

Diplomarbeit

Therapie der entzündlichen Darmerkrankungen

eingereicht von

Stefan Orthaber

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie des Otto-Loewi-Forschungszentrum

für Gefäßbiologie, Immunologie und Entzündung

der Medizinischen Universität Graz

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Beubler Eckhard

und Zweitbetreuerin

Ass.-Profⁱⁿ Priv.-Dozⁱⁿ Mag^a Julia Katharina Kargl, PhD

Graz, am 20.01.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 20.01.2022

Stefan Orthaber eh.

Danksagungen

Ein spezieller Dank gilt meinen Eltern, die mir das Studium erst ermöglicht haben. Ohne ihre Geduld und Hilfe wäre es mir nicht möglich gewesen mein Studium zu verfolgen. Außerdem möchte ich meiner Freundin danken, die mir immer beigestanden ist, egal wie schwierig es manchmal auch war. Dankbar bin ich außerdem noch für die guten Freunde, die ich während des Studiums kennenlernen durfte und manche Lehrende, die mich unterstützt haben. Ein ganz besonderer Dank geht auch an das Team der CED – Ambulanz des Marienkrankenhauses Vorau, insbesondere an Frau Dr. Gombotz Elisabeth. Das Team hat mich bei der Erstellung dieser Arbeit massiv unterstützt und den nötigen klinischen Input gegeben, um die relevanten Themen fachlich gerecht herauszufiltern.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Einleitung..... | 9 |
| 1.1 | Ätiologie, Diagnostik und Pathologie der entzündlichen Darmerkrankungen | 9 |
| 1.1.1 | Spezielle Formen der Kolitis und Gastroenteritis..... | 9 |
| 1.1.2 | Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED)..... | 16 |
| 1.2 | Pharmakologie wichtiger Medikamente der entzündlichen Darmerkrankungen..... | 29 |
| 1.2.1 | Glukokortikoide (GK)..... | 29 |
| 1.2.2 | Aminosalicylate..... | 30 |
| 1.2.3 | Antimetabolite..... | 30 |
| 1.2.4 | Biologicals..... | 31 |
| 1.2.5 | Calcineurin-Inhibitoren..... | 33 |
| 1.2.6 | JAK-Inhibitoren..... | 34 |
| 1.2.7 | Sphingosin – 1 – Phosphat (S1P) Rezeptormodulatoren..... | 34 |
| 2 | Material und Methoden..... | 36 |
| 2.1 | Literatur..... | 36 |
| 2.2 | Publikationen und Suchmaschinen..... | 36 |
| 2.3 | Hardware..... | 36 |
| 3 | Ergebnisse..... | 37 |
| 3.1 | Pharmakologische Therapie spezieller Kolitiden..... | 37 |
| 3.1.1 | Pharmakologische Therapie der mikroskopischen Kolitis..... | 37 |
| 3.1.2 | Pharmakologische Therapie der Diversionskolitis..... | 39 |
| 3.1.3 | Pharmakologische Therapie der allergischen Gastroenteritis und Proktokolitis..... | 40 |
| 3.2 | Pharmakologische Therapie der CED..... | 40 |
| 3.2.1 | Pharmakologische Therapie der Colitis Ulcerosa..... | 40 |
| 3.2.2 | Pharmakologische Therapie des Morbus Crohn..... | 48 |
| 3.2.3 | Therapie extraintestinaler Manifestationen (EIM)..... | 51 |
| 3.2.4 | CED Therapie und Schwangerschaft..... | 53 |
| 3.2.5 | Therapie von CED und COVID – 19..... | 55 |
| 3.3 | Operative Therapien der entzündlichen Darmerkrankungen..... | 56 |
| 3.3.1 | Operative Therapie der Colitis Ulcerosa..... | 56 |
| 3.3.2 | Operative Therapie bei Morbus Crohn..... | 58 |
| 4 | Diskussion..... | 62 |
| | Literaturverzeichnis..... | 66 |
| | Anhang..... | 90 |

Abkürzungen und deren Erklärung

5 – ASA = 5 – Aminosalicylsäure

APS-1 = autoimmune polyglandular syndrome type 1

BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit

CD25 = cluster of differentiation 25

CED = chronisch entzündliche Darmerkrankung

COX = Cyclooxygenase

CT = Computertomographie

CTLA4 = zytotoxisches T-Lymphozyten assoziiertes Protein-4

CU = colitis ulcerosa

DMARDs = *disease modifying antirheumatic drugs*

ECCO = European Crohn's and Colitis Organisation

EIM = extraintestinale Manifestation

FoxP3 = Forkhead-Box-Protein P3

GIT = Gastrointestinaltrakt

GK = Glukokortikoide

HPV = Humane Papillomaviren

IL = Interleukin

IL-10 = Interleukin-10

IL-10R = IL-10 Rezeptor

IL23R = Interleukin - 23 Rezeptor

IPEX = immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome

ITCH = Itchy E3 Ubiquitin Protein Ligase

JAK = Januskinase

LRBA = Lipopolysaccharid als Reaktionspartner und beige-ähnlichem Ankerprotein

MALT = mucosa associated lymphatic tissue

MC = Morbus Crohn

MMX = Multimatrix

MR = Magnetresonanz

NCF2 = neutrophiles zytosolisches Faktor-2-Protein

NOD2 = *Nucleotide Binding Oligomerization Domain Containing 2*

NSAR = non-steroidal antirheumatic drugs = Nichtsteroidale Antiphlogistika

OR = odds ratio

ORMDL3 = ORMDL Sphingolipid Biosynthesis Regulator 3

PTPN2 = Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 2

STAT = signal transducer and activator of transcription

TC= *Truncus coeliacus*

TNF = Tumornekrosefaktor

TNFAIP3 = TNF Alpha induced protein 3

TTC7 = Tetratricopeptid-*repeat domain* 7A-Protein

TYK = Tyrosinkinase

VZV = Varicella – Zoster – Virus

XIAP = X-verknüpftem Inhibitor des Apoptose-Proteins

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Histologische Veränderungen bei Lymphozytischer Kolitis und kollagener Kolitis nach Langner et al. [18] H&E=Haematoxylin und eosin..... | 11 |
| Tabelle 2: mit Autoimmunenteropathie assoziierte Erkrankungen aus Chen et al. [19] übernommen und übersetzt..... | 14 |
| Tabelle 3: Epidemiologie der chronisch - entzündlichen Darmerkrankung aus Friedman et al. [44] übernommen und übersetzt..... | 17 |
| Tabelle 4: Primäre genetische Syndrome, die mit CED assoziiert sind. Übernommen und übersetzt aus Friedman et al. [44]..... | 21 |
| Tabelle 5: Differentialdiagnostischer Vergleich der endoskopischen Erscheinungen bei CU und MC nach Roy [64]..... | 27 |
| Tabelle 6: Medikamente mit verschiedener Wahrscheinlichkeit, eine mikroskopische Kolitis auszulösen aus Dietrich [3] übernommen und übersetzt...38 | |
| Tabelle 7: Pharmakotherapie der colitis ulcerosa aus Kucharzik et al. übernommen und überarbeitet [127]. NNT = Number needed to treat, * = Plazebo..... | 48 |
| Tabelle 8: Einsatzmöglichkeiten verschiedener CED Medikamente perikonzeptionell, während der Schwangerschaft und bei väterlicher Exposition (modifiziert nach Flint et. Al [170])..... | 55 |

Zusammenfassung

Im Bereich der Diagnostik und Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen, die den Patienten und Patientinnen sowie behandelnden Arzt oder Ärztin meist in chronischer Form begleiten, konnten aktuell viele Fortschritte gemacht werden. Gerade im Bereich der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gibt es viele Neuerungen, die die Lebensqualität der jeweiligen Patienten und Patientinnen drastisch steigern konnten. Neben der Therapie der unterschiedlichen entzündlichen Darmerkrankungen, liegt der Schwerpunkt dieser Arbeit auf der Therapie der speziellen Koliden, die durch autoimmune und allergische Aspekte geprägt sind und zu denen im weiteren Sinne auch die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gezählt werden. Bei dieser Arbeit sollen vor allem die pharmakologisch möglichen Therapieansätze, die derzeit state-of-the-art sind, diskutiert und zusammengefasst werden, um einen kompakten Überblick zu gewinnen. Dabei werden auch Faktoren aufgezeigt, die in Lehrbüchern kaum Erwähnung finden, um ein vollständiges Bild über die entzündlichen Darmerkrankungen zu erhalten. Ethnische und genetische Aspekte werden hierbei auch berücksichtigt, da besonders die Genetik eine wichtige Rolle spielt. Sie scheint einen größeren Einfluss auf das Entstehen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung zu haben, als zuerst gedacht wurde. Der medikamentösen Therapie sollen dann weitere interdisziplinäre Therapieansätze, wie zum Beispiel chirurgische Interventionen, gegenübergestellt und die jeweilige Indikation beleuchtet werden. Auch auf dem chirurgischen Sektor hat sich einiges getan und therapeutische Ansätze wurden neu überdacht und neue Operationsmethoden entwickelt. Als Einleitung werden Aspekte der Pharmakologie, Pathologie, Ätiologie, sowie neueste diagnostische Möglichkeiten besprochen. Das Verständnis dieser Grundlagen ist für das Verständnis der Therapie unabdinglich, da die makroskopischen Veränderungen bei Erkrankungen und die physiologischen Angriffspunkte für die Diagnostik und Therapie ein wichtiger Faktor sind.

Abstract

Diagnostics and therapy of inflammatory bowel diseases, which are often met by patients and doctors alike as chronic diseases, have seen an increase in research interest in the last couple of years. Especially Crohn's disease and ulcerative colitis have seen innovations, that have affected the quality of life of patients. Besides the therapy of infectious inflammatory bowel diseases this work will look at inflammatory bowel diseases associated with autoimmune and allergic processes. The most prominent diseases are, as already mentioned, Crohn's Disease and ulcerative colitis. Especially state-of-the-art pharmacological therapy of these two diseases will be discussed and facts that are not mentioned in standard literature are factored in, so that high-yield information of the respective diseases are included for a full picture. Genetics have become more and more important as certain genes seem to influence the development and the induction of ulcerative colitis and Crohn's disease. Interdisciplinary approaches, like surgery will also be discussed. New methods in surgery and better outcomes have also revolutionized the operative field for inflammatory bowel diseases. As an introduction pharmacology, aetiology, diagnostics and pathology of the gastrointestinal tract and its inflammatory diseases will be discussed. The knowledge of these basics is essential for the subsequent therapy of inflammatory bowel diseases.

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Orthaber, S., Pritsch, A., Laura Zach, A.J., Feigl, G.C., 2020. Gluteus medius accessorius and gluteus quartus scansorius in one specimen: case report of two rare variations. *Eur. J. Anat.* 24, 161–163.

Eberhart, M., Orthaber, S., Kerbl, R., 2021. The impact of face masks on children —A mini review. *Acta Paediatr.* 110, 1778–1783.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1111/apa.15784>

Martin, E., Stefan, O., Reinhold, K., 2021. Effects of wearing face masks under moderate physical effort. *medRxiv* 2021.03.18.21253539.
<https://doi.org/10.1101/2021.03.18.21253539>

1 Einleitung

Um ein Verständnis über die Therapieansätze der entzündlichen Darmerkrankungen zu erlangen, ist es notwendig zuerst die Ätiologie, Diagnostik, Pathologie dieser Erkrankungen und Pharmakologie der eingesetzten Medikamente zu erörtern.

1.1 Ätiologie, Diagnostik und Pathologie der entzündlichen Darmerkrankungen

Um auf die Therapie in weiterer Folge eingehen zu können, werden hier noch die gängigen entzündlichen Darmerkrankungen mit ihrer Ätiologie, Diagnostik und Pathologie beschrieben. Die Erkrankungen die das Hauptaugenmerk dieser Arbeit sind, finden sich in dem Abschnitt 1.1.2 und behandeln die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED).

1.1.1 Spezielle Formen der Kolitis und Gastroenteritis

Unter diese Gruppe fallen anderweitige oder autoimmunologisch erklärbare Erkrankungen, wie die mikroskopische Kolitis, die autoimmune Kolitis, die Diversionsskolitis sowie die eosinophile und die allergische Proktokolitis [1, 2].

1.1.1.1 Mikroskopische Kolitis

Dieser Begriff beschreibt zwei Erkrankungen, die kollagene und die lymphozytäre Kolitis, welche auch als Mischform vorkommen können. Häufiger betroffen sind Frauen, und zwar mit einem medianem Erkrankungsalter von 65 Jahren, mit einer Inzidenz von 11,4/100000 Einwohnern und Einwohnerinnen und einer Prävalenz von 119/100000 Einwohnern und Einwohnerinnen [3, 4]. Die Ätiologie und Pathogenese sind unklar, aber ein Zusammenhang mit nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR), Protonenpumpeninhibitoren [5–8], Rauchen [9–11] und Autoimmunerkrankungen (z.B Autoimmunthyreoiditis, Diabetes Typ 1, Zöliakie)

besteht [3]. In seltenen Fällen ist eine mikroskopische Kolitis bei Patienten und Patientinnen die an CED leiden zu finden [12].

1.1.1.1 Diagnostik

Klinisch auffällig wird die Erkrankung durch chronische, oft wässrige Diarrhöen mit endoskopischem Normalbefund. Makroskopische Erscheinungen, wie leichte Ödeme, Erythem und exsudative Läsionen, können zwar sichtbar sein [13, 14], allerdings herrscht hier eine starke Inter – observer Variabilität vor [15, 16]. Die Patienten und Patientinnen haben im Schnitt vier bis neun wässrige Stuhlgänge pro Tag, nur selten ist die Menge größer (bis zu 2l/Tag). Stuhlkulturen zum Ausschluss infektiöser Diarrhöen sollten angelegt werden. Im Labor findet sich eventuell eine geringfügige Anämie und in seltenen Fällen ist der Albuminwert verringert. Um eine Diagnose stellen zu können müssen Biopsien zumindest aus dem *colon ascendens* und *colon descendens* entnommen werden [3]. In einer kleinen Fallserie [17] wurde eine Farbendoskopie mit Indigo – Karmin verwendet, um Mukosaveränderungen hervorzuheben, die histologisch der Verteilung der mikroskopischen Colitis entsprachen.

1.1.1.2 Histologie

Wie der Name dieser Kolitisform schon verrät, ist sie histologisch feststellbar. Bei der kollagenen Form findet man eine Verbreiterung des subepithelial liegenden Kollagenbandes (breiter als 10 Mikrometer im Querschnitt) sowie eine Vakuolisierung der Epithelzellen und ein geringgradiges Infiltrat des Epithels [1–3, 18]. Die lymphozytäre Form ist durch das Vorhandensein von 20 oder mehr intraepithelialen Lymphozyten pro 100 Oberflächenepithelzellen definiert [3, 4, 18].

| Lymphozytische Kolitis | Kollagene Kolitis |
|--|---|
| Milder oberflächlicher Epithelschaden (Vakuolisierung, Abflachung, Muzindepletion) | Verdickung (>10µm) des subepithelialen Kollagenbandes (am prominentesten im <i>colon ascendens</i> ; das Rektosigmoid kann normal erscheinen) |
| Vermehrt (und homogen verteilte) mononukleäre Entzündungszellen in | oberflächlicher Epithelschaden (Abflachung, Ablösung) |

| | |
|---|--|
| der lamina propria (Lymphozyten und Plasmazellen) | |
| Keine oder minimale Störung der Kryptenarchitektur | Vermeehrt (und homogen verteilte) mononukleäre Entzündungszellen in der lamina propria (Lymphozyten und Plasmazellen) |
| Verdickung (<10µm) des subepithelialen Kollagenbandes | Keine oder minimale Störung der Kryptenarchitektur |
| Fokale, CED – ähnliche Veränderungen (Kryptitis und Paneth – Körnerzellmetaplasie) | Vermeehrt intraepitheliale Lymphozyten sind möglich (<20 pro 100 Epithelzellen) |
| Vermeehrt intraepitheliale Lymphozyten (<20 pro 100 Epithelzellen) | Fokale, CED – ähnliche Veränderungen (Kryptitis und Paneth – Körnerzellmetaplasie) sind möglich |
| Technische Bemerkung: H&E-Färbung reicht zur Diagnosestellung meistens aus; die CD3 – Immunhistochemie macht die intraepithelialen Lymphozyten sichtbar, ist aber normalerweise nicht notwendig | Technische Bemerkung: H&E-Färbung reicht zur Diagnosestellung meistens aus; Kollagenfärbungen oder Tenascinimmunhistochemie können das verdickte Kollagenband hervorheben, werden aber routinemäßig nicht benötigt |

Tabelle 1: Histologische Veränderungen bei Lymphozytischer Kolitis und kollagener Kolitis nach Langner et al. [18] H&E=Haematoxylin und eosin

1.1.1.2 Autoimmune Kolitis

Im Laufe einer autoimmunen Enteropathie, kann es auch zu einer autoimmunen Kolitis kommen. Die Autoimmunenteropathie manifestiert sich meist innerhalb der ersten 6 Lebensmonate als schwere, nicht zu kontrollierende Durchfallerkrankung [19]. Ursprünglich wurde die Erkrankung nur bei Kindern beobachtet, allerdings gibt es Berichte über ein Vorkommen bei Erwachsenen [20, 21]. Assoziierte Autoimmunerkrankungen stellen *Immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked (IPEX)* syndrome und *autoimmune polyglandular syndrome type 1 (APS-1)* [19]. Es gibt auch Studien, die eine Dysbiose aufgrund der

Ernährungsweise oder wegen Zusatzstoffen für eine autoimmune Enteropathie verantwortlich machen. [22]

1.1.1.2.1 Diagnostik

Beide Erkrankungen sind extrem selten und daher ist die Diagnose oft schwierig zu stellen. Bis zu 83% haben zusätzlich noch andere Autoimmunerkrankungen, wie Hypothyroidismus, Autoimmunhepatitis, Arthritis, und Ekzeme. Renale Erkrankungen wie das nephrotische Syndrom und muskuloskeletale Manifestation sowie rheumatoide Arthritis können bestehen [19].

1.1.1.2.2 Histologie

Das Epithel ist ähnlich wie bei der lymphozytären Kolitis mit Lymphozyten infiltriert. Zusätzlich finden sich manchmal degranulierte eosinophile Granulozyten und Mastzellen im Epithel [2].

| Erkrankung | Genetische Mutation | Funktionelle Einschränkung durch Mutation | Klinische Präsentation | Assoziierte Autoantikörper |
|-------------------|----------------------------|---|--|--|
| IPEX | FOXP3 | Verminderte Funktion oder Produktion regulatorischer T - Zellen | Autoimmun-enteropathie, Endokrinopathien, Dermatitis | Autoantikörper gegen AIE-75, Harmonin, Villin |
| APS-1 | AIRE | Verminderte Inaktivierung autoreaktiver T – Zellen und verminderte Toleranz | Candidiasis, Hypoparathyroidismus, adrenale Insuffizienz | Autoantikörper gegen Interferon-alpha, Interferon-Omega, aromatische L-Aminosäure Decarboxylase, |

| | | | | |
|---------------------------------|--------------------------------|--|---|-----------------------------|
| | | | | Tryptophan Hydroxylase |
| CD25 Defizienz | <i>IL2Rα</i> | Eingeschränkte Funktion regulatorischer T Zellen | Häufige Infektionen | – |
| STAT5b Defizienz | STAT5b | Fehlerhafte Funktion oder Akkumulation regulatorischer T - Zellen | Wachstumsfeh -deficiency, lung disease | – |
| LRBA Defizienz | LRBA | Abnorme Funktion von CTLA – 4 führen zu einer falschen Immunabwehr | Enteropathie, Immundefizienz, lymphoproliferative Erkrankungen | – |
| CTLA-4 haploinsuffizienz | CTLA-4 | Abnormale regulatorische T – Zell Regulation T - Zell Hyperproliferation | Zytopenien, Enteropathien, wiederkehrende Infekte, | – |
| STAT1 Mutation | STAT1 | Eingeschränkte Helfer T - Zell Antwort | Bakterielle, virale, fungale Infekte | Autoantikörper gegen IL-17F |
| ITCH Mutation | ITCH | Abnormale T - Zell Aktivität und Versagen der Immunantwort | Dysmorphien, Wachstumsverzögerung, Entwicklungs - störungen, Lungenerkrankungen | – |

Tabelle 2: mit Autoimmunenteropathie assoziierte Erkrankungen aus Chen et al. [19] übernommen und übersetzt. Erklärung der Kürzel: *IPEX* immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome, *APS-1* autoimmune polyglandular

syndrome type 1, *CD25* cluster of differentiation 25, *STAT5b* signal transducer and activator of transcription 5b, *LRBA* lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor protein, *CTLA-4* cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, *STAT1* signal transducer and activator of transcription 1, *ITCH* Itchy E3 Ubiquitin Protein Ligase

1.1.1.3 **Diversionskolitis**

Diese Form der Kolitis kommt in Kolon- und Rektumabschnitten vor, die im Rahmen einer Kolo- oder Ileostomie ausgeschaltet wurden [2, 23]. Glotzer [24] war 1981 der erste der die Diversionskolitis als Syndrom definierte. Mögliche Ursachen sind multifaktoriell, obwohl offenbar kurzkettige Fettsäuren eine spezielle Rolle zu spielen scheinen, da diese von Darmbakterien fermentiert werden und den Kolonozyten als Nährstoff dienen [23, 25–27]. Bei einem aus dem normalen Darmrohr ausgeschalteten Stück, kann dies nicht mehr passieren. Zudem wird eine Veränderung des Mikrobioms im stillgelegten Abschnitt für die Erkrankung verantwortlich gemacht [28]. Die Möglichkeit einer Ischämie wird diskutiert [29] sowie dass diese Ischämie durch eine ungenügende Relaxation der Darmarterien aufgrund des Mangels an kurzkettigen Fettsäuren entstanden sein könnte [26].

1.1.1.3.1 Diagnostik

Die Symptome reichen von abdominellem Unwohlsein, über Tenesmen, bis zu anorektalen Schmerzen, Schleimabgang und rektalen Blutungen. Sie treten aber nur bei einem Drittel der Patienten und Patientinnen auf, denn wie eine Studie von Ferguson [30] zeigt, ist ein hoher Prozentsatz asymptomatisch. Makroskopisch kann sich eine brüchige Mukosa, Blutungen, aphtöse Ulzerationen, aber auch nur eine vermehrte Gefäßzeichnung und Rötung der betroffenen Stelle zeigen, je nachdem wie schwerwiegend die Kolitis verläuft [2].

1.1.1.4 **Allergische Entero- und Proktokolitis**

Generell kann jedes Nahrungsmittel eine allergische Reaktion hervorrufen. Diese Reaktion tritt häufig schon bei Kindern auf und wird meistens durch Kuhmilch,

Weizenmehl oder Soja ausgelöst [2, 31]. Dabei entfallen bis zu 76% der Fälle auf Milchproteinallergien. Gefolgt von Eiern mit 16% und Sojaprodukten mit 6%. Die Erkrankung tritt in den ersten paar Lebensmonaten auf und heilt meist bis zum ersten Lebensjahr wieder aus. Allerdings ist diese Erkrankung gegenüber der „klassischen“ Nahrungsmittelallergie nicht Immunglobulin – E vermittelt. Symptome bei Kindern sind vor allem wiederholtes Erbrechen, Lethargie und durch den Flüssigkeitsverlust ausgelöste Dehydratation. Bei der allergischen Proktokolitis kommt es zum häufigen, blutigen Stuhlgang mit Schleimbeimengungen. Manchmal ist nur okkultes Blut beigemischt. Die allergische Enterokolitis und Proktokolitis kommen bei gestillten und flaschengefütterten Kindern vor [32]. Die exakte Prävalenz der Erkrankung ist unbekannt. Geschätzt liegt sie zwischen 2% und 64% der Kinder mit rektalen Blutungen, wobei diese Schwankung abhängig von den Diagnosekriterien und Studiendesigns sind [31, 33–36].

1.1.1.4.1 Diagnostik

Diagnostisch ist das einfachste Mittel ein Expositionstest mit dem vermuteten Allergen [37]. Nacaroglu [38] beschreibt auch, dass das mittlere Thrombozytenvolumen und der Thrombokrit gute prognostische Marker der Erkrankung sein können, es aber noch mehr prospektive Studien dazu benötige. Generell kann jedes Nahrungsmittel eine allergische Reaktion hervorrufen. Wichtige Differentialdiagnosen der allergischen Proktokolitis sind die EK, ein idiopathisches Hypereosinophilensyndrom oder eine parasitäre Erkrankung [2].

1.1.2 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED)

Zu den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) im engeren Sinne werden der Morbus Crohn (MC) und die Colitis Ulcerosa (CU) gezählt. Die Altersgipfel dieser beiden Erkrankungen liegen im jüngeren Alter. Beim MC zwischen 15 und 35 Jahren und bei der CU zwischen 25 und 35 Jahren. Manche Studien weisen auf eine mögliche bimodale Verteilung hin, mit einem zweiten

Altersgipfel zwischen 50 und 80 Jahren [39]. Als Risikofaktor für CED zählt eine Antibiotikagabe in der Kindheit, als protektiver Faktor scheint das Stillen zu wirken. Weitere Risikofaktoren sind genetische Prädisposition und familiäre Häufung, oftmals bei homozygoter *Nucleotide Binding Oligomerization Domain Containing 2* (NOD2) -Genmutation [40]. Außerdem sind noch weitere 100 Gene mit CED assoziiert. Bei MC ist insbesondere das Rauchen als Risikofaktor zu erwähnen (Raucher erkranken weniger oft an CU). Ferner kommt MC bei gewissen Bevölkerungsgruppen häufiger vor als bei anderen (siehe Tabelle 3) [41].

Der Dünndarm war der ursprüngliche Fundort des Morbus Crohn. 1932 von Crohn, Oppenheimer und Ginzenberg [42] als Enteritis terminalis benannt, fanden Morson und Lockhart – Mummery [43] erst später heraus, dass auch das Kolon bei dieser Erkrankung mitbeteiligt ist. Des Weiteren kam man zur Erkenntnis, dass sich der Morbus Crohn nicht nur auf den unteren Bereich des Gastrointestinaltraktes (GIT) beschränkt, sondern „vom Mund bis zum Anus“ vorkommen kann [2].

1.1.2.1 Globale Epidemiologie

Die höchste Inzidenzrate von MC und CU wurde in Nordeuropa, dem Vereinigten Königreich und Nordamerika festgestellt. Länder mit ähnlichen Umgebungs- und Risikofaktoren wie Nordwesteuropa und Amerika, also Länder im Pazifik wie Neuseeland und Australien, haben auch eine hohe Inzidenz an chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Die höchsten Inzidenzraten findet man in Kanada (19,2 pro 100.000 für CU und 20,2 für MC), Nordeuropa (24,3 pro 100.000 für CU in Island und 10,6 pro 100.000 für MC im Vereinigten Königreich) und Australien (17,4 pro 100.000 für CU und 29,3 pro 100.000 für MC). Am höchsten ist die Prävalenz in Europa (505 pro 100.000 für CU in Norwegen und 322 pro 100.000 für MC in Italien) und Kanada (248 pro 100.000 für CU und 319 pro 100.000 für MC) [44].

| | | Colitis ulcerosa | Morbus Crohn |
|-----------------|---------------|-------------------------|----------------------|
| Inzidenz | (Nord- | 0-19,2 pro 100.000 | 0 – 20,2 pro 100.000 |

| | | |
|---|--|--|
| Amerika) pro Person, pro Jahr | | |
| Alter der Manifestation | Zweite bis vierte und siebende bis neunte Dekade | Zweite bis vierte und siebende bis neunte Dekade |
| Ethnische Zugehörigkeit | Jüdisch > nicht – jüdisch weiß > Afroamerikanisch > spanisch > asiatisch | |
| Geschlechterverteilung Frau/Mann | 0,51-1,58 | 0,34-1,65 |
| Rauchen | Könnte präventiv wirken (odds ratio 0,58) | Könnte die Krankheit auslösen (odds ratio 1,76) |
| Orale Kontrazeptiva | Kein erhöhtes Risiko | Hazard Rate 2,82 |
| Appendektomie | Protektiv (Risikoreduktion 13 – 26%) | Nicht protektiv |
| Monozygote Zwillinge | 6 – 18% Konkordanz | 38 – 58% Konkordanz |
| Dizygote Zwillinge | 0 – 2% Konkordanz | 4% Konkordanz |
| Antibiotikagabe im ersten Lebensjahr | 2,9- faches Risiko der Entwicklung einer CED im Kindesalter | |

Tabelle 3: Epidemiologie der chronisch - entzündlichen Darmerkrankung aus Friedman et al. [44] übernommen und übersetzt

Basierend auf diesen Schätzungen haben circa 0,6% der kanadischen Bevölkerung eine CED. Genaue Modalitäten der Epidemiologie finden sich in Tabelle 3. In Ländern, die immer mehr den westlichen Lebensstil annehmen, wie China, Süd-Korea, Indien, Libanon, Iran, Thailand und Nord Afrika ist die CED auf dem Vormarsch, was die Wichtigkeit der Umgebungsfaktoren in der Pathogenese der Krankheit unterstreicht. In Japan stieg die Prävalenz von MC rapide von 2,9 Fällen auf 13,5 Fälle pro 100.000 im Jahr 1998. In Süd – Korea hat sich die Prävalenz von CU sogar vervierfacht von 7,6 pro 100.000 im Jahr 1997, auf 30,9 pro 100.000 im Jahr 2005. In Hong Kong verdreifachte sich die Prävalenz der CU annähernd von 2,3 im Jahr 1997 auf 6,3 pro 100.000 über einen Zeitraum von 9 Jahren. Global liegt die Anzahl der Fälle bei 6,8 Millionen im Jahr 2017. Die vermehrte Immigration in westliche Gesellschaften hat ebenfalls Auswirkungen auf die Prävalenz und Inzidenz der CED. So war die Prävalenz von CU unter den asiatischen Immigranten in Großbritannien höher als unter den britisch-stämmigen Europäern (17 im Gegensatz zu 7 Fälle pro 100.000) [44].

Für die Steiermark gibt es eine Studie von Petritsch et al. [45] in der die Inzidenzen der CED zwischen 1997 und 2007 untersucht wurden. In dieser Studie wurden 1527 Patienten und Patientinnen identifiziert, die mit einer CED erstdiagnostiziert wurden. Die durchschnittliche Inzidenz lag bei 6,7 (95% Konfidenzintervall 6,2 – 7,1) pro 100000 Personen pro Jahr für MC und bei 4,8 (95% Konfidenzintervall 4,5 – 5,2) für CU. Während des 11 – jährigen Untersuchungszeitraumes stieg die jährliche Inzidenz für beide Erkrankungen stark an ($p < 0,01$). Das mediane Erkrankungsalter bei der Erstdiagnose betrug bei MC 29 Jahre (Streuungsmaß 3 – 87 Jahre) und bei CU 39 Jahre (Streuungsmaß 3 – 94 Jahre). Die Inzidenz von CU und MC war in urbanen Gegenden deutlich höher als im ländlichen Raum.

1.1.2.2 **Ätiologie und Pathogenese der CED**

Unter physiologischen Bedingungen besteht normalerweise eine Homöostase zwischen den kommensalen Mikroorganismen, den Epithelzellen des GIT und den Immunzellen innerhalb des gastrointestinalen Gewebes. Eine Hypothese ist, dass jeder dieser drei Hauptkomponenten, die zusammen als ein „Supraorganismus“ funktionieren, von gewissen Umwelteinflüssen und genetischen Faktoren beeinflusst werden kann (z. B. durch Rauchen, Antibiotika, Enteropathogenen). Diese Faktoren können kumulativ und interaktiv diese Homöostase in einem suszeptiblen Individuum aus dem Gleichgewicht bringen und ergo zu einer chronischen Entzündung führen, die CED genannt wird. Obwohl auch die Möglichkeit besteht, dass die chronische Aktivierung der mukosalen Schleimhaut eine adäquate Reaktion des Körpers auf einen noch nicht entdeckten Erreger ist, blieb die Suche nach diesem bislang erfolglos. Daher wird die Entstehung von CED derzeit noch immer einer überschießenden Immunantwort des GIT-Immunsystems gegenüber der kommensalen Darmflora zugeschrieben, die mit oder ohne autoimmuner Komponente einhergehen kann. Dazu kommt, dass der normale, nicht entzündete Darm eine große Anzahl von Immunzellen in einem speziellen Aktivierungszustand enthält, welche vor einer vollen Immunantwort gegenüber der eigenen Darmflora und Antigenen aus der Nahrung, durch

komplexe immunregulatorische Pathways zurückgehalten werden, zum Beispiel durch regulatorische T-Zellen, die den Forkhead-Box-Protein P3 (FoxP3) - Transkriptionsfaktor exprimieren und dadurch die Inflammation unterdrücken. Während einer Infektion oder einem anderen Umweltstimulus, kann das Immunsystem des Darmes zwar reagieren, wird aber in seiner Antwort schnell abgedämpft und das zerstörte Gewebe repariert. Bei einer CED könnte diese Immunregulation gestört sein [44].

Die Entstehung einer CED kann durch verschiedene Risikofaktoren ausgelöst werden. Lifestylefaktoren stellen das Rauchen, Bewegung, Nahrungsgewohnheiten, Schlafdauer, Medikamente und psychologische Faktoren dar [39]. Rauchen stellt ein Risiko für MC, aber nicht für CU dar. Bei MC erhöht der Tabakkonsum außerdem das Risiko für Komplikationen wie Strikturen und Fisteln. Bei der CU ist allerdings eine interessante Beobachtung, dass der Rauchstopp bei ehemaligen Rauchern und Raucherinnen zu einem höheren Risiko zu erkranken führt. Bei schon mit CU erkrankten Rauchern und Raucherinnen ist ein Rauchstopp auch mit einer erhöhten Krankheitsaktivität und Hospitalisierung vergesellschaftet. Ausreichend Bewegung verringert das Risiko für MC aber nicht für CU. Essgewohnheiten können einen Einfluss auf die Entstehung von CED haben. Ballaststoffreiche Nahrung reduziert das Risiko an MC zu erkranken [46–48].

1.1.2.3 **Genetische Komponenten**

Es gibt zwei Sachverhalte, die sich auf genetische Faktoren bei CED zurückführen lassen: Einerseits Faktoren, die die Suszeptibilität gegenüber einer CED erhöhen und genetische Syndrome mit einem erhöhten Risiko an einer CED zu erkranken (siehe Tabelle 4). Trotzdem haben mehr als 85% der CED – Patienten und Patientinnen keine familiäre Vorbelastung. Allerdings ist eine positive Familienanamnese gleichzeitig der stärkste Risikofaktor eine CED zu entwickeln [40].

Die Fähigkeit, Gene in Tiermodellen selektiv zu löschen oder zu modifizieren (z.B. Interleukin [IL]-10), hat zum Verständnis der genetischen Loci beigetragen, die an der CED-Pathogenese beteiligt sein können. Im Tiermodell konnten folgenden Tatsachen über die Pathogenese festgestellt werden: Die Kolitis hat einen relativ unspezifischen Phänotyp, der aus Veränderungen in einer Vielzahl von Genen resultieren kann. Gene, die sowohl das adaptive und angeborene Immunsystem als auch die Epithelfunktion betreffen, können zu Darmentzündungen führen. Eine einzelne genetische Veränderung kann mit einer variablen klinischen Präsentation verbunden sein, abhängig vom spezifischen Stamm der verwendeten Mäuse. Das deutet darauf hin, dass der tatsächliche Phänotyp aus Wechselwirkungen zwischen mehreren genetischen Orten resultiert. Das Fehlen einer Kolitis, welches bei zahlreichen anfälligen Stämmen mit genetischen Veränderungen beobachtet wurde, zeigt, wenn sie in keimfreien Umgebungen gehalten werden, dass die Gene die Anfälligkeit für Krankheiten verleihen, jedoch die tatsächliche Krankheit abhängig von der Anwesenheit von Mikroorganismen ist [44].

Die genetischen Grundlagen der CED sind durch diverse genetische Syndrome bekannt, die mit einer refraktären, schweren, schon früh beginnenden CED vergesellschaftet sind und bei denen einzelne Gendefekte bestehen.

| Name | Genetische Assoziation | Phänotyp |
|---------------------------------|--|---|
| Turner's Syndrom | Verlust eines Teils oder des ganzen X-Chromosomes | Assoziiert mit CU und Kolon-betontem MC |
| Hermansky-Pudlak Syndrom | Autosomal rezessiv, Chromosom 10q23 | Granulomatöse Kolitis, Okulokutaner Albinismus, Plättchendysfunktion, pulmonale Fibrose |
| Wiskott-Aldritch Syndrom | Verlust der WAS-Protein Funktion, X-chromosomal rezessiv | Kolitis, Immundefizienz, Thrombozytämie und schwere Störung der Plättchenfunktion |

| | | |
|----------------------------------|---|---|
| Early-onset CED | IL-10 und IL-10-Rezeptor Defizienz | Schwere, refraktäre CED im frühen Lebensalter |
| Glykogenspeicherkrankheit | Defizienz des Glukose-6-Phosphat Transportproteins Typ B1 | Granulomatöse Kolitis, Hypoglykämien in der Kindheit, Wachstumsangel, Hepatomegalie und Neutropenie |

Tabelle 4: Primäre genetische Syndrome, die mit CED assoziiert sind. Übernommen und übersetzt aus Friedman et al. [44]

Dazu gehören Mutationen in Genen die für, zum Beispiel Interleukin-10 (IL-10), dem IL-10 Rezeptor (IL-10R), dem zytotoxischen T-Lymphozyten assoziiertes Protein-4 (CTLA4), neutrophilem zytosolischen Faktor-2-Protein (NCF2), X-verknüpftem Inhibitor des Apoptose-Proteins (XIAP), Lipopolysaccharid als Reaktionspartner und beige-ähnlichem Ankerprotein (LRBA) oder Tetratricopeptid-repeat domain 7A-Protein (TTC7), neben vielen anderen Genen, kodieren und die an der Entstehung von Interaktionen vom Wirt (also dem Menschen) und dem kommensalen Mikrobiom beteiligt sind. Bei den meisten Patienten und Patientinnen besteht eine CED als eine polygenetische Erkrankung, die eine Vielzahl an klinischen Subtypen von CU und MC hervorrufen kann. Möglichkeiten der genetischen Forschung zu CED sind Kandidatengenstudien, genomweite Assoziationsstudien und Verknüpfungsanalysen. Ein Zusammenhang besteht auch zwischen immunologischen Erkrankungen und CED, wodurch auch deren Therapierbarkeit durch ähnliche Medikamente, wie zum Beispiel Biologika erklärbar ist. Die Krankheiten und die genetischen Risikofaktoren, die zusammen mit CED auftreten, sind unter anderem rheumatoide Arthritis (TNFAIP3), Psoriasis (IL23R, IL12B), ankylosierende Spondylitis (IL23R), Typ 1 Diabetes Mellitus (IL10, PTPN2), Asthma (ORMDL3) und systemischen Lupus erythematodes (TNFAIP3, IL10) [44].

1.1.2.4 **Das kommensale Mikrobiom**

Der Mensch akquiriert sein Mikrobiom erst nach der Geburt. Es besteht aus mehr als 100 Billionen verschiedenen Mikroorganismen und beinhaltet Bakterien, Pilze, Viren und Protozoen [49]. Die Mehrheit der intestinalen Bakterien gehört 4 Stämmen an: *firmicutes*, *bacteroidetes*, *proteobacteria* und *actinobacteria* [50]. Das Mikrobiom spielt eine grundlegende Rolle in der Entwicklung des Immunsystems, Nahrungsmittelverarbeitung, Metabolismus und der Verteidigung gegen Pathogene. Den ersten Teil des kommensalen Mikrobioms erlangt der Mensch im Geburtskanal der Mutter, den anderen Teil von seiner Umwelt im Laufe seiner ersten Lebensjahre. Gerade in dieser Bildungsphase ist das Mikrobiom auf äußerliche Einflüsse sensibel, die zum Beispiel in Form von Entzündungen mit folgender Fehlbesiedelung und speziellen Erregern zu tun haben kann. Weiters kann das Mikrobiom durch diverse Antibiotika gestört werden [44, 51].

1.1.2.5 **Biopsien**

Stufenbiopsien im Rahmen einer Ileoskopie stellen „die Standarduntersuchung zur Diagnostik einer CED“ dar [52]. Es sollten bei Verdacht auf CU während der erstmaligen endoskopischen Untersuchung Biopsien aus dem terminalen Ileum und allen Kolonsegmenten inklusive dem Rektum entnommen werden [53]. Dabei sollten pro Segment zumindest zwei Biopsien entnommen und in getrennten Probengefäßen eingeschickt werden [53, 54]. Um CU oder MC als Diagnose stellen zu können sollten laut ECCO – ESGAR Guideline zumindest zwei Biopsien aus den jeweils verdächtigen, entzündeten Regionen entnommen werden [55].

1.1.2.6 **Diagnostik der Colitis Ulcerosa**

Diagnostisch wegweisend sind eine chronische Diarrhö die länger als vier Wochen andauert, sichtbare aktive Entzündungen in der Endoskopie und Veränderungen in der Biopsie. Patienten und Patientinnen mit CU präsentieren sich typischerweise mit blutiger Diarrhö und kleinvolumigen häufigen Stuhlgängen. Assoziierte Symptome sind kolikartige Bauchschmerzen, Inkontinenz, Stuhldrang

und Tenesmen. Patienten und Patientinnen, die hauptsächlich an einer Proctitis leiden, können Verstopfungen mit häufigem Blut- und Schleimabgang haben. Systemische Symptome wie Fieber, Müdigkeit, Mattheit, Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust kommen ebenfalls vor [56].

Die initiale Labordiagnostik sollte einen Eisenstatus, Entzündungsparameter, sowie Nieren- und Leberwerte beinhalten [53]. Im Labor finden sich eventuell eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) mit > 30 mm/Stunde, ein erhöhtes C – reaktives Protein (CRP) ein erniedrigter Albuminwert und Elektrolytstörungen durch Diarrhö und Dehydratation. Die Bestimmung von Calprotectin kann bei der Abgrenzung zu anderen intestinalen Beschwerden, wie dem Reizdarmsyndrom, von Nutzen sein [53, 56]. Bei der Erstdiagnostik sollten außerdem virale und bakterielle intestinale Infektionen inklusive Clostridium difficile mittels Stuhl – Diagnostik ausgeschlossen werden [53]. Patienten und Patientinnen, die mit Clostridium difficile infiziert sind, haben oft einen schlechteren Verlauf der Grunderkrankung [57].

In der Computertomografie (CT) und in der Magnetresonanz (MR), lassen sich eventuell Verdickungen der Kolonwand finden, allerdings sind diese Befunde unspezifisch. Im Dopplerultraschall lässt sich manchmal eine hypoechogene Verdickung der Mukosaschicht finden. Es handelt sich dabei aber ebenfalls um ein unspezifisches Entzündungszeichen, dass auch bei anderen Kolitiden vorkommen kann [56].

Bei einem Verdacht auf CU sollte eine Ileokoloskopie mit Biopsien durchgeführt werden. Dabei sind zumindest zwei Biopsien aus jedem Darmsegment angefangen vom terminalen Ileum bis zum Rektum zu entnehmen. Wenn eine CU nicht genau klassifiziert werden kann, sollte zusätzlich zur Abgrenzung zum MC eine Ösophagogastroduodenoskopie, ein Dünndarm MR, sowie ein Abdomenultraschall durchgeführt werden (siehe DGVS-CU-Empfehlung 2.17) [53].

1.1.2.7 **Makroskopische Eigenschaften der Colitis Ulcerosa**

Normalerweise sind bei CU das distale Rektum und das Kolon betroffen. Die Erkrankung beginnt dabei meist im Rektum und breitet sich nach oral hin aus. Dabei können sich verschiedene Befallsmuster ausbilden [2]. Dabei ist bei 40 – 50% der Patienten und Patientinnen meist das Rektum bis Rektosigmoid betroffen und 30 – 40 % leiden an einer Linksseitenkolitis. Bei 20% kommt es zu einem Befall des gesamten Kolons bis hin zur Bauhin'schen Klappe, also zu einer sogenannten Pancolitis. Makroskopisch können Stellen zwischen sichtbaren Läsionen normal erscheinen, bei einer Biopsie sind diese aber meist dennoch befallen. Bei einer milden Entzündung trägt die Mukosa ein erythematöses Erscheinungsbild, wodurch die sonst gut erkennbare Gefäßzeichnung verloren geht. Weiters kann die Mukosaoberfläche granuliert, fast wie Schmirgelpapier erscheinen [44]. Bei schwerwiegender Entzündung, wie sie zum Beispiel während eines Schubes anzutreffen ist, ist die Mukosa ödematös aufgetrieben und hämorrhagisch ulzeriert. Es können auch Petechien, Exsudate oder Erosionen vorhanden sein. Bei langandauernder Erkrankung können Pseudopolypen auftreten, die Mukosa sieht atrophisch aus und zeigt keinerlei Haustrierung. Zudem kann es bei einem fulminanten Verlauf der CU zu einem toxischen Megakolon kommen [1].

Nichtsdestotrotz sind Biopsien notwendig, um eine Aussage über die Chronizität machen zu können und um andere Ursachen der Kolitis auszuschließen [56].

1.1.2.8 **Mikroskopische Eigenschaften der Colitis Ulcerosa**

Die histologischen Befunde korrelieren mit der Aktivität der Erkrankung und dem klinischen Bild der CU. Mit Ausnahme von schwerwiegenden Krankheitsverläufen sind nur die Mukosa und die Submukosa betroffen. Zwei histologische Vorkommen sind typisch für CU und helfen dabei die CU von anderen entzündlichen Erkrankungen des Kolons zu unterscheiden. Zuerst einmal erscheint die Kryptenarchitektur gestört. Krypten können dabei bifide oder auch verkürzt aussehen und neutrophile Granulozyten dringen meistens in die Mukosa

ein und führen somit zur Kryptitis und Kryptenabszessen. Zweitens findet sich ein diffuses Infiltrat aus Plasmazellen, Lymphozyten, Neutrophilen und Makrophagen sowie mikrovaskuläre Ödeme. Bei der backwash Ileitis zeigt sich eine Mischung aus villöser Atrophie und Regeneration, gemischt mit einem entzündlichem Infiltrat in der *lamina propria* [44, 56].

Die histologischen Befunde sind zwar nicht spezifisch für eine CU, aber das Auftreten von zwei oder mehreren der zuvor beschriebenen Veränderungen, ist ein starker Hinweis dafür [56, 58, 59].

1.1.2.9 **Diagnostik des Morbus Crohn**

Das typische „workup“ für die meisten Patienten und Patientinnen mit Verdacht auf MC besteht aus einer Anamnese mit körperlicher Untersuchung, einer Bestimmung von Laborparametern, einer MR Untersuchung des Dünndarmes und einer Koloskopie mit Intubation des terminalen Ileums, einschließlich Biopsien der Mukosa [52, 60]. Anamnestisch sollte bei MC nach Beginn und Art der Symptome, nach Vorbefunden, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Kontakt mit infektiösen Durchfallserkrankungen und kürzlichen Auslandsaufenthalten gefragt werden. Eine Familien- und Medikamentenanamnese sollte ebenfalls durchgeführt werden. Nach extraintestinalen Manifestationen (Auge, Haut, Mund, Gelenke), sowie perianalen Abszessen, Analfissuren und Fisteln sollte ebenfalls gefragt werden [52]. Zur Laboranalyse sollte ein großes Blutbild mit CRP gemacht werden, da der CRP Wert mit der Aktivität des MC korrelieren kann. Fäkales Calprotectin und Lactoferrin werden aus dem Stuhl bestimmt. Calprotectin hat eine Sensitivität über 90% beim MC. Eine Ileokoloskopie mit Intubation des terminalen Ileums sowie Stufenbiopsien sollten durchgeführt werden. Eine Dünndarm MR mit Enterographie nach Sellink [61], ein sogenanntes MRT – Enteroklysma, kann Entzündungen, Strikturen, Fisteln und die Ausbreitung der Erkrankung sichtbar machen. Ein Enhancement der Dünndarmwand, Verdickungen, Hyperintensitäten (mögliche Ödeme) und muköse Läsionen sind typische Befunde [60]. Die Sensitivität einer MR Enterographie, Entzündungszeichen zu finden, liegt bei mehr als 90 Prozent [62, 63].

1.1.2.10 Makroskopische Eigenschaften des Morbus Crohn

Makroskopisch zeigen sich bei MC auf der Schleimhaut meist Erosionen und Ulzerationen, die segmental verteilt über den ganzen Darmtrakt vorkommen und das klassische, pflastersteinartige Bild des MC bieten. Das oben schon genannte Pflastersteinrelief kommt zustande, wenn sich entzündete Abschnitte mit tiefen Ulzerationen abwechseln [1, 2, 64]. Abhängig von dem Schweregrad der Erkrankung können die Ulzerationen entweder klein und diskret, wie bei einer milden bis moderaten Erkrankung, oder auch transmural, wie bei einem moderaten bis schweren MC vorkommen [65]. Diese transmuralen Entzündungen können unterhalb der Serosa teilweise weiße, sogenannte miliare Knötchen bilden, die Ansammlungen von nicht - verkäsenden Granulomen entsprechen [1, 64]. Diese kommen in verschiedenen Teilen des GIT auch mit unterschiedlicher Häufigkeit vor, sodass sie beim Befall des unteren GIT häufiger sind als beim Befall des oberen GIT. Je nach Schwere der Entzündung kann es auch zu Bildung von Pseudotumoren oder durch Fibrosierung und Versteifung der Darmwand zu Stenosen kommen, die gerne einmal das terminale Ileum betreffen. Eine interessante morphologische Variante stellen die fissuralen „Schneckenspurulzera“ im Jejunioileum und Kolon dar [2, 66].

Durch die wanddurchgreifende Entzündung kommt es außerdem meist zu einer peritonealen Entzündungsreaktion des umgebenden Gewebes, welche zum sogenannten „fat wrapping“ führt [67]. Dieses fat wrapping ist das Resultat einer Ausschüttung von Zytokinen und Tumornekrosefaktor (TNF) aus dem angrenzenden lymphatischen Gewebe in den Mesenterien [68].

| Merkmal | Colitis ulcerosa | Morbus Crohn |
|--|-------------------------|---|
| Ausbreitungsform | Kolon und Rektum | Häufig terminales ileum. Kann jeden Teil des Gastrointestinaltraktes (GIT) betreffen |
| „Skip lesions“ (Abstände zwischen den | Selten | häufig |

| | | |
|------------------------------------|---|---|
| Entzündungsherden) | | |
| Vaskularisierung der Mukosa | Brüchige Mukosa mit Verlust der Gefäßzeichnung | Normale Gefäße in der Nähe entzündeter Areale |
| Ulzeration | Hauptsächlich auf die Mukosa beschränkt Transmural nur bei schwerer Erkrankung | Aphtöse Ulzerationen: kleine, diskrete, mukosale Ulzerationen Transmurale Ulzerationen |
| Pflastersteinrelief | Nicht sichtbar | häufig |
| Strikturen | selten | häufig |
| Fisteln | selten | häufig perianal, enterokutane, oder rektovaginale Fisteln |
| „Perianal disease“ | selten | häufig perianale Fisteln oder tiefe Analfissuren |

Tabelle 5: Differentialdiagnostischer Vergleich der endoskopischen Erscheinungen bei CU und MC nach Roy [64]

Klinische Studien mit MC – Patienten und Patientinnen verwenden oft formale Bewertungssysteme, um die Krankheitsaktivität mit endoskopischen Bildern zu beschreiben. Zwei dieser Systeme sind der CD index of severity und der simple endoscopic score for CD (SES – CD score) [64, 69]. Der SES – CD score basiert auf den folgenden endoskopischen Befunden: Ulzerationsgröße, Ausbreitung der Ulzeration und entzündeten Oberfläche und lumenale Einengung.

In der Praxis wird der einfachere Harvey – Bradshaw – Score verwendet, der aus fünf Merkmalen besteht: Allgemeinzustand (0 = sehr gut, bis 4 = schlecht), abdominellen Schmerzen (0= keine – 3 = schlimm), Anzahl flüssiger Stühle, aufgetriebenes Abdomen/abdomineller Konglomerattumor (0 = keines/keiner – 3 = definitiv vorhanden) und Komplikationen wie Athralgien, Uveitis, etc. [70].

In Wirklichkeit wird auch der Harvey – Bradshaw in der klinischen Praxis auch nur selten bis gar nicht verwendet. Die Diagnosestellung ergibt sich beim MC primär aus dem klinischen Bild, dem Verlauf der Krankheit und einer „Kombination aus

endoskopischen, histologischen, bildgebenden und laborchemischen Methoden ...“ [52].

1.1.2.11 **Mikroskopische Eigenschaften des Morbus Crohn**

Im Gegensatz zur CU betrifft der MC alle Wandschichten des Darmes, was sich auch im histologischen Bild erkennen lässt. Dabei besteht das Entzündungsinfiltrat teilweise aus Lymphozyten und Plasmazellen und hauptsächlich aus Granulozyten, die eine herdförmige Kryptitis bilden, bei der wiederum Kryptenabszesse vorhanden sein können. Weiters kann es zu einer Kryptenhyperplasie kommen. In circa der Hälfte der Präparate mit MC sind Granulome des Sarkoidose-Typs sichtbar. Diese sind hochverdächtig auf eine Erkrankung mit MC und werden in 5 bis 25% der Biopsien solcher Patienten und Patientinnen berichtet [71]. Durch die rezidivierenden Entzündungen fibrosiert die Darmwand bei längerem Krankheitsverlauf und die Nervenfasern der Submukosa und der Muskularis hyperplasieren. Weiters kann es im Dünndarm zu einer gastralen Metaplasie kommen. Histozyten und Riesenzellen sind unter dem Schorf der Ulzera teilweise anzufinden [1, 2].

1.1.2.12 **Extraintestinale Manifestationen (EIM)**

Bei CU und beim MC kann es neben den intestinalen Symptomen auch noch zum Auftreten von sogenannten EIM kommen. Dabei sind vier Organsysteme am häufigsten betroffen, nämlich die Haut, die Augen, Leber und Gallengänge, sowie die Gelenke. An der Haut können Erkrankungen wie Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Sweet's Syndrom und orale aphthöse Ulzera auftreten. Eine Uveitis und Episkleritis können die Augen betreffen. Eine primäre sklerosierende Cholangitis kann bei einer CU auftreten. Gelenke sind durch axiale Spondylarthropathien und periphere Arthritis betroffen [72, 73]. EIM sind häufiger mit MC assoziiert [74].

1.2 Pharmakologie wichtiger Medikamente der entzündlichen Darmerkrankungen

In diesem Abschnitt soll auf die pharmakologischen Eigenschaften der wichtigsten Medikamente in der Therapie der entzündlichen Darmerkrankungen eingegangen werden.

1.2.1 Glukokortikoide (GK)

GK wirken über intrazelluläre Glukokortikoidrezeptoren im Zytoplasma. Das Vorkommen dieser Rezeptoren ist quasi ubiquitär, aber hauptsächlich finden sie sich in Fettgewebe, Haut, Muskulatur, lymphatischem Gewebe und Leber. Durch den aktivierten Rezeptor wird die Transkription Glukokortikoid – abhängiger Gene im Zellkern beeinflusst. Neben dem sehr guten entzündungshemmenden Effekt der Glukokortikoide, haben sie bei einer längerfristigen Therapie auch viele Nebenwirkungen. Dazu gehören eine erhöhte Infektionsgefahr und Wundheilungsstörung sowie Blutdruckanstieg und Ödembildung. Außerdem kommt es bei einer Langzeittherapie zu einem exogenen Cushing – Syndrom, welches sich am klassischen Bild aus *rubeosis faciei* mit Vollmondgesicht, Stier- oder Büffelnacken, Stammfettsucht, Skelettmuskelatrophie, Osteoporose mit Fischwirbelaspekt und striae distensae erkennen lässt. Außerdem begünstigen Glukokortikoide die Ausbildung eines metabolischen Syndroms. Die Kontraindikationen lassen sich weitestgehend aus den Nebenwirkungen bestimmen. Dazu zählen aktive Infektionserkrankungen, Glaukom, Schwangerschaft, Thromboseneigung, Osteoporose und gastroduodenale Ulkuskrankheiten [75–77].

1.2.2 Aminosalicylate

Mesalazin ist das Mittel der Wahl bei einer leichten bis mittelschweren CU. Es handelt sich dabei um ein Salicylat, das antiphlogistisch wirksam ist [76]. Es kann durch verschiedene Präparatherstellungen früher oder auch erst später im Darm freigesetzt werden, wo es dann lokal wirkt und nur zu einem geringen Teil absorbiert wird [78]. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Kopfschmerzen,

Erbrechen, Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen, Hautausschlag, Überempfindlichkeitsreaktionen und Arzneimittelfieber. Kontraindikationen sind schwere Leberfunktionsstörungen, schwere Nierenfunktionsstörungen, ein bestehender *Ulcus ventriculi* oder *duodeni* und die hämorrhagische Diathese [79].

1.2.3 Antimetabolite

Diese Stoffe gehören zu der Gruppe der Cytostatika. Die Antimetabolite hemmen die Synthese von DNA – Bausteinen in der Synthese-Phase des Zellzyklus [76].

1.2.3.1 Purin-Antagonisten

Azathioprin und 6 – Mercaptopurin sind Stoffe die durch Veränderung der DNA eine Proliferationshemmung und somit eine Immunsuppression bewirken [80, 81]. Beide Stoffe gehören zu den sogenannten „*disease modifying antirheumatic drugs*“ (DMARDs) [75]. Die häufigsten Nebenwirkungen von Azathioprin und 6 - Mercaptopurin sind eine erhöhte Infektanfälligkeit, eine gewisse Knochenmarkstoxizität, erhöhte Cholestaseparameter, Lebertoxizität, Blutungsneigung, Übelkeit und Erbrechen [82]. Außerdem kann es bei einem Thiopurinmethyltransferase – Defizit, bedingt durch dessen Polymorphismus, zu einer Akkumulation von 6 – Mercaptopurin kommen [81].

1.2.3.2 Folsäure-Antagonisten

Methotrexat ist ein Folsäureantagonist, dessen Wirkung auf der Hemmung der Dihydrofolatreduktase basiert. Dadurch kommt es zu einer verringerten Bildung von Purinnukleotiden, wodurch sich die zytotoxische Wirkung erklärt. Die immunsuppressive Wirkung basiert auf der Reduktion der Cytokinsynthese. Nebenwirkungen sind Blutbildveränderungen, Nierenschädigungen, Myelosuppression, Hepatoxizität, Mukositis (Stomatitis und Enteritis) und Lungenfibrose. Die Knochenmarksuppression stellt den dosislimitierenden Faktor dar. Auch bei niedriger Dosierung wirkt Methotrexat trotzdem noch stark

teratogen, weshalb eine Therapie bei gebärfähigen Frauen nur unter strikter Empfängnisverhütung durchgeführt werden sollte [75, 76, 83].

1.2.4 Biologicals

Biologicals sind eine Gruppe rekombinant hergestellter Proteine, die gezielt in immunologische Prozesse eingreifen können. Nebenwirkungen dieser Medikamente sind ein erhöhtes Infektionsrisiko, Knochenmarkssuppression, Pankreatitis und Lebertoxizität [84, 85]. Außerdem ist das Risiko für nichtmelanozytären Hautkrebs erhöht und das Risiko für Non-Hodgkin- Lymphome bei der gleichzeitigen Therapie mit Thiopurinen ist vier bis fünf Mal so hoch [86, 87].

1.2.4.1 Interleukin – Inhibitoren

Ustekinumab ist ein monoklonaler Antikörper, der durch eine Neutralisation der Interleukine IL – 12 und IL – 23 immunsuppressiv und entzündungshemmend wirkt [88]. Er ist neben MC und CU auch noch für die Psoriasisarthritis und die Plaque – Psoriasis zugelassen. Ustekinumab kann intravenös und subcutan verabreicht werden. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Reaktionen an der Injektionsstelle, Muskel-, Kopf-, und Rückenschmerzen, sowie die Entstehung von Tumoren (vor allem nicht – melanozytärer Hautkrebs). Kontraindikationen stellen klinisch relevante aktive Entzündungen (z.B. Tuberkulose) und eine Überempfindlichkeit gegen Ustekinumab dar [89].

1.2.4.2 Tumornekrosefaktor (TNF) – alpha – Inhibitoren

Zu den TNF – alpha – Inhibitoren gehören Infliximab, Adalimumab, Golimumab und Certolizumab [90]. Am häufigsten werden Infliximab und Adalimumab eingesetzt, da eine Heilung der Mukosa bei MC und bei CU durch sie erreicht werden kann [91]. Infliximab ist ein chimärer Maus – Mensch Immunglobulin G1 monoklonaler Antikörper der über die Hemmung des proinflammatorischen Cytokins TNF - α zur Immunsuppression führt. Adalimumab hingegen ist ein humaner monoklonaler Antikörper [90]. Das Nebenwirkungsspektrum ist bei

diesen Medikamenten ähnlich, wobei Infektionen die schwerste Nebenwirkung darstellen. Außerdem sind diese Stoffe mit paradoxer Psoriasis assoziiert, die den passenden Namen TNF – induzierte Psoriasis trägt [92–94]. Zusätzlich zeigt sich ein leicht erhöhtes Risiko für hepato-splenische T – Zell - Lymphome, speziell bei Patienten und Patientinnen die vorher Thiopurine erhalten haben. Davon sind vor allem junge Männer betroffen [95]. Adalimumab und Infliximab können auch zur Verschlimmerung von chronischen, nichtaktiven Hepatitiden führen sowie zur Reaktivierung von Tuberkulose. Deswegen sind TNF – alpha – Blocker bei Neoplasien, Infektionen und schwerer Herzinsuffizienz kontraindiziert [75].

Aufgrund der Nebenwirkungen wurde ein Konsensus zur sicheren Anwendung von TNF – alpha – Inhibitoren bei CED herausgegeben [96]. Die essentiellen Aussagen dieses Konsensus wurde in einer Checkliste für den klinischen Alltag zusammengefasst, die in die Abschnitte „vor Therapie – Beginn“ und „während Therapie – Beginn“ aufgeteilt ist. Vor Therapie – Beginn müssen mögliche floride Infektionen abgeklärt werden. Vor allem eine latente Tuberkuloseinfektion, Hepatitis B und C, Clostridium difficile und HIV-Status sollten abgeklärt werden. Der Patient oder die Patientin muss bei möglichen Zeichen einer Infektion unter einer TNF – alpha – Inhibitor Therapie einen Arzt kontaktieren und gegebenenfalls die Therapie unterbrechen. Zytopenien müssen über ein Blutbild ausgeschlossen werden und die Transaminasen dürfen nicht über den 3 – fachen oberen Grenzwert erhöht sein. Impfungen gegen Influenza, Hepatitis B, Pneumokokken, Varicella – Zoster – Virus (VZV) und humane Papillomaviren (HPV) müssen überprüft und empfohlen werden. Ein dermatologisches und gynäkologisches Screening vor Therapiebeginn muss empfohlen werden. Eine perianale Fistel, hochgradige Darm – Stenose, vorliegende maligne Erkrankungen, Herzinsuffizienz und demyelinisierende Erkrankungen sind ebenfalls abzuklären und auszuschließen [97].

Während Therapie – Beginn ist eine ähnliche Checkliste zu verfolgen. Klinisch darf kein Hinweis auf eine floride Infektion gegeben sein. Blutbild und Leberenzyme sind alle 4 Monate zu kontrollieren. Jährliche Influenzaimpfung, dermatologische Kontrollen und gynäkologische Kontrollen sind zu empfehlen. Für weitere Punkte sind die Checkliste [97] sowie die Empfehlungen des Konsensus zu beachten [96].

1.2.4.3 Integrin-Antagonisten

Zu dieser Stoffgruppe gehört Vedolizumab. Es hemmt durch die Blockade des intestinalen $\alpha_4\beta_7$ – Integrin, welches mit dem *mucosal addressin-cell adhesion molecule 1* (MAdCAM-1) der Intestinalgefäße interagiert, die Einwanderung von Lymphozyten aus dem Blut in das Darmgewebe [98]. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege, Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, grippale Infekte, Fieber, Müdigkeit, Bauchschmerzen und Übelkeit. Kontraindikationen stellen Überempfindlichkeiten gegen Vedolizumab, und aktive Infektionen wie Tuberkulose und Sepsis dar [99].

1.2.5 Calcineurin-Inhibitoren

Cyclosporin und Tacrolimus wirken durch die Hemmung von Calcineurin, wodurch die T-Zell-Ausreifung reduziert wird. Es kommt zu einer verminderten Synthese von IL-2 in T-Helferzellen, wodurch die T-Zelle in der G₀-Phase des Zellzyklus verbleibt und somit nicht aktiviert werden kann [100]. Die häufigsten Nebenwirkungen von Cyclosporin sind Nierenfunktionsstörungen, Hirsutismus, Bluthochdruck, Tremor, und eine Gingivahyperplasie. Es besteht ein erhöhtes Neoplasie und Infektionsrisiko. Cyclosporin hat ein hohes Interaktionspotential, da es ein Substrat von CYP3A und P-Glykoprotein ist [101]. Bei Tacrolimus sind die häufigsten unerwünschten Wirkungen Durchfall, Übelkeit, Schlaflosigkeit, Tremor, hoher Blutdruck, Kopfschmerzen, Hyperkaliämie, Hyperglykämie, und eine verminderte Nierenfunktion [102].

1.2.6 JAK-Inhibitoren

Tofacitinib beeinflusst durch die Hemmung der Januskinase (JAK) die T-Zell-Differenzierung. Es ist ein entzündungshemmender, immunmodulierender und antiproliferativer Wirkstoff, dessen Effekte auf der Hemmung von JAK1, JAK2 und JAK3 beruhen [103, 104]. Tofacitinib ist für die Therapie der CU, rheumatoiden Arthritis und der Psoriasis – Arthritis zugelassen. Die häufigsten unerwünschten

Nebenwirkungen sind Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Bluthochdruck, Infektionen der oberen Atemwege, Übelkeit und Erbrechen. Kontraindikationen stellen aktive, schwere Infektionen, eine schwere Leberinsuffizienz und eine Überempfindlichkeit gegen Tofacitinib dar [103, 105].

Für Tofacitinib liegt ein Rote – Hand – Brief vom Juli 2021 vor, in dem vor schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen und malignen „Erkrankungen bei der Anwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF – alpha - Inhibitoren“ gewarnt wird [106]. In einer Langzeitstudie [107] wurde festgestellt, dass eine Behandlung mit Tofacitinib zu mehr nicht – tödlichen Myokardinfarkten und Neoplasien, vor allem Lungenkarzinomen und Lymphomen, führt als eine Therapie mit TNF – alpha – Inhibitoren. Schon im März 2021 wurde ein Rote – Hand – Brief veröffentlicht, der auf ähnliche Ergebnisse bei einer Studie über rheumatoide Arthritis hinwies [108].

Neben Tofacitinib wurde vor Kurzem auch Filgotinib von der EMA zur Therapie der CU zugelassen [109, 110]. Es handelt sich dabei ebenfalls um einen JAK – Hemmer, der sich in der SELECTION – Studie [111] als effektiv in der Remissionsinduktion und Erhaltungstherapie bei mäßiger bis schwerer CU gezeigt hat.

1.2.7 Sphingosin – 1 – Phosphat (S1P) Rezeptormodulatoren

Ebenfalls relativ neu in der Therapie der CU ist Ozanimod [112]. Es handelt sich dabei um einen S1P – Rezeptormodulator, der auf die Rezeptorsubtypen 1 und 5 wirkt und die Auswanderung von Lymphozyten aus lymphoiden Geweben hemmt [113]. Er wurde zuerst für die multiple Sklerose zugelassen [114]. In der True North Studie [112] führte Ozanimod bei CU zu einer signifikant besseren klinischen Ansprache im Vergleich zu einem Placebo [115]. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Nasopharyngitis und eine Erhöhung der Leberenzyme (Alaninaminotransferase und Gamma – Glutamyltransferase). Die Erhöhung der Leberenzyme führt auch am häufigsten zum Therapieabbruch. Ozanimod ist kontraindiziert bei schweren Herz- (Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen) und Gefäßerkrankungen (Myokardinfarkt in den letzten 6 Monaten, Schlaganfall, instabile Angina pectoris), schwere Einschränkungen der Leberfunktion (Child –

Pugh – C), aktiven malignen und infektiösen Erkrankungen. Außerdem ist eine Therapie bei Frauen im gebärfähigen Alter nur unter strikter Empfängnisverhütung erlaubt [113].

2 Material und Methoden

Da es sich hier um eine Literaturrecherche handelt, wird dieser Abschnitt relativ kurzgehalten werden, soll aber trotzdem seinen Platz haben, um die verwendeten Suchmaschinen und Mechanismen zu listen, welche zur Erstellung dieser Arbeit verwendet wurden.

2.1 Literatur

Die Arbeit ist als klassische „Literaturrecherche“ so orientiert, dass Basisliteratur mit wissenschaftlichen Erkenntnissen erweitert, beziehungsweise kombiniert wird. Somit soll es nicht nur eine „Verarbeitung“ und Zusammenfassung von Lehrbüchern, sondern das meist schon bei der Herausgabe der Bücher stellenweise „veraltete“ Wissen, um neueste Erkenntnisse ergänzt werden um ein „state-of-the-art“ Bild zu erzeugen. Somit wurde auch im Einleitungsteil darauf geachtet, den meisten Beiträgen aus Lehrbüchern zusätzlich Publikationen anzufügen, die sich mit dem Grundwissen beschäftigten.

2.2 Publikationen und Suchmaschinen

Um qualitativ hochwertige Informationen zu finden, wurden Suchbegriffe ausschließlich in Suchmaschinen eingegeben, die für medizinische Publikationen führend sind. Darunter wohl die bekannteste „Pubmed“ des National Center of Biotechnology Information (USA), aber auch andere Seiten wie die Cochrane Library, CINAHL von EBSCO®, Wolters Kluwer`s® UpToDate und OvidSP® und auch Plattformen wie Researchgate.

2.3 Hardware

Als Textverarbeitungsprogramm wurde Microsoft® Word verwendet.

3 Ergebnisse

In diesem Abschnitt sollen verschiedene Therapiemodelle der entzündlichen Darmerkrankungen vorgestellt und erörtert werden. Das Hauptaugenmerk soll in dieser Arbeit auf die Therapie idiopathischer und spezieller Darmerkrankungen gerichtet werden. Einen zentralen Teil stellt die Therapie der CED dar.

3.1 Pharmakologische Therapie spezieller Kolitiden

Hier werden die zugehörigen Therapien zu den Krankheiten aus Abschnitt 1.1.1 vorgestellt.

3.1.1 Pharmakologische Therapie der mikroskopischen Kolitis

Die Therapie besteht aus einer antientzündlich wirksamen, lokalen Therapie mit Kortikosteroiden [116–120]. Außerdem sollten Medikamente, die eine mikroskopische Kolitis auslösen können nach Möglichkeit abgesetzt werden (siehe Tabelle 6) [3, 121].

Laut den „European guidelines on microscopic colitis (2021)“ [120] besteht ein signifikanter Vorteil in der Verwendung von Budesonid gegenüber einem Placebo. Das wurde in einer gepoolten Analyse von drei Studien [117–119] eruiert und eine starke Empfehlung zum Einsatz von Budesonid zur Remissionsinduktion der mikroskopischen Kolitis ausgesprochen. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2017 [116] stellte sich eine Remissionrate von 81% gegenüber dem Placebopräparat (26%) heraus. Außerdem ist Budesonid für beide Gruppen der mikroskopischen Kolitis (lymphozytär und kollagen) empfohlen [120].

Bei Patienten und Patientinnen mit einer aktiven Erkrankung (>3 Stühle pro Tag und >1 wässriger Stuhl pro Tag davon) ist die Therapie mit Budesonid in einer Dosierung von 9mg täglich für 6 bis 8 Wochen empfohlen [3]. Bei einem Rückfall ist die gleiche Therapie empfohlen. Bei einer chronisch aktiven Erkrankung ist eine Erhaltungstherapie mit Budesonid ebenfalls empfohlen, allerdings nur mit einer möglichst niedrigen Dosierung. Ein Ausschleichen sollte mit dem Patienten oder

der Patientin besprochen und individuell entschieden werden. Das Risiko einer osteoporotischen Fraktur scheint unter dem Einsatz von Budesonid nicht erhöht zu sein, obwohl eine langfristige Gabe zu einer Verminderung der Knochendichte führen kann (starker Konsens) [120].

Eine Therapie mit Mesalazin, Prednisolon, Antibiotika oder Probiotika ist laut ÖGGH nicht indiziert [43]. Laut den europäischen Guidelines ist die Evidenz für die Verwendung von Loperamid zu niedrig, obwohl Experten es bei einer milden Erkrankung empfehlen [3, 120]. Cholestyramin kann bei einer persistierenden Diarrhö trotz laufender Budesonidtherapie erwogen werden, sollte aber laut Guidelines [120] nur bei einer durch Gallensäuren induzierten Diarrhö eingesetzt werden.

Sollte die Therapie mit Budesonid nicht erfolgreich, oder für den Patienten oder die Patientin nicht verträglich sein, können andere Medikamente wie Thiopurine (6 – Mercaptopurin, Azathioprin), TNF - alpha - Inhibitoren (Infliximab, Adalimumab) oder Vedolizumab erwogen werden [3, 4, 120]. Diese Therapien sollten allerdings nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

| Hohe Wahrscheinlichkeit | Mittlere Wahrscheinlichkeit | Niedrige Wahrscheinlichkeit |
|--------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Acarbose | Carbamazepin | Cimetidine |
| Aspirin und NSAR | Celecoxib | Goldsalze |
| Clozapin | Duloxetin | |
| Entacapon | Fluvastatin | |
| Flavonoide | Flutamid | |
| Protonenpumpeninhibitoren | Madopar | |
| Sertralin | Paroxetin | |
| Ticlopidin | Simvastatin | |

Tabelle 6: Medikamente mit verschiedener Wahrscheinlichkeit, eine mikroskopische Kolitis auszulösen aus Dietrich [3] übernommen und übersetzt

3.1.2 Pharmakologische Therapie der Diversionskolitis

Patienten und Patientinnen können komplett geheilt werden, wenn die Darmkontinuität wieder hergestellt wird. Daher ist die first – line Therapie die Wiederherstellung der Darmkontinuität. Als medikamentöse Therapien kommen Einläufe mit kurzkettigen Fettsäuren (SCFA), Mesalazin (5 – ASA) und topische Glukokortikoide infrage. Allerdings sollten diese nur bei Patienten und Patientinnen eingesetzt werden, die symptomatisch sind und bei denen keine Rückoperation möglich ist [23, 122].

SCFA Einläufe müssen vorbereitet werden, sind oft nicht sofort verfügbar und meist teuer. Der Einlauf besteht aus Natriumacetat (60mmol), Natriumpropionat (30 mmol), Natrium N – Butyrat (40 mmol) und zusätzlich Natriumchlorid (22mmol) um eine Osmolalität von 280 bis 290 mosmol/L zu halten. Der pH – Wert wird auf 7.0 mit Natriumhydroxid eingestellt. Eine Dosis von 60ml sollte zweimal pro Tag in das ausgeschaltete Darmstück eingebracht werden. Bessern sich die Symptome nach zwei bis vier Wochen nicht, kann eine topische Therapie mit 5 – ASA Suppositorien versucht werden. Bei Patienten und Patientinnen mit einer zugrundeliegenden CED kann auch eine Kombination aus 5 – ASA und SCFA versucht werden. Sollten diese therapeutischen Schritte alle keine gewünschte Remission erzielt haben, können noch Glukokortikoide lokal eingesetzt werden. Diese können als Suppositorien, Einläufe oder Schäume eingebracht werden (zum Beispiel Hydrocortison 100mg Einlauf 2*täglich, 30mg Suppositorium 2*täglich, oder 10% Schaum 90mg 2*täglich). Nach der Erfahrung von Shen profitieren Patienten und Patientinnen mit mikroskopischer Kolitis und zugrundeliegender CED mehr vom Einsatz von Glukokortikoiden als solche ohne zugrundeliegender CED. Allerdings gibt es keine systematischen Studien zu Glukokortikoiden bei Diversionskolitis und ihr Einsatz stützt sich auf die Effektivität bei anderen Kollitiserkrankungen [23, 123].

3.1.3 Pharmakologische Therapie der allergischen Gastroenteritis und Proktokolitis

Die Therapie ergibt sich meistens schon nach erkennen der Krankheit im frühen Kindesalter durch Ernährungsumstellung [2].

3.2 Pharmakologische Therapie der CED

In diesem Teil sollen die pharmakologischen Therapiemöglichkeiten der CED besprochen werden, deren Pathologie respektive in Abschnitt 1.1.2 erläutert wurden.

3.2.1 Pharmakologische Therapie der Colitis Ulcerosa

Bei der CU ist das Hauptziel das Erreichen einer klinischen Remission mit einer möglichst „langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission“ (siehe DGVS-CU Statement 3.0) [53, 124]. Außerdem sollten Patienten und Patientinnen nach einer erfolgreichen Schubtherapie mit einer Remissionserhaltungstherapie behandelt werden, da es sonst bei den meisten Patienten und Patientinnen nach einem Jahr zu einem erneuten Schub kommt (DGVS-CU-Empfehlung 3.2). Anhand des Schweregrades der Erkrankung und möglicher Begleiterkrankungen, sowie Faktoren, die eine schlechte Prognose für die Erkrankung bedeuten, muss die medikamentöse Therapie individuell eingestellt werden [125]. Dazu zählt auch die Unterscheidung, ob der Krankheitsverlauf steroidabhängig oder steroidrefraktär ist. Beim steroid - abhängigen Verlauf können Glukokortikoide auf nicht weniger als 10mg pro Tag innerhalb von drei Monaten gesenkt werden, ohne ein Wiederauftreten der Erkrankung zu riskieren. Ein steroid – refraktärer Verlauf wird im klinischen Setting durch eine nicht eintretende Remission bei einer Standardtherapie mit Prednisolon (1mg/kg Körpergewicht) definiert. Eine Überprüfung des Therapieerfolges kann dabei vor allem durch den Rückgang der Beschwerden und der endoskopisch ersichtlichen Heilung der ulzerösen Läsionen erfolgen, welche wiederum oft als endoskopischer Mayo-Score von null oder eins definiert wird (der Score selbst hat eine Einteilung von 0 – 3) [53, 126]. Es sollten außerdem in regelmäßigen Abständen (6 bis 8 Jahre nach Beginn der Erkrankung) Kontrollkoloskopien

durchgeführt werden [127]. Zu den bei CU verwendeten Präparaten zählen hierbei 5 – ASA, Immunsuppressiva, TNF – Blocker, Integrin – Antagonisten und noch andere, die ihre Erwähnung finden sollen. Die verschiedenen Therapieansätze werden nach der Aktivität und dem Schweregrad der Erkrankung, wie in den folgenden Kapiteln ersichtlich, graduiert.

3.2.1.1 **Unkomplizierte, Milde bis mäßige Erkrankung (mild to moderate disease) und Remissionsinduktion**

Die Grundlage der Therapie bei diesem Schweregrad der Erkrankung besteht aus verschiedenen Applikationsarten von Mesalazin [53, 124, 125, 127]. Abhängig von der Ausdehnung des Befalls können die Medikamente in Form von Suppositorien, Einläufen, Schäumen oder auch oral eingenommen werden. Sulfasalazin wird in der Therapie der CU nicht mehr empfohlen, da es mehr Nebenwirkungen als 5 – ASA hervorruft [41, 53]. Abhängig von der Ausdehnung der Erkrankung kann mit verschiedenen Verabreichungsarten von Mesalazin ein gewisser Bereich des Kolons abgedeckt werden. Dabei kommen Suppositorien lokal bei einer Proktitis zum Einsatz, Schäume erreichen in der Regel das Sigmoid und Einläufe können bis zur *flexura coli sinistra* und *colon transversum* aufsteigen [124].

Die lokale Wirkung von Mesalazin im Rektum ist 100-mal höher als bei der oralen Einnahme, weshalb die Verarbeitung von Suppositorien bei einer Proktitis zu bevorzugen ist. Dabei sollte die Dosis 1g/Tag einmal täglich betragen. Versagt die Monotherapie mit Mesalazin, sollte eine Kombination aus topischen oder systemischen Steroiden mit Mesalazin gegeben werden [53, 127].

Bei einer linksseitigen Kolitis mit leichter bis mäßig schwerer Verlaufsvariante ist eine Kombination aus oralen Mesalazinpräparaten und rektalen Mesalazin Einläufen oder Schäumen empfohlen [125, 128]. Die Dosis sollte oral zumindest 3g/Tag und beim Einlauf 1g/Tag betragen. Eine tägliche Einmalgabe wird bei oralen Präparaten empfohlen, um die Compliance der Patienten und Patientinnen zu verbessern [53]. Eine linksseitige CU die nicht auf 5 - ASA anspricht, kann auch mit oralem Multimatrix(MMX) – Budesonid (0,5–1 mg/kg KG/d

Prednisolonäquivalent) behandelt werden. Sollte weder mit 5 - ASA noch mit Budesonid eine Remission erzielt werden, kann eine Kombination aus topischen oder systemischen Steroiden und 5 – ASA gegeben werden [124, 127].

Bei einer ausgedehnten CU, sollte eine Therapie mit einer oralen Dosis von mindestens 3g 5 - ASA pro Tag, kombiniert mit 5 – ASA Einläufen oder Schäumen gewählt werden [127].

Systemische Glukokortikoide werden bei Patienten und Patientinnen verwendet, bei denen eine Remission mit einer konventionellen Therapie nicht erreicht werden kann, oder die an einer akuten, schweren CU leiden [53, 127].

Ein verlässlicher Marker für das Eintreten einer Remission ist ein fäkaler Calprotectinwert von unter 150 – 200 µg pro Gramm Stuhl [53, 127].

3.2.1.2 **Remissionserhalt bei primär unkomplizierter CU**

Mesalazin ist auch das Therapeutikum der Wahl beim Remissionserhalt einer milden bis mäßigen CU [53, 124, 125, 127]. Noch dazu hat Mesalazin eine präventive Komponente gegen Karzinome mit einem odds ratio (OR) von 0.51 (95% Konfidenzintervall [0.37; 0.69]) [127, 129]. Es kann entweder als Einlauf/Schaum oder per os (p.o) gegeben werden. Bei einer ausgedehnten Kolitis ist immer eine p.o. Gabe indiziert. „Die Proktitis und die linksseitige Colitis sollten primär rektal therapiert werden“ [53]. Die Auswahl der Verabreichung sollte immer an das Befallsmuster der Erkrankung angepasst sein. Eine Kombination aus oralem und rektalem Mesalazin wird laut DGVS [53] als Zweitlinien – Erhaltungstherapie empfohlen. Steroide können bei der Remissionsinduktion verwendet werden, allerdings sollte bei der Erhaltungstherapie eine Mesalazin Monotherapie bevorzugt werden [127].

Für die Dosierungen der Remissionserhaltungstherapie sollte eine klinische Wirksamkeit nachgewiesen sein (siehe DGVS-CU-Empfehlung 3.16). Die Dosierung von 5 - ASA zum Remissionserhalt sollte bei der oralen Monotherapie

p.o. > 2g pro Tag betragen. Bei einer rektalen Monotherapie werden >1g pro Tag empfohlen. Bei der Kombinationstherapie sollten rektal 1 – 4g zweimal pro Woche appliziert und vom oralen 5 – ASA täglich 1,6 – 3g eingenommen werden [53].

Kommt es zu erneuten Schüben, sollte eine Therapieeskalation durchgeführt werden. Mögliche Medikamente zur stufenweisen Anpassung der Remissionserhaltungstherapie sind eine Kombination aus rektalen und oralen 5 – ASA, eine anti – TNF – Therapie, Vedolizumab, oder Thiopurine. Neuere Optionen stellen auch Tofacitinib, Ustekinumab, Filgotinib und Ozanimod dar [53, 110, 112, 127].

3.2.1.3 **Komplizierte/schwere Colitis ulcerosa**

Beim komplizierten Verlauf einer CU sprechen Patienten und Patientinnen auf eine konventionelle Therapie nicht an. Etwa die Hälfte der CU Patienten und Patientinnen leiden unter einer chronisch – persistierenden oder chronisch - wiederkehrenden CU. Die derzeit aktuellen Guidelines ziehen dabei eine Grenze zwischen einem steroid – abhängigen und steroid – resistenten Verlauf [53, 127, 130]. Ein neueres Medikament, das bei Patienten und Patientinnen mit „mäßig bis hoch aktiver Colitis ulcerosa, die auf konventionelle Therapie oder Biologika nur unzureichend oder gar nicht ansprechen oder diese nicht vertragen“ eingesetzt wird, ist Filgotinib [131]. Für die gleiche Indikation steht seit kürzerem auch Ozanimod zur Verfügung [114]. Die pharmakologischen Eigenschaften dieser Medikamente wurden in Abschnitt 1.2 schon besprochen.

Die Definition der schweren CU kann nach den bewährten Kriterien von Truelove und Witts erfolgen, die die Symptome einer systemischen Erkrankung widerspiegeln [53, 132, 133]: Schwere Diarrhöen mit 6 oder mehr makroskopisch blutigen Stühlen pro Tag, Fieber (mit einer mittleren Abendtemperatur von über 37,5° Celsius oder einer Temperatur >37,8° Celsius an wenigstens 2 von 4 Tagen), einem Puls >90/min, einer Anämie mit einem Hb-Wert <75% der Norm und ein BSG >30 mm/h. Schwere Verläufe sollten immer stationär behandelt werden. [53]. Empfohlen wird beim Schub eine Therapie mit systemischen

Steroiden (z.B. 1 mg/kg KG Prednisolonäquivalent pro Tag) und eine Thromboseprophylaxe.

3.2.1.3.1 Steroid – abhängiger Verlauf

Thiopurine können verwendet werden um eine steroid – abhängige CU zu therapieren, brauchen aber lange bis sie wirken. Azathioprin oder 6 – Mercaptopurin zeigen bis zu drei Monate nach Therapiebeginn meistens keine Wirkung [127]. Andere, bei der steroid-abhängigen CU eingesetzte Medikamente sind die schon genannten TNF – Antikörper Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Vedolizumab sowie die rezent eingeführten Tofacitinib [134] und Ustekinumab [135]. Tofacitinib ist ein JAK – Hemmer [27] und Ustekinumab ein Interleukin – Inhibitor [88] (siehe auch Abschnitt 1.2).

3.2.1.3.2 Steroidrefraktärer Verlauf

Medikamente die beim steroid – abhängigen Verlauf zum Einsatz kommen, werden auch beim steroidrefraktären eingesetzt. Nachdem das Ziel eine rasche Remissioninduktion ist, können Medikamente mit einem verzögerten Wirkungseintritt (z.B. Azathioprin) nicht verwendet werden. Zulässige Medikamente bei einem steroidrefraktären Verlauf sind TNF – Antikörper, Ustekinumab, Vedolizumab, Cyclosporin/Tacrolimus und Tofacitinib [53, 127].

3.2.1.3.3 Fulminanter Verlauf

Bei einem fulminanten Verlauf sollte der Patient oder die Patientin hospitalisiert und von einem multidisziplinären Team betreut werden. Sollte sich drei bis vier Tage nach einer hochdosierten intravenösen Steroidtherapie keine Besserung der Beschwerden einstellen, sollte entweder eine Proktokolektomie oder eine Pharmakotherapie mit Infliximab oder Cyclosporin/Tacrolimus durchgeführt werden [127]. Zwei randomisierte, kontrollierte Studien [136, 137] fanden keinen Unterschied zwischen Infliximab und Cyclosporin in Bezug auf kurzfristiges Ansprechen und therapeutischen Langzeiterfolg. Besteht eine

behandlungsresistente Form, oder ein erhöhtes Karzinomrisiko, sollte relativ früh eine Proktokolektomie erwogen werden [53, 127, 138].

| Medikament | NNT um Remission zu erzielen | NNT um Remission zu erhalten | Remissionsrate nach 8 Wochen | Remissionsrate nach 12 Monaten | Ausgewählte Nebenwirkungen | Zugelassen für: |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|---|------------------------|
| Milde bis mäßige Verlaufsform | | | | | | |
| 5 -ASA p.o. | 9 | 6 | 29% / P* 17% | 59% / P* 42% | Interstitielle Nephritis, Pankreatitis | Kinder und Erwachsene |
| 5 ASA per Rektum (p.r.) | | 4 | 75% / P* 24% | 62% / P* 30% | Interstitielle Nephritis; Pankreatitis | Kinder und Erwachsene |
| Budesonid p.r. | 6 | - | 41.2% / P* 24% | - | | Erwachsene |
| Budesonid - MMX | 9 | - | 17.7% / P* 6.2% | - | | Erwachsene |
| Mäßige bis schwere Verlaufsform | | | | | | |
| Azathioprin | - | 5 | - | 56% / P* 35% | Leukopenie, Hepatopathie, Pankreatitis, Neigung zu Infektionen, mäßig erhöhte Rate an malignen Tumoren (nicht – melanozytärer Hautkrebs, Lymphome, Urogenitaltumore | Kinder und Erwachsene |
| Infliximab | 5 | 6 | 38.8% / P* | 34.7% / | Neigung zu | Kinder |

| | | | | | | |
|-------------------------------------|----|---|--------------------|---|--|----------------|
| (und Biosimilars) | | | 14.9% | P* 16.5% | Infektionen, Tuberkulose-reaktivierung, Ausschläge, Gelenks-schmerzen, mäßig erhöhtes Melanomrisiko | und Erwachsene |
| Adalimumab (und Biosimilars) | 14 | 12 | 16.5% / P* 9.3% | 17.3% / P* 8.5% | Neigung zu Infektionen, Tuberkulose-reaktivierung, Ausschläge, Gelenks-schmerzen, mäßig erhöhtes Melanomrisiko | Erwachsene |
| Golimumab | 9 | 9 (100 mg), 14 (50 mg) | 17.8% / P* 6.4% | 23.2% (50mg); 27.8% (100 mg) / P* 15.6% | Neigung zu Infektionen, Tuberkulose-reaktivierung, Ausschläge, Gelenks-schmerzen, mäßig erhöhtes Melanomrisiko | Erwachsene |
| Vedolizumab | 9 | 4 (8 wöchentlich) und 4 (4 wöchentlich) | 16.9% / P* 5.4% | 41.8% (8-wöchentlich), 44.8% (4-wöchentlich) | Respiratorische Infekte | Erwachsene |

| | | | | | | |
|--------------------|----|--|-----------------------------------|---|--|------------|
| | | | | / P* | | |
| | | | | 15.9% | | |
| Ustekinumab | 10 | 7 (12-wöchentlich), 6 (8-wöchentlich) | 15.6 % / P* 5.3% | 38.4% (12-wöchentlich), 43.8% (8-wöchentlich) / P* 24% (Woche 44) | | Erwachsene |
| Tofacitinib | 9 | 5 (5 mg Erhaltungsdosis) 4 (10 mg Erhaltungsdosis) | OCTAVE trials 1+2: 17.6% / P 5.9% | 34,3 % (5mg), 40.6% (10 mg) / P* 11.1% | Neigung zu Infektionen, Risiko für Thrombosen und Embolien erhöht, für Patienten und Patientinnen über 65 Jahren nur bei Alternativlosigkeit | Erwachsene |
| Cyclosporin | 2 | – | 82% / P* 0% | - | Leukopenie, Leber und Nieren-funktions-einschränkung, Hirsutismus, Kopfschmerz | Erwachsene |

Tabelle 7: Pharmakotherapie der colitis ulcerosa aus Kucharzik et al. übernommen und überarbeitet [127]. NNT = Number needed to treat, * = Plazebo

3.2.2 Pharmakologische Therapie des Morbus Crohn

Ähnlich wie bei der CU wird die Therapie bei MC anhand des Schweregrades der Erkrankung und der Lokalisation im GIT differenziert. Hier sollen die Substanzklassen und ihr Einsatz wieder erläutert werden.

3.2.2.1 Remissionsinduktion bei milder bis mäßiger Erkrankung

3.2.2.1.1 Kortikosteroide

Budesonid wird laut den ECCO CD – Leitlinien [139] und der S-3 Leitlinie [52] bei einem Befall der Ileozökalregion und/oder des rechtseitigen Colons, bei leichter Entzündungsaktivität zur Induktion einer Remission empfohlen. In einem Cochrane systematic review mit Meta – Analyse [140] wurden drei Studien [141–143] inkludiert, die Budesonid mit eine Placebo verglichen. Dabei war Budesonid beim klinischen Ansprechen und der klinischen Remission immer überlegen. Bei distalem Befall sollte eine Lokalthherapie mit Glukokoritkoiden als Klysma eingesetzt werden [139].

3.2.2.1.2 Mesalazin und Antibiotika

Die ECCO CD-Guidelines [139] sprechen sich, aufgrund der heterogenen Evidenz, gegen die Verwendung von Mesalazin zur Remissionsinduktion bei MC aus. Laut der S3 – Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ [52] wird Mesalazin häufig zur Therapie eines milden akuten MC Schubes verwendet. Allerdings gibt diese Leitlinie aus den gleichen Gründen wie die zuvor erwähnte ECCO – Guideline keine Empfehlung für Mesalazin ab.

Antibiotika haben keinen wirklichen Benefit in der Remissioninduktion gezeigt. Für die Therapie septischer Komplikationen werden sie aber immer noch verwendet [144–146]. Zu den am meisten untersuchten Substanzen zählen Metronidazol und Ciprofloxacin, obwohl die European Medicines Agency (EMA) aufgrund von schweren Nebenwirkungen, die zu körperlichen Behinderungen führen können,

Restriktionen für die Verwendung von Ciprofloxacin erteilt hat (EMA/668915/2018) [139, 147].

3.2.2.2 **Moderat bis schwer aktiver MC**

3.2.2.2.1 Systemische Kortikosteroide

Bei Patienten und Patientinnen mit einer moderat bis schwer aktiven MC Erkrankung ist die Verwendung von systemischen GK (zum Beispiel mit Prednisolon) zur Induktion einer klinischen Remission empfohlen [139]. Dabei wurde in den verfügbaren Studien [148–150] Methylprednisolon in seiner Wirkung untersucht. Einen Nachteil stellen die Nebenwirkungen einer systemischen Therapie dar.

3.2.2.2.2 Biologika – Biologicals

Durch die Einführung von *Biologicals* wurden die Therapiemöglichkeiten von MC massiv verbessert. Monoklonale Antikörper, die sich gegen TNF richten, sind sehr effektiv in der Induktion und Erhaltung einer Remission, wenn eine konventionelle Therapie keinen Erfolg gebracht hat. Sie werden auch bei perianalen Fisteln eingesetzt [139, 151–153]. Die meistverwendeten TNF – Blocker sind Infliximab und Adalimumab. Certolizumab ist in der EU zur MC und CU Therapie nicht zugelassen. Infliximab wird intravenös mit einer Dosis von 5mg/kg alle 0, 2, und 6 Wochen während der Induktionstherapie und alle 8 Wochen in Folge verabreicht. Adalimumab wird subkutan (s.c.) mit einer Dosis von 160mg zur Induktionstherapie appliziert. Danach gibt man 80mg in den zwei darauffolgenden Wochen und reduziert weiter auf 40mg alle zwei Wochen [139].

Bei Patienten und Patientinnen mit einer mäßigen bis schweren Erkrankung ist die Kombination von Thiopurinen mit Infliximab zur Remissionsinduktion empfohlen, wenn diese zuvor auf keine konventionelle Therapie angesprochen haben [139]. Die Rate an klinischen Remissionen ist laut der SONIC - Studie (Study Of Biologic and Immunomodulator Naive Patients In Crohn's Disease) [154] höher als bei

einer Infliximab Monotherapie und das Ausheilen der Mukosa ist wahrscheinlicher [139].

Patienten und Patientinnen mit mäßigem bis schwerem MC können beim Versagen einer anti – TNF Therapie mit Ustekinumab und Vedolizumab therapiert werden, eine chirurgische Versorgung sollte aber bei therapierefraktären Patienten und Patientinnen, die schon einmal monoklonale Antikörper bekommen haben, erwogen werden [139, 155–158]. Im LIR!C – trial [159] hat sich gezeigt, dass bei einem isolierten Befall der Ileozökalregion und fehlendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie mit Steroiden eine Ileozökalresektion eine gleichwertige Option zu Infliximab darstellt [52].

3.2.2.2.3 Immunmodulatoren

Thiopurine und Methotrexat werden primär für die Remissionserhaltung bei Patienten und Patientinnen mit mittlerer bis schwerer Erkrankung oder einem steroidabhängigen MC eingesetzt [94, 139, 160, 161]. Allerdings haben Immunmodulatoren einen langsamen Wirkungseintritt, sodass sie zusammen mit schnell wirksamen Medikamenten, wie Steroiden, gegeben werden müssen. Methotrexat sollte nur bei Patienten und Patientinnen eingesetzt werden, bei denen andere Therapiemöglichkeiten aus individuellen Gründen oder Risiken nicht erwogen werden können [139, 162].

3.2.2.3 Remissionserhalt beim MC

Immunmodulatoren und Biologicals sind die effektivsten Medikamente in der Erhaltungstherapie. Steroide werden aufgrund der Langzeitnebenwirkungen nicht empfohlen. Steroid – abhängige Patienten und Patientinnen können mit Thiopurinen oder Methotrexat in Remission gehalten werden. Beim Einsatz eines biologicals wird empfohlen das gleiche Biological auch weiterzugeben. Die Kombination von Thiopurinen und anti – TNF ist effektiv und sicher zur Remissionsinduktion und Remissionserhaltung [139].

3.2.2.4 Therapie perianaler Fistelerkrankungen

Laut ECCO Guidelines [139] gibt es keine Evidenz für die Verwendung von Thiopurinen oder Antibiotika bei einer perianalen Fistelerkrankung im Rahmen von MC. Infliximab wird als Erstlinientherapie empfohlen. Adalimumab kann bei Infliximabintoleranz erwogen werden. Evidenz bezüglich Ustekinumab und Vedolizumab gibt es derzeit zu wenig, um eine adäquate Aussage treffen zu können, obwohl diese bei einem Therapieversagen von anti – TNFs, speziell bei luminaler Erkrankung, versucht werden können. Als chirurgische Therapie kann ein Verschiebelappen, eine Fadendrainage und bei intersphinkterischen Fisteln eine Ligatur eingesetzt werden. Bei komplexen perianalen Fisteln kann auch eine allogene adipöse mesenchymale Stammzelltransplantation eine effektive Therapie sein [163].

3.2.3 Therapie extraintestinaler Manifestationen (EIM)

EIM bei CED haben in den letzten Jahren einen therapeutischen Aufschwung erlebt. TNF – alpha – Inhibitoren haben dabei eine große Rolle gespielt und die neuen Stoffgruppen der JAK – und Interleukin – Inhibitoren haben das Spektrum an Therapiemöglichkeiten ebenfalls erweitert [72, 73]. 2016 wurde die erste ECCO Konsensus Guideline in Bezug auf EIM publiziert [164]. Bis auf die Therapie der axialen Spondyloarthropathie werden allerdings keine klaren Empfehlungen zu anderen Therapiealgorithmen und der Verwendung von Biologicals abgeben [73]. Greuter et al. [73] haben die Möglichkeiten der konventionellen und aufkommenden Therapien wie folgt zusammengefasst.

3.2.3.1 Axiale Spondyloarthropathie (SpA)

Bei der axialen SpA kommen konventioneller Weise NSAR zum Einsatz. Allerdings haben diese das Potential intestinale Symptome zu verschlimmern. Deswegen sollten Cyclooxygenase (COX) – 2 Hemmer, unter der Berücksichtigung der kardialen Nebenwirkungen, eingesetzt werden. TNF – alpha – Inhibitoren können frühzeitig, vor allem in refraktären Fällen eingesetzt werden.

JAK – Inhibitoren sind ebenfalls effektiv, allerdings sind sie noch nicht zugelassen. Der Interleukin - 12/23 – Inhibitor Ustekinumab hat sich in Phase – II – Studien als effektiv erwiesen, allerdings wurden Phase – III – Studien [165–168] dazu frühzeitig abgebrochen, weil sie keine Effektivität nachweisen konnten [73].

3.2.3.2 **Periphere Arthritis**

Bei dieser EIM können kurzfristig NSAR, Sulfasalazin oder Methotrexat zum Einsatz kommen. Integrin – Antagonisten wirken teilweise sehr gut, können aber auch zum Auftreten einer paradoxen Arthritis führen. JAK – Inhibitoren sind bei der rheumatoiden Arthritis als Therapie zugelassen und Interleukin – 13/23 – Inhibitoren bei der Psoriasis – Arthritis. Nachdem gewisse Formen der peripheren Arthritis parallel zum Krankheitsverlauf der CED stehen, sollte das Hauptziel die Therapie der Grunderkrankung sein [72, 73].

3.2.3.3 **Uveitis und Episkleritis**

Eine Uveitis sollte immer als ophtalmologischer Notfall betrachtet und deshalb interdisziplinär mit einem oder einer erfahrenen Ophthalmologen oder Ophthalmologin zusammen therapiert werden. Bei einer okulären EIM kommen topische Steroide zum Einsatz. Bei schwereren Fällen werden auch systemische Glukokortikoide, Immunsuppressiva und TNF – alpha - Inhibitoren angewandt [73].

3.2.3.4 **Kutane EIM**

Bei kutanen EIN kann der Einsatz von topischen Steroiden ausreichend sein. Bei einer schweren Erkrankung, also vor allem bei Pyoderma gangraenosum, sollten unabhängig von der intestinalen Krankheitsaktivität frühzeitig TNF – alpha – Inhibitoren eingesetzt werden. Aufgrund der Upregulation des JAK – STAT Signalweges bei Erythema nodosum und Pyoderma gangraenosum können JAK – Inhibitoren bei einer aktiven intestinalen Entzündung oder Kontraindikationen gegen TNF – alpha – Inhibitoren eingesetzt werden. Allerdings sind sie nur bei CU eine Option, da die Wirkung bei MC fehlt [73].

3.2.4 CED Therapie und Schwangerschaft

Nachdem CED vor allem junge Menschen betrifft, besteht immer die Frage nach der richtigen Medikation in der Schwangerschaft oder bei Kinderwunsch. Die ÖGGH hat dazu zusammen mit der Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation einen Konsensusreport herausgegeben, um die verwendeten Immunsuppressiva in Bezug auf ihre Sicherheit während der Schwangerschaft und Stillzeit zu erörtern [169]. In der Tabelle 8 finden sich relevante Medikamente mit wichtigen Aspekten rund um die Schwangerschaft. Die Tabelle ist aus Flint et al. [170] übernommen und mit Daten aus Embryotox [171] sowie dem ÖGGH Konsensus [169] erweitert worden.

| | Perikonzep- tionell möglich | 1. Trimester | Möglich im 2. und 3. Trimester | Möglich während dem Stillen | Väter- liche Exposi- tion möglich |
|------------------------------|---|-------------------------|---|--|--|
| Glukokorti- koide | | | | | |
| Prednisolon | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| Methyl- prednisolon | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| DMARDs | | | | | |
| Mesalazin | Ja, Arzneimittel der Wahl bei Schwanger- schaft [172] | Ja | Ja | Ja | Ja |
| Methotrexat <20mg/Woche | 3 Monate vorher stoppen | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Azathioprin <2mg/kg/Tag | Ja | Ja | Ja | Ja | ja |

| | | | | | |
|-------------------------------------|--|-------------------|---|-------------------|-------------------|
| Cyclosporin A | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| Tacrolimus | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| TNF – alpha -Inhibitoren | | | | | |
| Infliximab | Ja | Ja | Am Beginn der 16. Woche beenden | Ja | Ja |
| Adalimumab | Ja | Ja | Zweitem, aber nicht drittem | Ja | Ja |
| Andere Biologika | | | | | |
| Ustekinumab | Zu wenig Daten, sollte vorher abgesetzt werden [173] | Zu wenig Daten | Zu wenig Daten | Zu wenig Daten | Zu wenig Daten |
| Vedolizumab | Zu wenig Daten, bei schwerer Krankheit und fehlenden alternativen akkzeptabel | Zu wenig Daten | Zu wenig Daten | Zu wenig Daten | Zu wenig Daten |
| JAK Inhibitoren | - | | | | |
| Tofacitinib | Augrund weniger Daten 6 Wochen vorher | Zu wenig Daten | Zu wenig Daten | Zu wenig Daten | Zu wenig Daten |

| | | | | | |
|--|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | beenden | | | | |
| Filgotinib | Zu wenig Daten | Zu wenig Daten | Zu wenig Daten | Zu wenig Daten | Zu wenig Daten |
| S1P – Rezeptormo- dulator | | | | | |
| Ozanimod | 3 Monate vorher absetzen | Nein | Nein | Nein | Nein |

Tabelle 8: Einsatzmöglichkeiten verschiedener CED Medikamente perikonzeptionell, während der Schwangerschaft und bei väterlicher Exposition (modifiziert nach Flint et. Al [170])

3.2.5 Therapie von CED und COVID – 19

Um letztendlich auf ein aktuelles Thema, nämlich Corona Virus Disease (COVID) – 19, einzugehen, besteht für CED – Patienten und Patientinnen gegenüber der gesunden Population kein erhöhtes Ansteckungsrisiko. Das wurde in einem internationalen Konsensustreffen festgestellt [174]. Die ÖGGH hat auch eine Stellungnahme verfasst, in der sie ebenfalls von keinem erhöhten Risiko der CED – Patienten und Patientinnen ausgeht an COVID – 19 zu erkranken [175]. Es hat sich gezeigt das Patienten und Patientinnen unter einer Kombinationstherapie von TNF – alpha – Inhibitoren und Thiopurinen ein höheres Risiko für eine COVID19 – Infektion haben als bei einer Monotherapie. Mesalazin könnte mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen schweren COVID – 19 Krankheitsverlauf assoziiert sein [176]. Beim internationalen Konsensustreffen [174] wurde nicht auf die Auswirkung einer CED – Therapie auf die Anfälligkeit für COVID – 19 eingegangen, sondern nur auf das generelle Risiko durch eine CED.

Was eine Impfung gegen COVID – 19 angeht, sprechen sich alle Quellen für eine Impfung so rasch wie möglich und trotz immunsuppressiver Therapie aus, obwohl die Immunantwort auf die Impfung dann wohl abgeschwächt sein wird [174, 177, 178]. Laut der ÖGGH – Tagung 2021 sprechen Patienten und Patientinnen mit einer systemischen immunsuppressiven Therapie mit TNF – alpha – und Interleukin – Inhibitoren schlechter auf die Corona – Schutzimpfung an [179].

3.3 Operative Therapien der entzündlichen Darmerkrankungen

Früher wurde die operative Therapie der entzündlichen Darmerkrankungen normalerweise als der letzte Ausweg gesehen, wenn aufgrund von Ausschöpfungen anderer therapeutischer Möglichkeiten, extremer Schübe oder akuter Komplikationen, keine anderen Möglichkeiten mehr zur Verfügung standen. In letzter Zeit hat sich aber die Ansicht über die operativen Eingriffe teilweise geändert, da die Verbesserung der Lebensqualität immer mehr in den Vordergrund gerückt ist und Eingriffe auch gleichwertig zu einer medikamentösen Therapie sein können [159, 180–182]. Außerdem haben sich, die Therapieschemata selbst so verändert, dass mittlerweile eher eine „top – down“ als eine „bottom – up“ Strategie verfolgt werden [68].

3.3.1 Operative Therapie der Colitis Ulcerosa

Eine Operationsindikation stellen eine akute, schwere CU und eine medikamentös refraktäre CU dar. Die medikamentös refraktäre CU beschreibt entweder eine steroidabhängige oder eine Biological – oder Immunmodulator – refraktäre CU. Bei der akuten, schweren CU sprechen bis zu 30% der Patienten und Patientinnen nicht auf eine konservative Therapie an und müssen kolektomiert werden. Eine refraktäre CU ist meistens mit einem schlechten Allgemeinzustand des Patienten oder der Patientin vergesellschaftet, wodurch ein mehrzeitiger Eingriff notwendig sein kann, um das postoperative Risiko zu minimieren. Wiederholte erfolglose Versuche eine konservative Therapie anzustreben, können ebenfalls das postoperative Outcome negativ beeinflussen [183].

3.3.1.1 Vorgehensweise bei einer akuten, schweren CU

Bei dieser Erkrankungsform besteht ein 30 – 40 % Risiko für eine Kolektomie nach einer oder mehrerer Exazerbationen und 10 – 20% der Patienten und Patientinnen mit einer akuten, schweren CU müssen bei der ersten Krankenhauseinweisung schon operiert werden [183–187]. Sollten konservative Therapieschemata nach einer Woche Krankenhausaufenthalt noch keine signifikante Verbesserung erzielt haben, wird eine chirurgische Intervention zur Vermeidung perioperativer

Komplikationen empfohlen [183, 188–190]. Eine frühzeitige Kolektomie bei Patienten und Patientinnen mit akuter, schwerer CU führt zu einer signifikanten Verbesserung des perioperativen Outcome [183, 191, 192]. Ein mehrzeitiges operatives Vorgehen wird im Falle eines semi – elektiven Eingriffes bevorzugt. Beim ersten Eingriff wird eine subtotale Kolektomie mit einer Ileostomie durchgeführt, gefolgt von einer zweizeitigen ileoanalen Pouchanlage (IAPA). In einer dritten Operation wird das Stoma dann rückoperiert. Dieses „dreizeitige“ Vorgehen kann durch einen zweizeitigen Eingriff, bei dem die temporäre Ileostomie ausgelassen wird, ersetzt werden [183].

3.3.1.2 **Chirurgisches Management bei refraktärer moderater, bis schwerer CU**

Eine Operation sollte Patienten und Patientinnen mit refraktärer und steroid – abhängiger Verlaufsform angeboten werden, da die Lebensqualität sich trotz postoperativer Komplikationen verbessert. Bei steroid – abhängigen Patienten und Patientinnen zum Beispiel beträgt die Rate an Eingriffen 53% [183]. Ein verzögertes chirurgisches Vorgehen kann zu einer erhöhten Morbidität und einer verlängerten Aufenthaltsdauer im Krankenhaus führen [193]. Außerdem verzögern Drittlinientherapien, trotz initialer Besserung der Symptome, die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffes nur [194]. Die häufigsten Gründe für einen chirurgischen Eingriff sind ein anhaltender reduzierter Allgemeinzustand, Dysplasien, Krebs, schlechte Medikamentencompliance, oder der Wunsch eine notwendige kontinuierliche medizinische Betreuung (rezidivierende Krankenhausaufenthalte, immunsuppressive Therapie) beenden zu wollen [183, 194]. Eine IAPA nach totaler Proktokolektomie ist der Eingriff der Wahl bei einer medikamentös refraktären CU, aber eine totale Proktokolektomie mit End – Ileostomie ist ebenfalls eine valide Option. Beide Operationen haben ähnliche kurzfristige und längerfristige Komplikationsraten. Kurzfristige Komplikationsraten kommen bei beiden Operationsarten in 30% der Fälle vor. Die IAPA ist mit dem Risiko einer Anastomoseninsuffizienz, einer Fistel, oder Strikturen vergesellschaftet, während die totale Proktokolektomie mit dem Risiko einer nicht – heilenden perinealen Wunde einhergeht. Als längerfristige Komplikationen

kommen bei IAPA fäkale Inkontinenz, Pouchitis, Fisteln und Pouch – Versagen vor, während bei Patienten und Patientinnen mit einer totalen Proktokolektomie das Risiko für parastomale Hernien und Ileostomieprolapse steigt [183]. Obwohl ein höheres Alter bei der Auswahl des Verfahrens eine Rolle spielt, sollte eine gemeinsame Entscheidungsfindung mit den Patienten und Patientinnen bevorzugt werden [183, 195]. Bei Patienten und Patientinnen mit einer medikamentös refraktären CU ist eine modifizierte, zweizeitige IAPA mit einer geringeren Komplikationsrate sowie einem kürzeren Krankenhausaufenthalt assoziiert als eine dreizeitige oder zweizeitige IAPA. Eine modifizierte zweizeitige IAPA besteht aus einer totalen Kolektomie mit Endileostomie, gefolgt von einer zweiten Operation, bei der das Stoma rückoperiert und der ileoanale Pouch rekonstruiert wird. Die häufigsten Komplikationen des ileoanal Pouches ist die Pouchitis, gefolgt von MC des Pouches und der Cuffitis [183].

3.3.2 Operative Therapie bei Morbus Crohn

Die häufigsten Gründe für eine Operation bei MC sind entweder ein Nichtansprechen oder Nichttolerieren der Therapie. Andere Indikationen stellen Strikturen mit Ileusbildung, Perforation, Fistelbildung, intraabdominale Abszessbildung, inflammatorische Herde, Verdacht auf Crohn – assoziierte Karzinome und Wachstumsverzögerungen bei Kindern dar [196]. Die Mehrheit der Patienten und Patientinnen, die an MC leiden, müssen im Laufe ihres Lebens operiert werden. Ein Teil dieser Patienten und Patientinnen muss sich mehreren Operationen unterziehen. Allerdings ist die operative Therapie bei MC keine kurative Therapie. Die typischen Komplikationen, die einer Operation benötigen, sind Strikturen, Stenosen und Rupturen des Darmrohres. Unkontrollierbare Blutungen, Dysplasie und ein toxisches Megakolon stehen hier ebenfalls auf der Liste der Indikationen [94]. Die Eingriffsart richtet sich primär nach der jeweiligen Indikation.

Bei Patienten und Patientinnen mit einem lokalisierten, ileozökalem MC ist ein chirurgischer Eingriff einer medikamentösen Therapie gleichwertig, wenn die Krankheit noch nicht fortgeschritten ist [159, 163]. Eine Mangelernährung ist mit

einem höheren Risiko für postoperative Komplikationen vergesellschaftet, deswegen sollte vor einem Eingriff eine klinische, diätologische Beratung bei solchen Risikopatienten und Risikopatientinnen erfolgen. Bei Patienten und Patientinnen mit einer Fistelerkrankung oder einer Perforation, sollte eine frühzeitige Operation angestrebt werden. Intraabdominelle Abszesse können konservativ mit Antibiotika und/oder einer perkutanen Drainage therapiert werden. Für die verschiedenen Abschnitte des GIT gibt es unterschiedliche Operationsmöglichkeiten die nachfolgend besprochen werden [163].

3.3.2.1 **Oberer GIT und MC**

Generell ist eine Beteiligung des oberen GIT bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen. Operative Eingriffe am Ösophagus sind normalerweise nicht notwendig, allerdings kann bei manchen Läsionen eine endoskopische Dilatation oder eine Segmentresektion notwendig sein. Spezifische Fälle sollten immer im interdisziplinären Team besprochen werden [163, 197].

Bei der Crohngastritis ist am häufigsten das Antrum und der Pylorus betroffen. Daher ist bei Bedarf eine distale Gastrektomie mit einer Roux – en – Y Gastrojejunostomie eine mögliche Operationsweise. Im Duodenum und Jejunioileum wird typischerweise eine Strikturoplastik, abhängig von der Ausdehnung und Obstruktion durchgeführt. Eine duodenale Resektion oder eine Duodenopankreatektomie stellen immer eine ultima ratio dar [197]. Die Wahl der Art der Anastomose bleibt dem Chirurgen oder der Chirurgin überlassen, da es keine Anastomose gibt, die einer anderen signifikant überlegen ist [196].

3.3.2.2 **Ileozökaler Befall**

Bei einem ileozökalen Befall, wie wir aufgrund des LIRIC – trials [159] wissen, kann primär ein operativer Zugang gewählt werden [197]. Aufgrund der Fortschritte der kolorektalen Chirurgie ist es zu neuen Techniken wie zum Beispiel der Kono – S – Anastomose gekommen, die zu weniger Rückfällen an der Anastomosenstelle führt als konventionelle Seit – zu – Seit – Anastomosen [198–200].

3.3.2.3 **Kolonbeteiligung**

Bei einer lokalisierten Kolonbeteiligung gibt es chirurgisch die Möglichkeit einer Segmentresektion. Vor allem bei Kindern, die aufgrund der Grunderkrankung an einer Wachstumsstörung leiden, kann eine Resektion des betroffenen Kolonsegmentes zu einem Aufholwachstum führen. Strikturen im Kolon können entweder durch Ballondilatation oder durch die Resektion des betroffenen Segmentes therapiert werden [197].

3.3.2.4 **Das Mesenterium und die Chirurgie des Morbus Crohn**

Die Mesenterien werden von manchen Autoren und Autorinnen [201] als das „Hilum“ des Darmes subsummiert. Diese Feststellung erscheint einleuchtend, wenn man die Definition der klassischen Anatomie beachtet, dass ein Hilum immer Gefäße an ein Endorgan heranführt. Die gegenwärtigen Fortschritte in der kolorektalen Chirurgie haben außerdem zu weiterer Forschung über das Mesenterium geführt, die es auch als „neues“ Organ im Sinne seiner Eigenständigkeit und Organisation bezeichnen [202–205]. Eigentlich war die Definition eines selbständigen Mesenteriums lange Zeit auf den Darm selbst beschränkt, allerdings wurden dessen Ausbreitung in den letzten Jahren auf das Rektum, Pankreas und Lunge in einigen Arbeiten [206–209] erweitert [210]. Außerdem stellt es das Organ dar, in und an dem sich das Darmrohr entwickelt und ein Leben lang damit verbunden bleibt [201, 204]. Manche Autoren und Autorinnen [211] gehen auch auf die historische Bezeichnung aus der Renaissance als ein durchgängiges Mesenterium, anstatt mehrerer einzelner Mesenterien, zurück. [202, 210, 212]

Diese „Neudefinition“ der Mesenterien als ein durchgängiges Mesenterium hat auch in den letzten Jahren zu einem Wiederaufleben der sonst nur als schadenslimitierend geltenden Chirurgie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen geführt [180, 198, 204, 213–221]. Die Arbeiten von Coffey [201, 204] führten zum wissenschaftlichen Dekurs [216, 222] bezüglich der Rolle des Mesenteriums in der Chirurgie des MC und zu weiteren Forschungsarbeiten [180, 198, 213–215, 220]. Einige Studien [198, 213, 215, 220] versprechen gute

Ergebnisse bei der Exzision mesenterialen Gewebes in der Crohn Chirurgie. Allerdings sollte die Rolle des Mesenteriums noch weiter erforscht werden, bevor die Idee des MC als eine eigentliche „Mesenterioopathie“ [203] weiter geführt wird [180]. Derzeit sind die Ergebnisse bereits laufender, größerer, multizentrischer Studien [214] noch abzuwarten.

Bei Colitis ulcerosa (CU) ist ein Zusammenhang mit dem Mesenterium per se weniger beschrieben, allerdings werden die Lymphknoten des Mesenteriums und das viszerale Fett als mögliche Antreiber einer Kolitis erforscht [218, 223, 224].

4 Diskussion

Wie aus der Therapie und den Erkrankungsbildern ersichtlich ist, sind der MC und die CU beides Erkrankungen, die nicht umsonst in eine Gruppe zusammengefasst werden. Eine Revolution für die Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen stellten die Einführung der TNF – alpha Inhibitoren dar [96]. Eine Überholung dieser Revolution sollten die neueren monoklonalen Antikörper Ustekinumab [225] und Vedolizumab [226] darstellen. In Bezug auf Vedolizumab stellt sich allerdings bei Patienten und Patientinnen mit moderater bis schwerer CU, die biologikanaiv sind, eine gleiche Wirksamkeit zu TNF – alpha – Inhibitoren heraus. Bei der Erhaltungstherapie von CU ist Vedolizumab eventuell sogar überlegen. Bei MC zeigt sich ein ähnliches Bild. Außerdem haben neuere monoklonale Antikörper weniger Nebenwirkungen und ein niedrigeres Infektionsrisiko, als TNF – alpha – Inhibitoren [226]. Nicht umsonst haben die Nebenwirkungen der TNF – alpha – Inhibitoren in Österreich zu einem mittlerweile zweiten Konsensus [96] für deren sicheren Anwendung und einer Checkliste [97] für den klinischen Alltag geführt. Diese Empfehlungen der ÖGGH lassen darauf schließen, dass Vedolizumab und Ustekinumab die Erstlinientherapie des MC und der CU darstellen könnten. Seit 1. Oktober 2020 wird Vedolizumab (Entyvio®) in Österreich auch von der Krankenkasse als Erstlinienbiologikum bei Versagen, Kontraindikation oder Unverträglichkeit der konventionellen Therapie bei mittleren bis schweren, aktiven Formen der CED erstattet [227]. Weitere Entwicklungen und Optimierungen von monoklonalen Antikörpern könnten nicht nur für CED, sondern auch andere immunmedierte Erkrankungen [228], die Augen, Haut und Gelenke betreffen, eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten und Patientinnen bedeuten.

Sehr vielversprechend scheinen auch die erst seit ein paar Jahren zugelassenen JAK – Inhibitoren zu sein. Sie stellen außerdem eine neue Entwicklung der Wirkstoffherstellung dar. Es handelt sich dabei nämlich um keine monoklonalen Antikörper, auf die die Forschung lange fokussiert war, sondern um sogenannte „small molecules“, die eine innovative Möglichkeit in der immunmedierten Therapie darstellen. Sie können die Zellmembran passieren und wirken somit

direkt in der Zelle, wodurch es zu keiner Antikörperbildung wie bei den monoklonalen Antikörpern kommt [229]. Außerdem können sie oral eingenommen werden und haben eine kurze Halbwertszeit [230]. Tofacitinib ist seit 2018 für die Therapie mäßiger bis schwerer CU zugelassen [231] und Filgotinib ist erst seit kurzem eine Therapiemöglichkeit für CU und wurde ursprünglich für die rheumatoide Arthritis zugelassen. Für MC zeigte Tofacitinib keine Wirkung, aber Filgotinib und (das noch nicht erwähnte) Upadacitinib zeigten in Phase – II – Studien [232–234] eine bessere Wirkung. Bei Filgotinib haben diese Ergebnisse zu einer Phase – III – Studie in Bezug auf MC geführt, die derzeit noch läuft (NCT02914561) [235]. Für Upadacitinib gibt es derzeit Phase – III – Studien [236, 237] die sich mit Remissionserhaltung und Therapie bei biologikaresistenten, mäßigem bis schwerem MC beschäftigen. Die bessere Wirkung lässt sich eventuell durch die bessere Affinität von Filgotinib und Upadacitinib gegenüber JAK1 erklären. Das würde außerdem auch einen neuen Angriffspunkt für die Therapie des MC mit sich bringen. Allerdings greift die JAK in viele Signalwege ein, sodass manche Wirkungen nicht immer ganz vorhersehbar sind [229]. Um eine noch spezifischere Wirkung zu erzielen, werden aktuell eine Gruppe der JAK – Inhibitoren, nämlich die Tyrosinkinase (TYK) 2 – Inhibitoren erforscht. Diese können allosterisch an eine regulierende Domäne oder klassisch an eine aktive, katalytische Domäne binden. Die allosterische Hemmung ist selektiver und hat daher das Potential die Toxizität einzuschränken [238]. Derzeit werden die zwei TYK2 – Inhibitoren Deucravacitinib und Brepocitinib in Phase – II – Studien für mehrere immunmedierte Erkrankungen, inklusive MC, untersucht [229, 238–244]. Diese Neuerungen zeigen, dass weitere Grundlagenforschung im Bereich der Immunologie nötig sein wird, um weitere mögliche Angriffspunkte für Medikamente bei CED zu finden. Außerdem sind die Studien zu TYK2 – Inhibitoren abzuwarten. Ein wichtiger Faktor sind auch Entwicklungen in der Medikamentenfreisetzung um noch mehr in Richtung „treat – to – target“ zu gehen. Bei einer CED im aktiven Stadium ist das intestinale Lumen verschiedenen pathologischen Veränderungen unterworfen, somit ist es umso wichtiger bei intestinal aktiven Medikamenten die Wirkstoffe so zu transportieren, dass sie am richtigen Ort im Darm und zur richtigen Zeit freigesetzt werden, um den maximalen therapeutischen Effekt zu erzielen [230].

Neben den Fortschritten auf der pharmakologischen Ebene, hat sich im chirurgischen Sektor auch einiges getan. Die schon in Abschnitt 3.3.2.4 genannte Neuentdeckung des Mesenteriums als eigenständiges Organ hat durch einen Aufschwung der kolorektalen Chirurgie weiteres Interesse geweckt. Dadurch könnte vor allem bei MC die Chirurgie einen neuen Stellenwert bekommen. „Creeping fat“ oder „fat wrapping“, sowie mesenchymale Abnormalitäten die das naheliegende Gewebe befallen können [245], zählen laut Coffey et al. [203] zu Zeichen, dass es sich bei MC um eine eigentliche „Mesenteriopathie“ handelt. Weitere Studien sind allerdings noch notwendig, um diese Theorie zu überprüfen. Schon Leonardo Da Vinci beschrieb das dorsale Mesenterium als ein kontinuierliches Gebilde, dass allerdings bei ihm zentral konvergierte [201, 211, 246]. Toldt [247] war 1879 der erste der entdeckte, dass das *colon ascendens* und *descendens* eigene Mesenterien hatten, die mit der hinteren Bauchwand zwar verwachsen, aber trotzdem von ihr trennbar waren [201]. Allerdings wurden seine Forschungsergebnisse während des 20. Jahrhunderts weitgehend hintangestellt und die Idee einer zentralen Mesenterialwurzel, mit selbständigen Mesenterien des aufsteigenden und absteigenden Kolons, von Treves [248] bevorzugt [201, 211]. Aufgrund von Weiterentwicklungen der kolorektalen Chirurgie [202, 206, 249] kam es dann doch zu einer ‚Wiederentdeckung‘ der Toldt’schen Faszie im Sinne der Schonung der Gefäße entlang einer ‚blutleeren‘ Schicht (im englischen Sprachraum deswegen auch „white line of Toldt“ [250] genannt) zwischen dem aufgewachsenen Mesocolon und dem *peritoneum parietale* [211]. Eine aktuelle Arbeit von Byrnes et al.[205] widmet sich der Entwicklung des Mesenteriums und bietet außerdem die Möglichkeit die 3D Modelle dieser Arbeit zu begutachten, um den Entwicklungsverlauf zu verfolgen [251]. Diese Arbeit bestätigt auch den Verdacht der zuvor genannten Kontinuität [202, 203, 213, 246, 252] des Mesenteriums. Weitere mögliche Hinweise auf eine wichtige mesenteriale Komponente bei MC liefert die neuere „antimesenterische“ Anastomosenmethode nach Kono [198, 200]. Bei der Kono – S Anastomose kommt es zu einem geringeren Wiederauftreten von MC, was durch den Ausschluss des Mesenteriums bei der Naht der Anastomose erklärt werden könnte.

Somit gibt es viele Entwicklungen auf der pharmakologischen und chirurgischen Ebene, die in Zukunft weitere Besserung der Lebensqualität und

Therapiemöglichkeiten für CED bringen werden. Wichtig ist die intensive Forschung auch auf einer regionalen Ebene, da auch in der Steiermark die Erkrankung immer häufiger wird [45]. Vor allem die Entwicklung von „small molecules“ und einer Therapie die mehr nach dem „treat – to – target“ Schema geht scheint vielversprechend zu sein.

Literaturverzeichnis

- [1] Böcker W, Denk H, Heitz PU. *Pathologie*. 5. München: Urban & Fischer, 2012.
- [2] Stolte M, Rüschoff J, Klöppel G. *Pathologie: Verdauungstrakt und Peritoneum*. 3. Berlin, Heidelberg: Springer, 2013.
- [3] Dietrich C. Microscopic (lymphocytic and collagenous) colitis: Clinical manifestations, diagnosis, and management - UpToDate, https://www-1upToDate-1com-1wwbz63wq0373.han.medunigraz.at/contents/microscopic-lymphocytic-and-collagenous-colitis-clinical-manifestations-diagnosis-and-management?search=microscopic%20colitis&source=search_result&selectedTitle=1~46&usage_type=default&display_rank=1 (2020, accessed December 17, 2021).
- [4] Madl C, Gschwantler M, Langner C, et al. ÖGGH: Mikroskopische Colitis - Wissenswertes in Kürze, http://www.oeggh.at/download/mikroskopische_colitis_oeggh_2021.pdf (2021, accessed January 7, 2022).
- [5] Keszthelyi D, Penders J, Masclee AA, et al. Is microscopic colitis a drug-induced disease? *Journal of clinical gastroenterology* 2012; 46: 811–822.
- [6] Masclee GMC, Coloma PM, Kuipers EJ, et al. Increased risk of microscopic colitis with use of proton pump inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *The American journal of gastroenterology* 2015; 110: 749–759.
- [7] Verhaegh BPM, de Vries F, Masclee AAM, et al. High risk of drug-induced microscopic colitis with concomitant use of NSAIDs and proton pump inhibitors. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2016; 43: 1004–1013.
- [8] Bonderup OK, Fenger-Grøn M, Wigh T, et al. Drug exposure and risk of microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study with 5751 cases. *Inflammatory bowel diseases* 2014; 20: 1702–1707.
- [9] Wickbom A, Nyhlin N, Montgomery SM, et al. Family history, comorbidity, smoking and other risk factors in microscopic colitis: a case-control study. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2017; 29: 587–594.

- [10] Münch A, Tysk C, Bohr J, et al. Smoking Status Influences Clinical Outcome in Collagenous Colitis. *Journal of Crohn's & colitis* 2016; 10: 449–454.
- [11] Verhaegh BPM, Pierik MJ, Goudkade D, et al. Early Life Exposure, Lifestyle, and Comorbidity as Risk Factors for Microscopic Colitis: A Case-Control Study. *Inflammatory bowel diseases* 2017; 23: 1040–1046.
- [12] Wickbom A, Bohr J, Nyhlin N, et al. Microscopic colitis in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease: a retrospective observational study and review of the literature. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2018; 53: 410–416.
- [13] Mellander MR, Ekbohm A, Hultcrantz R, et al. Microscopic colitis: a descriptive clinical cohort study of 795 patients with collagenous and lymphocytic colitis. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2016; 51: 556–562.
- [14] Park HS, Han DS, Ro Y, et al. Does lymphocytic colitis always present with normal endoscopic findings? *Gut and liver* 2015; 9: 197–201.
- [15] Marlicz W, Skonieczna-Żydecka K, Yung DE, et al. Endoscopic findings and colonic perforation in microscopic colitis: A systematic review. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2017; 49: 1073–1085.
- [16] Koulaouzidis A, Yung DE, Nemeth A, et al. Macroscopic findings in collagenous colitis: a multi-center, retrospective, observational cohort study. *Annals of gastroenterology* 2017; 30: 309–314.
- [17] Suzuki G, Mellander MR, Suzuki A, et al. Usefulness of colonoscopic examination with indigo carmine in diagnosing microscopic colitis. *Endoscopy* 2011; 43: 1100–1104.
- [18] Langner C, Aust D, Ensari A, et al. Histology of microscopic colitis-review with a practical approach for pathologists. *Histopathology* 2015; 66: 613–626.
- [19] Chen CB, Tahboub F, Plesec T, et al. A Review of Autoimmune Enteropathy and Its Associated Syndromes. *Digestive Diseases and Sciences* 2020; 65: 3079–3090.
- [20] GR Corazza FBUVMALFGG. Autoimmune enteropathy and villous atrophy in adults. *Lancet* 1997; 350: 106–109.
- [21] S Akram JMDPGAJSR. Adult autoimmune enteropathy: Mayo Clinic Rochester experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1282–1290.

- [22] Janketa S-J, Benwaitb J, Isaacc P. Oral and Systemic Effects of Xylitol Consumption. *Caries Res* 2019; 53: 491–501.
- [23] Shen B. Diversion colitis - UpToDate, https://www-1uptodate-1com-1wwbz638000b3.han.medunigraz.at/contents/diversion-colitis?search=diversion%20colitis&source=search_result&selectedTitle=1~6&usage_type=default&display_rank=1 (2020, accessed December 17, 2021).
- [24] Glotzer DJ, Glick ME, Goldman H. Proctitis and colitis following diversion of the fecal stream . *Gastroenterology* 1981; 80: 438–441.
- [25] Roediger WEW. The starved colon--diminished mucosal nutrition, diminished absorption, and colitis. *Diseases of the colon and rectum* 1990; 33: 858–862.
- [26] Harig JM, Soergel KH, Komorowski RA, et al. Treatment of diversion colitis with short-chain-fatty acid irrigation. *The New England journal of medicine* 1989; 320: 23–28.
- [27] Velazquez OC, Lederer HM, Rombeau JL. Butyrate and the colonocyte. Production, absorption, metabolism, and therapeutic implications. *Advances in experimental medicine and biology JID - 0121103* 1997; 427: 123–134.
- [28] Tominaga K, Kamimura K, Takahashi K, et al. Diversion colitis and pouchitis: A mini-review. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 1734–1747.
- [29] Villanacci V, Talbot IC, Rossi E, et al. Ischaemia: a pathogenetic clue in diversion colitis? *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland JID - 100883611* 2007; 9: 601–605.
- [30] Ferguson CM, Siegel RJ. A prospective evaluation of diversion colitis . *The American Surgeon* 1991; 57: 46–49.
- [31] Liacouras C. Food protein-induced allergic proctocolitis of infancy - UpToDate, https://www-1uptodate-1com-1wwbz6380028e.han.medunigraz.at/contents/food-protein-induced-allergic-proctocolitis-of-infancy?search=allergic%20colitis&source=search_result&selectedTitle=1~54&usage_type=default&display_rank=1 (2021, accessed December 19, 2021).
- [32] Kinoshita Y, Yahata S, Oouchi S. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases: The Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Internal Medicine* 2022; 8417–21.

- [33] Xanthakos SA, Schwimmer JB, Melin-Aldana H, et al. Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding: a prospective cohort study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2005; 41: 16–22.
- [34] Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2012; 55: 221–229.
- [35] Martin VM, Virkud Y v., Seay H, et al. Prospective Assessment of Pediatrician-Diagnosed Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis by Gross or Occult Blood. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2020; 8: 1692-1699.e1.
- [36] Arvola T, Ruuska T, Keränen J, et al. Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and microbiological examination. *Pediatrics*; 117. Epub ahead of print 2006. DOI: 10.1542/PEDS.2005-1069.
- [37] Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis . *Allergy and asthma proceedings* 2015; 36: 172–184.
- [38] Nacaroglu HT, Bahceci Erdem S, Durgun E, et al. Markers of inflammation and tolerance development in allergic proctocolitis . *Archivos Argentinos de Pediatría* 2018; 116: e1–e7.
- [39] Peppercorn M, Cheifetz A. Definitions, epidemiology, and risk factors for inflammatory bowel disease - UpToDate, https://www-1uptodate-1com-1wwbz63700015.han.medunigraz.at/contents/definitions-epidemiology-and-risk-factors-for-inflammatory-bowel-disease?search=inflammatory%20bowel%20disease&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4 (2021, accessed December 19, 2021).
- [40] Snapper S, McGovern D. Genetic factors in inflammatory bowel disease - UpToDate, https://www-1uptodate-1com-1wwbz63700015.han.medunigraz.at/contents/genetic-factors-in-inflammatory-bowel-disease?search=inflammatory%20bowel%20disease&topicRef=4066&source=see_link (2021, accessed December 19, 2021).
- [41] Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Herold Verlag, 2019.

- [42] BB C, L G, GD O. Landmark article Oct 15, 1932. Regional ileitis. A pathological and clinical entity. By Burril B. Crohn, Leon Ginzburg, and Gordon D. Oppenheimer. *JAMA* 1984; 251: 73–79.
- [43] LOCKHART-MUMMERY HE, MORSON BC. CROHN'S DISEASE OF THE LARGE INTESTINE. *Gut* 1964; 5: 493–509.
- [44] Friedman S, Blumberg R. Part 10: Disorders of the Gastrointestinal System: 319 Inflammatory Bowel Disease. In: Jameson JL (ed) *Harrison's Principles of internal medicine*. New York: McGraw Hill Education, 2018.
- [45] Petritsch W, Fuchs S, Berghold A, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in the province of Styria, Austria, from 1997 to 2007: a population-based study. *Journal of Crohn's & colitis* 2013; 7: 58–69.
- [46] Ananthkrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2013; 145: 970–977.
- [47] Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *The American journal of gastroenterology* 2011; 106: 563–573.
- [48] Abegunde AT, Muhammad BH, Bhatti O, et al. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. *World journal of gastroenterology* 2016; 22: 6296–6317.
- [49] Nishida A, Inoue R, Inatomi O, et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol* 2018; 11: 1–10.
- [50] Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, et al. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8787–8803.
- [51] Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020; 145: 16–27.
- [52] Sturm AA, Atreya R, Bettenworth D, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn" der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs-und Stoffwechsel-krankheiten (DGVS).
- [53] Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa-Living Guideline. *Bibliografie Z Gastroenterol* 2020; 58: 241–345.

- [54] Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019; 68: s1–s106.
- [55] Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *Journal of Crohn's and Colitis* 2019; 13: 144-164K.
- [56] Peppercorn M, Kane S. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults - UpToDate, https://www-1uptodate-1com-1wwbz6370015f.han.medunigraz.at/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-ulcerative-colitis-in-adults?search=ulcerative%20colitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (2020, accessed December 20, 2021).
- [57] Gombotz E. *Clostridium difficile-Infektionen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen*. 2017.
- [58] Jenkins D, Balsitis M, Dixon MF, et al. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *Journal of clinical pathology* 1997; 50: 93–105.
- [59] Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 1670–1689.
- [60] Peppercorn M, Kane S. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of Crohn disease in adults - UpToDate, https://www-1uptodate-1com-1wwbz63700a4b.han.medunigraz.at/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-crohn-disease-in-adults?search=crohn%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H12689148 (2021, accessed December 27, 2021).
- [61] Röttgen R, Herzog H, Lopez-Hänninen E, et al. Kombination von dynamischem MR-Sellink und MR-kolonographie zur diagnostik des morbus Crohn. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren* 2005; 177: 1131–1138.
- [62] Friedrich C, Fajfar A, Pawlik M, et al. Magnetic resonance enterography with and without biphasic contrast agent enema compared to conventional ileocolonoscopy in patients with Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases* 2012; 18: 1842–1848.

- [63] Church PC, Turner D, Feldman BM, et al. Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography signs for the detection of inflammation and intestinal damage in Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2015; 41: 153–166.
- [64] Roy M. Endoscopic diagnosis of inflammatory bowel disease in adults - UpToDate, https://www-1uptodate-1com-1wwbz637001dc.han.medunigraz.at/contents/endoscopic-diagnosis-of-inflammatory-bowel-disease-in-adults?search=crohns%20diseases&source=search_result&selectedTitle=14~150&usage_type=default&display_rank=14#H3 (2021, accessed December 20, 2021).
- [65] Waye JD. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications and differential diagnosis. *The Medical clinics of North America*; 74. Epub ahead of print 1990. DOI: 10.1016/S0025-7125(16)30586-7.
- [66] Decker GA, Loftus Jr. E v, Pasha TM, et al. Crohn's Disease of the Esophagus: Clinical Features and Outcomes. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 113–119.
- [67] Sehgal R, Connelly T, Mohan H, et al. The importance of the mesentery in emergency general surgery: ignore the mesentery at your peril. *Mesentery and Peritoneum* 2018; 2: 4.
- [68] Zinner M, Ashley S. *Maingot's abdominal operations*. 12. New York: McGraw Hill Medical, 2013.
- [69] Daperno M, D'Haens G, van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointestinal endoscopy* 2004; 60: 505–512.
- [70] Harvey RF, Bradshaw JM. A SIMPLE INDEX OF CROHN'S-DISEASE ACTIVITY. *The Lancet* 1980; 315: 514.
- [71] Lee JM, Lee KM. Endoscopic Diagnosis and Differentiation of Inflammatory Bowel Disease. *Clinical endoscopy* 2016; 49: 370–375.
- [72] Vavricka S. Extraintestinal manifestations of IBD, <https://ueg.eu/library/extraintestinal-manifestations-of-ibd/239708> (2020, accessed January 7, 2022).
- [73] Greuter T, Rieder F, Kucharzik T, et al. Emerging treatment options for extraintestinal manifestations in IBD. *Gut* 2021; 70: 796–802.

- [74] Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019; 68: s1.
- [75] Beubler E. *Kompendium der Pharmakologie* . 3. Wien, New York: Springer, 2011.
- [76] Aktories K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 12th ed. München: Elsevier, 2017.
- [77] Karow T, Lang-Roth R. *Pharmakologie und Toxikologie*. 27th ed. Köln, 2019.
- [78] PharmaWiki - Mesalazin, <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Mesalazin> (accessed December 29, 2021).
- [79] Fachinformation Mesalazin.
- [80] PharmaWiki - Azathioprin, <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=azathioprin> (accessed December 29, 2021).
- [81] Lansiaux A. Les antimétabolites. *Bulletin du Cancer* 2011; 98: 1263–1274.
- [82] PharmaWiki - Mercaptopurin, <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Mercaptopurin> (accessed December 29, 2021).
- [83] Immunsuppressiva - AMBOSS, <https://next.amboss.com/de/article/qM0Cpg#Z82df32bd73555f3f8efbf0663efa19d8> (accessed December 28, 2021).
- [84] Travis SP, Stange EF, Lémann M, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55 Suppl 1: i16-35.
- [85] Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, et al. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 935–939.
- [86] Long MD, Martin CF, Pipkin CA, et al. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012; 143: 390-399.e1.
- [87] Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet (London, England)* 2009; 374: 1617–1625.

- [88] PharmaWiki - Ustekinumab, <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=ustekinumab> (accessed December 29, 2021).
- [89] FACHINFORMATION STELARA® 45 mg Injektionslösung STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze.
- [90] Berns M, Hommes DW. Anti-TNF- α therapies for the treatment of Crohn's disease: the past, present and future. *Expert opinion on investigational drugs* 2016; 25: 129–143.
- [91] Aktuelles zur Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), <https://www.arzneimitteltherapie.de/heftarchiv/2018/09/aktuelles-zur-therapie-der-chronisch-entzundlichen-darmerkrankungen-ced-biologika-und-immunsuppressiva-als-kombinationstherapie-fur-alle.html> (accessed January 18, 2022).
- [92] Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS, et al. Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2011; 34: 1318–1327.
- [93] Mazloom SE, Yan D, Hu JZ, et al. TNF- α inhibitor-induced psoriasis: A decade of experience at the Cleveland Clinic. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2020; 83: 1590–1598.
- [94] Cheifetz AS. Management of active Crohn disease. *JAMA* 2013; 309: 2150–2158.
- [95] Shah ED, Coburn ES, Nayyar A, et al. Systematic review: hepatosplenic T-cell lymphoma on biologic therapy for inflammatory bowel disease, including data from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2020; 51: 527.
- [96] Miehsler W, Dejaco C, Gröchenig HP, et al. Zweiter österreichischer Konsensus zur sicheren Anwendung von anti-TNF- α -Antikörpern bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2018; 56: 275–302.
- [97] Arbeitsgruppe chronisch - entzündliche Darmerkrankungen. Checkliste anti-TNF- α Antikörper.
- [98] Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine* 2013; 369: 699–710.

- [99] 020200-70264 Fachinformation ENTYVIO ® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
- [100] Calcineurininhibitoren - Altmeyers Enzyklopädie - Fachbereich Dermatologie, <https://www.altmeyers.org/de/dermatologie/calcineurininhibitoren-14062#authors> (accessed December 29, 2021).
- [101] Paul C. Ciclosporine. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2019; 146: 466–469.
- [102] PharmaWiki - Tacrolimus, <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Tacrolimus> (accessed December 29, 2021).
- [103] PharmaWiki - Tofacitinib, <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Tofacitinib> (accessed December 29, 2021).
- [104] Facettenreiche Januskinase-Inhibitoren, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2020/daz-32-2020/facettenreiche-januskinase-inhibitoren> (accessed January 3, 2022).
- [105] XELJANZ ® 5 mg/ 10 mg Filmtabletten.
- [106] Kalanovic D. *XELJANZ ® (Tofacitinib): Erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen bei Anwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren*. Berlin, www.schwarzeck.de.
- [107] Safety Study Of Tofacitinib Versus Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitor In Subjects With Rheumatoid Arthritis - Full Text View - ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02092467> (accessed December 26, 2021).
- [108] Rote-Hand-Brief zu Xeljanz (Tofacitinib) - März 2021 | Gelbe Liste, <https://www.gelbe-liste.de/rote-hand-briefe/rote-hand-brief-tofacitinib-xeljanz> (accessed January 18, 2022).
- [109] Indikation, die zweite: Filgotinib jetzt auch bei Colitis ulcerosa einsetzbar, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2021/11/30/filgotinib-jetzt-auch-bei-colitis-ulcerosa-einsetzbar> (accessed January 3, 2022).
- [110] Hindson J. Filgotinib for ulcerative colitis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2021 18:8 2021; 18: 523–523.
- [111] Feagan BG, Danese S, Loftus E v., et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2021; 397: 2372–2384.

- [112] Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine* 2021; 385: 1280–1291.
- [113] Ozanimod - Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen | Gelbe Liste, https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Ozanimod_56163#Nebenwirkungen (accessed January 3, 2022).
- [114] EMA: Zulassungs-Empfehlung für S1P-Modulator Ozanimod (Zeposia®), <https://www.oemsg.at/2020/03/s1p-modulator-ozanimod-zeigt-wirksamkeit-bei-multipler-sklerose/> (accessed January 3, 2022).
- [115] Ray K. Ozanimod is efficacious in ulcerative colitis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2021 18:11 2021; 18: 748–748.
- [116] Chande N, al Yatama N, Bhanji T, et al. Interventions for treating lymphocytic colitis. *The Cochrane database of systematic reviews*; 7. Epub ahead of print July 13, 2017. DOI: 10.1002/14651858.CD006096.PUB4.
- [117] Miehlike S, Aust D, Mihaly E, et al. Efficacy and Safety of Budesonide, vs Mesalazine or Placebo, as Induction Therapy for Lymphocytic Colitis. *Gastroenterology* 2018; 155: 1795-1804.e3.
- [118] Miehlike S, Madisch A, Karimi D, et al. Budesonide Is Effective in Treating Lymphocytic Colitis: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Gastroenterology* 2009; 136: 2092–2100.
- [119] Pardi DS, Loftus E v., Tremaine WJ, et al. T1193 A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Budesonide for the Treatment of Active Lymphocytic Colitis. *Gastroenterology* 2009; 136: A-519.
- [120] Miehlike S, Guagnozzi D, Zabana Y, et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. *United European gastroenterology journal* 2021; 9: 13–37.
- [121] Beaugerie L, Pardi DS. Patients with drug-induced microscopic colitis should not be included in controlled trials assessing the efficacy of anti-inflammatory drugs in microscopic colitis. *Gastroenterology* 2009; 137: 1535–1536.
- [122] Pal K, Tinalal S, al Buainain H, et al. Diversion proctocolitis and response to treatment with short-chain fatty acids--a clinicopathological study in children.

Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology 2015; 34: 292–299.

[123] Harig JM, Soergel KH, Komorowski RA, et al. Treatment of diversion colitis with short-chain-fatty acid irrigation. *N Engl J Med* 1989; 320: 23–28.

[124] Hashash J, Reguiro M. Medical management of low-risk adult patients with mild to moderate ulcerative colitis - UpToDate, https://www-1upToDate-1com-1wwbz637006e1.han.medunigraz.at/contents/medical-management-of-low-risk-adult-patients-with-mild-to-moderate-ulcerative-colitis?search=colitis%20ulcerosa&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H432583317 (2021, accessed December 22, 2021).

[125] Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *American Journal of Gastroenterology* 2019; 114: 384–413.

[126] Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology* 2015; 148: 1035-1058.e3.

[127] Kucharzik T, Koletzko S, Kannengießner K, et al. Ulcerative Colitis—Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Deutsches Ärzteblatt International* 2020; 117: 564.

[128] Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, et al. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology* 2012; 107: 167–176.

[129] Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *The American journal of gastroenterology* 2005; 100: 1345–1353.

[130] Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's & colitis* 2017; 11: 769–784.

[131] CHMP Meeting Highlights September 2021 - BASG, <https://www.basg.gv.at/marktbeobachtung/amtliche-nachrichten/detail/chmp-meeting-highlights-september-2021> (accessed January 3, 2022).

[132] SC T, LJ W. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *British medical journal* 1955; 2: 1041–1048.

- [133] EDWARDS FC, TRUELOVE SC. THE COURSE AND PROGNOSIS OF ULCERATIVE COLITIS. *Gut* 1963; 4: 299–315.
- [134] Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England journal of medicine* 2017; 376: 1723–1736.
- [135] Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England journal of medicine* 2019; 381: 1201–1214.
- [136] Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, et al. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2016; 1: 15–24.
- [137] Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab. *Gut* 2018; 67: 237–243.
- [138] Cohen R, Stein A. Management of moderate to severe ulcerative colitis in adults - UpToDate, https://www-1uptodate-1com-1wwbz6370080d.han.medunigraz.at/contents/management-of-moderate-to-severe-ulcerative-colitis-in-adults?search=ulcerative%20colitis&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H526355188 (2021, accessed December 23, 2021).
- [139] Torres J, [ECCO] on behalf of the EC and CO, Bonovas S, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn’s Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn’s and Colitis* 2020; 14: 4–22.
- [140] Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn’s disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2015. Epub ahead of print June 3, 2015. DOI: 10.1002/14651858.CD000296.PUB4/INFORMATION/EN.
- [141] Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide for active Crohn’s disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *The New England journal of medicine* 1994; 331: 836–841.
- [142] Tremaine WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided-dose) in active Crohn’s disease: a randomized placebo-

controlled study in the United States. *The American journal of gastroenterology* 2002; 97: 1748–1754.

[143] Suzuki Y, Motoya S, Takazoe M, et al. Efficacy and tolerability of oral budesonide in Japanese patients with active Crohn's disease: a multicentre, double-blind, randomized, parallel-group Phase II study. *Journal of Crohn's & colitis* 2013; 7: 239–247.

[144] Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology* 2011; 106: 661–673.

[145] Lichtenstein GR, Loftus E v., Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *The American journal of gastroenterology* 2018; 113: 481–517.

[146] 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.

[147] Quinolone- and fluoroquinolone-containing medicinal products | European Medicines Agency,
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products#overview-section> (accessed December 23, 2021).

[148] Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, et al. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Epub ahead of print 2008. DOI: 10.1002/14651858.CD006792.PUB2/INFORMATION/EN.

[149] Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249–66.

[150] Summers RW, Switz DM, Sessions JT, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847–69.

[151] Fernandes SR, Bernardo S, Simões C, et al. Proactive Infliximab Drug Monitoring Is Superior to Conventional Management in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases* 2020; 26: 263–270.

- [152] 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.
- [153] 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.
- [154] Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 2010; 362: 1383–1395.
- [155] Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 2012; 367: 1519–1528.
- [156] Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *The New England journal of medicine* 2016; 375: 1946–1960.
- [157] Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 2013; 369: 711–721.
- [158] Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed. *Gastroenterology* 2014; 147: 618-627.e3.
- [159] Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2017; 2: 785–792.
- [160] Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2000; (2):CD0005: CD000545.
- [161] Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2009; (1):CD0000: CD000067.
- [162] Kalman RS, Hartshorn K, Farraye FA. Does a personal or family history of malignancy preclude the use of immunomodulators and biologics in IBD. *Inflammatory bowel diseases* 2015; 21: 428–435.

- [163] Adamina M, Bonovas S, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's & colitis* 2020; 14: 155–168.
- [164] Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2016; 10: 239–254.
- [165] McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet (London, England)* 2013; 382: 780–789.
- [166] Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1000–1006.
- [167] Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: post-hoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (PSUMMIT-1/PSUMMIT-2). *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1984–1988.
- [168] Poddubnyy D, Hermann KGA, Callhoff J, et al. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 817–823.
- [169] Puchner A, Gröchenig HP, Sautner J, et al. Immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation. *Wiener klinische Wochenschrift* 2019 131:1 2019; 131: 29–44.
- [170] Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology* 2016; 55: 1693–1697.
- [171] Embryotox - Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Startseite, <https://www.embryotox.de/> (accessed January 7, 2022).

- [172] Embryotox - Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Mesalazin, <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/ansicht/medikament/mesalazin/> (accessed January 7, 2022).
- [173] Dejaco C. Schwangerschaft bei CED, http://www.oeggh.at/download/schwangerschaft_und_ced_2018.pdf (2018, accessed January 7, 2022).
- [174] Siegel CA, Melmed GY, McGovern DPB, et al. SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel diseases: recommendations from an international consensus meeting. *Gut* 2021; 70: 635.
- [175] Moschen A, Tilg H. *Stellungnahme der Arbeitsgruppe chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) anlässlich der Pandemie mit dem neuen Coronavirus SARS-CoV-2*. Innsbruck, March 13, 2020.
- [176] Ungaro RC, Brenner EJ, Geary RB, et al. Effect of IBD medications on COVID-19 outcomes: results from an international registry. *Gut* 2021; 70: 725–732.
- [177] Hudhud D, Caldera F, Cross RK. Addressing COVID-19 Vaccine Hesitancy in Patients with IBD. *Inflammatory bowel diseases*. Epub ahead of print September 24, 2021. DOI: 10.1093/IBD/IZAB241.
- [178] Moschen A, Gschwantler M. *30. Dezember 2020 Stellungnahme der AG-CED der ÖGGH zu COVID-19 Impfungen bei Patient*Innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und immunsuppressiver Therapie*. 2020.
- [179] ÖGGH-Jahrestagung 2021: CED: Genetische Prädisposition und neue pharmakologische Ansätze | congress-x-press, [https://www.medmedia.at/congress-x-press/oeggh/ced-genetische-
praedisposition-und-neue-pharmakologische-ansaetze/](https://www.medmedia.at/congress-x-press/oeggh/ced-genetische-praedisposition-und-neue-pharmakologische-ansaetze/) (accessed January 9, 2022).
- [180] Kelm M, Germer CT, Schlegel N, et al. The Revival of Surgery in Crohn's Disease-Early Intestinal Resection as a Reasonable Alternative in Localized Ileitis. *Biomedicines*; 9. Epub ahead of print October 1, 2021. DOI: 10.3390/BIOMEDICINES9101317.
- [181] Kelm M, Anger F, Eichlinger R, et al. Early Ileocecal Resection Is an Effective Therapy in Isolated Crohn's Disease. *Journal of clinical medicine* 2021; 10: 1–12.

- [182] Aratari A, Papi C, Leandro G, et al. Early versus late surgery for ileo-caecal Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2007; 26: 1303–1312.
- [183] Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. Epub ahead of print October 12, 2021. DOI: 10.1093/ECCO-JCC/JJAB177.
- [184] Jain S, Kedia S, Sethi T, et al. Predictors of long-term outcomes in patients with acute severe colitis: A northern Indian cohort study. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2018; 33: 615–622.
- [185] Lynch RW, Lowe D, Protheroe A, et al. Outcomes of rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: data from the United Kingdom inflammatory bowel disease audit. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2013; 38: 935–945.
- [186] Aratari A, Papi C, Clemente V, et al. Colectomy rate in acute severe ulcerative colitis in the infliximab era. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2008; 40: 821–826.
- [187] Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. *Journal of Crohn's & colitis* 2010; 4: 431–437.
- [188] Randall J, Singh B, Warren BF, et al. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *The British journal of surgery* 2010; 97: 404–409.
- [189] Singh S, Al-Darmaki A, Frolkis AD, et al. Postoperative Mortality Among Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Population-Based Studies. *Gastroenterology* 2015; 149: 928–937.
- [190] Roberts SE, Williams JG, Yeates D, et al. Mortality in patients with and without colectomy admitted to hospital for ulcerative colitis and Crohn's disease: record linkage studies. *BMJ (Clinical research ed)* 2007; 335: 1033–1036.
- [191] Saha SK, Panwar R, Kumar A, et al. Early colectomy in steroid-refractory acute severe ulcerative colitis improves operative outcome. *International journal of colorectal disease* 2018; 33: 79–82.
- [192] Pal S, Sahni P, Pande GK, et al. Outcome following emergency surgery for refractory severe ulcerative colitis in a tertiary care centre in India. *BMC gastroenterology*; 5. Epub ahead of print November 30, 2005. DOI: 10.1186/1471-230X-5-39.

- [193] Carvello M, Wafah J, Włodarczyk M, et al. The Management of the Hospitalized Ulcerative Colitis Patient: the Medical-Surgical Conundrum. *Current gastroenterology reports*; 22. Epub ahead of print March 1, 2020. DOI: 10.1007/S11894-020-0750-1.
- [194] Kuehn F, Hodin RA. Impact of Modern Drug Therapy on Surgery: Ulcerative Colitis. *Visceral medicine* 2018; 34: 426–431.
- [195] Cohan JN, Bacchetti P, Varma MG, et al. Impact of Patient Age on Procedure Type for Ulcerative Colitis: A National Study. *Diseases of the colon and rectum* 2015; 58: 769–774.
- [196] Fleshner P, Weiser M, Chen W. Operative management of Crohn disease of small bowel, colon and rectum. 2021, https://www-1uptodate-1com-1wwbz63hq028d.han.medunigraz.at/contents/operative-management-of-crohn-disease-of-the-small-bowel-colon-and-rectum?search=crohns-surgical&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H60220165 (2020).
- [197] Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, et al. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn’s Disease. *Journal of Crohn’s and Colitis* 2018; 12: 1–16.
- [198] Kono T, Fichera A, Maeda K, et al. Kono-S Anastomosis for Surgical Prophylaxis of Anastomotic Recurrence in Crohn’s Disease: an International Multicenter Study. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2016; 20: 783–790.
- [199] Shimada N, Ohge H, Kono T, et al. Surgical Recurrence at Anastomotic Site After Bowel Resection in Crohn’s Disease: Comparison of Kono-S and End-to-end Anastomosis. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2019; 23: 312–319.
- [200] Kono T, Ashida T, Ebisawa Y, et al. A new antimesenteric functional end-to-end handsewn anastomosis: surgical prevention of anastomotic recurrence in Crohn’s disease. *Diseases of the colon and rectum* 2011; 54: 586–592.
- [201] Coffey JC, O’Leary DP. The mesentery: structure, function, and role in disease. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2016; 1: 238–247.
- [202] Calvin Coffey J, Walsh D, Byrnes KG, et al. Mesentery - a “New” organ. *Emerging topics in life sciences* 2020; 4: 191–206.
- [203] Coffey JC, O’Leary DP. The mesentery: structure, function, and role in disease. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2016; 1: 238–247.

- [204] Coffey JC, Byrnes KG, Walsh DJ, et al. Update on the mesentery: structure, function, and role in disease. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. Epub ahead of print November 22, 2021. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00179-5.
- [205] Byrnes KG, Walsh D, Walsh LG, et al. The development and structure of the mesentery. *Communications Biology*; 4. Epub ahead of print December 1, 2021. DOI: 10.1038/S42003-021-02496-1.
- [206] Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? *British Journal of Surgery* 1982; 69: 613–616.
- [207] Gockel I, Domeyer M, Wolloscheck T, et al. Resection of the mesopancreas (RMP): A new surgical classification of a known anatomical space. *World Journal of Surgical Oncology*; 5. Epub ahead of print April 25, 2007. DOI: 10.1186/1477-7819-5-44.
- [208] Dodds WJ, Darweesh RMA, Lawson TL, et al. The retroperitoneal spaces revisited. *American Journal of Roentgenology* 1986; 147: 1155–1161.
- [209] Weijts TJ, Ruurda JP, Luyer MDP, et al. New insights into the surgical anatomy of the esophagus. *Journal of Thoracic Disease* 2017; 9: S675–S680.
- [210] Hikspoors JPJM, Kruepunga N, Mommen GMC, et al. The development of the dorsal mesentery in human embryos and fetuses. *Seminars in cell & developmental biology* 2019; 92: 18–26.
- [211] Byrnes KG, Walsh D, Lewton-Brain P, et al. Anatomy of the mesentery: Historical development and recent advances. *Seminars in cell & developmental biology* 2019; 92: 4–11.
- [212] Soffers JHM, Hikspoors JPJM, Mekonen HK, et al. The growth pattern of the human intestine and its mesentery. *BMC developmental biology* 2015; 15: 31.
- [213] Rivera ED, Coffey JC, Walsh D, et al. The Mesentery, Systemic Inflammation, and Crohn’s Disease. *Inflammatory bowel diseases* 2019; 25: 226–234.
- [214] Li Y, Mohan H, Lan N, et al. Mesenteric excision surgery or conservative limited resection in Crohn’s disease: study protocol for an international, multicenter, randomized controlled trial. *Trials* 2020; 21: 210.
- [215] Coffey CJ, Kiernan MG, Sahebally SM, et al. Inclusion of the Mesentery in Ileocolic Resection for Crohn’s Disease is Associated With Reduced Surgical Recurrence. *Journal of Crohn’s & colitis* 2018; 12: 1139–1150.

- [216] Li Y, Zhu W, Gong J, et al. The role of the mesentery in Crohn's disease. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2017; 2: 244–245.
- [217] Coffey JC, O'Leary DP. The mesentery: structure, function, and role in disease. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2016; 1: 238–247.
- [218] Karaskova E, Velganova-veghova M, Geryk M, et al. Role of Adipose Tissue in Inflammatory Bowel Disease. *International Journal of Molecular Sciences*; 22. Epub ahead of print April 2, 2021. DOI: 10.3390/IJMS22084226.
- [219] Li Y, Zhu W, Zuo L, et al. The Role of the Mesentery in Crohn's Disease: The Contributions of Nerves, Vessels, Lymphatics, and Fat to the Pathogenesis and Disease Course. *Inflammatory bowel diseases* 2016; 22: 1483–1495.
- [220] Luglio G, Rispo A, Imperatore N, et al. Surgical Prevention of Anastomotic Recurrence by Excluding Mesentery in Crohn's Disease: The SuPREMe-CD Study - A Randomized Clinical Trial. *Annals of surgery* 2020; 272: 210–217.
- [221] Buskens CJ, de Groof EJ, Bemelman WA, et al. The role of the mesentery in Crohn's disease. 2, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28404145/> (2017, accessed December 7, 2021).
- [222] Buskens CJ, de Groof EJ, Bemelman WA, et al. The role of the mesentery in Crohn's disease. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology* 2017; 2: 245–246.
- [223] Sahin A, Artas H, Eroglu Y, et al. A neglected issue in ulcerative colitis: Mesenteric lymph nodes. *Journal of Clinical Medicine*; 7. Epub ahead of print June 8, 2018. DOI: 10.3390/JCM7060142.
- [224] Chapuy L, Bsath M, Rubio M, et al. Transcriptomic Analysis and High-dimensional Phenotypic Mapping of Mononuclear Phagocytes in Mesenteric Lymph Nodes Reveal Differences Between Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Journal of Crohn's & colitis* 2020; 14: 393–405.
- [225] Siegmund B, Högenauer C, Novacek G, et al. Ustekinumab - Current position. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2018; 56: 1077–1086.
- [226] Blesl A, Högenauer C, Koch R, et al. Status of Vedolizumab as First-Line Biologic Therapy for Inflammatory Bowel Disease (IBD): Position Paper from the Working Group IBD Within the ÖGGH. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 2019; 17: 10–17.
- [227] Medicom | Presseinformation Takeda Pharma Ges.m.b.H. - Entyvio® (Vedolizumab) ab 1. Oktober 2020 als Erstlinien-Biologikum erstattet*,

<https://medicom.cc/de/aktuelles/news/oesterreich-news/Presseinfo-Takeda-160920.php> (accessed January 6, 2022).

[228] Högenauer C, Häusler D, Pieringer H, et al. Interdisciplinary Management of Immune-Mediated Diseases—An Austrian Perspective. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 2019; 17: 108–124.

[229] Parigi TL, Solitano V, Peyrin-Biroulet L, et al. Do JAK inhibitors have a realistic future in treating Crohn's disease?

<https://doi.org/101080/1744666X20222020101> 2021; 1–3.

[230] Ma C, Battat R, Dulai PS, et al. Innovations in Oral Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Drugs* 2019; 79: 1321–1335.

[231] Das Gastroenterologie-Portal: Tofacitinib,

<https://dasgastroenterologieportal.de/Tofacitinib.html> (accessed January 9, 2022).

[232] Parigi TL, D'Amico F, Danese S. Upadacitinib for Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Treatment: Hitting the Selective JAKpot. *Gastroenterology* 2021; 160: 1472–1474.

[233] Sandborn WJ, Feagan BG, Loftus E v., et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2020; 158: 2123-2138.e8.

[234] Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2017; 389: 266–275.

[235] Filgotinib in the Induction and Maintenance of Remission in Adults With Moderately to Severely Active Crohn's Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02914561?term=NCT02914561&draw=2&rank=1> (accessed January 9, 2022).

[236] A Maintenance and Long-Term Extension Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Crohn's Disease Who Completed the Studies M14-431 or M14-433 - Full Text View - ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345823?term=upadacitinib&cond=Crohn+Disease&draw=2&rank=2> (accessed January 10, 2022).

[237] A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately

Responded to or Are Intolerant to Biologic Therapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345836?term=upadacitinib&cond=Crohn+Disease&draw=2&rank=1> (accessed January 10, 2022).

[238] Danese S, Peyrin-Biroulet L. Selective Tyrosine Kinase 2 Inhibition for Treatment of Inflammatory Bowel Disease: New Hope on the Rise. *Inflammatory bowel diseases* 2021; 27: 2023–2030.

[239] A DOSE-RANGING STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF PF-06700841 IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE) - Full Text View - ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03845517> (accessed January 10, 2022).

[240] A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of PF-06700841 in Subjects With Active Psoriatic Arthritis - Full Text View - ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03963401> (accessed January 10, 2022).

[241] Study to Compare Oral PF-06651600, PF-06700841 and Placebo in Subjects With Moderate to Severe Ulcerative Colitis - Full Text View - ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02958865> (accessed January 10, 2022).

[242] An Investigational Study of Experimental Medication BMS-986165 in Participants With Moderate to Severe Crohn's Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03599622> (accessed January 10, 2022).

[243] Safety and Efficacy of Deucravacitinib in Participants With Moderate to Severe Ulcerative Colitis - Full Text View - ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03934216> (accessed January 10, 2022).

[244] Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Oral PF-06651600 And PF-06700841 In Subjects With Moderate To Severe Crohn's Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03395184> (accessed January 10, 2022).

[245] Sahebally SM, Burke JP, Chang KH, et al. Circulating fibrocytes and Crohn's disease. *British Journal of Surgery* 2013; 100: 1549–1556.

[246] Coffey J, Dillon M, Sehgal R, et al. Mesenteric-based surgery exploits gastrointestinal, peritoneal, mesenteric and fascial continuity from duodenojejunal flexure to the anorectal junction—a review. *Dig Surg* 2015; 32: 291–300.

- [247] Toldt C, Rosa A. Bau und Wachstumsveränderungen der Gekröse des menschlichen Darmkanales. *Denkschr d math naturwissensch* 1879; 41: 1–56.
- [248] Treves F. Lectures on the anatomy of the intestinal canal and peritoneum in man. *BMJ* 1885; 1: 580–583.
- [249] Bunni J, Coffey JC, Kalady MF. Resectional surgery for malignant disease of abdominal digestive organs is not surgery of the organ itself, but also that of the mesenteric organ. *Techniques in coloproctology* 2020; 24: 757–760.
- [250] Serena G, Nardi L, Schmeisser MJ, et al. Carl Toldt Centennial, Surgeon and Anatomist. *The American surgeon* 2021; 87: 000313482199197.
- [251] Byrnes KG, Walsh D, Walsh LG. Mesentery – Atlas of the mesentery, <http://mesentery.ie/> (accessed December 9, 2021).
- [252] Sehgal R, Coffey J. Historical development of mesenteric anatomy provides a universally applicable anatomic paradigm for complete/total mesocolic excision. *Gastroenterol Rep* 2014; 2: 245–250.

Anhang

Da es sich hier um eine Literaturrecherche handelt wurden bis auf die in der Methodik angeführten Hilfsmittel keine technischen Dokumentationen oder Protokolle benötigt.