

S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“

Ergebnisse einer Evidenz-basierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zusammen mit dem Kompetenznetz Chronisch entzündliche Darmerkrankungen[#]

Clinical Practice Guideline on Diagnosis and Treatment of Crohn's Disease
Results of a German Evidence-based Consensus Conference

Authors

J. C. Hoffmann^{1*, **}, J. C. Preiß^{2**}, F. Autschbach³, H. J. Buhr⁴, W. Häuser⁵, K. Herrlinger⁶, W. Höhne², S. Koletzko⁷, C. F. Krieglstein⁸, W. Kruis⁹, H. Matthes¹⁰, G. Moser¹¹, M. Reinshagen¹², G. Rogler¹³, S. Schreiber¹⁴, A. G. Schreyer¹⁵, B. Sido¹⁶, B. Siegmund², A. Stallmach¹⁷, B. Bokemeyer^{18*}, E. F. Stange^{6*}, M. Zeitz^{2*}

Affiliations

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Bibliography

DOI 10.1055/s-2008-1027796
Z Gastroenterol 2008; 46:
1094–1146 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York ·
ISSN 0044-2771

Correspondence

Priv.-Doz. Dr. J. C. Hoffmann

Medizinische Klinik I mit
Schwerpunkt Gastro-
enterologie, Diabetologie,
Rheumatologie und Onkologie,
St. Marienkrankenhaus
Salzburger Str. 15
67067 Ludwigshafen
Tel.: ++49/6 21/55 01 22 32
Fax: ++49/6 21/55 01 27 95
joerg.hoffmann@
st-marienkrankenhaus.de

Tab. 1 Teilnehmer der Konsensuskonferenz, Arbeitsgruppen.

I. Klinische Diagnostik – Vorsitz: K. Herrlinger (Stuttgart), A. G. Schreyer (Regensburg) S. Koletzko (München), D. Ludwig (Lübeck), M. Ratzlaff (DCCV, Nürtingen), C. Schmidt (Bonn), H. J. Schulz (Berlin)
II. Pathologie – Vorsitz: F. Autschbach (Heidelberg) B. Siegmund (Berlin), M. Vieth (Bayreuth), J. Weismüller (Koblenz), C. Wittekind (Leipzig)
III. Akuter Schub, steroidrefraktärer Verlauf, Ernährungstherapie – Vorsitz: A. Stallmach (Jena), S. Schreiber (Kiel) R. Behrens (Nürnberg), B. Kaltz (DCCV, Bremen), B. Klump (Stuttgart), S. Nikolaus (Kiel), H. Lochs (Berlin), J. Stein (Frankfurt), E. F. Stange (Stuttgart)
IV. Remissionserhaltung, steroidabhängiger Verlauf – Vorsitz: G. Rogler (Zürich), W. Kruis (Köln) B. Bokemeyer (Minden), A. Dignaß (Frankfurt), J. C. Hoffmann (Ludwigshafen), K. M. Keller (Wiesbaden), T. Kucharzik (Lüneburg), D. Lümmer (DCCV, Berlin)
V. Chirurgie, Fisteln – Vorsitz: C. F. Krieglstein (Köln), H. J. Buhr (Berlin) E. C. Jehle (Ravensburg), A. J. Kroesen (Köln), B. Sido (Regensburg), M. Zeitz (Berlin)
VI. Extraintestinale Manifestation und assoziierte Erkrankungen – Vorsitz: M. Reinshagen (Braunschweig) R. Duchmann (Berlin), U. Fölsch (Kiel), R. Raedsch (Wiesbaden), G. v. Boyen (Ulm)
VII. Psychosomatik, komplementäre Therapie – Vorsitz: G. Moser (Wien) W. Häuser (Saarbrücken), G. Jantschek (Lübeck), B. Küppers (Mannheim), J. Langhorst (Essen), H. Matthes (Berlin)
VIII. Methodik und Zentrale W. Höhne (Berlin), T. Karge (Berlin)

[#] Mitgetragen durch die
– Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeral-
chirurgie
– Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
– Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
– Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
– Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin
– Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie
– Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und
Ernährung
– Deutsche Gesellschaft für Pathologie.
Unter Mitarbeit der Deutschen Morbus Crohn/Colitis
ulcerosa Vereinigung – DCCV e.V.
Die Leitlinie wurde erarbeitet mit Unterstützung des
Leitlinien-Entwicklungsportals [www.leitlinienent-
wicklung.de](http://www.leitlinienent-
wicklung.de), einem gemeinsamen Forschungspro-
jekt der Charité – Universitätsmedizin und der Tele-
matikplattform für Medizinische Forschungsnetze
(TMF) e.V.

* Koordinationskomitee.

** Beide Autoren trugen gleichwertig zu dieser Arbeit bei.

Inhaltsverzeichnis	Seite
Teil I Einführung, Methodik, Definitionen	1095
Vorbemerkungen	1095
Ziele der Leitlinie, Gültigkeitsdauer	1096
Methodik	1096
Organisatorischer Ablauf des Konsensusprozesses	1096
Klassifikation der Evidenzklassen, Anwendbarkeit, Konsens, Empfehlungsgrade	1097
Definitionen	1098
Teil II Diagnostik	1099
1. <i>Klinische Diagnostik</i>	1099
Diagnosestellung	1099
Etablierung der Diagnose	1100
Dünndarmdiagnostik	1101
Untersuchungen im Verlauf	1102
Besondere Untersuchungssituationen	1103
Nicht empfohlene Untersuchungen	1103
2. <i>Pathomorphologische Diagnostik</i>	1103
Histopathologische Diagnostik an endoskopischen Biopsien	1103
Pathomorphologische Diagnostik an Operationspräparaten	1105
Histopathologische Diagnostik von intraepithelialen Neoplasien (IEN)	1105
Teil III Therapie	1106
3. <i>Akuter Schub</i>	1106
Einführung	1106
Morbus Crohn mit Ileozökalbefall	1106
Colitis Crohn	1107
Ausgedehnter Dünndarmbefall	1108
Befall des Ösophagus und Magens	1108
Steroidrefraktärer Verlauf	1109
Frührezidiv	1109
Rezidiv nach steroidabhängigem Verlauf	1110
Kinder und Jugendliche	1110
4. <i>Remissionserhaltung</i>	1111
Ziel der Langzeittherapie	1111
Indikation zur remissionserhaltenden Therapie bei Morbus Crohn	1111
Postoperative Remissionserhaltung	1113
Kinder und Jugendliche	1113
5. <i>Medikamente</i>	1113
Budesonid	1113
Systemisch wirksame Steroide	1114
Sulfasalazin	1114
Azathioprin/6-Mercaptopurin	1114
Methotrexat	1114
Anti-TNF- α -Antikörper	1114
6. <i>Fertilität und Schwangerschaft</i>	1115
Fertilität	1115
Schwangerschaft	1115
Medikamente in der Stillzeit	1116
7. <i>Schmerztherapie</i>	1116
8. <i>Chirurgie bei Morbus Crohn</i>	1117
Dünndarm oder ileokolische Erkrankung	1118
Morbus Crohn des Kolons	1119
Chirurgie und Medikation	1119
9. <i>Diagnose und Management des fistulierenden Morbus Crohn</i>	1120
Diagnostik von anorektalen und perianalen Fisteln	1120
Behandlung von Fisteln	1121
Teil IV Extraintestinale Manifestationen, Psychosomatik und komplementäre und alternative Therapien	1123
10. <i>Extraintestinale Manifestationen</i>	1123
Gelenkmanifestationen	1124
Osteoporose	1125

Inhaltsverzeichnis	Seite
Hautmanifestationen	1125
Augenmanifestationen	1126
Hepatobiliäre Erkrankungen	1126
Seltene extraintestinale Manifestationen bei Morbus Crohn	1126
11. <i>Psychosomatik</i>	1126
Krankheitsverlauf beeinflussende psychosoziale Faktoren	1127
Therapeutische Ansätze	1127
Kinder und Jugendliche	1129
12. <i>Komplementäre und alternative Therapien</i>	1129
Definition	1130
Methodik	1130
Anwendung und Prävalenz	1130
Alternative Therapieverfahren	1131
Komplementärmedizinische Verfahren	1131
Danksagung	1132
Literatur	1132

Teil I Einführung, Methodik, Definitionen

▼ Vorbemerkungen

Der Morbus Crohn (M. Crohn) ist neben der Colitis ulcerosa die wichtigste chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED). Die Inzidenz für den Morbus Crohn liegt in Mitteleuropa zwischen 5,2 und 8,6 pro 100 000 Einwohner [1–3], wobei in Deutschland zuletzt 5,2 pro 100 000 Einwohner angegeben wurden [2]. Die Prävalenz dürfte bei 120–200 pro 100 000 Einwohner liegen. Nach Shivananda liegt in Europa die höchste altersspezifische Inzidenz bei den 15- bis 34-Jährigen vor [1]. Somit beginnt für die meisten Patienten mit Morbus Crohn ihre Erkrankung während der Schulzeit oder der Berufsausbildung und dauert während ihres gesamten beruflichen Lebens an. Daraus folgt, dass durch die Erkrankung nicht nur direkte Kosten (Medikamente, Arztbesuche, Operationen, Krankenhausaufenthalte etc.), sondern auch umfangreiche indirekte Kosten (Rente, Arbeitsausfälle etc.) entstehen. Es kann davon ausgegangen werden, dass bei CED ca. 2/3 der Gesamtkosten den indirekten Kosten zuzuordnen sind [4]. An Gesamtkosten wurden am Universitätsklinikum Ulm im Mittel knapp 1600 € pro Monat für einen Patienten mit Morbus Crohn errechnet. Insgesamt entfielen 45 % der direkten Kosten allein auf Arzneimittelkosten [4], wobei während des Erhebungszeitraums vermutlich noch relativ selten Biologika gegeben wurden. Auch wenn im Durchschnitt die Kosten vermutlich niedriger liegen, kann man hochrechnen, dass allein in Deutschland bis zu 3 Milliarden € pro Jahr für die Versorgung von Patienten mit Morbus Crohn aufgewendet werden, davon 2/3 aufgrund von Arbeitsausfall und Erwerbs- bzw. Berufsunfähigkeit. Bis zu 400 Millionen € werden allein für Medikamente von Patienten mit MC ausgegeben, wobei diese Kosten angesichts von Biologika absehbar ansteigen dürften.

Eine besondere Untergruppe von Patienten mit Morbus Crohn sind Kinder und Jugendliche. Bei 15–25 % der Patienten treten die ersten Symptome vor dem 20. Lebensjahr auf, vereinzelt beginnt die Erkrankung im Säuglingsalter. Das Symptommuster unterscheidet sich bei Kindern von dem erwachsener Patienten. Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen vor und während der Pubertät bis zum Abschluss des Wachstums sollte durch den in der Gastroenterologie spezialisierten Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin erfolgen.

Der klinische Verlauf, das Befallsmuster und das Ausmaß an extraintestinalen Manifestationen sind sehr variabel. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer komplexen Diagnostik und einer abgestuften Therapie in der klinischen Praxis. Die jetzt überarbeitete Leitlinie basiert wesentlich auf der Leitlinie der DGVS aus dem Jahr 2003 sowie der Leitlinie der European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) von 2006 [5, 6]. Die überarbeitete Leitlinie wird in 4 Teilen dargestellt, wobei der erste Teil im Folgenden die Ziele der Überarbeitung, den organisatorischen Ablauf, die verwendete Methodik sowie allgemeingültige Definitionen darstellt. Der zweite Teil behandelt alle Aspekte der Diagnostik, der dritte Teil die der Therapie und der letzte Teil die extraintestinalen Manifestationen, die Psychosomatik und die Komplementärtherapie. Die methodische Grundlage für den organisatorischen Ablauf des Konsensusprozesses war das Leitlinien-Manual des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin [7], DELBI (<http://www.delbi.net>) und die Oxford-CEBM Levels of Evidence (<http://www.cebm.net>). Durch den im Folgenden beschriebenen organisatorischen Ablauf und die dargestellte Methodik zur Ableitung von Empfehlungen erfüllt die Leitlinie die Kriterien einer evidenzbasierten Konsensus-Leitlinie (Stufe 3).

Ziele der Leitlinie, Gültigkeitsdauer

Die Leitlinie richtet sich an alle an der Diagnostik und Therapie beteiligten Berufsgruppen (Allgemeinmediziner, Internisten, Kinder- und Jugendmediziner, Chirurgen, Pathologen) sowie Betroffene und Leistungserbringer (Krankenkassen, Rentenversicherungsträger). Sie soll einen Handlungskorridor für die häufigsten Entscheidungen liefern. Eine separate Version der Leitlinie wird für Betroffene erstellt. Die vorliegende Leitlinie entbindet den Einzelnen nicht von seiner Verpflichtung, unter Würdigung aller relevanten Informationen die bestmögliche Vorgehensweise für den einzelnen Patienten zu wählen.

Die Gültigkeit dieser überarbeiteten Leitlinie wird auf 5 Jahre geschätzt, sodass die Revision für 2012 geplant ist. Sollten in dieser Zeit relevante neue Erkenntnisse zur Diagnostik und Therapie der Morbus Crohn bekannt werden, wird die Leitlinie zu einem früheren Zeitpunkt revidiert.

Methodik

Organisatorischer Ablauf des Konsensusprozesses

Basierend auf dem Teilnehmerkreis der früheren Konsensuskonferenz erstellte ein Koordinationskomitee (J. C. Hoffmann,

B. Bokemeyer, M. Zeitz und E. Stange) in Abstimmung mit einer Patientenvertreterin (B. Kaltz) eine Teilnehmerliste für insgesamt 7 Arbeitsgruppen (Klassifikation & Diagnostik; Pathologie; akuter Schub & steroidrefraktärer Verlauf & Ernährungstherapie; Remissionserhaltung & steroidabhängiger Verlauf; Chirurgie & Fisteln; extraintestinale Manifestation & assoziierte Erkrankungen; Psychosomatik & komplementäre Medizin; **Tab. 1**). Dabei erfolgte die Auswahl unter der Berücksichtigung folgender Kriterien:

- ▶ Teilnehmerart: Ärzte, Patienten
- ▶ Für Ärzte: Versorgungsstufe (Niedergelassene, Rehabilitationseinrichtung, Krankenhaus der Grund-, Schwerpunkt- und Maximalversorgung)
- ▶ Für Ärzte: Schlüsseldisziplin (Innere Medizin, Gastroenterologie, Ernährungsmedizin, pädiatrische Gastroenterologie, Pathologie, Psychosomatik, Radiologie, Viszeralchirurgie)
- ▶ Fachliche Expertise

Der zeitliche Ablauf des Konsensusprozesses ist in **Tab. 2** dargestellt. Um die Einbindung der ECCO-Leitlinie, die Methodik der Empfehlungsgrade (s.u.) und den Ablauf des Konsensusprozesses zu besprechen, fand im Januar 2007 ein Treffen des Koordinationskomitees mit den Arbeitsgruppenleitern statt. Dabei wurde festgelegt, dass insbesondere die Statements der ECCO-Leitlinie die Grundlage für die Überarbeitung der Morbus-Crohn-Leitlinie darstellen sollten. Dazu wurden die ECCO-Statements ins Deutsche übersetzt und im Rahmen einer internetbasierten Befragung zur Abstimmung gestellt (April –Mai 2007). Alle Teilnehmer der Konsensuskonferenz haben an dieser Befragung teilgenommen. Die Teilnahme an dieser Befragung war eine Voraussetzung, um an der Konsensuskonferenz teilnehmen zu können.

Für die systematische Literaturrecherche wurde eine Basisstrategie festgelegt, die mit hoher Sensitivität alle systematischen Übersichten, Interventionsstudien, Beobachtungsstudien sowie alle Arbeiten mit wirtschaftlichen Fragestellungen in MEDLINE zum Thema Morbus Crohn im Zeitraum 2001 bis April 2007 erfasst. Diese Suchstrategie wurde von den Arbeitsgruppen durch für ihr Thema relevante Suchbegriffe ergänzt (**Tab. 3**). Literatur bis 2001 war bereits für die vorausgegangene Leitlinie gesammelt worden. Die zitierte Literatur der ECCO-Leitlinie wurde mitberücksichtigt. Die Cochrane Library und PsycINFO wurden zentral nach Arbeiten durchsucht, die nicht in MEDLINE erfasst waren (**Tab. 3**).

Rubrik	Teilpunkt	Zeitraum
Initiierung	Festlegung eines Termins für die Update-Konferenz	8/2006
	Auswahl der Konferenzteilnehmer	9/2006
Literaturrecherche	Erstellung von Suchbegriffen für die Literaturrecherche	1 – 4/2007
	Systematische Literaturrecherche	1 – 6/2007
„Delphi-Befragung“	Übersetzung der ECCO-Statements von 2006	2 – 3/2007
	Erstellung der Online-Fragebogen	4/2007
	Internetbasierte Beantwortung der Fragebogen durch alle Teilnehmer	4 – 5/2007
	Auswertung der Fragebogen	5/2007
Konferenz	Konsensuskonferenz: Arbeitsgruppensitzungen	15.6.2007
	Konsensuskonferenz: Plenarsitzung mit Abstimmung	16.6.2007
Nachbereitung	Koordinationsstelle: Vorbereitung der Leitlinie	7/2007
	Arbeitsgruppenleiter: Überarbeitung der Kapitel	8/07 – 4/08
	Vorlage der Leitlinie bei der Leitlinienkommission der DGVS	6/2008

Tab. 2 Zeitlicher Ablauf des Konsensusprozesses.

Tab. 3 Suchstrategien.

MEDLINE in PubMed	
Basis-Suchstrategie	1. crohn OR crohn's OR inflammatory bowel diseases[MeSH:noexp] 2. systematic[SB] 3. randomized controlled trial[PT] OR (clinical trial[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR dt[SH] OR randomly[TIAB] OR trial[TI] OR groups[TIAB] AND 2006 : 2007[EDAT]) 4. (epidemiologic studies[MeSH] OR case control studies[MeSH] OR cohort studies[MeSH] OR case control[TW] OR longitudinal [TW] OR retrospective[TW] OR cross sectional[TW] OR cross sectional studies[MeSH] OR Cohort analy*[TW]) OR ((follow up[TW] OR observational[TW] OR cohort[TW]) AND (study[TW] OR studies[TW])) 5. (economic AND (evaluation* OR analys*)) OR (pharmacoeconomi* OR health economi* OR cost benefit* OR cost containment* OR cost effective* OR cost minimi* OR cost utilit* OR costs and cost analysis[MeSH] OR economics[MeSH]) 6. 2001 : 2007[PDAT] AND medline[SB] NOT (animals[MeSH] NOT humans[MeSH]) 7. #1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5) AND #6
AG 1	1. sensitiv*[TIAB] OR sensitivity and specificity[MeSH] OR diagnos*[TIAB] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic*[MeSH:noexp] OR diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[SH:noexp] 2. incidence[MeSH:noexp] OR mortality[MeSH] OR follow up studies[MeSH:noexp] OR prognos*[TW] OR predict*[TW] OR course*[TW] 3. #1 OR #2
AG 2	pathology[SH] OR biopsy[MeSH] OR neoplasms[MeSH]
AG 3	„activity“ OR flare OR acute OR severe OR mild
AG 4	„steroid dependent“ OR corticoid dependent OR maintenance OR remission
AG 5	1. abscess OR ((pathologic constriction[MeSH] OR intestinal obstruction[MeSH] OR ileus[MeSH]) AND (ileocecal valve[MeSH] OR ileum[MeSH] OR ileitis[MeSH] OR ileal diseases[MeSH])) 2. appendicitis[MeSH] 3. „colon/surgery“[MeSH] OR colectomy[MeSH] OR colonic pouches[MeSH] OR ileoanal pouch OR restorative proctocolectomy OR pouch-anal anastomosis OR laparoscopy[MeSH] OR ((dilation OR dilatation) AND gastrointestinal endoscopy[MeSH]) 4. („crohn disease/surgery“[MeSH]) AND (azathioprine[MeSH] OR infliximab[Substance Name]) OR (postoperative AND (complication OR risk OR morbidity) AND (immunosuppressant OR immunosuppressive OR immunosuppression OR steroid OR cortisone OR corticosteroid OR azathioprine OR cyclosporine OR mercaptopurine)) 5. pregnancy[MeSH] AND surgery[MeSH] 6. (fistula[MeSH] AND magnetic resonance imaging[MeSH]) OR (rectal fistula[MeSH] AND exam under anesthesia) 7. rectal fistula[MeSH] OR vaginal fistula[MeSH] OR „urinary bladder fistula/complications“[MeSH] OR „urinary bladder fistula/ drug therapy“[MeSH] OR „urinary bladder fistula/pathology“[MeSH] OR „urinary bladder fistula/physiopathology“[MeSH] OR „urinary bladder fistula/prevention and control“[MeSH] OR „urinary bladder fistula/surgery“[MeSH] OR „urinary bladder fistula/therapy“[MeSH] OR „urinary bladder fistula/urine“[MeSH] OR (intestinal fistula[MeSH] AND enterocutaneous) 8. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
AG 6	psc OR skin OR eye OR arthritis OR osteoporosis
AG 7	cam[SB] OR self help OR support group OR psychotherapy OR pain therapy OR analgesics[MeSH] OR smoking OR smoking cessation
Cochrane Library und PsycINFO in OVID	
crohn.mp. OR crohn's.mp. OR inflammatory bowel disease.mp. OR inflammatory bowel diseases.mp.	
Cochrane Library und PsycINFO in OVID	
crohn.mp. OR crohn's.mp. OR inflammatory bowel disease.mp. OR inflammatory bowel diseases.mp.	

Die Literatur wurde allen Arbeitsgruppen-Mitgliedern als Text-, Endnote- und Referencemanager-Datei zur Verfügung gestellt. Es wurden innerhalb der Arbeitsgruppe nach Arbeitsgruppen folgende Zahlen als Abstract bereitgestellt: AG 1: 1129, AG 2: 138, AG 3: 243, AG 4: 714, AG 5: 426, AG 6: 310, AG 7: 334; für alle zusätzlich über die Cochrane Library: 55; für alle zusätzlich über PsycINFO: 125.

Zur weiteren Vorbereitung der Konferenz erstellten die Arbeitsgruppen Vorschläge für den Konsensus und ergänzten die systematische Literaturrecherche. Im Rahmen der eigentlichen Konsensuskonferenz am 15./16. Juni 2007 in Berlin wurde am ersten Tag der Konsensus durch die Arbeitsgruppen für die Abstimmung im Plenum vorbereitet. Dabei wurden die Evidenzstärke (Literatur), die Anwendbarkeit und die Ergebnisse des Fragebogens berücksichtigt. Am zweiten Tag wurde der Konsensusvorschlag in der Form von Statements durch jede Arbeitsgruppe vorgetragen, im Plenum diskutiert, ggf. modifiziert und mittels elektronischer, anonymer Abstimmung (TED) verabschiedet und elektronisch gespeichert. Der so erstellte Konsensus in Form von Statements wurde allen Teilnehmern zur Verfügung gestellt und schließlich durch die Arbeitsgruppenleiter durch Erläuterungen ergänzt.

Klassifikation der Evidenzklassen, Anwendbarkeit, Konsens, Empfehlungsgrade

Die Methodik für den verwendeten Konsensusprozess baut auf die in der Colitis-ulcerosa-Leitlinie von 2004 verwendeten Vorgehensweise auf [8]. Grundprinzip dabei ist, dass man zunächst einzelnen Statements relevante Studien zuordnet und diese bezüglich ihrer Evidenzklasse bewertet. Wie in der ECCO-Leitlinie von 2006 erfolgte die Studienbewertung nach den Empfehlungen des Oxford-Centre for Evidence-based Medicine (<http://www.cebm.net>) [9]. Diese so ermittelte Evidenzklasse war Basis für die Entwicklung eines Empfehlungsgrads (► Tab. 4), welcher das Vertrauen in die der Empfehlung zugrunde liegenden Evidenz wiedergibt. Neben der Evidenzklasse wurde die Anwendbarkeit einer Studie auf die klinische Fragestellung (z.B. indirekte Anwendbarkeit bei einer Studie an Erwachsenen statt Kindern) und der Konsensusgrad ermittelt. Die Konsensstärke ergab sich aus der Abstimmung über die einzelnen Statements im Plenum am 16.6.2007 mittels TED (► Tab. 5). Ein Konsens erforderte eine Zustimmung von mehr als 80% der anwesenden Teilnehmer. Stimmten weniger als 50% einem Statement zu, wurde das Statement abgelehnt;

eine mehrheitliche Zustimmung (50–80%) führte ebenso wie eine indirekte Anwendbarkeit zu einer Abstufung der Empfehlungsgrade. Diese vereinfachte Methodik stellt damit eine Weiterentwicklung der CU-Leitlinienmethodik dar und entspricht weitgehend der Methodik der ECCO-Morbus-Crohn-Leitlinie [6]. Ergänzt wurde lediglich die Möglichkeit der mehrheitlichen Zustimmung, die zu einer Herabstufung des Empfehlungsgrads führt. Wie in der CU-Leitlinie konnte von dem so ermittelten Empfehlungsgrad aus besonderen Gründen grundsätzlich abgewichen werden. Von dieser Möglichkeit wurde kein Gebrauch gemacht.

Definitionen

Um einen Empfehlungskorridor für die Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn liefern zu können, sind für die gesamte Leitlinie gültige Definitionen erforderlich. Bei diesen Definitionen ist zu berücksichtigen, dass sie meistens nicht validiert sind und somit häufig einer Übereinkunft entsprechen. Nach Auffassung des Plenums besteht für die meisten Begriffe daher kein Grund, von Definitionen der früheren Leitlinie bzw. der europäischen Leitlinie abzuweichen.

Tab. 4 Empfehlungsgrade.

Empfehlungsgrad	Definition
A	Direkt anwendbare Studien der Evidenzklasse 1
B	Studien der Evidenzklasse 2 oder 3; oder Extrapolationen von Studien der Evidenzklasse 1 oder Studien der Evidenzklasse 1 mit Mehrheitsentscheidung
C	Studien der Evidenzklasse 4; oder Extrapolationen von Studien der Evidenzklasse 2 oder 3 oder Empfehlungsgrad B mit Mehrheitsentscheidung
D	Studien der Evidenzklasse 5; oder Extrapolationen von Studien der Evidenzklasse 4 oder Empfehlungsgrad C mit Mehrheitsentscheidung oder auffällig inhomogene oder nicht aussagekräftige Studien irgendeiner Evidenzklasse

Tab. 5 Konsensusstärke.

Konsensusgrad	Definition
Konsens	> 80 % Zustimmung
Mehrheitsentscheidung	50 – 80 % Zustimmung
kein Konsens	< 50 % Zustimmung

Aktive Erkrankung

Die Krankheitsaktivität beim Morbus Crohn wird allgemein in eine geringe, mäßige oder hohe eingruppiert (● Tab. 6). Die einzelnen Stufen sind dabei nicht genau definiert. Die meisten klinischen Studien legen fest, dass die Krankheitsaktivität nach Best (CDAI) > 220 liegen muss, bei Kindern und Jugendlichen entsprechend der pädiatrische Index (PCDAI) 30 Punkte oder mehr für eine mäßig bis hohe Erkrankungsaktivität [10]. Angesichts der hohen Ansprechraten in Placebogruppen von kürzlich publizierten Studien [8] wird in letzter Zeit zusätzlich ein CRP-Wert > 10 mg/l gefordert.

Remission

Als Kriterium für eine Remission wird in klinischen Studien allgemein ein Abfall des CDAI auf unter 150 Punkte definiert [11], bei Kindern und Jugendlichen entsprechend der PCDAI kleiner oder gleich 10 Punkte. Diese Definition wird daher grundsätzlich für klinische Studien gefordert und dient als Richtwert für die klinische Praxis, wobei außerhalb von Studien wegen der fehlenden Praktikabilität der präzise CDAI nicht ermittelt werden muss. In Übereinstimmung mit der International Organisation on Inflammatory Bowel disease und der European Crohn's and Colitis Organisation wird für Studien zur Remissionserhaltung eine minimale Beobachtungsdauer von 12 Monaten gefordert.

Ansprechen

Ein Ansprechen (Response) auf eine Behandlung wird in Studien durch einen Abfall des CDAI von mindestens 100 Punkten definiert, bei Kindern und Jugendlichen entsprechend einem Abfall des PCDAI um mindestens 12,5 Punkte. Diese Definition wird daher grundsätzlich für klinische Studien gefordert und dient als Richtwert für die klinische Praxis, wobei außerhalb von Studien der präzise CDAI nicht ermittelt werden muss. In manchen Studien wurde ein Ansprechen bereits durch einen Abfall um 70 Punkte definiert, was wegen der geringen klinischen Relevanz als problematisch gesehen wird.

Rezidiv

Ein Rezidiv ist gekennzeichnet durch das Wiederauftreten von Symptomen bei einem Patienten mit bekanntem Morbus Crohn, bei welchem eine Remission bestand. Ein Rezidiv sollte in der Regel durch objektive Parameter wie Laboruntersuchungen, radiologische Befunde, Ultraschallbefunde und/oder Endoskopiebefunde untermauert werden. Innerhalb von klinischen Studien wird ein Rezidiv dadurch definiert, dass einerseits ein CDAI-Anstieg von > 70 Punkten (PCDAI \geq 12,5 Punkte) und ein Gesamt-CDAI von > 150 vorliegt, vorausgesetzt, vorher bestand eine Re-

Parameter	Krankheitsaktivität gering	Krankheitsaktivität mäßig	Krankheitsaktivität hoch
Ess- und Trinkgewohnheiten	normal	intermittierend Erbrechen möglich	↓
Gewichtsverlust	< 10 %	> 10 %	Kachexie
Ileus	nein	(+)	evtl. ja
Fieber	nein	(+)	evtl. ja
Exsikkose	nein	(+)	evtl. ja
Resistenz	nein	(+)	evtl. ja
Druckschmerzhaftigkeit	nein	(+)	evtl. ja
Abszess	nein	nein	evtl. ja
CRP	normal/(↑)	↑	↑↑
Therapieansprechen	ja	primär nein	ggf. refraktär

Tab. 6 Krankheitsaktivität.

mission mit einem CDAI von < 150 Punkten. Diese Definition widerspricht scheinbar der Definition eines Ansprechens mit einem CDAI-Abfall von > 100. Es handelt sich somit um die derzeit übliche Studiendefinition. Diese Definition wird daher grundsätzlich für klinische Studien gefordert und dient als Richtwert für die klinische Praxis, wobei außerhalb von Studien der präzise CDAI nicht ermittelt werden muss.

Frührezidiv

Ein Frührezidiv wird willkürlich definiert als ein Rezidiv innerhalb von 3 Monaten nach erreichter Remission.

Steroidrefraktärer Verlauf

Patienten mit aktiver Erkrankung trotz einer systemischen Steroidtherapie (mindestens 0,75 mg Prednisolonäquivalent/kg/Tag) über mindestens 4 Wochen.

Steroidabhängiger Verlauf

Patienten, die entweder

- die Steroiddosis innerhalb von 4 Monaten nach Beginn der Steroidtherapie nicht vollständig ausschleichen können, ohne dass es zu einem Rezidiv kommt, oder
- die ein Rezidiv innerhalb von 3 Monaten nach der Beendigung der Steroidmedikation bekommen.

Beide Möglichkeiten setzen voraus, dass Komplikationen des Morbus Crohn nicht aufgetreten sind. Zu betonen ist, dass die Zielsetzung stets sein sollte, Steroide vollständig auszuschleichen.

Lokalisierte Erkrankung

Crohn-Befall eines Darmabschnitts von < 30 cm Länge. Dies betrifft zumeist den Ileozökalbereich, kann aber auch kurze Dün- oder Dickdarmabschnitte betreffen.

Ausgedehnte Erkrankung

Crohn-Befall eines Darmabschnitts von > 100 cm Länge unabhängig von dem Darmabschnitt. Wenn ein diskontinuierlicher Befall vorliegt, bezieht sich die Länge auf die Summe der einzelnen betroffenen Darmabschnitte.

Expertenmeinung

Der Begriff Expertenmeinung bezieht sich auf die Meinung von CED-Spezialisten, die im deutschsprachigen Sprachraum eine für die CED-Behandlung relevante Fachrichtung vertreten. Diese Spezialisten vertreten gleichzeitig ihre entsprechende Fachgesellschaft.

Teil II Diagnostik



1. Klinische Diagnostik

Diagnosestellung

Allgemein

Statement 1.1

Eine einzelne Untersuchung als Goldstandard für die Diagnosestellung des Morbus Crohn gibt es nicht. Die Diagnose setzt sich zusammen aus Anamnese, klinischem Erscheinungsbild und einer Kombination aus biochemischen, sonografischen, endoskopischen, histologischen und/oder radiologischen Befunden (D).

Kommentar

Der Morbus Crohn ist gekennzeichnet durch ein heterogenes Bild diverser Phänotypen. Befallsmuster und Ausmaß des Befalls variieren stark, prinzipiell können alle Abschnitte des Gastrointestinaltrakts in unterschiedlicher Kombination befallen sein. Die Diagnose eines Morbus Crohn erfolgt in Zusammenschau von klinischen und pathomorphologischen Kriterien. Die klinischen Kriterien basieren auf der körperlichen Untersuchung und bildgebender Diagnostik mittels Endoskopie und sonografischer/radiologischer Techniken, die in den folgenden Statements definiert werden. Die pathomorphologischen Kriterien ergeben sich aus der Biopsienahme bei der Endoskopie oder aus der Aufarbeitung von Operationspräparaten (siehe Pathologie). Charakteristisch für den Morbus Crohn sind die diskontinuierliche Entzündung und der histologische Nachweis von Granulomen [12, 13].

Leitsymptome

Statement 1.2

Die klinischen Symptome des Morbus Crohn können vielfältig sein, häufig beinhalten sie Durchfall für mehr als 6 Wochen, abdominelle Schmerzen und/oder Gewichtsverlust. Diese Symptome sollten insbesondere bei jungen Patienten den Verdacht auf einen Morbus Crohn erregen. Systemische Symptome wie allgemeines Krankheitsgefühl oder Fieber sind häufig (D). Bei Kindern kann eine Wachstumsverzögerung im Vordergrund stehen (B).

Kommentar

Das häufigste Symptom eines Morbus Crohn ist der chronische Durchfall [12]. Schwierig kann manchmal die Abgrenzung von der selbstlimitierenden Durchfallerkrankung sein, daher ist der chronischer Durchfall hier definiert als Durchfall über einen Zeitraum von mehr als 6 Wochen [14]. Bauchschmerzen und/oder Gewichtsverlust sind die nächsthäufigsten Symptome und werden bei etwa zwei Dritteln der Patienten beobachtet [15]. Bei pädiatrischen Patienten liegt die klassische Trias von Bauchschmerzen, Durchfall und Gewichtsverlust nur bei etwa einem Viertel der Patienten vor [16].

Krankheitsgeschichte

Statement 1.3

Eine komplette Krankheitsgeschichte sollte eine detaillierte Befragung beinhalten über den Beginn der Symptome, eine kürzliche Reiseanamnese, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Kontakte mit infektiösen Durchfallerregern, eine Medikamentenanamnese (insbesondere bzgl. Antibiotika und nicht steroidalen Antirheumatika) sowie die Raucheranamnese, die Familienanamnese und die Frage nach einer Appendektomie (D). Wichtig ist die Anamnese bzgl. nächtlicher Symptome und extraintestinaler Manifestationen (Mund, Haut, Augen und/oder Gelenke sowie perianale Abszesse und/oder Analfissuren) (D).

Kommentar

Nikotinkonsum, Appendektomie und eine positive Familienanamnese sind unabhängige und reproduzierbare Risikofaktoren für einen Morbus Crohn [13, 17]. Ein Befall des peripheren und/oder axialen Skelettsystems ist die häufigste extraintestinale Manifestation chronisch entzündlicher Darmerkrankungen [15].

Körperliche Untersuchung

Statement 1.4

Die körperliche Untersuchung beinhaltet die Erfassung des Allgemeinzustands des Patienten, Pulsfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur, weiterhin die Untersuchung nach abdominellem Druckschmerz und/oder tastbarer Resistenz sowie die perineale und orale Inspektion und die digital-rektale Untersuchung. Die Bestimmung von Körpergewicht und Body-Mass-Index werden empfohlen (D). Bei Kindern und Jugendlichen ist die Bestimmung von Länge, Gewicht, Wachstumsverlauf und der Vergleich mit alterstypischen Perzentilen sowie die Bestimmung des Pubertätsstadiums obligat (D).

Kommentar

Die gründliche körperliche Untersuchung ist Basis jeder internistischen Diagnostik. Ein besonderes Augenmerk gilt der Detektion von extraintestinalen Manifestationen und Fisteln. Da Mangelernährung mit einem erhöhten perioperativen Risiko einhergeht, ist die Erhebung des Ernährungszustands insbesondere präoperativ zu empfehlen. Bei vorliegender Mangelernährung sollte eine Ernährungstherapie durchgeführt werden (siehe auch Kapitel 3, Akuter Schub, und Kapitel 8, Chirurgie). Bei Kindern und Jugendlichen ist zur Diagnose von Wachstumsverzögerungen bei jeder Visite der z-Score oder das Längensollgewicht im Vergleich zu nationalen geschlechtsspezifischen Referenzwerten zu erheben. Bei Wachstumsretardierung ist durch eine Röntgenaufnahme der nicht dominanten Hand das Knochenalter zu bestimmen. Weiterhin sollte das Pubertätsstadium nach Tanner bestimmt werden [18].

Initiale Laboruntersuchungen

Statement 1.5

Die Patienten sollten untersucht werden auf Zeichen der akuten und/oder chronischen Entzündung, Anämie, Flüssigkeitsdefizit und Zeichen der Mangelernährung bzw. Malabsorption (D). Die initiale Labordiagnostik sollte das C-reaktive Protein (B) und ein Blutbild (D) beinhalten. Mikrobiologische Tests auf infektiöse Durchfallerreger inklusive Clostridium-difficile-Toxin werden empfohlen (B). Zusätzliche Tests können bei Patienten mit Auslandsreisegeschichte notwendig sein. Bestätigt sich der Verdacht auf einen Morbus Crohn, können weitere laborchemische Untersuchungen im Einzelfall notwendig sein (D).

Statement 1.6

Die quantitative Bestimmung von Calprotectin im Stuhl kann in der Abgrenzung nicht entzündlicher Ursachen der gastrointestinalen Beschwerden hilfreich sein (A).

Kommentar

Das Serum-CRP korreliert zumindest annäherungsweise mit der Krankheitsaktivität, gemessen in klinischen Aktivitätsindizes für den Morbus Crohn [19–22]. Weder CRP noch BSG sind spezifisch für den Morbus Crohn und tragen daher nicht zur Differenzialdiagnose bei. Erhöhte Entzündungsparameter kommen auch bei der Colitis ulcerosa oder bei bakteriellen Komplikationen vor. Insbesondere bei der Erstdiagnostik sind zur Abgren-

zung und zur Diagnostik von selbstlimitierenden infektiösen Kolitiden Stuhlkulturen hilfreich [22]. Zwei kleine Studien berichten über einen Stellenwert von Procalcitonin zur Abgrenzung selbstlimitierender Kolitiden [23, 24]. Die Bestimmung des CRP kann hilfreich sein für Therapieentscheidungen bei Morbus Crohn und in der Verlaufsbeurteilung, z.B. zur Risikoabschätzung eines Rückfalls [25]. Anämie und Thrombozytose als Zeichen der chronischen Entzündung sind die häufigsten Veränderungen im Blutbild von Patienten mit Morbus Crohn. Das MCV und MCH können Hinweise auf Mangelerscheinungen liefern. Die Beschränkung auf die genannten Entzündungsparameter schließt selbstverständlich die Bestimmung weiterer klinisch sinnvoller Parameter wie z.B. Nierenretentionswerte oder Elektrolyte nicht aus. Bestätigt sich der Verdacht auf einen Morbus Crohn, kann weitere Labordiagnostik indiziert sein, z.B. die Bestimmung von GGT und AP zur Diagnostik einer primär sklerosierenden Cholangitis. Bei ausgeprägtem Befall des terminalen Ileums bzw. nach Resektionsoperation sollte an die Bestimmung von Vitamin B12 gedacht werden. Bei pädiatrischen Patienten sollten bei Verdacht auf einen Morbus Crohn ein großes Blutbild, CRP (evtl. auch BSG) und Kreatinin sowie Albumin und Leberfunktionstests (GOT, GPT und γ -GT) bestimmt werden [18]. Bezüglich der notwendigen Laborkontrollen unter immunsuppressiver Therapie wird auf die entsprechenden Therapiekapitel verwiesen.

Calprotectin ist ein zytosolisches Neutrophilenprotein mit antimikrobiellen Eigenschaften, das im Falle einer intestinalen Entzündung im Stuhl ausgeschieden wird [26]. Es korreliert mit der endoskopischen Aktivität der Colitis ulcerosa [27] und mit der Entzündungsaktivität in der Leukozytenszintigrafie bei Morbus Crohn [28]. Auch fäkales Lactoferrin, ein weiteres Neutrophilenprotein, ist als Marker für eine intestinale Entzündung geeignet [29, 30]. Ein neuer fäkaler Marker ist das S100A12 [31–33]. Naturgemäß ist eine Differenzierung verschiedener Ursachen der Entzündung, insbesondere zwischen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und infektiösen Diarrhöen, nicht möglich. Der Stellenwert der fäkalen Stuhlparameter liegt in der Abgrenzung funktioneller Beschwerden. In einer kürzlich publizierten Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass sowohl pädiatrische als auch erwachsene Patienten mit Morbus Crohn signifikant höhere fäkale Calprotectinwerte aufweisen als die Normalbevölkerung und als Patienten mit Reizdarmsyndrom [33]. Ein Grenzwert von 100 $\mu\text{g/g}$ scheint eine höhere Präzision zu haben als der Grenzwert von 50 $\mu\text{g/g}$.

Etablierung der Diagnose

Statement 1.7

Bei Patienten mit Hinweisen auf einen Morbus Crohn in der Ileokoloskopie wird in jedem Fall eine weiterführende Diagnostik empfohlen, um die Lokalisation und die Ausbreitung des Morbus Crohn im übrigen Gastrointestinaltrakt zu bestimmen, unabhängig vom endoskopischen und histologischen Befund des terminalen Ileums (A).

Statement 1.8

Bei Verdacht auf einen Morbus Crohn gehört der transabdominelle Ultraschall, die Ileokoloskopie mit Biopsien aus dem terminalen Ileum und jedem Dickdarmsegment sowie eine erweiterte Dünndarmdiagnostik zu den Basisuntersuchungen zur Etablierung der Diagnose (A).

Kommentar

Bei etwa 10% der Patienten sind isoliert proximale Dünndarmanteile befallen, die mit der Ileokoloskopie nicht zu erreichen sind. Daher gehört zur Primärdiagnostik des Morbus Crohn eine erweiterte Dünndarmdiagnostik, um das komplette Befallsmuster zu erfassen.

Der abdominelle Ultraschall gehört zu den Basisuntersuchungen der Gastroenterologie. In der Initialdiagnostik ist er in erfahrener Hand exzellent als Screeninguntersuchung geeignet, entzündete Dünn- und Dickdarmsegmente zu identifizieren [34, 35]. Auch Abszesse können diagnostiziert werden [36]. Zur spezifischen Diagnostik ist die Koloskopie mit Biopsieentnahme aus Dünn- und Dickdarm der Standard [37, 38]. Die charakteristischen makroskopischen Veränderungen sind ein diskontinuierliches Befallsmuster, der Analbefall, tiefe longitudinale Ulzera und ein „kopfsteinpflasterartiges“ Bild. Die endoskopische Beurteilung des terminalen Ileums ist der radiologischen Bildgebung überlegen. Allerdings ist bei der Primärdiagnostik eine erweiterte Dünndarmdiagnostik zur vollständigen Diagnostik des Befallsmusters obligat (s.o.).

Strikturen**Statement 1.9**

Endoskopisch nicht erreichbare Darmabschnitte erfordern bildgebende Techniken, um das Ausmaß und die Lokalisation der Erkrankung zu diagnostizieren (A).

Kommentar

Neben dem transabdominellen Ultraschall gehören konventionelle radiologische Techniken wie etwa Doppelkontrastuntersuchungen zu den etablierten Methoden der Wahl. Virtuell endoskopische Techniken wie die CT- oder MR-Kolonografie sind in der Hand von erfahrenen Untersuchern zur weiteren Abklärung endoskopisch nicht erreichbarer Darmabschnitte eine empfehlenswerte Alternative [39, 40].

Kinder und Jugendliche**Statement 1.10**

Die initiale Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen mit Verdacht auf einen Morbus Crohn sollte eine Ileokoloskopie mit Stufenbiopsieentnahme (A) sowie eine Ösophagogastroduodenoskopie mit Stufenbiopsieentnahme (B) beinhalten. Zusätzlich sollte eine Dünndarmdarstellung, bevorzugt durch Ultraschall und MRT, erfolgen (B). Die Endoskopie sollte in Vollnarkose oder tiefer Analgesiedierung durchgeführt werden (B).

Kommentar

Die Koloskopie mit Biopsieentnahme aus allen erreichten Abschnitten ist die wichtigste Untersuchungsmethode, um das Ausmaß der Entzündung, das Befallsmuster und eine Differenzierung zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zu erreichen [18]. Hierbei sollte die Intubation des terminalen Ileums unbedingt angestrebt werden, ein isolierter Ileumbefall wird immerhin bei 9% der Kinder mit Morbus Crohn beobachtet [41]. Eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie wird bei allen Kindern empfohlen [18], eine Histologie mit Crohn-typischen Läsionen sichert die Diagnose eines Morbus Crohn in zweifelhaften Fällen bei bis zu 29% der pädiatrischen Patienten [42–44]. Die Aufklärung

und Vorbereitung einschließlich Darmreinigung vor der Endoskopie muss möglichst wenig traumatisierend und dem Alter des Kindes bzw. Jugendlichen angemessen sein. Die tiefe Analgesiedierung bei der Endoskopie ist auch bei pädiatrischen Patienten sicher [45, 46]. Sie wird neben der Vollnarkose von der Arbeitsgruppe CED der European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) empfohlen [18]. Die Anwesenheit eines zweiten Arztes, der in der tiefen Analgesiedierung, Narkose und ggf. Intubation und Notfallbehandlung in dieser Altersklasse erfahren ist, ist obligat. Eine Dünndarmdiagnostik ist bei der Erstpräsentation obligat, auch wenn das terminale Ileum in der Ileokoloskopie unauffällig war, da auch isoliert befallene proximale Dünndarmabschnitte vorliegen können [47, 48]. Wegen des Vorteils der fehlenden Strahlenexposition sollten der abdominelle Ultraschall [49, 50] und die Magnetresonanztomografie [51, 52] bevorzugt werden.

Dünndarmdiagnostik**Statement 1.11**

Es gibt verschiedene bildgebende Techniken für die Dünndarmdiagnostik, z. B. den transabdominellen Ultraschall, die fraktionierte Magen-Darm-Passage, das Dünndarm-Enteroklysma, endoskopische Diagnostik, die Computertomografie (CT) und die Magnetresonanztomografie (MRT). Die hochauflösende Ultraschalluntersuchung sollte durch eine weitere komplette Bildgebung, wegen der fehlenden Strahlenexposition bevorzugt durch die MRT-Untersuchung des Dünndarms, ergänzt werden (B).

Kommentar

Der abdominelle Ultraschall ist integraler Bestandteil der Basisuntersuchung des Dünndarms, der in der Hand erfahrener Untersuchern exzellente Sensitivität und Spezifität bei der Identifikation von Dünndarmläsionen hat [34, 35, 53]. Durch orale Kontrastmittelgabe (PEG) kann die Sensitivität verbessert und die Untersucherabhängigkeit des Verfahrens reduziert werden [54]. Die fraktionierte Magen-Darm-Passage sowie die Doppelkontrastuntersuchung des Dünndarms in der Modifikation nach Herlinger und Sellink gehören zu den etablierten und weitverbreiteten Verfahren. Dennoch können durch neue Techniken wie dem CT- oder MR-Enteroklysma (Intubation des Duodenums zur Kontrastmittelapplikation) bzw. der CT- und MR-Enterografie (ausschließlich orale Kontrastierung) identische oder bessere Sensitivität und Spezifität mit zusätzlicher extraluminärer Diagnostik erreicht werden [19, 55–57]. Der MRT ist dabei durch die fehlende Strahlenexposition der Vorzug zu geben. Zur vollständigen Dünndarmdarstellung sollte initial bei weiterhin z.T. kontroverser Studienlage bezüglich des abdominellen Ultraschalls [58] eine MRT-Untersuchung des Dünndarms mit oraler Kontrastierung, die wie der Ultraschall ohne ionisierende Strahlung auskommt, durchgeführt werden. Durch dopplersonografische Flussmessungen in den Mesenterialarterien können Ausmaß entzündlicher Veränderungen und Ansprechen auf die Therapie (z. B. Steroide, Azathioprin) bei Patienten mit Morbus Crohn besser abgeschätzt werden [59, 60]. Mittels Power-Doppler kann der Blutfluss auch in der Darmwand direkt dargestellt und quantifiziert werden. Unklar ist allerdings die Relevanz dieser Messungen für die Verlaufsbeurteilung [61]. Nach Kontrastmittelgabe (SonoVue®, Levovist®) werden gering entzündlich veränderte Segmente besser dargestellt. Auch die Differenzierung akut entzündlicher gegenüber

narbigen Veränderungen scheint hierdurch möglich zu sein [62]. Diese Verfahren werden bisher nur an wenigen Zentren eingesetzt.

Die Rolle der Gastroskopie mit Biopsie

Statement 1.12

Die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie mit Biopsien wird bei der Erstdiagnostik und bei Auftreten von Symptomen des oberen Gastrointestinaltrakts im Verlauf empfohlen (D).

Kommentar

Um das Befallsmuster komplett zu dokumentieren, gehört die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie zu den diagnostischen Verfahren der Primärdiagnostik. In der Regel ist der Magenbefall verbunden mit Dünn- oder Dickdarmbefall [63, 64]. Biopsien aus dem Magen können bei fokaler Gastritis zur Diagnose eines Morbus Crohn beitragen, falls zum Beispiel ein Kolonbefall nicht sicher zu klassifizieren ist.

Die Rolle der Kapselendoskopie

Statement 1.13

Die Kapselendoskopie kann bei symptomatischen Patienten mit Verdacht auf einen Dünndarmbefall erwogen werden, wenn Strikturen bzw. Stenosen ausgeschlossen worden sind, die Endoskopie des terminalen Ileums unauffällig oder technisch nicht möglich war und der Ultraschall, Durchleuchtungs- und/oder Schnittbildverfahren keine Läsionen des Dünndarms gezeigt haben (A).

Kommentar

Die Kapselendoskopie ist sehr sensitiv in der Detektion von Dünndarmläsionen. In Vergleichsstudien ist sie der konventionellen Dünndarmdiagnostik mittels Magnetresonanztomografie [65, 66], dem CT-Enteroklysma [67] und dem Barium-Doppelkontrast-Enteroklysma [68, 69] überlegen. Dies wird bestätigt durch eine kürzlich publizierte Metaanalyse, die die Kapselendoskopie mit den genannten Verfahren und der Ileokoloskopie in der Dünndarmdiagnostik des nicht stenosierenden Morbus Crohn vergleicht [70]. Der Informationsgewinn im Sinne zusätzlich detektierter Läsionen beträgt 40% gegenüber dem Barium-Doppelkontrast, 15% gegenüber der Ileokoloskopie, 39% gegenüber dem CT-Enteroklysma, bietet allerdings keinen signifikanten Vorteil gegenüber der Magnetresonanztomografie (bei nur einer vorliegenden Vergleichsstudie) [67]. In die Studien der Metaanalyse wurden allerdings nur Patienten eingeschlossen, bei denen zuvor durch die genannten Verfahren Strikturen oder Stenosen ausgeschlossen worden waren, um eine Kapselretention zu vermeiden. Dies limitiert den Einsatz der Kapselendoskopie bei der Dünndarmdiagnostik des Morbus Crohn, sodass sich ein klinisch relevanter Nutzen nur für die im Statement definierte Patientengruppe ergibt. Problematisch ist zusätzlich die unklare Signifikanz zweifelhafter Läsionen ohne die Möglichkeit einer histologischen Sicherung. Falsch positive Ergebnisse in der Kapselendoskopie werden bei 10–21% gesunder Probanden berichtet [71, 72].

Zur endoskopischen Diagnostik des Dünndarms (Single- oder Doppelballonenteroskopie) des Morbus Crohn existieren zurzeit lediglich Fallserien, sodass der Stellenwert dieser Untersuchungsmethode noch nicht ausreichend beurteilt werden kann [73].

Untersuchungen im Verlauf Laboruntersuchungen

Statement 1.14

Die Labordiagnostik im Verlauf der Erkrankung orientiert sich an dem klinischen Bild, Befallsmuster und der Therapie der Patienten (D). Bei untypischem und oder schwerem klinischem Bild sollte eine erweiterte mikrobiologische und virologische Diagnostik erfolgen (D).

Kommentar

Bei schwerem und langjährigem Verlauf kann ein Screening auf Mangelerscheinungen sinnvoll sein (z.B. Eisen, Zink, 25-OH Vitamin D, Vitamin B 12) [74, 75]. Auf die notwendigen Laborkontrollen unter immunsuppressiver Therapie wird im Therapiekapitel eingegangen. Insbesondere beim schwerem Schub und therapierefraktären Verläufen sollte eine intestinale Infektion ausgeschlossen werden. Hierbei handelt es sich um das Standardspektrum darmpathogener Keime (*E. coli*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*). Insbesondere nach Antibiotikaeinnahme sollte auch auf *Clostridium difficile* getestet werden [76, 77]. Eine CMV-Colitis scheint beim Morbus Crohn seltener vorzukommen als bei der Colitis ulcerosa [78, 79], stellt aber bei steroidrefraktärem Verlauf eine wichtige Komplikation dar [80]. Zur Diagnostik gehört die immunhistochemische Aufarbeitung der Biopsie, der Antigennachweis im Blut und die PCR aus Blut oder Biopsie [81].

Endoskopie und bildgebende Verfahren

Statement 1.15

Bei klinischem Rezidiv sollte immer eine sonografische Diagnostik erfolgen (B). Eine ergänzende Diagnostik mit anderen bildgebenden Verfahren und Endoskopie ist bei unklarem Befund oder Verdacht auf Komplikationen erforderlich (D).

Kommentar

Die transabdominelle Sonografie sollte als Basisuntersuchung (s.o.) initial durchgeführt werden. Bei nicht eindeutigen Ergebnissen sollten dann weitere bildgebende Verfahren wie die MR- oder CT-Enterografie ergänzend durchgeführt werden.

Karzinomsurveillance

Statement 1.16

Das Risiko für ein Kolonkarzinom scheint, insbesondere bei Kolonbefall eines Morbus Crohn, im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht zu sein (B). Der Nutzen eines Überwachungsprogramms mit Ileokoloskopie zur Früherkennung eines Karzinoms ist bei der Colitis Crohn ungeklärt.

Kommentar

Das Risiko für ein Kolonkarzinom ist bei der Colitis ulcerosa im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant erhöht [82]. Im Gegensatz dazu sind die Daten zum Karzinomrisiko bei Morbus Crohn widersprüchlich (Literaturübersicht bei [83]). Große epidemiologische Studien der letzten Jahre sprechen (bei insgesamt sehr niedriger Inzidenz) für ein erhöhtes Risiko für ein Dünndarmkarzinom [84], aber auch für ein erhöhtes Kolonkarzinom-

risiko bei Morbus Crohn [85]. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse aus 6 populationsbasierten Kohortenstudien berechnet ein 2,5-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Kolonkarzinoms [83]. Dabei scheint das Risiko insbesondere für die Patienten mit Kolonbefall zu bestehen (standardized incidence ratio, SIR 4,3), während Patienten mit Ileumbefall kein erhöhtes Kolonkarzinomrisiko tragen (SIR 0,9). Auf dem Boden der heterogenen Datenlage und bei fehlenden Interventionsstudien kann keine generelle Empfehlung für eine Überwachungsstrategie bei Morbus Crohn gegeben werden, allerdings scheint bei Patienten mit ausgedehntem Kolonbefall ein Vorgehen analog zur Colitis ulcerosa gerechtfertigt [86]. Die Datenlage zum Kolonkarzinomrisiko bei Patienten mit Morbus Crohn und primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) ist nicht ausreichend, um generelle Empfehlungen zu geben. Da auch bei Morbus Crohn die PSC als Risikofaktor für ein Kolonkarzinom gesehen wird, ist analog zur ECCO-Kolitis-Leitlinie [6] eine jährliche Überwachungskoloskopie ab Diagnosestellung der PSC vertretbar.

Besondere Untersuchungssituationen

Untersuchungen zur Detektion extramuraler Komplikationen

Statement 1.17

Bei Verdacht auf extramurale Komplikationen wie Fisteln oder Abszesse sind der Ultraschall, die CT und/oder die MRT geeignete Untersuchungsmethoden (A).

Kommentar

Der transabdominelle Ultraschall ist bei Verdacht auf extramurale Komplikationen eine leicht verfügbare und hoch sensitive Basisuntersuchung [36, 53]. Dennoch sollte bei unklaren Ergebnissen sowie erschwerten abdominellen Schallbedingungen wie etwa luftgefülltem Darm eine weitere Diagnostik wie die CT oder MRT, die eine höhere Sensitivität und Spezifität aufweisen, durchgeführt werden [58]. Die CT ist dabei eine schnell verfügbare Methode, die ggf. eine CT-gesteuerte Drainagentherapie in der gleichen Sitzung erlaubt, jedoch eine nicht unbeträchtliche Strahlenexposition verursacht. Die MRT des Abdomens hat bei fehlender ionisierender Strahlung etwa die gleiche Sensitivität bei Abszessen und eine deutlich höhere Sensitivität bei der Beurteilung von Fisteln.

Präoperative Diagnostik

Statement 1.18

Die Strategie der präoperativen Bildgebung entspricht den oben genannten Prinzipien der Diagnostik des Morbus Crohn (D).

Nicht empfohlene Untersuchungen

Statement 1.19

Es kann keine gesicherte Empfehlung für die routinemäßige Bestimmung folgender Untersuchungen im klinischen Alltag ausgesprochen werden:

- ▶ genetische Tests (z. B. NOD2/CARD15),
- ▶ serologische Marker (z. B.: ASCA, ANCA, ompC, I2, Flagellinantikörper),
- ▶ intestinale Permeabilitätstestung und
- ▶ phänotypbasierte Klassifikationen.

Kommentar

Mutationen von NOD2/CARD15 sind klar assoziiert mit dem Morbus Crohn, insbesondere mit Ileumbefall und mit stenosierendem Verlauf [87–91]. Allerdings fehlen bisher Studien, die zeigen, dass sich der individuelle Krankheitsverlauf vorhersagen bzw. beeinflussen lässt. Die serologischen Marker ASCA und ANCA sprechen für einen Morbus Crohn bei einer Konstellation ASCA+/ANCA [92, 93]. Sie können im Falle einer nicht zu klassifizierenden Kolitis nützlich sein, allerdings sind sie wegen ihrer geringen Sensitivität nicht für den Routinegebrauch geeignet [94]. Die intestinale Permeabilitätsmessung ist pathologisch bei Patienten in Remission, die ein erhöhtes Rezidivrisiko innerhalb eines Jahres haben [95, 96], sie ist allerdings spezialisierten Zentren vorbehalten und kann deshalb nicht für die Routinediagnostik empfohlen werden. Die Vienna-Klassifikation und ihre aktualisierte Fassung aus Montreal [97] erlauben die standardisierte Phänotypisierung der Patienten mit Morbus Crohn. Allerdings muss die Relevanz und Wertigkeit für den klinischen Alltag erst in Interventionsstudien validiert werden.

2. Pathomorphologische Diagnostik

Histopathologische Diagnostik an endoskopischen Biopsien

Im Rahmen der Diagnosefindung des Morbus Crohn stellt die histologische Befundung von endoskopischen Mukosabiopsien eine Untersuchungsmethode der ersten Wahl dar.

Statement 2.1

Biopsische Befunde, welche die histopathologische Diagnose eines Morbus Crohn erlauben, sind: fokale/fleckförmige (diskontinuierliche) chronische Entzündung (Lymphozyten und Plasmazellen) in Kombination mit einer fokalen (diskontinuierlichen) Störung der Krypten-/Villusarchitektur und/oder epitheloidzellige Granulome (abseits von Krypten) (B).

Statement 2.2

Zur histopathologischen Erstdiagnose eines Morbus Crohn sind multiple Biopsieentnahmen aus dem terminalen Ileum und jedem Kolonsegment unter Einschluss des Rektums erforderlich (zumindest 2 Proben pro Region, aus befallenen und nicht befallenen Abschnitten) (B).

Statement 2.3

Die biopsisch gewonnenen Proben sollten bezüglich der Lokalisation gekennzeichnet sein und durch Informationen zum klinischen Bild ergänzt werden (Symptomatik, Alter des Patienten, Dauer der Erkrankung, Art und Dauer der Behandlung, Endoskopiebefund u. a.) (B).

Statement 2.4

Da die entzündlichen Läsionen gegebenenfalls nur milde oder fokal ausgebildet sein können, wird die Aufarbeitung der biopsischen Proben in Stufen- oder Serienschnitten empfohlen (C). Der Pathologiebefund (Biopsien, Resektate) sollte eine Aussage zur histologischen Entzündungsaktivität enthalten. Ein inaktiver Entzündungsbefund in der Biopsie reflektiert nicht notwendigerweise einen inaktiven Entzündungsstatus beim Patienten (D).

Kommentar

Die Diagnose eines Morbus Crohn basiert auf dem Nachweis einer charakteristischen Kombination von klinischen, endoskopischen, radiologischen, laborchemischen und pathomorphologischen Befunden. Einen definierten Goldstandard für die Diagnose gibt es nicht. Auch die pathomorphologische Diagnostik beruht auf der synoptischen Beurteilung einer Kombination von Charakteristika, die schwerpunktmäßig die Art und Verteilung der Entzündungsinfiltrate sowie Veränderungen der Mukosaarchitektur betreffen [98–111]. Die histologischen Einzelbefunde sind hierbei für sich genommen nicht diagnostisch diskriminierend und können zum Teil auch bei anderen Formen entzündlicher Darmerkrankungen auftreten.

Morphologische Kriterien, die im Rahmen der histopathologischen Beurteilung von Darmbiopsien zur Diagnose eines Morbus Crohn herangezogen werden, sind:

- ▶ diskontinuierliche Störung der Krypten-/Villusarchitektur, Kryptenatrophie,
- ▶ diskontinuierliche, fokale/fleckförmige Entzündung mit einem vermehrten Infiltrat aus Lymphozyten und Plasmazellen,
- ▶ Plasmazytose im basalen Schleimhautstroma,
- ▶ epitheloidzellige Granulome,
- ▶ Panethzell-Metaplasien distal der rechten Kolonflexur,
- ▶ fokale Reduktion des Muzingehalts und/oder der Anzahl von Becherzellen, Präservierung von Muzin im Randbereich von Ulzerationen/Erosionen.

Eine Störung der Krypten-/Villusarchitektur beinhaltet Irregularitäten in Form, Orientierung und Größe der Krypten mit irregulären Verzweigungen (> 10% der Krypten; mehr als 2 verzweigte, nicht parallel orientierte Krypten in einer Biopsie) [105, 107, 109, 111]. Unter Kryptenatrophie versteht man eine verminderte Kryptendichte (Distanz von mehr als einem Kryptenquerschnitt zwischen zwei benachbarten Krypten) und/oder eine Distanzbildung zwischen Kryptenbasis und der Lamina muscularis mucosae, zumeist verbunden mit einem basal vermehrten mononukleären, plasmazellreichen Infiltrat [103, 104, 107, 109]. Fokale/fleckförmige chronische Entzündung beinhaltet einen herdförmig gesteigerten Gehalt an mononukleären Zellen der Lamina propria unter Einbeziehung der mittleren und basalen Schleimhautabschnitte [103, 107]. Eine basale Plasmazytose ist definiert durch den Nachweis von Plasmazellen in den basalen Bezirken (1/5) der Lamina propria oder zwischen der Kryptenbasis und der Lamina muscularis mucosae (subkryptal) [104, 105].

Epitheloidzellige Granulome bei Morbus Crohn sind fokale Ansammlungen (>5 Zellen) epitheloidzellig transformierter Makrophagen/Histiozyten mit oder ohne Ausbildung mehrkerniger Riesenzellen und ohne Nekrosen [107, 112]. Der Nachweis gut ausgebildeter, basal orientierter und abseits von entzündlich alterierten Krypten gelegener mukosaler Granulome dieser Art besitzt bei entsprechender Befundkonstellation einen hohen diagnostischen Stellenwert [99, 102, 103, 108–110], ist jedoch von limitierter Sensitivität (ca. 20–50%) [99, 103, 108–110, 113]. Die bioptische Diagnose eines Morbus Crohn erfordert daher nicht zwingend einen positiven Granulomnachweis. Kryptenassoziierte Granulome und Riesenzellen werden u. a. auch bei der Colitis ulcerosa gefunden und besitzen eine geringere Spezifität [112]. Bei Vorliegen von Granulomen sind infektiöse Darmerkrankungen differenzialdiagnostisch zu berücksichtigen (Mykobakteriose, Yersiniose, Chlamydieninfektion, Salmonellose u. a.).

Die bioptische Diagnose eines Morbus Crohn in Abgrenzung zur Colitis ulcerosa und anderen entzündlichen Darmerkrankungen stützt sich im Wesentlichen auf einen topografisch variabel ausgeprägten, diskontinuierlichen Nachweis der genannten histopathologischen Veränderungen im Darm. Daher sollten zumindest im Rahmen der Erstdiagnostik Stufenbiopsien aus dem Ileum und aus allen Kolonabschnitten unter Einbeziehung des Rektums gewonnen werden, wobei auch endoskopisch nicht entzündete bzw. weniger betroffene Areale einzuschließen sind (getrennte Einsendung von Biopsien unterschiedlicher Lokalisation mit entsprechenden Angaben). Die diagnostische Aussagekraft kann so im Vergleich zu singulären bzw. nicht systematischen Biopsien deutlich gesteigert werden [37, 99, 100, 114].

Bei Patienten mit fulminanter Kolitis sollte die Biopsieentnahme den individuellen Gegebenheiten angepasst werden. Eine Immersionsfixierung der Gewebeprobe in neutral gepuffertem Formalin oder einer gleichwertigen Fixierungslösung unmittelbar nach Probenentnahme ist erforderlich. Die Detektion fokaler Befunde kann durch eine Aufarbeitung der bioptischen Proben in Stufen- oder Serienschnitten verbessert werden [115, 116].

Unter den genannten Voraussetzungen kann die histopathologische Diagnose eines Morbus Crohn an Mukosabiopsien mit einer Sensitivität und Spezifität von etwa 60–70% [99–101, 106, 111], in einigen Studien von bis über 90% gestellt werden [108–110], zumindest bei aktiver Erkrankung. Einige Autoren propagieren die Beurteilung der oben genannten Kriterien anhand von standardisierten Score-Schemata mit numerischen Koeffizienten [108–110]. Zur Etablierung der Diagnose ist der Nachweis mehrerer der genannten histopathologischen Kriterien (zumindest 2–3), bei Anwesenheit epitheloidzelliger Granulome zumindest ein weiteres Kriterium (diskontinuierliche chronische Entzündung, Architekturstörung der Schleimhaut) zu fordern. Topografische Aspekte (Ileumbeteiligung, Fehlen einer distalen Entzündungsakzentuierung im Kolon) und der fehlende Nachweis einer kontinuierlich ausgebildeten, transmukosalen Entzündung mit diffuser Störung der Schleimhautarchitektur können zur Abgrenzung gegen eine Colitis ulcerosa herangezogen werden.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass das morphologische Erscheinungsbild chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen biologischen Variationen unterliegt und zudem durch die Therapie modifiziert werden kann [117, 118]. So kann es im Verlauf einer Colitis ulcerosa durchaus zur diskontinuierlichen Ausprägung des Entzündungsbilds, auch mit Ausparung des Rektums, kommen [119]. Insbesondere bei pädiatrischen CED-Patienten (< 10 Jahre) ist auch ohne vorangegangene Therapie mit abweichenden Mustern zu rechnen [120–122]. Informationen zur Anamnese, Erkrankungsdauer, Art und Dauer der Therapie und zum Patientenalter sind daher für eine effiziente histopathologische Befundung erforderlich.

Dies gilt insbesondere auch im Hinblick auf die differenzialdiagnostische Abgrenzung idiopathischer chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen von anderweitigen, ätiologisch oder phänotypisch definierten Entzündungsformen wie infektiösen Enterocolitiden, Ischämieaktionen, medikamentös bedingten (z. B. NSAR, Zytostatika) oder therapieassoziierten Entzündungen (z. B. diversionsassoziierte Entzündung), divertikelkrankheitsassoziierte Kolitis, obstruktive/distensionsbedingte Entzündungen, Mukosaprolaps-Syndrom, lymphozytäre/kollagene Kolitis, allergische Reaktionen, eosinophile Enterocolitis u. a. [123–125].

Die Diagnose eines Morbus Crohn kann in problematischen Fällen durch ösophago-gastro-duodenale Biopsien erhärtet werden [126, 127]. Insbesondere der Nachweis einer granulomatösen Entzündung hat bei entsprechender Konstellation eine hohe diagnostische Spezifität (>90%). Der Befund einer diskontinuierlichen, sog. fokal-aktiven Gastritis spricht bei erwachsenen Patienten ebenfalls für einen Morbus Crohn [128, 129], ist jedoch bei Kindern mit Vorsicht zu interpretieren (eine fokale Gastritis wurde in einer Fallserie bei >20% der pädiatrischen Patienten mit Colitis ulcerosa gefunden [130]).

Die histopathologische Einordnung der Entzündungsaktivität bei entzündlichen Darmerkrankungen orientiert sich am Ausmaß der Gewebeeinfiltration durch segmentkernige neutrophile Granulozyten und der hiermit assoziierten Schädigung des Darmepithels mit neutrophiler Epithelinvasion, Ausbildung von Kryptitisherden und Kryptenabszessen bis hin zu erosiven und ulzerösen Läsionen [103, 106, 107, 109]. Im Gegensatz zur Situation bei der Colitis ulcerosa ist eine Beurteilung der histologischen Entzündungsaktivität anhand von Score-Systemen beim Morbus Crohn wegen des nicht selten topografisch umschriebenen, diskontinuierlichen Charakters der Veränderungen nicht generell etabliert. Histologischer Befund und klinische Krankheitsaktivität korrelieren beim individuellen Patienten nur bedingt miteinander [131]. Aus Therapiestudien gibt es allerdings Hinweise auf die Assoziation zwischen klinischer Besserung und Rückgang aktiver histologischer Veränderungen [132]. Ein aktives morphologisches Bild ist mit dem Auftreten rezidivierender Erkrankungsschübe assoziiert [133]. Eine Beurteilung der Entzündungsaktivität ist daher insbesondere im Hinblick auf die Verlaufsbeurteilung von Interesse.

Pathomorphologische Diagnostik an Operationspräparaten

Statement 2.5

Die Aufarbeitung von Operationspräparaten bei Morbus Crohn erfordert eine systematische makromorphologische Begutachtung. Nach äußerer Besichtigung wird das Darmpräparat in der Längsachse eröffnet (antimesenterial). Es sollten Proben aus verschiedenen Darmabschnitten (Kolonsegmente, terminales Ileum/ Dünndarm, Appendix) unter Einbeziehung von Lymphknoten für die histopathologische Untersuchung asserviert werden (C).

Kommentar

Einige der charakteristischen Veränderungen bei Morbus Crohn betreffen insbesondere die submukösen und tieferen Schichten der Darmwand und erschließen sich daher erst am Operationspräparat der pathomorphologischen Beurteilung.

Charakteristische Befunde, die zur Diagnose eines Morbus Crohn am Operationspräparat herangezogen werden, sind [134–137]:

- ▶ Makroskopie
- ▶ segmentale, diskontinuierliche Entzündung mit Strikturen, Stenosen, Darmwandverbreiterung
- ▶ sklerolipomatöser Überwuchs („Fat wrapping“), Serositis, Darmwandadhäsionen
- ▶ aphthoide Läsionen, lineare und fissurale Ulzerationen, Pflastersteinrelief
- ▶ Fisteln
- ▶ Ileum-/Dünndarmbeteiligung, keine regelhafte Rektumbeteiligung
- ▶ perianale Läsionen

Mikroskopie

- ▶ transmurale chronische Entzündung (unter Einbeziehung der Muskularis propria und Subserosa/Adventitia) mit lymphoiden Aggregaten
- ▶ Verbreiterung der Submukosa mit Ödem, Lymphangiektasien, submuköser Fibrose
- ▶ neuromatöse Hyperplasie, ggf. Ganglionitis
- ▶ transmurale Fissuren und Fisteln
- ▶ intramurale epitheloidzellige Granulome, granulomatöse Lymphadenitis

Es gibt bislang keinen Richtwert bezüglich der optimalen Anzahl von Proben, die aus einem Darmresektat entnommen werden sollten. Die Entnahme multipler Proben erhöht allerdings die diagnostische Aussagekraft. In Analogie zum Vorgehen bei Biopsieentnahmen sollten sowohl makroskopisch entzündete als auch makroskopisch nicht bzw. weniger betroffene Areale untersucht werden.

Histopathologische Diagnostik von intraepithelialen Neoplasien (IEN)

Statement 2.6

Die Diagnose und Graduierung intraepithelialer Neoplasien (früher: Dysplasien) bei Morbus Crohn mit Kolonbeteiligung erfolgt nach den gleichen histopathologischen Kriterien (WHO) wie bei der Colitis ulcerosa (B).

Statement 2.7

Wie bei der Colitis ulcerosa ist auch beim Morbus Crohn die Unterscheidung sporadischer Adenome von sogenannten DALM-Läsionen (dysplasiaassoziierte Läsion oder Masse) notwendig, da sich das klinische Management sporadischer Adenome von dem kolitisassoziierten intraepithelialen Neoplasien unterscheidet. Das Patientenalter, die Lokalisation und Morphologie der Läsion sowie Biopsien aus der umgebenden flachen Mukosa können bei der Entscheidungsfindung hilfreich sein (B).

Statement 2.8

Bei Diagnose einer intraepithelialen Neoplasie muss eine unabhängige Zweitmeinung/Referenzbegutachtung eingeholt werden (D).

Kommentar

In Abhängigkeit von der Dauer und Ausdehnung der Erkrankung wird Patienten mit Morbus Crohn ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung kolorektaler Adenokarzinome (relatives Risiko ca. 2,5- bis 3-fach) und von Dünndarmkarzinomen (bis >30-fach) zugeschrieben [83, 84, 138–141]. Intraepitheliale Neoplasien (IEN, früher: Dysplasien) sind eindeutig neoplastische Läsionen des Darmepithels, die in der Umgebung, aber auch abseits von bereits manifesten Karzinomen bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen gefunden werden und als Indikatorläsion eines gesteigerten individuellen Karzinomrisikos gelten [142]. Sie sind charakterisiert durch adenomähnliche strukturelle Veränderungen des Darmepithels (tubuläre und/oder villöse drüsige Formationen, Sprossphänomene, mehrreihige Epithelstrukturen) verbunden mit nukleären Atypien (Hyperchromasie, Anisonukleose, Polaritätsverlust, Mitosefiguren). Im

Rahmen der IEN-Karzinom-Sequenz stellen IEN potenzielle Vorläuferläsionen invasiver Karzinome dar. Das Auftreten von IEN wird analog zur Situation bei der Colitis ulcerosa auch bei Patienten mit Morbus Crohn beobachtet, das morphologische Erscheinungsbild ist bei beiden Erkrankungen gleich [143, 144]. Die histopathologische Diagnose einer IEN erfolgt nach den Kriterien der WHO auf der Basis der Vorschläge der Wien-Klassifikation [145, 146]. Zur bioptischen Abklärung einer IEN wird die Entnahme einer möglichst großen Zahl von systematischen Stufenbiopsien empfohlen [139, 142, 147]. Verfahren der hochauflösenden Endoskopie mit Chromoendoskopie können die Detektionsrate erhöhen [148, 149].

Abhängig vom Ausmaß der neoplastischen Veränderungen des Darmepithels sollte eine histopathologische Unterteilung in IEN von niedrigem und hohem Neoplasiegrad („low grade“ IEN, „high grade“ IEN) vorgenommen werden. Niedriggradige IEN müssen differenzialdiagnostisch von entzündungsassoziierten oder anderweitig reaktiv bedingten Veränderungen des Darmepithels abgegrenzt werden, was im Einzelfall problematisch sein kann. Weiterhin ist eine Kategorisierung in flache IEN versus tumorös erhabene (endoskopisch sichtbare) IEN von Bedeutung. IEN in Form makroskopisch identifizierbarer, unregelmäßig begrenzter nodulärer oder polypoider Strukturen, samtartiger oder verruköser flächenhaft-beetartiger Areale und/oder plaqueartig indurierter Läsionen werden unter dem Oberbegriff DALM (dyplassieassoziierte Läsion oder Masse) zusammengefasst [150] und gehen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einer Progression zum Karzinom bzw. eines bereits koexistenten Karzinoms einher. Der Nachweis flacher hochgradiger IEN ist ähnlich kritisch zu bewerten [151].

Bei Vorliegen einer IEN in Form einer scharf begrenzten polypoiden Läsion mit glatter Oberfläche (flach aufsitzend oder gestielt) ist differenzialdiagnostisch ein mögliches sporadisches Adenom bzw. eine sogenannte adenomartige IEN (ALM; „adenoma-like mass“) abzugrenzen. Es hat sich gezeigt, dass unter bestimmten Voraussetzungen (singuläre Befunde, Fehlen koexistenter flacher IEN, Verlaufsbeobachtung) eine lokale Abtragung solcher Läsionen eine gangbare Therapie darstellt [152–155]. Kriterien, die bei der Abgrenzung zwischen CED-assoziierten IEN/DALM und einem möglichen sporadischen Adenom genutzt werden können, betreffen das Patientenalter (</> 60 Jahre), die Lokalisation und den makroskopischen Aspekt der Läsion (s. o) sowie histopathologische Charakteristika. Der Nachweis eines abrupten Übergangs zwischen neoplastischen Drüsen und der umgebenden Mukosa, eine gleichmäßige Konfiguration der neoplastischen Drüsen mit apikaler/luminaler Lokalisation der Proliferationszone und spärlichem Stroma sowie ein fehlender Wechsel zwischen normalen und intraepithelial neoplastischen Epithelien an der Polypenoberfläche sprechen für eine Einordnung als Adenom bzw. adenomartige Läsion [154–156].

Bezüglich der Einschätzung des Potenzials niedriggradiger flacher IEN zur neoplastischen Progression und der Implikationen für das Management von Patienten existieren derzeit kontroverse Resultate [157–160]. Da auch der Befund einer flachen niedriggradigen IEN gegebenenfalls Konsequenzen für das weitere Vorgehen hat, besteht Konsensus, dass die Diagnose einer IEN durch eine unabhängige Zweitmeinung/Referenzbegutachtung überprüft werden soll. In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass bei der histopathologischen Klassifikation von IEN eine relativ hohe Variabilität zwischen unabhängigen Untersuchern besteht, speziell bei der Beurteilung von Läsionen mit einem niedrigen Grad der intraepithelialen Neoplasie [159, 161].

Teil III Therapie



3. Akuter Schub

Einführung

Weder medikamentöse noch chirurgische Maßnahmen stellen eine kausale Therapie des Morbus Crohn (M. Crohn) dar. Da die Erkrankung nicht geheilt werden kann, haben medikamentöse Therapie und die Ernährungstherapie das Ziel, durch Verringerung der Entzündungsaktivität die klinische Symptomatik möglichst langfristig zu verbessern, die Lebensqualität des Patienten zu steigern und einen Verlust der Darmfunktion zu verhindern. Bei der in Abstimmung mit dem Patienten zu treffenden Auswahl medikamentöser Therapieansätze sind die Krankheitsaktivität, das Befallsmuster, das Vorhandensein extraintestinaler Manifestationen, potenzielle Nebenwirkungen der Medikamente und das Ansprechen auf Vorbehandlungen zu bedenken. Außerdem sind der Ernährungszustand sowie Mangelzustände zu berücksichtigen [162, 163]. Schwierig ist die objektive Erfassung und die Prognose der Krankheitsaktivität; zahlreiche epidemiologische Studien weisen auf Subpopulationen mit niedriger Krankheitsaktivität und seltenen Schüben (Patienten mit guter Prognose) im Gegensatz zu Patienten mit therapierefraktären Verläufen oder chronischer Krankheitsaktivität hin (Patienten mit ungünstiger Prognose).

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

Morbus Crohn mit Ileozökalfbefall

Leichte Entzündungsaktivität

Statement 3.1

Budesonid ist in dieser Situation die Therapie der Wahl (A). Die therapeutische Wirksamkeit von Mesalazin ist begrenzt (A). Antibiotika können nicht empfohlen werden (B). Bei leichten Beschwerden kann eine symptomatische Therapie genügen (D).

Kommentar

Die Therapie mit 9 mg Budesonid pro Tag (als Einmalgabe oder verteilt über drei Einzeldosen) ist effektiv und der Behandlung mit 5-ASA überlegen [164]. Mit dieser Therapie wird in 51–60% der Patienten innerhalb von 8–10 Wochen eine Remission erreicht. Diese Behandlung ist nebenwirkungsarm und Steroidnebenwirkungen treten signifikant seltener auf als bei systemischer Glukokortikoidbehandlung [165–170]. Es besteht eine Dosis-Wirkungs-Abhängigkeit.

Eine generelle Indikation für Mesalazin-Präparate besteht nicht; eine Metaanalyse zeigte für 5-ASA (4 g/Tag) im Vergleich zu Placebo auch bei Patienten mit einem ileozökalem Befallsmuster zwar einen statistisch signifikanten Effekt, dessen klinische Bedeutung ist aufgrund seiner geringen Ausprägung jedoch unklar

[171]. Die Wirksamkeit von Mesalazin zur Induktion einer Remission ist auch bei Kindern mit aktivem Morbus Crohn nicht belegt.

Bei Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität, insbesondere ohne extraintestinale Manifestationen, kann eine Ernährungstherapie erfolgen [163] oder auch eine symptomatische Therapie, z.B. mit Analgetika (Paracetamol, Metamizol), Spasmolytika und niedrig dosierten Antidiarrhoika, ausreichen. Hierfür sprechen auch die relativ hohe Remissionsraten (bis zu 40%), die bei der Placebothherapie in kontrollierten Studien beobachtet werden [172].

Antibiotika haben zur Behandlung der Grunderkrankung keinen gesicherten Stellenwert, auch wenn einzelne kleinere Studien therapeutische Effekte (z.B. für Rifaximin [173]) andeuten [173–180]. Größere kontrollierte Studien, in denen Antibiotika mit den etablierten Standardtherapien verglichen wurden, fehlen. Auch die gegen Mykobakterien gerichtete antibiotische Kombinationstherapie zeigte sich in einer großen Langzeitstudie im Vergleich zu Placebo als nicht wirksam [181].

Mäßige Entzündungsaktivität

Statement 3.2

Patienten mit Ileozökalbefall und mäßiger Entzündungsaktivität sollten vorzugsweise mit Budesonid oder systemisch wirkenden Glukokortikoiden behandelt werden (A). Die enterale Ernährungstherapie ist ebenfalls effektiv und kann bei ausgewählten Patienten angewandt werden (A).

Statement 3.3

Antibiotika sollten bei Verdacht auf infektiöse Komplikationen im Rahmen der Grunderkrankung zusätzlich verabreicht werden (D).

Kommentar

Beim mäßiggradig aktiven Morbus Crohn ist die Wirkung von Budesonid im Vergleich zu einer systemisch wirkenden Steroidtherapie (1 mg/kg KG/Tag) geringer, es treten aber auch deutlich weniger Nebenwirkungen auf [164]. Durch eine Prednison/Prednisolon-Behandlung mit 1 mg/kg KG/Tag kann bei bis zu 92 % der Patienten innerhalb von 6 Wochen eine Remission erreicht werden [182, 183].

Die Ernährungstherapie mit sondenapplizierten Diäten ist bei Erwachsenen insgesamt den anti-inflammatorischen Behandlungsstrategien, z.B. mit Prednison unterlegen. Insbesondere der Aufwand bei der länger dauernden Applikation und die fehlende Bereitschaft bzw. Akzeptanz durch die Patienten limitieren den Einsatz. Bei Patienten mit guter Therapietreue, insbesondere bei Patienten mit deutlich erniedrigtem Körpergewicht, sind sie ähnlich wie Steroide wirksam und können somit angewandt werden [163, 184, 185]. Bezüglich detaillierter Empfehlungen zur enteralen und parenteralen Ernährung wird über diese Leitlinienempfehlungen hinaus auf die aktuellen Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für parenterale und enterale Ernährung und der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin verwiesen [163, 186]. Im Falle einer Mangelernährung ist eine enterale Sondenernährung und/oder Trinknahrung mit hochmolekularen Lösungen indiziert. Spezifische Defizite (Spurenelemente, Vitamine und Eisen) sollten korrigiert werden, wobei die Gabe von Eisen bei Krankheitsaktivität nur parenteral erfolgen sollte [163, 187].

Manchmal ist es schwierig, zwischen der Krankheitsaktivität und septischen Komplikationen zu unterscheiden; in diesen Situationen (Fieber, lokale Abwehrspannung) können Antibiotika zusätzlich eingesetzt werden. Sie haben jedoch z.B. in einer Kombinationstherapie mit Budesonid keinen zusätzlichen remissionsinduzierenden Effekt [188]. Beim Nachweis von Abszessen durch bildgebende Verfahren sind neben Antibiotika drainierende Therapieverfahren indiziert bzw. primäre chirurgische Behandlungsoptionen zu prüfen.

Hohe Entzündungsaktivität

Statement 3.4

Morbus Crohn Patienten mit Ileozökalbefall und hoher Entzündungsaktivität sollten initial mit systemisch wirkenden Glukokortikoiden behandelt werden (A).

Statement 3.5

Bei inkomplettem Ansprechen sollten zusätzlich zu systemisch wirkenden Glukokortikoiden Azathioprin bzw. 6-MP als Immunsuppressiva (oder, falls Unverträglichkeiten bestehen bzw. Nebenwirkungen auftreten, Methotrexat) eingesetzt werden (A). Die Behandlung mit Antikörpern gegen TNF- α sollte bei Nichtansprechen auf Glukokortikoide und Immunsuppressiva bzw. bei Nebenwirkungen dieser Therapieformen – nach Ausschluss chirurgischer Therapieoptionen – durchgeführt werden (A). Im Einzelfall können bei Persistenz der hohen Krankheitsaktivität trotz adäquater Steroiddosis oder Kontraindikation für Glukokortikoide anti-TNF- α -Antikörper vor Immunsuppressiva eingesetzt werden (A).

Kommentar

Da in dieser Situation ein möglichst rasches Ansprechen erreicht werden soll, sind systemisch wirkende Steroide (1 mg/kg KG/Tag) Medikament der ersten Wahl [183], bei Kindern und Jugendlichen ist die ausschließliche Ernährungstherapie die Therapie der 1. Wahl (siehe 3.22). Zur Therapie des steroidrefraktären Verlaufs s.u.

Colitis Crohn

Statement 3.6

Patienten mit Crohn-Kolitis mit leichter bis mäßiger Aktivität sollten entweder mit Sulfasalazin oder systemisch wirksamen Glukokortikoiden behandelt werden (A).

Statement 3.7

Bei distalem Befall sollten begleitend Suppositorien, Klysmen oder Schäume (5-ASA, Steroide) eingesetzt werden (D).

Statement 3.8

Für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität gelten dieselben Therapieprinzipien wie für Patienten mit Ileozökalbefall (A).

Statement 3.9

Bei Patienten mit Frührezidiv sollte Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin zusätzlich (oder, falls Unverträglichkeiten bestehen bzw. Nebenwirkungen auftreten, Methotrexat) eingesetzt werden (B).

Kommentar

Bei Patienten mit Crohn-Kolitis ist die Therapie mit Salazosulfapyridin (3–6 g/Tag) wirksam [189, 190]; wichtig ist die relativ hohe Nebenwirkungsrate, die zum Abbruch der Therapie bei über 30% der Patienten führt. Extraintestinale Manifestationen, insbesondere Arthritiden, stellen zusätzliche Indikationen für diese Therapie dar [191]. Für die Akutbehandlung mit 5-ASA-Präparaten (unabhängig der verschiedenen galenischen Formen) besteht kein Wirkungsnachweis.

Systemisch wirkende Steroide sind in der Akuttherapie effektiv [183, 189, 190]. Für Budesonid (9 mg/Tag) besteht bei Patienten mit isoliertem Kolonbefall nur eine stark eingeschränkte Wirkung – vermutlich aus galenischen Gründen. Bei Patienten, die im Rahmen eines Ileozökalbefalls entzündliche Veränderungen nur im proximalen Kolon haben, kann Budesonid bei niedriger Krankheitsaktivität versucht werden [192].

Ein distaler Befall, insbesondere ein perianaler Befall, ist ein prognostisch ungünstiger Parameter [193]; die therapeutischen Möglichkeiten sind limitiert. So gibt es Patienten mit Morbus Crohn, bei denen einzig der perianale Befall mit seinen Symptomen und Komplikationen (siehe dazu auch Fisteltherapie) das Krankheitsbild bestimmt. Aufgrund fehlender Studien besteht für den Einsatz topischer 5-ASA- oder Steroid-Präparate (Suppositorien, Klysmen oder Schäume) kein sicherer Wirksamkeitsnachweis. Für den Einsatz dieser Präparate bestand jedoch bei den Experten ein sehr hoher Konsens.

Ausgedehnter Dünndarmbefall**Statement 3.10**

Ein Morbus Crohn mit ausgedehntem Dünndarmbefall sollte mit systemisch wirkenden Glukokortikoiden behandelt werden (B).

Statement 3.11

Bei mäßiger bis schwerer Krankheitsaktivität sollte diese Therapie frühzeitig durch eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin bzw. 6-MP (oder, falls Unverträglichkeiten bestehen, Methotrexat) ergänzt werden (C). Die Behandlung mit Antikörpern gegen TNF- α sollte bei Nichtansprechen auf Glukokortikoide und Immunsuppressiva nach Ausschluss chirurgischer Therapieoptionen durchgeführt werden. Im Einzelfall können bei Persistenz der hohen Krankheitsaktivität trotz adäquater Steroiddosis oder Kontraindikationen für Glukokortikoide anti-TNF- α -Antikörper vor Immunsuppressiva eingesetzt werden (B).

Statement 3.12

Da bei Patienten mit Dünndarmbefall eine Mangelernährung droht, sollte eine enterale Ernährungstherapie frühzeitig in Betracht gezogen werden (C).

Kommentar

Die Langzeitfolgen eines ausgedehnten Dünndarmbefalls mit den Auswirkungen der Malabsorption, aber auch die Gefahren des Kurzdarmsyndroms nach (wiederholten) chirurgischen Eingriffen begründen bei betroffenen Patienten eine frühzeitig einsetzende, intensiviertere medikamentöse Therapie. Diese Patienten können auf systemisch wirkende Steroide ansprechen. Budesonid ist nicht geeignet. Bei unzureichendem Ansprechen ist der zusätzliche Einsatz von Azathioprin/6-Mercaptopurin bzw. bei Unverträglichkeiten Methotrexat effektiv. Grundsätzlich stellt ein Dünndarmbefall keine Kontraindikation für chirurgische Therapieverfahren dar. Die Behandlung sollte in Zentren durchgeführt werden, die über eine entsprechende Expertise verfügen, um ausgiebige Resektionen und damit ein Kurzdarmsyndrom zu vermeiden [194, 195]. Bei einer entzündlichen und/oder langstreckigen Stenose sollte eine antientzündliche Therapie bevorzugt werden.

Größere Studien, insbesondere randomisierte Studien, die ausschließlich bei Patienten mit ausgedehntem Dünndarmbefall unterschiedliche Medikamente miteinander verglichen hätten, liegen nicht vor [196]. Die Empfehlungen wurden daher abgeleitet aus Studien, in denen zumeist Patienten mit Ileozökalbefall oder Kolitis eingeschlossen waren. Wahrscheinlich sind die Ergebnisse dieser Studien übertragbar.

Bei der Diskussion der verschiedenen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten wurde in der Paneldiskussion aufgrund der ungünstigen Prognose, der negativen Folgen der Malnutrition und der Gefahr des Kurzdarmsyndroms bei diesen Patienten die Meinung vertreten, auch anti-TNF- α -Antikörper frühzeitig in die Therapie bei diesen Patienten mit aufzunehmen. So konnte in verschiedenen Post-hoc-Analysen gezeigt werden, dass das Ansprechen von Patienten mit Morbus Crohn mit kurzer Krankheitsdauer auf eine anti-TNF- α -Antikörper-Behandlung günstiger ist als bei Patienten mit längerer Krankheitsdauer [197, 198]. Ob dieses jedoch auch auf Patienten mit ausgedehntem Dünndarmbefall zu trifft, ist unklar.

Bei Kindern und Jugendlichen mit isoliertem Dünndarmbefall ist die ausschließliche Ernährungstherapie die Therapie der 1. Wahl (siehe 3.22).

Befall des Ösophagus und Magens**Statement 3.13**

Bei Befall des Ösophagus sollten bei relevanter Krankheitsaktivität primär systemisch wirkende Glukokortikoide eingesetzt werden (B).

Statement 3.14

Auch bei symptomatischem gastro-duodenalem Befall sollten primär systemisch wirkende Glukokortikoide in Kombination mit PPI eingesetzt werden. (C)

Statement 3.15

Der frühzeitige Einsatz von Azathioprin/6-Mercaptopurin (oder, falls Unverträglichkeiten bestehen bzw. Nebenwirkungen auftreten, Methotrexat) ist zu erwägen (D).

Statement 3.16

Eine immunsuppressive Behandlung ist insbesondere bei stenosierenden Komplikationen im oberen GI-Trakt indiziert (D). Die Indikation für eine Dilatationsbehandlung bzw. chirurgische Therapie ist bei Stenosesymptomatik zu überprüfen (D).

Statement 3.17

Die Therapie mit Antikörpern gegen TNF- α ist eine Option bei therapierefraktärem Verlauf (B).

Kommentar

Kontrollierte Studien zur Therapie bei Patienten mit Morbus Crohn des oberen Gastrointestinaltrakts (Ösophagus, Magen, Duodenum) fehlen, die Behandlungsempfehlungen basieren auf kleineren Fallserien und Expertenempfehlungen [199, 200]. In der Regel ist frühzeitig eine Behandlung mit systemisch wirkenden Steroiden in Kombination mit Protonenpumpeninhibitoren notwendig [201].

Steroidrefraktärer Verlauf**Statement 3.18**

Der steroidrefraktäre Morbus Crohn sollte mit Azathioprin/6-MP (oder, falls Unverträglichkeiten bestehen, Methotrexat) behandelt werden (A).

Statement 3.19

Wenn keine infektiösen Komplikationen vorhanden sind, wenn kein Ansprechen auf diese immunsuppressive Therapie erfolgt, wenn Kontraindikationen für diese bestehen oder wenn ein schnelles Ansprechen notwendig ist, ist eine zusätzliche Therapie mit Antikörpern gegen TNF- α indiziert. Chirurgische Therapieoptionen sollten vorher erwogen und in die Diskussion miteinbezogen werden. (A).

Kommentar

Azathioprin (2,0–2,5 mg/kg KG/Tag) bzw. 6-Mercaptopurin (1,0–1,5 mg/kg KG/Tag) haben einen steroideinsparenden Effekt und wirken remissionsinduzierend und -erhaltend bei einem insgesamt günstigen Nebenwirkungsprofil [202, 203]. Eine langsame Dosissteigerung bis zum Erreichen der therapeutischen Dosierung (s.o.) kann mitunter gastrointestinale Nebenwirkungen verhindern, die sofortige Gabe der vollen therapeutischen Dosis führt möglicherweise jedoch zu einem dementsprechend schnelleren Wirkungseintritt. Klare Evidenzen, die das eine oder andere Vorgehen begründen, gibt es nicht; in einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass ein Beginn der Therapie mit der vollen therapeutischen Dosis mit einer höheren Abbruchrate wegen Nebenwirkungen assoziiert ist [204].

MTX ist eine geeignete Alternative (25 mg i.m./Woche) [205, 206]. Auch in Fallserien an pädiatrischen Patienten mit aktivem Morbus Crohn, die auf Azathioprin nicht ansprachen, erreichten 65–80% der Patienten durch MTX (15 mg/m² KOF i.m.) eine Remission [207–210].

In den großen kontrollierten Studien, die die Wirkung von anti-TNF- α -Antikörpern bei Patienten mit therapierefraktärem

Verlauf überprüfen, ist nur ein Teil der Patienten mit Glukokortikoiden vorbehandelt. Die Ergebnisse dieser Studien können also nur eingeschränkt auf Patienten übertragen werden, die auf eine hoch dosierte Steroidmedikation (1 mg/kg KG) nicht ansprechen [211, 212].

Man kann davon ausgehen, dass bei Patienten, bei denen durch die Behandlung mit systemisch wirkenden Steroiden innerhalb eines adäquaten Zeitraums (der auch durch die Krankheitsaktivität bestimmt wird) keine Remission erreicht werden kann, die Behandlung mit Antikörpern gegen den Tumor-Nekrose-Faktor- α (Infliximab, Adalimumab) zu einem Therapieerfolg in bis zu 70% der Patienten führt [211–215], der sich bei 40% der Patienten, die initial auf die Therapie ansprechen, auch langfristig stabilisieren lässt [216–219]. Dieses Subkollektiv entspricht 20–25% der Ausgangspopulation. Die verschiedenen Antikörper sind trotz unterschiedlicher molekularer Wirkungsmechanismen in ihrem therapeutischen Effekt anscheinend gleichwertig, auch wenn direkte Vergleichsstudien fehlen [220]. Daneben ermöglichen anti-TNF- α -Antikörper die Dosisreduktion einer Glukokortikoidtherapie. Nach anti-TNF- α -Therapie findet sich in unkontrollierten Studien eine höhere Knochendichte [221–223].

Die frühzeitige Behandlung mit anti-TNF- α -Antikörpern führt bei einem Großteil der Patienten zu einer Abheilung von endoskopisch nachweisbaren Läsionen („Mucosal Healing“) [224]. Ob das „Mucosal Healing“ kausal mit einer besseren Prognose für die Patienten verbunden ist oder nur einen günstigeren Verlauf der Patienten anzeigt, ist zurzeit noch unklar. Belegt ist, dass Patienten, bei denen Ulzerationen unter einer Therapie abheilen, bei Fortführen der Therapie eine bessere Prognose haben und z.B. seltener operiert werden müssen [225].

Der Wirkungseintritt nach Beginn einer Therapie mit Azathioprin bzw. Methotrexat ist im Einzelfall erst nach 6 bzw. 2 Monaten zu beobachten [226, 227]. Der Wirkungseintritt der anti-TNF- α -Antikörper-Therapie ist unabhängig von der Begleitmedikation (Glukokortikoide, Immunsuppressiva) oft schon nach wenigen Tagen zu beobachten; eine Remission tritt innerhalb der ersten 2–6 Wochen ein. Bei hoher Krankheitsaktivität ist somit der Zeitraum bis zum Wirkungseintritt einer Immunsuppression mit Azathioprin/Methotrexat nicht akzeptabel. Hier ist in Abwägung mit chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten die Indikation zur Gabe von anti-TNF- α -Antikörpern zu prüfen. Dabei ist die genaue Kenntnis der Anamnese, des Befallsmusters und möglicher Komplikationen von Bedeutung. So könnte bei Patienten mit kurzstreckigem Ileozökalbefall und penetrierenden Komplikationen (z.B. blind endenden Fisteln oder Abszessen) eine chirurgische Behandlung indiziert sein. Ein Kolonbefall oder Befall des oberen Gastrointestinaltrakts verbunden mit Fisteln oder bestimmte, ausgeprägte extraintestinale Komplikationen (z.B. schwere Spondylarthropathie) favorisieren den Einsatz von Antikörpern.

Kontraindikationen für eine systemische Steroidtherapie können z.B. eine ausgeprägte Osteoporose oder eine anamnestisch bekannte steroidinduzierte Psychose sein.

Frührezidiv**Statement 3.20**

Patienten mit Frührezidiven sollten immunsuppressiv behandelt werden (C). Eine chirurgische Intervention ist in dieser Situation als Alternative zu prüfen. (C).

Kommentar

Frühe Rezidive nach anti-entzündlicher Therapie bzw. häufige entzündliche Schübe führen mittelfristig zu penetrierenden oder stenosierenden Veränderungen [228]. Man hofft, mit dem frühzeitigen Einsatz von Immunsuppressiva, diese Komplikationen zu vermeiden.

Nach Resektionen treten endoskopische Frührezidive bei fast allen Patienten auf [229, 230]. Das Ausmaß des endoskopischen Frührezidivs ist prognostisch relevant für das klinische Rezidiv [231].

Rezidiv nach steroidabhängigem Verlauf**Statement 3.21**

Kommt es in dieser Situation zu einem akuten Schub, scheint eine erneute Stoßtherapie mit systemisch wirkenden Glukokortikoiden weniger effektiv als eine Induktionstherapie mit anti-TNF- α -Antikörpern (D). Vor dem Hintergrund der potenziellen Nebenwirkungen ist eine sorgfältige Abwägung beider Therapieoptionen sowie chirurgischer Therapieoptionen notwendig (D).

Kommentar

Rezidive bei Patienten mit steroidabhängigem Verlauf sind ein therapeutisch schwierig zu lösendes Problem. Grundsätzlich stellt der steroidabhängige Verlauf eine Indikation für eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin bzw. Methotrexat dar (siehe auch unten, Statement 4.6 Remissionserhalt mit Azathioprin/6-Mercaptopurin). Kommt es bei Patienten mit steroidabhängigem Verlauf und Behandlung mit Azathioprin/6-Mercaptopurin zum Rezidiv, ist die Therapietreue zu prüfen. Eine alleinige Erhöhung der Steroiddosis im Sinne einer Steroidstoßtherapie bessert zwar in der Regel die akuten Krankheitssymptome, stellt aber auch kurzfristig kein sinnvolles Therapiekonzept dar, da mit Reduktion der Steroiddosis die Krankheitsaktivität wieder zu nimmt. In dieser Situation ist – nach Ausschluss einer chirurgischen Therapieoption – eine Induktionstherapie mit anti-TNF-Antikörpern indiziert. In einer prospektiven placebokontrollierten Studie unter Einbeziehung einer relativ kleinen Patientenzahl konnte nachgewiesen werden, dass aus der Induktionstherapie mit Infliximab eine signifikant gesteigerte Remissionshäufigkeit nach 12 Monaten bei Azathioprin-naiven (52 vs. 32%) und Azathioprin vorbehandelten Patienten (27 vs. 12%) resultiert [232].

Kinder und Jugendliche

Grundsätzlich gelten für Kinder und Jugendliche die gleichen Therapieempfehlungen wie für erwachsene Patienten. Folgen-De Besonderheiten müssen jedoch beachtet werden:

Statement 3.22

Der Einsatz von Glukokortikoiden sollte zugunsten einer Ernährungstherapie und einer frühzeitigen immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin/6-MP (oder, falls Unverträglichkeiten bestehen, Methotrexat) minimiert werden (B). Dabei sind insbesondere die negativen Effekte der Glukokortikoide auf das Wachstum und die Knochendichte zu bedenken.

Statement 3.23

Die Wirksamkeit von Mesalazin zur Induktion einer Remission bei Kindern mit aktivem Morbus Crohn ist nicht belegt (B).

Statement 3.24

Bei Wachstumsverzögerung, umschriebenem Befall oder anhaltender Krankheitsaktivität ist eine elektive Operation zu erwägen, u. a., um einen Wachstumsschub auslösen zu können (D). Dabei sollte die Operationsindikation in Abhängigkeit vom Pubertätsstadium frühzeitig gestellt werden. Pubertätsentwicklungsverzögerungen sind bei heranwachsenden Morbus-Crohn-Patienten häufig und bedürfen keiner speziellen hormonellen Behandlung (D). Vielmehr sind die Patienten darüber aufzuklären, dass die Pubertät verspätet auftritt (D).

Kommentar

Bei Kindern ist eine Wachstumshemmung ein häufiges Problem. Die Ursache einer Wachstumsverzögerung bei Morbus Crohn besteht in erster Linie in der Krankheitsaktivität an sich. Daher sollte diese konsequent behandelt werden. Glukokortikoide (auch niedrig dosiert) haben einen wachstumshemmenden Effekt; daher sollte eine längerfristige Gabe dieser Medikamente unbedingt vermieden werden [233]. Bei chronischem Glukokortikoidbedarf ist der steroidsparende Effekt von Azathioprin bzw. anti-TNF- α -Antikörpern nachgewiesen und eine Beendigung der Glukokortikoidtherapie ist unbedingt anzustreben, ggf. auch durch eine Therapieintensivierung mit Immunsuppressiva/anti-TNF- α -Antikörpern. Infliximab führt in einem relativ hohen Prozentsatz der pädiatrischen Patienten zur Remission [234]. Bei absehbarer Indikation und umschriebener Lokalisation kann eine Resektion glukokortikoidsparend und wachstumsinduzierend sein [235].

Ileozökalbefall bei Kindern und Jugendlichen**Statement 3.25**

Bei Ileozökalbefall (prädominanten Dünndarmbefall) ist auch bei hoher Krankheitsaktivität die Ernährungstherapie Behandlung der 1. Wahl (A).

Statement 3.26

Falls Steroide eingesetzt werden sollen, ist Budesonid in der Therapie des leicht bis mäßig aktiven Morbus Crohn mit Ileozökalbefall effektiv und systemisch wirkenden Glukokortikoiden vorzuziehen, da signifikant weniger Nebenwirkungen beobachtet werden (B).

Kommentar

Insbesondere bei pädiatrischen Patienten konnte die Wirksamkeit der Ernährungstherapie nachgewiesen werden. In einer Metaanalyse von 5 randomisierten, kontrollierten Studien, in denen eine Ernährungstherapie gegen Steroide bei 147 Patienten mit akutem Morbus Crohn getestet wurde, fand sich die Ernährungstherapie gegenüber der Glukokortikoidtherapie gleichwertig, unabhängig davon, ob eine Elementar-, Semielementar- oder polymere Diät verwandt wurde [236]. Die Therapietreue lag bei über 90%. In einer weiteren pädiatrischen

Studie konnte gezeigt werden, dass bei rein ilealem Morbus Crohn eine Remission in 93% und bei Ileocolitis in 82,1% erreicht wurde [237].

Für pädiatrische Patienten konnte in 2 kleinen randomisierten Studien (eine davon nicht verblindet) keine Überlegenheit von Prednisolon/Prednison gegenüber Budesonid gezeigt werden. Aus methodischen Gründen (zu kleine Fallzahl) konnte in diesen Studien der Nachweis einer Gleichwertigkeit der beiden Medikamente ebenfalls nicht geführt werden. In der doppelblinden Studie waren nach 4-wöchiger Therapie mit 9 mg Budesonid 55% der Patienten in Remission gegenüber 71% der Patienten, die mit Prednisolon 1 mg/kg Körpergewicht behandelt wurden. Nebenwirkungen wurden in der Budesonidgruppe signifikant seltener beobachtet [168, 238].

4. Remissionserhaltung

Nach dem Erreichen einer klinischen Remission besteht grundsätzlich das Risiko eines erneuten Schubes. Dieses Risiko ist für den einzelnen Patienten nicht abzuschätzen. In klinischen Studien zeigte sich eine Rezidivhäufigkeit im ersten Jahr zwischen 30 und 60% und im zweiten Jahr zwischen 40 und 70% der betroffenen Patienten [189, 190].

Für die Vorhersage eines komplizierten Krankheitsverlaufs wurden verschiedene Prädiktoren vorgeschlagen. So wurde ein Index beschrieben, der Veränderungen der Serumspiegel von α 1-Glykoprotein, α 2-Globulin und der BSG einbezieht [239]. Dieser Index hat sich klinisch jedoch nicht durchgesetzt. Schreiber und Kollegen zeigten, dass höhere TNF- α -Spiegel in endoskopischen Biopsien prädiktiv für ein Rezidiv sind [240]. Hier ergibt sich jedoch die Notwendigkeit für rezidivierende Endoskopien und Biopsieentnahmen. In den letzten Jahren wiesen Targan und Mitarbeiter auf die prädiktive Wertigkeit von Antikörpern gegen Bakterienwandbestandteile (anti-Flagellin, anti-CBir, anti-OmpC) für einen komplizierten Krankheitsverlauf hin [241–244]; diese deuten wohl auf die Entwicklung penetrierender Komplikationen hin; jedoch scheint auch eine höhere Schubfrequenz bei Patienten, die mehrere dieser Antikörper aufweisen, zu bestehen.

Frühe Rezidive scheinen prädiktiv für häufigere Erkrankungsschübe in der Folgezeit und allgemein für einen komplizierten und schweren Krankheitsverlauf zu sein [245]. Als klinisch am wertvollsten können epidemiologische Daten angesehen werden, die darauf hindeuten, dass jüngeres Alter bei Erkrankungsbeginn, eine kurze Zeit seit dem letzten Erkrankungsschub (<6 Monate), eine Kolon- bzw. perianale Beteiligung und die Notwendigkeit einer Glukokortikoidtherapie schon beim ersten Schub mit häufigeren Rezidiven und einer schlechteren Prognose assoziiert sind [193, 246]. Eine remissionserhaltende Therapie könnte daher in dieser Patientengruppe besonders sinnvoll sein. Eine allgemeine Empfehlung lässt sich jedoch aktuell nicht geben.

Ziel der Langzeittherapie

Statement 4.1

Ziel einer Langzeittherapie sollte die Erhaltung der klinischen Remission sein (A).

Kommentar

Die Remission des Morbus Crohn ist durch fehlende klinische Zeichen und Symptome der aktiven Erkrankung definiert. Die

Wertigkeit der endoskopischen Entzündungsfreiheit ist nicht eindeutig definiert (s. auch „steroidrefraktärer Verlauf“).

Indikation zur remissionserhaltenden Therapie bei Morbus Crohn

Statement 4.2

Angesichts des Verhältnisses von Nutzen, Risiken und Kosten gibt es derzeit keine ausreichende Basis, eine remissionserhaltende Therapie generell bei allen Patienten durchzuführen (A). Die Indikation zur remissionserhaltenden Therapie, die Wahl des anzuwendenden Medikaments und die Dauer der Therapie werden unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufs, des spezifischen Risikoprofils und der Patientenpräferenz festgelegt (B).

Statement 4.3

Erleidet ein Patient ein Rezidiv, kann eine Initiierung oder eine Intensivierung der remissionserhaltenden Therapie erwogen werden (D). Eine Operation sollte immer als Option mitbedacht werden (C).

Kommentar

Wie oben erwähnt, gibt es nach dem Erreichen einer Remission in der Folge eines ersten Erkrankungsschubs keine eindeutigen prädiktiven Parameter, die es erlauben, den weiteren Krankheitsverlauf vorherzusehen. Aufgrund der oben geschilderten Datenlage sollten vor allem der bisherige Krankheitsverlauf (initiale Präsentation, Schubhäufigkeit und Schwere der Schübe) sowie die individuellen Bedürfnisse der/des Betroffenen berücksichtigt werden.

Bei einer medikamentös induzierten Remission wurde vielfach diskutiert, wie diese Remission zu erhalten ist. Es ist dabei zu berücksichtigen, mit welcher Substanz die Remission erreicht wurde. Nach einem ersten Schub und leichter bis mäßiger Erkrankungsaktivität ist es gerechtfertigt, keinerlei remissionserhaltende Therapie einzusetzen [247–249].

Die Wirkung von Mesalazin zur Remissionserhaltung nach medikamentös induzierter Therapie konnte durch Metaanalysen nicht bestätigt werden [249]. Allerdings erscheint einigen Experten eine Behandlung mit 5-ASA zur Remissionserhaltung dann gerechtfertigt, wenn bei mildem Morbus Crohn eine Remission durch 5-ASA erreicht werden konnte. Hierfür existieren jedoch keine entsprechenden Belege aus klinischen Studien, sodass auch keine Empfehlung ausgesprochen werden kann. Bei einem Rezidiv sollte grundsätzlich die Prüfung einer Operationsindikation erfolgen. Nutzen und Risiken einer remissionserhaltenden Therapie und einer Operation sollten gegeneinander abgewogen werden und mit dem Betroffenen eine individuelle Entscheidung gesucht werden.

Remission und Tabakrauchen

Statement 4.4

Patienten, die rauchen, müssen zu Abstinenz von Tabakgebrauch angehalten werden (A).

Kommentar

Die Beendigung des Tabakrauchens bei rauchenden Patienten ist vermutlich effektiver für die Remissionserhaltung als jede me-

dikamentöse Therapie. Durch Beendigung des Rauchens kann die langfristige Rezidivrate des Morbus Crohn halbiert werden [250–253]. Daher sollte eine Aufklärung über die Auswirkungen des Rauchens Teil jeder Diskussion über eine remissionserhaltende Therapie sein (siehe auch Abschnitt Psychosomatik).

Remissionserhaltung und Steroide

Statement 4.5

Steroide sind für die remissionserhaltende Therapie ungeeignet (A).

Kommentar

In einer Reihe von Studien konnte keine remissionserhaltende Wirkung für Steroide nachgewiesen werden. Bei mangelnder remissionserhaltender Wirkung und multiplen, schwerwiegenden Nebenwirkungen in der Langzeittherapie dürfen Steroide grundsätzlich nicht zur Remissionserhaltung eingesetzt werden [254, 255].

Remissionserhaltung mit Azathioprin/6-Mercaptopurin

Statement 4.6

Bei Patienten mit komplexem Krankheitsverlauf sollte Azathioprin/6-Mercaptopurin als remissionserhaltende Therapie verabreicht werden (A).

Statement 4.7

Bei Patienten, bei denen eine Azathioprin- oder 6-Mercaptopurin-Behandlung zur Remissionserhaltung durchgeführt wird und die einen Schub erleiden, sollten Dosis und Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme überprüft werden (B).

Kommentar

Bei Patienten, bei denen eine Remission mit Azathioprin oder mit 6-Mercaptopurin erzielt werden konnte, sollten diese Medikamente auch zur Remissionserhaltung weitergegeben werden. Insbesondere bei einem steroidabhängigen Verlauf sollte unbedingt Azathioprin/6-Mercaptopurin oder bei Unverträglichkeit Methotrexat eingesetzt werden. Aus der Definition des steroidabhängigen Verlaufs (s. Teil I) ergibt sich, dass darunter auch Patienten fallen, die schon kurz nach Beendigung der Steroidtherapie einen erneuten Schub erleiden. Auch in Fällen, in denen bei kompliziertem Erkrankungsverlauf oder häufigen Rezidiven (>2/Jahr) mithilfe von Steroiden eine Remission erreicht werden konnte, ist eine remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin indiziert.

Für eine langfristige Therapie sind Azathioprin in einer Tagesdosis von 2,0–2,5 mg/kg KG und 6-Mercaptopurin in einer Tagesdosis 1,0–1,5 mg/kg KG geeignet. Die Wirksamkeit beider Substanzen zur Remissionserhaltung ist gut [247, 256].

Ein stark erniedrigter 6-TGN-Spiegel insbesondere in Verbindung mit einem ebenfalls erniedrigten 6-MMPR-Spiegel kann eine unzureichende Medikamenteneinnahme („non-adherence“) anzeigen. Bei niedrigen 6-TGN-Spiegeln und erhöhten 6-MMPR-Spiegeln kann eine verstärkte Metabolisierung vorliegen [257]. Andererseits hat es sich gezeigt, dass eine Therapie, die sich vor allem an den 6-TGN-Wirkspiegeln orientiert,

nicht effektiver als eine wirkspiegelunabhängige Therapie ist [258].

Dauer der remissionserhaltenden Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin

Statement 4.8

Bei Patienten in Remission unter remissionserhaltender Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin ohne Steroide sollte diese Therapie mindestens 4 Jahre durchgeführt werden (A). Nach 4 Jahren Remission ohne Steroidgabe kann eine Beendigung der Therapie diskutiert werden (A). Bei Patienten, die im Verlauf intermittierend zusätzlich Steroide brauchen, sollte eine Therapie mit Azathioprin/6-MP länger durchgeführt werden (D).

Kommentar

Die Therapie mit einer der beiden Substanzen sollte über einen längeren Zeitraum erfolgen. Vermutlich ist auch noch nach 4 Jahren ein positiver Effekt der Substanzen zu verzeichnen [259, 260]. Wurde eine Therapie mit Azathioprin nach 42 Monaten beendet, fand sich in den folgenden 18 Monaten eine Rezidivhäufigkeit von 21 %, während bei Betroffenen unter fortgesetzter Azathioprintherapie nur eine Rezidivhäufigkeit von 8 % beobachtet wurde [259]. Trotz dieser Daten, die für eine Fortsetzung sprechen, kann im Einzelfall diskutiert werden, die Therapie zu beenden, jedoch nur, wenn über 4 Jahre keine Rezidive aufgetreten sind und der Patient die Gefahr einer erhöhten Rezidivrate akzeptiert.

Remissionserhaltende Therapie bei Azathioprin/6-Mercaptopurin-Versagen

Statement 4.9

Bei Azathioprin-/6-Mercaptopurin-Wirkungslosigkeit können Methotrexat (C) oder anti-TNF- α -Antikörper (A) alternativ oder in Kombination (A) eingesetzt werden. Eine Operation muss insbesondere bei lokalisiertem Befall als Option mitbedacht werden (B).

Kommentar

Eine Therapie mit anti-TNF- α -Antikörpern hat sich bei Versagen einer immunsuppressiven Therapie (AZA/6-MP oder MTX) als wirksam erwiesen [232]. Dabei ist für Infliximab eine Erhaltungstherapie („scheduled treatment“) einer einmaligen Induktionstherapie (Woche 0,2 und 6) bzw. einer an der Krankheitsaktivität orientierten Wiederholungstherapie („episodic treatment“) überlegen [261]. Unter einer Wiederholungstherapie mit Infliximab ohne gleichzeitige Gabe eines Immunsuppressivums treten deutlich mehr Antikörper gegen Infliximab auf, die bei dieser Therapieform mit einem schlechteren Krankheitsverlauf verbunden sind [262–264].

Remission nach anti-TNF- α -Therapie

Statement 4.10

Wenn eine Remission durch anti-TNF- α -Antikörper induziert werden konnte, sind Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat oder anti-TNF- α -Antikörper für die remissionserhaltende Therapie geeignet (A). Eine Operation muss insbesondere bei lokalisiertem Befall als Option mitbedacht werden (C).

Kommentar

Für jede der medikamentösen Optionen liegen placebokontrollierte Studien vor, jedoch gibt es noch keine Studien, die die relative Effektivität dieser Ansätze miteinander vergleichen [216, 217, 232, 264, 265].

Remissionserhaltende Therapie bei Versagen der anti-TNF- α -Therapie

Bei Patienten, die ein sekundäres Therapieversagen unter Infliximab entwickeln, wurden verschiedene Vorgehensweisen evaluiert. Möglich ist einerseits die Verkürzung der Abstände zwischen den Infusionen bei der Erhaltungstherapie oder eine Erhöhung der Dosis auf bis zu 10 mg/kg KG [216, 263]. Alternativ ist auch eine Umstellung auf Adalimumab möglich [266]. Auch die Adalimumabdosis kann bei sekundärem Therapieversagen verdoppelt, das heißt wöchentlich statt 2-wöchentlich gegeben werden [217]. Jede dieser Strategien führt jedoch nur bei einer kleinen Subgruppe der Patienten zu einer dauerhaften Remission; insgesamt ist die Prognose für dieses sehr kleine Kollektiv von Patienten schlecht.

Postoperative Remissionserhaltung**Statement 4.11**

Eine generelle Indikation zur postoperativen medikamentösen Therapie besteht nicht. Die Wahl eines ggf. anzuwendenden Medikaments und die Dauer der Therapie werden unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufs und des spezifischen Risikoprofils festgelegt (A).

Statement 4.12

Mesalazin hat in der postoperativen Remissionserhaltung eine geringe Wirkung und kann eingesetzt werden (A). Für Antibiotika der Imidazol-Gruppe konnte gezeigt werden, dass sie nach einer Ileozökalresektion effektiv sind. Sie sollten jedoch wegen der hohen Nebenwirkungsrate zur Remissionserhaltung nicht eingesetzt werden (A). Eine immunsuppressive Therapie (Azathioprin/6-Mercaptopurin) soll bei Patienten mit komplexem Verlauf in Erwägung gezogen werden (B).

Kommentar

Die generelle Durchführung einer remissionserhaltenden Therapie bei allen operierten Patienten ist aufgrund der vorhandenen Datenlage nicht gerechtfertigt. Das Risiko eines postoperativen Rezidivs variiert abhängig vom präoperativen Verlauf der Erkrankung erheblich.

Die Entscheidung zur remissionserhaltenden Therapie im Rahmen des postoperativen Managements sollte auch in der Diskussion mit dem/der Betroffenen gefällt werden. Eine remissionserhaltende Therapie erscheint insbesondere gerechtfertigt bei Patienten mit einem hohen Risiko für ein frühes postoperatives Rezidiv oder mehrfachen Crohn-Operationen in der Vorgeschichte. Als Risikofaktoren für ein Rezidiv wurden unter anderem eine hohe präoperative Aktivität, Tabakabusus, ein penetrierender Verlauf, endoskopische Veränderungen in der Anastomose, ein junges Alter und ein ausgedehnter Befall identifiziert [267, 268].

Azathioprin oder 6-MP sind in der postoperativen Remissionserhaltung am wirksamsten [269, 270]. Optimale Dosis und

Therapiedauer sind unklar, man wird sich jedoch an den Daten zur medikamenteninduzierten Remission (s.o.) orientieren können.

Aminosalicylate sind in der postoperativen Situation mit einer Dosis von 3–4 g/die über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren signifikant besser wirksam als Placebo [271, 272]. Die Number Needed to Treat (NNT) liegt hier bei 13.

Eine 3-monatige postoperative Therapie mit Metronidazol weist ebenfalls einen remissionserhaltenden Effekt über einen Zeitraum von einem Jahr auf [268, 273–275]. Die Gabe von Metronidazol zur Remissionserhaltung ist jedoch durch die Nebenwirkungen bei chronischer Gabe, v.a. durch die häufig auftretende und bisweilen nicht mehr reversible Polyneuropathie limitiert.

Kinder und Jugendliche Remissionserhaltende Therapie**Statement 4.13**

Prinzipiell gelten für Kinder und Jugendliche die gleichen Therapieprinzipien wie für Erwachsene. Es ist allerdings zu beachten, dass zusätzlich Wachstumsretardierung und verzögerte Pubertät als besondere Zeichen der Krankheitsaktivität für die Therapieentscheidung bedeutsam sind (D).

Statement 4.14

Bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen sollte die Ernährungstherapie als weitere Behandlungsoption bedacht werden (B).

Kommentar

Aufgrund der vielfach fehlenden spezifisch pädiatrischen Daten gelten für Kinder die gleichen Therapieprinzipien wie für Erwachsene.

Insbesondere bei der Ernährungstherapie wurde nur eine abgeschwächte Empfehlung gegeben, da nur eine kontrollierte Studie bei Erwachsenen mit positivem Effekt existiert, während bei pädiatrischen Patienten zur Remissionserhaltung nur Beobachtungsstudien vorliegen [276, 277]. Die Empfehlung beruht zum Teil auch auf den guten Daten zur Ernährungstherapie bei Kindern und Jugendlichen im akuten Schub [236].

5. Medikamente

Auf der Website des Kompetenznetzes Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (www.kompetenznetz-ced.de) stehen Medikamenteninformationen getrennt für Ärzte und Patienten zur Verfügung, die zum Beispiel auch über die notwendigen Laborkontrollen während der Therapie Auskunft geben.

Budesonid

In den relevanten Studien wurde Budesonid in einer Dosis von 9 mg tgl. über 8–16 Wochen gegeben; 6 mg Budesonid pro Tag reichen zur Induktion einer Remission nicht aus [164]. Höhere Dosen als 9 mg scheinen nicht sehr viel wirksamer zu sein, führen jedoch zu einer erhöhten Rate an unerwünschten systemischen Wirkungen. Die Gabe von Budesonid setzt eine normale Leberfunktion voraus und sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nur sehr zurückhaltend eingesetzt werden. Andernfalls werden sehr hohe, systemisch wirksame Steroiddosen erreicht.

Systemisch wirksame Steroide

Prednisolon/Prednison werden bei leichter bis mäßiger Entzündungsaktivität zumeist in einer initialen Dosis von 40–60 mg täglich eingesetzt (entsprechend 32–40 mg Methylprednisolon). Bei höherer Krankheitsaktivität sollte 1 mg/kg KG/Tag (siehe oben) verwandt werden. In Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen wird die Dosis über 2–4 Monate wöchentlich reduziert. Eine raschere Dosisreduktion kann zum Frührezidiv führen [183]. Bei Gabe systemisch wirkender Steroide ist eine Osteoporoseprophylaxe mit Kalzium (1000–1500 mg/d) und Vitamin D (400–1200 IE/d) indiziert [278]. Kontraindikationen für eine systemische Steroidtherapie können z.B. eine ausgeprägte Osteoporose oder eine anamnestisch bekannte steroidinduzierte Psychose sein.

Sulfasalazin

Die bei Kolitis wirksame Dosis liegt zwischen 3 und 6 g [189, 190]. Bei 10–30% aller Patienten treten unter einer Therapie mit Sulfasalazin unerwünschte Wirkungen auf. Schwere Nebenwirkungen sind jedoch selten. Während der Therapie sollten Laborkontrollen insbesondere von Kreatinin und Blutbild erfolgen. Im Gegensatz zu 5-Aminosalizylsäurepräparaten und Azathioprin führt Sulfasalazin zu einer dosisabhängigen Verminderung der Spermienzahl und -motilität [279–283].

Azathioprin/6-Mercaptopurin

Eine körperrgewichtsadaptierte Dosierung von 2,0–2,5 mg/kg KG tgl. hat gegenüber einer 6-TGN(aktive Metaboliten des Azathioprins)-Spiegel-adaptierten Dosierung keine Nachteile [258]. Es besteht zwischen der Wirkung und der Dosis eine klare Abhängigkeit, niedrige Dosierungen von z.B. 1,0 mg/kg KG/Tag sind unwirksam [203]. Es wird kontrovers diskutiert, ob von Beginn an direkt die volle Dosis gegeben werden kann oder langsam eine Dosissteigerung (innerhalb von 2–4 Wochen) bis zur therapeutischen Dosis durchgeführt werden sollte. Es gibt keine klaren Evidenzen, die einen klaren Vorteil für das eine oder andere Vorgehen belegen. In einer retrospektiven Studie, die als Volltext auf Spanisch publiziert wurde, war der Beginn der Purinanaloga-Therapie mit der vollen therapeutischen Dosis mit einem 4-fach höheren Abbruchrisiko wegen Nebenwirkungen verknüpft [204]. Außerdem wird argumentiert, dass im Einzelfall eine Agranulozytose bei einschleichender Dosierung kürzer dauern würde, ohne dass bei den meisten Patienten damit wesentliche Nachteile verbunden wären.

Bei Übelkeit, Erbrechen und Magendruck unter der Azathioprintherapie ist ein Therapieversuch mit 6-Mercaptopurin gerechtfertigt. Bei 3–6% der Patienten tritt unter Azathioprineinnahme eine Leberwerterhöhung auf. In diesen Fällen lässt sich bei der Hälfte die Therapie nach einem Wechsel auf 6-Mercaptopurin fortführen. Bei etwa 3% tritt eine Pankreatitis auf. In diesen Fällen ist ein Wechsel auf 6-Mercaptopurin nicht sinnvoll. Die Therapie mit einer der beiden Substanzen sollte über einen längeren Zeitraum erfolgen. Vermutlich ist auch noch nach 4 Jahren ein positiver Effekt der Substanzen zu verzeichnen [259, 260, 284]. Beide Substanzen werden über die Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) abgebaut. Bei einer verminderten Aktivität der TPMT tritt unter Therapie mit Azathioprin häufig im Verlauf eine schwere Leukopenie auf [285, 286]. Dies ist insbesondere der Fall bei einer homozygoten Mutation im TPMT-Gen, die bei ca. 0,3% der Bevölkerung auftritt. Die Mehrzahl der Leukopenien unter Azathioprin/6-Mercaptopurin-Therapie (etwa 80%) tritt jedoch unabhängig vom TPMT-Genotyp auf [286]. Daher ist

eine engmaschige Blutbildkontrolle unter der Therapie notwendig. Diese sollte während der ersten 2 Monate häufiger und dann weiterhin in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Unter der Therapie mit Azathioprin tritt eine Lymphopenie auf, die therapeutisch erwünscht ist. In der Kombinationstherapie mit anderen Immunsuppressiva kann diese Lymphopenie so ausgeprägt sein, dass die T-Helferzellzahl unter 200/μl absinkt. Es ist offensichtlich, dass hierunter eine Immundefizienz entstehen muss. Die Gesamtleukozytenzahl ist hier nicht aussagekräftig, da diese durch einen hohen Neutrophilenanteil noch im Normbereich sein kann, wenn schon eine ausgeprägte Lymphopenie vorhanden ist. Daher kann gelegentlich ein Differenzialblutbild durchgeführt werden, welches eine Abschätzung der T-Helferzellzahl erlaubt.

Methotrexat

Mit der parenteralen Gabe von Methotrexat in einer Dosis von 25 mg (bei Kindern 15 mg/1,73 m² Körperoberfläche, maximal 25 mg) wöchentlich kann ein akuter Schub effektiv behandelt werden. Aus Studien zur rheumatoiden Arthritis ist bekannt, dass MTX parenteral besser wirkt als oral [287]. Gute Studien zum Morbus Crohn liegen bezüglich der Schubtherapie nur für intramuskulär gegebenes MTX vor [227]. Da subkutan appliziertes MTX sehr gut resorbiert wird, kann MTX s.c. als gleichwertig angesehen werden, auch wenn es formal keine Studie zum Vergleich von MTX i.m. versus s.c. gibt. Da MTX mindestens 8 Wochen benötigt, bis eine Wirkung eintritt, sollte eine Dosisreduktion auf 15 mg s.c. frühestens nach dieser Zeit erfolgen. Für 15 mg i.m. (s.c. vermutlich genauso wirksam) ist gezeigt worden, dass eine Remissionserhaltung möglich ist [288]. Einige der gastrointestinalen Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Methotrexat lassen sich ohne relevanten Wirkverlust durch die Gabe von Folsäure (z.B. 5 mg am Tag nach der MTX-Gabe) vermeiden [289].

Auch in Fallserien an pädiatrischen Patienten mit aktivem Morbus Crohn, die auf Azathioprin nicht ansprachen, erreichten 65–80% der Patienten durch MTX (15 mg/m² KOF i.m.) eine Remission [207–210]. Wie auch bei den Fallserien mit erwachsenen Patienten wurde Methotrexat teilweise auf eine orale Gabe umgesetzt mit akzeptablen langfristigen Ergebnissen. Möglicherweise ist die dauerhafte parenterale Gabe jedoch effektiver.

Anti-TNF- α -Antikörper

Die wesentliche Ursache der teilweise letal verlaufenden Nebenwirkungen der anti-TNF- α -Antikörpertherapie ist die Immunsuppression, die aber auch durch andere Substanzen ausgelöst werden kann [290, 291]. Die anti-TNF- α -Therapie hat zu größeren Serien von Tbc-Fällen durch Reaktivierung latenter Erkrankungen geführt. Vor jeder hoch dosierten immunsuppressiven Behandlung (wie z.B. der anti-TNF- α -Behandlung, aber auch einer Therapie mit Azathioprin) muss der Ausschluss einer Tuberkulose erfolgen. Dieser Ausschluss muss eine ausführliche klinische Anamnese, einschließlich einer Tuberkuloseerkrankung oder möglichem Kontakt zu Tuberkulose-Kranken und einer vorherigen und/oder derzeitigen immunsuppressiven Therapie, umfassen. Geeignete Screeningtests, d.h. ein Tuberkulintest und eine Röntgenaufnahme des Thorax, müssen bei allen Patienten durchgeführt werden. Das Datum der Durchführung dieser Tests sollte dokumentiert werden. Eine alleinige Intrakutantestung (PPD-Hauttestung) ist aufgrund der häufigen falsch negativen Be-

funde [292] nicht ausreichend. In-vitro-Bluttests (die die Reaktivität von Lymphozyten gegen mykobakterielle Antigene nachweisen), besitzen eine höhere Sensitivität und Spezifität, können aber eine latente Tuberkulose insbesondere bei immunsuppressiver Behandlung (z.B. Glukokortikoide) auch nicht immer ausschließen [293]. Weiterhin wurden gehäufte Infekte, insbesondere Pneumonien, Weichteilinfekte und opportunistische Infektionen unter einer Therapie mit anti-TNF- α -Antikörpern berichtet und bei einer Kombinationstherapie mit Immunsuppressiva wurden bei jungen Patienten eine relevante Zahl an zumeist tödlich verlaufenden, seltenen Lymphomen (hepatosplenische T-Zell-Lymphome) beobachtet [294–297]. Ansteigende ANA-Titer lassen sich recht häufig beobachten, ein medikamenteninduzierter Lupus tritt unter einer Therapie mit anti-TNF- α -Antikörpern jedoch nur selten auf [298, 299].

Zurzeit bestehen in Deutschland Zulassungen für Infliximab und Adalimumab zur Behandlung eines schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. Für Infliximab besteht weiterhin eine Indikation zur Behandlung des aktiven Morbus Crohn mit Fistelbildung. Certolizumab-PEGol wurde in der EU bisher nicht zugelassen.

6. Fertilität und Schwangerschaft

Fertilität

Statement 6.1

Die Fertilität scheint bei Patienten mit Morbus Crohn in Remission nicht beeinträchtigt zu sein (B); allerdings führt die aktive Erkrankung zu verminderter Fertilität (B). Weibliche Patienten, die operiert werden müssen, tragen ein erhöhtes Risiko für eine beeinträchtigte Tubenfunktion (B).

Statement 6.2

Bei männlichen Patienten kann eine Operation im Becken zu Impotenz oder Ejakulationsproblemen führen (C). Eine Therapie mit Sulfasalazin kann bei männlichen Patienten eine (reversible) Infertilität durch Beeinträchtigung der Samenqualität bewirken. Eine Sulfasalazin-Therapie sollte bei Männern mit Kinderwunsch abgesetzt werden (B).

Kommentar

Mehrere Studien belegen, dass die Fertilität von Patienten mit Morbus Crohn in Remission im Vergleich zur Normalbevölkerung grundsätzlich nicht beeinträchtigt ist [300–302]. Allerdings ist bei aktiver Erkrankung die Fertilität vermindert. Dabei spielen verschiedene Faktoren wie eine mögliche Entzündung der Eileiter und Ovarien, schmerzhafter Geschlechtsverkehr bei perianaler Erkrankung [302–305] oder stattgehabte Operationen eine Rolle [306–309]. Im Gegensatz zu 5-Aminosalizylsäurepräparaten und Azathioprin führt Sulfasalazin zu einer dosisabhängigen Verminderung der Spermienzahl und -motilität [279–283].

Schwangerschaft

Einfluss der Krankheitsaktivität auf Verlauf und Ergebnis einer Schwangerschaft

Statement 6.3

Vor der Konzeption ist eine klinische Remission anzustreben. Schübe während der Schwangerschaft sollten behandelt werden, um Komplikationen zu vermeiden (B). Die aktive Erkrankung erhöht das Risiko für Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht (B). Bislang liegen unzulängliche Daten zur maternalen Morbidität und fetalen Mortalität im Falle einer notwendigen chirurgischen Intervention während der Schwangerschaft vor.

Kommentar

Ein Morbus Crohn in Remission hat allenfalls einen geringen Einfluss auf Verlauf und Ergebnis der Schwangerschaft [301, 310]. Eine aktive Erkrankung hingegen erhöht das Risiko für einen Verlust des Feten, für Totgeburten, Frühgeburten, niedriges Geburtsgewicht und Entwicklungsdefizite. Hierfür scheint in erster Linie die Entzündungsaktivität der aktiven Erkrankung und nicht die Medikamente während der Schwangerschaft verantwortlich zu sein [303, 304, 311, 312]. Die fetale Mortalität ist im Falle notwendiger Operationen erhöht, die Rate an Fehl- und Frühgeburten liegt bei 18–40% [313]. Engmaschige gynäkologische und internistische Betreuung während der Schwangerschaft sind zu empfehlen, insbesondere im dritten Trimester [300, 314].

Einfluss der Schwangerschaft auf den Krankheitsverlauf

Statement 6.4

Wenn die Empfängnis in der Remissionsphase der Erkrankung eintritt, ist das Risiko, einen Schub zu erleiden, vergleichbar mit dem nicht schwangerer Patientinnen (D). Wenn zum Zeitpunkt der Empfängnis eine aktive Erkrankung vorliegt, wird bei zwei Dritteln der Patientinnen die Krankheitsaktivität persistieren und sich bei wiederum zwei Dritteln dieser Patientinnen sogar verschlechtern (B).

Kommentar

Bei Empfängnis während einer Remissionsphase der Erkrankung erleidet etwa ein Drittel der Patientinnen während der Schwangerschaft einen Schub, damit ist das Risiko vergleichbar mit dem nicht schwangerer Patientinnen während der gleichen Zeitspanne [312]. Bei Empfängnis im Zustand einer aktiven Erkrankung wird bei zwei Dritteln der Patientinnen die Krankheitsaktivität weiter hoch bleiben, bei zwei Dritteln dieser Patientinnen wird sich die Krankheitsaktivität sogar verschlechtern [301, 315, 316]. Daher sollte eine geplante Schwangerschaft im Zustand der Remission angestrebt werden. Zwei Studien legen die Vermutung nahe, dass Schwangerschaften den Verlauf der Erkrankung beeinflussen [317, 318]. So scheint mit Anzahl der Geburten die Notwendigkeit von Operationen zu sinken. Patientinnen mit vorausgegangenen Schwangerschaften benötigen weniger Operationen und das Intervall zwischen Operationen scheint länger zu werden im Vergleich zu Patientinnen ohne vorausgegangene Geburten. Im Jahr nach einer Geburt liegt die Schubrate niedriger als im Jahr vor der Geburt.

Medikamente während der Schwangerschaft

Statement 6.5

Eine Schub- oder eine remissionserhaltende Therapie sollte bei bestehender Indikation auch bei Kinderwunsch und während der Schwangerschaft durchgeführt werden (B).

Statement 6.6

Eine Methotrexat-Therapie muss mindestens 3 Monate vor einer Schwangerschaft beendet werden (D).

Statement 6.7

Eine Folsäuresubstitution muss bei Frauen mit Kinderwunsch durchgeführt werden (D).

Kommentar

Aufgrund der Risiken, die ein Rezidiv eines Morbus Crohn für den Schwangerschaftsverlauf und die fötale Entwicklung mit sich bringt, sollte eine erfolgreiche remissionserhaltende Therapie nicht beendet werden. Für Mesalazin und Azathioprin/6-MP wurde in großen Beobachtungsstudien kein erhöhtes fetales und maternales Risiko nachgewiesen [319]. Sie können daher für die remissionserhaltende Therapie in der Gravidität angewandt werden. Im Falle von anti-TNF- α -Antikörpern sind die vorliegenden Daten noch limitiert. Für Infliximab wurden bisher keine negativen Folgen für eine Gravidität berichtet. Da Infliximab auf den Feten übertragen wird, ist damit zu rechnen, dass bis 3 Monate nach der Geburt ein Neugeborenes erheblich immunsupprimiert ist. Sofern Infliximab überhaupt in der Schwangerschaft gegeben wird, sollte Infliximab in den 3 Monaten vor dem errechneten Geburtstermin, wann immer möglich, pausiert werden. Methotrexat ist streng kontraindiziert. Methotrexat wirkt abortiv und ist teratogen.

Schwangerschaft und Endoskopie

Statement 6.8

Während der Schwangerschaft kann eine endoskopische Untersuchung durch erfahrene Endoskopiker durchgeführt werden (D).

Kommentar

Allerdings muss insbesondere in der Schwangerschaft die Indikation für eine endoskopische Untersuchung besonders bedacht werden. Es sind nur wenige Situationen vorstellbar, in denen es einer endoskopischen Evaluation unbedingt bedarf. Alternative diagnostische Verfahren, insbesondere die Sonografie durch einen erfahrenen Untersucher, sollten vordringlich genutzt werden. Ein MRT kann ergänzend auch erwogen werden, wobei leicht erhöhte Fehlbildungsraten möglich sind.

Fisteln und Schwangerschaft

Statement 6.9

Bei Schwangerschaft sind die OP-Indikationen identisch (D).

Art der Entbindung

Statement 6.10

Die Art der Entbindung sollte sich in erster Linie nach geburtshilflichen Notwendigkeiten und Indikationen richten. Anzustreben ist die Zusammenarbeit mit einem Gastroenterologen. Patientinnen mit unkompliziertem Morbus Crohn ohne perianalen Befall sollten nach vorausgegangener geburtshilflicher Untersuchung vaginal entbinden (C). Bei aktiver perianaler Erkrankung sollte eine Sectio bevorzugt werden (C). Bei inaktiver perianaler Erkrankung kann die Sectio erwogen werden (D). Patientinnen mit Colostoma oder Ileostoma können vaginal entbinden (C). Bei erhöhtem geburtshilflichem Risiko sollte eine Sectio durchgeführt werden. Allerdings ist die Sectio unter diesen Umständen mit einem erhöhten Komplikationsrisiko behaftet (C).

Statement 6.11

Die Episiotomie sollte möglichst vermieden werden, ist aber im Zweifelsfall besser als der spontane unkontrollierte Dammriss. Allerdings ist die Literatur zu diesem Thema uneinheitlich (C).

Kommentar

Über die Art der Entbindung sollte der behandelnde Gynäkologe entscheiden. Allerdings sollte ein Gastroenterologe hinzugezogen werden, um perianale Komplikationen zu beurteilen. Bei Patientinnen in Remission oder milder Erkrankung ist die vaginale Entbindung Standard [320]. Die Sectio wird empfohlen bei Patientinnen mit perianaler Erkrankung [321] ebenso wie bei Patientinnen mit ileo-pouch-analer Anastomose wegen der theoretischen Gefahr der Sphinkterverletzung [307, 321–323]. Patientinnen mit Kolostomie oder Ileostomie können vaginal entbinden [322]. Wegen der hohen Rate an perianalen Komplikationen sollte ein Dammschnitt möglichst vermieden werden, ist aber dem unkontrollierten Dammriss vorzuziehen [324].

Medikamente in der Stillzeit

Statement 6.12

Mesalazin und Kortikosteroide können während der Stillzeit unter gründlicher Überprüfung der Indikation fortgeführt werden (D). Bei notwendiger Immunsuppression mit Azathioprin/6MP, Methotrexat, Cyclosporin, Tacrolimus und anti-TNF- α -Antikörpern sollte abgestillt werden (D).

7. Schmerztherapie

Statement 7.1

Schmerzen können in allen Stadien der Erkrankung aus verschiedenen Ursachen auftreten. Eine differenzierte Schmerzanalyse (Krankheitsaktivität, chirurgisch behandelbare Komplikationen wie Stenosen oder Abszesse, Nebenwirkungen der antiinflammatorischen Therapie, funktionelle gastrointestinale Störungen, psychische Störungen) sollte vor Einleitung einer symptomatischen Schmerztherapie durchgeführt werden (D).

Kommentar

Intermittierende krampfartige Bauchschmerzen mit und ohne zeitlichen Zusammenhang mit Nahrungszufuhr oder Defäkation sowie anhaltende Bauchschmerzen gehören bei akuten Schüben bzw. chronisch-aktiven Verläufen zu den häufigsten Symptomen des Morbus Crohn. Repräsentative Daten zum Gebrauch von Schmerzmitteln zur symptomatischen Behandlung der mit der Erkrankung assoziierten Bauchschmerzen sowie Schmerzen bei extraintestinalen Manifestationen bzw. Komplikationen der Erkrankung und ihrer Therapie (z.B. Osteoporose) fehlen. In klinischen Stichproben wurde die dauerhafte Einnahme von Schmerzmitteln bei 3 bis 13% beschrieben [325, 326]. In einer deutschen Studie gaben 13% der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt die Einnahme von Analgetika an [327]. In einer US-amerikanischen Studie gaben 38% der Patienten an, nicht opioidhaltige Analgetika und 15% opioidhaltige Analgetika einzunehmen [328].

Im Falle einer symptomatischen Schmerztherapie sind die Regeln der allgemeinen und speziellen Schmerztherapie zu beachten. Vor Einleitung einer symptomatischen Schmerztherapie ist auszuschließen, dass die Schmerzsymptomatik durch Optimierung der anti-inflammatorischen Therapie, chirurgischen Therapie oder durch Absetzen von schmerzauslösenden Medikamenten behandelbar ist. Eine sorgfältige Analyse der Schmerzsymptomatik und ihrer biologischen, psychischen und sozialen Komponenten ist durchzuführen. Bei häufigen oder dauerhaften Schmerzen soll eine kontinuierliche orale Schmerztherapie mit retardierten Präparaten inklusive einer Bedarfsschmerzmedikation durchgeführt werden. Bei Opioiden sollen kurz wirksame Darreichungsformen (Tropfen, intravenös) wegen ihrer potenziell suchtfördernden Wirkung vermieden werden. Die Gabe von Opioiden bei funktionellen gastrointestinalen Störungen oder psychischen Störungen als Ursache der Schmerzen ist kontraindiziert [329].

Statement 7.2

Im akuten Schub und bei chronisch-aktiven Verläufen kann bei anhaltenden Bauchschmerzen trotz anti-inflammatorischer Therapie und fehlenden chirurgischen Therapieoptionen eine symptomatische Schmerztherapie mit Metamizol oder Opioiden durchgeführt werden. Eine Dauertherapie mit Opioiden sollte vermieden werden (D).

Kommentar

Zur symptomatischen Schmerztherapie des Morbus Crohn liegen keine kontrollierten Studien oder Kohortenstudien vor. Empfehlungen zur symptomatischen Schmerztherapie gründen sich daher auf klinische Erfahrung und auf Extrapolationen von Therapieprinzipien anderer chronischer nicht karzinombedingter Schmerzsyndrome [330]. Der Einsatz von Paracetamol wird aufgrund des erhöhten Risikos einer Schubausslösung und aufgrund des Risikos der Hepatotoxizität bei regelmäßiger Einnahme nicht empfohlen [331, 332]. Bei der Therapie mit Opioiden sind Kontraindikationen (hochgradige Stenosen von Dünn- bzw. Dickdarm) sowie Nebenwirkungen (Sedierung, missbräuchliche Verwendung) zu beachten. Bei Patienten mit psychischer Komorbidität besteht ein erhöhtes Risiko missbräuchlicher Verwendung von Opioiden [325, 326, 333, 334]. Der chronische Gebrauch von Opioiden ist mit einer höheren Krankheitsaktivität, Tabakrauchen und reduzierter Lebensqualität assoziiert [328]. Aufgrund der möglichen

negativen Auswirkungen einer Langzeittherapie mit Opioiden auf den Gastrointestinaltrakt und das Immunsystem wird eine Dauertherapie mit Opioiden bei Morbus Crohn assoziierten chronischen Bauchschmerzen nicht empfohlen [335]. In der Akutschmerztherapie bei fulminanten Verläufen sind Opiode kontraindiziert. Ketamin kann zur Schmerztherapie bei fulminanten Verläufen verwendet werden [336].

Statement 7.3

Bei Diskrepanz zwischen dem Ausmaß der Bauchschmerzen und der entzündlichen Aktivität sollten nach Ausschluss anderer Schmerzursachen die Therapiestrategien funktioneller gastrointestinaler Störungen angewendet werden (C).

Kommentar

Eine Subgruppe von Patienten gibt anhaltende Bauchschmerzen und/oder Durchfälle sowie reduzierte Lebensqualität bei fehlender oder geringer laborchemischer und endoskopischer/histologischer Aktivität an. In diesem Fall ist zu überprüfen, ob die Kriterien eines Reizdarmsyndroms erfüllt sind. Die Prävalenz eines Reizdarmsyndroms nach den Rom-Kriterien wird bei klinischen Stichproben bis zu 45% der Patienten in Remission angegeben [337, 338]. Morbus-Crohn-Patienten mit Reizdarmsyndrom weisen eine vermehrte psychische Symptombelastung mit Angst/Depressivität bzw. komorbide psychische Störungen auf [325, 338]. Es liegen keine Therapiestudien vor. Es wird empfohlen, in der Behandlung des Reizdarmsyndroms bei Morbus Crohn die in den Leitlinien von gastroenterologischen Fachgesellschaften empfohlenen medikamentösen (Spasmolytika, Antidepressiva) und psychotherapeutischen Behandlungsstrategien einzusetzen [339].

8. Chirurgie bei Morbus Crohn

In einer Leitlinie über den Morbus Crohn ist es unmöglich, alle chirurgischen Aspekte des Morbus Crohn zu berücksichtigen. Deshalb beschäftigt sich der Konsensus mit ausgewählten Aspekten, denen entweder eine besondere Relevanz zukommt oder die häufig kontrovers diskutiert werden.

Im letzten Jahrzehnt haben Entwicklungen in der medikamentösen Therapie des Morbus Crohn erheblichen Einfluss auf chirurgische Strategien genommen. Obwohl die meisten Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung noch immer eine chirurgische Maßnahme erleben werden, so liegt heute die Primärtherapie des Morbus Crohn überwiegend in den Händen eines Gastroenterologen. Dies bedingt eine enge Kooperation zwischen Gastroenterologie und Chirurgie zum Wohle der Patienten. Beide Fachvertreter müssen partnerschaftlich einschätzen, was medikamentöse und chirurgische Maßnahmen z.B. bei der Symptombeseitigung leisten können. Auch müssen sie zusammen eine Risikoabwägung treffen, damit Patienten die bestmögliche Therapie zum bestmöglichen Zeitpunkt erhalten können. Bei der Wahl des geeigneten Operationszeitpunkts muss die zu erwartende Lebensqualität nach der chirurgischen Intervention der Lebensqualität bei langfristig fortgesetzter medikamentöser Therapie gegenübergestellt werden. Traditionell wurden Chirurgie und medikamentöse Therapie als komplementäre Konzepte bei der Behandlung des Morbus Crohn aufgefasst. Diese Auffassung ist in Änderung begriffen, da sich Medikamente rasch entwickeln und sich Symptomfreiheit auch durch medikamentöse Sekundär- und Tertiärthera-

pien erzielen lässt. Eine chirurgische Maßnahme könnte dann als Ultima Ratio erscheinen. Dies birgt jedoch erhebliche Risiken, da die Patienten auf diesem Weg mit einem erhöhten Morbiditäts- und möglicherweise auch Mortalitätsrisiko zu spät zur Operation kommen.

Die Evidenz, auf der die chirurgische Therapieprinzipien basieren, schließt nur wenige randomisierte Studien ein. Es gibt jedoch gute Evidenz dafür, dass ausgedehnte Resektionen unnötig und nachteilig sind [340]. Die gegenwärtige chirurgische Strategie zielt daher darauf ab, die chirurgischen Maßnahmen auf den Darmabschnitt zu beschränken, der für die krankheitsbegleitenden Symptome verantwortlich ist. Der restliche Darm bleibt dabei so lange unberührt, wie er keine Symptome verursacht, selbst wenn er von einer Crohn-Entzündung betroffen sein sollte. Das Risiko eines operativ bedingten Kurzdarmsyndroms wird mit dieser Strategie deutlich niedriger liegen. Sollten Patienten in eine Kurzdarmsituation kommen, so ist dies häufig die Folge insuffizienter Primäroperationen mit septischen oder anderen Komplikationen, die dann im weiteren Verlauf durch multiple Relaparotomien mit weiteren Resektionen kompliziert wurden. Selten wird dies beobachtet, wenn Rezidivmanifestationen mehrfache Operationen über einen längeren Zeitraum erforderlich machen.

Dünndarm oder ileokolische Erkrankung Lokalisierte Ileum- oder ileozökale Erkrankung

Statement 8.1

Inbesondere bei isoliertem, symptomatischem Ileozökalbefall ist die Operation als Alternative zur konservativen Therapie zu erwägen (B).

Kommentar

Dies betrifft die Behandlung des klassischen Morbus Crohn, der auf die Ileozökalregion beschränkt ist, sich auf maximal 40 cm Darm ausbreitet und eine relevante Symptomatik (CDAI > 220), aber ohne unmittelbar drohenden Darmverschluss aufweist. Besonders sinnvoll ist die Operation bei medikamentös und endoskopisch therapierefraktären, typischerweise postprandialen Schmerzen, wenn kein akut entzündliches Geschehen vorliegt. Bezüglich dieser Stellungnahme gibt es einen hohen Konsens. In populationsbasierten Untersuchungen müssen 50–80% aller Patienten mit einem isolierten Befall der Ileozökalregion im Laufe von 10 Jahren operiert werden [341]. Nach einer Resektion gibt es eine Chance von 50%, dass der Patient dauerhaft in Remission verbleibt. Dies wird durch mehrere Langzeitstudien unterstützt [342–345]. Bei der schwierigen Frage nach dem Zeitpunkt der chirurgischen Intervention gilt es, abzuwägen, wie sich die Lebensqualität nach chirurgischer Behandlung entwickelt (meist schlagartige Verbesserung) versus medikamentöser Therapie, deren Behandlungserfolg im Vergleich mitunter nicht vollständig die Symptome beseitigt und nicht so schnell das Beschwerdebild verbessert [346].

Begleitabszess

Statement 8.2

Bei abdominellem Begleitabszess sollte mit Antibiotika und in der Regel mit perkutaner oder chirurgischer Drainage behandelt werden. In der Regel wird eine spätere Resektion notwendig (B).

Kommentar

Wird ein aktiver Dünndarm-Crohn durch einen abdominellen Begleitabszess kompliziert, erfolgt bevorzugt eine perkutane Drainage. Für den Fall, dass gleichzeitig eine Stenosesymptomatik vorliegt, wird eine Resektion im Intervall empfohlen. Wenn keine Stenosesymptomatik vorliegt, kann eine Drainage mit nachfolgender medikamentöser Therapie eine Behandlungsoption sein. Die Entscheidung hängt damit eindeutig von der individuellen klinischen Situation ab. Die primäre Erfolgsrate der interventionellen Drainage ist hoch. Allerdings gibt es Hinweise aus der neueren Literatur, dass > 50% der Patienten sekundär im Intervall reseziert werden müssen (meist aufgrund von Fisteln, Stenosen oder Abszessrezidiven) [347–349]. Die operative Drainage erfolgt dann, wenn der Abszess interventionell nicht zugänglich ist oder oberflächlich liegt. Nur eine Publikation favorisiert die primäre operative Behandlung gegenüber der interventionellen Drainage plus medikamentöse Therapie wegen des geringeren Risikos eines Rezidivabszesses [350]. Zur Frage, ob auf eine perkutane oder chirurgische Abszessdrainage immer eine Resektion im Intervall folgen muss, liegen keine randomisierten Studien vor. Trotzdem favorisieren die meisten Serien eine Resektion im Intervall [348, 350].

Strikturoplastik

Statement 8.3

Die symptomatische Striktur bzw. Stenose, die auf Medikamente nicht anspricht, stellt eine Indikation zur Intervention dar. Die kurzstreckige endoskopisch erreichbare Stenose kann dilatiert werden. Alle anderen Stenosen bedürfen der chirurgischen Therapie (B).

Kommentar

Bei den medikamentös therapierefraktären, endoskopisch nicht erreichbaren kurzstreckigen Stenosen ist die Therapie der Wahl die Strikturoplastik. Die Strikturoplastik nach Heinecke-Mikulicz erscheint bis zu einer Stenosenlänge von 5 cm sinnvoll, wird aber in der Literatur bei bis zu 10 cm langen Strikturen durchgeführt. Die überwiegende Meinung ist, dass für Stenosen von > 10 cm Länge die Strikturoplastik nicht empfehlenswert ist. Es gibt neuere publizierte Serien zu nicht konventionellen Strikturoplastiken für längerstreckig stenosierte Darmsegmente mit guten Ergebnissen hinsichtlich der Vermeidung eines Kurzdarmsyndroms [351–364]. Eine Darmwandphlegmone, ein Karzinom oder aktive mukosale Blutungen sind Kontraindikationen für eine Strikturoplastik. Liegen mehrere Stenosen in einem kurzen Darmsegment bei ausreichender Restdarmlänge ohne Gefahr eines Kurzdarmsyndroms vor, kann eine Resektion sinnvoll sein. Die Fistel ist nicht unbedingt eine Kontraindikation, da diese im Rahmen der Strikturoplastik mitentfernt werden kann (Strikturoplastik nach Judd). Rezidivstenosen nach Strikturoplastik scheinen bei jüngeren Patienten häufiger zu sein als bei älteren [358, 362].

Laparoskopische Resektion

Statement 8.4

Unter Einhaltung der in der Crohn-Chirurgie geltenden Kriterien ist die Ileozökalresektion in laparoskopischer Technik gleichwertig zur konventionellen Technik (A).

Kommentar

Die Literatur enthält eine überschaubare Zahl vergleichender Studien. Die meisten davon sind retrospektiv und nicht randomisiert [365–367]. Bei Patienten mit Ileozökalresektion bei Morbus Crohn zeigen zwei prospektive, randomisierte Studien in Zentren mit spezialisierten chirurgischen Teams bessere Ergebnisse mit der laparoskopischen Technik. Sie finden im Vergleich zur konventionellen Operationstechnik weniger Komplikationen und kürzere Krankenhausaufenthalte [368, 369]. Zum Thema laparoskopische versus offene Ileozökalresektionen gibt es auch zwei Metaanalysen [370, 371]. Die beiden Metaanalysen ergeben als wesentliche Vorteile für die laparoskopische Operation einen kürzeren stationären Aufenthalt und ein schnelleres Eingangkommen der Darmtätigkeit. Längere OP-Zeiten bei der MIC müssen als Nachteil in Kauf genommen werden. Ein fixierter Konglomerattumor und multiple Fisteln gelten als relative Kontraindikationen.

Trotzdem muss gesagt werden, dass die Erfahrungen mit anderen laparoskopischen Operationen (Cholezystektomie, Fundoplikatio) zeigen, dass die Unterschiede zwischen beiden Techniken verschwinden, sobald Patient und Untersucher verblindet sind. Unterschiede in der Krankenhausverweildauer und beim postoperativen Schmerz verkleinern sich ebenso.

Morbus Crohn des Kolons

Lokalisierte Kolonerkrankung

Statement 8.5

Eine Operationsindikation ist gegeben bei unter konservativer Therapie refraktärem Verlauf (D). Die Operationsindikation ist gegeben bei einem auf konservative Therapie (inklusive endoskopische Dilatation) refraktären Subileus. Dies gilt auch für Kolonstenosen, deren Dignität nicht abzuklären ist (D).

Statement 8.6

Generell soll bei der Crohn-Chirurgie sparsam reseziert werden. Dies trifft auch für Kolon-Resektionen zu (C).

Kommentar

Bisher galt, dass eine segmentale Resektion bei limitiertem Crohn-Befall des Kolons eine höhere Rezidivrate als eine Proktokolektomie aufweist [372–377]. Inzwischen liegt eine Metaanalyse zur Frage Kolonsegmentresektion versus Kolektomie mit ileorektaler Anastomose vor [378]. Die Häufigkeit symptomatischer und/oder operationspflichtiger Rezidive ist hier nach beiden Operationsverfahren vergleichbar. Dabei ist das rezidivfreie Intervall nach Kolonsegmentresektion kürzer. In diese Analyse wurden nur Studien eingeschlossen, bei denen eine primäre Anastomose durchgeführt wurde. Permanente Stomaanlagen in der Nachbeobachtungszeit durch Re-Operationen waren bei beiden Verfahren gleich häufig. In einer prospektiven, nicht randomisierten Studie war die anorektale und Kontinenzfunktion nach segmentaler Resektion signifikant besser als nach Kolektomie [377]. Obgleich die Rezidivrate nach Kolonresektion mit Anastomose höher ist als ohne Anastomose [372, 379], herrscht Übereinstimmung, dass der Wunsch, ein permantes Stoma zu vermeiden, in der Regel schwerer wiegt als das Risiko einer Rezidivkrankung.

Hochgradige intraepitheliale Neoplasie**Statement 8.7**

Eine absolute OP-Indikation besteht bei einer bestätigten high-grade intraepithelialen Neoplasie (IEN) (C).

Kommentar

Das Risiko für ein Kolonkarzinom ist bei der Colitis ulcerosa im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant erhöht [82]. Im Gegensatz dazu sind die Daten zum Karzinomrisiko bei Morbus Crohn widersprüchlich [83] (s.a. Kapitel Klinische und pathomorphologische Diagnostik).

Intraepitheliale Neoplasien sind Vorläuferläsionen kolitisassoziierter Karzinome. In der Praxis werden sie allerdings oftmals als Marker oder Ausläufer eines bereits manifesten Karzinoms diagnostiziert. Ein bioptischer Nachweis von Epitheldysplasien (IEN) hat insofern eher Indikatorfunktion für das Krebsrisiko eines individuellen Patienten. Crohn-assoziierte intraepitheliale Neoplasien kommen grundsätzlich in allen Abschnitten des Kolons und Rektums vor [380].

Ileopouch-anale Anastomose (IPAA)**Statement 8.8**

Bei Patienten mit Crohn-Kolitis soll eine IPAA in der Regel nicht vorgenommen werden (B).

Kommentar

Viele publizierte Kohortenstudien zur restaurativen Proktokolektomie schließen vereinzelt auch Patienten mit Morbus Crohn ein. Retrospektive Analysen dieser Untergruppe zeigen, dass sie im Vergleich zu Colitis-ulcerosa-Patienten eine höhere Rate an Komplikationen aufweisen. Die Versagerrate reicht dabei bis zu 50% [381–384]. Allerdings gibt es eine Subgruppe von Crohn-Patienten, die ähnlich den Patienten mit Colitis ulcerosa eine relativ niedrige Morbiditätsrate aufweist [385, 386]. Von einigen Autoren werden hierfür Unterschiede in der Pathophysiologie verantwortlich gemacht. Unter der Voraussetzung, dass es keine Hinweise für eine Beteiligung des Dünndarms oder der Perianalregion gibt und der Patient bereit ist, ein erhöhtes Komplikationsrisiko zu akzeptieren, würden einzelne Autoren aufgrund dieser Daten bei ausgewählten Patienten trotz Diagnose eines Morbus Crohn eine IPAA-Operation in Betracht ziehen. Die Teilnehmer der Konsensuskonferenz würden allerdings einstimmig von einer solchen Empfehlung abraten und stützen sich dabei auf eine inzwischen vorliegende Metaanalyse, die bestätigt, dass Crohn-Patienten mit IPAA häufiger Anastomosenstrikturen, Pouchitis, Pouchfisteln, Pouchversagen und Inkontinenzprobleme haben als Patienten ohne Morbus Crohn [387].

Chirurgie und Medikation**Chirurgie nach anti-TNF- α -Antikörpertherapie****Statement 8.9**

Das Risiko einer perioperativen Gabe von anti-TNF- α -Antikörpern kann in Bezug auf postoperative Komplikationen nicht eingeschätzt werden, da die Datenlage ungenügend ist (B).

Kommentar

TNF- α spielt eine Schlüsselrolle in der Immunantwort, sodass dessen Blockade durch einen spezifischen anti-TNF- α -Antikörper theoretisch zu postoperativen Komplikationen führen könnte. Allerdings konnte genau dies in 2 retrospektiven Studien nicht gezeigt werden [388, 389]. Die Mehrzahl der Experten sieht in einer anti-TNF- α -Antikörpertherapie keinen relevanten Risikofaktor für chirurgische Komplikationen.

Patienten mit Kortikosteroiden**Statement 8.10**

Die Datenlage zur postoperativen Komplikationsrate unter Steroidmedikation bei Crohn ist uneinheitlich. Die Steroidgabe stellt keine Kontraindikation für eine Operation dar. Eine präoperative Dosisreduktion sollte interdisziplinär in Abhängigkeit von der klinischen Situation abgesprochen werden (C).

Kommentar

Insgesamt sind die Aussagen in der Literatur zum Morbiditätsrisiko bei Patienten mit Morbus Crohn unter Kortisontherapie uneinheitlich. Einige unkontrollierte und retrospektive Serien zeigen, dass Patienten, die eine Dosis von > 20 mg Prednisolon für > 6 Wochen einnehmen, ein erhöhtes Risiko für chirurgische Komplikationen haben [390–393]. Einschränkend muss allerdings festgestellt werden, dass dabei im Analogieschluss auch Studien zu Patienten mit Colitis ulcerosa herangezogen werden [391–393]. In 2 retrospektiven Auswertungen war das Risiko durch Kortisondosen > 20 mg/Tag nicht erhöht [389, 394]. Die meisten Experten sind sich einig, dass eine Behandlung mit Kortikosteroiden einen Risikofaktor für postoperative Komplikationen darstellen kann und deshalb eine präoperative Dosisreduktion interdisziplinär angestrebt werden sollte.

Patienten unter Azathioprin-/6-Mercaptopurin**Statement 8.11**

Eine Azathioprin/6-Mercaptopurin-Medikation kann perioperativ sicher fortgesetzt werden. Ebenso ist die Nachbehandlung mit Azathioprin/6-Mercaptopurin als sicher anzusehen (B).

Kommentar

Azathioprin scheint das Risiko für postoperative Komplikationen nicht zu erhöhen [391–393, 395, 396]. Die hierzu vorliegenden Studien schließen zum Teil auch Patienten mit Colitis ulcerosa ein [391, 395]. Nur eine in Abstraktform erschienene Studie zeigt eine erhöhte Komplikationsrate bei Morbus Crohn Patienten unter Azathioprinmedikation [397]. Die meisten Teilnehmer der Konsensuskonferenz stimmen überein, dass Azathioprin perioperativ keinen relevanten Risikofaktor darstellt.

Eignung für chirurgische Eingriffe

Einen wichtigen Bestandteil des chirurgischen Managements stellt die Selektion der Patienten für eine chirurgische Maßnahme dar. Ernährungs-, medizinische, soziale, und psychologische Faktoren beeinflussen die perioperative Fitness. Ein hohes ernährungsmedizinisches Risiko besteht bei Vorliegen eines der folgenden Kriterien: einem Gewichtsverlust > 10–15% innerhalb der letzten 6 Monate, BMI < 18,5 kg/m², Serumalbumin < 30 g/l und/oder einem Subjective Global Assessment Grad C [162, 398]. Die

Verschiebung einer Operation zur Durchführung einer gezielten Ernährungstherapie für 10–14 Tage (enteral ggf. parenteral) ist nur bei hohem ernährungsmedizinischem Risiko, d.h. schwerer Mangelernährung, angezeigt [389, 394, 398, 399]. Postoperativ kann nach individueller Toleranz frühzeitig mit dem oralen/enteralen Kostaufbau begonnen werden.

9. Diagnose und Management des fistulierenden Morbus Crohn

Fisteln können bei Patienten mit Morbus Crohn an vielen Lokalisationen auftreten. Am häufigsten werden sie in der Perianalregion diagnostiziert. Häufig sind auch Fisteln, die verschiedene Abschnitte des Verdauungstrakts miteinander oder mit anderen Organen verbinden und Fisteln, die vom Darm zur Bauchwand reichen. Bei der Planung einer Behandlung Morbus-Crohn-assoziiertter Fisteln sollten folgende Aspekte berücksichtigt werden:

- ▶ Bestimmung von Ursprung und Verlauf der Fistel,
- ▶ Untersuchung des fisteltragenden Darmsegments (Entzündung/Stenose),
- ▶ Identifikation von lokal septischen Prozessen (Abszesse),
- ▶ Feststellung, welche Organe betroffen und inwieweit sie für systemische Symptome oder den Verlust von Lebensqualität verantwortlich sind,
- ▶ Evaluation des Ernährungszustandes des Patienten.

Für perianale Fisteln liegen publizierte Studien in relevanter Zahl vor. Trotzdem bleibt der Mangel an kontrollierten Studien zur kombinierten medizinischen und chirurgischen Behandlung ein limitierender Faktor für eine klare Behandlungsempfehlung. Konzepte zur Therapie der übrigen, selteneren Fisteln sind wenig wissenschaftlich basiert. Dies begründet, warum dieses Kapitel vielmehr Details zu Expertenmeinungen beinhaltet.

Anorektale/perianale Fisteln

In bevölkerungsbasierten Studien schwankt die Inzidenz perianaler Komplikationen beim Morbus Crohn zwischen 21% und 23% [400, 401]. Die kumulative Häufigkeit lag 1 Jahr nach Krankheitsdiagnose bei 12%, nach 5 Jahren bei 15%, nach 10 Jahren bei 21% und nach 20 Jahren bei 26%. Die Angaben zur Prävalenz schwanken in Abhängigkeit von der Krankheitsausprägung. Perianale Fisteln zeigten sich bei 12% von Patienten mit einem isolierten Befall des Ileums, bei 15% mit iliocolischem Befall, bei 41% der Patienten mit Kolonbefall und unter Aussparung des Rektums und bei 92% der Patienten mit Erkrankungen des Kolo- rektums [402]. Eine perianale Manifestation geht häufig intestinalen Symptomen voraus [401, 402].

Nicht perianale Fisteln

Diese umfassen Fisteln, die zwischen dem Darm und anderen nicht intestinalen Organen (z.B. Blase, Harnleiter, Vagina), zwischen 2 unterschiedlichen Darmsegmenten (interenterische Fisteln) oder zwischen dem Darm und der Bauchwand (enterokutane Fisteln) verlaufen. Bedingt durch die geringe Inzidenz dieser Fisteln ist die Literatur hierzu spärlich.

**Diagnostik von anorektalen und perianalen Fisteln
Fisteldiagnostik****Statement 9.1**

Das therapeutische Vorgehen beim fistulierenden Morbus Crohn wird entscheidend beeinflusst von der Fistellokalisation, den be-

teiligten Organen und der Krankheitsaktivität. Wegen der therapeutischen Konsequenzen ist eine Unterscheidung in anale Fisteln und enterische Fisteln notwendig (D).

Statement 9.2

Beim analen Fistelleiden ist die klinische Untersuchung, ggf. in Narkose, Standard. Ergänzend stehen die anorektale Endosonografie und das MRT zur Verfügung. In spezialisierten Zentren wird die Endosonografie zur Festlegung der operativen Behandlungsstrategie bevorzugt (A). Eine Fistulografie wird nicht empfohlen (C).

Statement 9.3

Da die Ergebnisse der Fisteltherapie vom Entzündungsgrad der Rektumschleimhaut abhängen, ist zur Festlegung des Therapiekonzepts eine endoskopische Schleimhautbeurteilung unabdingbar (C).

Kommentar

Beim perianal fistulierenden Morbus Crohn kommt der Diagnostik im Hinblick auf die Behandlungsstrategie eine Schlüsselrolle zu. Zur Verfügung stehen unter anderem die Untersuchung in Narkose, die Endosonografie sowie die MRT. All diese Methoden sollten durch eine Endoskopie des Ano-Rektums ergänzt werden, um die lokale Entzündungssituation abzuklären. Es gibt nämlich Hinweise aus Einzelberichten, dass das Fistelleiden nur dann erfolgreich therapiert werden kann, wenn gleichzeitig der entzündliche Crohnbefall des Darmes behandelt wird. Mit einer Treffersicherheit von ca. 91% ist die Narkoseuntersuchung sehr präzise [403]. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, in gleicher Narkose therapeutische chirurgische Maßnahmen durchzuführen. Hierbei kommt der umfassenden präoperativen Aufklärung des Patienten eine besondere Bedeutung zu. Perianale Schmerzen deuten fast immer auf ein Abszessgeschehen hin. Liegt ein Abszess vor oder wird ein solcher vermutet, sollte kurzfristig eine Narkoseuntersuchung erfolgen, um den septischen Fokus zu lokalisieren und zu drainieren. Folgekomplikationen eines fortschreitenden Abszessgeschehens im Schließmuskelsbereich können so vorgebeugt werden.

Beim fistulierenden Crohn hat die MRT-Untersuchung eine Treffergenauigkeit von 76–100% und kann wertvolle Zusatzinformationen liefern. Die Treffersicherheit der Endosonografie wird mit 56–100% angegeben. Sie ist in einem hohen Maß von der Erfahrung des Untersuchers abhängig und kann durch Instillation von Wasserstoffperoxid verbessert werden [404–406]. Abhängig von der individuellen Expertise und der Verfügbarkeit der Untersuchungsmethode würde etwa die Hälfte der Experten eine Narkoseuntersuchung, die andere Hälfte eine transanale Endosonografie auch zur Primäruntersuchung bevorzugen. Zur Verlaufskontrolle ist die Endosonografie nur in erfahrenen Händen zu empfehlen. Zu berücksichtigen sind ebenso technische Grenzen der Methode aufgrund lokaler Problemsituationen wie Abszesse und Stenosen [407–410]. In erfahrenen Zentren wird die Endosonografie zur Operationsplanung bevorzugt. Möglich ist auch eine transperineale Sonografie [411, 412]. Zur Primärevaluation

des Analsphinkters kann fakultativ zur Quantifizierung hier eine anorektale Manometrie erfolgen [413].

Klassifikation von perianalen Fisteln

In der Literatur wurden verschiedene Klassifikationen vorgeschlagen. Entweder wurde die Fistel durch ihre Lage im Bereich des anorektalen Rings (z.B. kranial oder kaudal) oder anatomisch präziser im Bezug auf den äußeren Schließmuskel klassifiziert (nach Parks) [414]. Darüber hinaus existiert aus Gründen der Praktikabilität eine Einteilung in einfache und komplexe Fisteln [415]. Aus chirurgischer Sicht wird in der Literatur die Klassifikation nach Parks bevorzugt [416, 417].

Eine Fistelklassifikation in einfache und komplexe Fisteln basierend auf klinischen und endoskopischen Kriterien wurde von der Mehrzahl der Experten die Einteilung nach Parks von einigen Experten bevorzugt. Andere Klassifikationssysteme wurden selten genutzt. Von vielen Experten wurde der „perianal disease activity index“ (PDAI) zur allgemeinen Beurteilung der perianalen Erkrankung als hilfreich erachtet [418].

Behandlung von Fisteln

Prinzipiell sollten nur symptomatische Analfisteln therapiert werden. Im Vordergrund steht hier immer eine interdisziplinäre Betreuung mit einer Verlaufskontrolle von gastroenterologischer und chirurgischer Seite [419–423].

Einfache perianale Fisteln

Statement 9.4

Nur bei symptomatischen perianalen Fisteln besteht eine Therapieindikation. Die Fisteltherapie ist eine interdisziplinäre Aufgabe. Dies gilt auch für ano-vaginale Fisteln (D).

Die Spaltung von transsphinktären Fisteln ist in der Regel kontraindiziert (D).

Kommentar

Asymptomatische einfache perianale Fisteln sollten nicht behandelt werden. Nur wenn diese symptomatisch sind, können z.B. nicht schneidende Setons oder eine Fistulotomie empfohlen werden. Fast alle Teilnehmer der Konsensuskonferenz benutzen Antibiotika als erste therapeutische Option [416, 423–425]. Metronidazol (750–1500 mg/d) oder Ciprofloxacin (1000 mg/d) sind Mittel der Wahl. Azathioprin/6-Mercaptopurin kann als zweite Option und Infliximab als dritte Option eingesetzt werden [426–429]. Allerdings favorisieren viele Experten beim Vorliegen einer symptomatischen einfachen Fistel von Beginn an eine kombinierte medikamentöse und chirurgische Strategie [407, 430].

Transsphinktäre Analfisteln sollten in der Regel nicht komplett gespalten werden. Distale (auch transsphinktäre) Fisteln ohne wesentliche Sphinkterbeteiligung können gespalten werden. Bei proximalen Fisteln ist ein individuelles Vorgehen (Langzeitfadendrainage, plast. Verschluss, Spaltung mit primärer bzw. sekundärer Rekonstruktion) zu wählen. Vollständig extrasphinktär subkutan verlaufende Fisteln sollten stets gespalten und exzidiert werden. Komplexe transsphinktäre Fisteln werden generell zunächst fadendrainiert, um sie in eine einfache Fistel zu überführen [431, 432]. Plastische Deckungen sind im Einzelfall möglich [431, 432]. Eine Ileostomaanlage – bzw. bei nicht befallenen Kolon eine Sigmoidostomie – sollte bei

einem komplexen Fistelsystem, bei Inkontinenz oder einer fistelassoziierten Rektumstenose in Betracht gezogen werden. Die Prokterektomie gilt nur als Ultima Ratio bei einem therapie-refraktären anorektalen Befall. Fissuren stellen i. d. R. keine Operationsindikation dar.

Komplexe perianale Erkrankung

Statement 9.5

Vor einer konservativen Therapie müssen perianale Abszesse ausgeschlossen oder drainiert werden (B). Die sezernierende Fistel, die nicht unter Antibiotikatherapie inaktiviert werden kann, sollte mit einer Setondrainage behandelt werden (D). Das weitere Vorgehen sollte einer eng interdisziplinär abzustimmenden Sequenz von Immunsuppressiva, Infliximab und Deviationsstoma folgen (D).

Statement 9.6

In Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung, fehlendem Ansprechen auf medikamentöse Therapie und/oder stark eingeschränkter Lebensqualität sollte eine Diversionsesterostomie durchgeführt werden. Die Prokterektomie ist eine Ultima Ratio (D).

Statement 9.7

Fisteln sind Ausdruck einer aktiven Grunderkrankung. Nach Abszessausschluss bzw. Drainage sollte daher in der Regel eine begleitende immunsuppressive Therapie eingeleitet werden. Azathioprin/6-Mercaptopurin ist dabei Therapie der ersten Wahl. Bei Versagen dieser Therapie und/oder hoher Krankheitsaktivität sollte Infliximab eingesetzt werden. Nur bei nachgewiesener Wirksamkeit ist eine Erhaltungstherapie mit Infliximab sinnvoll (D).

Statement 9.8

Bei inaktivierter Fistel ohne aktive entzündliche Veränderungen im Rektum kann ein plastischer Fistelverschluss durchgeführt werden (D).

Kommentar

Sofern unter einer Antibiotikatherapie eine symptomatische/sezernierende Fistel nicht inaktiv wird, ist eine Setondrainage sinnvoll, bei der in der Regel auch eine partielle Fistulektomie erforderlich ist.

Vor einem plastischen Verschluss einer Rektumfistel muss ein simultaner sonstiger intestinaler Befall insbesondere im Enddarm ausgeschlossen bzw. saniert sein. Als Therapie der Wahl zum Verschluss einer inaktivierten Rektumfistel gilt dann ein Mukosaverschiebelappen von rektal her.

Ano-vaginale Fisteln

Statement 9.9

Bei der symptomatischen ano-vaginalen Fistel gelten identische Therapieprinzipien. Auch bei diesen Fisteln kann nach Inaktivierung ein plastischer Fistelverschluss durchgeführt werden (D).

Kommentar

Ano-vaginale Fiseln stellen per se keine Operationsindikation dar, solange es sich um oligo-symptomatische Fisteln handelt. Eine Operationsindikation ist gegeben bei stark symptomatischen Fisteln. Voraussetzung für einen plastischen Fistelverschluss ist ein entzündungsfreies Rektum. Als Therapie der Wahl gilt ein rektaler Mukosaverschiebelappen. Als alternatives Operationsverfahren (i. d. R. mit temporärer Schutzenterostomie) kann die sog. Martius-Plastik, eine Episioprokterektomie mit primärer Rekonstruktion, eine Grazilisplastik oder neue alloplastische Verfahren angewandt werden [267, 268].

Ano-vaginale Fiseln stellen per se keine Operationsindikation dar, solange es sich um oligo-symptomatische Fisteln ohne Begleitinfektion im Bereich der Vagina oder ableitenden Harnwege handelt. Eine Operationsindikation ist gegeben bei stark symptomatischen Fisteln und rezidivierenden vaginalen und Harnwegsinfektionen. Voraussetzung für einen plastischen Fistelverschluss ist ein entzündungsfreies Rektum. Als Therapie der Wahl gilt ein rektaler Mukosaverschiebelappen. Als alternatives Operationsverfahren kann die sog. Martius-Plastik angewandt werden [431, 432].

Enterische Fisteln

Statement 9.10

Nur symptomatische enterische Fisteln müssen therapiert werden. Die Vorgehensweise hängt von der Lokalisation, der Einbeziehung von Nachbarorganen und der Symptomatik ab (D).

Kommentar

Eine absolute OP-Indikation besteht bei enterischen Fisteln nur bei einem funktionellen Kurzdarmsyndrom (Bypass). Kürzerstreckige interenterische Fisteln, z.B. zwischen terminalem Ileum und Colon ascendens, stellen keine absolute OP-Indikation dar. Es wird nur das fisteltragende entzündete Segment reseziert. Die Fistelmündung, der sog. Fisteleinschuss, in nicht Crohn-befallene Darmabschnitte bzw. Nachbarorgane wie Blase oder Uterus wird nur exzidiert und übernäht [433]. Ansonsten werden interenterische Fisteln nur im Rahmen eines operativen Eingriffs aufgrund einer anderweitigen Indikation mitbehandelt [433]. Zur konservativen Therapie der enterischen Fistel benutzen die meisten Experten initial ähnliche medikamentöse Strategien wie bei perianalen Fisteln. Dass eine antibiotische Therapie (Ciprofloxazin und Metronidazol) alleine erfolgreich in der Fisteltherapie eingesetzt werden kann, konnte bisher in einer nicht randomisierten prospektiven Studie nachgewiesen werden. Der Erfolg konnte in dieser Studie bei perianalen Fisteln nur stabilisiert werden, wenn anschließend eine Erhaltungstherapie mit Azathioprin durchgeführt wurde [434]. In einer randomisierten Doppelblindstudie wurde gezeigt, dass die Behandlung von perianalen Fisteln mit Ciprofloxacin zusätzlich zu Infliximab signifikant erfolgreicher ist als Infliximab alleine [409].

An mögliche Abszesse bei blind endenden Fisteln muss gedacht werden. Diese sollten in einem ersten Schritt drainiert werden.

Enterovesikale Fisteln

Statement 9.11

Eine OP-Indikation besteht bei Nachweis einer enterovesikalen Fistel (D).

Kommentar

Zur Anwendung von Infliximab bei Patienten mit enterovesikalen Fisteln existiert nur eine größere Fallserie, die eine Abheilung bei weniger als der Hälfte der Patienten zeigte [435].

Enterokutane Fisteln**Statement 9.12**

Obwohl keine direkten Daten vorliegen, wird bei hoher Krankheitsaktivität und ausgedehnter Krankheitsmanifestation eine abgestufte Immunsuppression mit Azathioprin/6 MP und anti-TNF- α -Antikörpern empfohlen. Bei kurzstreckigem Befall mit isolierten enterokutanen Fisteln und hoher Fördermenge und/oder lokalen Versorgungsproblemen sollte primär eine operative Fistelsanierung erfolgen (D).

Kommentar

Das Vorgehen bei enterokutanen Fisteln ist uneinheitlich. Es gibt hierzu nur retrospektive Fallsammlungen. Operative und konservative Konzepte werden dort mit unterschiedlicher Erfolgsrate berichtet [436]. Zusätzlich zur Subgruppe der Patienten mit enterokutanen Fisteln in der ACCENT-II-Studie zur Infliximab-Erhaltungstherapie beschreiben 2 Autoren medikamentöse Therapien enterokutaner Fisteln mit Infliximab [435, 437, 438]. Die Ansprechrate lag dabei zwischen 0 und 68 %.

Interenterische Fisteln**Statement 9.13**

Eine dringliche Operationsindikation besteht bei funktionellem Kurzdarmsyndrom (Bypass) (D).

Fisteln im Retroperitoneum**Statement 9.14**

Blind endende, im Retroperitoneum abszedierende Fisteln sollten operativ angegangen werden (D).

Kommentar

Blind endende Fisteln stellen immer eine absolute OP-Indikation dar [439]. Blind endende retroperitoneale Fisteln können zu schweren Sepsisverläufen führen.

Medikamentöse Therapie**Metronidazol und Ciprofloxacin**

Es gibt keine randomisierten kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Metronidazol und/oder Ciprofloxacin in der Behandlung von perianalen Fisteln beim Morbus Crohn. Unkontrollierte Fallserien sind die einzige Basis für die Empfehlung beider Substanzen [422, 440, 441]. Antibiotika sind effektiv in der Symptombekämpfung, induzieren allerdings selten eine vollständige Fistelheilung. Nach Absetzen der Antibiotika kommt es in der Regel zu einer klinischen Verschlechterung.

Azathioprin/6-Mercaptopurin

Es gibt keine randomisierten kontrollierten Studien zur Abheilung von perianalen Fisteln bei Morbus Crohn durch Azathioprin oder 6-Mercaptopurin als primären Endpunkt. Die Daten,

die den Einsatz dieser Medikamente unterstützen, kommen aus 5 randomisierten Studien, in denen die Fistelheilung sekundärer Endpunkt der Studie war und weiteren unkontrollierten Fallserien [442, 443]. In diesem Kontext scheinen AZA und 6-MP die Abheilung von Fisteln sowie die Remissionserhaltung effektiv zu unterstützen [444].

Infliximab

Infliximab war die erste Substanz, für die in RCTs gezeigt werden konnte, dass sie die Abheilung perianaler Fisteln und die Remissionserhaltung für ein Jahr bewirken kann. In der Behandlung einfacher und komplexer Fisteln konnte gezeigt werden, dass Dosen von je 5 mg/kg in Woche 0, 2 und 6 die komplette Abheilung (Versiegen sämtlicher Sekrete zu 2 Untersuchungszeitpunkten, die 2 Monate auseinander liegen) in 55% der Fälle bewirken [445]. Die ACCENT-II-Studie bestätigte diese initiale Ansprechrate und randomisierte Responder mit 5 mg/kg alle 8 Wochen gegen Placebo [437, 446]. Nach 54 Wochen zeigten 36% der randomisierten Patienten durch Infliximab eine komplette Fistelheilung, verglichen mit 19% der Patienten in der Placebogruppe. Eine Erhaltungstherapie mit Infliximab reduzierte die Krankenhausaufenthalte und chirurgische Interventionen [447]. Diese Effekte wurden im klinischen Alltag durch mehrere unkontrollierte Fallstudien bestätigt [448, 449].

Cyclosporin A

Die einzigen Daten zur intravenösen Gabe von Cyclosporin A bei perianalen Fisteln beim Morbus Crohn stammen aus mehreren unkontrollierten Fallserien, die zusammen weniger als 100 Patienten einschließen [450]. Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, wurden auf orales CsA umgesetzt. Allerdings war die Wirkung nach Absetzen des Medikaments schnell verloren.

Tacrolimus

Unkontrollierte Fallserien zeigten, dass Tacrolimus in der Behandlung des perianalen Fistelleidens beim Morbus Crohn wirksam ist [451 – 454]. Eine daraus resultierende randomisierte plazebokontrollierte Studie zeigte, dass Tacrolimus (0,2 mg/kg/Tag oral) nach 4 Wochen zu einem Ansprechen der perianalen Fisteln (Verschluss von mindestens 50% der Fistel), nicht jedoch einer zu Abheilung (Verschluss von 100% der Fisteln) führte [455].

Andere Behandlungskonzepte

Fallberichte und unkontrollierte Studien zeigten einen Benefit von enteraler oder parenteraler Zusatzernährung. Andere Behandlungsansätze wie Mycophenolat-Mofetil, Thalidomid, GM-CSF oder hyperbare Sauerstoffbehandlung sind noch als experimentell einzustufen [456 – 461].

Teil IV Extraintestinale Manifestationen, Psychosomatik und komplementäre und alternative Therapien**10. Extraintestinale Manifestationen**

Extraintestinale Manifestationen bei Patienten mit Morbus Crohn sind relativ häufig und treten bei etwa 30% aller Patienten auf [462]. Während einige extraintestinale Manifestationen vorwiegend im Rahmen von Schüben des Morbus Crohn auftreten (z.B. Erythema nodosum), sind andere weitgehend unabhängig vom Verlauf der Grunderkrankung (z.B. Typ-II-Arthritis). Die meisten extraintestinalen Manifestationen werden von dem behandelnden Gastroenterologen sicher erkannt und behandelt. In einigen

Situationen ist die Expertise von anderen Fachärzten (z. B. Augenarzt bei Uveitis) notwendig, um die Diagnose zu bestätigen und die Therapie einzuleiten. Auffällig ist der Mangel an kontrollierten, randomisierten Studien über die Behandlung von extraintestinalen Manifestationen des Morbus Crohns, sodass die Arbeitsgruppe als Grundlage für die Therapie auch auf Fallberichte oder Fallsammlungen zurückgreifen musste.

Gelenkmanifestationen Diagnostik

Statement 10.1

Die Diagnose der CED-assoziierten peripheren Arthritis erfolgt klinisch und basiert auf charakteristischen Merkmalen und dem Ausschluss anderer spezifischer Formen der Arthritis (D). Bei der peripheren Arthritis ist der Typ I pauciartikulär und betrifft akut die großen Gelenke zu Zeitpunkten einer bestehenden CED-Aktivität, während der Typ II polyartikulär ist und eine größere Zahl peripherer Gelenke unabhängig von der CED-Aktivität betrifft (B). Die axiale Arthritis, einschließlich der Sakroileitis und der ankylosierenden Spondylitis, wird nach konventionellen, rheumatologischen Kriterien diagnostiziert und wird von charakteristischen radiologischen Veränderungen, die am sensitivsten in der MRT dargestellt werden, unterstützt (D).

Kommentar

Bei Morbus Crohn kann eine entzündliche Beteiligung des Achsenskeletts, eine Arthritis der peripheren Gelenke und das unspezifische Symptom der Arthralgie auftreten. Der rheumatologische Symptomenkomplex ist in das Konzept der seronegativen Spondyloarthritis (SpA) integriert. Die Klassifikationskriterien der Europäischen Spondyloarthritis-Studiengruppe sind bei einem Patienten mit Morbus Crohn erfüllt sofern a) ein früherer oder gegenwärtiger entzündlicher Wirbelsäulenschmerz von mindestens 3 Monaten Dauer oder b) eine asymmetrisch oder vorwiegend an den unteren Extremitäten bestehende Synovialitis vorliegt [463]. Orchard et al. [464] haben darüber hinaus bei Patienten mit Morbus Crohn eine weitere Unterteilung der peripheren Arthritis in einen Typ I und II vorgeschlagen. Bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) wird die Prävalenz der SpA in spezialisierten Zentren mit 10–32% [462, 465–467], in universitären gastroenterologischen Zentren in Deutschland mit 14% und in Belgien mit 32% angegeben. Sie ist somit bei einer geschätzten Häufigkeit in der deutschen Allgemeinbevölkerung von 1,9% [468] gegenüber dieser deutlich erhöht.

Therapie der peripheren Arthritis

Statement 10.2

Die Behandlung der CED-assoziierten Arthritis basiert fast vollständig auf Extrapolationen von anderen Formen der Arthritis. Im Fall der peripheren Arthritis Typ I sollte die Behandlung des zugrunde liegenden Morbus Crohn im Vordergrund stehen (C). Bei der Typ-II-Arthritis werden Sulfasalazin, Methotrexat und in refraktären Fällen anti-TNF-Antikörper (B) eingesetzt.

Kommentar

Die periphere Arthritis wird in die Typen I und II unterteilt [464]. Der Typ I ist pauciartikulär und betrifft große (vorwie-

gend tragende) Gelenke einschließlich der Knöchel, Knie, Hüften, Handgelenke, Ellbogen und Schultern. Es sind weniger als 5 Gelenke betroffen. Die Arthritis tritt üblicherweise schubassoziiert akut auf, ist selbstlimitierend (eher Wochen als Monate), hinterlässt am Gelenk keinen dauerhaften Schaden und erfordert daher keine spezifische rheumatologische Therapie. Der Typ II ist polyartikulär und betrifft meist die kleinen Gelenke der Hand; die Arthritis persistiert länger (Monate oder Jahre) und kann unabhängig von der Aktivität des Morbus Crohn auftreten. Die Therapie erfolgt daher analog der Behandlung der Spondyloarthritis. Die Diagnose der peripheren Arthritis erfolgt klinisch durch die schmerzhaft geschwollenen Gelenke. Die Differenzialdiagnose schließt die Osteoarthritis, die septische Arthritis oder die koinzidente seropositive rheumatoide Arthritis oder Nebenwirkungen der Behandlung (z. B. einen Steroidentzug, eine Osteonekrose, eine Azathioprin-induzierte Arthropathie oder ein Infliximab-assoziiertes Lupus-ähnliches Syndrom) ein.

Therapie der Arthralgie

Statement 10.3

Bei chronischen peripheren Arthralgien können in der Akutbehandlung Analgetika wie Novalminsulfon oder Opioide eingesetzt werden (D). NSAR sollten nicht routinemäßig eingesetzt werden aufgrund der inkonsistenten Datenlage bezüglich der Exazerbation der Grunderkrankung (D). COX-2-selektive Antiphlogistika sind bezüglich des Rezidivrisikos günstiger, können aber nicht generell empfohlen werden (B).

Kommentar

Die ätiologische Zuordnung von Arthralgien ist schwierig. Eine verlässliche Evidenz für die Behandlung von Arthralgien bei Patienten mit Morbus Crohn ist nicht vorhanden. RCTs bei Patienten mit CED zeigten für COX-2-Antagonisten keinen negativen Effekt auf die Grunderkrankung [469, 470].

Therapie der axialen Arthritis

Statement 10.4

Bei Patienten mit axialer Arthritis ist eine Therapie mit anti-TNF- α -Antikörpern wirksam (B). Die Patienten profitieren zudem von einer intensiven Physiotherapie (C).

Kommentar

Die axiale Arthritis schließt die Spondylitis und Sakroileitis ein. Die asymptomatische Sakroileitis ist häufig. Bis zu 50% der Patienten mit Morbus Crohn zeigen einen abnormen radiografischen Befund. Der Befall der Wirbelsäule, insbesondere der Sakroiliakalgelenke, wird durch die rheumatologischen Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes charakterisiert. Traditionelle Basistherapeutika (DMARD) (z. B. Sulfasalazin, Methotrexat oder Leflunomid) sind zur Behandlung der axialen Erkrankung bei Patienten mit Spondyloarthritis ineffektiv. NSAR sind wirksam, es gilt jedoch das unter Therapie der Arthralgie gesagte. Anti-TNF-Antikörper sind bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis die wirksamste Therapie [471], ihre Wirksamkeit auf die Arthritis ist auch bei Patienten mit Morbus Crohn nachgewiesen [472–475].

Osteoporose

Definition

Statement 10.5

Die Diagnose einer Osteoporose wird durch Messung des T-Wertes $< -2,5$ an der LWS mittels DEXA gestellt. Eine Osteopenie entspricht einem T-Wert von < -1 und $> -2,5$ an der LWS (D). Der Nachweis einer verminderten Knochendichte (BMD) bei Patienten mit Morbus Crohn ist ein Faktor für ein erhöhtes Frakturrisiko (B).

Kommentar

Die Messung der Knochendichte an der LWS ist ein präzises Verfahren mit hoher Reproduzierbarkeit [476]. Eine Knochendichtemessung zur Diagnose einer Osteoporose sollte bei Patienten durchgeführt werden, die mit systemischen Steroiden längerfristig behandelt wurden, einen chronisch-aktiven Verlauf ihrer Erkrankung aufweisen oder ausgedehnte Dünndarmresektionen aufweisen. Vordringliches Ziel der Therapie zur Osteoporose-Prophylaxe ist es aber, ggf. durch eine Therapieeskalation die systemische Steroidtherapie unnötig werden zu lassen. Knochendichtemessungen bei Kindern und Jugendlichen sind nur sinnvoll, wenn sie unter Berücksichtigung der alters- und geschlechtsspezifischen Normwerte interpretiert werden. Bei der DEXA-Methode kommt es zu einer Fehleinschätzung, wenn die Kinder für ihr Alter zu klein sind, was bei MC-Patienten der Fall sein kann [477–479].

Therapie

Statement 10.6

Patienten mit Nachweis einer erniedrigten Knochendichte (T-Wert < -1) oder einer Malabsorption mit erhöhtem Parathormon sollten eine Substitutionstherapie mit Kalzium und Vitamin D erhalten. Gleiches gilt für Patienten unter einer Steroidtherapie (C). Gleichzeitig wird körperliches Training, Einstellung des Rauchens und eine Reduktion des Alkoholkonsums empfohlen (D).

Statement 10.7

Patienten mit nachgewiesenen Frakturen sollten mit Bisphosphonaten behandelt werden (C). Die Wirksamkeit einer Primärprävention von Frakturen bei Patienten mit Morbus Crohn und einer signifikant verminderten Knochendichte (T-Wert $< -2,5$) mit Bisphosphonaten ist nicht nachgewiesen.

Kommentar

Die Therapie mit Kalzium und Vitamin D beugt einem Knochenmasseverlust unter einer Steroidtherapie vor und führt in der Langzeitanwendung zu einer signifikanten Steigerung der Knochendichte [480]. Große kontrollierte Studien mit Patienten mit Morbus Crohn liegen hierzu nicht vor. Die Empfehlung leitet sich aus den vorliegenden Daten für die steroidinduzierte Osteoporose ab [481]. Eine Reihe von Bisphosphonaten führt bei Patienten mit Morbus Crohn zu einer signifikanten Anhebung der Knochendichte [482, 483]. Eine Primärprävention von Frakturen durch Aminobisphosphonate konnte bisher bei Patienten mit Morbus Crohn nicht nachgewiesen werden. Hierzu wären Studien mit hohen Patientenzahlen über mehrere Jahre notwendig.

Hautmanifestationen

Diagnostik

Statement 10.8

Die Diagnose von Hautmanifestationen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wird auf dem Boden klinischer Kriterien gestellt. Hierbei sollten andere Hauterkrankungen ausgeschlossen werden. Eine Hautbiopsie ist nur in seltenen Fällen notwendig (B).

Kommentar

Die Diagnose Erythema nodosum wird aufgrund der typischen erhabenen, rot-violett verfärbten subkutanen Hautknötchen gestellt. Am häufigsten sind die distalen Streckseiten der Extremitäten betroffen. Gewöhnlich finden sich diese Veränderungen im Rahmen eines akuten Schubes der Crohn-Erkrankung. Falls eine Hautbiopsie durchgeführt wurde, findet sich histologisch eine unspezifische fokale Panniculitis [484]. Differenzialdiagnostisch kommen metastatische Hautmanifestationen des Morbus Crohn (histologisch: nicht verkäsende Granulome) und sehr seltene, meist in kasuistischen Mitteilungen erwähnte Hautveränderungen wie Psoriasis, Rosacea, Epidermolysis bullosa acquisita und das Sweet-Syndrom infrage [485, 486].

Das Pyoderma gangraenosum kann am ganzen Körper auftreten, bevorzugt im Bereich von Stoma oder Streckseiten der unteren Extremität. Bei Verdacht auf Pyoderma gangraenosum ist eine Hautbiopsie obsolet [487]. Das Pyoderma gangraenosum ist durch eine Hautnekrose mit tiefen exkavierten Ulzera gekennzeichnet.

Therapie

Statement 10.9

Die Behandlung des Erythema nodosum orientiert sich an der Therapie des zugrunde liegenden Morbus Crohn. Der Einsatz von systemischen Steroiden ist häufig notwendig (C).

Statement 10.10

Das Pyoderma gangraenosum wird mittels systemischer Steroide behandelt (C). Eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin sollte begonnen werden. Bei therapierefraktären Fällen werden anti-TNF- α -Antikörper (A), Cyclosporin oder Tacrolimus (D) eingesetzt.

Kommentar

Die Therapie des Erythema nodosum entspricht der Therapie der Grunderkrankung. Gewöhnlich wird eine Therapie mit systemischen und gegebenenfalls lokalen Steroiden begonnen [488, 489]. Eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin sollte erwogen werden, falls steroidrefraktäre Verläufe oder gehäuft Rezidive auftreten. Die systemische Gabe von Steroiden wird häufig als die Therapie der ersten Wahl zur Behandlung eines Pyoderma gangraenosum angesehen [488]. In kasuistischen Mitteilungen wurde über die erfolgreiche Therapie mit Cyclosporin [490] und Tacrolimus [491] berichtet, sodass in therapierefraktären Fällen diese Therapie erwogen werden kann. Die Effizienz einer Infliximabtherapie wurde in einer kleinen placebokontrollierten Studie nachgewiesen [492]. Allerdings sollte aufgrund des Nebenwirkungsspektrums die

Gabe von Infliximab ebenfalls nur bei therapierefraktären Fällen erwogen werden.

Augenmanifestationen

Statement 10.11

Um die Diagnose einer unkomplizierten Episkleritis zu stellen, müssen zunächst die Komplikationen einer Uveitis ausgeschlossen werden. In der Regel ist hierzu die Überweisung zum Facharzt (Ophthalmologen) zur Spaltlampen-Untersuchung notwendig (D). Die Episkleritis erfordert keine systemische Therapie. Sie reagiert normalerweise auf die topische Gabe von Kortikosteroiden (D).

Statement 10.12

Die Uveitis wird mit Kortikosteroiden behandelt. Es kann sowohl eine systemische als auch topische Anwendung erforderlich sein (D). Eine immunmodulatorische Therapie mit Azathioprin, Methotrexat oder Infliximab scheint in resistenten Fällen hilfreich zu sein (D).

Kommentar

Die Therapie von Augenmanifestationen bei Morbus Crohn stützt sich lediglich auf Fallberichte und Fallsammlungen. Kontrollierte Studien zu diesem Thema existieren nicht [493].

Hepatobiliäre Erkrankungen Diagnostik

Statement 10.13

Das diagnostische Vorgehen bei hepatobiliären Erkrankungen in Verbindung mit Morbus Crohn entspricht der Standarddiagnostik bei erhöhten Leberwerten mit abdominalem Ultraschall und Labor einschließlich Virologie und Autoimmunmarkern (D). Die ERCP stellt derzeit den Goldstandard der Diagnostik bei PSC dar (D). Die PSC hat ein erhöhtes Risiko für Cholangiokarzinome, bei Vorliegen einer Crohn-Colitis ist das Risiko für kolorektale Karzinome erhöht (A).

Kommentar

Hepatobiliäre Erkrankungen sind bei Patienten mit Morbus Crohn nicht unüblich. Die PSC kommt bei Morbus Crohn insgesamt seltener als bei Colitis ulcerosa vor, findet sich aber bei etwa 9% der Patienten mit Crohn-Kolitis. Pericholangitis, Fettleber, chronische Hepatitis, Leberzirrhose und Gallensteine treten häufiger auf als bei der Normalbevölkerung. Manche bei Morbus Crohn eingesetzte Medikamente können lebertoxisch sein. Erhöhte Leberwerte und Cholestase-Hinweise sollten Anlass für eine erweiterte Labordiagnostik und Ultraschall sein. Wenn die Standarddiagnostik nicht weiterführt und medikamenten-toxische Nebenwirkungen unwahrscheinlich sind, ist die Wahrscheinlichkeit einer PSC gegeben. Die ERCP stellt derzeit den Goldstandard in der Diagnostik der PSC dar. In der MRCP werden etwa 10–15% der Fälle mit PSC nicht diagnostiziert (bei überwiegender Stenosen der intra- oder extrahepatischen Gallengänge ohne dilatierte Abschnitte) [494–497]. In manchen Abteilungen wird die MRCP als Erstlinienuntersuchung durchgeführt. Falls diese unauffällig ausfällt, ist eine nachfolgende ERCP zum Ausschluss von Strikturen indiziert.

Die Leberbiopsie mit Histologie dient der Stadieneinteilung der PSC und dem Nachweis des Small Duct Disease [498]. Die PSC ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von Cholangiokarzinomen und Kolonkarzinomen [499, 500].

Therapie

Statement 10.14

Eine Behandlung der PSC mit hoch dosierter Ursodeoxycholsäure muss erfolgen (B). Die ERCP mit Dilatation und/oder Stenteinlage sollte zur Behandlung dominanter Strikturen eingesetzt werden (C). Die fortgeschrittene Lebererkrankung bedarf der Lebertransplantation (A).

Kommentar

Ursodeoxycholsäure in einer Dosierung von 15 mg/kg führt zur raschen Verminderung der Serumtransaminasen und bessert in Dosierungen von 20–25 mg/kg die Prognose gemessen an Histologie und Cholangiografie [501–506]. Ursodeoxycholsäure kann sehr wahrscheinlich das Kolonkarzinomrisiko (indirekte Evidenz von CU-Patienten) und vermutlich auch das Gallengangskarzinomrisiko senken [507–509]. Die zusätzliche entzündungshemmende, antifibrotische und immunsuppressive medikamentöse Behandlung ist Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen (z.B. Steroide, Azathioprin, Tacrolimus etc.). Bei dominanten Gallengangsstenosen ist die endoskopische Dilatation indiziert. In fortgeschrittenen Fällen besteht keine Alternative zur Lebertransplantation.

Seltene extraintestinale Manifestationen bei Morbus Crohn

Statement 10.15

Extraintestinale Manifestationen des Morbus Crohn im Bereich des Pankreas, der Nieren, der Lunge und des Nervensystems werden kasuistisch beschrieben, aber sind nicht klar definiert. Auch eine erhöhte Inzidenz thrombembolischer Ereignisse, Vaskulitiden und Amyloidosen wurden in Fallsammlungen beschrieben. Abzugrenzen sind Nebenwirkungen von Medikamenten. Die Diagnostik und Therapie dieser Ereignisse sind nicht spezifisch für Patienten mit Morbus Crohn und richten sich nach den allgemeinen Leitlinien (D) [510].

11. Psychosomatik

Statement 11.1

Psychische Störungen sind eher eine Folge als eine Ursache des Morbus Crohn. Das Ausmaß der seelischen Belastung korreliert mit der Krankheitsschwere, beeinflusst die gesundheitsbezogene Lebensqualität und den Krankheitsverlauf (B).

Statement 11.2

Psychosoziale Faktoren (Persönlichkeitsmerkmale, belastende Lebensereignisse, Alltagsbelastungen) sind in der Ätiologie des Morbus Crohn nicht gesichert (D).

Kommentar

Patienten mit Morbus Crohn weisen im Vergleich zu Patienten mit Colitis ulcerosa oder anderen chronischen Erkrankungen etwas häufiger psychische Störungen (bis zu 50% Depression) und eine schlechtere Lebensqualität auf [511–518].

Eine Studie mit einem großen CED-Patientenkollektiv zeigte, dass Depressionen bei CED-Patienten dreifach häufiger sind (16,3 vs. 5,6%) als in der Allgemeinbevölkerung [519]. In dieser Studie hatten 17% der depressiven Patienten in den letzten 12 Monaten Selbstmordgedanken. Bei Personen, die aktuell depressiv waren, hatten Frauen häufiger als Männer Selbstmordgedanken (50 vs. 31%). Insbesondere die depressive Krankheitsverarbeitung ist ein Prädiktor für die gesundheitsbezogene Lebensqualität [520]. Es wurde eine Beziehung zwischen psychischen Faktoren und der Prävalenz von dem Reizdarmsyndrom ähnlichen Symptomen bei Patienten mit CED in Remission beschrieben [338, 521–523]. Die psychosozialen Folgen der Krankheit werden mit steigender Schwere der Erkrankung bedeutsamer. Zahlreiche Studien zeigen, dass die Lebensqualität von der Krankheitsaktivität, den assoziierten Symptomen, aber auch vom Geschlecht der Betroffenen beeinflusst wird [327, 524–530]. Frauen mit CED haben meist eine größere Beeinträchtigung der psychischen Befindlichkeit und Lebensqualität als männliche Betroffene [525, 531, 532].

Studien zum Einfluss psychosozialer Faktoren auf die Entstehung des Morbus Crohn sind limitiert [516, 533] und haben eher hypothetischen Charakter. Der Einfluss psychosozialer Faktoren auf die Symptomanifestation und den Verlauf des Morbus Crohn ist allerdings evident. Dies wird im Folgenden dargestellt.

Krankheitsverlauf beeinflussende psychosoziale Faktoren

Statement 11.3

Depressivität, Ängstlichkeit und wahrgenommener chronischer Stress sind Risikofaktoren für ein Rezidiv. Es ist nicht gesichert, dass akute belastende Lebensereignisse Rückfälle initiieren (B). Die meisten Patienten sind der Ansicht, dass Stress einen Einfluss auf ihre Erkrankung hat (C).

Kommentar

Prospektive Studien konnten zeigen, dass Patienten mit depressiver Stimmung, gesteigertem Stressempfinden und assoziierter Angst ein höheres Risiko für eine höhere Krankheitsaktivität haben [511, 534–536]. Im Gegensatz zu den Patienten mit Colitis ulcerosa fanden prospektive Untersuchungen widersprüchliche Ergebnisse zum Einfluss von Stress bei Patienten mit Morbus Crohn. Einzelne belastende Lebensereignisse haben offensichtlich keinen Effekt auf die Krankheitsaktivität [533, 537–541]. Chronische Stressbelastungen zeigen jedoch einen Zusammenhang mit der Krankheitsaktivierung [535, 542, 543]. Psychische Faktoren können auch dafür verantwortlich sein, dass von den Betroffenen höhere Scores in den subjektiven Items (Allgemeinbefinden, Schmerz u. a.) der Aktivitätsindizes, wie z. B. des CDAI, angegeben werden [544, 545]. Die Betroffenen selbst und die Mehrzahl der Experten der Konsensuskonferenz schreiben dem psychosozialen Distress eine modulierende Funktion für den Krankheitsverlauf zu [546–548]. Laborexperimentelle Studien zeigten eine gesteigerte Stressantwort mit größerer Epitheldestruktion bei CED-Patienten. Dies weist auf eine stressinduzierte Aktivierung mukosaler Mastzellen (über die Gehirn-Bauch-

Achse) und deren möglichen Bedeutung für die Aktivierung der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung hin [549].

Therapeutische Ansätze

Arzt-Patienten-Verhältnis, Information und klinische Versorgung

Statement 11.4

Die psychosozialen Folgen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität sollten auch unter Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Aspekte bei den planmäßigen Arztbesuchen erfragt werden. Individuelle Information und Erklärung der Erkrankung sollten in einem persönlichen Gespräch gegeben werden. Der Krankheitsverlauf kann durch die Kombination von Selbstmanagement und patientenzentrierten Konsultationen verbessert werden (B).

Kommentar

Gesundheitsbezogene Wahrnehmungen haben einen Einfluss auf die Krankheitserfahrung [513]. Unter geschlechtsbezogenen Aspekten sind Frauen mit einer CED häufiger erwerbsunfähig [550, 551]. In einer Subgruppenanalyse der Deutschen Crohn-Interventionsstudie ([552], s. auch unter „Psychotherapie“), hatten Frauen eine höhere Zahl an Krankenhaus- und Krankschreibungstagen als Männer. In der multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich ein signifikanter Geschlechts- und Depressionseffekt auf die Anzahl der Krankheitstage und ein signifikanter Geschlechts- und Alterseffekt auf die Anzahl der Krankenhaustage. Bei einer Befragung von Mitgliedern der Selbsthilfeorganisation Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV) wurden die Antworten zu sexuellen Problemen von 410 Betroffenen mit denen von 334 nicht betroffenen Gleichaltrigen verglichen. Bei den Männern gab es keine krankheitsbezogenen sexuellen Funktionsstörungen. Frauen hingegen berichteten über mehr Einschränkungen im Sexualbereich [553, 554]. Beeinflusst wurde diese verringerte sexuelle Funktion durch eine depressive Verstimmung. Männliche Jugendliche scheinen im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen mehr Probleme und eine schlechtere Lebensqualität zu haben [555].

Eine größere Beachtung der Tatsache, dass psychisch unter Stress stehende Patienten Schwierigkeiten haben, klinisch relevante Informationen zu verarbeiten [546], kann zu einer Verbesserung der Arzt-Patient-Kommunikation führen [556]. Es ist wichtig, Betroffene im persönlichen Gespräch mit empathischer Unterstützung zu informieren [557]. Ein niedrigerer Informationsstand ist mit größeren Ängsten assoziiert [558]. Selbstmanagement-Handbücher und patientenzentrierte Konsultationen verbessern die Krankheitskontrolle der Betroffenen [559, 560], aber die alleinige Übermittlung von Patientenbroschüren ist nicht hilfreich und kann sogar die gesundheitsbezogene Lebensqualität verschlechtern [561]. Patienten-Schulungsprogramme scheinen einen mäßigen oder nur sehr begrenzten Einfluss auf den Verlauf der Krankheit oder die psychische Situation der Betroffenen zu haben [562–564].

Integrierte psychosoziale Versorgung

Statement 11.5

Ärzte sollten den psychosozialen Status des Patienten und den Bedarf für zusätzliche psychologische Behandlung erfassen und eine Psychotherapie empfehlen, wenn eine Indikation besteht. In

Zentren für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen sollte eine integrierte psychosomatische Versorgung angeboten werden (B).

Kommentar

Zur Evaluation der Lebensqualität stehen CED-spezifische Fragebogen zur Verfügung: Die am häufigsten verwendeten Instrumente sind der „Inflammatory Bowel Disease Questionnaire“ (IBDQ, [565]) und „The Rating Form of Inflammatory Bowel Disease Patient Concerns“ (RFIPC, [513]). Der IBDQ wurde auch in einer deutschen Fassung validiert [566, 567] und existiert auch in einer Kurzform (SIBDQ, [565]), deren deutsche Übersetzung ebenfalls validiert wurde [568]. Die „Short Health Scale“ (SHS), ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Bedeutung der CED für die Lebensqualität, ist nun auch für Patienten mit Morbus Crohn (allerdings nur in englischer Sprache) validiert [569]. Psychische Störungen verschlechtern nicht nur die Lebensqualität der Betroffenen, sie tragen auch unabhängig von der Schwere der Erkrankung zu einer vermehrten Inanspruchnahme ärztlicher Hilfe (Anzahl der Arztbesuche) bei [570]. Um den subjektiven Bedarf der Betroffenen an psychologischer Betreuung zu erfassen, wurde ein standardisierter Fragebogen, der ADAPT (Assessment of the Demand for Additional Psychological Treatment), an Patienten mit CED entwickelt und validiert [571, 572]. Zur einfachen Erfassung von psychosozialen Stress bei CED-Patienten in der klinischen Praxis wurde das „Lübeck Semistructured Interview for Psychosocial Screening“ (LIPS-IBD) entwickelt [573]. Ein Training von Gastroenterologen, psychosoziale Faktoren in die klinische Praxis zu integrieren, sollte in Erwägung gezogen werden, da eine bessere Unterstützung der Betroffenen in der klinischen Betreuung einen günstigen Einfluss auf deren psychischen Stress haben kann [574]. Obwohl dazu keine Daten zur Evidenzprüfung verfügbar sind, sieht sich die überwiegende Mehrheit der Experten der Konsensuskonferenz in der Lage, eigenständig die Empfehlung zur Psychotherapie geben zu können [86, 575, 576]. Da psychische Störungen, insbesondere die Depression, einen Risikofaktor für die Krankheitsaktivierung darstellen, und diese vorwiegend mit einem schweren (häufig chronisch aktiven) Krankheitsverlauf einhergehen, ist eine integrierte psychosomatische Versorgung oder eine enge Kooperation mit psychosomatischen Einrichtungen für die adäquate Versorgungsqualität in Zentren, die CED-Patienten betreuen, wesentlich. Eine Untersuchung zeigte, dass die Betroffenen häufig Defizite in der Informationsübermittlung und beim Zugang zu adäquater Betreuung empfinden [577].

Selbsthilfegruppen

Statement 11.6

Patienten sollten über die Existenz von Patientenselbsthilfeorganisationen informiert werden (D).

Kommentar

Selbsthilfeorganisationen und Selbsthilfegruppen mit und ohne professionelle Unterstützung werden aus Sicht von Patienten, Pflegepersonal und Ärzten eine wichtige Rolle in der Krankheitsbewältigung (Wissen um Erkrankung, Behandlungsmöglichkeiten und soziale Rechte, emotionale Akzeptanz und Unterstützung) zugeschrieben [578, 579]. Allerdings ist die Mehrzahl

der deutschen Morbus-Crohn-Patienten weder Mitglied der deutschen Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV) noch Mitglied einer anderen CED-Selbsthilfegruppe. Selbsthilfegruppenmitglieder erachten allgemeine und CED-spezifische Informationen sowie gegenseitige emotionale Unterstützung als wesentliches Element [580]. Die meisten Patienten, die auf eine Teilnahme an einer Selbsthilfegruppe angesprochen werden, geben allerdings an, nicht daran interessiert zu sein, manche beteiligen sich nur für umschriebene Zeiten. Als Gründe für die Nichtteilnahme an einer Selbsthilfegruppe werden fehlende Zeit sowie die fehlende Bereitschaft, die eigene Erkrankung vor anderen auszubreiten, genannt [580, 581]. Die Datenlage zu Auswirkungen der Teilnahme an CED-Selbsthilfegruppen auf die Lebensqualität ist spärlich und uneinheitlich. Die Übergänge zwischen reiner Selbsthilfe, expertenunterstützter Selbsthilfe und expertengeleiteter Gruppenpsychotherapie sind fließend. In einer deutschen Studie wurde eine Assoziation zwischen Mitgliedschaft in der DCCV und reduzierter allgemeiner Lebenszufriedenheit festgestellt [327]. Shepanski et al. [582] stellen in einer nicht kontrollierten Studie eine Verbesserung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen nach der Teilnahme an einem einwöchigen Ferienlager fest, welches von der US-amerikanischen Crohn's and Colitis Foundation gesponsert worden war. In einer unkontrollierten US-amerikanischen Studie wurde ein besseres Krankheitsverständnis nach einer expertengeleiteten Familienunterstützungsgruppe, an der die erkrankten Kinder und ihre Eltern teilnahmen, festgestellt [583]. In einer brasilianischen randomisierten kontrollierten Studie verbesserte die Teilnahme an monatlichen ärztlich geleiteten „Supportmeetings“ die Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Supportmeetings [584].

Psychotherapie

Statement 11.7

Psychotherapeutische Interventionen sind bei psychischen Störungen wie Depressionen und Angststörungen, reduzierter gesundheitsbezogener Lebensqualität mit seelischen Belastungen und bei maladaptiver Krankheitsbewältigung indiziert (B).

Statement 11.8

Die Wahl des psychotherapeutischen Verfahrens ist abhängig von der psychischen Störung und sollte durch Psychotherapeuten erfolgen. Die Indikation für eine Therapie mit Psychopharmaka sollte bei komorbiden psychischen Störungen (z.B. Depression, Angststörung) ärztlich gestellt werden (D).

Kommentar

Psychotherapie hat einen positiven Effekt vorwiegend auf die psychologischen Dimensionen der Erkrankung, wie psychisches Wohlbefinden, Strategien zur Krankheitsverarbeitung und subjektiv empfundene psychische Stressbelastung [585–587]. In einer Studie, in der sowohl Patienten mit Colitis ulcerosa als auch solche mit Morbus Crohn behandelt wurden, zeigte Psychotherapie auch einen Einfluss auf die Krankheitsaktivität [585]. In dieser Studie sind jedoch Inhomogenitäten bei der Randomisierung der Behandlungs- und Kontrollgruppe festzustellen. Daher sind die Ergebnisse nicht in den evidenzbasierten Empfehlungen enthalten.

Zu den in einer randomisierten kontrollierten Studie mit kognitiv-behavioraler und manualisierter Psychotherapie gefundenen positiven Effekten auf die depressive Verstimmung und die subjektiv empfundene Krankheitschwere bei Jugendlichen mit CED liegen bisher keine Daten für erwachsene Patienten vor [588]. Die Diagnose Morbus Crohn alleine genügt daher nicht, eine Psychotherapie zu empfehlen. Studien zur Psychotherapie bei Patienten ohne psychische Störungen zeigen für diese einen geringen oder keinen Vorteil [589–592]. In einer Nachuntersuchung der deutschen Multicenterstudie konnte allerdings gezeigt werden, dass bei der Überprüfung der Krankenhaustage und der Krankenschreibungstage ein Jahr vor und ein Jahr nach der Behandlung die psychotherapeutisch behandelte Gruppe im Vergleich zur Kontrolle eine signifikante Verringerung der Krankenhaustage aufwies und damit ein Benefit für diese zusätzliche Therapie angenommen werden kann [552].

In der Literatur findet sich keine Evidenz für die bevorzugte Wahl einer bestimmten psychotherapeutischen Methode. Entspannungsübungen sind sinnvoll, da sie leicht zu erlernen und durchzuführen sind und ihre Wirksamkeit erwiesen ist [585, 587, 593]. Experten sehen es als Vorteil, wenn der oder die Psychotherapeut/In Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit CED besitzt. Bisher gibt es kaum spezifische Untersuchungen zur Anwendung von Psychopharmaka bei CED. In einer systematischen Übersichtsarbeit [594] aller relevanten Studien seit 1990 konnten 12 relevante Publikationen von nicht randomisierten Studien identifiziert werden. Trotz der teilweise gefundenen positiven Wirkungen liefern die Studien keine verlässlichen Daten über die Effektivität von Antidepressiva auf den Krankheitsverlauf oder die -aktivität der CED. Die Wirksamkeit von Antidepressiva in der Therapie komorbider depressiver Stimmungen wurde bisher nur in nicht kontrollierten Studien nachgewiesen.

Raucherentwöhnung

Statement 11.9

Patienten, die trotz ärztlicher Empfehlung das Rauchen nicht aufgeben, sollen durch patientenzentrierte Gespräche zur Teilnahme an einer strukturierten Raucherentwöhnung motiviert werden (B).

Kommentar

Tabakrauchen erhöht das Risiko eines endoskopischen und klinischen Rezidivs, eines stenosierenden oder penetrierenden Verlaufs, der Notwendigkeit von Operationen und immunsuppressiver Therapie, von Osteoporose und ist mit einer herabgesetzten Lebensqualität und einem verminderten Ansprechen auf Infliximab assoziiert [595]. Ein Teil der rauchenden Patienten erfüllt die Kriterien einer Nikotinabhängigkeit [596]. Eine Interventionsstudie (wiederholte Beratung bezüglich der Sinnhaftigkeit des Rauchstopps, Angebot der Teilnahme an einem Raucherentwöhnungsprogramm) zeigte, dass rauchende Patienten, die für mehr als 1 Jahr mit dem Rauchen aufhörten, einen günstigeren Verlauf der Erkrankung hatten als weiterrauchende Patienten [597]. Die Wirksamkeit eines Rauchstopps ist der einer immunsuppressiven Therapie vergleichbar. Die Durchführung einer Raucherentwöhnung ist als primäre konservative Maßnahme in der Behandlung des Morbus Crohn bei rauchenden Patienten anzusehen [598]. Ärztlicher Ratschlag und motivierende Gesprächsführung erhöhen bei tabakassoziierten Erkrankungen die Rate erfolgreicher Rauchstoppversuche [599, 600].

Kinder und Jugendliche

Statement 11.10

Das erhöhte Risiko für eine psychische Störung bei früher Erstmanifestation muss besonders berücksichtigt werden. Den Patienten und ihren Familien sollte bei Bedarf eine psychosoziale Unterstützung angeboten werden (C).

Kommentar

Als für Kinder und Jugendliche besonders relevante psychosoziale Krankheitsfolgen wurden Abwesenheit von Schule und Ausbildung, erniedrigtes Selbstwertgefühl auf grund eines krankheitsbedingten Minderwuchses sowie die Belastungen durch eine enterale Ernährung beschrieben [555, 601]. Eltern von an Morbus Crohn erkrankten Kindern weisen höheren psychischen Distress auf als Eltern von gesunden Kindern oder von diabetischen Kindern [602]. Die Hauptsorgen der Eltern beziehen sich auf Nebenwirkungen der Medikamente und die Zukunft des Kindes [603]. In Familien mit einem an Morbus Crohn erkrankten Kind wurde eine höhere Rate von familiärer Dysfunktion festgestellt als in Familien mit gesunden oder diabetischen Kindern [604]. Eine Subgruppe von Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn weist im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen ein erniedrigtes psychosoziales Funktionsniveau, niedrigere gesundheitsbezogene Lebensqualität und vermehrten psychischen Distress auf. Die meisten Patienten mit mildem Krankheitsverlauf haben das gleiche psychosoziale Funktionsniveau wie gesunde Gleichaltrige, 20% geben jedoch erhebliche emotionale und Verhaltensprobleme an [605]. Jugendliche mit CED sind im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen ängstlicher und depressiver und geben mehr soziale Probleme an [606]. Jugendliche mit Morbus Crohn berichten jedoch weniger Depressivität und Verhaltensprobleme als Jugendliche mit Reizdarmsyndrom [607]. Familiäre Dysfunktion und emotionale sowie Verhaltensprobleme sind mit einer unzureichenden medikamentösen Therapietreue assoziiert [608]. Eine depressive Störung nach psychiatrischen Kriterien kann bei bis zu 25% nachgewiesen werden. Krankheitsaktivität und Kortisontherapie sind mit Depressionen assoziiert [609]. Neben hoher Krankheitsaktivität geht eine depressive Krankheitsverarbeitung häufiger mit einer erniedrigten Lebensqualität einher [610]. In einer unkontrollierten Studie wurde ein besseres Krankheitsverständnis nach einer Familienunterstützungsgruppe, an der die erkrankten Kinder und ihre Eltern teilnahmen, festgestellt [583]. In einer kontrollierten Studie verbesserte eine manualisierte kognitive Verhaltenstherapie bei Jugendlichen mit CED das seelische Befinden und die Lebensqualität [588].

12. Komplementäre und alternative Therapien

Der Gebrauch der komplementären und alternativen Medizin bei CED ist bei Erwachsenen [611–618] und Kindern [619, 620] in Deutschland hoch.

Aufgrund der langen Tradition einzelner komplementärmedizinischer Verfahren (z.B. wird die Traditionelle Chinesische Medizin seit über 3500 Jahren verwandt) fehlen häufig Evaluationsstudien nach neuen Formen der evidenzbasierten Medizin (EbM). Daher wird auch häufig der Begriff Erfahrungsheilkunde für diese Heilmethoden verwendet. Ältere Studien zu diesen Verfahren weisen analog der konventionellen Medizin methodologische Probleme auf, die eine adäquate Evaluation erschweren.

Die Arzneimittel der besonderen Therapierichtung (Phytopharmaka, Homöopathika und Anthroposophika) waren bisher bei ihrer Zulassung bzw. beim In-Verkehr-bringen weniger strengen Regularien als Allopathika unterworfen (meist sog. Registrierungsverfahren). In den letzten Jahren wurde bei der WHO eine zunehmende Anzahl von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) von Phytopharmaka registriert. Deshalb hat die WHO Leitlinien für nationale Gesundheitsbehörden veröffentlicht, um kontextspezifische und zuverlässige Informationen zum Gebrauch von Phytopharmaka und komplementären Arzneimitteln zu schaffen [621]. In Deutschland müssen für diese Arzneimittel – analog zu allopathischen Arzneimitteln – regelmäßig Pharmakovigilanzdaten und Sicherheitsdaten (Periodic Safety Update Reports, PSUR) erbracht werden.

Das große öffentliche Interesse an Alternativ- und Komplementärmedizin rechtfertigt eine weitere Evaluation dieser Methoden. Das schließt die folgenden Methoden ein: Traditionelle Chinesische Medizin inklusive Akupunktur, Anthroposophische Medizin, Aromatherapie, Ayurvedische Medizin, Homöopathie, immunmodulative Therapien, manuelle Therapien (Osteopathie, Massagen etc.), Mind/Body-Medizin, Nahrungsergänzungsmittel, Naturheilkunde, Qi Gong, Reiki.

Definition

Statement 12.1

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

Die Definition wurde erstmals auf der Konsensuskonferenz 1999 zum Verständnis der unterschiedlichen Begriffe verwendet und wird in der Literatur und in Lexika (z. B. Pschyrembel) überwiegend dementsprechend angewendet. In anderen Auslegungen werden unkonventionelle Therapieverfahren definiert als Methoden, die nicht in der medizinischen Ausbildung an den Universitäten gelehrt werden oder Verfahren, die nicht zur Standardversorgung in den Krankenhäusern gehören.

Die angloamerikanische Literatur unterscheidet weniger in alternativ und komplementär und verwendet den gemeinsamen Terminus „Complementary and alternative Medicine“ (CAM). Neuere Literatur spricht bei kombinierter Anwendung von konventioneller und komplementärer Methoden auch von integrativer Medizin [619, 622–625].

Methodik

Methodik und Fragestellung bestimmen nach EbM-Regeln das jeweilige Studiendesign und damit die Bewertung für eine EbM-Hierarchisierung. Dieser Sachverhalt ist bei der Bewertung komplementärmedizinischer Literatur zu berücksichtigen [626].

Einige komplementäre Therapieverfahren beziehen sich auf das salutogenetische Potenzial des Patienten und schließen die Arzt-Patienten-Beziehung als Wirkprinzip ein. Eine rando-

mierte kontrollierte Studie ist daher nicht immer durchführbar, dies ist bei einer EbM-Hierarchisierung zu berücksichtigen [627].

Ferner zeichnen sich komplementär- und alternativmedizinische Verfahren meist durch komplexe Verfahrensweisen aus, die durch einfache Wirknachweise eines Einzelfaktors nicht zu belegen sind, sondern systemisch erfasst werden müssen. Dazu können Beobachtungsstudien herangezogen werden, die systemische Wirkungen abbilden können und als Evaluationsmethode geeignet wären [627], da ihre Ergebnissen meist zu RCTs gleichwertig sind [628, 629].

Anwendung und Prävalenz

Statement 12.2

Patienten sollten über die Anwendung komplementärer Heilmethoden befragt werden. Es wird empfohlen, mit ihnen über ihre Gründe für die Anwendung komplementärmedizinischer Verfahren zu sprechen (D).

Statement 12.3

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

Kommentar

In mehreren Studien wurde beschrieben, dass mindestens die Hälfte (31 bis 78%) der erwachsenen Patienten mit CED komplementäre Heilmethoden anwendet [611, 616, 617, 630–632]. In einer repräsentativen Studie für Deutschland zu dem Thema lag die Inanspruchnahme bei 52,9% [615]. Bei Kindern mit CED ist der Gebrauch von CAM nicht geringer als bei Erwachsenen [619, 620, 633–635].

30–70% der Patienten informiert ihre Ärzte nicht über die Anwendung komplementärer Heilmethoden [611, 614, 617]. Die Anwendung und das Verschweigen komplementärer Heilmethoden wird durch die konventionell behandelnden Ärzte unterschätzt. Als Gründe für die Anwendung komplementärmedizinischer Verfahren wurden in den Studien die Suche nach der optimalen Therapie, der Wunsch, ohne Kortison auszukommen, Nebenwirkungen der konventionellen Therapie, der Wunsch nach Stärkung der Eigenaktivität und der Eigenverantwortung, ein ganzheitlicher Therapieansatz sowie Unzufriedenheit mit der konventionellen Therapie und (relatives) Therapieversagen genannt [613, 615, 616, 619, 620, 630, 633, 636–639]. Über 70% der Anwender von CAM ziehen subjektiv einen Benefit aus diesen Therapien.

Die am häufigsten benutzten komplementären Methoden durch CED-Patienten sind Homöopathie, Phytotherapie, Traditionelle Chinesische Medizin einschließlich Akupunktur, Diäten, Vitamine und Nahrungsergänzungsmittel [611, 614, 615, 617, 619, 620]. Bei Kindern korrelierte der Gebrauch von CAM mit der Zunahme von Fehlstunden in der Schule, Internetgebrauch und einem schlechteren Verlauf des Morbus Crohn [620, 633].

Prädiktoren für den Einsatz komplementärmedizinischer Verfahren sind ein höherer Bildungsstand, eine Vollwerternährung sowie eine kumulative Kortison-Tabletteneinnahme von mehr als 10 g Gesamtmenge. Ein höherer Body-Mass-Index (BMI) war negativ mit dem Einsatz von CAM verbunden [615].

Ursache einer Anwendung von CAM durch Betroffene ist häufig eine Unzufriedenheit mit der konventionellen Therapie. Viele Betroffene sehen sich nicht durch die naturwissenschaftlich orientierte konventionelle Medizin in ihrer komplexen mehrdimensionalen Persönlichkeit erfasst. Die Auffassungen von Arzt und Patient zum Krankheitsverständnis und den Umgang mit der Erkrankung wie auch zum Selbstbild und Weltbild unterscheiden sich häufig [613, 615, 616, 619, 620, 630, 633, 636–639]. So kommt es dazu, dass außerhalb der ärztlichen Versorgung Beratung und Hilfe von CAM-Therapeuten gesucht wird (z. B. bei Heilpraktikern). Nicht selten verfahren die Betroffenen dabei ‚zweigleisig‘: Der Facharzt therapiert konventionell und der Patient sucht parallel nach weiteren Therapiemöglichkeiten, ohne dass der Arzt Kenntnis von den zusätzlich angewandten CAM-Verfahren erhält und der CAM-Therapeut entbehrt den speziellen medizinischen Sachverstand bei Morbus Crohn. Circa die Hälfte der CED-Patienten berichtet ihren behandelnden Ärzten nicht vom Gebrauch der komplementären Therapie aus Angst vor herabsetzender Bewertung durch den Arzt [611, 614, 617]. Andererseits fragen weniger als 20% der behandelnden spezialisierten CED-Ärzte den Patienten nach dem Gebrauch von CAM [611, 614]. Um hier Gefahren zu minimieren, sollte eine Zweigleisigkeit der Therapie durch den Betroffenen vermieden werden und eine enge Abstimmung beider Therapierichtungen erfolgen. Dazu sind ausreichende Kenntnisse der komplementären Therapieverfahren beim primär behandelnden Arzt erforderlich. Nur eine kompetente und sachliche Beratung auch auf dem Gebiet von CAM durch den primär behandelnden Arzt kann diese Zweigleisigkeit für den Patienten vermeiden.

Alternative Therapieverfahren

Statement 12.4

Alternativtherapien anstatt einer evidenzgesicherten Therapie sind abzulehnen (D).

Kommentar

Da Alternativtherapien anstatt einer evidenzgesicherten Therapie benutzt werden, sind diese abzulehnen, da definitionsgemäß keine äquipotente Wirkung nachgewiesen ist (Phytotherapeutika und andere immunmodulierenden Substanzen mit geprüfter Äquipotenz zu einer Standardtherapie sind somit keine alternativen Heilmittel). Komplementäre Therapien, welche als Ergänzung einer Standardtherapie angewendet werden, sollten in Absprache mit den behandelnden Ärzten erfolgen und können eine Standardtherapie unterstützen.

Komplementärmedizinische Verfahren

Alle komplementären Therapien bei Morbus Crohn sollten durch wissenschaftliche Evidenz der Wirksamkeit belegt sein, auch wenn sie teilweise seit Jahrhunderten angewendet werden. Sie sollten mit demselben allgemeinen Ansatz bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit bewertet werden wie konventionelle Therapien. Obwohl die Messung der Patientenzufriedenheit und Wirksamkeitsbeurteilung ein wichtiger Teil des Evaluationsprozesses ist, müssen die Messungen durch objektivere Methoden der Messung einer Verbesserung der Krankheitsaktivität und der Lebensqualität begleitet werden.

Nahrungsergänzungsmittel üben einen biologischen Effekt aus und können aufgrund begleitender Mangelzustände bei Morbus

Crohn supportiv hilfreich sein und werden häufig positiv in ihrer Wirksamkeit durch die Betroffene bewertet.

Akupunktur

Statement 12.5

Akupunktur kann im akuten Schub komplementär zur Reduktion der Krankheitsaktivität eingesetzt werden (A).

Kommentar

In einer prospektiv randomisierten und kontrollierten, einfach blinden klinischen Studie wurde die Akupunktur bei aktivem Morbus Crohn untersucht. Der CDAI und das Alpha-1-Glykoprotein nahmen nach der Akupunkturbehandlung gegenüber der Kontrollgruppe signifikant ab, eine Senkung des CDAI um 100 Punkte wurde in seiner statistischen Signifikanz verfehlt [640].

Omega-3-Fettsäuren

Statement 12.6

Omega-3-Fettsäuren können zur Remissionserhaltung nicht empfohlen werden (D).

Kommentar

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass bei Morbus Crohn-Patienten durch die Ergänzung von Fischöl-Präparaten ein Benefit erzielt wurde. In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie zur Remissionserhaltung mit 78 Morbus Crohn-Patienten wurde die Wirksamkeit von Fischöl-Präparaten bewertet. Es konnte eine signifikante Reduktion der Relapse-Rate gezeigt werden [641]. Das in der multizentrischen italienischen Studie verwendete Omega-3-Fettsäure-Präparat wurde bisher in Deutschland oder anderen europäischen Ländern nicht zugelassen und steht daher nicht zur Verfügung. Daher kann trotz Evidenzlevel 1b keine Empfehlung zur Anwendung von Omega-3-FS bei Morbus Crohn gegeben werden, da sich sämtliche am Markt befindlichen Präparate von der verwendeten Studienmedikation unterscheiden.

Experimentelle Daten weisen positive Effekte einer Entzündungshemmung in Tiermodellen auf [642–644] und nur eine Studie bei Morbus Crohn zeigt noch einen positiven Effekt auf die Remissionserhaltung [645].

Boswellia serrata

Statement 12.7

Boswellia serrata ist im akuten Schub einer Therapie mit Mesalazin zur Reduktion der Krankheitsaktivität nicht unterlegen. Das Präparat ist in Deutschland nicht zugelassen (D).

Kommentar

Gerhardt et al. 2001 [646] haben über die Wirksamkeit und Sicherheit von Boswellia serrata extract H 15 und 5-ASA bei der Behandlung eines aktiven Morbus Crohn berichtet. In dieser randomisierten, doppelblinden, Verum-kontrollierten Non-Inferiority-Studie mit Parallelgruppendesign wurden 102 Patienten der H 15-Gruppe oder der 5-ASA-Gruppe randomisiert zugeteilt. In beiden Gruppen sank der CDAI um den gleichen Wert. Die Au-

toren schließen daraus, dass H 15 gegenüber 5-ASA nicht unterlegen ist. Das Präparat H 15 ist in Deutschland nicht zugelassen oder registriert und kann nur über internationale Apotheken bezogen werden. Bei der Wirksamkeitsbewertung von Boswellia serrata sollte berücksichtigt werden, dass auch Mesalazin bei der Therapie des akuten Schubes nur eine geringe Wirksamkeit hat.

Trichuris suis ovata

Statement 12.8

Trichuris suis ovata (TSO) führt bei leicht bis mäßiggradiger Krankheitsaktivität zu einer Remissionsinduktion. Das Präparat ist in Deutschland nicht zugelassen und kann nicht empfohlen werden (D).

Kommentar

Für die iatrogene Kolonisierung des Darmes bei Morbus Crohn mit Trichuris-suis-Eiern konnte in einer ersten Pilotstudie eine eindrucksvolle Remissionsinduktion von einem Abfall > 100 CDAI-Punkten oder einen CDAI-Wert unter 150 bei 79,3% (21/29 Patienten) in Woche 24 gezeigt werden [647]. Grundlagendaten untermauern den positiven Effekt von TSO® bei Morbus Crohn [648] durch Nachweis eines Switches von T-Helfer-1- zu T-Helfer-2-Zellen. Das Präparat (TSO) ist in Deutschland nicht registriert oder zugelassen und kann nicht empfohlen werden, da derzeit die Schweinebandwurmeier den geforderten arzneimittelrechtlichen Anforderungen nicht genügen. Patienten erhalten das Präparat über das Internet, worüber Ärzte informiert sein sollten.

Probiotika

Statement 12.9

Probiotika (E. coli Nissle, Lactobacillus GG und Saccharomyces boulardii) sind in ihrer Wirksamkeit zur Remissionserhaltung nicht gesichert (A).

Kommentar

Probiotika dürften als einen der Wirkmechanismen eine Immunmodulation besitzen. Bei Colitis ulcerosa sind Studien zur Remissionserhaltung wie auch Remissionsinduktion bei leichter bis mittlerer Aktivität mit positivem Ergebnis publiziert [649, 650]. Ein Review der Cochrane Library 2006 ergab allerdings bei Morbus Crohn keinen sicheren Hinweis auf eine Wirksamkeit in der Remissionserhaltung für Probiotika (E. coli Nissle 1917, Lactobacillus GG, Saccharomyces boulardii) [651]. Eine deutsche Studie zur Therapie mit E. coli Nissle bei Morbus Crohn mit Kolonbefall zeigt einen positiven Effekt auf eine Remissionserhaltung [652]. Aufgrund der kleinen Patientenzahl in dieser Studie ist eine weitere Absicherung vor Empfehlung der Therapieanwendung von E.coli Nissle bei Morbus Crohn notwendig.

Danksagung

Die Konsensuskonferenz wurde durch Mitarbeiter der Medizinischen Klinik I der Charité Berlin, Campus Benjamin Franklin, insbesondere Frau Schönberg unterstützt. Außerdem bedanken

wir uns für die finanzielle Unterstützung der Leitlinienüberarbeitung bei der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und dem Kompetenznetz Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (BMBF).

Affiliations

- ¹ Medizinische Klinik I, St. Marienkrankenhaus, Ludwigshafen
- ² Medizinische Klinik I, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin
- ³ Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg
- ⁴ Chirurgische Klinik I, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin
- ⁵ Klinik Innere Medizin I, Klinikum Saarbrücken
- ⁶ Abteilung für Innere Medizin 1 Schwerpunkte Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart
- ⁷ Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Dr.-von-Hauersches-Kinderspital der Ludwig-Maximilian-Universität München
- ⁸ Chirurgische Klinik, St.-Elisabeth-Krankenhaus Köln-Hohenlind
- ⁹ Abteilung für Innere Medizin, Evangelisches Krankenhaus Kalk, Köln
- ¹⁰ Abteilung für Innere Medizin, Gastroenterologie und Onkologie, Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe, Berlin
- ¹¹ Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien
- ¹² Medizinische Klinik I, Klinikum Braunschweig
- ¹³ Department für Innere Medizin, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich
- ¹⁴ I. Medizinische Klinik, Institut für klinische Molekularbiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
- ¹⁵ Institut für Röntgendiagnostik, Klinikum der Universität Regensburg
- ¹⁶ Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg
- ¹⁷ Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Gastroenterologie/Hepatologie/Infektiologie/Interdisziplinäre Endoskopie, Universitätsklinikum Jena
- ¹⁸ Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis Minden

Literatur

- 1 Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Gut 1996; 39: 690–697
- 2 Timmer A, Breuer-Katschinski B, Goebell H. Time trends in the incidence and disease location of Crohn's disease 1980–1995: a prospective analysis in an urban population in Germany. Inflamm Bowel Dis 1999; 5: 79–84
- 3 Vind I, Riis L, Jess T et al. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003–2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1274–1282
- 4 Rosch M, Leidl R, Tirpitz C et al. Cost measurement based on a cost diary in patients with inflammatory bowel disease. Z Gastroenterol 2002; 40: 217–228
- 5 Stange EF, Schreiber S, Folsch UR et al. Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn: Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Z Gastroenterol 2003; 41: 19–20
- 6 Stange EF, Travis SP, Vermeire S et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. Gut 2006; 55 (Suppl 1): i1–i15
- 7 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Ärztliche Zentralstelle für Qualitätssicherung. Das Leitlinien-Manual. Z Ärztl Fortbild Qualitätssich 2001; 95 (Suppl 1): 1–84
- 8 Hoffmann JC, Zeitl M, Bischoff SC et al. Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa: Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen zusammen mit dem Kompetenznetz chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Z Gastroenterol 2004; 42: 979–1042
- 9 Phillips B, Ball C, Sackett D et al. Oxford-Centre for Evidence Based Medicine – Levels of Evidence and Grades of Recommendation. Online im WWW. URL: <http://www.cebmnet/index.aspx?o=1025>. 2001
- 10 Hyams J, Markowitz J, Otley A et al. Evaluation of the pediatric crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41: 416–421
- 11 Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. Gastroenterology 2002; 122: 512–530

- 12 *Lennard-Jones JE, Shivananda S.* Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 353–359
- 13 *Bridger S, Lee JC, Bjarnason I et al.* In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut* 2002; 51: 21–25
- 14 *Fine KD, Schiller LR.* AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999; 116: 1464–1486
- 15 *Farmer R, Hawk W, Turnbull R.* Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975; 68: 627–635
- 16 *Szumera M, Landowski P, Kaminska B et al.* Bone mineral density in inflammatory bowel diseases in children. *Med Wieku Rozwoj* 2006; 10: 445–451
- 17 *Andersson RE, Olaison G, Tysk C et al.* Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 40–46
- 18 *IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition.* Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis – the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 1–7
- 19 *Fagan EA, Dyck RF, Maton PN et al.* Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest* 1982; 12: 351–359
- 20 *Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.* C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 661–665
- 21 *Solem CA, Loftus Jr EV, Tremaine WJ et al.* Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 707–712
- 22 *Mylonaki M, Langmead L, Pantes A et al.* Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 775–778
- 23 *Korcowski B, Szybist W.* Serum procalcitonin and C-reactive protein in children with diarrhoea of various aetiologies. *Acta Paediatr* 2004; 93: 169–173
- 24 *Herrlinger KR, Dittmann R, Weitz G et al.* Serum procalcitonin differentiates inflammatory bowel disease and self-limited colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 229–233
- 25 *Boirivant M, Leoni M, Taricotti D et al.* The clinical significance of serum C reactive protein levels in Crohn's disease. Results of a prospective longitudinal study. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 401–405
- 26 *Aadland E, Fagerhol MK.* Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 823–825
- 27 *Roseth AG, Aadland E, Jahnsen J et al.* Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion* 1997; 58: 176–180
- 28 *Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK.* Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 50–54
- 29 *Fine KD, Ogunji F, George J et al.* Utility of a rapid fecal latex agglutination test detecting the neutrophil protein, lactoferrin, for diagnosing inflammatory causes of chronic diarrhea. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1300–1305
- 30 *Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA et al.* Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1309–1314
- 31 *de Jong NS, Leach ST, Day AS.* Fecal S100A12: a novel noninvasive marker in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 566–572
- 32 *Kaiser T, Langhorst J, Wittkowski H et al.* Fecal S100A12 as non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *Gut* 2007; 56: 1706
- 33 *von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S et al.* Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 803–813
- 34 *Pascu M, Roznowski AB, Muller HP et al.* Clinical relevance of transabdominal ultrasonography and magnetic resonance imaging in patients with inflammatory bowel disease of the terminal ileum and large bowel. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 373–382
- 35 *Parente F, Greco S, Molteni M et al.* Role of early ultrasound in detecting inflammatory intestinal disorders and identifying their anatomical location within the bowel. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1009–1016
- 36 *Maconi G, Sampietro GM, Parente F et al.* Contrast radiology, computed tomography and ultrasonography in detecting internal fistulas and intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: a prospective comparative study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1545–1555
- 37 *Geboes K, Ectors N, D'Haens G et al.* Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 201–206
- 38 *Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K et al.* The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 1984; 30: 167–172
- 39 *Morrin M, Raptopoulos V, Weisinger K et al.* Virtual Colonography: Techniques and Current Clinical Applications. *Surg Technol Int* 2000; VIII: 121–127
- 40 *Beall DP, Fortman BJ, Lawler BC et al.* Imaging bowel obstruction: a comparison between fast magnetic resonance imaging and helical computed tomography. *Clin Radiol* 2002; 57: 719–724
- 41 *Sawczenko A, Sandhu BK.* Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003; 88: 995–1000
- 42 *Castellaneta SP, Afzal NA, Greenberg M et al.* Diagnostic role of upper gastrointestinal endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 257–261
- 43 *Abdullah BA, Gupta SK, Croffie JM et al.* The role of esophagogastroduodenoscopy in the initial evaluation of childhood inflammatory bowel disease: a 7-year study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 636–640
- 44 *Mashako MN, Cezard JP, Navarro J et al.* Crohn's disease lesions in the upper gastrointestinal tract: correlation between clinical, radiological, endoscopic, and histological features in adolescents and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 442–446
- 45 *Elitsur Y, Blankenship P, Lawrence Z.* Propofol sedation for endoscopic procedures in children. *Endoscopy* 2000; 32: 788–791
- 46 *Wengrower D, Gozal D, Gozal Y et al.* Complicated endoscopic pediatric procedures using deep sedation and general anesthesia are safe in the endoscopy suite. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 283–286
- 47 *Lipson A, Bartram CI, Williams CB et al.* Barium studies and ileoscopy compared in children with suspected Crohn's disease. *Clin Radiol* 1990; 41: 5–8
- 48 *Halligan S, Nicholls S, Beattie RM et al.* The role of small bowel radiology in the diagnosis and management of Crohn's disease. *Acta Paediatr* 1995; 84: 1375–1378
- 49 *Alberini JL, Badran A, Freneaux E et al.* Technetium-99m HMPAO-labeled leukocyte imaging compared with endoscopy, ultrasonography, and contrast radiology in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 278–286
- 50 *Bremner AR, Pridgeon J, Fairhurst J et al.* Ultrasound scanning may reduce the need for barium radiology in the assessment of small-bowel Crohn's disease. *Acta Paediatr* 2004; 93: 479–481
- 51 *Laghi A, Borrelli O, Paolantonio P et al.* Contrast enhanced magnetic resonance imaging of the terminal ileum in children with Crohn's disease. *Gut* 2003; 52: 393–397
- 52 *Darbari A, Sena L, Argani P et al.* Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging: a useful radiological tool in diagnosing pediatric IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 67–72
- 53 *Schmidt T, Hohl C, Haage P et al.* Phase-inversion tissue harmonic imaging compared to fundamental B-mode ultrasound in the evaluation of the pathology of large and small bowel. *Eur Radiol* 2005; 15: 2021–2030
- 54 *Parente F, Greco S, Molteni M et al.* Oral contrast enhanced bowel ultrasonography in the assessment of small intestine Crohn's disease. A prospective comparison with conventional ultrasound, x ray studies, and ileocolonoscopy. *Gut* 2004; 53: 1652–1657
- 55 *Schreyer AG, Geissler A, Albrich H et al.* Abdominal MRI after enteroclysis or with oral contrast in patients with suspected or proven Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 491–497
- 56 *Schreyer AG, Seitz J, Feuerbach S et al.* Modern imaging using computer tomography and magnetic resonance imaging for inflammatory bowel disease (IBD) AU 1. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 45–54
- 57 *Bernstein CN, Greenberg H, Boulton I et al.* A prospective comparison study of MRI versus small bowel follow-through in recurrent Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2493–2502

- 58 Potthast S, Rieber A, Von Tirpitz C et al. Ultrasound and magnetic resonance imaging in Crohn's disease: a comparison. *Eur Radiol* 2002; 12: 1416–1422
- 59 Ludwig D, Wiener S, Bruning A et al. Mesenteric blood flow is related to disease activity and risk of relapse in Crohn's disease: a prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2942–2950
- 60 Homann N, Klarman U, Fellermann K et al. Mesenteric pulsatility index analysis predicts response to azathioprine in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 126–132
- 61 Heyne R, Rickes S, Bock P et al. Non-invasive evaluation of activity in inflammatory bowel disease by power Doppler sonography. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 171–175
- 62 Di Sabatino A, Fulle I, Ciccocioppo R et al. Doppler enhancement after intravenous levovist injection in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 251–257
- 63 Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers CB et al. Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: a comparison with distal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1467–1471
- 64 Rutgeerts P, Onette E, Vantrappen G et al. Crohn's disease of the stomach and duodenum: A clinical study with emphasis on the value of endoscopy and endoscopic biopsies. *Endoscopy* 1980; 12: 288–294
- 65 Albert JG, Martiny F, Krummenerl A et al. Diagnosis of small bowel Crohn's disease: a prospective comparison of capsule endoscopy with magnetic resonance imaging and fluoroscopic enteroclysis. *Gut* 2005; 54: 1721–1727
- 66 Golder SK, Schreyer AG, Endlicher E et al. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance (MR) enteroclysis in suspected small bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21: 97–104
- 67 Voderholzer WA, Beinholdt J, Rogalla P et al. Small bowel involvement in Crohn's disease: a prospective comparison of wireless capsule endoscopy and computed tomography enteroclysis. *Gut* 2005; 54: 369–373
- 68 Liangpunsakul S, Chadalawada V, Rex DK et al. Wireless capsule endoscopy detects small bowel ulcers in patients with normal results from state of the art enteroclysis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1295–1298
- 69 Eliakim R, Fischer D, Suissa A et al. Wireless capsule video endoscopy is a superior diagnostic tool in comparison to barium follow-through and computerized tomography in patients with suspected Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 363–367
- 70 Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 954–964
- 71 Graham DY, Opekun AR, Willingham FF et al. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 55–59
- 72 Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 133–141
- 73 Oshitani N, Yukawa T, Yamagami H et al. Evaluation of deep small bowel involvement by double-balloon enteroscopy in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1484–1489
- 74 Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrugger RW et al. Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 514–521
- 75 Filippi J, Al-Jaouni R, Wiroth JB et al. Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 185–191
- 76 Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA et al. Incidence of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 339–344
- 77 Issa M, Vijayapal A, Graham MB et al. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 345–351
- 78 Takahashi Y, Tange T. Prevalence of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease patients. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 722–726
- 79 Dimitroulia E, Spanakis N, Konstantinidou AE et al. Frequent detection of cytomegalovirus in the intestine of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 879–884
- 80 Cottone M, Pietrosi G, Martorana G et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 773–775
- 81 Hommes DW, Sterringa G, van Deventer SJ et al. The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a systematic review and evidence-based recommendations for future research. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 245–250
- 82 Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526–535
- 83 Jess T, Gomborg M, Matzen P et al. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2724–2729
- 84 Jess T, Loftus Jr EV, Velayos FS et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 2006; 130: 1039–1046
- 85 Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E et al. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001; 91: 854–862
- 86 Hoffmann JC, Zeitz M, Bischoff SC et al. Diagnosis and therapy of ulcerative colitis: results of an evidence based consensus conference by the German society of Digestive and Metabolic Diseases and the competence network on inflammatory bowel disease. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 979–983
- 87 Ogura Y, Bonen DK, Inohara N et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603–606
- 88 Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599–603
- 89 Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M et al. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 854–866
- 90 Lesage S, Zouali H, Cezard JP et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 845–857
- 91 Radlmayr M, Torok HP, Martin K et al. The c-insertion mutation of the NOD2 gene is associated with fistulizing and fibrostenotic phenotypes in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 2091–2092
- 92 Peeters M, Joossens S, Vermeire S et al. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 730–734
- 93 Zhuludev A, Zurakowski D, Young W et al. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2235–2241
- 94 Plevy S. Do serological markers and cytokines determine the indeterminate? *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 551–56
- 95 Hollander D, Vadheim CM, Brettholz E et al. Increased intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their relatives. A possible etiologic factor. *Ann Intern Med* 1986; 105: 883–885
- 96 Wyatt J, Vogelsang H, Hubl W et al. Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease. *Lancet* 1993; 341: 1437–1439
- 97 Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (Suppl A): 5–36
- 98 Allison MC, Hamilton-Dutoit SJ, Dhillon AP et al. The value of rectal biopsy in distinguishing self-limited colitis from early inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1987; 65: 985–995
- 99 Bentley E, Jenkins D, Campbell F et al. How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. *J Clin Pathol* 2002; 55: 955–960
- 100 DeJaco C, Oesterreicher C, Angelberger S et al. Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. *Endoscopy* 2003; 35: 1004–1008
- 101 Dube AK, Cross SS, Lobo AJ. Audit of the histopathological diagnosis of non-neoplastic colorectal biopsies: achievable standards for the diagnosis of inflammatory bowel disease. *J Clin Pathol* 1998; 51: 378–381
- 102 Dundas SA, Dutton J, Skipworth P. Reliability of rectal biopsy in distinguishing between chronic inflammatory bowel disease and acute self-limiting colitis. *Histopathology* 1997; 31: 60–66

- 103 Jenkins D, Balsitis M, Gollivan S et al. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *J Clin Pathol* 1997; 50: 93–105
- 104 Nostrant TT, Kumar NB, Appelman HD. Histopathology differentiates acute self-limited colitis from ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1987; 92: 318–328
- 105 Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1st year after presentation. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 318–332
- 106 Seldenrijk CA, Morson BC, Meuwissen SG et al. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. *Gut* 1991; 32: 1514–1520
- 107 Surawicz CM, Belic L. Rectal biopsy helps to distinguish acute self-limited colitis from idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1984; 86: 104–113
- 108 Tanaka M, Masuda T, Yao T et al. Observer variation of diagnoses based on simple biopsy criteria differentiating among Crohn's disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1368–1372
- 109 Tanaka M, Riddell RH, Saito H et al. Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 55–67
- 110 Tanaka M, Saito H, Fukuda S et al. Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis: measurement of validity. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 281–286
- 111 Theodossi A, Spiegelhalter DJ, Jass J et al. Observer variation and discriminatory value of biopsy features in inflammatory bowel disease. *Gut* 1994; 35: 961–968
- 112 Mahadeva U, Martin JP, Patel NK et al. Granulomatous ulcerative colitis: a re-appraisal of the mucosal granuloma in the distinction of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Histopathology* 2002; 41: 50–55
- 113 Schmitz-Moormann P, Pittner PM, Malchow H et al. The granuloma in Crohn's disease. A bioptical study. *Pathol Res Pract* 1984; 178: 467–476
- 114 Cherian S, Singh P. Is routine ileoscopy useful? An observational study of procedure times, diagnostic yield, and learning curve. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2324–2329
- 115 Surawicz CM. Serial sectioning of a portion of a rectal biopsy detects more focal abnormalities: a prospective study of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 434–436
- 116 Surawicz CM, Meisel JL, Ylvisaker T et al. Rectal biopsy in the diagnosis of Crohn's disease: value of multiple biopsies and serial sectioning. *Gastroenterology* 1981; 80: 66–71
- 117 Geboes K, Dalle I. Influence of treatment on morphological features of mucosal inflammation. *Gut* 2002; 50 (Suppl 3): III37–III42
- 118 Odze R, Antonioli D, Peppercorn M et al. Effect of topical 5-aminosalicylic acid (5-ASA) therapy on rectal mucosal biopsy morphology in chronic ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 869–875
- 119 Kleer CG, Appelman HD. Ulcerative colitis: patterns of involvement in colorectal biopsies and changes with time. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 983–989
- 120 Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 653–674
- 121 Glickman JN, Bousvaros A, Farraye FA et al. Pediatric patients with untreated ulcerative colitis may present initially with unusual morphologic findings. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 190–197
- 122 Robert ME, Tang L, Hao LM et al. Patterns of inflammation in mucosal biopsies of ulcerative colitis: perceived differences in pediatric populations are limited to children younger than 10 years. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 183–189
- 123 Autschbach F. Pathologie der CED. In: Hoffmann JC, Krösen AJ, Klump B (Hrsg). *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis*. Stuttgart: Thieme, 2004: 110–122
- 124 Borchard F. Differential diagnosis of colitis. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1999; 83: 110–121
- 125 von Herbay A. Histopathologische Diagnostik chronischentzündlicher Darmerkrankungen. Historischer Rückblick und aktuelle Übersicht. *Pathologie* 1999; 20: 276–287
- 126 Lemberg DA, Clarkson CM, Bohane TD et al. Role of esophagogastroduodenoscopy in the initial assessment of children with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1696–1700
- 127 Oberhuber G, Hirsch M, Stolte M. High incidence of upper gastrointestinal tract involvement in Crohn's disease. *Virchows Arch* 1998; 432: 49–52
- 128 Oberhuber G, Puspok A, Oesterreicher C et al. Focally enhanced gastritis: a frequent type of gastritis in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 112: 698–706
- 129 Parente F, Cucino C, Bollani S et al. Focal gastric inflammatory infiltrates in inflammatory bowel diseases: prevalence, immunohistochemical characteristics, and diagnostic role. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 705–711
- 130 Sharif F, McDermott M, Dillon M et al. Focally enhanced gastritis in children with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1415–1420
- 131 Gomes P, du Boulay C, Smith CL et al. Relationship between disease activity indices and colonoscopic findings in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Gut* 1986; 27: 92–95
- 132 D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999; 116: 1029–1034
- 133 Riley SA, Mani V, Goodman MJ et al. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut* 1991; 32: 174–178
- 134 Cook MG, Dixon MF. An analysis of the reliability of detection and diagnostic value of various pathological features in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 1973; 14: 255–262
- 135 Hamilton SR. Diagnosis and comparison of ulcerative colitis and Crohn's disease involving the colon. In: Norris HT (Hrsg). *Pathology of the colon, small intestine, and anus*. New York: Churchill Livingstone, 1991: 1–22
- 136 Price AB, Morson BC. Inflammatory bowel disease: the surgical pathology of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Hum Pathol* 1975; 6: 7–29
- 137 Sheehan AL, Warren BF, Gear MW et al. Fat-wrapping in Crohn's disease: pathological basis and relevance to surgical practice. *Br J Surg* 1992; 79: 955–958
- 138 Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1097–1104
- 139 Collins PD, Mpofu C, Watson AJ et al. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD000279
- 140 Ekbohm A, Helmick C, Zack M et al. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990; 336: 357–359
- 141 Maykel JA, Hagerman G, Mellgren AF et al. Crohn's colitis: the incidence of dysplasia and adenocarcinoma in surgical patients. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 950–957
- 142 Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983; 14: 931–968
- 143 Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. *Gut* 1994; 35: 950–954
- 144 Svrcek M, Cosnes J, Beaugerie L et al. Colorectal neoplasia in Crohn's colitis: a retrospective comparative study with ulcerative colitis. *Histopathology* 2007; 50: 574–583
- 145 Hamilton SR, Vogelstein B, Kudo S. Carcinoma of the colon and rectum. In: Hamilton SR, Aaltonen LA (Hrsg). *World Health Organization Classification of Tumors Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System*. Lyon: IARC Press, 2000
- 146 Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000; 47: 251–255
- 147 Rubin CE, Haggitt RC, Burmer GC et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1611–1620
- 148 Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 880–888

- 149 Rutter MD, Saunders BP, Schofield G et al. Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 2004; 53: 256–260
- 150 Blackstone MO, Riddell RH, Rogers BH et al. Dysplasia-associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis: an indication for colectomy. *Gastroenterology* 1981; 80: 366–374
- 151 Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994; 343: 71–74
- 152 Engelsing M, Farraye FA, Odze RD. Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1999; 117: 1288–1294; discussion 1488–1291
- 153 Rubin PH, Friedman S, Harpaz N et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology* 1999; 117: 1295–1300
- 154 Torres C, Antonioli D, Odze RD. Polypoid dysplasia and adenomas in inflammatory bowel disease: a clinical, pathologic, and follow-up study of 89 polyps from 59 patients. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 275–284
- 155 Vieth M, Behrens H, Stolte M. Sporadic adenoma in ulcerative colitis: endoscopic resection is an adequate treatment. *Gut* 2006; 55: 1151–1155
- 156 Schneider A, Stolte M. Differential diagnosis of adenomas and dysplastic lesions in patients with ulcerative colitis. *Z Gastroenterol* 1993; 31: 653–656
- 157 Befrits R, Ljung T, Jaramillo E et al. Low-grade dysplasia in extensive, long-standing inflammatory bowel disease: a follow-up study. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 615–620
- 158 Jess T, Loftus Jr EV, Velayos FS et al. Incidence and prognosis of colorectal dysplasia in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 669–676
- 159 Lim CH, Dixon MF, Vail A et al. Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut* 2003; 52: 1127–1132
- 160 Ullman T, Croog V, Harpaz N et al. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1311–1319
- 161 Eaden J, Abrams K, McKay H et al. Inter-observer variation between general and specialist gastrointestinal pathologists when grading dysplasia in ulcerative colitis. *J Pathol* 2001; 194: 152–157
- 162 Jeejeebhoy KN, Detsky AS, Baker JP. Assessment of nutritional status. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14: 193S–196S
- 163 Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: *Gastroenterology. Clin Nutr* 2006; 25: 260–274
- 164 Otley A, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD000296
- 165 Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A et al. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology* 1998; 115: 835–840
- 166 Caesar I, Gross V, Roth M et al. Treatment of active and postactive ileal and colonic Crohn's disease with oral pH-modified-release budesonide. German Budesonide Study Group. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 445–451
- 167 Campieri M, Ferguson A, Doe W et al. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. *Gut* 1997; 41: 209–214
- 168 Escher JC. Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 47–54
- 169 Greenberg GR, Feagan BG, Martin F et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 836–841
- 170 Gross V, Andus T, Caesar I et al. Oral pH-modified release budesonide versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease. German/Austrian Budesonide Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 905–909
- 171 Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 379–388
- 172 Su C. Outcomes of placebo therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 328–333
- 173 Prantera C, Lochs H, Campieri M et al. Antibiotic treatment of Crohn's disease: results of a multicentre, double blind, randomized, placebo-controlled trial with rifaximin. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1117–1125
- 174 Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 674–678
- 175 Goodgame RW, Kimball K, Akram S et al. Randomized controlled trial of clarithromycin and ethambutol in the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1861–1866
- 176 Sutherland L, Singleton J, Sessions J et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991; 32: 1071–1075
- 177 Ambrose NS, Allan RN, Keighley MR et al. Antibiotic therapy for treatment in relapse of intestinal Crohn's disease. A prospective randomized study. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 81–85
- 178 Blichfeldt P, Blomhoff JP, Myhre E et al. Metronidazole in Crohn's disease. A double blind cross-over clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 123–127
- 179 Arnold GL, Beaves MR, Pryjdu V et al. Preliminary study of ciprofloxacin in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 10–15
- 180 Prantera C, Zannoni F, Scribano ML et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 328–332
- 181 Selby W, Pavli P, Crotty B et al. Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2007; 132: 2313–2319
- 182 Modigliani R, Mary JY, Simon JF et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990; 98: 811–818
- 183 Benchimol E, Seow C, Steinhart A et al. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD006792
- 184 Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD000542
- 185 Lochs H, Steinhart HJ, Klaus-Wentz B et al. Comparison of enteral nutrition and drug treatment in active Crohn's disease. Results of the European Cooperative Crohn's Disease Study. IV. *Gastroenterology* 1991; 101: 881–888
- 186 Schutz T, Valentini L, Herbst B et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition – summary. *Z Gastroenterol* 2006; 44: 683–684
- 187 Gasche C, Berstad A, Befrits R et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1545–1553
- 188 Steinhart AH, Feagan BG, Wong CJ et al. Combined budesonide and antibiotic therapy for active Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2002; 123: 33–40
- 189 Summers RW, Switz DM, Sessions Jr JT et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847–869
- 190 Malchow H, Ewe K, Brandes JW et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249–266
- 191 Mielants H, Veys EM, Cuvelier C et al. HLA-B27 related arthritis and bowel inflammation. Part 2. Ileocolonoscopy and bowel histology in patients with HLA-B27 related arthritis. *J Rheumatol* 1985; 12: 294–298
- 192 Herfarth H, Gross V, Andus T et al. Analysis of the therapeutic efficacy of different doses of budesonide in patients with active Crohn's ileocolitis depending on disease activity and localization. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19: 147–152
- 193 Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 650–656
- 194 Fichera A, Lovadina S, Rubin M et al. Patterns and operative treatment of recurrent Crohn's disease: a prospective longitudinal study. *Surgery* 2006; 140: 649–654
- 195 Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of stricturoplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1968–1986

- 196 Andant C, Godeberge B, Chaussade S et al. Clinical course of symptomatic duodeno-jejunal Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: 1134–1138
- 197 Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A et al. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3189–3194
- 198 Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C et al. Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 425–431
- 199 Tremaine WJ. Gastrointestinal Crohn's disease: medical management. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 127–128; discussion 131
- 200 Mottet C, Juillerat P, Gonvers JJ et al. Treatment of gastroduodenal Crohn's disease. *Digestion* 2005; 71: 37–40
- 201 Miehsler W, Puspok A, Oberhuber T et al. Impact of different therapeutic regimens on the outcome of patients with Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 99–105
- 202 Sandborn W, Sutherland L, Pearson D et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000545
- 203 Pearson DC, May GR, Fick G et al. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000067
- 204 Bastida PAZ G, Nos Mateu P, Aguas Peris M et al. Optimization of immunomodulatory treatment with azathioprine or 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 511–516
- 205 Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD003459
- 206 Fraser AG. Methotrexate: first-line or second-line immunomodulator? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 225–231
- 207 Mack DR, Young R, Kaufman SS et al. Methotrexate in patients with Crohn's disease after 6-mercaptopurine. *J Pediatr* 1998; 132: 830–835
- 208 Uhlen S, Belbouab R, Narebski K et al. Efficacy of methotrexate in pediatric Crohn's disease: a French multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 1053–1057
- 209 Ravikumara M, Hinsberger A, Spray CH. Role of methotrexate in the management of Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 427–430
- 210 Rogers P, Tybulewicz AT, Pieterse L et al. Use of Methotrexate to Induce and Maintain Remission in Crohn's Disease: A Regional Cohort Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: S26
- 211 Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029–1035
- 212 Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323–333; quiz 591
- 213 van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995; 109: 129–135
- 214 Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 228–238
- 215 Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 129: 807–818
- 216 Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–1549
- 217 Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52–65
- 218 Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 1232–1239
- 219 Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 239–250
- 220 Schreiber S. Crohn's disease – infliximab, adalimumab and certolizumab-pegol: clinical value of anti-TNF-alpha treatment. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: 1770–1774
- 221 Franchimont N, Putzeys V, Collette J et al. Rapid improvement of bone metabolism after infliximab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 607–614
- 222 Bernstein M, Irwin S, Greenberg GR. Maintenance infliximab treatment is associated with improved bone mineral density in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2031–2035
- 223 Mauro M, Radovic V, Armstrong D. Improvement of lumbar bone mass after infliximab therapy in Crohn's disease patients. *Can J Gastroenterol* 2007; 21: 637–642
- 224 Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 433–442; quiz 464
- 225 Froslie KF, Jahnsen J, Moum BA et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007; 133: 412–422
- 226 Present DH, Korelitz BI, Wisch N et al. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 1980; 302: 981–987
- 227 Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 292–297
- 228 Cosnes J, Cattan S, Blain A et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 244–250
- 229 Rutgeerts P. Strategies in the prevention of post-operative recurrence in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 63–73
- 230 D'Haens GR, Geboes K, Peeters M et al. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* 1998; 114: 262–267
- 231 Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995; 108: 1617–1621
- 232 Lemann M, Mary JY, Duclos B et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 1054–1061
- 233 Navarro FA, Hanauer SB, Kirschner BS. Effect of long-term low-dose prednisone on height velocity and disease activity in pediatric and adolescent patients with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 312–318
- 234 Hyams J, Crandall W, Kugathasan S et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007; 132: 863–873; quiz 1165–1166
- 235 Newby EA, Sawczenko A, Thomas AG et al. Interventions for growth failure in childhood Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD003873
- 236 Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT et al. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 8–15
- 237 Afzal NA, Davies S, Paintin M et al. Colonic Crohn's disease in children does not respond well to treatment with enteral nutrition if the ileum is not involved. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1471–1475
- 238 Levine A, Weizman Z, Broide E et al. A comparison of budesonide and prednisone for the treatment of active pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 248–252
- 239 Brignola C, Campieri M, Bazzocchi G et al. A laboratory index for predicting relapse in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1986; 91: 1490–1494
- 240 Schreiber S, Nikolaus S, Hampe J et al. Tumour necrosis factor alpha and interleukin 1beta in relapse of Crohn's disease. *Lancet* 1999; 353: 459–461
- 241 Papadakis KA, Yang H, Ippoliti A et al. Anti-flagellin (CBir1) phenotypic and genetic Crohn's disease associations. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 524–530
- 242 Devlin SM, Yang H, Ippoliti A et al. NOD2 variants and antibody response to microbial antigens in Crohn's disease patients and their unaffected relatives. *Gastroenterology* 2007; 132: 576–586
- 243 Mei L, Targan SR, Landers CJ et al. Familial expression of anti-Escherichia coli outer membrane porin C in relatives of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 1078–1085
- 244 Targan SR, Landers CJ, Yang H et al. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 2020–2028

- 245 Munkholm P, Langholz E, Davidsen M *et al.* Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 699–706
- 246 Sahnoud T, Hochtin-Boes G, Modigliani R *et al.* Identifying patients with a high risk of relapse in quiescent Crohn's disease. The GETAID Group. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gut* 1995; 37: 811–818
- 247 Kamm MA. Review article: chronic active disease and maintaining remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl 4): 102–105
- 248 Feagan BG. Maintenance therapy for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: S6–S17
- 249 Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD003715
- 250 Mahid SS, Minor KS, Stromberg AJ *et al.* Active and passive smoking in childhood is related to the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 431–438
- 251 Mahid SS, Minor KS, Soto RE *et al.* Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1462–1471
- 252 Timmer A, Sutherland LR, Martin F. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1998; 114: 1143–1150
- 253 Kane SV, Flicker M, Katz-Nelson F. Tobacco use is associated with accelerated clinical recurrence of Crohn's disease after surgically induced remission. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 32–35
- 254 Simms L, Steinhardt AH. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD002913
- 255 Steinhardt AH, Ewe K, Griffiths AM *et al.* Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD000301
- 256 Ludwig D, Stange EF. Efficacy of azathioprine in the treatment of chronic active Crohn's disease: prospective one-year follow-up study. German Imurek Study Group. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 1085–1091
- 257 Bokemeyer B, Teml A, Roggel C *et al.* Adherence to thiopurine treatment in out-patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 217–225
- 258 Reinshagen M, Schutz E, Armstrong VW *et al.* 6-thioguanine nucleotide-adapted azathioprine therapy does not lead to higher remission rates than standard therapy in chronic active crohn disease: results from a randomized, controlled, open trial. *Clin Chem* 2007; 53: 1306–1314
- 259 Lemann M, Mary JY, Colombel JF *et al.* A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005; 128: 1812–1818
- 260 Vilien M, Dahlerup JF, Munck LK *et al.* Randomized controlled azathioprine withdrawal after more than two years treatment in Crohn's disease: increased relapse rate the following year. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1147–1152
- 261 Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR *et al.* Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 402–413
- 262 Hanauer SB, Wagner CL, Bala M *et al.* Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 542–553
- 263 Vermeire S, Noman M, Van Assche G *et al.* Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007; 56: 1226–1231
- 264 Schroder O, Blumenstein I, Stein J. Combining infliximab with methotrexate for the induction and maintenance of remission in refractory Crohn's disease: a controlled pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 11–16
- 265 Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S *et al.* Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 761–769
- 266 Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R *et al.* Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829–838
- 267 Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G *et al.* Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956–963
- 268 Froehlich F, Juillerat P, Pittet V *et al.* Maintenance of surgically induced remission of Crohn's disease. *Digestion* 2007; 76: 130–135
- 269 Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P *et al.* Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology* 2004; 127: 723–729
- 270 Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM *et al.* Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 127: 730–740
- 271 Sutherland LR, Steinhardt AH. Mesalazine as a maintenance treatment in Crohn's disease. *Gut* 1998; 42: 143–144
- 272 Akobeng AK. Review article: the evidence base for interventions used to maintain remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 11–18
- 273 Sandborn WJ, Feagan BG, Lichtenstein GR. Medical management of mild to moderate Crohn's disease: evidence-based treatment algorithms for induction and maintenance of remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 987–1003
- 274 Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A *et al.* A meta-analysis of broad-spectrum antibiotic therapy in patients with active Crohn's disease. *Clin Ther* 2006; 28: 1983–1988
- 275 Prantera C, Berto E, Scribano ML *et al.* Use of antibiotics in the treatment of active Crohn's disease: experience with metronidazole and ciprofloxacin. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 602–606
- 276 Takagi S, Utsunomiya K, Kuriyama S *et al.* Effectiveness of an 'half elemental diet' as maintenance therapy for Crohn's disease: A randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1333–1340
- 277 Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P *et al.* Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut* 1996; 38: 543–548
- 278 Dachverband Osteologie. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose. Zugriff: 7.5.2008. Online im WWW. URL: <http://www.lutherhaus.de/osteoleitlinien-dvo/PDFs/DVO-Leitlinie%20Glukokortikoid-Osteoporose%20Version%2006-09-07%20.pdf>
- 279 Narendranathan M, Sandler RS, Suchindran CM *et al.* Male infertility in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 403–406
- 280 O'Morain C, Smethurst P, Dore CJ *et al.* Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in man and rat. *Gut* 1984; 25: 1078–1084
- 281 Birnie GG, McLeod TI, Watkinson G. Incidence of sulphasalazine-induced male infertility. *Gut* 1981; 22: 452–455
- 282 Levi AJ, Fisher AM, Hughes L *et al.* Male infertility due to sulphasalazine. *Lancet* 1979; 2: 276–278
- 283 Toth A. Reversible toxic effect of salicylazosulfapyridine on semen quality. *Fertil Steril* 1979; 31: 538–540
- 284 Gonvers JJ, Juillerat P, Mottet C *et al.* Maintenance of remission in Crohn's disease. *Digestion* 2005; 71: 41–48
- 285 Schedel J, Godde A, Schutz E *et al.* Impact of thiopurine methyltransferase activity and 6-thioguanine nucleotide concentrations in patients with chronic inflammatory diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1069: 477–491
- 286 Colombel JF, Ferrari N, Debusere H *et al.* Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000; 118: 1025–1030
- 287 Braun J, Kastner P, Flaxenberg P *et al.* Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 73–81
- 288 Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ *et al.* A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1627–1632
- 289 Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M *et al.* Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000951
- 290 Arnott ID, Watts D, Satsangi J. Azathioprine and anti-TNF alpha therapies in Crohn's disease: a review of pharmacology, clinical efficacy and safety. *Pharmacol Res* 2003; 47: 1–10

- 291 Colombel JF, Loftus Jr EV, Tremaine WJ *et al.* The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126: 19–31
- 292 Mow WS, Abreu-Martin MT, Papadakis KA *et al.* High incidence of anergy in inflammatory bowel disease patients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 309–313
- 293 Sellam J, Hamdi H, Roy C *et al.* Comparison of in vitro-specific blood tests with tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis before anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1610–1615
- 294 Listing J, Strangfeld A, Kary S *et al.* Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3403–3412
- 295 Dixon WG, Watson K, Lunt M *et al.* Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2368–2376
- 296 Curtis JR, Patkar N, Xie A *et al.* Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1125–1133
- 297 Rosh JR, Gross T, Mamula P *et al.* Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: a cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1024–1030
- 298 Comby E, Tanaff P, Mariotte D *et al.* Evolution of antinuclear antibodies and clinical patterns in patients with active rheumatoid arthritis with longterm infliximab therapy. *J Rheumatol* 2006; 33: 24–30
- 299 Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37: 381–387
- 300 Baird DD, Narendranathan M, Sandler RS. Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 987–994
- 301 Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut* 1984; 25: 52–56
- 302 Woolfson K, Cohen Z, McLeod RS. Crohn's disease and pregnancy. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 869–873
- 303 Fonager K, Sorensen HT, Olsen J *et al.* Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2426–2430
- 304 Baiocco PJ, Korelitz BI. The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pregnancy and fetal outcome. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6: 211–216
- 305 Mayberry JF, Weterman IT. European survey of fertility and pregnancy in women with Crohn's disease: a case control study by European collaborative group. *Gut* 1986; 27: 821–825
- 306 Hudson M, Flett G, Sinclair TS *et al.* Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 58: 229–237
- 307 Ravid A, Richard CS, Spencer LM *et al.* Pregnancy, delivery, and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1283–1288
- 308 Ording Olsen K, Juul S, Berndtsson I *et al.* Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002; 122: 15–19
- 309 Juhasz ES, Fozard B, Dozois RR *et al.* Ileal pouch-anal anastomosis function following childbirth. An extended evaluation. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 159–165
- 310 Hanan IM, Kirsner JB. Inflammatory bowel disease in the pregnant woman. *Clin Perinatol* 1985; 12: 669–682
- 311 Larzilliere I, Beau P. Chronic inflammatory bowel disease and pregnancy. Case control study. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22: 1056–1060
- 312 Miller JP. Inflammatory bowel disease in pregnancy: a review. *J R Soc Med* 1986; 79: 221–225
- 313 Korelitz BI. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27: 213–224
- 314 Fedorkow DM, Persaud D, Nimrod CA. Inflammatory bowel disease: a controlled study of late pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 998–1001
- 315 Mogadam M, Korelitz BI, Ahmed SW *et al.* The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum. *Am J Gastroenterol* 1981; 75: 265–269
- 316 Alstead EM. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Postgrad Med J* 2002; 78: 23–26
- 317 Castile RG, Telander RL, Cooney DR *et al.* Crohn's disease in children: assessment of the progression of disease, growth, and prognosis. *J Pediatr Surg* 1980; 15: 462–469
- 318 Nwokolo CU, Tan WC, Andrews HA *et al.* Surgical resections in parous patients with distal ileal and colonic Crohn's disease. *Gut* 1994; 35: 220–223
- 319 Mahadevan U, Kane S. American gastroenterological association institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology* 2006; 131: 283–311
- 320 Ilnyckji A, Blanchard JF, Rawsthorne P *et al.* Perianal Crohn's disease and pregnancy: role of the mode of delivery. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3274–3278
- 321 Nelson H, Dozois RR, Kelly KA *et al.* The effect of pregnancy and delivery on the ileal pouch-anal anastomosis functions. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 384–388
- 322 Nicholl MC, Thompson JM, Cocks PS. Stomas and pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993; 33: 322–324
- 323 Ramalingam T, Box B, Mortensen NM. Pregnancy delivery and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1292
- 324 Brandt LJ, Estabrook SG, Reinus JF. Results of a survey to evaluate whether vaginal delivery and episiotomy lead to perineal involvement in women with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1918–1922
- 325 Edwards JT, Radford-Smith GL, Florin TH. Chronic narcotic use in inflammatory bowel disease patients: prevalence and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1235–1238
- 326 Cross RK, Wilson KT, Binion DG. Narcotic use in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2225–2229
- 327 Janke KH, Klump B, Gregor M *et al.* Determinants of life satisfaction in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 272–286
- 328 Cross RK, Wilson KT, Binion DG. Polypharmacy and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1211–1216
- 329 Kopf A, Janson W, Stein C. Anwendungsmöglichkeiten für Opiode bei chronischem Nichttumorschmerz. *Anaesthesist* 2003; 52: 103–114
- 330 Gerson LB, Triadafilopoulos G. Palliative care in inflammatory bowel disease: an evidence-based approach. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 228–243
- 331 Forrest K, Symmons D, Foster P. Systematic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1035–1043
- 332 Arundel C, Lewis JH. Drug-induced liver disease in 2006. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 244–254
- 333 Kaplan MA, Korelitz BI. Narcotic dependence in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 275–278
- 334 Wambach S, Rohr P, Häuser W. Opioidtherapiemissbrauch bei anhaltender somatoformer Schmerzstörung zur Indikationsdiskussion von Opioiden bei chronischen benignen Schmerzsyndromen aus psychosomatisch-schmerztherapeutischer Sicht. *Schmerz* 2001; 15: 254–264
- 335 Jones JL, Loftus Jr EV. Avoiding the vicious cycle of prolonged opioid use in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2230–2232
- 336 White M, Shah N, Lindley K *et al.* Pain management in fulminating ulcerative colitis. *Paediatr Anaesth* 2006; 16: 1148–1152
- 337 Minderhoud IM, Oldenburg B, Wismeijer JA *et al.* IBS-like symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission; relationships with quality of life and coping behavior. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 469–474
- 338 Simren M, Axelsson J, Gillberg R *et al.* Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 389–396
- 339 Spiller R, Aziz Q, Creed F *et al.* Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007; 56: 1770–1798
- 340 Heuman R, Boeryd B, Bolin T *et al.* The influence of disease at the margin of resection on the outcome of Crohn's disease. *Br J Surg* 1983; 70: 519–521
- 341 Solberg IC, Vatn MH, Hoie O *et al.* Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1430–1438
- 342 Graadal O, Nygaard K. Crohn disease. Long-term effects of surgical treatment. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1994; 114: 1603–1605

- 343 Nordgren SR, Fasth SB, Oresland TO *et al.* Long-term follow-up in Crohn's disease. Mortality, morbidity, and functional status. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 1122–1128
- 344 Weston LA, Roberts PL, Schoetz Jr DJ *et al.* Ileocolic resection for acute presentation of Crohn's disease of the ileum. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 841–846
- 345 Kim NK, Senagore AJ, Luchtefeld MA *et al.* Long-term outcome after ileocecal resection for Crohn's disease. *Am Surg* 1997; 63: 627–633
- 346 Tillinger W, Mittermaier C, Lochs H *et al.* Health-related quality of life in patients with Crohn's disease: influence of surgical operation – a prospective trial. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 932–938
- 347 Golfieri R, Cappelli A, Giampalma E *et al.* CT-guided percutaneous pelvic abscess drainage in Crohn's disease. *Tech Coloproctol* 2006; 10: 99–105
- 348 Yamaguchi A, Matsui T, Sakurai T *et al.* The clinical characteristics and outcome of intraabdominal abscess in Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2004; 39: 441–448
- 349 Gervais DA, Hahn PF, O'Neill MJ *et al.* Percutaneous abscess drainage in Crohn disease: technical success and short- and long-term outcomes during 14 years. *Radiology* 2002; 222: 645–651
- 350 Garcia JC, Persky SE, Bonis PA *et al.* Abscesses in Crohn's disease: outcome of medical versus surgical treatment. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 409–412
- 351 Michelassi F, Upadhyay GA. Side-to-side isoperistaltic strictureplasty in the treatment of extensive Crohn's disease. *J Surg Res* 2004; 117: 71–78
- 352 Sampietro GM, Sartani A, Danelli P *et al.* Strictureplasty in the surgical treatment of complicated Crohn's disease. *Ann Ital Chir* 2003; 74: 659–663
- 353 Tonelli F, Fedi M, Paroli GM *et al.* Indications and results of side-to-side isoperistaltic strictureplasty in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 494–501
- 354 Shatari T, Clark MA, Yamamoto T *et al.* Long strictureplasty is as safe and effective as short strictureplasty in small-bowel Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2004; 6: 438–441
- 355 Poggioli G, Laureti S, Pierangeli F *et al.* A new model of strictureplasty for multiple and long stenoses in Crohn's ileitis: side-to-side diseased to disease-free anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 127–130
- 356 Tichansky D, Cagir B, Yoo E *et al.* Strictureplasty for Crohn's disease: meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 911–919
- 357 Roy P, Kumar D. Strictureplasty for active Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21: 427–432
- 358 Fearnhead NS, Chowdhury R, Box B *et al.* Long-term follow-up of strictureplasty for Crohn's disease. *Br J Surg* 2006; 93: 475–482
- 359 Dietz DW, Fazio VW, Laureti S *et al.* Strictureplasty in diffuse Crohn's jejunoileitis: safe and durable. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 764–770
- 360 Broering DC, Eisenberger CF, Koch A *et al.* Strictureplasty for large bowel stenosis in Crohn's disease: quality of life after surgical therapy. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16: 81–87
- 361 Broering DC, Eisenberger CF, Koch A *et al.* Quality of life after surgical therapy of small bowel stenosis in Crohn's disease. *Dig Surg* 2001; 18: 124–130
- 362 Dietz DW, Laureti S, Strong SA *et al.* Safety and longterm efficacy of strictureplasty in 314 patients with obstructing small bowel Crohn's disease. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 330–337; discussion 337–338
- 363 Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Long-term outcome of surgical management for diffuse jejunoileal Crohn's disease. *Surgery* 2001; 129: 96–102
- 364 Sampietro GM, Cristaldi M, Maconi G *et al.* A prospective, longitudinal study of nonconventional strictureplasty in Crohn's disease. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 8–20; discussion 20–22
- 365 Benoist S, Panis Y, Beaufour A *et al.* Laparoscopic ileocecal resection in Crohn's disease: a case-matched comparison with open resection. *Surg Endosc* 2003; 17: 814–818
- 366 Tabet J, Hong D, Kim CW *et al.* Laparoscopic versus open bowel resection for Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2001; 15: 237–242
- 367 Marcello PW, Milsom JW, Wong SK *et al.* Laparoscopic restorative proctocolectomy: case-matched comparative study with open restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 604–608
- 368 Milsom JW, Hammerhofer KA, Bohm B *et al.* Prospective, randomized trial comparing laparoscopic vs. conventional surgery for refractory ileocolic Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1–8; discussion 8–9
- 369 Maartense S, Dunker MS, Slors JF *et al.* Laparoscopic-assisted versus open ileocolic resection for Crohn's disease: a randomized trial. *Ann Surg* 2006; 243: 143–149; discussion 150–143
- 370 Tilney HS, Constantimides VA, Heriot AG *et al.* Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohn's disease: a metaanalysis. *Surg Endosc* 2006; 20: 1036–1044
- 371 Rosman AS, Melis M, Fichera A. Metaanalysis of trials comparing laparoscopic and open surgery for Crohn's disease. *Surg Endosc* 2005; 19: 1549–1555
- 372 Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Recurrence after colectomy in Crohn's colitis. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 647–654; discussion 654
- 373 Allan A, Andrews H, Hilton CJ *et al.* Segmental colonic resection is an appropriate operation for short skip lesions due to Crohn's disease in the colon. *World J Surg* 1989; 13: 611–614; discussion 615–616
- 374 Yamamoto T, Keighley MR. Proctocolectomy is associated with a higher complication rate but carries a lower recurrence rate than total colectomy and ileorectal anastomosis in Crohn colitis. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 1212–1215
- 375 Tonelli F, Paroli GM. Colorectal Crohn's disease: indications to surgical treatment. *Ann Ital Chir* 2003; 74: 665–672
- 376 Longo WE, Ballantyne GH, Cahow CE. Treatment of Crohn's colitis. Segmental or total colectomy? *Arch Surg* 1988; 123: 588–590
- 377 Andersson P, Olaison G, Hallbook O *et al.* Segmental resection or subtotal colectomy in Crohn's colitis? *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 47–53
- 378 Tekkis PP, Purkayastha S, Lanitis S *et al.* A comparison of segmental v. subtotal/total colectomy for colonic Crohn's disease: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2006; 8: 82–90
- 379 Fichera A, McCormack R, Rubin MA *et al.* Long-term outcome of surgically treated Crohn's colitis: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 963–969
- 380 Kersting S, Bruewer M, Laukoetter MG *et al.* Intestinal cancer in patients with Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 411–417
- 381 de Oca J, Sanchez-Santos R, Rague JM *et al.* Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 171–175
- 382 Sagar PM, Dozois RR, Wolff BG. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 893–898
- 383 Handelsman JC, Gottlieb LM, Hamilton SR. Crohn's disease as a contraindication to Kock pouch (continent ileostomy). *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 840–843
- 384 Hyman NH, Fazio VW, Tuckson WB *et al.* Consequences of ileal pouch-anal anastomosis for Crohn's colitis. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 653–657
- 385 Panis Y, Poupard B, Nemeth J *et al.* Ileal pouch/anal anastomosis for Crohn's disease. *Lancet* 1996; 347: 854–857
- 386 Regimbeau JM, Panis Y, Pocard M *et al.* Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis for colorectal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 769–778
- 387 Reese GE, Lovegrove RE, Tilney HS *et al.* The effect of Crohn's disease on outcomes after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 239–250
- 388 Marchal L, D'Haens G, Van Assche G *et al.* The risk of post-operative complications associated with infliximab therapy for Crohn's disease: a controlled cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 749–754
- 389 Colombel JF, Loftus Jr EV, Tremaine WJ *et al.* Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 878–883
- 390 Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1141–1145
- 391 Aberra FN, Lewis JD, Hass D *et al.* Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003; 125: 320–327
- 392 Mahadevan U, Loftus Jr EV, Tremaine WJ *et al.* Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complications. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 311–316
- 393 Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH *et al.* Risk factors for ileoanal J pouch-related septic complications in ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 2002; 235: 207–216

- 394 Bruewer M, Utech M, Rijcken EJ et al. Preoperative steroid administration: effect on morbidity among patients undergoing intestinal bowel resection for Crohns disease. *World J Surg* 2003; 27: 1306–1310
- 395 Page MJ, Poritz LS, Kunselman SJ et al. Factors affecting surgical risk in elderly patients with inflammatory bowel disease. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 606–613
- 396 Tay GS, Binion DG, Eastwood D et al. Multivariate analysis suggests improved perioperative outcome in Crohn's disease patients receiving immunomodulator therapy after segmental resection and/or stricturoplasty. *Surgery* 2003; 134: 565–572; discussion 572–563
- 397 Myreliid P, Andersson P, Sjö Dahl R et al. Immunosuppression for Crohn's disease is associated with increased frequency of anastomotic complications. *Colorectal Dis* 2004; 6: 26
- 398 Weimann A, Braga M, Harsanyi L et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006; 25: 224–244
- 399 Weimann A, Ebener C, Hauser L et al. Leitlinie Parenterale Ernährung: Chirurgie und Transplantation. *Aktuel Ernähr Med* 2007; 32: S114–S123
- 400 Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S et al. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1980; 21: 525–527
- 401 Schwartz DA, Loftus Jr EV, Tremaine WJ et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122: 875–880
- 402 Hellers G. Crohn's disease in Stockholm county 1955–1974. A study of epidemiology, results of surgical treatment and long-term prognosis. *Acta Chir Scand Suppl* 1979; 490: 1–84
- 403 Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology* 2001; 121: 1064–1072
- 404 van Bodegraven AA, Sloots CE, Felt-Bersma RJ et al. Endosonographic evidence of persistence of Crohn's disease-associated fistulas after infliximab treatment, irrespective of clinical response. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 39–45; discussion 45–36
- 405 Sloots CE, Felt-Bersma RJ, Poen AC et al. Assessment and classification of fistula-in-ano in patients with Crohn's disease by hydrogen peroxide enhanced transanal ultrasound. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16: 292–297
- 406 Orsoni P, Barthet M, Portier F et al. Prospective comparison of endosonography, magnetic resonance imaging and surgical findings in anorectal fistula and abscess complicating Crohn's disease. *Br J Surg* 1999; 86: 360–364
- 407 Schwartz DA, White CM, Wise PE et al. Use of endoscopic ultrasound to guide combination medical and surgical therapy for patients with Crohn's perianal fistulas. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 727–732
- 408 Buchanan GN, Bartram CI, Williams AB et al. Value of hydrogen peroxide enhancement of three-dimensional endoanal ultrasound in fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 141–147
- 409 West RL, van der Woude CJ, Hansen BE et al. Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1329–1336
- 410 Ardizzone S, Maconi G, Colombo E et al. Perianal fistulae following infliximab treatment: clinical and endosonographic outcome. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 91–96
- 411 Wedemeyer J, Kirchhoff T, Manns MP et al. Transcutaneous perianal ultrasound (PAUS) for the imaging of fistulas and abscesses in Crohn's disease. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 1315–1320
- 412 Stewart LK, McGee J, Wilson SR. Transperineal and transvaginal sonography of perianal inflammatory disease. *Am J Roentgenol* 2001; 177: 627–632
- 413 Beets-Tan RG, Beets GL, van der Hoop AG et al. Preoperative MR imaging of anal fistulas: Does it really help the surgeon? *Radiology* 2001; 218: 75–84
- 414 Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976; 63: 1–12
- 415 Bell SJ, Williams AB, Wiesel P et al. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1145–1151
- 416 Thornton M, Solomon MJ. Long-term indwelling seton for complex anal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 459–463
- 417 Rasul I, Wilson SR, MacRae H et al. Clinical and radiological responses after infliximab treatment for perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 82–88
- 418 Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG et al. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 1508–1530
- 419 O'Donoghue DP, Hyland JM. Perianal Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 235–236
- 420 Sangwan YP, Schoetz Jr DJ, Murray JJ et al. Perianal Crohn's disease. Results of local surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 529–535
- 421 Lichtenstein GR. Treatment of fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 1132–1147
- 422 Bernstein LH, Frank MS, Brandt LJ et al. Healing of perineal Crohn's disease with metronidazole. *Gastroenterology* 1980; 79: 357–365
- 423 Buchanan GN, Owen HA, Torkington J et al. Long-term outcome following loose-seton technique for external sphincter preservation in complex anal fistula. *Br J Surg* 2004; 91: 476–480
- 424 Takesue Y, Ohge H, Yokoyama T et al. Long-term results of seton drainage on complex anal fistulae in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2002; 37: 912–915
- 425 Sonoda T, Hull T, Piedmonte MR et al. Outcomes of primary repair of anorectal and rectovaginal fistulas using the endorectal advancement flap. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1622–1628
- 426 van der Hagen SJ, Baeten CG, Soeters PB et al. Anti-TNF-alpha (infliximab) used as induction treatment in case of active proctitis in a multistep strategy followed by definitive surgery of complex anal fistulas in Crohn's disease: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 758–767
- 427 Topstad DR, Panaccione R, Heine JA et al. Combined seton placement, infliximab infusion, and maintenance immunosuppressives improve healing rate in fistulizing anorectal Crohn's disease: a single center experience. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 577–583
- 428 Regueiro M, Mardini H. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 98–103
- 429 Hyder SA, Travis SP, Jewell DP et al. Fistulating anal Crohn's disease: results of combined surgical and infliximab treatment. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1837–1841
- 430 Lindsey I, Smilgin-Humphreys MM, Cunningham C et al. A randomized, controlled trial of fibrin glue vs. conventional treatment for anal fistula. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1608–1615
- 431 Ozuner G, Hull TL, Cartmill J et al. Long-term analysis of the use of transanal rectal advancement flaps for complicated anorectal/vaginal fistulas. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 10–14
- 432 Scott NA, Nair A, Hughes LE. Anovaginal and rectovaginal fistula in patients with Crohn's disease. *Br J Surg* 1992; 79: 1379–1380
- 433 Buhr HJ, Kroesen AJ, Herfarth C. Surgical therapy of recurrent Crohn disease. *Chirurg* 1995; 66: 764–773
- 434 Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T et al. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1113–1120
- 435 Luna-Chadid M, Perez Calle JL, Mendoza JL et al. Predictors of response to infliximab in patients with fistulizing Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 379–381; 382–374
- 436 Poritz LS, Gagliano GA, McLeod RS et al. Surgical management of entero- and colcutaneous fistulae in Crohn's disease: 17 year's experience. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19: 481–485; discussion 486
- 437 Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876–885
- 438 Poritz LS, Rowe WA, Koltun WA. Remicade does not abolish the need for surgery in fistulizing Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 771–775
- 439 Sonnenberg A, Gavin MW. Timing of surgery for enterovesical fistula in Crohn's disease: decision analysis using a time-dependent compartment model. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 280–285
- 440 Brandt LJ, Bernstein LH, Boley SJ et al. Metronidazole therapy for perianal Crohn's disease: a follow-up study. *Gastroenterology* 1982; 83: 383–387
- 441 Jakobovits J, Schuster MM. Metronidazole therapy for Crohn's disease and associated fistulae. *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 533–540
- 442 Pearson DC, May GR, Fick GH et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 132–142
- 443 Lecomte T, Contou JF, Beaugerie L et al. Predictive factors of response of perianal Crohn's disease to azathioprine or 6-mercaptopurine. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1469–1475

- 444 Korelitz BI, Adler DJ, Mendelsohn RA *et al.* Long-term experience with 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1198–1205
- 445 Present DH, Rutgeerts P, Targan S *et al.* Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398–1405
- 446 Sands BE, Blank MA, Patel K *et al.* Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 912–920
- 447 Lichtenstein GR, Yan S, Bala M *et al.* Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 862–869
- 448 Farrell RJ, Shah SA, Lodhavia PJ *et al.* Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3490–3497
- 449 Ricart E, Panaccione R, Loftus EV *et al.* Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 722–729
- 450 Sandborn WJ. A critical review of cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1995; 1: 48–63
- 451 Sandborn WJ. Preliminary report on the use of oral tacrolimus (FK506) in the treatment of complicated proximal small bowel and fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 876–879
- 452 Fellermann K, Ludwig D, Stahl M *et al.* Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus (FK506). *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1860–1866
- 453 Lowry PW, Weaver AL, Tremaine WJ *et al.* Combination therapy with oral tacrolimus (FK506) and azathioprine or 6-mercaptopurine for treatment-refractory Crohn's disease perianal fistulae. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 239–245
- 454 Ierardi E, Principi M, Francavilla R *et al.* Oral tacrolimus long-term therapy in patients with Crohn's disease and steroid resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 371–377
- 455 Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL *et al.* Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 125: 380–388
- 456 Wenzl HH, Hinterleitner TA, Aichbichler BW *et al.* Mycophenolate mofetil for Crohn's disease: short-term efficacy and long-term outcome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 427–434
- 457 Ehrenpreis ED, Kane SV, Cohen LB *et al.* Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial. *Gastroenterology* 1999; 117: 1271–1277
- 458 Vasiliauskas EA, Kam LY, Abreu-Martin MT *et al.* An open-label pilot study of low-dose thalidomide in chronically active, steroid-dependent Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 1278–1287
- 459 Colombel JF, Mathieu D, Bouault JM *et al.* Hyperbaric oxygenation in severe perineal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 609–614
- 460 Vaughan D, Drumm B. Treatment of fistulas with granulocyte colony-stimulating factor in a patient with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 239–240
- 461 Levy C, Tremaine WJ. Management of internal fistulas in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 106–111
- 462 Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 401–412
- 463 Dougados M, van der Linden S, Juhlin R *et al.* The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218–1227
- 464 Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42: 387–391
- 465 de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C *et al.* Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol* 2000; 27: 2860–2865
- 466 Gran JT, Husby G. Joint manifestations in gastrointestinal diseases. I. Pathophysiological aspects, ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis* 1992; 10: 274–294
- 467 Protzer U, Duchmann R, Hohler T *et al.* Enteropathic spondylarthritides in chronic inflammatory bowel diseases: prevalence, manifestation pattern and HLA association. *Med Klin* 1996; 91: 330–335
- 468 Braun J, Bollow M, Remlinger G *et al.* Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 58–67
- 469 El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I *et al.* The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 311–317
- 470 Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J *et al.* Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 203–211
- 471 Braun J, Brandt J, Listing J *et al.* Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359: 1187–1193
- 472 Generini S, Giacomelli R, Fedi R *et al.* Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1664–1669
- 473 Herfarth H, Obermeier F, Andus T *et al.* Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab (Remicade) in a German prospective, open-label, multicenter trial in refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2688–2690
- 474 Kaufman I, Caspi D, Yeshurun D *et al.* The effect of infliximab on extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. *Rheumatol Int* 2005; 25: 406–410
- 475 Rispo A, Scarpa R, Di Girolamo E *et al.* Infliximab in the treatment of extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 387–391
- 476 Erlichman M, Holohan TV. Bone densitometry: patients receiving prolonged steroid therapy. *Health Technol Assess (Rockv)* 1996; i–31
- 477 Ahmed SF, Horrocks IA, Patterson T *et al.* Bone mineral assessment by dual energy X-ray absorptiometry in children with inflammatory bowel disease: evaluation by age or bone area. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 276–280
- 478 Burnham JM, Shults J, Semeao E *et al.* Whole body BMC in pediatric Crohn disease: independent effects of altered growth, maturation, and body composition. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1961–1968
- 479 Fewtrell MS. Bone densitometry in children assessed by dual x ray absorptiometry: uses and pitfalls. *Arch Dis Child* 2003; 88: 795–798
- 480 von Tirpitz C, Klaus J, Steinkamp M *et al.* Therapy of osteoporosis in patients with Crohn's disease: a randomized study comparing sodium fluoride and ibandronate. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 807–816
- 481 Compston JE. Emerging consensus on prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9: 78–84
- 482 Bartram SA, Peaston RT, Rawlings DJ *et al.* A randomized controlled trial of calcium with vitamin D, alone or in combination with intravenous pamidronate, for the treatment of low bone mineral density associated with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1121–1127
- 483 Siffledeen JS, Fedorak RN, Siminoski K *et al.* Randomized trial of etidronate plus calcium and vitamin D for treatment of low bone mineral density in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 122–132
- 484 Requena L, Sanchez Yus E. Erythema nodosum. *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26: 114–125
- 485 Gregory B, Ho VC. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disorders. Part II. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 371–383
- 486 Kirsch B *et al.* Dermatosen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Ergebnisse einer Untersuchung von 119 Morbus Crohn/C. ulcerosa-Patienten. *Akt Dermatol* 1992; 18: 17–22
- 487 Blitz NM, Rudikoff D. Pyoderma gangrenosum. *Mt Sinai J Med* 2001; 68: 287–297
- 488 Juillerat P, Mottet C, Froehlich F *et al.* Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Digestion* 2005; 71: 31–36
- 489 Requena L, Requena C. Erythema nodosum. *Dermatol Online J* 2002; 8: 4
- 490 Matis WL, Ellis CN, Griffiths CE *et al.* Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporine. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1060–1064
- 491 Jolles S, Niclase S, Benson E. Combination oral and topical tacrolimus in therapy-resistant pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* 1999; 140: 564–565
- 492 Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A *et al.* Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006; 55: 505–509
- 493 Mintz R, Feller ER, Bahr RL *et al.* Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 135–139

- 494 *Berstad AE, Aabakken L, Smith HJ et al.* Diagnostic accuracy of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiography in primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 514–520
- 495 *Moff SL, Kamel IR, Eustace J et al.* Diagnosis of primary sclerosing cholangitis: a blinded comparative study using magnetic resonance cholangiography and endoscopic retrograde cholangiography. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 219–223
- 496 *Rosch T, Meining A, Fruhmorgen S et al.* A prospective comparison of the diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT, and EUS in biliary strictures. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 870–876
- 497 *Textor HJ, Flacke S, Pauleit D et al.* Three-dimensional magnetic resonance cholangiopancreatography with respiratory triggering in the diagnosis of primary sclerosing cholangitis: comparison with endoscopic retrograde cholangiography. *Endoscopy* 2002; 34: 984–990
- 498 *Burak KW, Angulo P, Lindor KD.* Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis? *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1155–1158
- 499 *Bergquist A, Ekblom A, Olsson R et al.* Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002; 36: 321–327
- 500 *Broome U, Olsson R, Loof L et al.* Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 610–615
- 501 *Harnois DM, Angulo P, Jorgensen RA et al.* High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1558–1562
- 502 *Lee JG, Schutz SM, England RE et al.* Endoscopic therapy of sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1995; 21: 661–667
- 503 *Mitchell SA, Bansil DS, Hunt N et al.* A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001; 121: 900–907
- 504 *Stiehl A, Rudolph G, Kloters-Plachky P et al.* Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *J Hepatol* 2002; 36: 151–156
- 505 *Stiehl A, Rudolph G, Sauer P et al.* Efficacy of ursodeoxycholic acid treatment and endoscopic dilation of major duct stenoses in primary sclerosing cholangitis. An 8-year prospective study. *J Hepatol* 1997; 26: 560–566
- 506 *Stiehl A, Walker S, Stiehl L et al.* Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period. *J Hepatol* 1994; 20: 57–64
- 507 *Pardi DS, Loftus Jr EV, Kremers WK et al.* Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 889–893
- 508 *Rudolph G, Kloeters-Plachky P, Rost D et al.* The incidence of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis after long-time treatment with ursodeoxycholic acid. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 487–491
- 509 *Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC et al.* Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001; 134: 89–95
- 510 *Loftus Jr EV.* Management of extraintestinal manifestations and other complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6: 506–513
- 511 *Andrews H, Barczak P, Allan RN.* Psychiatric illness in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1987; 28: 1600–1604
- 512 *Clouse RE, Alpers DH.* The relationship of psychiatric disorder to gastrointestinal illness. *Annu Rev Med* 1986; 37: 283–295
- 513 *Drossman DA, Leserman J, Li ZM et al.* The rating form of IBD patient concerns: a new measure of health status. *Psychosom Med* 1991; 53: 701–712
- 514 *Guthrie E, Jackson J, Shaffer J et al.* Psychological disorder and severity of inflammatory bowel disease predict health-related quality of life in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1994–1999
- 515 *Helzer JE, Chammas S, Norland CC et al.* A study of the association between Crohn's disease and psychiatric illness. *Gastroenterology* 1984; 86: 324–330
- 516 *Kurina LM, Goldacre MJ, Yeates D et al.* Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55: 716–720
- 517 *Nordin K, Pahlman L, Larsson K et al.* Health-related quality of life and psychological distress in a population-based sample of Swedish patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 450–457
- 518 *Tarter RE, Switala J, Carra J et al.* Inflammatory bowel disease: psychiatric status of patients before and after disease onset. *Int J Psychiatry Med* 1987; 17: 173–181
- 519 *Fuller-Thomson E, Sulman J.* Depression and inflammatory bowel disease: findings from two nationally representative Canadian surveys. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 697–707
- 520 *Mussell M, Bocker U, Nagel N et al.* Predictors of disease-related concerns and other aspects of health-related quality of life in outpatients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1273–1280
- 521 *Farrokhfar F, Marshall JK, Easterbrook B et al.* Functional gastrointestinal disorders and mood disorders in patients with inactive inflammatory bowel disease: prevalence and impact on health. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 38–46
- 522 *Jones MP, Wessinger S, Crowell MD.* Coping strategies and interpersonal support in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 474–481
- 523 *Pace F, Molteni P, Bollani S et al.* Inflammatory bowel disease versus irritable bowel syndrome: a hospital-based, case-control study of disease impact on quality of life. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 1031–1038
- 524 *Addolorato G, Capristo E, Stefanini GF et al.* Inflammatory bowel disease: a study of the association between anxiety and depression, physical morbidity, and nutritional status. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1013–1021
- 525 *Bernklev T, Jahnsen J, Schulz T et al.* Course of disease, drug treatment and health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease 5 years after initial diagnosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1037–1045
- 526 *Casellas F, Arenas JJ, Baudet JS et al.* Impairment of health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a Spanish multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 488–496
- 527 *Casellas F, Lopez-Vivancos J, Badia X et al.* Influence of inflammatory bowel disease on different dimensions of quality of life. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 567–572
- 528 *Cohen RD.* The quality of life in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1603–1609
- 529 *Gibson PR, Weston AR, Shann A et al.* Relationship between disease severity, quality of life and health-care resource use in a cross-section of Australian patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1306–1312
- 530 *Porcelli P, Leoci C, Guerra V.* A prospective study of the relationship between disease activity and psychologic distress in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 792–796
- 531 *Rubin GP, Hungin AP, Chinn DJ et al.* Quality of life in patients with established inflammatory bowel disease: a UK general practice survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 529–535
- 532 *Saibeni S, Cortinovi I, Beretta L et al.* Gender and disease activity influence health-related quality of life in inflammatory bowel diseases. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 509–515
- 533 *Li J, Norgard B, Precht DH et al.* Psychological stress and inflammatory bowel disease: a follow-up study in parents who lost a child in Denmark. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1129–1133
- 534 *Mardini HE, Kip KE, Wilson JW.* Crohn's disease: a two-year prospective study of the association between psychological distress and disease activity. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 492–497
- 535 *Mittermaier C, Dejaco C, Waldhoer T et al.* Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study. *Psychosom Med* 2004; 66: 79–84
- 536 *Persoons P, Vermeire S, Demyttenaere K et al.* The impact of major depressive disorder on the short- and long-term outcome of Crohn's disease treatment with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 101–110
- 537 *Duffy LC, Zielezny MA, Marshall JR et al.* Relevance of major stress events as an indicator of disease activity prevalence in inflammatory bowel disease. *Behav Med* 1991; 17: 101–110
- 538 *Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V et al.* Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 122–131

- 539 North CS, Alpers DH, Helzer JE et al. Do life events or depression exacerbate inflammatory bowel disease? A prospective study. *Ann Intern Med* 1991; 114: 381–386
- 540 Vidal A, Gomez-Gil E, Sans M et al. Life events and inflammatory bowel disease relapse: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 775–781
- 541 von Wietersheim J, Overbeck A, Kiel K et al. The significance of recurrence-inducing events for patients with chronic inflammatory bowel diseases. Results of a prospective longitudinal study over three years. *Psychother Psychosom Med Psychol* 1994; 44: 58–64
- 542 Garrett VD, Brantley PJ, Jones GN et al. The relation between daily stress and Crohn's disease. *J Behav Med* 1991; 14: 87–96
- 543 Greene BR, Blanchard EB, Wan CK. Long-term monitoring of psychosocial stress and symptomatology in inflammatory bowel disease. *Behav Res Ther* 1994; 32: 217–226
- 544 Litcher-Kelly L, Stone A. Recall and momentary assessments of two self-report items from the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). *Psychosom Med* 2005; A-75: 1621
- 545 Moser G, Genser D, Tribl B et al. Psychological stress and disease activity in ulcerative colitis: a multidimensional cross-sectional study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1904
- 546 Gomez-Gil E, Vidal A, Panes J et al. Relationship between patient's subjective stress perception and the course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 411–416
- 547 Nigro G, Angelini G, Grosso SB et al. Psychiatric predictors of noncompliance in inflammatory bowel disease: psychiatry and compliance. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 66–68
- 548 Robertson DA, Ray J, Diamond I et al. Personality profile and affective state of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1989; 30: 623–626
- 549 Farhadi A, Keshavarzian A, Van de Kar LD et al. Heightened responses to stressors in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1796–1804
- 550 Bernklev T, Jahnsen J, Henriksen M et al. Relationship between sick leave, unemployment, disability, and health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 402–412
- 551 Drossman DA, Leserman J, Mitchell CM et al. Health status and health care use in persons with inflammatory bowel disease. A national sample. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1746–1755
- 552 Deter HC, Keller W, von Wietersheim J et al. Psychological treatment may reduce the need for healthcare in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 745–752
- 553 Timmer A, Bauer A, Dignass A et al. Sexual function in persons with inflammatory bowel disease: a survey with matched controls. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 87–94
- 554 Timmer A, Bauer A, Kemptner D et al. Determinants of male sexual function in inflammatory bowel disease: a survey-based cross-sectional analysis in 280 men. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1236–1243
- 555 De Boer M, Grootenhuys M, Derkx B et al. Health-related quality of life and psychosocial functioning of adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 400–406
- 556 Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Bitton A et al. Psychosocial correlates of patient-physician discordance in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2174–2183
- 557 von Wietersheim J, Jantschek G, Sommer W et al. Education of patients with inflammatory bowel diseases. *Wien Med Wochenschr* 1999; 149: 352–354
- 558 Moser G, Tillinger W, Sachs G et al. Disease-related worries and concerns: a study on out-patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 853–858
- 559 Kennedy A, Nelson E, Reeves D et al. A randomised controlled trial to assess the impact of a package comprising a patient-orientated, evidence-based self-help guidebook and patient-centred consultations on disease management and satisfaction in inflammatory bowel disease. *Health Technol Assess* 2003; 7: iii, 1–113
- 560 Kennedy AP, Nelson E, Reeves D et al. A randomised controlled trial to assess the effectiveness and cost of a patient orientated self management approach to chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53: 1639–1645
- 561 Borgaonkar MR, Townson G, Donnelly M et al. Providing disease-related information worsens health-related quality of life in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 264–269
- 562 Lange A, Haslbeck E, Andus T et al. Ambulatory education of patient with Crohn disease/ulcerative colitis. *Z Gastroenterol* 1996; 34: 411–415
- 563 Larsson K, Sundberg Hjelm M, Karlbom U et al. A group-based patient education programme for high-anxiety patients with Crohn disease or ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 763–769
- 564 Bregenzer N, Lange A, Furst A et al. Patient education in inflammatory bowel disease does not influence patients knowledge and long-term psychosocial well-being. *Z Gastroenterol* 2005; 43: 367–371
- 565 Irvine EJ, Zhou Q, Thompson AK. The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a quality of life instrument for community physicians managing inflammatory bowel disease. CCRPT Investigators. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1571–1578
- 566 Janke K, Steder-Neukamm U, Bauer M. Quality of life assessment in Inflammatory Bowel Disease (IBD): German version of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ-D; disease specific instrument for quality of life assessment) – first application and comparison with international investigations. *Gesundheitswesen* 2005; 67: 656–664
- 567 Janke KH, Klump B, Steder-Neukamm U et al. Validation of the German version of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (Competence Network IBD, IBDQ-D). *Psychother Psychosom Med Psychol* 2006; 56: 291–298
- 568 Rose M, Fliege H, Hildebrandt M et al. Validation of the new German translation version of the „Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire“ (SIBDQ). *Z Gastroenterol* 2000; 38: 277–286
- 569 Stjernman H, Granno C, Jarnerot G et al. Short health scale: A valid, reliable, and responsive instrument for subjective health assessment in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 47–52
- 570 de Boer AG, Sprangers MA, Bartelsman JF et al. Predictors of health care utilization in patients with inflammatory bowel disease: a longitudinal study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 783–789
- 571 Miehsler W, Weichselberger M, Offerlbauer-Ernst A et al. Assessing the demand for psychological care in chronic diseases: development and validation of a questionnaire based on the example of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 637–645
- 572 Miehsler W, Dejaco C, Moser G. Factor analysis of ADAPT questionnaire for assessment of subjective need for psychological interventions. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 142–143
- 573 Kunzendorf S, Jantschek G, Straubinger K et al. The Luebeck interview for psychosocial screening in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 33–41
- 574 Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Bitton A et al. Psychological distress, social support, and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1470–1479
- 575 Caprilli R, Gassull MA, Escher JC et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006; 55 Suppl 1: i36–58
- 576 Stange EF, Schreiber S, Folsch UR et al. Diagnostics and treatment of Crohn's disease – results of an evidence-based consensus conference of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 19–20
- 577 Casellas F, Fontanet G, Borrueal N et al. The opinion of patients with inflammatory bowel disease on healthcare received. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 174–184
- 578 Leshem RN. Inflammatory bowel disease support groups: a primer for gastroenterology nurses. *Gastroenterol Nurs* 2003; 26: 246–250
- 579 Luttenberger H. The German Crohn Disease/Ulcerative Colitis Society: experiences in the self-help group. *Z Gastroenterol* 1996; 34 Suppl 2: 64–65
- 580 Moody GA, Bhakta P, Mayberry JF. Disinterest in local self-help groups amongst patients with inflammatory bowel disease in Leicester. *Int J Colorectal Dis* 1993; 8: 181–183
- 581 Joachim G. The birth and dissolution of an inflammatory bowel disease support group: lessons in providing support. *Gastroenterol Nurs* 1998; 21: 119–124
- 582 Shepanski MA, Hurd LB, Culton K et al. Health-related quality of life improves in children and adolescents with inflammatory bowel disease after attending a camp sponsored by the Crohn's and Colitis Foundation of America. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 164–170
- 583 Takacs LF, Kollman CE. An inflammatory bowel disease support group for teens and their parents. *Gastroenterol Nurs* 1994; 17: 11–13

- 584 Oliveira S, Zaltman C, Elia C et al. Quality-of-life measurement in patients with inflammatory bowel disease receiving social support. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 470–474
- 585 Milne B, Joachim G, Niedhardt J. A stress management programme for inflammatory bowel disease patients. *J Adv Nurs* 1986; 11: 561–567
- 586 Mussell M, Bocker U, Nagel N et al. Reducing psychological distress in patients with inflammatory bowel disease by cognitive-behavioural treatment: exploratory study of effectiveness. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 755–762
- 587 Schwarz SP, Blanchard EB. Evaluation of a psychological treatment for inflammatory bowel disease. *Behav Res Ther* 1991; 29: 167–177
- 588 Szigethy E, Kenney E, Carpenter J et al. Cognitive-behavioral therapy for adolescents with inflammatory bowel disease and subsyndromal depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 1290–1298
- 589 Jantschek G, Zeitz M, Pritsch M et al. Effect of psychotherapy on the course of Crohn's disease. Results of the German prospective multicenter psychotherapy treatment study on Crohn's disease. German Study Group on Psychosocial Intervention in Crohn's Disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1289–1296
- 590 Keller W, Pritsch M, Von Wietersheim J et al. Effect of psychotherapy and relaxation on the psychosocial and somatic course of Crohn's disease: main results of the German Prospective Multicenter Psychotherapy Treatment study on Crohn's Disease. *J Psychosom Res* 2004; 56: 687–696
- 591 Maunder RG, Esplen MJ. Supportive-expressive group psychotherapy for persons with inflammatory bowel disease. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 622–626
- 592 von Wietersheim J, Kessler H. Psychotherapy with chronic inflammatory bowel disease patients: a review. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 1175–1184
- 593 Garcia-Vega E, Fernandez-Rodriguez C. A stress management programme for Crohn's disease. *Behav Res Ther* 2004; 42: 367–383
- 594 Mickoka-Wallus A, Turnbull D, Moulding N et al. Antidepressants and inflammatory bowel disease: a systematic review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006; 2: 24–32
- 595 Hilsden RJ, Hodgins DC, Timmer A et al. Helping patients with Crohn's disease quit smoking. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 352–358
- 596 Hilsden RJ, Hodgins D, Czechowsky D et al. Attitudes toward smoking and smoking behaviors of patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1849–1853
- 597 Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F et al. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001; 120: 1093–1099
- 598 Johnson GJ, Cosnes J, Mansfield JC. Review article: smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 921–931
- 599 Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD000165
- 600 Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD001292
- 601 Gailhoustet L, Goulet O, Cachin N et al. Study of psychological repercussions of 2 modes of treatment of adolescents with Crohn's disease. *Arch Pediatr* 2002; 9: 110–116
- 602 Engstrom I. Parental distress and social interaction in families with children with inflammatory bowel disease. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30: 904–912
- 603 Day AS, Whitten KE, Bohane TD. Childhood inflammatory bowel disease: parental concerns and expectations. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1028–1031
- 604 Engstrom I. Family interaction and locus of control in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30: 913–920
- 605 Mackner LM, Crandall WV. Long-term psychosocial outcomes reported by children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1386–1392
- 606 Mackner LM, Crandall WV, Szigethy EM. Psychosocial functioning in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 239–244
- 607 Gold N, Issenman R, Roberts J et al. Well-adjusted children: an alternate view of children with inflammatory bowel disease and functional gastrointestinal complaints. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 1–7
- 608 Mackner LM, Crandall WV. Oral medication adherence in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 1006–1012
- 609 Szigethy E, Levy-Warren A, Whitton S et al. Depressive symptoms and inflammatory bowel disease in children and adolescents: a cross-sectional study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 395–403
- 610 van der Zaag-Loonen HJ, Grootenhuys MA, Last BF et al. Coping strategies and quality of life of adolescents with inflammatory bowel disease. *Qual Life Res* 2004; 13: 1011–1019
- 611 Hilsden RJ, Meddings JB, Verhoef MJ. Complementary and alternative medicine use by patients with inflammatory bowel disease: An Internet survey. *Can J Gastroenterol* 1999; 13: 327–332
- 612 Hilsden RJ, Scott CM, Verhoef MJ. Complementary medicine use by patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 697–701
- 613 Hilsden RJ, Verhoef MJ, Best A et al. Complementary and alternative medicine use by Canadian patients with inflammatory bowel disease: results from a national survey. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1563–1568
- 614 Langhorst J, Anthonisen I, Steder-Neukamm U et al. Einsatz komplementärmedizinischer Therapieverfahren bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in Deutschland. *Z Gastroenterologie* 2002; 8: 641
- 615 Langhorst J, Anthonisen IB, Steder-Neukamm U et al. Amount of systemic steroid medication is a strong predictor for the use of complementary and alternative medicine in patients with inflammatory bowel disease: results from a German national survey. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 287–295
- 616 Langmead L, Chitnis M, Rampton DS. Use of complementary therapies by patients with IBD may indicate psychosocial distress. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 174–179
- 617 Moser G, Tillinger W, Sachs G et al. Relationship between the use of unconventional therapies and disease-related concerns: a study of patients with inflammatory bowel disease. *J Psychosom Res* 1996; 40: 503–509
- 618 Hilsden RJ, Verhoef MJ. Complementary and alternative medicine: evaluating its effectiveness in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4: 318–323
- 619 Groenewold M, Bücker B, Kohlhammer Y et al. Costs, quality of life and health behaviour in CAM: results of a telephone survey of 1001 adults in Germany. Focus on alternative and complementary Therapies 2005; 10: 22
- 620 Markowitz JE, Mamula P, delRosario JF et al. Patterns of complementary and alternative medicine use in a population of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 599–605
- 621 World Health Organisation. WHO Guidelines on developing consumer information on proper use of traditional, complementary and alternative medicine World Health Organization, 2004
- 622 Bücker B. Alternative Verfahren in der Medizin; Muster der Inanspruchnahme bei Lübecker Erwachsenen und Kindern. Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde an der Universität Lübeck 2006; 1.116
- 623 Matthes H. Complementary therapies. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 52–53
- 624 Matthes H. Alternative Therapien bei CED. In: Hoffmann Jr C, Klump B, Kroesen A (Hrsg). *Sas CED-Manual*. Stuttgart: Thieme, 2003; 199–203
- 625 Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. Berlin, New York: de Gruyter, 2004; 260 Aufl
- 626 Linde K, Melchert D. Komplementärmedizin in der Cochrane Collaboration – Chancen und Risiken. In: Hornung J (Hrsg). *Forschungsmethoden in der Komplementärmedizin Über die Notwendigkeit einer methodologischen Erneuerung*. Schattauer, 1996; 225
- 627 Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Jama* 2001; 285: 1987–1991
- 628 Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000; 342: 1878–1886
- 629 Concato J, Shah N, Horwitz RJ. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000; 342: 1887–1892
- 630 Joos S, Rosemann T, Szecsenyi J et al. Use of complementary and alternative medicine in Germany – a survey of patients with inflammatory bowel disease. *BMC Complement Altern Med* 2006; 6: 19
- 631 Kong SC, Hurlstone DP, Pocock CY et al. The incidence of self-prescribed oral complementary and alternative medicine use by patients

- with gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 138–141
- 632 *Langmead L, Rampton DS*. Review article: complementary and alternative therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 341–349
- 633 *Day AS, Whitten KE, Bohane TD*. Use of complementary and alternative medicines by children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 681–684
- 634 *Heuschkel R, Afzal N, Wuerth A et al*. Complementary medicine use in children and young adults with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 382–388
- 635 *McCann LJ, Newell SJ*. Survey of paediatric complementary and alternative medicine use in health and chronic illness. *Arch Dis Child* 2006; 91: 173–174
- 636 *Ausfeld-Hafter B, Hoffmann S, Seibold F et al*. Status of alternative medicine in Crohn disease and ulcerative colitis patients: a questionnaire survey. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2005; 12: 134–138
- 637 *Binder V*. Prognosis and quality of life in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Int Disabil Stud* 1988; 10: 172–174
- 638 *Leong RW, Lawrance IC, Ching JY et al*. Knowledge, quality of life, and use of complementary and alternative medicine and therapies in inflammatory bowel disease: a comparison of Chinese and Caucasian patients. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1672–1676
- 639 *Quattropani C, Ausfeld B, Straumann A et al*. Complementary alternative medicine in patients with inflammatory bowel disease: use and attitudes. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 277–282
- 640 *Joos S, Brinkhaus B, Maluche C et al*. Acupuncture and moxibustion in the treatment of active Crohn's disease: a randomized controlled study. *Digestion* 2004; 69: 131–139
- 641 *Belluzzi A, Brignola C, Campieri M et al*. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1557–1560
- 642 *Chawla A, Karl PI, Fisher SE*. Effect of N-3 polyunsaturated fatty acid supplemented diet on neutrophil-mediated ileal permeability and neutrophil function in the rat. *J Am Coll Nutr* 1995; 14: 258–263
- 643 *Shoda R, Matsueda K, Yamato S et al*. Therapeutic efficacy of N-3 polyunsaturated fatty acid in experimental Crohn's disease. *J Gastroenterol* 1995; 30: 98–101
- 644 *Yuceyar H, Ozutemiz O, Huseyinov A et al*. Is administration of n-3 fatty acids by mucosal enema protective against trinitrobenzene-induced colitis in rats? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999; 61: 339–345
- 645 *Nakazawa A, Hibi T*. Is fish oil (n-3 fatty acids) effective for the maintenance of remission in Crohn's disease? *J Gastroenterol* 2000; 35: 173–175
- 646 *Gerhardt H, Seifert F, Buvari P et al*. Therapy of active Crohn disease with *Boswellia serrata* extract H 15. *Z Gastroenterol* 2001; 39: 11–17
- 647 *Summers RW, Elliott DE, Urban Jr JF et al*. *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: 87–90
- 648 *Kradin RL, Badizadegan K, Auluck P et al*. Iatrogenic *Trichuris suis* infection in a patient with Crohn disease. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 718–720
- 649 *Kruis W, Schutz E, Fric P et al*. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 853–858
- 650 *Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM et al*. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 635–639
- 651 *Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ et al*. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD004826
- 652 *Malchow HA*. Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 653–658