern wurden ebenfalls mitbetreut. Es erfolgte eine Randomisierung in zwei Gruppen. Die Behandlungs- und Kontrollgruppe umfasste jeweils 3 Sitzungen, die je etwa 1 Woche auseinanderlagen (Mean = 9,36 Tage, SD: 4,54). Es zeigte sich ein signifikanter Gesamtbehandlungseffekt für Schulversäumnisse aufgrund von M. Crohn oder Colitis ulcerosa ($p = 0,05$) 6 Monate nach der Behandlung. Weiterhin gab es einen signifikanten Post-Behandlungseffekt für die vom Kind berichtete Lebensqualität ($p = 0,05$), die von den Eltern berichtete Erhöhung der adaptiven Bewältigung des Kindes ($p = 0,05$) und die Verringerung der maladaptiven Reaktionen der Eltern auf die Symptome der Kinder

($p = 0,05$). Es zeigte sich, dass diejenigen, welche die kognitive Verhaltenstherapie erhielten, nach der Behandlung größere Erfolge in Bezug auf das soziale Lernen erzielten als die Kontrollgruppe. Bei einigen Kindern konnte eine Abnahme der Krankheitsaktivität verzeichnet werden. Diese war allerdings nicht signifikant.

Eine weitere RCT [841] untersuchte 70 Kinder ($n = 33$ in Remission, $n = 17$ mit milder Aktivität) zwischen 10 - 25 Jahren (10– 20 Jahren, $n = 50$; 21–25 Jahren, $n = 20$) auf die Wirksamkeit einer CBT in Bezug auf Angst- und depressive Symptome sowie gesundheitsbezogener Lebensqualität. Die Proband*innen wurden in zwei Gruppen randomisiert (TAU vs. TAU+CBT). In jeder Gruppe befanden sich 18 Patient*innen mit M. Crohn. Die Gruppe mit CBT erhielt zusätzlich 10 wöchentliche Einzelsitzungen, welche innerhalb von 3 Monaten durchgeführt wurden. Sechs dieser Sitzungen wurden von Angesicht zu Angesicht durchgeführt, die restlichen vier Sitzungen wurden zu einem vorher vereinbarten Zeitpunkt telefonisch abgehalten (um die Adhärenz zu fördern und die Behandlungslast zu senken). Die primäre Messung erfolgte drei Monate nach der Intervention. Es konnte eine gesamthaft signifikante ($p = 0,039$) Verbesserung von Angst- und depressiven Symptomen der Teilnehmer*innen festgestellt werden. Diese waren unabhängig von Gruppe, Alter, Geschlecht und Krankheitstyp. Primäre Chi-Quadrat-Tests und explorative, lineare Mischmodelle zeigten in den Ergebnissen zwischen der Interventions-($n = 35$) und der Kontrollgruppe ($n = 33$) keinen Unterschied.

Konsultationssfassung Juni 2021

Literatur

1. Bundes, G.d. *Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungs-/Wohnort, ICD10.* 2021; Available from: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=81229970&p_sprache=D&p_hel_p=3&p_indnr=550&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=.
2. Lammert, F., P.L. Jansen, and M.M. Lerch, *Weissbuch Gastroenterologie 2020/2021*, ed. L. Frank, J. Petra Lynen, and M.L. Markus. 2019: De Gruyter.
3. Lennard-Jones, J.E. and S. Shivananda, *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**(4): p. 353-9.
4. Forrest, K., D. Symmons, and P. Foster, *Systematic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease?* *Aliment Pharmacol Ther*, 2004. **20**(10): p. 1035-43.
5. Takeuchi, K., et al., *Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease.* *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006. **4**(2): p. 196-202.
6. Korzenik, J.R. and D.K. Podolsky, *Selective use of selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in inflammatory bowel disease.* *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006. **4**(2): p. 157-9.
7. Long, M.D., et al., *Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Exacerbations of Inflammatory Bowel Disease.* *J Clin Gastroenterol*, 2016. **50**(2): p. 152-6.
8. Beaugerie, L., J.F. Rahier, and J. Kirchgesner, *Predicting, Preventing, and Managing Treatment-Related Complications in Patients With Inflammatory Bowel Diseases.* *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020. **18**(6): p. 1324-1335 e2.
9. Singh, S., et al., *Comparative Risk of Serious Infections With Biologic and/or Immunosuppressive Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis.* *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020. **18**(1): p. 69-81 e3.
10. Schumacher, G., B. Kollberg, and B. Sandstedt, *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**(4): p. 318-32.
11. Garcia Rodriguez, L.A., A. Ruigomez, and J. Panes, *Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease.* *Gastroenterology*, 2006. **130**(6): p. 1588-94.
12. Ott, C., et al., *Smoking increases the risk of extraintestinal manifestations in Crohn's disease.* *World J Gastroenterol*, 2014. **20**(34): p. 12269-76.
13. Scharrer, S., et al., *Passive Smoking Increases the Risk for Intestinal Surgeries in Patients With Crohn's Disease.* *Inflamm Bowel Dis*, 2021. **27**(3): p. 379-385.
14. Orholm, M., et al., *Familial occurrence of inflammatory bowel disease.* *N Engl J Med*, 1991. **324**(2): p. 84-8.
15. Schreiber, S., et al., *Genetics of Crohn disease, an archetypal inflammatory barrier disease.* *Nat Rev Genet*, 2005. **6**(5): p. 376-88.
16. Fagan, E.A., et al., *Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis.* *Eur J Clin Invest*, 1982. **12**(4): p. 351-9.
17. Vermeire, S., G. Van Assche, and P. Rutgeerts, *C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease.* *Inflamm Bowel Dis*, 2004. **10**(5): p. 661-5.
18. Sands, B.E., *Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease.* *Gastroenterology*, 2015. **149**(5): p. 1275-1285 e2.
19. Henriksen, M., et al., *C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study.* *Gut*, 2008. **57**(11): p. 1518-23.
20. Solem, C.A., et al., *Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease.* *Inflamm Bowel Dis*, 2005. **11**(8): p. 707-12.
21. Schoepfer, A.M., 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**(1): p. 162-9.
22. Bou-Fakhredin, R., et al., *Insights into the diagnosis and management of iron deficiency in inflammatory bowel disease.* *Expert Rev Hematol*, 2017. **10**(9): p. 801-808.

23. Cappellini, M.D., et al., *Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management*. Am J Hematol, 2017. **92**(10): p. 1068-1078.
24. Stein, J., F. Hartmann, and A.U. Dignass, *Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010. **7**(11): p. 599-610.
25. Langhorst, 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*. Am J Gastroenterol, 2008. **103**(1): p. 162-9.
26. Geerling, B.J., et al., *Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls*. Eur J Clin Nutr, 2000. **54**(6): p. 514-21.
27. Filippi, J., et al., *Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission*. Inflamm Bowel Dis, 2006. **12**(3): p. 185-91.
28. Ibd Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, H. and Nutrition, *Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005. **41**(1): p. 1-7.
29. Ogura, Y., et al., *A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease*. Nature, 2001. **411**(6837): p. 603-6.
30. Hugot, J.P., et al., *Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease*. Nature, 2001. **411**(6837): p. 599-603.
31. Lesage, S., et al., *CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease*. Am J Hum Genet, 2002. **70**(4): p. 845-57.
32. Radlmayr, M., et al., *The c-insertion mutation of the NOD2 gene is associated with fistulizing and fibrostenotic phenotypes in Crohn's disease*. Gastroenterology, 2002. **122**(7): p. 2091-2.
33. Peeters, M., et al., *Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(3): p. 730-4.
34. Zhuludev, A., 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**(11): p. 2235-41.
35. Reese, G.E., et al., *Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(10): p. 2410-22.
36. Smids, C., et al., *The value of serum antibodies in differentiating inflammatory bowel disease, predicting disease activity and disease course in the newly diagnosed patient*. Scand J Gastroenterol, 2017. **52**(10): p. 1104-1112.
37. Plevy, S., *Do serological markers and cytokines determine the indeterminate?* J Clin Gastroenterol, 2004. **38**(5 Suppl 1): p. S51-6.
38. Aadland, E. and M.K. Fagerhol, *Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2002. **14**(8): p. 823-5.
39. Sipponen, T., 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**(1): p. 40-6.
40. van Rheenen, P.F., E. Van de Vijver, and V. Fidler, *Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis*. BMJ, 2010. **341**: p. c3369.
41. Mylonaki, M., et al., *Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2004. **16**(8): p. 775-8.
42. Ananthakrishnan, A.N., E.L. McGinley, and D.G. Binion, *Excess hospitalisation burden associated with Clostridium difficile in patients with inflammatory bowel disease*. Gut, 2008. **57**(2): p. 205-10.
43. Coremans, G., et al., *The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease*. Gastrointest Endosc, 1984. **30**(3): p. 167-72.
44. Samuel, S., et al., *Endoscopic skipping of the distal terminal ileum in Crohn's disease can lead to negative results from ileocolonoscopy*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012. **10**(11): p. 1253-9.
45. Dong, J., et al., *Ultrasound as a diagnostic tool in detecting active Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies*. Eur Radiol, 2014. **24**(1): p. 26-33.
46. Fiorino, G., et al., *Prospective comparison of computed tomography enterography and magnetic resonance enterography for assessment of disease activity and complications in ileocolonic Crohn's disease*. Inflamm Bowel Dis, 2011. **17**(5): p. 1073-80.

47. Panes, J., 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**(2): p. 125-45.
48. Puylaert, C.A., et al., *Grading of Crohn's disease activity using CT, MRI, US and scintigraphy: a meta-analysis*. *Eur Radiol*, 2015. **25**(11): p. 3295-313.
49. Maaser, C., et al., *ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications*. *J Crohns Colitis*, 2019. **13**(2): p. 144-164.
50. Horsthuis, K., P.C. Stokkers, and J. Stoker, *Detection of inflammatory bowel disease: diagnostic performance of cross-sectional imaging modalities*. *Abdom Imaging*, 2008. **33**(4): p. 407-16.
51. Taylor, S.A., et al., *Diagnostic accuracy of magnetic resonance enterography and small bowel ultrasound for the extent and activity of newly diagnosed and relapsed Crohn's disease (METRIC): a multicentre trial*. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018. **3**(8): p. 548-558.
52. Calabrese, E., et al., *Bowel Ultrasonography in the Management of Crohn's Disease. A Review with Recommendations of an International Panel of Experts*. *Inflamm Bowel Dis*, 2016. **22**(5): p. 1168-83.
53. Calabrese, E., et al., *Accuracy of small-intestine contrast ultrasonography, compared with computed tomography enteroclysis, in characterizing lesions in patients with Crohn's disease*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013. **11**(8): p. 950-5.
54. Parente, F., 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**(11): p. 1652-7.
55. Rieder, F., et al., *Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review*. *Gut*, 2013. **62**(7): p. 1072-84.
56. Bettenworth, D., et al., *Assessment of Crohn's disease-associated small bowel strictures and fibrosis on cross-sectional imaging: a systematic review*. *Gut*, 2019. **68**(6): p. 1115-1126.
57. Annunziata, M.L., et al., *Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up*. *Dig Dis Sci*, 2012. **57**(6): p. 1618-23.
58. Diaz, L., et al., *Upper Gastrointestinal Involvement in Crohn Disease: Histopathologic and Endoscopic Findings*. *South Med J*, 2015. **108**(11): p. 695-700.
59. Ripolles, T., et al., *Contrast-enhanced ultrasound in the differentiation between phlegmon and abscess in Crohn's disease and other abdominal conditions*. *Eur J Radiol*, 2013. **82**(10): p. e525-31.
60. Desmond, A.N., et al., *Crohn's disease: factors associated with exposure to high levels of diagnostic radiation*. *Gut*, 2008. **57**(11): p. 1524-9.
61. Kopylov, U., et al., *Small bowel capsule endoscopy in the management of established Crohn's disease: clinical impact, safety, and correlation with inflammatory biomarkers*. *Inflamm Bowel Dis*, 2015. **21**(1): p. 93-100.
62. Kopylov, U., et al., *Diagnostic yield of capsule endoscopy versus magnetic resonance enterography and small bowel contrast ultrasound in the evaluation of small bowel Crohn's disease: Systematic review and meta-analysis*. *Dig Liver Dis*, 2017. **49**(8): p. 854-863.
63. Katsinelos, P., et al., *Diagnostic yield and clinical impact of wireless capsule endoscopy in patients with chronic abdominal pain with or without diarrhea: a Greek multicenter study*. *Eur J Intern Med*, 2011. **22**(5): p. e63-6.
64. De Bona, M., et al., *Capsule endoscopy findings in patients with suspected Crohn's disease and biochemical markers of inflammation*. *Dig Liver Dis*, 2006. **38**(5): p. 331-5.
65. Kopylov, U., et al., *Fecal calprotectin for the prediction of small-bowel Crohn's disease by capsule endoscopy: a systematic review and meta-analysis*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016. **28**(10): p. 1137-44.
66. Nemeth, A., et al., *Use of patency capsule in patients with established Crohn's disease*. *Endoscopy*, 2016. **48**(4): p. 373-9.
67. Liao, Z., et al., *Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review*. *Gastrointest Endosc*, 2010. **71**(2): p. 280-6.
68. Vernier-Massouille, G., et al., *Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study*. *Gastroenterology*, 2008. **135**(4): p. 1106-13.
69. de Ridder, L., 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**(1): p. 87-94.

70. Heine, G.D., et al., *Double-balloon enteroscopy: indications, diagnostic yield, and complications in a series of 275 patients with suspected small-bowel disease*. *Endoscopy*, 2006. **38**(1): p. 42-8.
71. Gay, G. and M. Delvaux, *Double balloon enteroscopy in Crohn's disease and related disorders: our experience*. *Gastrointest Endosc*, 2007. **66**(3 Suppl): p. S82-90.
72. Manes, G., 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**(12): p. 2790-5.
73. Wang, P., et al., *Outcomes and safety of double-balloon enteroscopy in small bowel diseases: a single-center experience of 1531 procedures*. *Surg Endosc*, 2020.
74. Benmassaoud, A., et al., *The Use of Balloon-assisted Enteroscopy at a Large Volume Centre: A Retrospective Analysis*. *J Can Assoc Gastroenterol*, 2018. **1**(1): p. 33-39.
75. Arulanandan, A., et al., *Systematic review: Safety of balloon assisted enteroscopy in Crohn's disease*. *World J Gastroenterol*, 2016. **22**(40): p. 8999-9011.
76. Di Nardo, G., et al., *Usefulness of single-balloon enteroscopy in pediatric Crohn's disease*. *Gastrointest Endosc*, 2012. **75**(1): p. 80-6.
77. Despott, E.J., 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**(5): p. 1030-6.
78. Pohl, J., 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**(7): p. 529-34.
79. Hirai, F., et al., *Efficacy of Endoscopic Balloon Dilation for Small Bowel Strictures in Patients With Crohn's Disease: A Nationwide, Multi-centre, Open-label, Prospective Cohort Study*. *J Crohns Colitis*, 2018. **12**(4): p. 394-401.
80. Eglinton, T.W., et al., *Clinical and genetic risk factors for perianal Crohn's disease in a population-based cohort*. *Am J Gastroenterol*, 2012. **107**(4): p. 589-96.
81. Wewer, M.D., et al., *The Incidence and Disease Course of Perianal Crohn's Disease: A Danish Nationwide Cohort Study, 1997-2015*. *J Crohns Colitis*, 2020.
82. Regueiro, M., *The role of endoscopy in the evaluation of fistulizing Crohn's disease*. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2002. **12**(3): p. 621-33.
83. Spradlin, N.M., et al., *A randomized prospective trial of endoscopic ultrasound to guide combination medical and surgical treatment for Crohn's perianal fistulas*. *Am J Gastroenterol*, 2008. **103**(10): p. 2527-35.
84. Savoye-Collet, C., et al., *Fistulizing perianal Crohn's disease: contrast-enhanced magnetic resonance imaging assessment at 1 year on maintenance anti-TNF-alpha therapy*. *Inflamm Bowel Dis*, 2011. **17**(8): p. 1751-8.
85. Reginelli, A., et al., *MRI of perianal fistulas in Crohn's disease*. *Acta Biomed*, 2020. **91**(8-S): p. 27-33.
86. Dagli, U., et al., *Transrectal ultrasound in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease*. *Endoscopy*, 1999. **31**(2): p. 152-7.
87. Luglio, G., et al., *Diagnostic Accuracy of 3-Dimensional Endoanal Ultrasound in Identifying Perianal Crohn's Fistulas*. *Dis Colon Rectum*, 2018. **61**(8): p. 931-937.
88. Siddiqui, M.R., et al., *A diagnostic accuracy meta-analysis of endoanal ultrasound and MRI for perianal fistula assessment*. *Dis Colon Rectum*, 2012. **55**(5): p. 576-85.
89. Maconi, G., et al., *Transperineal ultrasound in the detection of perianal and rectovaginal fistulae in Crohn's disease*. *Am J Gastroenterol*, 2007. **102**(10): p. 2214-9.
90. Bor, R., et al., *Prospective Comparison of Magnetic Resonance Imaging, Transrectal and Transperineal Sonography, and Surgical Findings in Complicated Perianal Crohn Disease*. *J Ultrasound Med*, 2016. **35**(11): p. 2367-2372.
91. Bezzio, C., et al., *New horizons in the imaging of perianal Crohn's disease: transperineal ultrasonography*. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017. **11**(6): p. 523-530.
92. Maconi, G., M.T. Greco, and A.K. Asthana, *Transperineal Ultrasound for Perianal Fistulas and Abscesses - A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Ultraschall Med*, 2017. **38**(3): p. 265-272.
93. Peyrin-Biroulet, L., et al., *Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target*. *Am J Gastroenterol*, 2015. **110**(9): p. 1324-38.
94. Mosli, M.H., et al., *C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Am J Gastroenterol*, 2015. **110**(6): p. 802-19; quiz 820.

95. Kiss, L.S., et al., *Early clinical remission and normalisation of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011. **34**(8): p. 911-22.
96. Vermeire, S., G. Van Assche, and P. Rutgeerts, *Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys?* *Gut*, 2006. **55**(3): p. 426-31.
97. Zubin, G. and L. Peter, *Predicting Endoscopic Crohn's Disease Activity Before and After Induction Therapy in Children: A Comprehensive Assessment of PCDAI, CRP, and Fecal Calprotectin*. *Inflamm Bowel Dis*, 2015. **21**(6): p. 1386-91.
98. Sipponen, T. and K.L. Kolho, *Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease*. *Scand J Gastroenterol*, 2015. **50**(1): p. 74-80.
99. Colombel, J.F., et al., *Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial*. *Lancet*, 2018. **390**(10114): p. 2779-2789.
100. Bryant, R.V., et al., *Gastrointestinal ultrasound in inflammatory bowel disease: an underused resource with potential paradigm-changing application*. *Gut*, 2018. **67**(5): p. 973-985.
101. Kucharzik, T., et al., *Use of Intestinal Ultrasound to Monitor Crohn's Disease Activity*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017. **15**(4): p. 535-542 e2.
102. Kucharzik, T., et al., *Intestinal ultrasound after 48 weeks of treatment with ustekinumab in Crohn's disease: STARDUST trial substudy*. *UEG Week Virtual October 2020; Abstract LB12*.
103. Peyrin-Biroulet, L., et al., *Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial*. *Gut*, 2014. **63**(1): p. 88-95.
104. Baert, F., et al., *Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease*. *Gastroenterology*, 2010. **138**(2): p. 463-8; quiz e10-1.
105. Colombel, J.F., et al., *Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease*. *N Engl J Med*, 2010. **362**(15): p. 1383-95.
106. Colombel, J.F., et al., *Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3*. *Am J Gastroenterol*, 2014. **109**(11): p. 1771-80.
107. Shah, S.C., et al., *Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016. **43**(3): p. 317-33.
108. Colombel, J.F., et al., *Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naive patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015. **41**(8): p. 734-46.
109. D'Inca, R., et al., *Can calprotectin predict relapse risk in inflammatory bowel disease?* *Am J Gastroenterol*, 2008. **103**(8): p. 2007-14.
110. Tibble, J.A., et al., *Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease*. *Gastroenterology*, 2000. **119**(1): p. 15-22.
111. Costa, F., et al., *Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease*. *Gut*, 2005. **54**(3): p. 364-8.
112. Heida, A., K.T. Park, and P.F. van Rheezen, *Clinical Utility of Fecal Calprotectin Monitoring in Asymptomatic Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Practical Guide*. *Inflamm Bowel Dis*, 2017. **23**(6): p. 894-902.
113. Ben-Horin, S. and Y. Chowers, *Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011. **33**(9): p. 987-95.
114. Guerbau, L., et al., *Patients with Crohn's Disease with High Body Mass Index Present More Frequent and Rapid Loss of Response to Infliximab*. *Inflamm Bowel Dis*, 2017. **23**(10): p. 1853-1859.
115. Zhang, Q.W., et al., *Loss of response to scheduled infliximab therapy for Crohn's disease in adults: A systematic review and meta-analysis*. *J Dig Dis*, 2019. **20**(2): p. 65-72.
116. Hendy, P., A. Hart, and P. Irving, *Anti-TNF drug and antidrug antibody level monitoring in IBD: a practical guide*. *Frontline Gastroenterol*, 2016. **7**(2): p. 122-128.
117. Moore, C., G. Corbett, and A.C. Moss, *Systematic Review and Meta-Analysis: Serum Infliximab Levels During Maintenance Therapy and Outcomes in Inflammatory Bowel Disease*. *J Crohns Colitis*, 2016. **10**(5): p. 619-25.
118. Karmiris, K., et al., *Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease*. *Gastroenterology*, 2009. **137**(5): p. 1628-40.
119. Vande Casteele, N., et al., *Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease*. *Gastroenterology*, 2015. **148**(7): p. 1320-9 e3.
120. Ungar, B., et al., *Prospective Observational Evaluation of Time-Dependency of Adalimumab Immunogenicity and Drug Concentrations: The POETIC Study*. *Am J Gastroenterol*, 2018. **113**(6): p. 890-898.

121. Battat, R., et al., *Association Between Ustekinumab Trough Concentrations and Clinical, Biomarker, and Endoscopic Outcomes in Patients With Crohn's Disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017. **15**(9): p. 1427-1434 e2.
122. Williet, N., et al., *Association Between Low Trough Levels of Vedolizumab During Induction Therapy for Inflammatory Bowel Diseases and Need for Additional Doses Within 6 Months*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017. **15**(11): p. 1750-1757 e3.
123. Steenholdt, C., et al., *Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial*. Gut, 2014. **63**(6): p. 919-27.
124. D'Haens, G., et al., *Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease*. Gastroenterology, 2018. **154**(5): p. 1343-1351 e1.
125. Vande Castele, N., et al., *Therapeutic Drug Monitoring of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Crohn Disease: A Theoretical Construct to Apply Pharmacokinetics and Guidelines to Clinical Practice*. Inflamm Bowel Dis, 2020.
126. Srinivasan, A., et al., *Anti-TNF Re-induction Is as Effective, Simpler, and Cheaper Compared With Dose Interval Shortening for Secondary Loss of Response in Crohn's Disease*. J Crohns Colitis, 2018. **12**(3): p. 280-288.
127. Peeters, H., et al., *Efficacy of switching to infliximab in patients with Crohn's disease with loss of response to adalimumab*. Acta Gastroenterol Belg, 2018. **81**(1): p. 15-21.
128. Chaparro, M., et al., *Outcome after a dose "de-intensification" strategy with anti-TNF drugs in patients with Crohn's disease*. Gastroenterol Hepatol, 2016. **39**(4): p. 255-60.
129. Peyrin-Biroulet, L., et al., *Loss of Response to Vedolizumab and Ability of Dose Intensification to Restore Response in Patients With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019. **17**(5): p. 838-846 e2.
130. Fumery, M., et al., *Effectiveness And Safety Of Ustekinumab Intensification At 90 Mg Every Four Weeks In Crohn's Disease: A Multicenter Study*. J Crohns Colitis, 2020.
131. Brandes, A., et al., *Real-world biologic treatment and associated cost in patients with inflammatory bowel disease*. Z Gastroenterol, 2019. **57**(7): p. 843-851.
132. Papamichael, K., et al., *Improved Long-term Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Proactive Compared With Reactive Monitoring of Serum Concentrations of Infliximab*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017. **15**(10): p. 1580-1588 e3.
133. Papamichael, K., et al., *Proactive Infliximab Monitoring Following Reactive Testing is Associated With Better Clinical Outcomes Than Reactive Testing Alone in Patients With Inflammatory Bowel Disease*. J Crohns Colitis, 2018. **12**(7): p. 804-810.
134. Papamichael, K., et al., *Proactive Therapeutic Drug Monitoring of Adalimumab Is Associated With Better Long-term Outcomes Compared With Standard of Care in Patients With Inflammatory Bowel Disease*. J Crohns Colitis, 2019. **13**(8): p. 976-981.
135. Ricciuto, A., et al., *Clinical Outcomes With Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review With Meta-Analysis*. J Crohns Colitis, 2018. **12**(11): p. 1302-1315.
136. Assa, A., et al., *Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children With Crohn's Disease Compared With Reactive Monitoring*. Gastroenterology, 2019. **157**(4): p. 985-996 e2.
137. Roblin, X., et al., *Addition of azathioprine to the switch of anti-TNF in patients with IBD in clinical relapse with undetectable anti-TNF trough levels and antidrug antibodies: a prospective randomised trial*. Gut, 2020. **69**(7): p. 1206-1212.
138. Issa, M., et al., *Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007. **5**(3): p. 345-51.
139. Rodemann, J.F., et al., *Incidence of Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007. **5**(3): p. 339-44.
140. Bossuyt, P., et al., *Increasing incidence of Clostridium difficile-associated diarrhea in inflammatory bowel disease*. J Crohns Colitis, 2009. **3**(1): p. 4-7.
141. Ricciardi, R., et al., *Epidemiology of Clostridium difficile colitis in hospitalized patients with inflammatory bowel diseases*. Dis Colon Rectum, 2009. **52**(1): p. 40-5.
142. Nguyen, G.C., et al., *A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients*. Am J Gastroenterol, 2008. **103**(6): p. 1443-50.
143. Singh, H., et al., *Higher Incidence of Clostridium difficile Infection Among Individuals With Inflammatory Bowel Disease*. Gastroenterology, 2017. **153**(2): p. 430-438 e2.

144. Kucharzik, T., et al., *Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa - Living Guideline*. Z Gastroenterol, 2020. **58**(12): p. e241-e326.
145. Dimitroulia, E., et al., *Frequent detection of cytomegalovirus in the intestine of patients with inflammatory bowel disease*. Inflamm Bowel Dis, 2006. **12**(9): p. 879-84.
146. Roblin, X., et al., *Prevalence of cytomegalovirus infection in steroid-refractory Crohn's disease*. Inflamm Bowel Dis, 2012. **18**(7): p. E1396-7.
147. Cottone, M., et al., *Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(3): p. 773-5.
148. Hommes, D.W., 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**(3): p. 245-50.
149. Kredel, L.I., et al., *Accuracy of diagnostic tests and a new algorithm for diagnosing cytomegalovirus colitis in inflammatory bowel diseases: a diagnostic study*. Int J Colorectal Dis, 2019. **34**(2): p. 229-237.
150. Halpin, S.J. and A.C. Ford, *Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis*. Am J Gastroenterol, 2012. **107**(10): p. 1474-82.
151. Perera, L.P., et al., *Presence of Irritable Bowel Syndrome Symptoms in Quiescent Inflammatory Bowel Disease Is Associated with High Rate of Anxiety and Depression*. Dig Dis Sci, 2019. **64**(7): p. 1923-1928.
152. Lemann, M., et al., *A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine*. Gastroenterology, 2005. **128**(7): p. 1812-8.
153. Wenzl, H.H., et al., *Withdrawal of long-term maintenance treatment with azathioprine tends to increase relapse risk in patients with Crohn's disease*. Dig Dis Sci, 2015. **60**(5): p. 1414-23.
154. Vilien, M., 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**(11): p. 1147-52.
155. Gisbert, J.P., A.C. Marin, and M. Chaparro, *The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis*. Am J Gastroenterol, 2016. **111**(5): p. 632-47.
156. Torres, J., et al., *Systematic Review of Effects of Withdrawal of Immunomodulators or Biologic Agents From Patients With Inflammatory Bowel Disease*. Gastroenterology, 2015. **149**(7): p. 1716-30.
157. Kennedy, N.A., et al., *Relapse after withdrawal from anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease: an observational study, plus systematic review and meta-analysis*. Aliment Pharmacol Ther, 2016. **43**(8): p. 910-923.
158. Louis, E., et al., *Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped*. Gastroenterology, 2012. **142**(1): p. 63-70 e5; quiz e31.
159. Rutgeerts, P., et al., *Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery*. Gut, 1984. **25**(6): p. 665-72.
160. Rutgeerts, P., et al., *Predictability of the postoperative course of Crohn's disease*. Gastroenterology, 1990. **99**(4): p. 956-63.
161. Rutgeerts, P., et al., *Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Gastroenterology, 2005. **128**(4): p. 856-61.
162. Peyrin-Biroulet, L., et al., *Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis*. Am J Gastroenterol, 2009. **104**(8): p. 2089-96.
163. Regueiro, M., et al., *Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection*. Gastroenterology, 2009. **136**(2): p. 441-50 e1; quiz 716.
164. Hukkinen, M., et al., *Fecal calprotectin in the prediction of postoperative recurrence of Crohn's disease in children and adolescents*. J Pediatr Surg, 2016. **51**(9): p. 1467-72.
165. Yamamoto, T., et al., *Faecal calprotectin and lactoferrin as markers for monitoring disease activity and predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolonic resection: A prospective pilot study*. United European Gastroenterol J, 2013. **1**(5): p. 368-74.
166. Qiu, Y., et al., *Fecal calprotectin for evaluating postoperative recurrence of Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies*. Inflamm Bowel Dis, 2015. **21**(2): p. 315-22.
167. Tham, Y.S., et al., *Fecal calprotectin for detection of postoperative endoscopic recurrence in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis*. Therap Adv Gastroenterol, 2018. **11**: p. 1756284818785571.

168. Parente, F., 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**(9): p. 959-68.
169. Castiglione, F., et al., *Oral contrast-enhanced sonography for the diagnosis and grading of postsurgical recurrence of Crohn's disease*. *Inflamm Bowel Dis*, 2008. **14**(9): p. 1240-5.
170. Castiglione, F., 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**(10): p. 1977-83.
171. Maconi, G., 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**(3): p. 345-52.
172. Calabrese, E., et al., *Severity of postoperative recurrence in Crohn's disease: correlation between endoscopic and sonographic findings*. *Inflamm Bowel Dis*, 2009. **15**(11): p. 1635-42.
173. Pallotta, N., et al., *Ultrasonographic detection and assessment of the severity of Crohn's disease recurrence after ileal resection*. *BMC Gastroenterol*, 2010. **10**: p. 69.
174. Koilakou, S., 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**(2): p. 198-203.
175. Soyer, P., et al., *Suspected anastomotic recurrence of Crohn disease after ileocolic resection: evaluation with CT enteroclysis*. *Radiology*, 2010. **254**(3): p. 755-64.
176. Biancone, L., et al., *Virtual colonoscopy compared with conventional colonoscopy for stricturing postoperative recurrence in Crohn's disease*. *Inflamm Bowel Dis*, 2003. **9**(6): p. 343-50.
177. Cammarota, T., et al., *Role of bowel ultrasound as a predictor of surgical recurrence of Crohn's disease*. *Scand J Gastroenterol*, 2013. **48**(5): p. 552-5.
178. Sailer, J., et al., *Anastomotic recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection: comparison of MR enteroclysis with endoscopy*. *Eur Radiol*, 2008. **18**(11): p. 2512-21.
179. Kono, T., et al., *Prospective postsurgical capsule endoscopy in patients with Crohn's disease*. *World J Gastrointest Endosc*, 2014. **6**(3): p. 88-98.
180. Bourreille, A., et al., *Wireless capsule endoscopy versus ileocolonoscopy for the diagnosis of postoperative recurrence of Crohn's disease: a prospective study*. *Gut*, 2006. **55**(7): p. 978-83.
181. Yung, D.E., et al., *Capsule Endoscopy, Magnetic Resonance Enterography, and Small Bowel Ultrasound for Evaluation of Postoperative Recurrence in Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis*. *Inflamm Bowel Dis*, 2017. **24**(1): p. 93-100.
182. Surawicz, C.M., et al., *Rectal biopsy in the diagnosis of Crohn's disease: value of multiple biopsies and serial sectioning*. *Gastroenterology*, 1981. **80**(1): p. 66-71.
183. Surawicz, C.M. and L. Belic, *Rectal biopsy helps to distinguish acute self-limited colitis from idiopathic inflammatory bowel disease*. *Gastroenterology*, 1984. **86**(1): p. 104-13.
184. Seldenrijk, C.A., et al., *Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications*. *Gut*, 1991. **32**(12): p. 1514-20.
185. Jenkins, D., 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**(2): p. 93-105.
186. Bentley, E., et al., *How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop*. *J Clin Pathol*, 2002. **55**(12): p. 955-60.
187. Dejaco, C., et al., *Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis*. *Endoscopy*, 2003. **35**(12): p. 1004-8.
188. Geboes, K., et al., *Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? Am J Gastroenterol*, 1998. **93**(2): p. 201-6.
189. McHugh, J.B., H.D. Appelman, and B.J. McKenna, *The diagnostic value of endoscopic terminal ileum biopsies*. *Am J Gastroenterol*, 2007. **102**(5): p. 1084-9.
190. Tanaka, M., 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**(1): p. 55-67.
191. Theodossi, A., et al., *Observer variation and discriminatory value of biopsy features in inflammatory bowel disease*. *Gut*, 1994. **35**(7): p. 961-8.
192. Mowat, C., et al., *Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults*. *Gut*, 2011. **60**(5): p. 571-607.
193. Petritsch, W., et al., *[Diagnosis in chronic inflammatory bowel diseases--report of the Austrian Chronic Inflammatory Bowel Disease Study Group]*. *Acta Med Austriaca*, 1998. **25**(2): p. 37-43.
194. Rubio, C.A., K. Sjordahl, and J. Lagergren, *Lymphocytic esophagitis: a histologic subset of chronic esophagitis*. *Am J Clin Pathol*, 2006. **125**(3): p. 432-7.

195. Ebach, D.R., et al., *Lymphocytic esophagitis: a possible manifestation of pediatric upper gastrointestinal Crohn's disease*. *Inflamm Bowel Dis*, 2011. **17**(1): p. 45-9.
196. Bataille, F., et al., *Histopathological parameters as predictors for the course of Crohn's disease*. *Virchows Arch*, 2003. **443**(4): p. 501-7.
197. Bernstein, C.N., et al., *Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study*. *Cancer*, 2001. **91**(4): p. 854-62.
198. Jess, T., et al., *Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies*. *Am J Gastroenterol*, 2005. **100**(12): p. 2724-9.
199. Canavan, C., K.R. Abrams, and J. Mayberry, *Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006. **23**(8): p. 1097-104.
200. Rubio, C.A., et al., *Further studies on the frequency and length of the glandulo-metaplastic esophageal mucosa in baboons*. *In Vivo*, 2009. **23**(6): p. 955-8.
201. Laukoetter, M.G., et al., *Intestinal cancer risk in Crohn's disease: a meta-analysis*. *J Gastrointest Surg*, 2011. **15**(4): p. 576-83.
202. Maykel, J.A., et al., *Crohn's colitis: the incidence of dysplasia and adenocarcinoma in surgical patients*. *Dis Colon Rectum*, 2006. **49**(7): p. 950-7.
203. Bergeron, V., et al., *Risk factors for neoplasia in inflammatory bowel disease patients with pancolitis*. *Am J Gastroenterol*, 2010. **105**(11): p. 2405-11.
204. Palascak-Juif, V., et al., *Small bowel adenocarcinoma in patients with Crohn's disease compared with small bowel adenocarcinoma de novo*. *Inflamm Bowel Dis*, 2005. **11**(9): p. 828-32.
205. Feldstein, R.C., S. Sood, and S. Katz, *Small bowel adenocarcinoma in Crohn's disease*. *Inflamm Bowel Dis*, 2008. **14**(8): p. 1154-7.
206. Egan, L., et al., *Non-colorectal intestinal tract carcinomas in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (II)*. *J Crohns Colitis*, 2014. **8**(1): p. 19-30.
207. Odze, R.D., et al., *Premalignant lesions of the digestive tract*, in *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*, F.T. Bosman, et al., Editors. 2010, IARC Press: Lyon (France). p. 10-12.
208. Riddell, R.H., et al., *Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications*. *Hum Pathol*, 1983. **14**(11): p. 931-68.
209. Laine, L., et al., *SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease*. *Gastrointest Endosc*, 2015. **81**(3): p. 489-501 e26.
210. Sjoqvist, U., et al., *Colorectal cancer in colonic Crohn's disease--high frequency of DNA-aneuploidy*. *Anticancer Res*, 2005. **25**(6C): p. 4393-7.
211. Nathanson, J.W., et al., *p53 mutations are associated with dysplasia and progression of dysplasia in patients with Crohn's disease*. *Dig Dis Sci*, 2008. **53**(2): p. 474-80.
212. Preiss, J.C., et al., *[Updated German clinical practice guideline on "Diagnosis and treatment of Crohn's disease" 2014]*. *Z Gastroenterol*, 2014. **52**(12): p. 1431-84.
213. Dabritz, J., et al., *Inflammatory Bowel Disease in Childhood and Adolescence*. *Dtsch Arztebl Int*, 2017. **114**(19): p. 331-338.
214. Schwerd, T. and S. Koletzko, *Inflammatory bowel disease*. *Monatsschr Kinderheilkd*, 2017. **165**:257-270.
215. Crandall, W.V., et al., *Improved outcomes in a quality improvement collaborative for pediatric inflammatory bowel disease*. *Pediatrics*, 2012. **129**(4): p. e1030-41.
216. Samson, C.M., et al., *Improved outcomes with quality improvement interventions in pediatric inflammatory bowel disease*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012. **55**(6): p. 679-88.
217. Levine, A., et al., *ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014. **58**(6): p. 795-806.
218. Levine, A., et al., *Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification*. *Inflamm Bowel Dis*, 2011. **17**(6): p. 1314-21.
219. Turner, D., et al., *Which PCDAI Version Best Reflects Intestinal Inflammation in Pediatric Crohn Disease?* *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017. **64**(2): p. 254-260.
220. van Rheenen, P.F., et al., *The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update*. *J Crohns Colitis*, 2020.
221. Cagol, L., et al., *Vaccination rate and immunity of children and adolescents with inflammatory bowel disease or autoimmune hepatitis in Germany*. *Vaccine*, 2020. **38**(7): p. 1810-1817.
222. Ruemmele, F.M., et al., *Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease*. *J Crohns Colitis*, 2014. **8**(10): p. 1179-207.
223. Ricciuto, A., et al., *Predicting Outcomes in Pediatric Crohn's Disease for Management Optimization: Systematic Review and Consensus Statements From the Pediatric Inflammatory Bowel Disease-Ahead Program*. *Gastroenterology*, 2020.

224. Thangarajah, D., et al., *Systematic review: Body composition in children with inflammatory bowel disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015. **42**(2): p. 142-57.
225. Posovszky, C. and T.F.E. Barth, *[The gut: center of immunity : Rare inflammatory bowel diseases caused by immunodeficiencies]*. *Pathologie*, 2020. **41**(3): p. 211-223.
226. Uhlig, H.H., et al., *The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease*. *Gastroenterology*, 2014. **147**(5): p. 990-1007 e3.
227. Thomson, M., et al., *Paediatric Gastrointestinal Endoscopy: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition and European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017. **64**(1): p. 133-153.
228. Buderus, S., *Endoscopy and histologic evaluation in chronic inflammatory bowel diseases. Diagnostic importance in pediatrics*. *Monatsschr Kinderheilkd*, 2020. **168**:332–343.
229. Hauer, A., *Laboratory diagnostics in chronic inflammatory bowel diseases*. *Monatsschr Kinderheilkd*, 2020. **168**:314–322.
230. Dabritz, J., J. Musci, and D. Foell, *Diagnostic utility of faecal biomarkers in patients with irritable bowel syndrome*. *World J Gastroenterol*, 2014. **20**(2): p. 363-75.
231. E, N. and S. E, *Radiological diagnostics of chronic inflammatory bowel diseases in children and adolescents*. *Monatsschr Kinderheilkd*, 2020. **168**:323–331.
232. Arndt, H., et al., *[Imaging of chronic inflammatory bowel diseases in childhood and adolescence : Repetitorium]*. *Radiologe*, 2020. **60**(11): p. 1085-1096.
233. Naviglio, S., et al., *How to predict response to anti-tumour necrosis factor agents in inflammatory bowel disease*. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018. **12**(8): p. 797-810.
234. Cornish, J.S., E. Wirthgen, and J. Dabritz, *Biomarkers Predictive of Response to Thiopurine Therapy in Inflammatory Bowel Disease*. *Front Med (Lausanne)*, 2020. **7**: p. 8.
235. Barre, A., J.F. Colombel, and R. Ungaro, *Review article: predictors of response to vedolizumab and ustekinumab in inflammatory bowel disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018. **47**(7): p. 896-905.
236. Musci, J.O., J.S. Cornish, and J. Dabritz, *Utility of surrogate markers for the prediction of relapses in inflammatory bowel diseases*. *J Gastroenterol*, 2016. **51**(6): p. 531-47.
237. Su, C., et al., *A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease*. *Gastroenterology*, 2004. **126**(5): p. 1257-69.
238. Cholapranee, A., et al., *Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017. **45**(10): p. 1291-1302.
239. Froslic, K.F., et al., *Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort*. *Gastroenterology*, 2007. **133**(2): p. 412-22.
240. Neurath, M.F. and S.P. Travis, *Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review*. *Gut*, 2012. **61**(11): p. 1619-35.
241. Ungaro, R.C., et al., *Deep Remission at 1 Year Prevents Progression of Early Crohn's Disease*. *Gastroenterology*, 2020. **159**(1): p. 139-147.
242. Turner, D., et al., *STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD*. *Gastroenterology*, 2021. **160**(5): p. 1570-1583.
243. Best, W.R., et al., *Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study*. *Gastroenterology*, 1976. **70**(3): p. 439-44.
244. Thia, K.T., et al., *Defining the optimal response criteria for the Crohn's disease activity index for induction studies in patients with mildly to moderately active Crohn's disease*. *Am J Gastroenterol*, 2008. **103**(12): p. 3123-31.
245. Harvey, R.F. and J.M. Bradshaw, *A simple index of Crohn's-disease activity*. *Lancet*, 1980. **1**(8167): p. 514.
246. Daperno, M., et al., *Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD*. *Gastrointest Endosc*, 2004. **60**(4): p. 505-12.
247. Khanna, R., et al., *Reliability among central readers in the evaluation of endoscopic findings from patients with Crohn's disease*. *Gut*, 2016. **65**(7): p. 1119-25.
248. Ordas, I., et al., *Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease*. *Gastroenterology*, 2014. **146**(2): p. 374-82 e1.
249. Panes, J., et al., *Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines*. *J Crohns Colitis*, 2013. **7**(7): p. 556-85.
250. Siddiki, H.A., et al., *Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small-bowel Crohn's disease*. *AJR Am J Roentgenol*, 2009. **193**(1): p. 113-21.

251. Solem, C.A., et al., *Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial*. *Gastrointest Endosc*, 2008. **68**(2): p. 255-66.
252. Hanauer, S.B., et al., *Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial*. *Gastroenterology*, 2006. **130**(2): p. 323-33; quiz 591.
253. Jones, J., et al., *Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008. **6**(11): p. 1218-24.
254. Kiss, L.S., et al., *High-sensitivity C-reactive protein for identification of disease phenotype, active disease, and clinical relapses in Crohn's disease: a marker for patient classification?* *Inflamm Bowel Dis*, 2012. **18**(9): p. 1647-54.
255. Lamireau, T., et al., *Efficacy and tolerance of infliximab in children and adolescents with Crohn's disease*. *Inflamm Bowel Dis*, 2004. **10**(6): p. 745-50.
256. Rutgeerts, P., et al., *Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease*. *Gastroenterology*, 1999. **117**(4): p. 761-9.
257. Stack, W.A., et al., *Randomised controlled trial of CDP571 antibody to tumour necrosis factor-alpha in Crohn's disease*. *Lancet*, 1997. **349**(9051): p. 521-4.
258. Targan, S.R., 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*. *N Engl J Med*, 1997. **337**(15): p. 1029-35.
259. Reinisch, W., et al., *C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn's disease: a post-hoc analysis from ACCENT I*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012. **35**(5): p. 568-76.
260. Sandborn, W.J., et al., *Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(3): p. 228-38.
261. Schreiber, S., et al., *A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease*. *Gastroenterology*, 2005. **129**(3): p. 807-18.
262. Yzet, C., et al., *No Benefit of Concomitant Immunomodulator Therapy on Efficacy of Biologics That Are Not Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Meta-Analysis*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020.
263. Singh, S., et al., *Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018. **48**(4): p. 394-409.
264. Florin, T.H., et al., *Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein*. *Scand J Gastroenterol*, 2006. **41**(3): p. 306-11.
265. De Cruz, P., et al., *Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial*. *Lancet*, 2015. **385**(9976): p. 1406-17.
266. Schnitzler, F., et al., *Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease*. *Inflamm Bowel Dis*, 2009. **15**(9): p. 1295-301.
267. Bennett, J.L., et al., *Optimizing perioperative Crohn's disease management: role of coordinated medical and surgical care*. *World J Gastroenterol*, 2015. **21**(4): p. 1182-8.
268. Calvet, X., et al., *Delphi consensus statement: Quality Indicators for Inflammatory Bowel Disease Comprehensive Care Units*. *J Crohns Colitis*, 2014. **8**(3): p. 240-51.
269. Hibi, T., et al., *The 5C Concept and 5S Principles in Inflammatory Bowel Disease Management*. *J Crohns Colitis*, 2017. **11**(11): p. 1302-1308.
270. Kemp, K., et al., *Second N-ECCO Consensus Statements on the European Nursing Roles in Caring for Patients with Crohn's Disease or Ulcerative Colitis*. *J Crohns Colitis*, 2018. **12**(7): p. 760-776.
271. Louis, E., et al., *Optimising the Inflammatory Bowel Disease Unit to Improve Quality of Care: Expert Recommendations*. *J Crohns Colitis*, 2015. **9**(8): p. 685-91.
272. Panes, J., et al., *Improving quality of care in inflammatory bowel disease: what changes can be made today?* *J Crohns Colitis*, 2014. **8**(9): p. 919-26.
273. Ricci, C., F. Lanzarotto, and A. Lanzini, *The multidisciplinary team for management of inflammatory bowel diseases*. *Dig Liver Dis*, 2008. **40 Suppl 2**: p. S285-8.
274. Chan, W.P.W., F. Mourad, and R.W. Leong, *Crohn's disease associated strictures*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018. **33**(5): p. 998-1008.
275. Clancy, C., et al., *A Meta-analysis of Percutaneous Drainage Versus Surgery as the Initial Treatment of Crohn's Disease-related Intra-abdominal Abscess*. *J Crohns Colitis*, 2016. **10**(2): p. 202-8.
276. de Groof, E.J., et al., *Abdominal abscess in Crohn's disease: multidisciplinary management*. *Dig Dis*, 2014. **32 Suppl 1**: p. 103-9.
277. Goldstone, R.N. and R.M. Steinhagen, *Abdominal Emergencies in Inflammatory Bowel Disease*. *Surg Clin North Am*, 2019. **99**(6): p. 1141-1150.

278. Mohan, H.M. and J.C. Coffey, *Surgical treatment of intestinal stricture in inflammatory bowel disease*. J Dig Dis, 2020. **21**(6): p. 355-359.
279. Sahnun, K., et al., *Medical-surgical Combined Approach in Perianal Fistulizing Crohn's Disease (CD): Doing it Together*. Curr Drug Targets, 2019. **20**(13): p. 1373-1383.
280. Shen, B., et al., *Practical guidelines on endoscopic treatment for Crohn's disease strictures: a consensus statement from the Global Interventional Inflammatory Bowel Disease Group*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020. **5**(4): p. 393-405.
281. Toh, J.W., et al., *Indications and surgical options for small bowel, large bowel and perianal Crohn's disease*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(40): p. 8892-8904.
282. Lai, C., et al., *Patient decision-making in severe inflammatory bowel disease: the need for improved communication of treatment options and preferences*. Colorectal Dis, 2019. **21**(12): p. 1406-1414.
283. Siegel, C.A., et al., *Novel Statistical Approach to Determine Inflammatory Bowel Disease: Patients' Perspectives on Shared Decision Making*. Patient, 2016. **9**(1): p. 79-89.
284. Veilleux, S., et al., *Patients' perception of their involvement in shared treatment decision making: Key factors in the treatment of inflammatory bowel disease*. Patient Educ Couns, 2018. **101**(2): p. 331-339.
285. van der Have, M., et al., *Non-adherence to Anti-TNF Therapy is Associated with Illness Perceptions and Clinical Outcomes in Outpatients with Inflammatory Bowel Disease: Results from a Prospective Multicentre Study*. J Crohns Colitis, 2016. **10**(5): p. 549-55.
286. Wentworth, B.J., et al., *Nonadherence to Biologic Therapies in Inflammatory Bowel Disease*. Inflamm Bowel Dis, 2018. **24**(9): p. 2053-2061.
287. Kennedy, N.A., et al., *Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019. **4**(5): p. 341-353.
288. Sazonovs, A., et al., *HLA-DQA1*05 Carriage Associated With Development of Anti-Drug Antibodies to Infliximab and Adalimumab in Patients With Crohn's Disease*. Gastroenterology, 2020. **158**(1): p. 189-199.
289. Siegmund, B., *Cytomegalovirus infection associated with inflammatory bowel disease*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017. **2**(5): p. 369-376.
290. Burisch, J., et al., *The use of 5-aminosalicylate for patients with Crohn's disease in a prospective European inception cohort with 5 years follow-up - an Epi-IBD study*. United European Gastroenterol J, 2020. **8**(8): p. 949-960.
291. Torres, J., et al., *ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment*. J Crohns Colitis, 2020. **14**(1): p. 4-22.
292. Lim, W.C., et al., *Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **7**: p. CD008870.
293. Moja, L., et al., *Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and safety of budesonide and mesalazine (mesalamine) for Crohn's disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2015. **41**(11): p. 1055-65.
294. Coward, S., et al., *Comparative Effectiveness of Mesalamine, Sulfasalazine, Corticosteroids, and Budesonide for the Induction of Remission in Crohn's Disease: A Bayesian Network Meta-analysis: Republished*. Inflamm Bowel Dis, 2017. **23**(5): p. E26-E37.
295. Hanauer, S.B. and U. Stromberg, *Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2004. **2**(5): p. 379-88.
296. Suzuki, Y., et al., *Efficacy and tolerability of oral budesonide in Japanese patients with active Crohn's disease: a multicentre, double-blind, randomized, parallel-group Phase II study*. J Crohns Colitis, 2013. **7**(3): p. 239-47.
297. Tremaine, W.J., et al., *Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided-dose) in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States*. Am J Gastroenterol, 2002. **97**(7): p. 1748-54.
298. Rezaie, A., et al., *Budesonide for induction of remission in Crohn's disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(6): p. CD000296.
299. Greenberg, G.R., et al., *Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group*. N Engl J Med, 1994. **331**(13): p. 836-41.
300. Thomsen, O.O., et al., *A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group*. N Engl J Med, 1998. **339**(6): p. 370-4.
301. Tromm, A., 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**(2): p. 425-434 e1; quiz e13-4.

302. Yokoyama, T., et al., *Efficacy and Safety of Oral Budesonide in Patients with Active Crohn's Disease in Japan: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group Phase 3 Study*. *Inflamm Intest Dis*, 2018. **2**(3): p. 154-162.
303. Benchimol, E.I., et al., *Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(2): p. CD006792.
304. Malchow, H., et al., *European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment*. *Gastroenterology*, 1984. **86**(2): p. 249-66.
305. Summers, R.W., et al., *National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment*. *Gastroenterology*, 1979. **77**(4 Pt 2): p. 847-69.
306. Singleton, J.W., et al., *National Cooperative Crohn's Disease Study: adverse reactions to study drugs*. *Gastroenterology*, 1979. **77**(4 Pt 2): p. 870-82.
307. Mottet, C., et al., *Treatment of gastroduodenal Crohn's disease*. *Digestion*, 2005. **71**(1): p. 37-40.
308. Mowat, C., et al., *Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults*. *Gut*, 2011. **60**(5): p. 571-607.
309. Alric, H., et al., *The effectiveness of either ustekinumab or vedolizumab in 239 patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020. **51**(10): p. 948-957.
310. Hamdeh, S., et al., *Early vs Late Use of Anti-TNF α Therapy in Adult Patients With Crohn Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Inflamm Bowel Dis*, 2020. **26**(12): p. 1808-1818.
311. Schreiber, S., 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**(7): p. 1574-82.
312. Akobeng, A.K. and M. Zachos, *Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(1): p. CD003574.
313. Behm, B.W. and S.J. Bickston, *Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(1): p. CD006893.
314. Hanauer, S.B., et al., *Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial*. *Lancet*, 2002. **359**(9317): p. 1541-9.
315. Sandborn, W.J., et al., *Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial*. *Ann Intern Med*, 2007. **146**(12): p. 829-38.
316. Stidham, R.W., et al., *Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014. **39**(12): p. 1349-62.
317. Schreiber, S., et al., *Noninferiority of novel subcutaneous infliximab (CT-P13) to intravenous infliximab (CT-P13) in patients with active Crohn's disease and ulcerative colitis: week 30 results from a multicentre, randomised controlled pivotal trial*. *UEGWeek*, 2019. **LB02 (A)**.
318. Ben-Horin, S., et al., *OP24 A novel subcutaneous infliximab (CT-P13): 1-year results including switching results from intravenous infliximab (CT-P13) in patients with active Crohn's disease and ulcerative colitis*. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2020. **14**: p. 021-022.
319. Matsumoto, T., et al., *Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial*. *J Crohns Colitis*, 2016. **10**(11): p. 1259-1266.
320. Jones, J.L., et al., *Effects of Concomitant Immunomodulator Therapy on Efficacy and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Crohn's Disease: A Meta-analysis of Placebo-controlled Trials*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015. **13**(13): p. 2233-40 e1-2; quiz e177-8.
321. Kopylov, U., et al., *Adalimumab monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis*. *J Crohns Colitis*, 2014. **8**(12): p. 1632-41.
322. Feagan, B.G., et al., *Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease*. *Gastroenterology*, 2014. **146**(3): p. 681-688 e1.
323. Kirchesner, J., et al., *Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases*. *Gastroenterology*, 2018. **155**(2): p. 337-346 e10.
324. Marehbian, J., et al., *Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe Crohn's disease*. *Am J Gastroenterol*, 2009. **104**(10): p. 2524-33.
325. Feagan, B.G., et al., *Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008. **6**(12): p. 1370-7.
326. Feagan, B.G., et al., *Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease*. *N Engl J Med*, 2016. **375**(20): p. 1946-1960.

327. MacDonald, J.K., et al., *Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **11**: p. CD007572.
328. Sandborn, W.J., et al., *A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease*. Gastroenterology, 2008. **135**(4): p. 1130-41.
329. Sandborn, W.J., et al., *Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease*. N Engl J Med, 2013. **369**(8): p. 711-21.
330. Sandborn, W.J., et al., *Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease*. N Engl J Med, 2012. **367**(16): p. 1519-28.
331. Sands, B.E., et al., *Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed*. Gastroenterology, 2014. **147**(3): p. 618-627 e3.
332. Engel, T., et al., *Vedolizumab in IBD-Lessons From Real-world Experience; A Systematic Review and Pooled Analysis*. J Crohns Colitis, 2018. **12**(2): p. 245-257.
333. Engel, T., et al., *Effectiveness and safety of Ustekinumab for Crohn's disease; systematic review and pooled analysis of real-world evidence*. Dig Liver Dis, 2019. **51**(9): p. 1232-1240.
334. Macaluso, F.S., et al., *Effectiveness and safety of Ustekinumab for the treatment of Crohn's disease in real-life experiences: a meta-analysis of observational studies*. Expert Opin Biol Ther, 2020. **20**(2): p. 193-203.
335. Schreiber, S., et al., *Systematic review with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease*. J Gastroenterol, 2018. **53**(9): p. 1048-1064.
336. Kawalec, P. and P. Mocko, *An indirect comparison of ustekinumab and vedolizumab in the therapy of TNF-failure Crohn's disease patients*. J Comp Eff Res, 2018. **7**(2): p. 101-111.
337. Burisch, J., et al., *Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study*. Gut, 2019. **68**(3): p. 423-433.
338. Wong, D.J., et al., *Surgery in the age of biologics*. Gastroenterol Rep (Oxf), 2019. **7**(2): p. 77-90.
339. An, V., et al., *Early surgery in Crohn's disease a benefit in selected cases*. World J Gastrointest Surg, 2016. **8**(7): p. 492-500.
340. Aratari, A., et al., *Early versus late surgery for ileo-caecal Crohn's disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2007. **26**(10): p. 1303-12.
341. de Buck van Overstraeten, A., et al., *Short- and medium-term outcomes following primary ileocaecal resection for Crohn's disease in two specialist centres*. Br J Surg, 2017. **104**(12): p. 1713-1722.
342. Golovics, P.A., et al., *Is early limited surgery associated with a more benign disease course in Crohn's disease?* World J Gastroenterol, 2013. **19**(43): p. 7701-10.
343. Latella, G., et al., *Clinical course of Crohn's disease first diagnosed at surgery for acute abdomen*. Dig Liver Dis, 2009. **41**(4): p. 269-76.
344. Lee, J.M., et al., *Postoperative course of Crohn disease according to timing of bowel resection: Results from the CONNECT Study*. Medicine (Baltimore), 2018. **97**(16): p. e0459.
345. Ryan, E.J., et al., *Meta-analysis of early bowel resection versus initial medical therapy in patient's with ileocolonic Crohn's disease*. Int J Colorectal Dis, 2020. **35**(3): p. 501-512.
346. Ponsioen, C.Y., et al., *Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017. **2**(11): p. 785-792.
347. Stevens, T.W., et al., *Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: retrospective long-term follow-up of the LIR!C trial*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020. **5**(10): p. 900-907.
348. Peyrin-Biroulet, L., et al., *Systematic review: outcomes and post-operative complications following colectomy for ulcerative colitis*. Aliment Pharmacol Ther, 2016. **44**(8): p. 807-16.
349. Patel, K.V., et al., *Patient optimization for surgery relating to Crohn's disease*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016. **13**(12): p. 707-719.
350. Brennan, G.T., et al., *Does preoperative enteral or parenteral nutrition reduce postoperative complications in Crohn's disease patients: a meta-analysis*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2018. **30**(9): p. 997-1002.
351. Bemelman, W.A., et al., *ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease*. J Crohns Colitis, 2018. **12**(1): p. 1-16.

352. Gionchetti, P., et al., *3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations*. J Crohns Colitis, 2017. **11**(2): p. 135-149.
353. Subramanian, V., et al., *Preoperative steroid use and risk of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease undergoing abdominal surgery*. Am J Gastroenterol, 2008. **103**(9): p. 2373-81.
354. Huang, W., et al., *Risk factors for postoperative intra-abdominal septic complications after surgery in Crohn's disease: A meta-analysis of observational studies*. J Crohns Colitis, 2015. **9**(3): p. 293-301.
355. Lightner, A.L. and B. Shen, *Perioperative use of immunosuppressive medications in patients with Crohn's disease in the new "biological era"*. Gastroenterol Rep (Oxf), 2017. **5**(3): p. 165-177.
356. Serradori, T., et al., *The effect of immune therapy on surgical site infection following Crohn's Disease resection*. Br J Surg, 2013. **100**(8): p. 1089-93.
357. Aberra, F.N., et al., *Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients*. Gastroenterology, 2003. **125**(2): p. 320-7.
358. Rizzo, G., et al., *Anti-TNF-alpha therapies do not increase early postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease. An Italian single-center experience*. Int J Colorectal Dis, 2011. **26**(11): p. 1435-44.
359. Xu, Y., et al., *Meta-Analysis: The Influence of Preoperative Infliximab Use on Postoperative Complications of Crohn's Disease*. Inflamm Bowel Dis, 2019. **25**(2): p. 261-269.
360. Lin, Y.S., et al., *Systematic review with meta-analysis: risk of post-operative complications associated with pre-operative exposure to anti-tumour necrosis factor agents for Crohn's disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2019. **49**(8): p. 966-977.
361. Cohen, B., et al., *415a – Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy is Not Associated with Post-Operative Infection: Results from Prospective Cohort of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Undergoing Surgery to Identify Risk Factors for Postoperative Infection I (Puccini)*. Gastroenterology, 2019. **156**(6): p. 80.
362. Soop, M., L. Hancock, and J. Davies, *Anti-TNF therapy before intestinal surgery for Crohn's disease and the risks of postoperative complications*. J Crohns Colitis, 2021.
363. Lightner, A.L., et al., *Postoperative Outcomes in Vedolizumab-Treated Patients Undergoing Major Abdominal Operations for Inflammatory Bowel Disease: Retrospective Multicenter Cohort Study*. Inflamm Bowel Dis, 2018. **24**(4): p. 871-876.
364. Law, C.C.Y., et al., *Systematic Review and Meta-Analysis: Preoperative Vedolizumab Treatment and Postoperative Complications in Patients with Inflammatory Bowel Disease*. J Crohns Colitis, 2018. **12**(5): p. 538-545.
365. Novello, M., et al., *Case-matched Comparison of Postoperative Outcomes Following Surgery for Inflammatory Bowel Disease After Exposure to Vedolizumab vs Other Biologics*. J Crohns Colitis, 2020. **14**(2): p. 185-191.
366. Shim, H.H., et al., *Preoperative Ustekinumab Treatment Is Not Associated With Increased Postoperative Complications in Crohn's Disease: A Canadian Multi-Centre Observational Cohort Study*. J Can Assoc Gastroenterol, 2018. **1**(3): p. 115-123.
367. Lightner, A.L., et al., *Postoperative Outcomes in Ustekinumab-Treated Patients Undergoing Abdominal Operations for Crohn's Disease*. J Crohns Colitis, 2018. **12**(4): p. 402-407.
368. Chande, N., et al., *Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(10): p. CD000067.
369. Chande, N., et al., *Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **10**: p. CD000545.
370. Bastida Paz, G., et al., *[Optimization of immunomodulatory treatment with azathioprine or 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease]*. Gastroenterol Hepatol, 2007. **30**(9): p. 511-6.
371. Feagan, B.G., et al., *A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease*. North American Crohn's Study Group Investigators. N Engl J Med, 2000. **342**(22): p. 1627-32.
372. Feagan, B.G., et al., *Methotrexate for the treatment of Crohn's disease*. The North American Crohn's Study Group Investigators. N Engl J Med, 1995. **332**(5): p. 292-7.
373. McDonald, J.W., et al., *Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(8): p. CD003459.
374. Patel, V., et al., *Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(8): p. CD006884.

375. Cohen-Dolev, N., et al., *Differences in Outcomes Over Time With Exclusive Enteral Nutrition Compared With Steroids in Children With Mild to Moderate Crohn's Disease: Results From the GROWTH CD Study*. J Crohns Colitis, 2018. **12**(3): p. 306-312.
376. Shamir, R., M. Phillip, and A. Levine, *Growth retardation in pediatric Crohn's disease: pathogenesis and interventions*. Inflamm Bowel Dis, 2007. **13**(5): p. 620-8.
377. Navarro, F.A., S.B. Hanauer, and B.S. Kirschner, *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**(3): p. 312-8.
378. Escher, J.C. and I.B.D. European Collaborative Research Group on Budesonide in Paediatric, *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**(1): p. 47-54.
379. Levine, A., et al., *A comparison of budesonide and prednisone for the treatment of active pediatric Crohn disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2003. **36**(2): p. 248-52.
380. Heuschkel, R.B., et al., *Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2000. **31**(1): p. 8-15.
381. Yu, Y., K.C. Chen, and J. Chen, *Exclusive enteral nutrition versus corticosteroids for treatment of pediatric Crohn's disease: a meta-analysis*. World J Pediatr, 2019. **15**(1): p. 26-36.
382. Borrelli, O., et al., *Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. **4**(6): p. 744-53.
383. Cameron, F.L., et al., *Clinical progress in the two years following a course of exclusive enteral nutrition in 109 paediatric patients with Crohn's disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2013. **37**(6): p. 622-9.
384. Frivolt, K., et al., *Repeated exclusive enteral nutrition in the treatment of paediatric Crohn's disease: predictors of efficacy and outcome*. Aliment Pharmacol Ther, 2014. **39**(12): p. 1398-407.
385. Connors, J., et al., *Exclusive Enteral Nutrition Therapy in Paediatric Crohn's Disease Results in Long-term Avoidance of Corticosteroids: Results of a Propensity-score Matched Cohort Analysis*. J Crohns Colitis, 2017. **11**(9): p. 1063-1070.
386. Werkstetter, K.J., et al., *Influence of exclusive enteral nutrition therapy on bone density and geometry in newly diagnosed pediatric Crohn's disease patients*. Ann Nutr Metab, 2013. **63**(1-2): p. 10-6.
387. Day, A.S., et al., *Exclusive enteral feeding as primary therapy for Crohn's disease in Australian children and adolescents: a feasible and effective approach*. J Gastroenterol Hepatol, 2006. **21**(10): p. 1609-14.
388. Rubio, A., et al., *The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding*. Aliment Pharmacol Ther, 2011. **33**(12): p. 1332-9.
389. Swaminath, A., et al., *Systematic review with meta-analysis: enteral nutrition therapy for the induction of remission in paediatric Crohn's disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2017. **46**(7): p. 645-656.
390. Heerasing, N., et al., *Exclusive enteral nutrition provides an effective bridge to safer interval elective surgery for adults with Crohn's disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2017. **45**(5): p. 660-669.
391. Sharma, S., et al., *Efficacy and tolerability of exclusive enteral nutrition in adult patients with complicated Crohn's disease*. Intest Res, 2020.
392. Yang, Q., et al., *Efficacy of exclusive enteral nutrition in complicated Crohn's disease*. Scand J Gastroenterol, 2017. **52**(9): p. 995-1001.
393. Markowitz, J., et al., *A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease*. Gastroenterology, 2000. **119**(4): p. 895-902.
394. Colman, R.J., et al., *Methotrexate for the Treatment of Pediatric Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis*. Inflamm Bowel Dis, 2018. **24**(10): p. 2135-2141.
395. Hyams, J., et al., *Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children*. Gastroenterology, 2007. **132**(3): p. 863-73; quiz 1165-6.
396. Pinto Pais, I., et al., *Optimizing Antitumor Necrosis Factor Treatment in Pediatric Inflammatory Bowel Disease With Therapeutic Drug Monitoring*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2020. **71**(1): p. 12-18.
397. Winter, D.A., et al., *Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of Infliximab in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Revised Dosing Considerations*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2020. **70**(6): p. 763-776.

398. Jooisse, M.E., et al., *Malignancy and mortality in paediatric-onset inflammatory bowel disease: a 3-year prospective, multinational study from the paediatric IBD Porto group of ESPGHAN*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018. **48**(5): p. 523-537.
399. Newby, E.A., et al., *Interventions for growth failure in childhood Crohn's disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(3): p. CD003873.
400. Singh Ranger, G., et al., *Surgery results in significant improvement in growth in children with Crohn's disease refractory to medical therapy*. *Pediatr Surg Int*, 2006. **22**(4): p. 347-52.
401. Munkholm, P., et al., *Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients*. *Scand J Gastroenterol*, 1995. **30**(7): p. 699-706.
402. Henriksen, M., 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**(5): p. 602-10.
403. Solberg, I.C., et al., *Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007. **5**(12): p. 1430-8.
404. Beaugerie, L., et al., *Predictors of Crohn's disease*. *Gastroenterology*, 2006. **130**(3): p. 650-6.
405. Allez, M., et al., *Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy*. *Am J Gastroenterol*, 2002. **97**(4): p. 947-53.
406. Allez, M. and M. Lemann, *Role of endoscopy in predicting the disease course in inflammatory bowel disease*. *World J Gastroenterol*, 2010. **16**(21): p. 2626-32.
407. Wilson B., L.S., Hommes D.W., Vermeire S., Greco M., Bell C., Avedano L., *A European Crohn's and ulcerative colitis patient life IMPACT survey JCC*, 2012. **6 Supplement 1**: p. S171.
408. Bokemeyer B., K.A., 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**(1): p. S82-83.
409. Hauser, W., 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**(2): p. 621-32.
410. Takagi, 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**(9): p. 1333-40.
411. Wilschanski, M., et al., *Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease*. *Gut*, 1996. **38**(4): p. 543-8.
412. Mahid, S.S., et al., *Active and passive smoking in childhood is related to the development of inflammatory bowel disease*. *Inflamm Bowel Dis*, 2007. **13**(4): p. 431-8.
413. Mahid, S.S., et al., *Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis*. *Mayo Clin Proc*, 2006. **81**(11): p. 1462-71.
414. Timmer, A., L.R. Sutherland, and F. Martin, *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**(6): p. 1143-50.
415. Kane, S.V., M. Flicker, and F. Katz-Nelson, *Tobacco use is associated with accelerated clinical recurrence of Crohn's disease after surgically induced remission*. *J Clin Gastroenterol*, 2005. **39**(1): p. 32-5.
416. Johnson, G.J., J. Cosnes, and J.C. Mansfield, *Review article: smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005. **21**(8): p. 921-31.
417. Cosnes, J., et al., *Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease*. *Gastroenterology*, 1996. **110**(2): p. 424-31.
418. Breuer-Katschinski, B.D., N. Hollander, and H. Goebell, *Effect of cigarette smoking on the course of Crohn's disease*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1996. **8**(3): p. 225-8.
419. Steinhart, A.H., et al., *Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(4): p. CD000301.
420. Smith, R.C., et al., *Low dose steroids and clinical relapse in Crohn's disease: a controlled trial*. *Gut*, 1978. **19**(7): p. 606-10.
421. Steinhart, H., *Maintenance therapy in Crohn's disease*. *Can J Gastroenterol*, 2000. **14 Suppl C**: p. 23C-28C.
422. Benchimol, E.I., et al., *Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(1): p. CD002913.
423. Prefontaine, E., et al., *Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(1): p. CD000067.
424. Lemann, M., et al., *A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine*. *Gastroenterology*, 2005. **128**(7): p. 1812-8.
425. O'Donoghue, D.P., et al., *Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease*. *Lancet*, 1978. **2**(8097): p. 955-7.

426. Panes, J., et al., *Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease*. *Gastroenterology*, 2013. **145**(4): p. 766-74 e1.
427. Cosnes, J., et al., *Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial*. *Gastroenterology*, 2013. **145**(4): p. 758-65 e2; quiz e14-5.
428. Patel, V., et al., *Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): p. CD006884.
429. Mate-Jimenez, 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**(11): p. 1227-33.
430. Oren, R., et al., *Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial*. *Am J Gastroenterol*, 1997. **92**(12): p. 2203-9.
431. Peyrin-Biroulet, L., 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**(6): p. 644-53.
432. Ford, A.C., et al., *Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis*. *Am J Gastroenterol*, 2011. **106**(4): p. 644-59, quiz 660.
433. Sandborn, W.J., et al., *Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis*. *Gastroenterology*, 2020. **158**(3): p. 562-572 e12.
434. Hupe, M., et al., *Comparative efficacy and safety of vedolizumab and infliximab in ulcerative colitis after failure of a first subcutaneous anti-TNF agent: a multicentre cohort study*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020. **51**(9): p. 852-860.
435. Parigi, T.L., et al., *Evolution of infliximab biosimilar in inflammatory bowel disease: from intravenous to subcutaneous CT-P13*. *Expert Opin Biol Ther*, 2020: p. 1-10.
436. Chen, C., et al., *DOP16 An evaluation of the exposure–efficacy relationship for subcutaneous vedolizumab maintenance treatment of Crohn's disease: Pharmacokinetic findings from VISIBLE 2*. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2020. **14**: p. 056-057.
437. *European Medicines Agency: Guideline on similar biological medicinal products*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf, Oct23, 2014.
438. Park, W., et al., *A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study*. *Ann Rheum Dis*, 2013. **72**(10): p. 1605-12.
439. Yoo, D.H., et al., *A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study*. *Ann Rheum Dis*, 2013. **72**(10): p. 1613-20.
440. Ye, B.D., et al., *Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study*. *Lancet*, 2019. **393**(10182): p. 1699-1707.
441. Jorgensen, K.K., et al., *Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial*. *Lancet*, 2017. **389**(10086): p. 2304-2316.
442. Numan, S. and F. Faccin, *Non-medical Switching from Originator Tumor Necrosis Factor Inhibitors to Their Biosimilars: Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Real-World Studies*. *Adv Ther*, 2018. **35**: p. 1295-1332.
443. Lubert, R.P., et al., *Sa1882 SWITCHING INFLIXIMAB BIOSIMILAR: NO ADVERSE IMPACT ON IBD CONTROL OR DRUG LEVELS WITH FIRST OR SECOND SWITCH*. *Gastroenterology* 2020. **158**(6): p. 464.
444. Blauvelt, A., et al., *Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches*. *Br J Dermatol* 2018. **179**: p. 623-631.
445. Kruis, W., et al., *Predictive factors for an uncomplicated long-term course of Crohn's disease: A retrospective analysis*. *J Crohns Colitis*. Epub 2012 PMID:23182164., 2012.
446. Bokemeyer, B., 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**(5): p. 355-68.
447. Akobeng, A.K. and A.G. Thomas, *Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(3): p. CD005984.

448. Steinhart, A.H., et al., *Systematic review: the potential influence of mesalazine formulation on maintenance of remission in Crohn's disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007. **25**(12): p. 1389-99.
449. Ford, A.C., et al., *Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis*. *Am J Gastroenterol*, 2011. **106**(4): p. 617-29.
450. Akobeng, A.K., et al., *Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. **9**: p. CD003715.
451. National Institute for Health and Clinical Excellence, N.C.G.C., *Crohn's disease. Management in adults and children*. 2012.
452. Duricova, D., et al., *5-aminosalicylic acid dependency in Crohn's disease: a Danish Colitis Database study*. *J Crohns Colitis*, 2010. **4**(5): p. 575-81.
453. Pariente, B., et al., *Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lemann score*. *Inflamm Bowel Dis*, 2011. **17**(6): p. 1415-22.
454. Kamm, M.A., *Review article: chronic active disease and maintaining remission in Crohn's disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004. **20 Suppl 4**: p. 102-5.
455. Ludwig, D. and E.F. Stange, *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**(11): p. 1085-91.
456. Hanauer, S.B., et al., *Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial*. *Lancet*, 2002. **359**(9317): p. 1541-9.
457. Colombel, J.F., et al., *Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial*. *Gastroenterology*, 2007. **132**(1): p. 52-65.
458. D'Haens, G.R., 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**(2): p. 199-212; quiz 213.
459. Hindorf, U., et al., *Mercaptopurine treatment should be considered in azathioprine intolerant patients with inflammatory bowel disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009. **29**(6): p. 654-61.
460. Bokemeyer, B., et al., *Adherence to thiopurine treatment in out-patients with Crohn's disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007. **26**(2): p. 217-25.
461. Thomsen, S.B., et al., *Outcome of concomitant treatment with thiopurines and allopurinol in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide Danish cohort study*. *United European Gastroenterol J*, 2020. **8**(1): p. 68-76.
462. Chavoushi, S.F., et al., *Thiopurines with low-dose allopurinol (ThiLDA)-a prospective clinical one-way crossover trial*. *Eur J Clin Pharmacol*, 2019. **75**(12): p. 1669-1674.
463. Friedman, A.B., et al., *Randomised clinical trial: efficacy, safety and dosage of adjunctive allopurinol in azathioprine/mercaptopurine nonresponders (AAA Study)*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018. **47**(8): p. 1092-1102.
464. Reinshagen, M., 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**(7): p. 1306-14.
465. Colombel, J.F., et al., *Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease*. *N Engl J Med*, 2010. **362**(15): p. 1383-95.
466. Boyapati, R.K., et al., *Withdrawal of immunosuppressant or biologic therapy for patients with quiescent Crohn's disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. **5**: p. CD012540.
467. Roblin, X., et al., *Azathioprine dose reduction in inflammatory bowel disease patients on combination therapy: an open-label, prospective and randomised clinical trial*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017. **46**(2): p. 142-149.
468. Van Assche, G., et al., *Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial*. *Gastroenterology*, 2008. **134**(7): p. 1861-8.
469. Chalhoub, J.M., et al., *Systematic Review and Meta-analysis: Adalimumab Monotherapy Versus Combination Therapy with Immunomodulators for Induction and Maintenance of Remission and Response in Patients with Crohn's Disease*. *Inflamm Bowel Dis*, 2017. **23**(8): p. 1316-1327.
470. Rutgeerts, P., 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**(3): p. 433-42; quiz 464.
471. Beaugerie, L., et al., *Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study*. *Lancet*, 2009. **374**(9701): p. 1617-25.

472. Taylor, N.S., et al., *The impact of an inflammatory bowel disease nurse-led biologics service*. *Frontline Gastroenterol*, 2016. **7**(4): p. 283-288.
473. López-Parra, M., et al., *A review of nursing consultancy to control patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: Analysis and implementation of improvements*. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2014. **8**: p. 358.
474. Belling, R., S. McLaren, and L. Woods, *Specialist nursing interventions for inflammatory bowel disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): p. CD006597.
475. Hernandez-Sampelayo, P., et al., *Contribution of nurses to the quality of care in management of inflammatory bowel disease: a synthesis of the evidence*. *J Crohns Colitis*, 2010. **4**(6): p. 611-22.
476. Price, T., K. Lithgo, and M. Johnsson, *Cost savings and outpatient clinic appointments saved: A 2 year review of a nurse led telephone advice line for inflammatory bowel disease*. *gut*, 2013: p. 62.
477. Mukherjee, S., P. Sloper, and R. Lewin, *The meaning of parental illness to children: the case of inflammatory bowel disease*. *Child Care Health Dev*, 2002. **28**(6): p. 479-85.
478. Andersson, G. and E. Marsden, *Audit of an inflammatory bowel disease telephone helpline set up and managed by IBD specialist nurses*. *Gastrointestinal Nursing*, 2012. **10**: p. 24-30.
479. Hueppe, A., J. Langbrandtner, and H. Raspe, *Inviting patients with inflammatory bowel disease to active involvement in their own care: a randomized controlled trial*. *Inflammatory bowel diseases*, 2014. **20**: p. 1057-1069.
480. Bager, P., R. Hentze, and T. Markussen, *IBD patients in remission strongly prefer annual telephone calls by IBD nurses compared to outpatient visits*. *Inflammatory bowel diseases*, 2011. **5**: p. 175.
481. Sack, C., et al., *A chronic care model significantly decreases costs and healthcare utilisation in patients with inflammatory bowel disease*. *J Crohns Colitis*, 2012. **6**(3): p. 302-10.
482. Huppe, A., et al., *The Effectiveness of Actively Induced Medical Rehabilitation in Chronic Inflammatory Bowel Disease*. *Dtsch Arztebl Int*, 2020. **117**(6): p. 89-96.
483. Treton, X., et al., *Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009. **7**(1): p. 80-5.
484. Kandiel, A., et al., *Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine*. *Gut*, 2005. **54**(8): p. 1121-5.
485. Te, H.S., et al., *Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease*. *Am J Gastroenterol*, 2000. **95**(11): p. 3150-6.
486. Louis, E., et al., *Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped*. *Gastroenterology*, 2012. **142**(1): p. 63-70 e5; quiz e31.
487. Long, M.D., M.D. Kappelman, and C.A. Pipkin, *Nonmelanoma skin cancer in inflammatory bowel disease: a review*. *Inflamm Bowel Dis*, 2011. **17**(6): p. 1423-7.
488. Maddox, J.S. and K. Soltani, *Risk of nonmelanoma skin cancer with azathioprine use*. *Inflamm Bowel Dis*, 2008. **14**(10): p. 1425-31.
489. Long, M.D., et al., *Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease*. *Gastroenterology*, 2012. **143**(2): p. 390-399 e1.
490. Kennedy, E.D., et al., *Do patients consider postoperative maintenance therapy for Crohn's disease worthwhile?* *Inflamm Bowel Dis*, 2008. **14**(2): p. 224-35.
491. Caprilli, R., G. Taddei, and A. Viscido, *In favour of prophylactic treatment for post-operative recurrence in Crohn's disease*. *Ital J Gastroenterol Hepatol*, 1998. **30**(2): p. 219-25.
492. Breslin, N.P. and L.R. Sutherland, *The case against routine post-operative therapy for prevention of recurrence in Crohn's disease*. *Ital J Gastroenterol Hepatol*, 1998. **30**(2): p. 226-30.
493. Froehlich, F., et al., *Maintenance of surgically induced remission of Crohn's disease*. *Digestion*, 2007. **76**(2): p. 130-5.
494. Auzolle, C., et al., *Male gender, active smoking and previous intestinal resection are risk factors for post-operative endoscopic recurrence in Crohn's disease: results from a prospective cohort study*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018. **48**(9): p. 924-932.
495. Swoger, J.M. and M. Regueiro, *Preventive therapy in postoperative Crohn's disease*. *Curr Opin Gastroenterol*, 2010. **26**(4): p. 337-43.
496. Ng, S.C. and M.A. Kamm, *Management of postoperative Crohn's disease*. *Am J Gastroenterol*, 2008. **103**(4): p. 1029-35.
497. Sutherland, L.R. and A.H. Steinhart, *Mesalazine as a maintenance treatment in Crohn's disease*. *Gut*, 1998. **42**(1): p. 143-4.

498. Akobeng, A.K., *Review article: the evidence base for interventions used to maintain remission in Crohn's disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008. **27**(1): p. 11-8.
499. Ford, A.C., et al., *5-aminosalicylates prevent relapse of Crohn's disease after surgically induced remission: systematic review and meta-analysis*. *Am J Gastroenterol*, 2011. **106**(3): p. 413-20.
500. Yang, Z., et al., *A network meta-analysis on the efficacy of 5-aminosalicylates, immunomodulators and biologics for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease*. *Int J Surg*, 2014. **12**(5): p. 516-22.
501. Singh, S., et al., *Comparative efficacy of pharmacologic interventions in preventing relapse of Crohn's disease after surgery: a systematic review and network meta-analysis*. *Gastroenterology*, 2015. **148**(1): p. 64-76 e2; quiz e14.
502. Burr, N.E., et al., *Systematic Review and Network Meta-Analysis of Medical Therapies to Prevent Recurrence of Post-Operative Crohn's Disease*. *J Crohns Colitis*, 2019. **13**(6): p. 693-701.
503. Feng, J.S., et al., *Strategies for Preventing Endoscopic Recurrence of Crohn's Disease 1 Year after Surgery: A Network Meta-Analysis*. *Gastroenterol Res Pract*, 2017. **2017**: p. 7896160.
504. Gjuladin-Hellon, T., et al., *Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. **6**: p. CD008414.
505. Hanauer, S.B., et al., *Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial*. *Gastroenterology*, 2004. **127**(3): p. 723-9.
506. Ardizzone, S., et al., *Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease*. *Gastroenterology*, 2004. **127**(3): p. 730-40.
507. De Cruz, P., et al., *Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients - a POCER study analysis*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015. **42**(7): p. 867-79.
508. Bakouny, Z., et al., *Comparative Efficacy of Anti-TNF Therapies For The Prevention of Postoperative Recurrence of Crohn's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Prospective Trials*. *J Clin Gastroenterol*, 2019. **53**(6): p. 409-417.
509. Kaimakliotis, P., et al., *A Systematic Review Assessing Medical Treatment for Rectovaginal and Enterovesical Fistulae in Crohn's Disease*. *J Clin Gastroenterol*, 2016. **50**(9): p. 714-21.
510. Hotouras, A., et al., *Gracilis muscle interposition for rectovaginal and anovaginal fistula repair: a systematic literature review*. *Colorectal Dis*, 2015. **17**(2): p. 104-10.
511. Adamina, M., et al., *ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment*. *J Crohns Colitis*, 2020. **14**(2): p. 155-168.
512. Present, D.H., et al., *Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease*. *N Engl J Med*, 1999. **340**(18): p. 1398-405.
513. Sands, B.E., et al., *Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease*. *N Engl J Med*, 2004. **350**(9): p. 876-85.
514. Yarur, A.J., et al., *Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017. **45**(7): p. 933-940.
515. Colombel, J.F., et al., *Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease*. *Gut*, 2009. **58**(7): p. 940-8.
516. Lichtiger, S., et al., *The CHOICE trial: adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improved quality of life and increased work productivity in patients with Crohn's disease who failed prior infliximab therapy*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010. **32**(10): p. 1228-39.
517. Thia, K.T., et al., *Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study*. *Inflamm Bowel Dis*, 2009. **15**(1): p. 17-24.
518. Dewint, P., et al., *Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI)*. *Gut*, 2014. **63**(2): p. 292-9.
519. Khan, K.J., et al., *Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis*. *Am J Gastroenterol*, 2011. **106**(4): p. 661-73.
520. Feagan, B.G., et al., *Efficacy of Vedolizumab in Fistulising Crohn's Disease: Exploratory Analyses of Data from GEMINI 2*. *J Crohns Colitis*, 2018. **12**(5): p. 621-626.
521. Chapuis-Biron, C., et al., *Vedolizumab for perianal Crohn's disease: a multicentre cohort study in 151 patients*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020. **51**(7): p. 719-727.
522. Sands, B.E., et al., *Fistula Healing in Pivotal Studies of Ustekinumab in Crohn's Disease*. *Gastroenterology*, 2017. **152**(5): p. S185.
523. Chapuis-Biron, C., et al., *Ustekinumab for Perianal Crohn's Disease: The BioLAP Multicenter Study From the GETAID*. *Am J Gastroenterol*, 2020. **115**(11): p. 1812-1820.

524. Sonnenberg, A. and M.W. Gavin, *Timing of surgery for enterovesical fistula in Crohn's disease: decision analysis using a time-dependent compartment model*. *Inflamm Bowel Dis*, 2000. **6**(4): p. 280-5.
525. Taxonera, C., et al., *Outcomes of Medical and Surgical Therapy for Entero-urinary Fistulas in Crohn's Disease*. *J Crohns Colitis*, 2016. **10**(6): p. 657-62.
526. Zhang, W., et al., *The respective role of medical and surgical therapy for enterovesical fistula in Crohn's disease*. *J Clin Gastroenterol*, 2014. **48**(8): p. 708-11.
527. Amiot, A., et al., *Long-term outcome of enterocutaneous fistula in patients with Crohn's disease treated with anti-TNF therapy: a cohort study from the GETAID*. *Am J Gastroenterol*, 2014. **109**(9): p. 1443-9.
528. Buhr, H.J., A.J. Kroesen, and C. Herfarth, *[Surgical therapy of recurrent Crohn disease]*. *Chirurg*, 1995. **66**(8): p. 764-73.
529. Sandborn, W.J., et al., *AGA technical review on perianal Crohn's disease*. *Gastroenterology*, 2003. **125**(5): p. 1508-30.
530. O'Donoghue, D.P. and J.M. Hyland, *Perianal Crohn's disease*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1997. **9**(3): p. 235-6.
531. Sangwan, Y.P., et al., *Perianal Crohn's disease. Results of local surgical treatment*. *Dis Colon Rectum*, 1996. **39**(5): p. 529-35.
532. Lichtenstein, G.R., *Treatment of fistulizing Crohn's disease*. *Gastroenterology*, 2000. **119**(4): p. 1132-47.
533. Solomon, M.J., *Fistulae and abscesses in symptomatic perianal Crohn's disease*. *Int J Colorectal Dis*, 1996. **11**(5): p. 222-6.
534. Mardini, H.E. and D.A. Schwartz, *Treatment of Perianal Fistula and Abscess: Crohn's and Non-Crohn's*. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2007. **10**(3): p. 211-20.
535. Steele, S.R., et al., *Practice parameters for the management of perianal abscess and fistula-in-ano*. *Dis Colon Rectum*, 2011. **54**(12): p. 1465-74.
536. Kasperek, M.S., 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**(12): p. 2067-74.
537. Singh, B., B.D. George, and N.J. Mortensen, *Surgical therapy of perianal Crohn's disease*. *Dig Liver Dis*, 2007. **39**(10): p. 988-92.
538. Yamamoto, T., R.N. Allan, and M.R. Keighley, *Effect of fecal diversion alone on perianal Crohn's disease*. *World J Surg*, 2000. **24**(10): p. 1258-62; discussion 1262-3.
539. Singh, S., et al., *Systematic review with meta-analysis: faecal diversion for management of perianal Crohn's disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015. **42**(7): p. 783-92.
540. Galandiuk, S., et al., *Perianal Crohn disease: predictors of need for permanent diversion*. *Ann Surg*, 2005. **241**(5): p. 796-801; discussion 801-2.
541. Marti-Gallostra, M., et al., *The role of a defunctioning stoma for colonic and perianal Crohn's disease in the biological era*. *Scand J Gastroenterol*, 2017. **52**(3): p. 251-256.
542. Kroesen, A.J., et al., *[Therapy of refractory proctocolitis and Crohn's disease. Incisionless laparoscopic proctocolectomy with a Brooke ileostomy]*. *Chirurg*, 2009. **80**(8): p. 730-3.
543. Shwaartz, C., et al., *Fistula-Associated Anorectal Cancer in the Setting of Crohn's Disease*. *Dis Colon Rectum*, 2016. **59**(12): p. 1168-1173.
544. Gecse, K.B., et al., *A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease*. *Gut*, 2014. **63**(9): p. 1381-92.
545. de Groof, E.J., et al., *Treatment of perianal fistula in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis comparing seton drainage and anti-tumour necrosis factor treatment*. *Colorectal Dis*, 2016. **18**(7): p. 667-75.
546. Tanaka, S., et al., *Clinical advantages of combined seton placement and infliximab maintenance therapy for perianal fistulizing Crohn's disease: when and how were the seton drains removed?* *Hepatogastroenterology*, 2010. **57**(97): p. 3-7.
547. Seyfried, S., et al., *Fistulectomy with primary sphincter reconstruction*. *Int J Colorectal Dis*, 2018. **33**(7): p. 911-918.
548. Rozalen, V., et al., *Advancement Flap Technique for Anal Fistula in Patients With Crohn's Disease: A Systematic Review of the Literature*. *Cir Esp*, 2017. **95**(10): p. 558-565.
549. Stellingwerf, M.E., et al., *Systematic review and meta-analysis of endorectal advancement flap and ligation of the intersphincteric fistula tract for cryptoglandular and Crohn's high perianal fistulas*. *BJS Open*, 2019. **3**(3): p. 231-241.
550. Gottgens, K.W.A., et al., *Ligation of the Intersphincteric Fistula Tract for High Transsphincteric Fistula Yields Moderate Results at Best: Is the Tide Turning?* *Dis Colon Rectum*, 2019. **62**(10): p. 1231-1237.

551. Gingold, D.S., Z.A. Murrell, and P.R. Fleshner, *A prospective evaluation of the ligation of the intersphincteric tract procedure for complex anal fistula in patients with Crohn's disease*. *Ann Surg*, 2014. **260**(6): p. 1057-61.
552. Senejoux, A., et al., *Fistula Plug in Fistulising Ano-Perineal Crohn's Disease: a Randomised Controlled Trial*. *J Crohns Colitis*, 2016. **10**(2): p. 141-8.
553. Fichera, A., et al., *Guidelines for the surgical treatment of Crohn's perianal fistulas*. *Inflamm Bowel Dis*, 2015. **21**(4): p. 753-8.
554. Panes, J., et al., *Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial*. *Lancet*, 2016. **388**(10051): p. 1281-90.
555. Molendijk, I., et al., *Allogeneic Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells Promote Healing of Refractory Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease*. *Gastroenterology*, 2015. **149**(4): p. 918-27 e6.
556. Dige, A., et al., *Efficacy of Injection of Freshly Collected Autologous Adipose Tissue Into Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease*. *Gastroenterology*, 2019. **156**(8): p. 2208-2216 e1.
557. WHO., *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) (<http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/>).*
558. Gasche, C., et al., *Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases*. *Inflamm Bowel Dis*, 2007. **13**(12): p. 1545-53.
559. Bager, P., et al., *High burden of iron deficiency and different types of anemia in inflammatory bowel disease outpatients in Scandinavia: a longitudinal 2-year follow-up study*. *Scand J Gastroenterol*, 2013. **48**(11): p. 1286-93.
560. Filmann, N., et al., *Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in european countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis*. *Inflamm Bowel Dis*, 2014. **20**(5): p. 936-45.
561. Voegtlin, M., et al., *Prevalence of anaemia in inflammatory bowel disease in Switzerland: a cross-sectional study in patients from private practices and university hospitals*. *J Crohns Colitis*, 2010. **4**(6): p. 642-8.
562. Patel, D., C. Trivedi, and N. Khan, *Management of Anemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD)*. *Current Treatment Options in Gastroenterology*, 2018. **16**(1): p. 112-128.
563. Stein, J., et al., *Management of inflammatory bowel disease-related anemia and iron deficiency with specific reference to the role of intravenous iron in current practice*. *Expert Opin Pharmacother*, 2017. **18**(16): p. 1721-1737.
564. Dignass, A.U., et al., *European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases*. *J Crohns Colitis*, 2015. **9**(3): p. 211-22.
565. Daude, S., et al., *Comparative accuracy of ferritin, transferrin saturation and soluble transferrin receptor for the diagnosis of iron deficiency in inflammatory bowel disease*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2020. **51**(11): p. 1087-1095.
566. Oustamanolakis, P. and I.E. Koutroubakis, *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**(12): p. E158-9.
567. Skikne, B.S., 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**(11): p. 923-7.
568. Auerbach, M. and J.W. Adamson, *How we diagnose and treat iron deficiency anemia*. *Am J Hematol*, 2016. **91**(1): p. 31-8.
569. Evstatiev, R., et al., *FERGlor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease*. *Gastroenterology*, 2011. **141**(3): p. 846-853.e1-2.
570. Weng, N.P., *Aging of the immune system: how much can the adaptive immune system adapt?* *Immunity*, 2006. **24**(5): p. 495-9.
571. Kulnigg, S., 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**(5): p. 1182-92.
572. Reinisch, W., et al., *A randomized, open-label, non-inferiority study of intravenous iron isomaltoside 1,000 (Monofer) compared with oral iron for treatment of anemia in IBD (PROCEED)*. *Am J Gastroenterol*, 2013. **108**(12): p. 1877-88.

573. Lindgren, S., 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**(7): p. 838-45.
574. Erichsen, K., et al., *Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease*. Scand J Gastroenterol, 2005. **40**(9): p. 1058-65.
575. Schröder, O., 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**(11): p. 2503-9.
576. Aksan, A., et al., *Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and tolerability of different intravenous iron formulations for the treatment of iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2017. **45**(10): p. 1303-1318.
577. Abhyankar, A. and A.C. Moss, *Iron Replacement in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis*. Inflamm Bowel Dis, 2015. **21**(8): p. 1976-81.
578. Bonovas, S., et al., *Intravenous Versus Oral Iron for the Treatment of Anemia in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(2): p. e2308.
579. Nielsen, O.H., et al., *Management of Iron-Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review*. Medicine (Baltimore), 2015. **94**(23): p. e963.
580. Gasche, C., et al., *Ferric Maltol Is Effective in Correcting Iron Deficiency Anemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Results from a Phase-3 Clinical Trial Program*. Inflammatory Bowel Diseases, 2014. **21**(3): p. 579-588.
581. Ganzoni, A.M., *[Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities]*. Schweiz Med Wochenschr, 1970. **100**(7): p. 301-3.
582. Kulnigg, S., et al., *Rapid recurrence of IBD-associated anemia and iron deficiency after intravenous iron sucrose and erythropoietin treatment*. Am J Gastroenterol, 2009. **104**(6): p. 1460-7.
583. Schreiner, P., et al., *Nutrition in Inflammatory Bowel Disease*. Digestion, 2020. **101(suppl 1)**(1): p. 120-135.
584. Domènech, E., et al., *Infliximab for the Treatment of Chronic Anemia in Crohn's Disease*. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG, 2005. **100**(2).
585. Gasché, C., et al., *Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. A randomized, controlled trial*. Ann Intern Med, 1997. **126**(10): p. 782-7.
586. Gasche, C., et al., *Sequential treatment of anemia in ulcerative colitis with intravenous iron and erythropoietin*. Digestion, 1999. **60**(3): p. 262-7.
587. Schreiber, S., et al., *Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease*. N Engl J Med, 1996. **334**(10): p. 619-23.
588. Koutroubakis, I.E., et al., *Effectiveness of darbepoetin-alfa in combination with intravenous iron sucrose in patients with inflammatory bowel disease and refractory anaemia: a pilot study*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2006. **18**(4): p. 421-5.
589. Manganelli, C., S. Turco, and E. Balestrazzi, *Ophthalmological aspects of IBD*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2009. **13 Suppl 1**: p. 11-3.
590. Cury, D.B. and A.C. Moss, *Ocular manifestations in a community-based cohort of patients with inflammatory bowel disease*. Inflammatory Bowel Diseases, 2009. **16**(8): p. 1393-1396.
591. Walldorf, J., et al., *High frequency of secondary, but not primary ocular manifestations of inflammatory bowel disease in patients treated at a tertiary care center*. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2018. **30**(12): p. 1502-1506.
592. Troncoso, L.L., et al., *Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: A review*. World J Gastroenterol, 2017. **23**(32): p. 5836-5848.
593. Glaubitz, M., *Rheumatic Manifestations in Chronic Inflammatory Bowel Disease: Clinical Features, Diagnosis and Treatment*. Aktuelle Rheumatologie, 2017. **42**(06): p. 505-511.
594. Orchard, T.R., B.P. Wordsworth, and D.P. Jewell, *Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history*. Gut, 1998. **42**(3): p. 387-91.
595. Palm, O., 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**(11): p. 1256-61.
596. Palm, O., et al., *Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study)*. J Rheumatol, 2002. **29**(3): p. 511-5.
597. Harbord, M., et al., *The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease*. J Crohns Colitis, 2016. **10**(3): p. 239-54.

598. Meserve, J., et al., *Retrospective Analysis of Safety of Vedolizumab in Patients With Inflammatory Bowel Diseases*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019. **17**(8): p. 1533-1540 e2.
599. Herfarth, H., 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**(10): p. 2688-90.
600. Whittle, S.L., et al., *Opioid therapy for treating rheumatoid arthritis pain*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(11): p. CD003113.
601. Miao, X.P., et al., *Tolerability of selective cyclooxygenase 2 inhibitors used for the treatment of rheumatological manifestations of inflammatory bowel disease*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014(10).
602. El Miedany, Y., 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**(2): p. 311-7.
603. Sandborn, W.J., et al., *Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. **4**(2): p. 203-11.
604. Haibel, H., et al., *No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial*. Ann Rheum Dis, 2007. **66**(3): p. 419-21.
605. van der Heijde, D., et al., *2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(6): p. 905-8.
606. van der Heijde, D., et al., *2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(6): p. 978-991.
607. Fragoulis, G.E., et al., *Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment*. World J Gastroenterol, 2019. **25**(18): p. 2162-2176.
608. Jones, G., et al., *The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials*. Rheumatology (Oxford), 2003. **42**(1): p. 6-13.
609. Farhi, D., et al., *Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients*. Medicine (Baltimore), 2008. **87**(5): p. 281-93.
610. Roth, N., et al., *Occurrence of skin manifestations in patients of the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study*. PLoS One, 2019. **14**(1): p. e0210436.
611. Ampuero, J., et al., *Predictive factors for erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease*. J Gastroenterol Hepatol, 2014. **29**(2): p. 291-5.
612. Agarwal, A. and J.M. Andrews, *Systematic review: IBD-associated pyoderma gangrenosum in the biologic era, the response to therapy*. Aliment Pharmacol Ther, 2013. **38**(6): p. 563-72.
613. Yadav, S., et al., *Hidradenitis Suppurativa in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study in Olmsted County, Minnesota*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016. **14**(1): p. 65-70.
614. Deckers, I.E., et al., *Inflammatory bowel disease is associated with hidradenitis suppurativa: Results from a multicenter cross-sectional study*. J Am Acad Dermatol, 2017. **76**(1): p. 49-53.
615. Vavricka, S.R., et al., *Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort*. Inflamm Bowel Dis, 2015. **21**(8): p. 1794-800.
616. Guerra, I., 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**(5): p. 518-23.
617. Harrison, M.J., 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**(2): p. 209-15.
618. Mert, A., et al., *Erythema nodosum: an evaluation of 100 cases*. Clin Exp Rheumatol, 2007. **25**(4): p. 563-70.
619. Baumgart, D.C., 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**(12): p. 2512-20.
620. Karmiris, K., et al., *Prevalence and Characteristics of Extra-intestinal Manifestations in a Large Cohort of Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease*. J Crohns Colitis, 2016. **10**(4): p. 429-36.
621. Vavricka, S.R., et al., *Anti-TNF Treatment for Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease in the Swiss IBD Cohort Study*. Inflamm Bowel Dis, 2017. **23**(7): p. 1174-1181.
622. Peyrin-Biroulet, L., et al., *Systematic Review of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017. **15**(1): p. 25-36.e27.

623. Greuter, T., A. Navarini, and S.R. Vavricka, *Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease*. Clin Rev Allergy Immunol, 2017. **53**(3): p. 413-427.
624. Maverakis, E., et al., *Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum: A Delphi Consensus of International Experts*. JAMA Dermatol, 2018. **154**(4): p. 461-466.
625. Baranska-Rybak, W., 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**(12): p. 1644-9.
626. Brooklyn, T.N., et al., *Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial*. Gut, 2006. **55**(4): p. 505-9.
627. Saunte, D.M.L. and G.B.E. Jemec, *Hidradenitis Suppurativa: Advances in Diagnosis and Treatment*. Jama, 2017. **318**(20): p. 2019-2032.
628. Tzanetakou, V., et al., *Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Dermatol, 2016. **152**(1): p. 52-59.
629. Blok, J.L., et al., *Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum*. Br J Dermatol, 2016. **174**(4): p. 839-46.
630. Boehncke, W.-H. and M.P. Schön, *Psoriasis*. The Lancet, 2015. **386**(9997): p. 983-994.
631. Nast, A., et al., *European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015. **29**(12): p. 2277-94.
632. Fousekis, F.S., et al., *Hepatobiliary Manifestations and Complications in Inflammatory Bowel Disease: A Review*. Gastroenterology Res, 2018. **11**(2): p. 83-94.
633. Lin, A., et al., *Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis*. Inflamm Bowel Dis, 2020.
634. Gizard, E., et al., *Systematic review: The epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2014. **40**(1): p. 3-15.
635. Dave, M., et al., *Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography*. Radiology, 2010. **256**(2): p. 387-96.
636. Nicoletti, A., J.B. Maurice, and D. Thorburn, *Guideline review: British Society of Gastroenterology/UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis*. Frontline Gastroenterology, 2021. **12**(1): p. 62-66.
637. Lindor, K.D., et al., *High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis*. Hepatology, 2009. **50**(3): p. 808-14.
638. Lindstrom, L., et al., *High dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis does not prevent colorectal neoplasia*. Aliment Pharmacol Ther, 2012. **35**(4): p. 451-7.
639. Pardi, D.S., et al., *Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis*. Gastroenterology, 2003. **124**(4): p. 889-93.
640. Lindor, K.D., *Ursodiol for primary sclerosing cholangitis*. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. N Engl J Med, 1997. **336**(10): p. 691-5.
641. Lindström, L., et al., *Association between reduced levels of alkaline phosphatase and survival times of patients with primary sclerosing cholangitis*. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association, 2013. **11** 7: p. 841-6.
642. Aljiffry, M., et al., *Analytical review of diagnosis and treatment strategies for dominant bile duct strictures in patients with primary sclerosing cholangitis*. HPB (Oxford), 2011. **13**(2): p. 79-90.
643. Strassburg, C.P., *S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2017. **55**(11): p. 1135-1226.
644. Sgambato, D., et al., *Bone alterations in inflammatory bowel diseases*. World journal of clinical cases, 2019. **7**(15): p. 1908-1925.
645. Klaus, J., et al., *High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease*. Gut, 2002. **51**(5): p. 654-8.
646. Vazquez, M.A., et al., *Vertebral fractures in patients with inflammatory bowel disease compared with a healthy population: a prospective case-control study*. BMC Gastroenterol, 2012. **12**: p. 47.
647. Thomasius, F., *DVO Leitlinie 2017 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern*. Osteologie, 2018. **27**: p. 154-160.
648. 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: p. B3.
649. Cravo, M., et al., *Risk factors for metabolic bone disease in Crohn's disease patients*. Inflamm Bowel Dis, 2010. **16**(12): p. 2117-24.

650. Lo, B., et al., *Incidence, Risk Factors and Evaluation of Osteoporosis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Danish Population-Based Inception Cohort With 10 Years of Follow-Up*. *J Crohns Colitis*, 2020. **14**(7): p. 904-914.
651. Bechtold-Dalla Pozza, S., *Knochendichtemessungen beim wachsenden Skelett und die klinischen Konsequenzen*. *Z Rheumatol*, 2011. **70**(10): p. 844-52.
652. Aksan, A., et al., *Measuring Vitamin D Status in Chronic Inflammatory Disorders: How does Chronic Inflammation Affect the Reliability of Vitamin D Metabolites in Patients with IBD?* *Journal of Clinical Medicine*, 2020. **9**(2): p. 547.
653. Levin, A.D., et al., *Vitamin D deficiency in children with inflammatory bowel disease*. *Dig Dis Sci*, 2011. **56**(3): p. 830-6.
654. Sentongo, T.A., et al., *Vitamin D status in children, adolescents, and young adults with Crohn disease*. *Am J Clin Nutr*, 2002. **76**(5): p. 1077-81.
655. Siffledeen, J.S., et al., *The frequency of vitamin D deficiency in adults with Crohn's disease*. *Can J Gastroenterol*, 2003. **17**(8): p. 473-8.
656. Mouli, V.P. and A.N. Ananthakrishnan, *Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014. **39**(2): p. 125-36.
657. Robinson, R.J., et al., *Effect of a low-impact exercise program on bone mineral density in Crohn's disease: a randomized controlled trial*. *Gastroenterology*, 1998. **115**(1): p. 36-41.
658. Manson, J.E., et al., *Vitamin D Deficiency — Is There Really a Pandemic?* *New England Journal of Medicine*, 2016. **375**(19): p. 1817-1820.
659. Holick, M.F., et al., *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. **96**(7): p. 1911-30.
660. Ross, A.C., 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**(1): p. 53-8.
661. Soo, I., et al., *Risedronate improves bone mineral density in Crohn's disease: a two year randomized controlled clinical trial*. *J Crohns Colitis*, 2012. **6**(7): p. 777-86.
662. Fagagnini, S., et al., *Risk factors for gallstones and kidney stones in a cohort of patients with inflammatory bowel diseases*. *PLoS one*, 2017. **12**(10): p. e0185193-e0185193.
663. Corica, D. and C. Romano, *Renal Involvement in Inflammatory Bowel Diseases*. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2015. **10**(2): p. 226-235.
664. Worcester, E.M., *Stones from bowel disease*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2002. **31**(4): p. 979-99.
665. Fink, H.A., et al., *Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials*. *Eur Urol*, 2009. **56**(1): p. 72-80.
666. Lieske, J.C., et al., *Diet, but not oral probiotics, effectively reduces urinary oxalate excretion and calcium oxalate supersaturation*. *Kidney Int*, 2010. **78**(11): p. 1178-85.
667. Taylor, E.N., M.J. Stampfer, and G.C. Curhan, *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**(12): p. 3225-32.
668. Knoll, T., et al., *S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis (AWMF 043/025)*. *Der Urologe*, 2016. **55**(7): p. 904-922.
669. Grainge, M.J., J. West, and T.R. Card, *Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study*. *Lancet*, 2010. **375**(9715): p. 657-63.
670. Kappelman, M.D., et al., *Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study*. *Gut*, 2011. **60**(7): p. 937-43.
671. Andrade, A.R., et al., *Risk of thrombosis and mortality in inflammatory bowel disease*. *Clin Transl Gastroenterol*, 2018. **9**(4): p. 142.
672. Cohen, J.B., et al., *Inflammatory Bowel Disease and Thrombosis: A National Inpatient Sample Study*. *TH Open*, 2020. **4**(1): p. e51-e58.
673. McCurdy, J.D., et al., *A clinical predictive model for post-hospitalisation venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019. **49**(12): p. 1493-1501.
674. Faye, A.S., et al., *Minor Hematochezia Decreases Use of Venous Thromboembolism Prophylaxis in Patients with Inflammatory Bowel Disease*. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2019. **26**(9): p. 1394-1400.
675. Ra, G., et al., *Predictors and safety of venous thromboembolism prophylaxis among hospitalized inflammatory bowel disease patients*. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2013. **7**(10): p. e479-e485.

676. Sultan, K., et al., *Increased Transfusion Requirements with Pharmacologic Thromboembolism Prophylaxis During Inflammatory Bowel Disease Exacerbation*. Digestive Diseases and Sciences, 2019. **64**(11): p. 3256-3262.
677. Johannesdottir, S.A., et al., *Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study*. JAMA Intern Med, 2013. **173**(9): p. 743-52.
678. Lambin, T., A.S. Faye, and J.-F. Colombel, *Inflammatory Bowel Disease Therapy and Venous Thromboembolism*. Current Treatment Options in Gastroenterology, 2020. **18**(3): p. 462-475.
679. Hach-Wunderle, V., et al. *Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie*. 2010.
680. Lobo, J.L., et al., *Anticoagulant therapy for venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2018. **30**(5): p. 526-530.
681. Van Langenberg, D.R. and P.R. Gibson, *Systematic review: fatigue in inflammatory bowel disease*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2010. **32**(2): p. 131-143.
682. Cohen, B.L., et al., *Fatigue is highly associated with poor health-related quality of life, disability and depression in newly-diagnosed patients with inflammatory bowel disease, independent of disease activity*. Aliment Pharmacol Ther, 2014. **39**(8): p. 811-22.
683. Czuber-Dochan, W., et al., *Development and psychometric testing of inflammatory bowel disease fatigue (IBD-F) patient self-assessment scale*. J Crohns Colitis, 2014. **8**(11): p. 1398-406.
684. Kreijne, J.E., et al., *Practical Guideline for Fatigue Management in Inflammatory Bowel Disease*. Journal of Crohn's and Colitis, 2015. **10**(1): p. 105-111.
685. Kreijne, J.E., et al., *Practical Guideline for Fatigue Management in Inflammatory Bowel Disease*. J Crohns Colitis, 2016. **10**(1): p. 105-11.
686. van Erp, L.W., et al., *Improvement of Fatigue and Quality of Life in Patients with Quiescent Inflammatory Bowel Disease Following a Personalized Exercise Program*. Dig Dis Sci, 2021. **66**(2): p. 597-604.
687. Vogelaar, L., et al., *Solution focused therapy: A promising new tool in the management of fatigue in Crohn's disease patients: Psychological interventions for the management of fatigue in Crohn's disease*. Journal of Crohn's and Colitis, 2011. **5**(6): p. 585-591.
688. Bager, P., et al., *Randomised clinical trial: high-dose oral thiamine versus placebo for chronic fatigue in patients with quiescent inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2021. **53**(1): p. 79-86.
689. Jawaid, N., et al., *Paediatric to Adult Transition of Care in IBD: Understanding the Current Standard of Care Among Canadian Adult Academic Gastroenterologists*. J Can Assoc Gastroenterol, 2020. **3**(6): p. 266-273.
690. Schut, L., et al., *Long-term implications of structured transition of adolescents with inflammatory bowel disease into adult health care: a retrospective study*. BMC Gastroenterol, 2019. **19**(1): p. 128.
691. Trivedi, I., et al., *Integrating Adolescents and Young Adults into Adult-Centered Care for IBD*. Curr Gastroenterol Rep, 2016. **18**(5): p. 21.
692. Pearlstein, H., et al., *Predicting Sub-Optimal Transitions in Adolescents with Inflammatory Bowel Disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2020.
693. Buderus, S., et al., *Inflammatory bowel disease in pediatric patients: Characteristics of newly diagnosed patients from the CEDATA-GPGE Registry*. Dtsch Arztebl Int, 2015. **112**(8): p. 121-7.
694. Dodds, C.M., et al., *Physicians' Perceptions of Shared Decision Making in Chronic Disease and Its Barriers and Facilitators*. J Pediatr, 2016. **171**: p. 307-9 e1-2.
695. Lipstein, E.A., et al., *High Levels of Decisional Conflict and Decision Regret When Making Decisions About Biologics*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016. **63**(6): p. e176-e181.
696. Siegel, C.A., et al., *Gastroenterologists' Views of Shared Decision Making for Patients with Inflammatory Bowel Disease*. Dig Dis Sci, 2015. **60**(9): p. 2636-45.
697. Picoraro, J.A. and J.R. Rosh, *Communicating the benefits and risks of inflammatory bowel disease therapy to patients and families*. Curr Opin Pediatr, 2017. **29**(5): p. 572-577.
698. Afzal, N.A., 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**(8): p. 1471-5.
699. Hansen, T. and D.R. Duerksen, *Enteral Nutrition in the Management of Pediatric and Adult Crohn's Disease*. Nutrients, 2018. **10**(5).
700. Russell, C.A., *Role of dietitians in enteral feeding*. Gut, 1986. **27 Suppl 1**: p. 58-60.
701. Baird, D.D., M. Narendranathan, and R.S. Sandler, *Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease*. Gastroenterology, 1990. **99**(4): p. 987-94.

702. Hudson, M., et al., *Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease*. Int J Gynaecol Obstet, 1997. **58**(2): p. 229-37.
703. Ording Olsen, K., et al., *Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample*. Gastroenterology, 2002. **122**(1): p. 15-9.
704. Senates, E., et al., *Serum anti-Mullerian hormone levels are lower in reproductive-age women with Crohn's disease compared to healthy control women*. J Crohns Colitis, 2013. **7**(2): p. e29-34.
705. Selinger, C.P., et al., *Inflammatory bowel disease and pregnancy: lack of knowledge is associated with negative views*. J Crohns Colitis, 2013. **7**(6): p. e206-13.
706. de Lima, A., et al., *Preconception Care Reduces Relapse of Inflammatory Bowel Disease During Pregnancy*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016. **14**(9): p. 1285-1292 e1.
707. Khosla, R., C.P. Willoughby, and D.P. Jewell, *Crohn's disease and pregnancy*. Gut, 1984. **25**(1): p. 52-6.
708. Hanan, I.M. and J.B. Kirsner, *Inflammatory bowel disease in the pregnant woman*. Clin Perinatol, 1985. **12**(3): p. 669-82.
709. Reddy, D., et al., *Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy: in-hospital management and birth outcomes*. Am J Gastroenterol, 2008. **103**(5): p. 1203-9.
710. Abhyankar, A., M. Ham, and A.C. Moss, *Meta-analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2013. **38**(5): p. 460-6.
711. Fonager, K., 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**(12): p. 2426-30.
712. Baiocco, P.J. and B.I. Korelitz, *The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pregnancy and fetal outcome*. J Clin Gastroenterol, 1984. **6**(3): p. 211-6.
713. Broms, G., et al., *Birth outcomes in women with inflammatory bowel disease: effects of disease activity and drug exposure*. Inflamm Bowel Dis, 2014. **20**(6): p. 1091-8.
714. Mahadevan, U., et al., *Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California*. Gastroenterology, 2007. **133**(4): p. 1106-12.
715. Naganuma, M., et al., *Conception and pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease: A multicentre study from Japan*. J Crohns Colitis, 2011. **5**(4): p. 317-23.
716. Cornish, J., et al., *A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy*. Gut, 2007. **56**(6): p. 830-7.
717. Kammerlander, H., et al., *The Effect of Disease Activity on Birth Outcomes in a Nationwide Cohort of Women with Moderate to Severe Inflammatory Bowel Disease*. Inflamm Bowel Dis, 2017. **23**(6): p. 1011-1018.
718. van der Woude, C.J., et al., *The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease*. J Crohns Colitis, 2015. **9**(2): p. 107-24.
719. Carmichael, S.L., et al., *Maternal corticosteroid use and orofacial clefts*. Am J Obstet Gynecol, 2007. **197**(6): p. 585 e1-7; discussion 683-4, e1-7.
720. Hviid, A. and D. Molgaard-Nielsen, *Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts*. CMAJ, 2011. **183**(7): p. 796-804.
721. Martel, M.J., et al., *Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study*. BMJ, 2005. **330**(7485): p. 230.
722. Hutson, J.R., et al., *The fetal safety of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy*. J Obstet Gynaecol, 2013. **33**(1): p. 1-8.
723. Akbari, M., et al., *Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease*. Inflamm Bowel Dis, 2013. **19**(1): p. 15-22.
724. Matro, R., et al., *Exposure Concentrations of Infants Breastfed by Women Receiving Biologic Therapies for Inflammatory Bowel Diseases and Effects of Breastfeeding on Infections and Development*. Gastroenterology, 2018. **155**(3): p. 696-704.
725. Mahadevan, U., et al., *Pregnancy and Neonatal Outcomes After Fetal Exposure to Biologics and Thiopurines Among Women With Inflammatory Bowel Disease*. Gastroenterology, 2020.
726. Chaparro, M., et al., *Long-Term Safety of In Utero Exposure to Anti-TNFalpha Drugs for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Results from the Multicenter European TEDDY Study*. Am J Gastroenterol, 2018. **113**(3): p. 396-403.
727. Kammerlander, H., et al., *Anti-TNF-alpha Use During the Third Trimester of Pregnancy in Women with Moderate-severe Inflammatory Bowel Disease and the Risk of Preterm Birth and Low Birth Weight*. Inflamm Bowel Dis, 2017. **23**(11): p. 1916-1923.
728. Nielsen, O.H., et al., *Biologics for Inflammatory Bowel Disease and their Safety in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020.

729. Kozlowski, R.D., et al., *Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease*. Am J Med, 1990. **88**(6): p. 589-92.
730. Smithells, R.W. and C.G. Newman, *Recognition of thalidomide defects*. J Med Genet, 1992. **29**(10): p. 716-23.
731. O'Morain, C., et al., *Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in man and rat*. Gut, 1984. **25**(10): p. 1078-84.
732. Birnie, G.G., T.I. McLeod, and G. Watkinson, *Incidence of sulphasalazine-induced male infertility*. Gut, 1981. **22**(6): p. 452-5.
733. Kane, S. and N. Lemieux, *The role of breastfeeding in postpartum disease activity in women with inflammatory bowel disease*. Am J Gastroenterol, 2005. **100**(1): p. 102-5.
734. Roy, A., et al., *Exposure to Biologic Therapy and Childhood Development among Offspring of Women with Inflammatory Bowel Disease: Results from the Piano Registry*. Gastroenterology, 2017. **152**(5): p. S85-S86.
735. Hatch, Q., et al., *Crohn's disease and pregnancy: the impact of perianal disease on delivery methods and complications*. Dis Colon Rectum, 2014. **57**(2): p. 174-8.
736. Mahadevan, U., et al., *Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy Clinical Care Pathway: A Report From the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group*. Gastroenterology, 2019. **156**(5): p. 1508-1524.
737. Mahadevan, U., *Pregnancy and inflammatory bowel disease*. Med Clin North Am, 2010. **94**(1): p. 53-73.
738. Sturm, A., et al., *European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on IBD in the Elderly*. J Crohns Colitis, 2017. **11**(3): p. 263-273.
739. Hruz, P., et al., *Management of the Elderly Inflammatory Bowel Disease Patient*. Digestion, 2020. **101 Suppl 1**: p. 105-119.
740. Rahier, J.F., et al., *Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease*. J Crohns Colitis, 2014. **8**(6): p. 443-68.
741. Akerkar, G.A., et al., *Corticosteroid-associated complications in elderly Crohn's disease patients*. Am J Gastroenterol, 1997. **92**(3): p. 461-4.
742. Brassard, P., et al., *Oral corticosteroids and the risk of serious infections in patients with elderly-onset inflammatory bowel diseases*. Am J Gastroenterol, 2014. **109**(11): p. 1795-802; quiz 1803.
743. Lichtenstein, G.R., 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**(9): p. 1409-22.
744. Kelly, C.P. and J.T. LaMont, *Clostridium difficile--more difficult than ever*. N Engl J Med, 2008. **359**(18): p. 1932-40.
745. Schneeweiss, S., et al., *Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections*. Aliment Pharmacol Ther, 2009. **30**(3): p. 253-64.
746. Fidler, H., et al., *Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study*. Gut, 2009. **58**(4): p. 501-8.
747. Asscher, V.E.R., et al., *Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease; comorbidity, not patient age, is a predictor of severe adverse events*. Int J Colorectal Dis, 2020. **35**(12): p. 2331-2338.
748. Siegel, C.A., et al., *Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009. **7**(8): p. 874-81.
749. Colombel, J.F., et al., *The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients*. Gastroenterology, 2004. **126**(1): p. 19-31.
750. Desai, A., et al., *Older age is associated with higher rate of discontinuation of anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease*. Inflamm Bowel Dis, 2013. **19**(2): p. 309-15.
751. Cottone, 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**(1): p. 30-5.
752. Piovani, D., et al., *Systematic review with meta-analysis: biologics and risk of infection or cancer in elderly patients with inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2020. **51**(9): p. 820-830.
753. Hardt, J., et al., *[Inflammatory bowel diseases as multi-focal disorders: results from a multi-regional survey on bodily and psychosocial problems in IBD patients]*. Z Gastroenterol, 2010. **48**(3): p. 381-91.
754. Lo, C.H., et al., *Dietary Inflammatory Potential and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis*. Gastroenterology, 2020. **159**(3): p. 873-883 e1.

755. Levine, A., et al., *Dietary Guidance From the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020. **18**(6): p. 1381-1392.
756. Godny, L., et al., *Fruit Consumption is Associated with Alterations in Microbial Composition and Lower Rates of Pouchitis*. J Crohns Colitis, 2019. **13**(10): p. 1265-1272.
757. Ritchie, J.K., et al., *Controlled multicentre therapeutic trial of an unrefined carbohydrate, fibre rich diet in Crohn's disease*. Br Med J (Clin Res Ed), 1987. **295**(6597): p. 517-20.
758. Limketkai, B.N., et al., *Dietary interventions for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2019. **2**: p. CD012839.
759. Albenberg, L., et al., *A Diet Low in Red and Processed Meat Does Not Reduce Rate of Crohn's Disease Flares*. Gastroenterology, 2019. **157**(1): p. 128-136 e5.
760. Narula, N., et al., *Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **4**: p. CD000542.
761. Comeche, J.M., et al., *Enteral Nutrition in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression*. Nutrients, 2019. **11**(11).
762. Lee, D., et al., *Comparative Effectiveness of Nutritional and Biological Therapy in North American Children with Active Crohn's Disease*. Inflamm Bowel Dis, 2015. **21**(8): p. 1786-93.
763. Pigneur, B., et al., *Mucosal Healing and Bacterial Composition in Response to Enteral Nutrition Vs Steroid-based Induction Therapy-A Randomised Prospective Clinical Trial in Children With Crohn's Disease*. J Crohns Colitis, 2019. **13**(7): p. 846-855.
764. Adamji, M. and A.S. Day, *An overview of the role of exclusive enteral nutrition for complicated Crohn's disease*. Intest Res, 2019. **17**(2): p. 171-176.
765. Levine, A., et al., *Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial*. Gastroenterology, 2019. **157**(2): p. 440-450 e8.
766. Sigall-Boneh, R., et al., *Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease*. Inflamm Bowel Dis, 2014. **20**(8): p. 1353-60.
767. Sigall Boneh, R., et al., *Dietary Therapy With the Crohn's Disease Exclusion Diet is a Successful Strategy for Induction of Remission in Children and Adults Failing Biological Therapy*. J Crohns Colitis, 2017. **11**(10): p. 1205-1212.
768. Yanai H., L.A., Sigall Boneh R., Maharshak N., W.J. Kopylov U., Abramas L., Fliss-Isakov N., and D.I. Pfefferer Gik T., Hirsch A., *Crohn's disease exclusion diet induces remission in adults with mild to moderate Crohn's disease: preliminary report from a randomized controlled trial (CDED-AD trial)*, in *United European Gastroenterology Journal*. 2020, SAGE Publications. p. 466.
769. Bischoff, S.C., 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)*. Aktuelle Ernährungsmedizin, 2014. **39**(03): p. e72-e98.
770. Valentini, L., et al., *Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission*. Nutrition, 2008. **24**(7-8): p. 694-702.
771. Nguyen, G.C., M. Munsell, and M.L. Harris, *Nationwide prevalence and prognostic significance of clinically diagnosable protein-calorie malnutrition in hospitalized inflammatory bowel disease patients*. Inflamm Bowel Dis, 2008. **14**(8): p. 1105-11.
772. Gomes, F., et al., *Association of Nutritional Support With Clinical Outcomes Among Medical Inpatients Who Are Malnourished or at Nutritional Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Netw Open, 2019. **2**(11): p. e1915138.
773. Sandhu, A., et al., *Self-Screening for Malnutrition Risk in Outpatient Inflammatory Bowel Disease Patients Using the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2016. **40**(4): p. 507-10.
774. Cox, S.R., et al., *Effects of Low FODMAP Diet on Symptoms, Fecal Microbiome, and Markers of Inflammation in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease in a Randomized Trial*. Gastroenterology, 2020. **158**(1): p. 176-188 e7.
775. Burden, S., et al., *Pre-operative nutrition support in patients undergoing gastrointestinal surgery*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **11**: p. CD008879.
776. Adamina, M., et al., *Perioperative Dietary Therapy in Inflammatory Bowel Disease*. J Crohns Colitis, 2020. **14**(4): p. 431-444.
777. Spinelli, A., et al., *Review article: optimal preparation for surgery in Crohn's disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2014. **40**(9): p. 1009-22.

778. Helwig, U., et al., *A Prospective Multicenter Study on the Prevalence of Fructose Malabsorption in Patients with Chronic Inflammatory Bowel Disease*. *Digestion*, 2020: p. 1-7.
779. Szilagyi, A., P. Galiatsatos, and X. Xue, *Systematic review and meta-analysis of lactose digestion, its impact on intolerance and nutritional effects of dairy food restriction in inflammatory bowel diseases*. *Nutr J*, 2016. **15**(1): p. 67.
780. Buning, C., et al., *The C/C(-13910) and G/G(-22018) genotypes for adult-type hypolactasia are not associated with inflammatory bowel disease*. *Scand J Gastroenterol*, 2003. **38**(5): p. 538-42.
781. Omer, B., et al., *Steroid-sparing effect of wormwood (*Artemisia absinthium*) in Crohn's disease: a double-blind placebo-controlled study*. *Phytomedicine*, 2007. **14**(2-3): p. 87-95.
782. Krebs, S., T.N. Omer, and B. Omer, *Wormwood (*Artemisia absinthium*) suppresses tumour necrosis factor alpha and accelerates healing in patients with Crohn's disease - A controlled clinical trial*. *Phytomedicine*, 2010. **17**(5): p. 305-9.
783. Gerhardt, H., et al., *[Therapy of active Crohn disease with *Boswellia serrata* extract H 15]*. *Z Gastroenterol*, 2001. **39**(1): p. 11-7.
784. Holtmeier, W., 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**(2): p. 573-82.
785. Torres, J., et al., *European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Complementary Medicine and Psychotherapy in Inflammatory Bowel Disease*. *J Crohns Colitis*, 2019. **13**(6): p. 673-685e.
786. Nielsen, A.A., et al., *Omega-3 fatty acids inhibit an increase of proinflammatory cytokines in patients with active Crohn's disease compared with omega-6 fatty acids*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005. **22**(11-12): p. 1121-8.
787. Eivindson, M., et al., *Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins in active Crohn's disease treated with omega-3 or omega-6 fatty acids and corticosteroids*. *Scand J Gastroenterol*, 2005. **40**(10): p. 1214-21.
788. Lev-Tzion, R., et al., *Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(2): p. CD006320.
789. Turner, D., et al., *Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(1): p. CD006320.
790. Turner, D., et al., *Maintenance of remission in inflammatory bowel disease using omega-3 fatty acids (fish oil): a systematic review and meta-analyses*. *Inflamm Bowel Dis*, 2011. **17**(1): p. 336-45.
791. Joos, S., et al., *Acupuncture and moxibustion in the treatment of active Crohn's disease: a randomized controlled study*. *Digestion*, 2004. **69**(3): p. 131-9.
792. Bao, C.H., et al., *Randomized controlled trial: moxibustion and acupuncture for the treatment of Crohn's disease*. *World J Gastroenterol*, 2014. **20**(31): p. 11000-11.
793. Scholmerich, J., *Trichuris suis ova in inflammatory bowel disease*. *Dig Dis*, 2013. **31**(3-4): p. 391-5.
794. Langhorst, J., et al., *Systematic review of complementary and alternative medicine treatments in inflammatory bowel diseases*. *J Crohns Colitis*, 2015. **9**(1): p. 86-106.
795. Derwa, Y., et al., *Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017. **46**(4): p. 389-400.
796. Malchow, H.A., *Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease?* *J Clin Gastroenterol*, 1997. **25**(4): p. 653-8.
797. Schultz, M., et al., *Lactobacillus GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease*. *BMC Gastroenterol*, 2004. **4**: p. 5.
798. Willert, R.P., et al., *T1235 Randomised, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study of VSL#3 Versus Placebo in the Maintenance of Remission in Crohns Disease*. *Gastroenterology*, 2010. **138**(5): p. S-517-S-518.
799. Bourreille, A., et al., *Saccharomyces boulardii does not prevent relapse of Crohn's disease*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013. **11**(8): p. 982-7.
800. Fedorak, R.N., et al., *The probiotic VSL#3 has anti-inflammatory effects and could reduce endoscopic recurrence after surgery for Crohn's disease*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015. **13**(5): p. 928-35 e2.
801. Marteau, P., et al., *Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial*. *Gut*, 2006. **55**(6): p. 842-7.

802. Prantera, C., et al., *Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with Lactobacillus GG*. Gut, 2002. **51**(3): p. 405-9.
803. Van Gossum, A., et al., *Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics (Lactobacillus johnsonii, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection*. Inflamm Bowel Dis, 2007. **13**(2): p. 135-42.
804. Atzeni, F., et al., *Rheumatic manifestations in inflammatory bowel disease*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(1): p. 20-3.
805. Palm, O., et al., *Fibromyalgia and chronic widespread pain in patients with inflammatory bowel disease: a cross sectional population survey*. J Rheumatol, 2001. **28**(3): p. 590-4.
806. Martinis, F., et al., *Clinical and sonographic discrimination between fibromyalgia and spondyloarthritis in inflammatory bowel disease with musculoskeletal pain*. Rheumatology (Oxford), 2020. **59**(10): p. 2857-2863.
807. Chen, J.H., et al., *Is Fibromyalgia Risk Higher Among Male and Young Inflammatory Bowel Disease Patients? Evidence from a Taiwan Cohort of One Million*. Pain Physician, 2018. **21**(3): p. E257-E264.
808. Buskila, D., et al., *Fibromyalgia in inflammatory bowel disease*. J Rheumatol, 1999. **26**(5): p. 1167-71.
809. Petzke, F., et al., *[General treatment principles, coordination of care and patient education in fibromyalgia syndrome : Updated guidelines 2017 and overview of systematic review articles]*. Schmerz, 2017. **31**(3): p. 246-254.
810. Coates, M.D., et al., *Opioid Analgesics Do Not Improve Abdominal Pain or Quality of Life in Crohn's Disease*. Dig Dis Sci, 2020. **65**(8): p. 2379-2387.
811. Burr, N.E., et al., *Increasing Prescription of Opiates and Mortality in Patients With Inflammatory Bowel Diseases in England*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018. **16**(4): p. 534-541 e6.
812. Hauser, W., et al., *[Recommendations of the second update of the LONTS guidelines : Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain]*. Schmerz, 2020. **34**(3): p. 204-244.
813. Kafil, T.S., et al., *Cannabis for the treatment of Crohn's disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **11**: p. CD012853.
814. Naftali, T., et al., *Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn's disease: a prospective placebo-controlled study*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013. **11**(10): p. 1276-1280 e1.
815. Petzke, F., et al., *[Position paper on medical cannabis and cannabis-based medicines in pain medicine]*. Schmerz, 2019. **33**(5): p. 449-465.
816. Naftali, T., et al., *Medical cannabis for inflammatory bowel disease: real-life experience of mode of consumption and assessment of side-effects*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2019. **31**(11): p. 1376-1381.
817. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung*. 2020.
818. Walker, J.R., et al., *The Manitoba IBD cohort study: a population-based study of the prevalence of lifetime and 12-month anxiety and mood disorders*. Am J Gastroenterol, 2008. **103**(8): p. 1989-97.
819. Bernstein, M.T., et al., *Assessing the Relationship between Sources of Stress and Symptom Changes among Persons with IBD over Time: A Prospective Study*. Can J Gastroenterol Hepatol, 2016. **2016**: p. 1681507.
820. Bernstein, C.N., et al., *A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD*. Am J Gastroenterol, 2010. **105**(9): p. 1994-2002.
821. Bitton, A., et al., *Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model*. Gut, 2008. **57**(10): p. 1386-92.
822. Camara, R.J., et al., *The role of psychological stress in inflammatory bowel disease: quality assessment of methods of 18 prospective studies and suggestions for future research*. Digestion, 2009. **80**(2): p. 129-39.
823. Knowles, S.R., K. Monshat, and D.J. Castle, *The efficacy and methodological challenges of psychotherapy for adults with inflammatory bowel disease: a review*. Inflamm Bowel Dis, 2013. **19**(12): p. 2704-15.
824. Timmer, A., et al., *Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(2): p. CD006913.
825. Targownik, L.E., et al., *The Relationship Among Perceived Stress, Symptoms, and Inflammation in Persons With Inflammatory Bowel Disease*. Am J Gastroenterol, 2015. **110**(7): p. 1001-12; quiz 1013.

826. Langhorst J, K.A., Häuser W, *Entzündliche Darmerkrankungen*, in Egle, Heim, Strauß, von Känel (Hrsg): *Psychosomatik. Neurobiologisch fundiert und evidenzbasiert. Ein Lehr- und Handbuch*. 2020, Kohlhammer. p. 860.
827. Dignass, A., et al., *Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 – Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz*. *Z Gastroenterol*, 2011. **49**(09): p. 1276-1341.
828. Kucharzik, T., et al., *Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa*. *Z Gastroenterol*, 2019. **57**(11): p. 1321-1405.
829. Gracie, D.J., et al., *Bi-directionality of Brain-Gut Interactions in Patients With Inflammatory Bowel Disease*. *Gastroenterology*, 2018. **154**(6): p. 1635-1646 e3.
830. Langhorst, J., et al., *Short-term stress, but not mucosal healing nor depression was predictive for the risk of relapse in patients with ulcerative colitis: a prospective 12-month follow-up study*. *Inflamm Bowel Dis*, 2013. **19**(11): p. 2380-6.
831. Berrill, J.W., et al., *Mindfulness-based therapy for inflammatory bowel disease patients with functional abdominal symptoms or high perceived stress levels*. *J Crohns Colitis*, 2014. **8**(9): p. 945-55.
832. Wynne, B., et al., *Acceptance and Commitment Therapy Reduces Psychological Stress in Patients With Inflammatory Bowel Diseases*. *Gastroenterology*, 2019. **156**(4): p. 935-945 e1.
833. Vogelaar, L., et al., *Fatigue management in patients with IBD: a randomised controlled trial*. *Gut*, 2014. **63**(6): p. 911-8.
834. Corey, G., *Theory and practice of counseling and psychotherapy*. 8th ed. ed. 2009: Thomson/Brooks/Cole.
835. Margraf, J.S., Silvia, *Lehrbuch der Verhaltenstherapie, Band 1 - Grundlagen, Diagnostik, Verfahren und Rahmenbedingungen psychologischer Therapie*. 4. Auflage ed. 2018: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
836. Gödde, G.B., Michael B. , *Band 1: Psychologie als Wissenschaft der Komplementarität. Der Besen, mit dem die Hexe fliegt*
Wissenschaft und Therapeutik des Unbewussten. 2012: Psychosozial-Verlag. 669.
837. Bennebroek Evertsz, F., et al., *Effectiveness of cognitive-behavioral therapy on quality of life, anxiety, and depressive symptoms among patients with inflammatory bowel disease: A multicenter randomized controlled trial*. *J Consult Clin Psychol*, 2017. **85**(9): p. 918-925.
838. Mikocka-Walus, A., et al., *Cognitive-Behavioural Therapy for Inflammatory Bowel Disease: 24-Month Data from a Randomised Controlled Trial*. *Int J Behav Med*, 2017. **24**(1): p. 127-135.
839. Mikocka-Walus, A., et al., *Cognitive-behavioural therapy has no effect on disease activity but improves quality of life in subgroups of patients with inflammatory bowel disease: a pilot randomised controlled trial*. *BMC Gastroenterol*, 2015. **15**: p. 54.
840. Levy, R.L., et al., *Effects of a Cognitive Behavioral Therapy Intervention Trial to Improve Disease Outcomes in Children with Inflammatory Bowel Disease*. *Inflamm Bowel Dis*, 2016. **22**(9): p. 2134-48.
841. Stapersma, L., et al., *Effectiveness of Disease-Specific Cognitive Behavioral Therapy on Anxiety, Depression, and Quality of Life in Youth With Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Controlled Trial*. *J Pediatr Psychol*, 2018. **43**(9): p. 967-980.