

Diplomarbeit

**Pharmakologische Therapie chronisch entzündlicher
Darmerkrankungen**

eingereicht von
Michael Maislinger

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am
Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von
Univ.-Prof. i.R. Mag. pharm. Dr. phil. Eckhard Beubler
Ao. Univ.-Prof. Dr. phil. Dr. h.c. Irmgard Lippe

Graz, am 11.11.2022

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 11.11.2022

Michael Maislinger eh.

Danksagungen

Zu Beginn meiner Arbeit möchte ich mich herzlich bei meinem Diplomarbeitbetreuer Herrn Univ. Prof. i.R. Mag. pharm. Dr. phil. Eckhard Beubler für seine Unterstützung bedanken. Durch ihn durfte ich mich erst diesem sehr spannenden Thema widmen und ohne sein wertvolles Zutun wäre diese Arbeit bestimmt nicht in dieser Form realisiert worden.

Den größten Dank möchte ich jedoch meiner Familie aussprechen, welche mich in jeglicher Situation meines Lebens und auch während meines Studiums unterstützt hat. Leider konnte mein verstorbener Vater die Fertigstellung dieser Arbeit und die Beendigung meines Studiums nicht mehr miterleben, ihm bin ich jedoch zu größtem Dank verpflichtet und möchte diese Arbeit ihm widmen.

Abschließend möchte ich mich noch bei meinem Freundeskreis und meinen StudienkollegInnen bedanken, die mich immer motivieren konnten und die in guten als auch in schwierigen Zeiten zu mir standen. Erst durch sie wurde meine Studienzeit eine unglaublich schöne Zeit und ich werde auf diesen Lebensabschnitt immer in freudiger Erinnerung zurückblicken.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	13
1.1	Anatomie des Verdauungstraktes	14
1.2	Physiologie des Verdauungstraktes.....	15
1.2.1	Barrierefunktion und intestinales Immunsystem	15
1.3	Epidemiologie CED	16
1.4	Pathogenese von CED	17
1.4.1	Mikrobiom	17
1.4.2	Defekte der Immunregulation	18
1.5	Ätiologie	18
1.5.1	Rauchen	18
1.5.2	Appendektomie	18
1.5.3	Orale Kontrazeptiva	19
1.5.4	Antibiotika, gastrointestinale Infektionen und weitere Risikofaktoren	19
1.5.5	Genetik	19
1.6	Klinik bei Colitis Ulcerosa	20
1.7	Klinik bei Morbus Crohn.....	21
1.7.1	Extraintestinale Symptome.....	22
1.8	Klassifikation bei Colitis Ulcerosa	23
1.8.1	Montreal-Klassifikation.....	23
1.8.2	Aktivitätsindex nach Truelove und Witts	23
1.8.3	Mayo-Score	24
1.9	Klassifikation bei Morbus Crohn.....	25
1.9.1	Crohn's Disease Activity Index	25
1.9.2	Montreal-Klassifikation.....	27
1.10	Komplikationen bei Colitis Ulcerosa.....	27
1.11	Komplikationen bei Morbus Crohn	28
1.12	Diagnostik bei Colitis Ulcerosa.....	29
1.13	Diagnostik bei Morbus Crohn	32
1.14	Differentialdiagnosen	33
1.14.1	Infektiöse Ursachen	33
1.14.2	Nicht infektiöse Ursachen	34
1.14.3	Atypische Kolitiden.....	35
1.15	Verlauf von CED	37

1.16	Karzinomrisiko und Überwachungsstrategien	37
1.16.1	Vorgehen bei IEN/Dysplasien	39
1.16.2	Exkurs zu intestinalen und extraintestinalen Neoplasien	39
1.17	Prognose bei Colitis Ulcerosa	39
1.18	Prognose bei Morbus Crohn	40
2	Material und Methoden	41
3	Ergebnisse	42
3.1	5-Aminosalicylsäure	42
3.1.1	Wirkmechanismus.....	42
3.1.2	Nebenwirkungen	42
3.1.3	Pharmakokinetik	43
3.1.4	Indikation	45
3.2	Azathioprin und 6-Mercaptopurin	45
3.2.1	Wirkmechanismus.....	45
3.2.2	Nebenwirkungen	45
3.2.3	Pharmakokinetik	46
3.2.4	Indikation	47
3.3	Methotrexat.....	48
3.3.1	Wirkmechanismus.....	48
3.3.2	Nebenwirkungen	49
3.3.3	Pharmakokinetik	49
3.3.4	Indikation	50
3.4	Glucocorticoide.....	50
3.4.1	Wirkmechanismus.....	50
3.4.2	Nebenwirkungen	51
3.4.3	Pharmakokinetik	53
3.4.4	Indikation	54
3.5	Ciclosporin	56
3.5.1	Wirkmechanismus.....	56
3.5.2	Nebenwirkungen	57
3.5.3	Pharmakokinetik	57
3.5.4	Indikation	58
3.6	Tacrolimus	58
3.6.1	Wirkmechanismus.....	58
3.6.2	Nebenwirkungen	59

3.6.3	Pharmakokinetik	59
3.6.4	Indikation	59
3.7	Antibiotika	60
3.8	Ciprofloxacin	60
3.8.1	Wirkmechanismus	60
3.8.2	Nebenwirkungen	61
3.9	Metronidazol	61
3.9.1	Wirkmechanismus	61
3.9.2	Nebenwirkungen	62
3.10	Biologika	62
3.11	Anti-TNF α -Antikörper	62
3.11.1	Wirkmechanismus	62
3.11.2	Infliximab	63
3.11.3	Adalimumab	64
3.11.4	Certolizumab-Pegolist	65
3.11.5	Golimumab	65
3.11.6	Nebenwirkungen einer Anti-TNF α -AK-Therapie	66
3.12	Integrin-Antikörper	68
3.12.1	Wirkmechanismus	68
3.12.2	Vedolizumab	68
3.12.3	Nebenwirkungen	69
3.13	Interleukin-Antikörper	70
3.13.1	Wirkmechanismus	70
3.13.2	Ustekinumab	70
3.13.3	Nebenwirkungen	71
3.14	Janus-Kinase-Inhibitoren	71
3.14.1	Wirkmechanismus	71
3.14.2	Tofacitinib	71
3.14.3	Nebenwirkungen	72
3.15	Therapieprinzipien bei CED	73
3.15.1	Therapiealgorithmus bei Morbus Crohn	74
3.15.2	Therapiealgorithmus bei Colitis Ulcerosa	75
3.15.3	Therapiealgorithmus bei Colitis Ulcerosa	76
3.16	Auszug neuer Therapeutika	77
3.16.1	IL-23-Inhibitoren	77

3.16.2	JAK-Inhibitoren.....	77
3.16.3	S1P-Rezeptor-Modulatoren.....	78
4	Diskussion.....	80

Abkürzungen und deren Erklärung

5-ASA	5-Aminosalicylsäure
6-MCP	6-Mercaptopurin
ADA	Adalimumab
Anti-TNF α -AK	Anti-Tumornekrosefaktora-Antikörper
AZ	Allgemeinzustand
AZA	Azathioprin
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BUD	Budesonid
C. difficile	Clostridium difficile
CBG	Corticoid-bindendes Globulin
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CERT	Certolizumab-Pegolist
CFX	Ciprofloxacin
CMV	Cytomegalievirus
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reaktives Protein
CSP	Ciclosporin
CT	Computertomographie
CU	Colitis Ulcerosa
CYP	Cytochrom P
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
E. coli	Escherichia coli
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
EMA	European Medical Agency
ETR	Etrasimod
FC	Fäkales Calprotectin
FH2	Dihydrofolsäure
FH4	Tetrahydrofolsäure
FIL	Filgotinib
GALT	Gut-Associated Lymphoid Tissue
GCC	Glucocorticoide
GI	Gastrointestinal
GIT	Gastrointestinaltrakt
GOL	Golimumab
GUS	Guselkumab
HBV	Hepatitis-B-Virus
HIV	Human Immundeficiency Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HWZ	Halbwertszeit
i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
IEN	Intraepitheliale Neoplasie
IFX	Infliximab
Ig	Immunglobulin

IL	Interleukin
JAK	Januskinasen
JCV	John-Cunningham-Polyomavirus
KG	Körpergewicht
KRK	Kolorektales Karzinom
MAdCAM-1	Mucosal addressin celular adhesion molecule-1
MC	Morbus Crohn
MIR	Mirikizumab
MMX	Multimatrix
MNZ	Metronidazol
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
NF-AT	Nuclear factor of activated T-cells
NF-κB	Nuclear Factor-kappa B
NNR	Nebennierenrinde
NOD2	Nucleotide-binding oligomerization domain-2
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
ÖGGH	Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie
OR	Odds Ratio
OZA	Ozanimod
p.o.	Per os
PAE	Pulmonaler Arterienembolie
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RIS	Risankizumab
s.c.	Subcutan
S1P-Rezeptor-Modulatoren	Sphingosin-1-phosphat-Rezeptor-Modulatoren
SSZ	Sulfasalazin
STAT	Signal transducers and activators of transcription
TCR	Tacrolimus
TH	T-Helferzelle
TOF	Tofacitinib
TPMT	Thiopurin-S-Methyltransferase
TVT	Tiefe Venenthrombose
UPA	Upadacitinib
UST	Ustekinumab
VED	Vedolizumab
VZV	Varicella-Zoster-Virus

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histologischer Aufbau des GIT, aus (5).....	14
Abbildung 2: Ileusstenose, aus (37)	29
Abbildung 3: Toxisches Megakolon bei CU (Röntgen-Abdomen), aus (38).....	29
Abbildung 4: Normalbefund (Kolon transversum); aus (39).....	31
Abbildung 5: Akuter CU-Schub (Kolon sigmoideum), aus (40).....	31
Abbildung 6: Schwerer (fulminanter) CU-Schub, aus (41)	31
Abbildung 7: CU in Remission, aus (42)	31
Abbildung 8: Vernarbungen bei langbestehender CU, aus (41)	31
Abbildung 9: Florider MC, aus (45).....	33
Abbildung 10: Akuter MC-Schub, aus (46).....	33
Abbildung 11: Pseudopolypen, aus (47)	33
Abbildung 12: Wirkungsbereich von 5-ASA-Präparaten, aus (56).....	44
Abbildung 13: Therapiealgorithmus MC, in Anlehnung an (159,160).....	74
Abbildung 14: Therapiealgorithmus CU, in Anlehnung an (161-164)	75
Abbildung 15: Therapiealgorithmus CU, in Anlehnung an (165-167).....	76

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Montreal-Klassifikation bei CU, in Anlehnung an (11).....	23
Tabelle 2: Aktivitätsindex nach Truelove und Witts, in Anlehnung an (27,28)	24
Tabelle 3: Mayo-Score, in Anlehnung an (29).....	25
Tabelle 4: Interpretation des Mayo-Scores, in Anlehnung an (30).....	25
Tabelle 5: Crohn's Disease Activity Index, in Anlehnung an (35,36)	25
Tabelle 6: Montreal-Klassifikation bei MC, in Anlehnung an (11)	27
Tabelle 7: Infektiöse Differentialdiagnosen, in Anlehnung an (12).....	35
Tabelle 8: Nicht infektiöse Differentialdiagnosen, in Anlehnung an (12)	36
Tabelle 9: Differentialdiagnose CU und MC, in Anlehnung an (11,12).....	36
Tabelle 10: Karzinomprävention, in Anlehnung an (25)	38
Tabelle 11: Lokalthherapie bei Proctitis Ulcerosa, in Anlehnung an (12)	44

Zusammenfassung

Die Inzidenz chronisch entzündlicher Darmerkrankungen ist in den letzten drei Dekaden rasant angestiegen. Lange Zeit galten chronisch entzündliche Darmerkrankungen als Erkrankungen der westlichen Welt. Doch mittlerweile scheint sich dieses Krankheitsbild mehr und mehr zu einem globalen Phänomen zu entwickeln. Bei den zwei wichtigsten Hauptvertretern, Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn, handelt es sich um chronisch-rezidivierende, in Schüben verlaufende Entzündungen des Darms. Während sich das Entzündungsmuster bei Colitis Ulcerosa kontinuierlich auf den Dickdarm und die Schleimhaut beschränkt, kann bei Morbus Crohn der gesamte Gastrointestinaltrakt betroffen sein, charakteristischerweise ist hier ein diskontinuierliches und transmurales Befallsmuster zu finden. Die Ursachen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen sind derzeit nicht vollständig geklärt, es wird jedoch ein multifaktorielles Geschehen im Zusammenhang von genetischen, immunologischen und umweltbedingten Faktoren vermutet. Diese Erkrankungen treten gehäuft im Kindes-/Adoleszenz- und frühen Erwachsenenalter auf. Die Leitsymptome sind Bauchschmerzen, Durchfall, Schwächegefühl und ungewollter Gewichtsverlust. Betroffene leiden vielfach unter einer massiven Beeinträchtigung der Lebensqualität. In den letzten Jahren konnte die pharmakologische Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen immer weiterentwickelt werden und so konnten, neben den konventionellen Immunsuppressiva, neue Medikamente die Therapielandschaft bereichern. Infliximab leitete, als erstes, zugelassenes Biologikum, eine Zeitwende in der Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen ein, es folgte die Etablierung weiterer Biologika, welche durch ihren schnellen Wirkungseintritt und ihren zielgerichteten Wirkmechanismus als effektive Therapieoption die Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen revolutionieren konnten. Die langfristigen therapeutischen Ziele sind der Erhalt einer langen, steroidfreien Remission, die Sicherstellung einer möglichst hohen Lebensqualität sowie die Vermeidung von krankheitsassoziierten Komplikationen. Diese Arbeit soll einen Überblick über die aktuelle pharmakologische Therapie, neuer Therapieentwicklungen sowie Problemstellungen und Limitationen der aktuellen pharmakologischen Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen schaffen.

Abstract

The incidence of inflammatory bowel disease has increased rapidly over the last three decades. For a long time, inflammatory bowel disease was considered a disease of the western world. But now the disease seems to be becoming more and more of a global phenomenon. The two main representatives, ulcerative colitis and Crohn's disease, are chronic recurrent inflammations of the intestine that occur in episodes. While the inflammation pattern in ulcerative colitis is continuously limited to the colon and the mucous membrane, Crohn's disease can affect the entire gastrointestinal tract and is characterised by a discontinuous and transmural pattern. The cause of chronic inflammatory bowel diseases is currently not fully understood, but a multifactorial process is suspected in combination with genetic, immunological and environmental factors. These diseases occur more frequently in childhood/adolescence and early adulthood. The main symptoms include abdominal pain, diarrhea, feeling of weakness and unwanted weight loss. Patients affected often suffer from a massive impairment of their quality of life. In recent years, the pharmacological therapy of inflammatory bowel disease has been further developed and in addition to conventional immunosuppressants, new drugs have enriched the therapeutic landscape. Infliximab, as the first approved biologic, initiated a new era in the treatment of inflammatory bowel disease. Thus, followed by the establishment of further biologics, which, due to their rapid onset of action and their targeted mechanism of action, have been able to revolutionise the treatment of inflammatory bowel disease as an effective therapy option. The long-term therapeutic goal is to maintain a long, steroid-free remission, a normal quality of life, and the prevention of complications. This thesis aims to provide an overview of current pharmacological therapy, new therapeutic developments, as well as problems and limitations of the current therapy of inflammatory bowel disease.

1 Einleitung

Die Inzidenz chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) liegt in Deutschland bei 5-10 auf 100.000 EinwohnerInnen und tritt vorwiegend in den westlichen Industrienationen auf. Zu den zwei wichtigsten Hauptvertretern der CED zählen Colitis Ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC). Es handelt sich dabei um chronisch-rezidivierende, in Schüben verlaufende Entzündungen des GIT. Obwohl beide Erkrankungen viele Gemeinsamkeiten aufweisen, unterscheiden sie sich dennoch in einigen Punkten. Bei CU ist die Entzündungsreaktion lediglich auf die Schleimhaut beschränkt, beginnt meistens im Rektum und kann sich kontinuierlich nach oral ausdehnen. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei MC, um ein transmurales Entzündungsmuster, die befallenen Abschnitte treten segmental auf und können den ganzen Verdauungstrakt, von Mund bis hin zum Analkanal betreffen. Die zugrundeliegende Ursache der Erkrankungen ist derzeit noch unklar, es wird aber ein multifaktorielles Geschehen im Zusammenhang mit genetischen, umweltbedingten und immunologischen Faktoren vermutet. CED besitzen einen ersten Häufigkeitsgipfel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr und einen zweiten, etwas niedrigeren, Altersgipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Die Krankheit beginnt oft schleichend und ist aufgrund unspezifischer Symptome, wie Bauchschmerzen, Durchfall, Gewichtsverlust, extraintestinaler Symptome oder Abgeschlagenheit, nicht immer leicht von anderen Erkrankungen abzugrenzen. Durch Entwicklung und Etablierung neuer konservativer Therapiestrategien sowie einer verstärkten interdisziplinären Zusammenarbeit mit der Chirurgie, können die meisten PatientInnen ein relativ normales Leben führen und weisen eine ähnliche Lebenserwartung wie die Gesamtbevölkerung auf. Diese Arbeit soll sich vorwiegend auf die medikamentöse Therapie von CED beziehen. (1)

1.1 Anatomie des Verdauungstraktes

Der Gastrointestinaltrakt (GIT) ähnelt, mit einer Körperoberfläche von ca. 200 m², einem langen Schlauchsystem. (2) Er wird dabei in einen Kopfdarm und einen Rumpfdarm unterteilt. Die Cavitas oris (Mundhöhle) sowie der Pharynx (Rachen) werden zum Kopfdarm gezählt. Der restliche Verdauungsapparat, bestehend aus Ösophagus (Speiseröhre), Gaster (Magen), Duodenum (Zwölffingerdarm), Jejunum (Leerdarm), Ileum (Krummdarm), Caecum (Blinddarm), Kolon (Grimmdarm), Rektum (Mastdarm) und Canalis Analis (Analkanal) gehören dem Rumpfdarm an. (3) Grundsätzlich verfügen die verschiedenen Abschnitte des Rumpfdarms über denselben histologischen Wandaufbau. Die innerste Schicht wird als Mukosa (Tunica mucosa) bezeichnet, gefolgt von der Submukosa (Tela submucosa), der Muskularis (Tunica muscularis), welche jeweils in eine Ringmuskel- und eine Längsmuskelschicht unterteilt wird. Von außen werden die Organabschnitte, abhängig ihrer Lage – entweder bei intraperitonealer Lage von viszeralem Peritoneum, der Serosa (Tunica serosa) umhüllt oder bei extraperitonealer Lage von lockerem Bindegewebe, der Adventitia (Tunica adventitia) umgeben. Der Verdauungstrakt verfügt auch über ein eigenes Nervensystem, dem sogenannten enterischen Nervensystem, bestehend aus dem submukös gelegenen Plexus submucosus (Meissner-Plexus) und dem zwischen den beiden Schichten der Muskularis gelegenen Plexus myentericus (Auerbach-Plexus). (3,4)

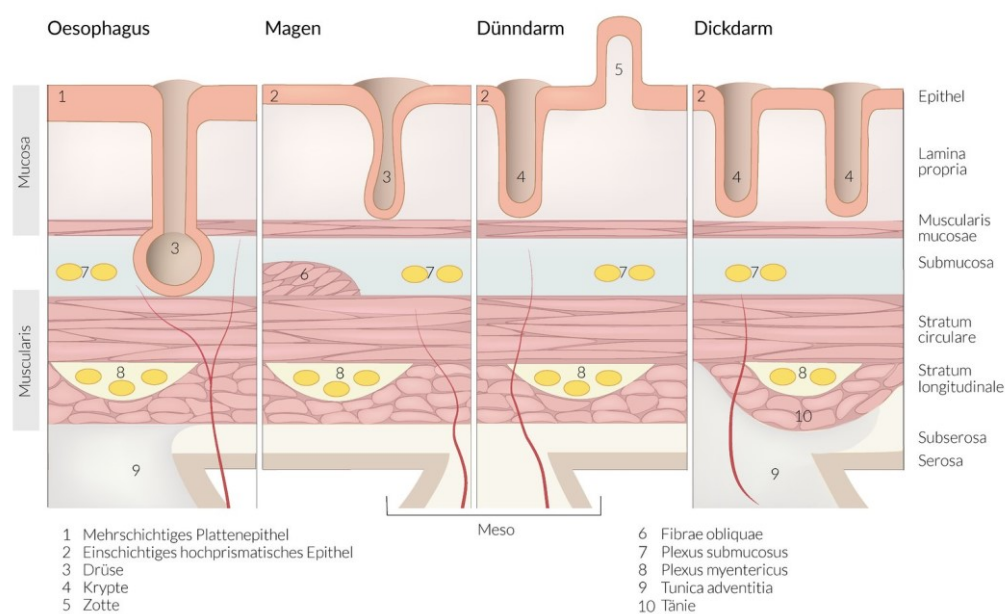


Abbildung 1: Histologischer Aufbau des GIT, aus (5)

1.2 Physiologie des Verdauungstraktes

Die Hauptaufgabe des GIT besteht in der Absorption von Nahrungsbestandteilen und dem anschließenden Transport in das Blut- und Lymphsystem. Zuvor muss die Nahrung jedoch noch zerkleinert werden. Dies geschieht einerseits mechanisch durch den Kauvorgang und andererseits chemisch durch Beimengung verschiedener Verdauungssekrete der Mundspeicheldrüsen, des Magens, der Leber, des Pankreas sowie durch die im intestinalen Bürstensaum verankerten Verdauungsenzyme. Hier wird von der sogenannten membranassoziierten Verdauung gesprochen. (2,6,7) Der Nahrungsbrei durchläuft während der Verdauung diverse Passagen, wobei jede einzelne charakteristische Aufgaben erfüllt. Im Magen beginnt die Fett- und Proteinverdauung, pathogene Krankheitserreger werden abgetötet, der Chymus wird durchgemischt und anschließend portionsweise an den Dünndarm abgegeben. Hier wird der Großteil der Nährstoffe resorbiert. Nachfolgend wird der Chymus im Dickdarm eingedickt, indem Wasser und Ionen entzogen werden. Darüber hinaus ist der Dickdarm von zahlreichen Keimen besiedelt, welche dabei helfen organische Materialien mittels Fermentation zu zersetzen. (6,8)

1.2.1 Barrierefunktion und intestinales Immunsystem

Der GIT steht in ständigem Kontakt mit Bakterien, Viren, Pilzen, Parasiten und anderen potenziell schädlichen Umwelteinflüssen. Um sich vor diesen Noxen schützen zu können, verfügt der Verdauungstrakt, insbesondere der Darm, über ausgeklügelte Abwehrmechanismen. Das kontinuierlich und dicht verzahnte Schleimhautepithel sowie der darüber liegende Muzin-Schutzfilm stellen eine mechanische Barriere dar und verhindern somit das Eindringen von Mikroorganismen. Zusätzlich bildet das Darmepithel Abwehrstoffe. Defensine, Cathelicidine und Lysozyme wirken antimikrobiell und verhindern ebenfalls eine Keiminvansion.

Eine weitere zentrale Rolle in der Abwehr pathogener Erreger spielt das darmspezifische Immunsystem, das sogenannte „Gut-Associated Lymphoid Tissue“ (GALT). Es beinhaltet rund die Hälfte all unserer lymphatischen Zellen, 75% aller Antikörper (AK)-produzierenden B-Lymphozyten sind hier angesiedelt. Zum GALT werden einerseits die Peyer-Plaques und andererseits die diffus in der Darmschleimhaut verstreuten Abwehrzellen des angeborenen und erworbenen

Immunsystems gezählt. Sie sind in der Lage pathologische Antigene zu erkennen und prompt mit einer adäquaten Immunantwort zu reagieren, indem sie große Mengen an Immunglobulin (Ig)A in das Darmlumen sezernieren und somit Krankheitserreger an der Invasion hindern. Ein wichtiger Faktor der intestinalen Immunabwehr spielt die „orale Immuntoleranz“. Sie verhindert eine überschießende Immunreaktion und hält die Immunantwort in Homöostase.

Störungen der Barrierefunktion, der „oralen Toleranz“ sowie des intestinalen Immunsystems werden auch im Zusammenhang mit der Entstehung von CED vermutet. (2,8)

1.3 Epidemiologie CED

Seit Beginn des 21. Jahrhunderts sind CED zu einer globalen Erkrankung geworden, obwohl die Inzidenz und Prävalenz mit geographischen Unterschieden variiert, sind westliche Industriestaaten am stärksten von CED betroffen, jedoch zeigt sich auch in Schwellenländern, in welchen sich die Gesellschaften stärker verwestlicht haben, eine deutliche Zunahme an CED.

Die höchsten Inzidenzen und Prävalenzen verzeichnen Nordamerika, Nordeuropa, das Vereinigte Königreich, Australien und Neuseeland. Mit einer Inzidenz von 19,2 auf 100.000 EinwohnerInnen für CU und 20,2 für MC auf 100.000 EinwohnerInnen weist Kanada die höchsten Inzidenzen weltweit auf. Rund 0,6% der kanadischen Bevölkerung leiden an einer CED. Im Vereinigten Königreich liegen die Inzidenzen bei 24,3 auf 100.000 EinwohnerInnen für CU und bei 10,6 auf 100.000 EinwohnerInnen für MC. In Deutschland liegen die Inzidenzen sowohl für CU, als auch für MC bei 6 auf 100.000 EinwohnerInnen. Nordeuropa weist hingegen die höchsten Prävalenzraten auf, so liegt die Prävalenz in Norwegen bei 505 auf 100.000 EinwohnerInnen.

Beispiele für Länder mit zunehmender Annahme westlicher Lebensgewohnheiten sowie dem gleichzeitigen Anstieg von CED sind China, Indien, Japan, Thailand, Südkorea, Libanon und Länder Nordafrikas. In Japan kam es im Zeitraum von 1986 bis 1998 fast zu einer Versechsfachung der Prävalenz für MC (2,9 vs 13,5 auf 100.000 EinwohnerInnen) und im Zeitraum von 1997 bis 2005 zu einer ungefähren Vervierfachung der Prävalenz für CU (7,6 vs 30,9 auf 100.000 EinwohnerInnen).

Im Vergleich der Inzidenzraten zeigt sich, dass es auch ethnische, sowie bevölkerungsspezifische Unterschiede gibt. Es zeigt sich, dass etwa weiße Bevölkerungsgruppen, sowie Menschen jüdischer Abstammung die höchsten Inzidenzraten aufweisen. Ein anderer Unterschied kann auch im Befallsmuster beobachtet werden. So weisen OstasiatInnen häufiger einen perianalen Befall bei MC auf als kaukasische MC-PatientInnen. Dies dürfte wiederum die Relevanz der genetischen Komponente bei der Entwicklung von CED widerspiegeln.

Grundsätzlich können CED in jedem Lebensalter auftreten. Ein erster Häufigkeitsgipfel liegt bei beiden Erkrankungen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr und ein etwas niedriger zweiter Manifestationsgipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Rund ein Viertel aller CED-PatientInnen sind unter 18 Jahren, 5% aller CED-PatientInnen sogar unter 10 Jahren. Nach derzeitiger Datenlage scheinen CED eher nicht geschlechterspezifisch dominant zu sein. (1,9-12)

1.4 Pathogenese von CED

Die Ursachen und die Entstehungsmechanismen, die den CED zugrunde liegen, sind sehr komplex und derzeit noch nicht ausreichend verstanden. Grundsätzlich herrscht unter physiologischen Bedingungen zwischen der mikrobiellen Flora, den Zellen des Immunsystems und den intestinalen Epithelzellen eine Homöostase vor. Es wird angenommen, dass es durch Einwirkung bestimmter umweltbedingter und genetischer Faktoren zu einer Verschiebung dieses Gleichgewichtes kommt und dadurch die intestinale Barriere durchlässig wird, wodurch eine pathologische Entzündungskaskade in Gang gesetzt wird. Im weiteren Verlauf kommt es durch Ausschüttung zahlreicher proinflammatorischer Zytokine (z.B.: Interleukin (IL)-1, IL-6, Tumornekrosefaktor (TNF), ...) zur Rekrutierung weiterer Immunzellen, zu einer verstärkten Entzündungsreaktion und letztendlich zu einer überschießenden, unkontrollierten Immunreaktion. Der Großteil der Therapeutika greift zumindest in einen Teil der Entzündungskaskade ein und bewirkt somit einen entzündungshemmenden Effekt. (12,13)

1.4.1 Mikrobiom

Jeder Mensch besitzt eine, aus vielen Spezies zusammengesetzte, einzigartige Darmflora. Der Aufbau und die Aufrechterhaltung jener Flora werden maßgeblich durch immunologische Vorgänge, umweltbedingte und genetische Faktoren

beeinflusst. Bei PatientInnen mit CED unterscheidet sich das Mikrobiom, v.a. durch das vermehrte Auftreten von pro- bzw. Fehlen antiinflammatorischer Mikroorganismen zu jenen von Gesunden. Einige therapeutische Strategien (z.B.: Antibiotika, Elementardiäten, ...) führen durch Veränderung der intestinalen Darmflora zu einer Linderung der chronischen Entzündungsaktivität. (12)

1.4.2 Defekte der Immunregulation

Ein wichtiger Bestandteil in der physiologischen Regulation des Immunsystems ist die sogenannte „orale Toleranz“, sie verhindert eine Reaktion des mukosalen Immunsystems auf luminale Antigene, wie Nahrungsmittel oder des eigenen Mikrobioms. Bei CU und MC scheint dieser Vorgang der Regulation gestört zu sein, weswegen es zu einer überschießenden Immunantwort mit folglich ausgeprägten Entzündungsherden kommt. (12)

1.5 Ätiologie

Im folgenden Kapitel werden mögliche Ursachen von CED dargelegt.

1.5.1 Rauchen

Rauchen stellt einen wichtigen umweltbedingten Risikofaktor für die Entstehung eines MC dar, bei CU scheint Rauchen sogar protektiv zu wirken. Demnach weisen aktive RaucherInnen der kaukasischen Ethnie eine Odds Ratio (OR) von 1,76 auf, an MC zu erkranken. In Bezug auf CU verringert sich das Risiko einer Erkrankung bei aktiven RaucherInnen, mit einer OR von 0,58. (12,14,15) Bei Ex-RaucherInnen hingegen steigt das Risiko eine CU zu entwickeln jedoch um bis zu 70%. Ebenso weisen Ex-RaucherInnen, im Vergleich zu NichtraucherInnen, häufiger einen ausgedehnteren Befall und eine erhöhte Kolektomierate auf. Ex-RaucherInnen mit einer CU-Erkrankung, welche erneut zu Rauchen beginnen, weisen häufiger einen milderen Verlauf auf. (16-18)

1.5.2 Appendektomie

Eine Appendektomie, vor allem im jungen Alter, reduziert das Risiko einer CU je nach geographischer Lage und Ethnie um ungefähr 13-26%. Bei MC scheint eine leicht erhöhte Assoziation bestehen, dies könnte jedoch auch auf eine diagnostische Verzerrung zurückzuführen sein. (12,19)

1.5.3 Orale Kontrazeptiva

Ebenso besteht eine Assoziation zwischen oralen Kontrazeptiva und CED. So steigt das Risiko während der Einnahme von hormonellen Verhütungsmitteln ein MC zu entwickeln (OR 2,82), aber auch bei vorangegangener Einnahme bleibt ein erhöhtes Risiko bestehen (OR 1,39). Im Hinblick auf CU dürfte die Einnahme von oralen Kontrazeptiva nicht mit einer Risikosteigerung verbunden sein. (14)

1.5.4 Antibiotika, gastrointestinale Infektionen und weitere Risikofaktoren

Die Einnahme von Antibiotika, vor allem noch innerhalb des ersten Lebensjahres, führt zu einer 2,9-fachen Risikoerhöhung für die Entwicklung einer CED im Kindesalter. Stillen hingegen weist einen protektiven Effekt auf die Entstehung CED auf. Des Weiteren konnte eine Assoziation zwischen gastrointestinalen (GI) Infektionen und dem Auftreten CED gefunden werden. Demnach erhöhen infektiöse Gastroenteriden das Risiko eine CED zu entwickeln um das 2- bis 3-fache. (12,20,21) Auch die Ernährung scheint die Entstehung von CED zu begünstigen bzw. auch gegenteilig als protektiver Faktor zu wirken. So führt eine Ernährung mit viel tierischem Eiweiß, hohem Zuckergehalt und viel ω -3- und ω -6-Fettsäuren zu einer Risikosteigerung bei der Entstehung von CED. Vitamin D hingegen hat sich als protektiver Faktor bei der Entwicklung eines MC herausgestellt. Die regelmäßige Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR), ausgenommen Aspirin, scheint ebenso mit einer erhöhten absoluten Inzidenz von CU und MC verbunden zu sein. (12,22)

1.5.5 Genetik

Eine multigenetische Disposition dürfte bei der Entstehung von CED eine zentrale Rolle spielen. Bei ungefähr 10-15% aller CED-PatientInnen kann eine familiäre Assoziation gefunden werden. PatientInnen innerhalb einer Familie weisen häufig ähnliche Manifestationsmuster auf. Ebenso weisen Kinder von erkrankten Eltern ein erhöhtes Erkrankungsrisiko auf. Bei Erkrankung eines Elternteils besteht für die Nachkommen ein Erkrankungsrisiko von 10%, leiden beide Eltern an einer CED, beträgt das Risiko sogar 36%. Insgesamt sind derzeit über 200 Genloci identifiziert worden, welche mit CU und MC in Zusammenhang stehen. Ungefähr zwei Drittel davon sind mit beiden Erkrankungen vergesellschaftet, die übrigen Genloci werden spezifisch der CU oder dem MC zugeteilt. Auch andere chronisch

entzündliche Erkrankungen, wie die Psoriasis, die rheumatoide Arthritis oder die ankylosierende Spondylitis weisen Überschneidungen in den eben genannten Genloci auf. Dies könnte ein Grund für die ähnliche Immunpathogenese und das ähnliche therapeutische Ansprechen der eben genannten Erkrankungen und CED sein. Die bisher bekanntesten Genabschnitte, welche zu einer Erhöhung des Krankheitsrisikos beitragen können, scheinen vor allem Gene zu sein, welche mit essenziell metabolischen Vorgängen, dem metabolischen Stress und der angeborenen und erworbenen Immunabwehr im Zusammenhang stehen. Die zwei bedeutendsten Genloci sind das nucleotide-binding oligomerization domain-2 (NOD2)-Gen bei MC und die humane Leukozytenantigen (HLA)-Region bei CU. Das NOD2-Gen kodiert für einen intestinalen Rezeptor, welcher nach Bindung bakterieller Strukturen, die Ausschüttung antimikrobielle Stoffe, z.B.: von Defensinen steuert. Bei ungefähr 30-40% aller MC-PatientInnen lassen sich Veränderungen in jenem Gen feststellen, wodurch die intestinale, antimikrobielle Abwehr beeinträchtigt zu sein scheint. Das HLA-Allel „HLA-DRB1*01:03“ weist den größten Zusammenhang mit CU auf, es führt zu einer pathologischen Aktivierung von Klasse-II-Antigen-präsentierende Zellen, dazu zählen dendritische Zellen, Makrophagen und B-Zellen sowie zu einer pathologischen Aktivierung von CD4-positiven T-Zellen. (12,13,23)

1.6 Klinik bei Colitis Ulcerosa

Da sich die Krankheitsmanifestation bei CU lediglich auf den Dickdarm beschränkt, ist die Klinik bei dieser Erkrankung spezifischer und weitaus weniger variabel als bei MC. Typischerweise kommt es bei CU zu häufigen, blutig-schleimigen Durchfällen, welche klassischerweise auch nachts auftreten. Oft treten vor der Defäkation krampfartige Unterbauchschmerzen, sogenannte Tenesmen, auf. Die Schwere der klinischen Symptome hängt auch hier von der Ausprägung des Befallsmusters ab. Meist bestehen die Beschwerden seit einem längeren Zeitraum, können in Einzelfällen jedoch auch akut auftreten. Bei ausgedehntem Befall kann der anhaltende Blutverlust zu Anämien und Hypoproteinämien führen. Wie auch bei MC können Allgemeinsymptome, wie Gewichtsverlust, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Fieber auftreten. Bei isolierter Proktitis kommt es häufiger zu hellrotem Blut- und Schleimauflagerungen auf normal geformten Stuhl, die PatientInnen leiden häufig an imperativem

Stuhldrang und einem Gefühl der inkompletten Darmentleerung. Bei Proktitis imponiert der Analkanal bei digital rektaler Untersuchung als schmerzhaft und blutig. Bei distal betonter Beteiligung des Kolons kommt es meist zu einer Verlangsamung der Darmpassagen und folglich zu Obstipationssymptomen. (1,11,12)

1.7 Klinik bei Morbus Crohn

Da bei MC der gesamte GIT betroffen sein kann, können die Symptome, je nach beteiligter Organabschnitte stark variieren. Mit einer Beteiligung von rund 80%, stellt das terminale Ileum die häufigste Lokalisation bei MC da.

Charakteristischerweise leiden PatientInnen mit ileokolischer Beteiligung an kolikartigen, wiederkehrenden Bauchschmerzen im Bereich des rechten Unterbauches sowie an meist nicht blutigem Durchfall, Gewichtsverlust und einer erhöhten Körpertemperatur. Die Symptomatik kann, bei akut auftretender Erkrankung, einer akuten Appendizitis gleichen. Bei länger bestehendem MC können sich mit der Zeit Strikturen bilden, wodurch Obstruktions- und Obstipationssymptome oder im schwersten Falle ein Ileus verursacht werden kann. Bei schwereren Verläufen kann es zudem durch Ausbildung von Fistelgängen zu rezidivierenden Harnwegsinfektionen und zu Stuhlabgang im Harn kommen. Bei ungefähr einem Zehntel aller weiblichen MC-PatientInnen kommt es zur Ausbildung einer Rektovaginalfistel.

Resorptionsstörungen können zu einer Mangelernährung führen, welche oft mit Wachstumsstörungen, Eiweißverlusten, Anämien, Gerinnungsstörungen und Störungen des Elektrolythaushaltes einhergehen, eine besonders stark ausgeprägte Malabsorption zeigt sich bei ausgedehnter Dünndarmbeteiligung. MC-PatientInnen leiden oft an Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Blutbeimengungen treten im Gegensatz zur CU seltener und vor allem erst bei ausgeprägter Beteiligung des Kolons auf.

Perianale Beteiligungen treten bei einem Drittel aller MC-PatientInnen auf. Klinisch kann diese Manifestationsform durch anorektale Fisteln, Abszesse, Strikturen, Marissen oder einer Inkontinenz imponieren.

Bei Manifestation des oberen GIT können epigastrische Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Ein ösophagogastroduodenales Erkrankungsmuster tritt bei ungefähr 30% aller MC-erkrankten Kindern auf. (1,11,12)

1.7.1 Extraintestinale Symptome

Sowohl bei CU als auch bei MC kann es zum Auftreten extraintestinaler Symptome kommen, wobei die Häufigkeit der Symptome zum Teil mit der Krankheitsaktivität und der zugrundeliegenden Grunderkrankung korreliert. Insgesamt treten extraintestinale Symptome bei CU seltener als bei MC auf. Nach einer Kolektomie bei CU kommt es meist auch zum Sistieren der extraintestinalen Beschwerden.

Generell können verschiedene Organsysteme betroffen sein. So kann es zum Befall der Gelenke in Form peripherer Arthritiden kommen, betroffen sind hierbei vor allem die großen Gelenke der oberen und unteren Extremitäten und zum Auftreten einer Morbus Bechterew-ähnlichen Sakroiliitis und ankylosierenden Spondylitis.

Des Weiteren kann es bei CED zur Manifestation dermatologischer Erkrankungen kommen. Hierbei sollen vor allem Mundschleimhautaphten und die schmerzhaften Hauterkrankungen Pyoderma gangraenosum und das Erythema nodosum erwähnt werden.

Extraintestinale Manifestationen können auch die Leber und die Gallenwege betreffen, zum Beispiel in Form einer Steatohepatitis oder einer Pericholangitis. Eine der gravierendsten Erkrankungen, welche im Zusammenhang einer CED auftreten kann, stellt die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) dar, hierbei kommt es zu einer progressiven Degeneration der Gallenwege und häufig zur Entwicklung einer biliären Zirrhose und eines Leberversagens. Die Erkrankung tritt häufiger bei CU auf (etwa 5% aller CU-PatientInnen). Bei rund 50-75% der PSC-PatientInnen besteht eine CED.

Neben dem erhöhten Auftreten von Gallen- und Nierensteinen, können auch okuläre Manifestation auftreten, am häufigsten in Ausprägung einer Uveitis, Iritis, Konjunktivitis und Episkleritis.

Zu weiteren extraintestinalen Ausprägungen zählen noch ein erhöhtes Risiko thromboembolischer (8,4-fach erhöht im Vergleich zur Normalbevölkerung) Ereignisse, Osteoporose und Wachstums- und Entwicklungsstörungen. (1,11,12,24)

1.8 Klassifikation bei Colitis Ulcerosa

Zur Beurteilung von Klinik und der endoskopischen Entzündungsaktivität stehen einige Scores zur Verfügung. Ein bedeutender ist hierbei die „Montreal-Klassifikation“ der CU, anhand welcher die Erkrankung nach Lokalisation des Befallsmusters eingeteilt werden kann. Dies ist klinisch relevant, da sich einerseits die pharmakologische Therapie, einschließlich der Applikationsart des Pharmakons nach Lokalisation der entzündeten Abschnitte richtet und andererseits das Management der Karzinomüberwachung nach dem Ausmaß des Befalls adaptiert wird. (11,25,26)

1.8.1 Montreal-Klassifikation

Einteilung	Ausdehnung	Beschreibung
E1	Proktitis	Limitiert auf das Rektum
E2	Linksseitenkolitis	Befall bis zur linken Flexur
E3	Ausgedehnte Kolitis	Befall des gesamten Kolons

Tabelle 1: Montreal-Klassifikation bei CU, in Anlehnung an (11)

Ein weiterer klinisch relevanter und einfach durchgeführter Score ist die Klassifikation nach „Truelove und Witts“ aus dem Jahre 1955 (27), dieser wird besonders zur Klassifikation einer schweren CU häufig angewendet. Der Score und die dazugehörigen Parameter zur Schwere-einteilung der CU sind in der darunter abgebildeten Tabelle dargestellt. (25,27)

1.8.2 Aktivitätsindex nach Truelove und Witts

Parameter	Mild	Moderat	Schwer
Anzahl an Durchfällen/Tag	< 4	4-6	≥ 6 plus mindestens eines der mit *

			markierten Parameter
Blut im Stuhl	-/+	+ / ++	+++
Fieber (> 37,8°C) *	Nein	Nein	Ja
Puls > 90 bpm *	Nein	Nein	Ja
Anämie *	Nein	Nein	Ja
BSG (mm/h) *	30 oder darunter	30 oder darunter	Über 30

Tabelle 2: Aktivitätsindex nach Truelove und Witts, in Anlehnung an (27,28)

Zur endoskopischen Beurteilung der Entzündungsaktivität wird häufig neben dem hybriden, aus klinischen und endoskopischen Parametern bestehenden „Mayo Score“, der validierte rein endoskopische Aktivitätsindex „Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity“ angewendet. Diese Tools werden jedoch vorwiegend im Zusammenhang mit klinischen Studien eingesetzt. (25)

1.8.3 Mayo-Score

Parameter	Score			
	0	1	2	3
Stuhlfrequenz	Normal	1-2 Stuhlgänge/Tag zusätzlich zu den üblichen	3-4 Stuhlgänge/Tag zusätzlich zu den üblichen	≥ 5 Stuhlgänge/Tag zusätzlich zu den üblichen
Rektale Blutungen	Keine	weniger als die Hälfte der Zeit Blutspuren im Stuhl	Offensichtliches Blut im Stuhl während der meisten Zeit	Frisches Blut ohne Stuhl
Endoskopischer Befund	Normal	Mild (Erytheme, ...)	Moderat (Erosionen, ...)	Schwer (Spontanblutungen, Ulzerationen)

Allgemeinzustand (Beurteilung durch Arzt)	Normal	Milde Aktivität	Moderate Aktivität	Schwere Aktivität
---	--------	-----------------	-----------------------	-------------------

Tabelle 3: Mayo-Score, in Anlehnung an (29)

Interpretation

Score	Schwere der Erkrankungsaktivität
0-2	Remission
3-5	Milde Aktivität
6-10	Moderate Aktivität
> 10	Schwere Aktivität

Tabelle 4: Interpretation des Mayo-Scores, in Anlehnung an (30)

1.9 Klassifikation bei Morbus Crohn

Eine der gängigsten Klassifikationen des MC stellt, neben der „Wien-Klassifikation“, die „Montreal-Klassifikation“ da, welche zur Beurteilung von Prognose und Verlauf genutzt werden kann. Zur Krankheitsaktivität wird vor allem der „Crohn's Disease Activity Index“ (CDAI) verwendet. Dieser kommt vor allem in Studien, zur Beurteilung einer klinischen Remission zum Einsatz. Ein Wert < 150 Punkten wird grundsätzlich als klinische Remission definiert, ein Abfall um 70 Punkte meist als klinisches Ansprechen bewertet. Dennoch sollte eine gewisse vorsichtige Haltung bezüglich der Aussagekraft des CDAI-Scores eingenommen werden, da eine durch den Score definierte klinische Remission nicht zwangsläufig mit einer endoskopisch, mukosalen Abheilung übereinstimmen muss bzw. der Score nur bedingt zur Beurteilung der intestinalen Entzündungsaktivität genutzt werden kann. (11,24,26,31-35)

1.9.1 Crohn's Disease Activity Index

Symptome (in den letzten 7 Tagen)	Multiplikator
Anzahl an dünnflüssigen Stühlen	x2
Bauchschmerzen <ul style="list-style-type: none"> - Keine = 0 - Leicht = 1 - Moderat = 2 - Schwer = 3 	x5

Genereller Allgemeinzustand (AZ) <ul style="list-style-type: none"> - Guter AZ = 0 - Mäßig red. AZ = 1 - Red. AZ = 2 - Schlechter AZ = 3 - Sehr schlechter AZ = 4 	x7
Anzahl an extraintestinale Komplikationen <ul style="list-style-type: none"> - Arthritis/Arthralgie - Iritis/Uveitis - Erythema nodosum - Pyoderma gangrenosum - Stomatitis aphtosa - Analfissur/-fisteln/-abszesse - Fieber > 37,8°C 	x20
Antidiarrhoika <ul style="list-style-type: none"> - Nein = 0 - Ja = 1 	x30
Abdominelle Resistenzen <ul style="list-style-type: none"> - Nein = 0 - Fraglich = 2 - Definitiv = 5 	x10
Abweichung des Hämatokrits (Männer: 47%; Frauen: 42%)	x6
Prozentuelle Abweichung vom Standardkörpergewicht	x1

Tabelle 5: Crohn's Disease Activity Index, in Anlehnung an (35,36)

Interpretation

- **< 150 Punkte:** Remission
- **150-219 Punkte:** Leichte Krankheitsaktivität
- **220-450 Punkte:** Mäßige/moderate Krankheitsaktivität
- **> 450 Punkt:** Sehr schwere Krankheitsaktivität
- **Abfall von 70 Punkten unter Therapie:** Therapieerfolg (24,36)

1.9.2 Montreal-Klassifikation

A: Manifestationsalter	A1: < 16. Lebensjahr A2: 17.-40. Lebensjahr A3: > 40. Lebensjahr
L: Lokalisation	L1: Ileum L2: Kolon L3: Ileokolisch L4: Oberer GIT
B: Biologisches Verhalten	B1: Nicht strikturierend/penetrierend B2: Strikturierend B2: Intern penetrierend B3p: Perianal penetrierend

Table 6: Montreal-Klassifikation bei MC, in Anlehnung an (11)

Bei beiden Erkrankungen können sich extraintestinale Komplikationen manifestieren (siehe Kapitel „Extraintestinale Symptome“), im folgenden Abschnitt wird nochmals auf spezifische Komplikationen beider Erkrankungen näher eingegangen. Auf das mit CED assoziierte Krebsrisiko wird in einem eigenen Abschnitt nochmals näher eingegangen.

1.10 Komplikationen bei Colitis Ulcerosa

Eine gefürchtete Komplikation der CU stellt die akute Massenblutung da, diese tritt zwar nur selten auf (bei 1% aller schweren akuten Krankheitsschübe), kann aber u.U. lebensbedrohlich sein, den Einsatz von Erythrozytenkonzentraten oder bei therapierefraktärem Verlauf die Kolektomie erfordern. Neben der eben erwähnten GI-Blutung sei zudem das toxische Megakolon, definiert als eine Kolondilatation > 6cm bei akut schwerem Krankheitsschub, als weitere vital bedrohliche Komplikation zu nennen. Das toxische Megakolon kann durch Elektrolytentgleisungen ausgelöst werden, tritt bei rund 5% aller CU-PatientInnen mit akut schwerem Krankheitsschub auf und kann zu Perforationen, Peritonitis oder dem Vollbild einer Sepsis führen. Die Letalitätsrate bei perforierten toxischen Megakolon ist hoch und bei 15% angesiedelt. Auch ohne das Vorhandensein dilatierter Kolonabschnitte zählen Perforationen zweifellos zu den gefährlichsten mit CU assoziierten Krankheitsbildern, weil klinische Warnsignale einer folglich entstehenden Peritonitis aufgrund der immunsuppressiven Behandlung oftmals

ausbleiben können. Bei 5-10% aller CU-PatientInnen können Strikturen und Stenosen auftreten, diese sollen bis zum Beweis des Gegenteils als Neoplasie angesehen werden und können in bestimmten Fällen auch ein operatives Einschreiten rechtfertigen. (12)

1.11 Komplikationen bei Morbus Crohn

Bei MC-PatientInnen kommt es im Laufe der Zeit häufig (in 40% der Fälle) zur Ausbildung von Fisteln, oftmals kann sich eine Primärmanifestation eines MC nur durch das Auftreten von Analfisteln klinisch präsentieren. Komplikationen, wie Entwicklung eines toxischen Megakolons oder freie Perforationen treten zwar selten auf, v.a. letztgenannte können jedoch zu akut lebensbedrohlichen Verläufen führen, insbesondere Perforationen im Kolon sind als besonders bedrohlich zu werten. Eine weitere häufige Komplikation stellen Abszesse dar. Ca. 10-30% aller MC-PatientInnen entwickeln im Laufe ihres Lebens abdominelle oder pelvine Abszesse, oft kommt es trotz einer computertomographisch (CT)- oder sonographisch-gezielten perkutanen Drainage zur Erforderlichkeit chirurgischer Interventionen, ggf. zur Resektion betroffener Darmabschnitte. Da bei MC charakteristischerweise das terminale Ileum mitbetroffen ist, kann es zu einer Störung der Vitamin B12- und Gallensäureaufnahme kommen, dies kann sich im Sinne einer megaloblastären Anämie oder dem erhöhten Risiko für Gallen- und Nierensteinen widerspiegeln. Neben den eben genannten Komplikationen sind noch intestinale Obstruktionen und Stenosen zu nennen, welche bei 40% aller PatientInnen auftreten sowie das mögliche Auftreten von massiven GI-Blutungen oder schweren perianalen Krankheitsmanifestationen. (11,12)

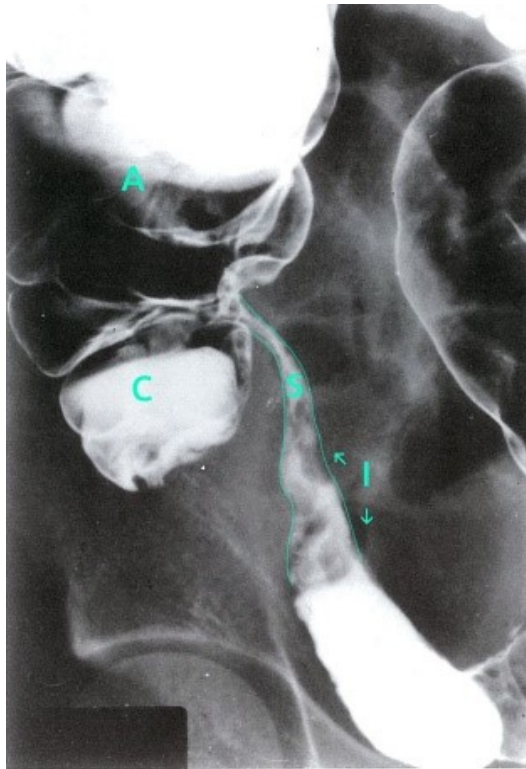


Abbildung 2: Ileusstenose (Röntgen-Aufnahme rechter Unterbauch mit Kontrastmittel); Kontrastmittelgefüllte Dick- und Dünndarmabschnitte mit deutlicher Stenose (Kontrastmittelaussparung) des terminalen Ileums bei MC. (A = Kolon ascendens, C = Caecum, I = Terminales Ileum, S = Stenose); aus (37)

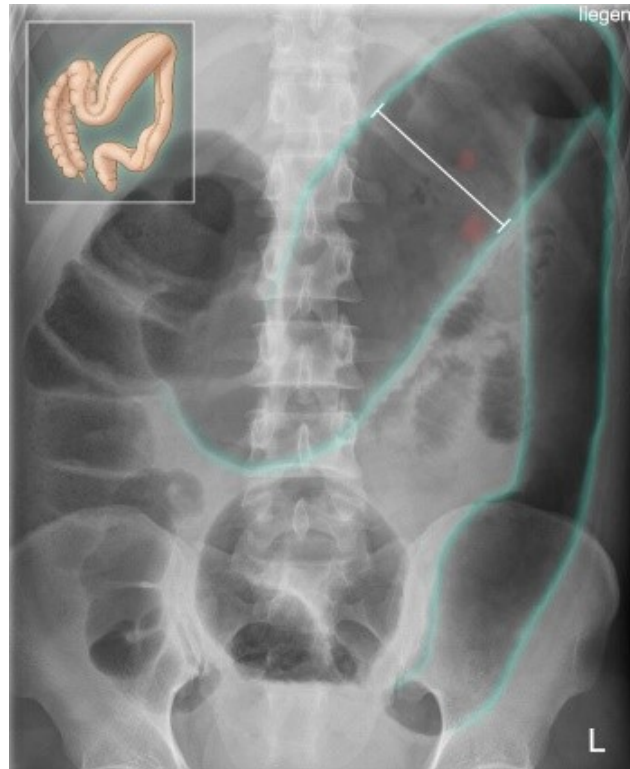


Abbildung 3: Toxisches Megakolon bei CU (Röntgen-Abdomen); Deutliche Dilatation von Kolons ascendens und transversum – Kolondurchmesser > 6cm; aus (38)

1.12 Diagnostik bei Colitis Ulcerosa

Zwar gibt es keinen Goldstandard für die Diagnostik der CU - insgesamt sollte die Diagnose jedoch unter Berücksichtigung von Anamnese, körperlicher Untersuchung, laborchemischer Parameter, sonographischer-/radiologischer-, endoskopischer- und histologischer Befunde gestellt werden. Einen wichtigen Grundstein in der Diagnostik stellt eine sorgfältig durchgeführte Anamnese (unter Berücksichtigung der zu Anfangs beschriebenen Risikofaktoren und klinischen Symptomen) und körperliche Untersuchung dar. Bei der körperlichen Untersuchung soll vor allem Augenmerk auf die Inspektion der Analregion, der digital rektalen Untersuchung, sowie auf potenziell bestehende extraintestinale Symptomen geachtet werden. Laborchemisch relevant sind vor allem Blutbild, Nieren-, Leber-, Cholestase-, Entzündungsparameter und der Eisenstatus. Bei erhöhten Cholestasewerten sollte eine PSC weiter ausgeschlossen werden. Hinweise für eine klinische und endoskopische Entzündungsaktivität können ein

Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP) sowie eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) sein, wobei der CRP-Anstieg bei CU meist schwächer ausgeprägt ist als bei MC. Bei ausgeprägter CU kann sich die Erkrankung auch als Anämie im Labor widerspiegeln. Zum Ausschluss infektiöser Entitäten, vorrangig zum Ausschluss von *Campylobacter* spp., *Escherichia coli* (E. coli) 0157:H7 und *Clostridium Toxin A* und B, sollte eine Stuhlkultur veranlasst werden, ebenso können die fäkalen, unspezifischen Entzündungsmarker Calprotectin (FC) und Lactoferrin erhoben werden, um ein Reizdarmsyndrom ausgrenzen zu können. Besteht der Verdacht einer CU sollte zur Abklärung der Verdachtsdiagnose eine komplette Ileokoloskopie mit Stufenbiopsien aus dem terminalen Ileum, aus mehreren Abschnitten des Kolons, unter Einbeziehung des Rektums durchgeführt werden, dabei sollen auch makroskopisch unauffällige Abschnitte biopsiert werden. Makroskopisch präsentiert sich eine CU typischerweise durch eine großflächige, ödematöse Schleimhaut mit Kontaktblutungen, einer aufgehobenen Gefäßzeichnung, unscharf begrenzten Ulzerationen und Pseudopolypen. Pathohistologisch können bei einer CU Veränderungen der Mukosa- und Submukosaarchitektur beschrieben werden. Hierzu zählen diffuse, panmukosale, chronische Entzündungen, in Verbindung mit Kryptenirregularitäten, Becherzellverlust und eine Plasmozytose im basalen Schleimhautstroma. Im späteren Krankheitsverlauf können Mukosaatrophien und Epitheldysplasien auftreten. Die histologischen Veränderungen imponieren auch hier kontinuierlich, von distal nach proximal abnehmend. Bei Vorliegen eines unauffälligen histologischen Befundes kann eine aktive CU-Erkrankung ausgeschlossen werden. Eine sichere und nicht invasive diagnostische Untersuchungsmethode, stellt die transabdominelle Sonographie dar. Mit diesem Verfahren können entzündete Dickdarmabschnitte mit einer Sensitivität von bis zu 90% erkannt werden und die UntersucherInnen können somit Aufschluss über die Krankheitsaktivität gewinnen, zur spezifischen Diagnostik von CED ist dieses Tool jedoch nur eingeschränkt einsetzbar. Bildgebende Diagnostik, wie Magnetresonanztomographie (MRT) und CT werden routinemäßig nicht zur Erstdiagnostik einer CU eingesetzt, sondern kommen meist erst bei speziellen Fragestellungen, (wie einer nicht ausreichend klassifizierbaren CU) oder bei Auftreten von Komplikationen zum Einsatz.

Bei ca. 10% der PatientInnen wird innerhalb der ersten 5 Jahre nach initialer Diagnosestellung einer CU, die Diagnose zu einem MC umgeändert oder sogar von der Diagnose einer CED Abstand genommen. Daher kann bei Unsicherheiten der Diagnosestellung eine erneute endoskopische Beurteilung (inkl. histopathologischer Proben) Aufschluss bringen. Bei rund 15% aller CED-PatientInnen kann eine Differenzierung zwischen CU und MC nicht durchgeführt werden, hierbei wird das Krankheitsbild als „Colitis indeterminata“ bezeichnet. (11,12,25)

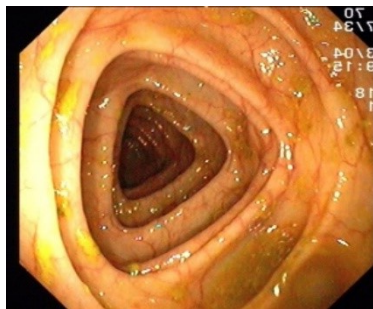


Abbildung 4: Normalbefund (Kolon transversum); aus (39)

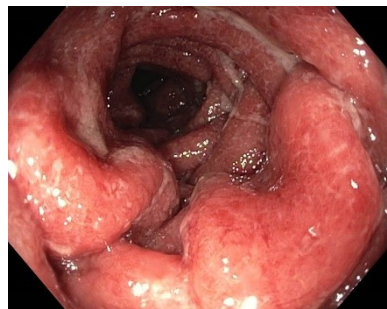


Abbildung 5: Akuter CU-Schub (Kolon sigmoideum); Deutlich ödematös-entzündliche veränderte Schleimhaut mit Fibrinbelegen und fehlender Gefäßzeichnung; aus (40)

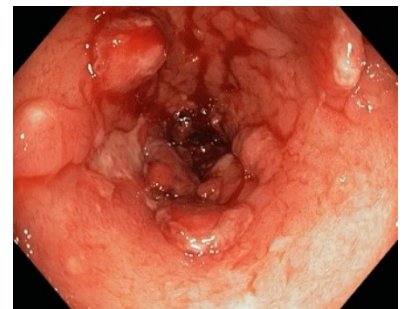


Abbildung 6: Schwerer (fulminanter) CU-Schub; Schwere erythematöse Schleimhautveränderungen mit Ulzerationen, Kontaktblutungen und Ausbildung von Pseudopolypen. Im weiteren Verlauf können sich Komplikationen (v.a. Strikturen und Stenosen) entwickeln; aus (41)

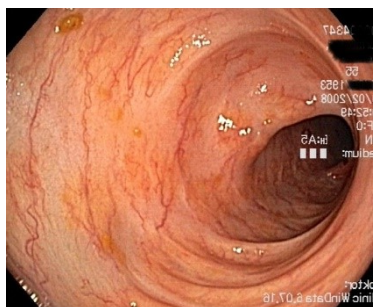


Abbildung 7: CU in Remission; Nicht entzündlich veränderte Schleimhaut bei dezent reduzierter Gefäßzeichnung; aus (42)



Abbildung 8: Vernarbungen bei langbestehender CU; die Schleimhaut scheint nicht akut entzündlich verändert zu sein, die Gefäßzeichnung ist aufgrund rezidivierender Entzündungsprozesse und Vernarbungen aufgehoben; aus (41)

1.13 Diagnostik bei Morbus Crohn

Auch bei der Diagnostik von MC steht derzeit kein Goldstandard zu Verfügung. Die Diagnose wird, wie bei CU, anhand Kombination der Anamnese und körperlichen Untersuchung, sowie von endoskopischen, histologischen, radiologischen und biochemischen Befunden gestellt. Anamnestisch sollten neben Befragung der Symptomatik und extraintestinaler Symptome, vordringlich Risikofaktoren, wie der Nikotinkonsum, die Familienanamnese oder kürzlich aufgetretene Gastroenteritiden detailliert befragt werden. Bei der körperlichen Untersuchung sollte vor allem Augenmerk auf extraintestinale Manifestationen, einer oralen und/oder analen Beteiligung geachtet werden. Neben Inspektion der Analregion sollte zudem eine digital-rektale Untersuchung durchgeführt werden. Wie auch bei CU sollten die Laboruntersuchungen ein vollständiges Blutbild und CRP umfassen. Ebenso sollte laborchemisch auf Zeichen einer akuten oder chronischen Entzündungsreaktion geachtet werden, hierzu zählen unter anderem eine Anämie, eine Malabsorption, eine Thrombozytose oder ein Anstieg von Entzündungsparametern. Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität wird die Bestimmung des FC empfohlen, des Weiteren sollte zum Ausschluss infektiöser Gastroenteritiden eine mikrobiologische Stuhluntersuchung durchgeführt werden. Bei Verdacht auf MC sollte der komplette GIT nach Läsionen untersucht werden. Zur Erkennung mikro- und makroskopischer Veränderungen wird die Durchführung einer Ileokoloskopie, inklusiver Stufenbiopsien empfohlen. Bei vorliegenden Beschwerden des oberen GIT sollte zusätzlich eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) durchgeführt werden. Zur Beurteilung entzündlicher Läsionen des Dünndarms und auch zur Detektion etwaiger Fisteln, Stenosen und Abszessen, wird in erster Linie eine MRT-Enteroklysma empfohlen, alternativ steht die Untersuchung mittels Kapselendoskop zu Verfügung. Im Gegensatz zur CU, lässt sich endoskopisch sowie histologisch ein diskontinuierliches, transmurales Entzündungsmuster, oft mit Aussparung des Rektums („skip lesions“), mit scharf begrenzten, landkartenartigen Ulzera, Strikturen und passageren gesunden und unveränderten Darmabschnitten erkennen, die eben beschriebenen makroskopischen Veränderungen werden aufgrund ihrer Ähnlichkeit als Pflastersteinrelief bezeichnet.

Für eine sichere histologische Beurteilung sollten jeweils 2 Biopsien von 5 Stellen aus dem Kolon, einschließlich des Rektums, sowie des Ileums entnommen werden. Histopathologische Merkmale eines MC sind diskontinuierliche, chronische plasmalymphozytäre Entzündungen, fokale Kryptenunregelmäßigkeiten und Granulome. Bei unklaren Fällen können Biopsien des Magens zur Diagnosesicherung beitragen.

Ein nicht invasives und sicheres Untersuchungsverfahren stellt die Sonographie dar, mittels welcher verdickte Darmabschnitte, Abszesse und Fisteln detektiert werden können. Die Ultraschalluntersuchung dient jedoch vor allem als wichtiges Werkzeug für Verlaufskontrollen entzündeter Darmabschnitte. Eine CT-Untersuchung sollte aufgrund der hohen Strahlenbelastung nur in Einzelfällen und bei bestimmten Fragestellungen erwogen werden. (11,19,38,39)

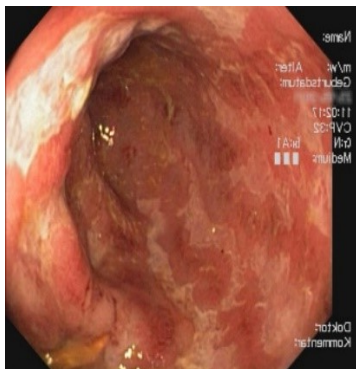


Abbildung 9: Flaccider MC; Entzündliche Kolonschleimhautveränderungen mit Fibrinbelegen und darunterliegenden Ulzerationen, die als sogenannte „snail trails“ bezeichnet werden; aus (45)

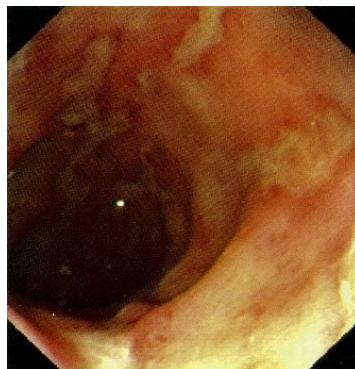


Abbildung 10: Akuter MC-Schub; Deutlich entzündliche Aktivität der Kolonschleimhaut mit Ulzerationen, Kontaktblutungen, Fibrinbelegen, sowie fehlender Gefäßzeichnung; aus (46)



Abbildung 11: Pseudopolypen; Pseudopolypen sind mit einer Schleimhauthyperplasie assoziiert und treten häufig im Rahmen rezidivierender CED-Schübe auf; aus (47)

1.14 Differentialdiagnosen

1.14.1 Infektiöse Ursachen

Es gibt eine große Bandbreite an infektiösen Gastroenteritiden (Bakterien, Viren, Pilze oder Parasiten), welche allesamt das klinische Beschwerdebild von CED imitieren können und somit auf den ersten Blick schwer von diesen unterscheidbar sind. Daher sollte bei Erstdiagnostik sowie bei akuter Schubsymptomatik oder therapierefraktärem Verlauf eine mikrobiologische Stuhluntersuchung (inkl. Clostridium difficile (C. difficile)., sowie eine Rektumbiopsie zum Ausschluss einer

Cytomegalievirus (CMV)-Infektion erfolgen, beziehungsweise, je nach Reiseanamnese, die Diagnostik auf spezifische Erreger erweitert werden. Ebenso sollte bei isoliert vorkommender Proktitis und in der Zusammenschau der Sexualanamnese an Gonorrhö, Chlamydien, Syphilis oder an eine Human Immundeficiency Virus (HIV)-Infektion (Beteiligung weiterer GIT-Abschnitte möglich) gedacht werden. Bei stark immunkompromittierten PatientInnen können zudem Infektionen mit Pilzen, Herpesviren oder des CMV der Symptomatik von CED stark ähneln. (12,24,25)

1.14.2 Nicht infektiöse Ursachen

Neben den infektiösen Differentialdiagnosen, sollte bei Vorliegen von GIT-Symptomen bzw. bei vorherrschender Klinik, wie es bei CED üblich ist, auch an nicht infektiöse Ursachen gedacht werden. Ebenso hierbei gibt es zahlreiche Differentialdiagnosen, wobei folgend, häufige und wichtige Ursachen noch einmal extra hervorgehoben werden.

Divertikulitis - eine weit verbreitete und im Alter zunehmende Erkrankung, welche sich häufig mit Fieber, erhöhten Entzündungsparametern, Bauchschmerzen, rezidivierenden Verläufen oder mit u.U. fistulierenden oder stenosierenden Verläufen präsentieren kann und deswegen leicht mit CED verwechselt werden kann. Typischerweise beschränkt sich die Erkrankung auf das Kolon sigmoideum und Kolon descendens, perianale entzündliche Veränderungen und eine Mitbeteiligung des terminalen Ileums sprechen hingegen eher für einen MC. (12)

Ischämische Kolitis – diese Erkrankung kann aufgrund des variablen Entzündungsmusters und dem möglichen Auftreten von Strikturen und Vernarbungen nur schwer von einer CU oder MC unterschieden werden. Die ischämische Kolitis betrifft meist ältere PatientInnen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen und beginnt klassischerweise akut mit Bauschmerzen, Stuhldrang und Abgang von hellrotem Blut.

NSAR-induzierte Kolitis – Der Gebrauch von NSAR kann einerseits eine Entzündungskaskade, im Sinne einer akuten Kolitis, in Gang setzen. Die Symptome (darunter Durchfall, Bauchschmerzen, etc.) bessern sich meist nach Absetzen der Medikation. Andererseits können NSAR zudem zu einer Reaktivierung

einer CED führen, hierbei ist die Therapie mit CED-spezifischen Basistherapeutika zielführend. (12,40)

1.14.3 Atypische Kolitiden

Die kollagene Kolitis und die lymphozytäre Kolitis gehören beide zur Gruppe der mikroskopischen Kolitis, kennzeichnend hierfür ist das Auftreten chronisch-wässriger Diarrhö (häufig gekoppelt mit Bauchschmerzen und Gewichtsverlust), bei endoskopisch unauffälligem Kolonbefund und charakteristisch histologischen Auffälligkeiten. Die atypische Kolitis tritt überwiegend bei älteren PatientInnen (> 60 Jahren) auf. Ihr Auftreten wird mit Risikofaktoren, wie Rauchen und dem Gebrauch von NSAR, Betablockern oder Sertralin in Verbindung gebracht. Da die lymphozytäre Kolitis gehäuft mit dem gleichzeitigen Auftreten einer Zöliakie assoziiert ist (9-27%), soll nach Diagnosestellung diesbezüglich eine Abklärung erfolgen. Histologisch weisen beide Formen eine Zunahme der intraepithelialen Lymphozyten in der Darmmukosa auf, wobei die kollagene Kolitis zudem durch eine vermehrte subepitheliale Kollageneinlagerung charakterisiert wird. Die Therapie besteht aus der Noxenkarenz und kann je nach Ausprägung den Einsatz von Sulfasalazin/Mesalazin, Glucocorticoiden oder Azathioprin rechtfertigen. (11,12)

Infektiöse Erkrankungen	
Bakteriell	Salmonellen, Shigellen, E. coli, Campylobacter, Yersinien, C. difficile, Gonorrhö, Chlamydia trachomatis
Mykobakteriell	Tuberkulose, Mycobacterium avium
Viral	CMV, Herpes simplex, HIV
Parasiten	Amöben, Isospora, Trichuris trichura, Hakenwurm, Strongyloides
Pilze	Histoplasmose, Candida, Aspergillus

Table 7: Infektiöse Differentialdiagnosen, in Anlehnung an (12)

Nicht infektiöse Erkrankungen	
Entzündlich	Appendizitis, Divertikulitis, Mikroskopische Kolitis, Ischämische Kolitis, Strahlenkolitis, Diversionskolitis, ...
Neoplastisch	Lymphom, Karzinom im GIT, ...
Medikamentös, chemisch	NSAR, orale Kontrazeptiva, Kokain, Immun-Checkpoint-Inhibitoren, ...

Table 8: Nicht infektiöse Differentialdiagnosen, in Anlehnung an (12)

Merkmal	Colitis Ulcerosa	Morbus Crohn
Lokalisation	Kolon	Gesamter GIT
Rektumbeteiligung	Immer	20%
Ileumbeteiligung	Selten („backwash Ileitis“)	Bis 80%
Ausbreitung	Kontinuierlich, von distal (Rektum) nach proximal	Diskontinuierlich, von proximal (terminales Ileum) nach distal
Niveau	Schleimhaut	Transmural
Klinik	Blutig-schleimige Durchfälle	Bauchschmerzen und Durchfälle meist ohne Blut
Extraintestinale Symptome	ca. 35%	35-50%
Typische Komplikationen	Toxisches Megakolon, Blutungen	Fisteln, Abszesse, Stenosen, ausgeprägte perianale Veränderungen
Radiologisch	Pseudopolyposis, Haustrenschwund („Fahrradschlauch“)	Strikturen, Dünndarm deutlich pathologisch, asymmetrische/segmentale Kolitis
Endoskopie	Diffuse Rötung, Kontaktblutung, kontinuierlicher Befall, Pseudopolypen	Aphthoide Läsionen, Landkartenartige tiefe Ulzera mit „snail trail“,

		segmentaler Befall, Pflastersteinrelief
Histologie (nie beweisend)	Mukosa, Submukosa: Kryptenabszesse, Becherzellverlust; im Spätstadium Schleimhautatrophie und Epitheldysplasien	Gesamte Darmwand + mesenteriale Lymphknoten: Epitheloidzellgranulome (40%); im Spätstadium: Fibrose

Tabelle 9: Differentialdiagnose CU und MC, in Anlehnung an (11,12)

1.15 Verlauf von CED

Klassischerweise präsentieren sich CED mit chronisch-rezidivierendem Verlaufsscharakter, hierbei kommt es zum abwechselnden Auftreten von akuten Krankheitsschüben und Phasen der Remission. Die Wahrscheinlichkeit bei MC einen erneuten Schub zu erleiden, liegt bei 30% innerhalb des ersten Jahres und bei 70% innerhalb von 2 Jahren. Dauern die Symptome länger als 6 Monate an, wird bei MC von einem chronisch-aktiven Verlauf gesprochen. Auch bei CU kann es in 10% der Fälle zu einem chronisch-kontinuierlichen Verlauf kommen, in 5% der Fälle kann sich die CU sogar mit einem akuten fulminanten Verlauf präsentieren, gekennzeichnet durch einen abrupt beginnenden Krankheitsbeginn mit starken Bauchschmerzen, Durchfällen und etwaiger Schocksymptomatik, die Letalität kann je nach Auftreten möglicher Komplikation bei bis zu 30% liegen. (11,25)

1.16 Karzinomrisiko und Überwachungsstrategien

PatientInnen mit CU weisen im Vergleich zur Normalbevölkerung ein 2,4-fach erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome (KRK) auf. Dabei hängt das Risiko von der Erkrankungsaktivität, der Ausdehnung der Erkrankung sowie der Krankheitsdauer ab. Die Tumore entstehen dabei nicht klassisch nach der Adenom-Karzinom-Sequenz, sondern auf Boden von Epitheldysplasien, multilokulärer Karzinomvorstufen, die als intraepitheliale Neoplasien (IEN) bezeichnet werden. Dabei können die eben genannten Colitis-assoziierten Dysplasien rasch und bereits innerhalb von 1-3 Jahren zu einem Karzinom voranschreiten. Ein wichtiger Baustein zur Detektion von Tumoren und v.a. zur Senkung der Letalität von Colitis-assoziierten KRK stellt die endoskopische

Überwachungskoloskopie dar. Dabei sollte ab dem 6.-8. Erkrankungsjahr eine erste Kontrollkoloskopie erfolgen und anschließend die weiteren endoskopischen Kontroll-Intervalle an eine Risikostratifizierung angepasst werden (siehe Tabelle 10). Bei PatientInnen mit isoliertem Rektumbefall (und nicht über dieses hinaus) sollte kein regelmäßiges „Überwachungskoloskopie-Programm“ erfolgen, sondern lediglich in 5-jährlichen Abständen das Befallsmuster kontrolliert werden. Medikamentös sollte den CU-PatientInnen Mesalazin als Langzeittherapie angeboten werden, da dadurch das Karzinomrisiko um bis zu 75% gesenkt werden kann. Auch bei MC wurde ein erhöhtes Risiko bezüglich dem Auftreten KRK und Dünndarm-Adenokarzinomen festgestellt. Das Risiko korreliert auch hier mit der Erkrankungsdauer, Ausdehnung und Entzündungsaktivität. Bezüglich der Kontrollkoloskopien soll bei Kolonbefall analog zur CU, nach derselben Risikostratifizierung vorgegangen werden. Überwachungsprogramme zur Detektion von Neoplasien im Bereich des Dünndarms werden angesichts des seltenen Vorkommens nicht empfohlen. (11,24,25)

Untersuchungsintervall ab dem 6.-8. Erkrankungsjahr zur Überwachungskoloskopie nach Risikostratifizierung bei CU (bei Erfüllung eines Kriteriums gilt das jeweilige Risiko)		
Jedes Jahr (hohes Risiko)	Alle 2-3 Jahre (intermediäres Risiko)	Alle 4 Jahre (geringes Risiko)
Ausgedehnte Colitis mit hochgradiger Entzündung	Milder bis mäßiggradiger Colitis	Es trifft kein Kriterium für hohes oder intermediäres Risiko zu
Erstgradiger Verwandter mit KRK < 50 Jahre	Erstgradiger Verwandter mit KRK > 50 Jahre	
IEN in den letzten 5 Jahren	Viele Pseudopolypen	
PSC (jährlich ab Diagnosestellung)		
Stenose		

Tabelle 10: Karzinomprävention, in Anlehnung an (25)

1.16.1 Vorgehen bei IEN/Dysplasien

Prinzipiell sollten die Kontrollendoskopien, insbesondere die Entnahme von Biopsien in Remission durchgeführt werden, da entzündliche Areale histologisch nur schwer von neoplastischen Abschnitten zu unterscheiden sind. Bei histologischer Sicherung einer IEN (durch 2. PathologInnen), richtet sich das weitere Vorgehen nach dem Grad der Dysplasie. Bei Vorliegen einer hochgradigen IEN soll bei CU eine Kolektomie angestrebt werden, bei MC eine Kolektomie oder ggf. eine segmentale Kolonresektion. Bei niedriggradigen IEN besteht keine einheitliche Empfehlung, es sollte entweder eine endoskopische Kontrolle (inkl. Biopsien) in 3-6 Monaten oder alternativ eine Proktokolektomie angeboten werden. (12,25)

1.16.2 Exkurs zu intestinalen und extraintestinalen Neoplasien

Bezüglich des Auftretens von intestinalen und extraintestinalen Neoplasien bei PatientInnen mit CED wurde 2021 eine retrospektive Single-Center-Studie veröffentlicht. In der Studie wurden 51 TeilnehmerInnen eingeschlossen, welche an einer CED erkrankt waren und im weiteren Verlauf eine Neoplasie entwickelten. In der Analyse konnte gezeigt werden, dass eine maligne Erkrankung bei CED besonders häufig zwischen dem 50. und 59. Lebensjahr auftrat, bei MC häufiger extraintestinale (64%), als intestinale Neoplasien (36%) in Erscheinung traten, konträr dazu das Bild bei CU (67% intestinale Tumore). Insgesamt war das Risiko eine extraintestinale maligne Erkrankung zu entwickeln jedoch bei MC höher als bei CU. Nikotinkonsum, Azathioprin (AZA)-Einnahme sowie das männliche Geschlecht führen, neben einer CED, zu einer weiteren Risikosteigerung neoplastischer Ereignisse. Daher sollten PatientInnen bereits bei Diagnosestellung zu einer Lebensstilmodifikation (z.B.: Bewegung, Ernährung und Nikotinkarenz) motiviert werden. (41)

1.17 Prognose bei Colitis Ulcerosa

CU verläuft meist mit chronisch-rezidivierendem Charakter, dabei erleiden bis zu 67% der CU-PatientInnen ein Rezidiv innerhalb von 10 Jahren nach Erstdiagnose. Wichtige Faktoren für Prognose, Entwicklung und Schweregrad einer CU sind das Erkrankungsalter bzw. die -dauer, ein aktiver Nikotinkonsum bzw. ein ehemaliger Nikotinkonsum, eine stattgefundene Appendektomie in der Kindheit, das

Manifestationsausmaß, das bisherige therapeutische Ansprechen sowie die Entzündungsaktivität. Da sich auch bei CU häufig im Verlauf Komplikationen entwickeln können, wird zudem ein chirurgisches Einschreiten oftmals erforderlich. Rund 50% der PatientInnen mit einer Pankolitis müssen innerhalb der ersten 10 Jahre operiert werden, bei 25% (bei Pankolitis) wird im Verlauf der Erkrankung eine Proktokolektomie durchgeführt. Zudem kann sich die Erkrankung über die Jahre weiter ausbreiten (50% Risiko bei PatientInnen mit Proktitis) oder sogar zu einem Diagnosewechsel führen. Aufgrund des erhöhten Risikos, v.a. für KRK werden Observationskoloskopien nach Risikostratifizierung empfohlen, ebenso eine Langzeittherapie mit 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) zur Senkung des KRK-Risikos (um ca. 75%). Die Lebenserwartung hängt von verschiedenen Einflussgrößen ab, dennoch haben PatientInnen mit bestehender Proktosigmoiditis eine recht gute Prognose und unter optimaler Therapie eine normale Lebenserwartung. Bei PatientInnen mit Pankolitis scheint sich die Lebenserwartung zu reduzieren, hierbei liegt die 20-Jahres-Überlebensrate bei > 80%. Im Gegensatz zu MC kann die CU operativ (Proktokolektomie) geheilt werden. (11,12,25,42)

1.18 Prognose bei Morbus Crohn

MC präsentiert sich meist als chronisch-rezidivierende Erkrankung, die nicht durch ein operatives Vorgehen geheilt werden kann. Zudem korreliert die Rezidivrate mit Faktoren, wie Rauchen, hoher Entzündungsaktivität oder einer etwaigen Dünndarmbeteiligung. Häufig treten im Verlauf der Erkrankung Komplikationen auf, weswegen die meisten PatientInnen mindestens einmal in ihrem Leben operiert werden müssen (70% innerhalb von 15 Jahren). Besonders hoch scheint das Operationsrisiko bei Dünndarmmanifestation zu sein (80%), etwas geringer bei Crohn-Kolitis (50%). Aufgrund des erhöhten KRK-Risikos, werden je nach Risikostratifizierung Überwachungskoloskopien empfohlen. Insgesamt unterscheidet sich die Lebenserwartung, bei suffizienter Behandlung, jedoch nicht von jener der Normalbevölkerung. (11,12,43)

2 Material und Methoden

Die Absicht dieser Diplomarbeit besteht darin, anhand einer ausgiebigen Literaturrecherche, den aktuellen Wissensstand rund um die pharmakologische Therapie von CED darzustellen. Das Material für diese Arbeit wurde aus Fachbüchern, Leitlinien, Datenbanken und Journals entnommen. Besonders hervorzuheben sind die Leitlinien der „Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V.“ (DGVS) zur Diagnostik und Therapie von Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn aus dem Jahr 2021, da ein Großteil der vorliegenden Arbeit auf diesen Leitlinien beruht. Des Weiteren wurde auch die Leitlinien der „European Crohn´s and Colitis Organisation“ (ECCO) verwendet. Bezüglich der Recherche von Studien und Fachartikel, wurde auf die Datenbank „PubMed“ und auf das Fachjournal „Zeitschrift für Gastroenterologie“ der DGVS und der „Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie“ (ÖGGH) zurückgegriffen. Die systematische Literaturrecherche wurde Anfang des Jahres 2022 beendet.

3 Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt werden die recherchierten Ergebnisse hinsichtlich medikamentöser Therapieoptionen dargestellt und ausführlich erklärt.

3.1 5-Aminosalicylsäure

3.1.1 Wirkmechanismus

5-Aminosalicylsäure (5-ASA) bzw. Mesalazin gehört zur Gruppe der Antiphlogistika, deren Wirkmechanismus noch weitgehend unbekannt ist. Die inaktive Vorstufe Sulfasalazin (SSZ) wird im Dickdarm durch bakterielle Enzyme in Sulfapyridin und 5-ASA gespalten. Während Sulfapyridin im Darmlumen gut resorbiert wird und dadurch eine systemische entzündungshemmende und immunsupprimierende Wirkung hervorruft, wird 5-ASA kaum im Darm resorbiert. Dadurch gelangt der Wirkstoff in hoher Konzentration durch die entzündeten Darmpassagen und kann ohne relevante systemische Wirkung eine lokale Entzündungshemmung erzielen. (44,45) Es wird vermutet, dass der entzündungshemmende Effekt, ähnlich wie bei NSAR in der Hemmung der Cyclooxygenase (COX) liegt und somit zu einer verringerten Prostaglandinausschüttung führt. Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass 5-ASA durch Blockierung des Transkriptionsfaktors „Nuclear Factor-kappa B“ (NF- κ B) die Zytokinsynthese drosselt und freie Radikale einfängt. (44,46)

3.1.2 Nebenwirkungen

Generell treten selten Nebenwirkungen auf, wobei die Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen einerseits dosisabhängig ist und andererseits bei SSZ häufiger als bei 5-ASA auftreten. Grund dafür dürfte das bei SSZ entstehende, gut resorbierbare und somit systemisch wirkende Sulfapyridin sein. Gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Diarrhö, Übelkeit und Bauchschmerzen treten insgesamt am häufigsten auf. Ebenfalls können während einer 5-ASA Therapie Kopfschmerzen, allergische Überempfindlichkeitsreaktionen, Veränderungen des Blutbildes und entzündliche Erkrankungen innerer Organe, unter anderem eine interstitielle Nephritis oder eine Hepatitis, auftreten. Der Effekt der Nephrotoxizität kann durch Einnahme anderer nierenschädigender Medikamente, wie zum Beispiel durch NSAR verstärkt werden. Ebenso ist zu beachten, dass 5-ASA die Toxizität einiger in der Behandlung von CED

verwendeten Pharmaka steigern kann, darunter fallen etwa Ciclosporin (CSP), Methotrexat (MTX) und Azathioprin (AZA)/6-Mercaptopurin (6-MCP).

Kontraindiziert ist der Wirkstoff bei schweren Leber- und Nierenschäden, während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei bekannter Salicylatallergie. (11,45,47)

3.1.3 Pharmakokinetik

Prinzipiell stehen viele verschiedene 5-ASA-Präparate zur Verfügung, je nach Befallsmuster können unterschiedliche Präparate und Galeniken angewendet werden. Eine Kombinationstherapie aus oralen und topischen 5-ASA gilt als effektivstes Behandlungsregime und ist einer Monotherapie überlegen.

A) Orale Applikationsformen

Welches orales 5-ASA-Präparat zur Therapie gewählt wird, hängt grundsätzlich von der Lokalisation der betroffenen GIT-Abschnitte ab. Dabei stehen Medikamente zur Verfügung, welche 5-ASA verzögert oder kontinuierlich freisetzen können.

Verzögerte (pH-abhängige) Freisetzung

Claversal®/Salofalk® beinhaltet 5-ASA, durch Koppelung an Zellulose und Acrylpolymer kommt es zu einer pH-abhängigen (> 7) Freisetzung des Wirkstoffes im Bereich des distalen Ileums, bis hin zu den distalen Kolonabschnitten. Das Pharmakon ist ebenso als Granulat erhältlich.

Tagesdosis: Akutphase: 3-4,8g; Remissionserhaltung: 1,5g

Mezavant® besteht aus 5-ASA, gebunden an ein Multimatrix (MMX)-System. Hierbei ist der Wirkstoff in einer lipophilen Matrix eingebettet, umgeben von einer hydrophilen Matrix und einer Polymerkapsel. Dadurch kommt es erst bei einem pH-Wert < 7, sprich im Kolon, zur Entfaltung der Wirkung.

Tagesdosis: Akutphase: 2,4-4,8g; Remissionserhaltung: 1,2-2,4g

Kontinuierliche (pH-unabhängige) Freisetzung

Pentasa® ist ein aus Ethylzellulose-Mikrogranula bestehendes 5-ASA-Präparat, es beginnt bereits im Magen sich aufzulösen, durch Wassereinwirkung wird 5-ASA aus den Mikrokapeln herausgelöst und fängt somit kontinuierlich und

zeitabhängig im gesamten GIT an zu wirken. Das Medikament steht auch als Granulatform zur Verfügung.

Tagesdosis: Akutphase: 3-4,5g; Remissionserhaltung: 1,5g (a)

(a) Niedrigste Dosis, für die eine Wirkung nachgewiesen werden konnte

B) Rektale Applikationsformen:

Topische Behandlungen mit 5-ASA-Klyisma, -Schaumpräparaten oder -Zäpfchen können effektiv bei distaler Kolonbeteiligung eingesetzt werden. Suppositorien werden v.a. als Lokalthherapie bei Proktitis eingesetzt, Klyisma oder Schaumpräparate hingegen können weiter nach proximal vordringen und werden daher bei Linksseitenkolitis eingesetzt. (12,24,25)

Lokalthherapie bei Proctitis Ulcerosa:

Akutphase: 3 x 500mg 5-ASA-Suppositorien/d

Remissionserhalt: 2 x 500mg 5-ASA-Suppositorien/d oder 1g/d dreimal pro Woche

Lokalthherapie bei Linksseitenkolitis:

Akutphase: 2g/d 5-ASA als Schaum oder Klyisma evtl. zusätzlich topische GKK

Remissionserhalt: 5-ASA-Klysmen: 2g/d oder 4g jeden 3. Tag oder 4g/d an den ersten 7 Tagen des Monats

Tabelle 11: Lokalthherapie bei Proctitis Ulcerosa, aus (12)

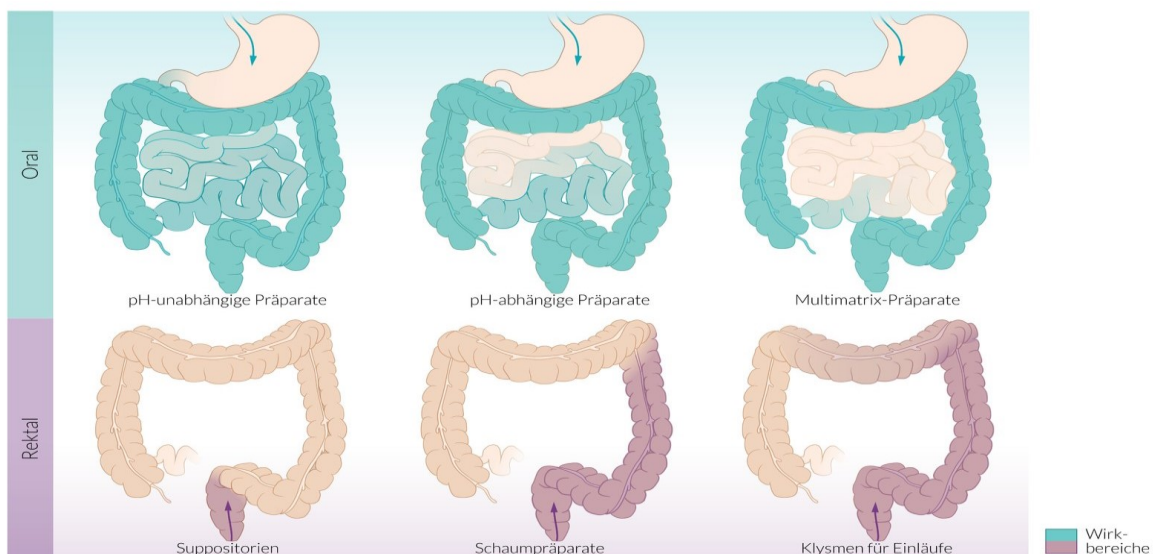


Abbildung 12: Wirkungsbereich von 5-ASA-Präparaten; aus (56)

3.1.4 Indikation

5-ASA wird bei milder bis mäßiggradiger CU als remissionsinduzierende und -erhaltende Therapie eingesetzt. Dabei sollte bei Ansprechen, eine remissionserhaltende Behandlung mit 5-ASA für mindestens 2 Jahre fortgeführt werden, ebenso sollte eine 5-ASA-Therapie als Prävention für KRK angeboten werden. Aufgrund der besseren Verträglichkeit von 5-ASA gegenüber SSZ, bei vergleichbarer Effektivität, sollte 5-ASA bei der Therapieplanung bevorzugt werden. Zwar wird 5-ASA aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofil auch häufig als Therapieoption bei milder MC Schubsymptomatik eingesetzt, dennoch besteht derzeit keine ausreichende Evidenz für die Effektivität einer Behandlung mit 5-ASA bei MC, weswegen derzeit keine generelle Therapieempfehlung ausgesprochen werden kann. Einzig allein SSZ kann als effektives Medikament zur Behandlung von peripheren Arthritiden bei CED eingesetzt werden. (12,24,25)

3.2 Azathioprin und 6-Mercaptopurin

3.2.1 Wirkmechanismus

Azathioprin (AZA) und 6-Mercaptopurin (6-MCP) fungieren als Purinanaloga. AZA wird als Prodrug nach Resorption in der Leber zu 6-MCP metabolisiert und anschließend in den aktiven Metaboliten Thioinosinsäure transformiert. (12,48) Die immunsuppressive Wirkung beruht einerseits, auf einer Hemmung der Purinnucleotidsynthese und andererseits werden Purinanaloga als falsche Bausteine in die DNA und RNA integriert. (13) Dadurch kommt es zur Störung der Zellproliferation und zur anschließenden Apoptose der betroffenen Zellen. AZA und 6-MCP wirken vor allem auf Lymphozyten, wobei der Effekt auf T-Zellen potenter ist als auf B-Zellen. Dies erklärt, warum diese Medikamentengruppe vor allem die zelluläre Immunreaktion einschränkt und die Antikörperproduktion kaum beeinflusst. (49) Die Wirkung tritt meist verzögert nach 3-4 Wochen, u.U. aber auch erst nach einigen Monaten ein. (12)

3.2.2 Nebenwirkungen

AZA und 6-MCP werden meist gut vertragen, trotzdem können Knochenmarksdepressionen, GI-Störungen, eine Pankreatitis sowie eine cholestatische Hepatopathie auftreten. (12,13) Das Hauptproblem stellt jedoch die Einschränkung des blutbildenden Systems dar, insbesondere die drohende

Leukopenie. Diese ernstzunehmende Nebenwirkung kann verzögert auftreten und ist abhängig von der zu verabreichenden Dosierung des Medikamentes. In jedem Fall sollten regelmäßig die Laborparameter kontrolliert werden. Außerdem kann zu Therapiebeginn eine Pankreatitis auftreten, dies wird bei 3-4% der PatientInnen unter einer Thiopurin-Therapie beobachtet. Zwar bildet sich diese Erkrankung nach Absetzen der Therapie vollständig zurück, dennoch sollte nach aufgetretener Pankreatitis, kein weiterer Therapieversuch mit Thiopurinen unternommen werden. (12) AZA und 6-MCP weisen eine Assoziation mit einem erhöhtem Lymphomrisiko auf (um etwa 5-fache Risikoerhöhung), wobei jedoch das Alter der PatientInnen, die Krankheitsdauer und die Dauer der Therapie zu berücksichtigen sind. (50) Kontraindiziert ist eine Therapie mit AZA bzw. 6-MCP bei ausgeprägter Knochenmarksdepression, schwerer Leber- und Niereninsuffizienz und während der Schwangerschaft und Stillzeit. (13)

3.2.3 Pharmakokinetik

Sowohl AZA als auch 6-MCP stehen in der Therapie bei CED zur Verfügung, wobei meist AZA aufgrund der höheren Bioverfügbarkeit gegenüber 6-MCP vorgezogen wird (60% vs 21%). (45) Die Halbwertszeit (HWZ) von AZA beträgt ungefähr 5 Stunden, die Plasmaproteinbindung liegt bei 30%. Bei der Metabolisierung von AZA entsteht 6-Thioguanin und 6-Methyl-Mercaptopurin. Diese Stoffwechselprodukte können zur Beurteilung der Compliance der PatientInnen gemessen werden. (12,51) Eine wichtige Rolle in der Inaktivierung von AZA bzw. 6-MCP spielen zwei Schlüsselenzyme: die Xanthinoxidase und die Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT). Besondere Vorsicht ist daher bei gleichzeitiger Therapie mit Allopurinol geboten. Allopurinol hemmt die Xanthinoxidase, wodurch der Abbau von 6-MCP gestört wird und es zu einer erhöhten Toxizität und u.U. zu einer massiven Myelosuppression kommen kann. Bei gleichzeitiger Anwendung sollte daher die AZA-Dosis um 75% reduziert werden. (45,52) Des Weiteren ist zu beachten, dass bei etwa 10% der europäischen Bevölkerung eine deutlich reduzierte Aktivität der TPMT vorliegt und bei 0,2% die Aktivität des Enzyms kaum noch nachweisbar ist. Dies kann ebenso zu einer massiven Toxizität beitragen, mitunter eine schwere Panzytopenie auslösen. Die routinemäßige Bestimmung der TPMT ist aber aufgrund der Rarität

des Enzymdefektes nicht indiziert. Ebenso können auch 5-ASA und SSZ den Abbau von 6-MCP einschränken. (12,45)

3.2.4 Indikation

AZA steht neben Anti-Tumornekrosefaktor α -Antikörpern (Anti-TNF α -AK), Vedolizumab (VED) und Tofacitinib (TOF) als Therapieoption bei steroidabhängiger CU zur Verfügung. Aufgrund fehlender Vergleichsstudien sollten bei der Entscheidungsfindung der Therapiewahl einige Parameter wie PatientInnenalter, Nebenwirkungsprofil, PatientInnenwunsch, Erkrankungsaktivität und die eigene Erfahrung mit dem jeweiligen Medikament berücksichtigt werden. (16) Zur klinischen und endoskopischen Remissionsinduktion bei steroidabhängiger CU hat sich AZA signifikant wirksamer als 5-ASA erwiesen. (53) Ebenso konnte in der UC-SUCCESS-Studie festgestellt werden, dass eine Kombinationstherapie mit Azathioprin und Infliximab (IFX) wirksamer als eine Monotherapie AZA bzw. IFX ist. So konnten 39,7% der StudienteilnehmerInnen, welche eine Kombinationstherapie erhielten, eine steroidfreie Remission in Woche 16 erreichen. Unter IFX Monotherapie waren es lediglich 22,1% und unter AZA Monotherapie 23,7%. (16,54) Diese Kombinationstherapie kann auch bei steroidrefraktärer, mittelschwerer bis schwerer CU eingesetzt werden. Wenn eine Remissionsinduktion erfolgt ist, sollten Thiopurine bei milder bis modeater CU als remissionserhaltende Therapie eingesetzt werden, sofern eine Unverträglichkeit bzw. ein unzureichendes Ansprechen einer 5-ASA-Therapie vorliegt oder eine Steroidabhängigkeit weiter fortbesteht. Bei erfolgreichem Einsatz von Calcineurininhibitoren zur Remissionsinduktion bei steroidrefraktärer CU, sollten Thiopurine, aufgrund des verzögerten Wirkungseintritts, überlappend begonnen werden. Calcineurininhibitoren wirken aufgrund ihrer limitierenden Anwendungsdauer von 6 Monaten als „Bridging“-Medikament. (16)

Derzeit werden Thiopurine als Monotherapie zur Remissionsinduktion bei moderatem bis schwerem luminalen MC nicht empfohlen. Grund dafür ist die Heterogenität und mangelnde Qualität der Studien. (55) Zu Beginn einer IFX-Therapie zur Remissionsinduktion bei moderaten bis schweren MC-Verläufen, welche unzureichend auf konventionelle Therapie ansprechen, wird eine Kombinationstherapie mit Thiopurinen empfohlen. Die Kombinationstherapie scheint einer IFX Monotherapie überlegen zu sein. Dies konnte in der SONIC

Studie gezeigt werden. Die Kombinationstherapie führte zu höheren Raten klinischer Remission in Woche 26 im Vergleich zur IFX-Monotherapie. Zu beachten ist, dass die Studie an AZA-, 6-MCP-, und Anti-TNF α -AK-naiven PatientInnen durchgeführt wurde. Nicht geklärt ist weiterhin, ob PatientInnen mit unzureichender Wirkung einer Thiopurin-Therapie trotzdem von einer Kombinationstherapie profitieren könnten. (54,55) Eine wichtige Rolle spielen Thiopurine in der remissionserhaltenden Therapie bei steroidabhängigen MC. Die Überlegenheit von AZA gegenüber einem Placebo konnte in einer Metaanalyse anschaulich dargestellt werden. (55,56)

Bei CU und MC werden für AZA tägliche Dosierungen von 1,5-2,5mg/kg Körpergewicht (KG) angestrebt, bei 6-MCP wird die Hälfte der Dosierung verabreicht. Leider sind keine ausreichenden Daten vorhanden, um über die AZA-Therapiedauer entscheiden zu können, die Dauer bzw. Beendigung der Therapie soll daher individuell betrachtet werden, jedenfalls sollte aber, die mit der Dauer der AZA-Therapie verbundene, ansteigende Lymphomwahrscheinlichkeit bedacht werden. (16)

3.3 Methotrexat

3.3.1 Wirkmechanismus

Methotrexat (MTX) hat eine antiproliferative Wirkung und findet als Immunsuppressivum und Zytostatikum Einsatz bei zahlreichen Erkrankungen. Es fungiert dabei als Folsäure-Antagonist. Gelangt es erstmal in die Zelle, wird MTX durch Anhang eines Glutamatrestes zu MTX-Polyglutamat umgewandelt und kann somit die Zelle nicht mehr verlassen. Hier kann es nun seine Wirkung entfalten und das Enzym Dihydrofolat-Reduktase hemmen, wodurch wiederum die Dihydrofolsäure (FH₂) nicht zur Tetrahydrofolsäure (FH₄) katalysiert werden kann, somit ein FH₄-Mangel entsteht und die De-novo-Synthese von Purinen entscheidend einschränkt. Zusätzlich fungiert MTX noch als Hemmstoff der Thymidylat-Synthase. Die eben beschriebenen Effekte führen zu einer massiven Störung der DNA-Synthese und hemmen folglich die Proliferation der B- und T-Zellen. Außerdem weist MTX durch Senkung der IL-1-Produktion eine additive antiphlogistische Eigenschaft auf. (12,45,57)

3.3.2 Nebenwirkungen

MTX kann zu Blutbildveränderungen sowie zu Leber- und Nierenfunktionsstörungen führen. Deshalb sollten in regelmäßigen Abständen die Blutwerte, Leberenzyme und Nierenparameter kontrolliert werden. (12,58) Als frühe Nebenwirkungen treten vor allem GI-Symptome, wie Übelkeit, Durchfall und Erbrechen auf. Diese unerwünschten Nebenwirkungen können durch die Gabe von 5mg Folsäure reduziert werden. Dabei sollte ein Mindestabstand von zwei bis drei Tagen zur MTX-Gabe eingehalten werden. Übelkeit tritt als häufigste Nebenwirkung auf (bei bis zu 25% der behandelten PatientInnen). Durch die Gabe von Ondansetron kann diese Nebenwirkung jedoch weitgehend kontrolliert werden. Es wird empfohlen Ondansetron 1-2h vor und 12-24h nach MTX-Gabe zu verwenden. 10-18% der PatientInnen brechen eine Therapie mit MTX aufgrund nicht tolerabler Nebenwirkungen ab. Eine vorliegende Schwangerschaft gilt als Kontraindikation für die Verabreichung von MTX, weshalb eine Konzeption erst nach einer 6-monatigen Beendigung der MTX-Therapie zu empfehlen ist. In sehr seltenen Fällen kann unter MTX eine lebensgefährliche Pneumonitis auftreten. (19,59)

3.3.3 Pharmakokinetik

MTX besitzt eine kurze Halbwertszeit von 6-8h und wird zu 80% unverändert durch glomeruläre und tubuläre Sekretion ausgeschieden. Zahlreiche Medikamente, die ebenfalls mit der tubulären Sekretion interferieren, wie zum Beispiel Penicillin und Probenecid, wie auch eine eingeschränkte Nierenfunktion können zu einem erhöhtem MTX-Plasmaspiegel führen und unter Umständen toxisch wirken. Die Plasmaproteinbindung beträgt 46,5%-54%. Eine Toxizität von MTX konnte außerdem bei Albuminmangel und bei gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten, welche MTX aus der Albuminbindung verdrängen können beobachtet werden, darunter fallen Sulfonamide und Tetrazykline. (59,60) Die subcutane (s.c.) und intramuskuläre (i.m.) Injektion von MTX haben sich bei MC als effektiv erwiesen. (19) Die orale Gabe von Methotrexat weist im Vergleich mit der s.c. Anwendung eine schlechtere Bioverfügbarkeit sowie eine größere Variabilität der Bioverfügbarkeit auf. Die zusätzliche Gabe von Folsäure hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit. (61) Allerdings wird aus praktischen Gründen die orale Applikation von vielen PatientInnen bevorzugt. Hierbei wird empfohlen, die

Therapie als i.m. oder s.c. Therapie zu beginnen und unter genauer Überwachung des klinischen Ansprechens auf eine orale Therapie zu wechseln. Derzeit fehlt es jedoch an Studien, welche dieses Vorgehen bekräftigen. (19) Bei der Umstellung von einer parenteralen auf eine enterale Therapie sollte jedoch eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden. (61)

3.3.4 Indikation

MTX kann bei nicht Ansprechen von Thiopurinen oder Anti-TNF α -AK als eine pharmakologische Option zur Remissionsinduktion- und zum Remissionserhalt bei MC eingesetzt werden. (19) Dabei sollte zu Beginn mit einer Dosierung von 20-25mg pro Woche begonnen werden und nach Einsetzen eines Therapieerfolges die Dosierung auf 10-15mg pro Woche reduziert werden. (12) Bei CU konnte eine RCT mit 111 kortikosteroidabhängigen CU-PatientInnen keine Überlegenheit von MTX gegenüber einem Placebo zur kortikosteroidfreien Remissionsinduktion in Woche 16 Wochen zeigen (31,7% vs 19,6%). Jedoch konnte unter MTX bei einem signifikanten, höheren prozentualen Anteil eine klinische Remission erzielt werden (41,7% vs 23,5%). (62) Zurzeit liegen, auch aufgrund einer heterogenen Datenlage, keine Empfehlungen vor MTX zum Remissionserhalt bei CU zu verwenden. (16) Ebenfalls sprach sich eine systemische Cochrane-Metaanalyse gegen den Einsatz von MTX zur Remissionserhaltung bei CU aus. (63)

3.4 Glucocorticoide

3.4.1 Wirkmechanismus

Glucocorticoide (GCC) sind an zahlreichen Vorgängen unseres Körpers beteiligt. Das physiologisch, in den Nebennierenrinden (NNR) entstehende und wohl bedeutendste GCC ist Cortisol. Es führt, abhängig von Konzentrations- und Dosisschwankungen, zu verschiedensten Effekten im menschlichen Organismus, so werden z.B.: durch den Einfluss von Cortisol, die Stoffwechsellage katabol verändert, vermehrt Natrium resorbiert und Kalium ausgeschieden, der Blutzuckerspiegel gesteigert, Entzündungsmediatoren gehemmt, die Fibroblastenproliferation gedrosselt oder die Wirkung der Katecholamine verstärkt. Dies stellt nur einen kleinen Auszug aus dem enorm breiten Wirkungsspektrums der GCC dar. (64) Therapeutisch werden GCC vor allem wegen ihrer antiinflammatorischen, antiallergischen sowie immunsuppressiven Wirkung

eingesetzt. Wenngleich sie eine rein symptomatische Therapieoption darstellen, werden sie bei unzähligen Krankheitsbildern erfolgreich eingesetzt, wie bei rheumatischen Erkrankungen, dermatologischen Erkrankungen, malignen Erkrankungen, allergischen Erkrankungen und auch bei CED. Bei CU und MC werden überwiegend synthetisch abgewandelte GCC verwendet. Die systemisch wirksamen Abkömmlinge sind Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon und die lokal wirksamen GCC Budesonid und Hydrocortisonacetat. (13,64) Bei der Behandlung von CED stehen die antiinflammatorische und immunsuppressive Wirkung im Vordergrund. GCC binden sich an den, im Zytosol gelegenen GCC-Rezeptor, wodurch der dabei entstehende Komplex in den Zellkern wandert und dabei den Transkriptionsfaktor NF- κ B ausschaltet. Die Transkription proinflammatorischer und immunregulierender Gene wird somit blockiert. Des Weiteren wird angenommen, dass GCC im Zusammenspiel mit GCC-Responsiven-Elementen bzw. negativen-GCC-Responsiven-Elementen, einerseits zu einer Induktion von I κ B- α führen und somit durch Bindung, den Transkriptionsfaktor NF- κ B inaktivieren und andererseits andere immunregulierende und entzündungsfördernde Proteine hemmen, darunter Interleukine und COX-2. Ebenso hemmen GCC das activator-protein-1, einen Transkriptionsfaktor, welcher ebenso wichtige proinflammatorische und immunmodulierende Prozesse steuert. (65) Generell tritt die GCC-Rezeptor vermittelnde, immunsuppressive und entzündungshemmende Wirkung erst verzögert auf, meist im Laufe von Stunden oder einigen Tagen. Jedoch können bei GCC auch raschere Wirkungseintritte, schon nach einigen Minuten beobachtet werden. Dieses Phänomen dürfte aufgrund des zügig eintretenden Effektes nicht auf einer Hemmung der Transkription bzw. Translation liegen. Der genaue Mechanismus dahinter ist jedoch weitgehend unklar. (66)

3.4.2 Nebenwirkungen

GCC verfügen über ein hohes Nebenwirkungspotenzial. Wobei das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen mit zunehmender Dauer und erhöhter Dosis ansteigt. So kann es nach längerer Gabe von GCC zu einer vermehrten Infektanfälligkeit, einer Wundheilungsstörung, einem erhöhtem Katarakt-, Glaukom-, Osteoporoserisiko und zu Wachstumsstörungen bei Kindern kommen. (67-69). Um die Entwicklung eines Glaukoms frühzeitig erkennen zu können, sollte

regelmäßig der Augeninnendruck überprüft werden. Bei Überschreiten der Cushing-Schwellen-Dosis, kann es zu ausgeprägter Manifestation eines Cushing-Syndroms kommen. Unter der Cushing-Schwellen-Dosis versteht man jene Dosierung eines GCC, welche nach längerer Gabe zur Symptomentwicklung eines Cushing-Syndroms führen. Bei Prednison und Prednisolon beträgt dieser Schwellenwert 7,5mg, bei Hydrocortison 30mg und bei Methylprednisolon 6mg. Ein klassisches Cushing-Syndrom präsentiert sich eindrucksvoll, durch Umverteilung des Fettgewebes, als Stammfettsucht mit Vollmondgesicht. Jedoch kann es auch zu Störungen in anderen Organsystemen kommen. So kann es zu Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel kommen, im schwersten Falle zur Entwicklung eines Diabetes mellitus, zu Störungen im Mineralstoffwechsel mit verbundener Hypertonie, Hybernatriämie und Ödemen, zu Beeinflussung des Proteinstoffwechsels mit gesteigertem Muskelabbau, zu dermatologischen Veränderungen, wie Akne oder Striae distensae oder auch zu psychischen Problemen, wie einer Depression führen. Da bei einer längeren GCC-Therapie mit einer Dosierung von 2,5mg/Tag (d) das Frakturrisiko ansteigt, sollte eine präventive Behandlung mit Vitamin D und Kalzium, ab einer GCC-Therapiedauer von über 3 Monaten, zusätzlich in jedem Fall erfolgen. Ebenso kann eine andauernde GCC-Therapie zu einer NNR-Insuffizienz führen. Um dieses Komplikationsrisiko zu mindern, sollten bei einer Behandlungsdauer von über 2 Wochen folgende Kriterien berücksichtigt werden. Es sollten erstens GCC gewählt werden, welche eine schwach ausgeprägte Beeinflussung des adrenalen Regelkreises aufweisen (z.B.: Prednison, Prednisolon), zweitens sollte das Pharmakon morgens (wenn möglich vor 8 Uhr) genommen werden, da hier die physiologische Cortisolkonzentration im Blut am höchsten ist und somit die NNR am wenigsten gestört wird. Ebenso soll auf i.m. Verabreichungen verzichtet werden. Großes Augenmerk ist auf die Beendigung der Therapie zu legen, eine GCC-Therapie soll nicht abrupt beendet werden, sondern muss kontinuierlich ausgeschlichen werden. So kann nach einer über 2-wöchigen GCC-Therapie eine akute NNR-Insuffizienz als Komplikation drohen, sofern das Pharmakon nicht kontinuierlich ausgeschlichen wird. Besondere Vorsicht ist bei Beendigung einer hochdosierten Langzeittherapie geboten, hierbei kann es neben der schon erwähnten akuten NNR-Insuffizienz, zu einer latenten NNR-Insuffizienz kommen, welche erst bei größeren Stresssituationen, wie bei Infektionen, manifest wird. Des

Weiteren kann es nach Behandlungsende zu einem erneuten Aufflammen der Grunderkrankung kommen. (64,70)

Eine Ausnahme unter den GCC stellt Budesonid (BUD) dar. Der im Kolon freigesetzte Wirkstoff hat ein wesentlich ärmeres Nebenwirkungsprofil als konventionelle GCC, ebenso ist die Wahrscheinlichkeit einer NNR-Suppression geringer. (71,72)

Wie oben schon erwähnt, können GCC aufgrund ihres Cytochrom P (CYP)-3A4-Metabolismus mit vielen Medikamenten interagieren. Hervorzuheben ist, die bei gleichzeitiger Verwendung, verminderte Wirkung von Antikoagulantien und oralen Antidiabetika. Das Risiko für gastrointestinales Ulzera ist bei einer GCC-Monotherapie kaum erhöht, bei einer Kombinationstherapie mit NSAR steigt das Risiko jedoch auf das 15-fache an. Absolute Kontraindikationen liegen nicht vor. Vielmehr bedarf es einer klaren Indikationsstellung und es muss stets das Kosten-Nutzen-Risiko abgewogen werden. Zu den relativen Kontraindikationen zählen schwere Infektionskrankheiten, gastrointestinale Ulzera, eine manifeste Osteoporose und aktive Immunisierungen (8 Wochen vor und 2 Wochen nach einer aktiven Immunisierung) (64,70)

3.4.3 Pharmakokinetik

Die synthetischen GCC wurden entwickelt, um die Affinität des natürlich vorkommenden Cortisols auf Mineralocorticoidrezeptoren zu senken und somit neben stärkerer immun- und entzündungsmodulierender Potenz, das Nebenwirkungsprofil zu reduzieren. Prednison und Prednisolon wirken 4- bis 5-mal stärker antiinflammatorisch als Cortisol und schwächer mineralocorticoid als das natürlich vorkommende NNR-Hormon. Bei Methylprednisolon konnte durch das Einfügen einer Methyl-Gruppe an C-6 eine weitere Verstärkung der Wirkung erzielt werden. Die relative GCC-Potenz liegt bei 5.

Die Halbwertszeit der oben genannten GCC-Derivate liegt bei ungefähr 12-36h. (64,66)

GCC weisen nach rascher enteraler Resorption eine hohe Bioverfügbarkeit auf. Eine Ausnahme stellt hierbei BUD dar, welches aufgrund des hohen First-Pass-Effekts nur eine geringe orale Bioverfügbarkeit erreicht. Dadurch kommt es trotz lokaler Wirkung zu einer deutlichen Reduktion systemischer Nebenwirkungen. Die

Metabolisierung der GCC erfolgt maßgeblich in der Leber über CYP3A4-Enzyme, wodurch es durch CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren zu Wechselwirkungen kommen kann. Cortisol wird bis zu 75% an das Corticoid-bindende Globulin (CBG) gebunden. Prednisolon wird ebenfalls zu einem großen Anteil an CBG gebunden, die übrigen synthetischen GCC jedoch kaum, sie binden sich meist unspezifisch an Albumin. Die Plasmaproteinbindung von Prednisolon liegt bei 95%, die von Methylprednisolon bei 77% und jene von BUD, bei 88%. Die inaktiven Metaboliten von Prednisolon und Methylprednisolon werden nach Konjugation mit Glucuron- (70%) und Schwefelsäure (30%) renal ausgeschieden. (45,64,66)

3.4.4 Indikation

GCC werden bei CU zur Remissionsinduktion erfolgreich eingesetzt. Bei leicht- bis mäßiggradiger, distal lokalisierter CU und bei gleichzeitig unzureichendem Ansprechen einer topischen 5-ASA-Therapie, wird eine Kombinationstherapie mit topisch wirksamen GCC empfohlen. (11,16) Obwohl topisch wirksame GCC in dieser Indikationsstellung eine klare Wirksamkeit aufweisen, scheinen rektal applizierte 5-ASA-Präparate signifikant besser zu wirken. Rektal appliziertes BUD hat eine ähnliche Effektivität wie konventionelle GCC, jedoch mit geringerer NNR-Suppression. (73) Bei einer leicht- bis mäßiggradigen Linksseitenkolitis zeigt die rektale Gabe von Beclometasondipropionat sogar die gleiche Wirksamkeit wie topisch verabreichte 5-ASA-Pharmaka. (16) Lokal wirkende GCC können als Klysma oder Schäume in einer Dosierung von 2mg/d verwendet werden. (12) Bei ausgedehnter, leichter- mäßiggradiger CU und unzureichender Wirksamkeit einer 5-ASA-Therapie hat sich orales BUD MMX, mit einem guten Sicherheitsprofil, in der Dosierung von 9mg/d als wirksam erwiesen. Wobei das Standard-BUD bei CU nicht wirksam ist, da hier der Wirkstoff bereits im distalen Ileum und proximalen Kolon freigesetzt wird und daher nicht optimal auf die anatomische Verteilung der CU abgestimmt ist. Durch Kopplung an ein MMX-System konnte das Medikament diesbezüglich adaptiert werden, sodass der Wirkstoff an den ganzen Dickdarm abgegeben wird und somit mit den entzündeten Arealen interagieren kann. (11,74,75) Dabei wird eine Dosierung von 9mg/d für 8 Wochen angestrebt, eine Dosisreduktion bzw. das Ausschleichen der Therapie, wie es gewöhnlich, bei systemisch wirksamen GCC erforderlich ist, ist hierbei nicht nötig. (12) Bei mittelschweren bis schweren Schüben haben sich GCC als Standardtherapie

etabliert. Dabei wird eine Dosierung von 1mg Prednisolon/kg KG/d empfohlen. Da ein erhöhtes Rezidivrisiko bei einer Therapiedauer von unter 3 Wochen in Verbindung steht, wird die Therapie meist über einen längeren Zeitraum, z.B.: zwischen 8 und 12 Wochen verwendet. GCC können enteral oder parenteral verabreicht werden, wobei bei Motilitätsstörungen sowie bei akut fulminantem Schub die intravenöse (i.v.) Verabreichung zu bevorzugen ist. Ebenfalls sollte bei ausbleibendem Ansprechen einer oralen GCC-Therapie auf eine i.v. Therapieform gewechselt werden. Hierbei wird eine Gesamtdosis von 1-1,5mg Prednisolonäquivalent/kg KG/d empfohlen. Bei der Verwendung von hochdosierten systemischen GCC, sollten die oben beschriebenen Nebenwirkungs- und Anwendungskriterien beachtet werden, sowie regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden. Auch sollte Vitamin D (1.000 IE/d) und Kalzium (1000mg/d) als Osteoporoseprohylaxe eingesetzt werden. (11,12,16) Ebenfalls sollte während der Behandlung eines schweren Schubes eine Thromboseprohylaxe verabreicht werden und nach Erreichen der Remission die GCC-Therapie über einen Zeitraum von ungefähr 2 Monaten kontinuierlich ausgeschlichen werden. Bei mangelnder Effektivität der GCC-Therapie, etwa bei Nichtansprechen nach ungefähr 3 Tagen, sollte aufgrund des hohen Nebenwirkungsprofils ein Therapiewechsel erwogen werden. (13,16) Eine nachweisliche Wirksamkeit von GCC zum Remissionserhalt bei CU konnte nicht bewiesen werden. (76,77)

GCC haben sich auch bei mittelschwerem bis schwerem MC zur Remissionsinduktion als effektiv erwiesen. Insgesamt gelangen rund 60-70% der Betroffenen nach einer GCC-Therapie in Remission (vs Placebo: 30%). Jedoch kommt es unter einer GCC-Behandlung auch zum häufigeren Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen, im Vergleich zu einem Placebo oder einer niedrigdosierten 5-ASA-Therapie. (12,78) Bei MC mit ileokolischer Beteiligung kann auch das lokal wirksame und nebenwirkungsärmere BUD verwendet werden, es weist bei dieser Indikationsstellung eine beinahe ähnliche Wirksamkeit wie Prednisolon auf. Die Dosierung beträgt hier üblicherweise 9mg/d. Bei schweren Schüben mit ausgedehntem Befall des GIT sollte eine GCC-Therapie in der Regel über 8-12 Wochen andauern und aufgrund des hohen Nebenwirkungsprofils immer zeitlich begrenzt sein. So kann zum Beispiel mit einer Initialdosis von 60mg Prednisolon/d begonnen werden und nach Erreichen der Remission eine

stufenweise Dosisreduktion vorgenommen werden. Dabei wird die Dosierung meist um 5mg/Woche reduziert, wobei die vollständige Beendigung der Therapie oft einige Wochen und Monate beanspruchen kann. Bei zusätzlicher Beteiligung distaler Abschnitte des GIT, können neben der systemischen Gabe von GCC, nebenbei auch GCC- oder 5-ASA-haltige topische Applikationsformen, wie Klysmen, Rektalschäume oder Suppositorien eingesetzt werden. Ungefähr ein Drittel der PatientInnen gelangt nach einer GCC-Therapie in Remission, ein Drittel gerät in eine GCC-Abhängigkeit, d.h. Betroffene benötigen > 10mg Prednisolon/d, über einen Zeitraum von 12 Wochen hinausgehend, nach vollständigem Absetzen der Therapie kommt es zu einem erneuten Aufflammen der Erkrankung. Das übrige Drittel der PatientInnen spricht nur unzureichend auf GCC an und es bedarf anderer Therapieoptionen. Der Einsatz von GCC ist in der Behandlung von CED als Mittel zur Remissionsinduktion limitiert. (11,12)

3.5 Ciclosporin

3.5.1 Wirkmechanismus

Ciclosporin (CSP) zählt zur Gruppe der Calcineurininhibitoren. Bestehend aus 11 Aminosäuren, ist das lipophile Polypeptid in der Lage, die humorale und zelluläre Immunantwort einzuschränken. Die Wirkung ist vor allem auf einer Hemmung der Interleukin (IL)-2 Freisetzung aus T-Helferzellen zurückzuführen. Der durch CSP bedingte IL-2 Mangel hindert einerseits die Differenzierung von T-Zellen zu zytotoxischen Zellen und andererseits kommt es durch Hemmung der T-Zellen auch zu einer Funktionseinschränkung der B-Zellen. Der genau Wirkmechanismus wird dadurch erklärt, dass CSP in T-Zellen das zytosolische Protein Cyclophilin bindet. Dieser Ciclosporin-Cyclophilin-Komplex hat eine hemmende Wirkung auf Calcineurin, einer zytoplasmatischen Proteinphosphatase, welche den nuclear factor of activated T-cells (NF-AT) dephosphoryliert. Durch die Inhibierung des Transkriptionsfaktors NF-AT kommt es folglich zu einer Einschränkung der IL-2 Synthese. Eine Einschränkung auf die Phagozytoseaktivität der Zellen des retikuloendothelialen Systems konnte nicht festgestellt werden, wodurch die bakterielle Immunantwort kaum beeinflusst wird. Der Wirkungseintritt von CSP erfolgt wesentlich schneller als bei AZA oder 6-MCP. (12,13)

3.5.2 Nebenwirkungen

Calcineurininhibitoren kommen bei CED meist nur als „Rescue“-Medikamente zum Einsatz und sollten aufgrund ihrem erheblichen Nebenwirkungsprofil innerhalb von 6 Monaten wieder beendet werden. (16) Die wohl bedeutendste Nebenwirkung einer CSP-Therapie stellt die dosisabhängige Nephrotoxizität da. Es wird empfohlen, regelmäßig die Nierenparameter zu kontrollieren. Bei erhöhten Kreatininwerten sollte entweder eine Dosisreduktion vorgenommen werden oder die Therapie abgebrochen werden. Des Weiteren können zahlreiche andere, gleichermaßen dosisabhängige unerwünschte Wirkungen auftreten, u.a. eine reversible Hepatotoxizität, eine Kardiotoxizität, Tremor, Kopfschmerzen, Hypertrichose, Gingivahyperplasie, Hypertonie, Ödeme, Elektrolytverschiebungen, anaphylaktische Reaktionen sowie eine Hyperlipidämie. Eine gefürchtete Nebenwirkung unter CSP-Therapie ist das Auftreten von Krampfanfällen, vor allem bei PatientInnen mit Serumcholesterinspiegel unter 120mg/dl oder einem bestehendem Magnesiummangel scheinen besonders davon gefährdet zu sein. Ein weiteres Problem stellt die Kombination mit anderen immunsupprimierenden Pharmaka dar, hierbei hat sich ein erhöhtes Infektionsrisiko für opportunistische Infektionen, insbesondere für eine Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie herausgestellt, wodurch in diesem Szenario eine prophylaktische Antibiotikatherapie als sinnvoll erscheint. (12,13,49) Kontraindiziert ist eine CSP-Therapie bei schwerer Nierenfunktionsstörung, Hyperurikämie, unkontrollierter Hypertonie, aktivem Infektionsgeschehen, malignen Tumoren und während der Stillzeit. (45)

3.5.3 Pharmakokinetik

CSP kann oral oder parenteral, als i.v. Infusion, verabreicht werden. (47) Bei oraler Verabreichung werden lediglich 20-50% des Pharmakons resorbiert, wobei bereits 30% der resorbierten Menge über den First-Pass-Effekt inaktiviert werden. Die HWZ liegt bei 14 Stunden. (49) Bei CSP spielen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln eine entscheidende Rolle, dies lässt sich dadurch erklären, dass das Medikament durch CYP3A4 und P-Gp metabolisiert wird. (45) So kann es zum Beispiel durch CYP3A4- bzw. P-Gp-Inhibitoren (Azol-Antimykotika, Grapefruitsaft, etc.) zu erhöhten Wirkstoffspiegeln und durch Enzyminduktoren (Glukokortikoide, Rifampicin, etc.) zu erniedrigten Wirkstoffspiegeln kommen. CSP

wirkt auch selbst als Inhibitor von CYP3A4 und P-Gp und kann somit die Plasmaspiegel von einigen Medikamenten beeinflussen, darunter auch von Statinen oder Digoxin. Außerdem sollte auf den Einsatz weiterer nephrotoxischer Substanzen verzichtet werden. Auch kann unter gleichzeitiger Therapie mit kaliumsparenden Diuretika ein erhöhtes Hyperkaliämierisiko beobachtet werden. Aufgrund des abnorm hohen Interaktionspotentials, der geringen therapeutischen Breite sowie der variablen Bioverfügbarkeit, sind regelmäßige Kontrollen des Blutspiegels unabdingbar. Die Talspiegel im Vollblut sollten dabei im Bereich zwischen 250 und 400µg liegen. Die Ausscheidung der Stoffwechselprodukte erfolgt überwiegend biliär und nur zu einem geringen Anteil renal. (13,25,45,49,79)

3.5.4 Indikation

CSP dient als Therapieoption bei steroidrefraktärem CU-Verlauf mit moderater bis schwerer Krankheitsaktivität, insbesondere zur Behandlung eines schweren CU-Schubs hat sich eine i.v. Verabreichung von 2-4mg/kg KG/d CSP als ausgesprochen effektiv erwiesen. Aufgrund der schlechten Langezeiteffekte und dem hohen Nebenwirkungspotential von CSP, sollte nach Erreichen einer CSP-induzierten Remission, überlappend, und noch im stationären Setting eine remissionserhaltende Therapie mit Thiopurinen begonnen werden. Obwohl sich CSP und IFX in der Wirksamkeit bei schwerer therapierefraktärer CU nicht unterscheiden, wird aufgrund der remissionsinduzierender- und erhaltenden Wirkung von IFX, IFX oftmals gegenüber CSP vorgezogen. (12,25)

3.6 Tacrolimus

3.6.1 Wirkmechanismus

Tacrolimus (TCR) gehört, chemisch gesehen, zur Gruppe der Makrolide und weist große Ähnlichkeiten zu CSP auf. Auch hierbei kommt es zu einer Unterdrückung der humoralen und zellulären Immunantwort. Ebenso besitzen beide Substanzen einen ähnlichen molekularen Wirkungsmechanismus. Während CSP einen Cyclosporin-Ciclophilin-Komplex bildet, bindet sich TCR an das FK-Bindungsprotein-12. Diese Komplexbildung führt wiederum zur Inhibierung der Protein-Phosphatase-Aktivität des Calcineurins. Es kommt, wie bei CSP, zur Hemmung der IL-2 und CD25 Expression und somit zu einer dämpfenden Wirkung der T-Zell Aktivierung und Proliferation sowie durch Unterbindung der TNF-Genexpression

zu einer Hemmung der B-Zell-Aktivierung. (13,45,49) Die Potenz des Pharmakons ist in etwa 100-mal stärker als die von CSP. (12)

3.6.2 Nebenwirkungen

Auch das Nebenwirkungsprofil ähnelt jenem von CSP. Neben der dosisabhängigen nierenschädigenden Wirkung kommt es bei TCR jedoch seltener zu einer Hyperlipidämie oder einem arteriellen Hypertonus. (45) Eine weitere Ausnahme zu CSP ist das fehlende Auftreten einer Gingivahyperplasie oder einer Hypertrichose als Nebenwirkung. Dennoch können neurologische Symptome (Parästhesien, Sehstörungen) und ebenfalls psychische Symptome (Schlafstörungen, depressive Verstimmungen) auftreten. Die wichtigste Unterscheidung im Nebenwirkungsprofil zu CSP ist, dass bei TCR möglicherweise ein irreversibler Diabetes auftreten kann, deshalb sollte der Blutzucker regelmäßig überprüft werden. Schwangerschaft und Stillzeit stellen eine Kontraindikation für die Therapie mit TCR dar. (12,13)

3.6.3 Pharmakokinetik

Zu Beginn soll eine orale TCR-Therapie 2xtgl. in einer Dosierung von 0,05mg/kg KG erfolgen. Anschließend soll eine Adaptierung an die Talspiegel erfolgen, wobei kein optimaler Zielwert definiert werden konnte – empfohlen werden Talspiegel zwischen 4-15ng/ml. Aufgrund der breiten Variabilität der Bioverfügbarkeit (ca. 20-25%), und Halbwertszeit (bei Gesunden ca. 43h) sowie der geringen therapeutischen Breite bei oraler Verabreichung des Pharmakons, sollten regelmäßige Kontrollen der Talspiegel durchgeführt werden. TCR wird ebenso wie CSP durch CYP3A4 und P-Gp metabolisiert, weswegen beide ein sehr ähnliches und hochrelevantes Interaktionspotential aufweisen. (25,65)

3.6.4 Indikation

TCR gilt ebenso wie CSP als Reservemittel bei schwerer steroidrefraktärer CU. Die Anwendung sollte auch hier auf 6 Monate beschränkt sein. Calcineurinhemmer dienen somit als wichtige „Bridging“-Medikamente, bis Therapeutika mit verzögertem Wirkungseintritt, wie AZA, zu wirken beginnen können. (25)

3.7 Antibiotika

Obwohl sich zahlreiche Studien mit dem Einsatz von Antibiotika bei CED befassen, konnte derzeit keine klare Wirksamkeit in der Remissionsinduktion und -erhalt bei CU festgestellt werden. Allerdings können Metronidazol und Ciprofloxacin erfolgreich zur Behandlung einer Pouchitis, eine Erkrankung, welche bei 30-50% der CU-PatientInnen mit Pouch auftritt, eingesetzt werden. Wobei CFX wirksamer und nebenwirkungsärmer zu sein scheint und deshalb bei der Behandlung der Pouchitis als „First-Line“-Therapie in Betracht gezogen werden sollte. (12,80-82) Zwar gibt es aufgrund der unzureichenden Datenlage keine klare Empfehlung über Dosierung und Therapiedauer einer antibiotischen Therapie bei CU. Meist wird jedoch, bei einer oralen Monotherapie, CFX in einer Dosierung von 2 x 250mg bis 2 x 500mg/d für 2 Wochen verabreicht und bei oraler Metronidazol-Monotherapie üblicherweise eine Dosierung von 2-3 x 400mg/d, für ebenfalls zwei Woche angewendet. Topisch appliziertes Metronidazol, in Form von Suppositorien, kann bei enteraler Intoleranz ebenfalls als Alternativmöglichkeit verwendet werden. (16)

Metronidazol und CFX werden bei MC zurückhaltend und nur als Ersatzmittel eingesetzt. Aufgrund ihres hohen Nebenwirkungspotentials werden sie nur für einen kurzen Zeitraum verwendet. Bei perianal betontem MC sowie bei fistulierendem MC hat sich Metronidazol als effektiv erwiesen. Dabei werden Dosierungen von 15-20 mg/kg KG/d angestrebt. Ebenfalls kann bei gleicher Indikationsstellung Ciprofloxacin mit einer Dosierung von 1,5-2,0/g/d zur Therapie verabreicht werden, eine Kombinationstherapie mit Metronidazol ist ebenfalls möglich. Dennoch ist der Einsatz von Antibiotika als Monotherapie bei fistulierendem MC weiterhin strittig. Gründe dafür sind unzureichende Studienlagen und die teilweise mangelnde Evidenz. (12,55)

3.8 Ciprofloxacin

3.8.1 Wirkmechanismus

Das synthetisch hergestellte Ciprofloxacin (CFX), gehört als Abkömmling der Nalidixinsäure zur Gruppe der Chinolonantibiotika und wirkt über die Hemmung der Topoisomerase II und IV. Dadurch wird die bakterielle DNA an der Replikation, Transkription und an Reparaturvorgängen gehindert. Die bakterizide Wirkung von

CFX ist dosisabhängig und umfasst vor allem gramnegative Erreger, einschließlich Pseudomonaden. Bei grampositiven Kokken, wie den Pneumokokken, scheint es jedoch schlecht zu wirken, daher wird dies oft als „Pneumokokkenlücke“ bezeichnet. (83,84)

3.8.2 Nebenwirkungen

Aufgrund zahlreicher und schwerwiegender Nebenwirkungen, wurden 2018 von der European Medical Agency (EMA) Einschränkungen in der Anwendung sowie striktere Anwendungshinweise herausgegeben. (85) Neben Schwindel, Kopfschmerzen und Benommenheit, zählen GI-Symptome zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Ebenso können unter einer CFX-Therapie Krampfanfälle auftreten, die Reaktionszeit beeinflusst werden, Tendinitiden und Sehnenrupturen entstehen (vor allem in Kombination mit GCC) und die QT-Zeit verlängert werden. (83,84) Ebenso besteht ein erhöhtes Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen. (86-89) CFX ist ein Chelatbildner und kann bei gleichzeitiger Einnahme von z.B.: Eisenpräparaten, die Resorption des Antibiotikums deutlich beeinflussen. Ebenso muss bei gleichzeitiger Gabe von Theophyllin oder CSP, eine Dosisreduktion der zwei letztgenannten Substanzen erfolgen. Zu den absoluten Kontraindikationen zählen Schwangerschaft, Stillzeit und Epilepsie. Bei Kindern und Jugendlichen sollte das Medikament nur bei strengen Indikationskriterien (z.B.: bei Mukoviszidose) verabreicht werden. (84)

3.9 Metronidazol

3.9.1 Wirkmechanismus

Metronidazol (MNZ) gehört zur Gruppe der Nitroimidazole und findet vor allem in der Behandlung bei Infektionen mit Anaerobier Verwendung. Daher wird es zur Therapie bei gynäkologischen und intraabdominellen Infektionen und bei Hirnabszessen eingesetzt. Auch gegen Protozoen zeigt es eine sehr gute Wirksamkeit. Des Weiteren steht es als Reservemittel zur Behandlung einer C. difficile bedingten pseudomembranösen Kolitis zur Verfügung und kann zusammen mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) und Clarithromycin zur Eradikation einer Helicobacter-pylori-Infektion verwendet werden. Der Wirkmechanismus beruht darauf, dass MNZ, nachdem es durch die Zellmembran gelangt, durch „Elektronentransportproteine“, wie es Ferredoxin und

Flavodoxin sind, zu Nitro-Radikalen reduziert wird. Folglich kommt es zur Adduktbildung zwischen Radikalen und der DNA und somit zur Schädigung der DNA. Ferner kommt es durch weitere Reduktion der Nitroradikalanionen zur Ausbildung DNA-schädigender Nitroso-Derivaten. Sauerstoff besitzt eine hemmende Funktion auf die Aktivierung von MNZ, wodurch erklärt werden kann, warum menschliche Zellen kaum mit dem Antibiotikum interagieren. (84,90,91)

3.9.2 Nebenwirkungen

Grundsätzlich wird MNZ gut vertragen, es kann aber unter MNZ zu dosisabhängigen Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Appetitlosigkeit oder zu einem metallischen Geschmack im Mund kommen. Ebenso können allergische Symptome und reversible Störungen des blutbildenden Systems auftreten, in wenigen Fällen kann es zu neurologischen Symptomen, wie Schwindel und Kopfschmerzen, kommen. Das Auftreten einer peripheren Neuropathie wurde sehr selten beobachtet, wobei das Risiko mit zunehmender Dosierung und Dauer der Therapie ansteigt. (84,90-92) Daher ist MNZ derzeit in Deutschland nicht für eine Langzeitbehandlung zugelassen. (12) Während der Einnahme von MNZ ist besonders auf eine absolute Alkoholkarenz zu achten, da MNZ den Alkoholabbau beeinträchtigen kann. Auch bei gleichzeitiger Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten ist Vorsicht geboten, es kann zu einer verstärkten gerinnungshemmenden Wirkung kommen. Ebenso soll MNZ während der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei strenger und unvermeidbarer Indikation verwendet werden. (84,90)

3.10 Biologika

Bei den meisten Biologika handelt es sich um monoklonale Antikörper (Ausnahme Certolizumab Pegolist), welche spezifisch krankheitsassoziierte Zytokine inaktivieren. Sie wirken rasch und können sowohl zur Remissionsinduktion als auch zum Remissionserhalt eingesetzt werden. (93)

3.11 Anti-TNF α -Antikörper

3.11.1 Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus beruht weitgehend auf einer Inaktivierung des proinflammatorisch wirkenden Zytokins Tumornekrosefaktor- α (TNF α). TNF α wirkt einerseits über zellmembrangebundene und andererseits über frei lösliche

Rezeptoren. Letztere besitzen die Fähigkeit, freies TNF α zu binden und infolgedessen die Wirkung des Zytokins aufzuheben. Dieser regulative Wirkmechanismus wurde auch als Vorbild für die folgend vorgestellten Medikamente genommen. (49,94)

3.11.2 Infliximab

Infliximab (Remicade®) revolutionierte als erstes zugelassenes Biologikum die Therapie von CED. Es fungiert als chimärer, monoklonaler IgG1-Antikörper gegen freies und zellmembrangebundenes TNF α . Dadurch wird das Zytokin in seiner Aktivität deutlich eingeschränkt. Des Weiteren führt der Wirkstoff zu einer komplementabhängigen Lyse von TNF α exprimierenden Zellen. Das Arzneimittel wird als i.v. Infusion verabreicht. Bei Remicade® beträgt die Standarddosierung 5mg/kg KG, mittlerweile stehen jedoch neben dem Originalprodukt Remicade®, zahlreiche Biosimilars zu Verfügung (z.B.: Remsima®, Inflectra®, Flixabi®), deren Dosierungen leicht abweichen können. Nach erstmaliger Infusion von IFX, folgen 2 weitere Gaben, jeweils 2 und 6 Wochen nach der Initialgabe. Im weiteren Therapieverlauf soll ein Infusionsintervall von 8 Wochen eingehalten werden. Da während bzw. kurz nach (einige Stunden) einer IFX-Infusion eine akute Infusionsreaktion bis hin zum anaphylaktischen Schock auftreten kann, sollte die Therapie stets unter streng medizinischen Rahmenbedingungen durchgeführt werden. Inzwischen steht IFX auch als s.c. Injektionslösung zur Verfügung. (12,94-97)

IFX hat sich bei PatientInnen mit moderaten bis schweren MC-Verläufen, welche refraktär auf GCC und 5-ASA reagieren, als wirksam erwiesen. So konnte in einer multizentrischen Doppelblindstudie mit 108 Personen, nach 4 Wochen bei 64% der PatientInnen, welche eine IFX-Dosierung von 5-20mg/kg KG erhielten, eine klinische Verbesserung erreicht werden, in der Placebogruppe waren es lediglich 17%. Ein Drittel der PatientInnen gelang unter IFX in Remission (Placebo 4%). (98) Ebenso konnte in der ACCENT-I-Studie (A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-Term Treatment Regimen) bewiesen werden, dass nach einmaligem Ansprechen einer IFX-Therapie, die PatientInnen von einer weiterführenden remissionserhaltenden Therapie mit IFX profitieren können. So gelangten in der Studie doppelt so viele PatientInnen unter einer IFX-Erhaltungstherapie in eine klinische, kontinuierliche Remission von Woche 14 bis

Woche 52, verglichen mit PatientInnen der Placebogruppe. (99) In ACCENT-II konnte die Wirksamkeit einer IFX-Therapie zur Behandlung von MC mit perianaler Beteiligung sowie enterokutaner Fisteln belegt werden. (12,100) Ebenso kommt es unter einer Kombinationstherapie mit IFX und AZA, verglichen zur Monotherapie bei moderatem bis schwerem MC und CU, häufiger zu mukosaler Abheilung und einer steroidfreien Remission, wobei zu beachten ist, dass die eben genannte Kombinationstherapie mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen oder lymphoproliferativen Erkrankungen einhergeht. (12,101-103) Auch für eine moderate bis schwere CU-Erkrankung konnte sich IFX zur Remissionsinduktion und zum Remissionserhalt als effektiv erweisen, in 2 groß angelegten Studien (ACT-I und ACT-II) konnte rund ein Fünftel der PatientInnen, welche einer kontinuierlichen IFX-Therapie erhielten, eine Remission bis in Woche 54 beibehalten. (12,104) IFX konnte in einer retrospektiven Kohortenstudie mit 3.205 Biologika-naiven MC-PatientInnen eine Überlegenheit gegenüber Adalimumab (ADA) und Certolizumab-Pegolist (CERT) in der Remissionsinduktion zeigen, ebenso wiesen die TeilnehmerInnen der IFX-Gruppe ein geringeres Risiko für MC-bedingte Krankenhausaufenthalte, abdominelle Operationen und GCC-Gebrauch auf, die Rate an schweren Infektionen war in allen drei Gruppen vergleichbar. Anfang des Jahres 2022 wurde in Abstimmung der EMA und dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel (Paul-Ehrlich-Institut) ein Rote-Hand-Brief zu IFX herausgegeben, in welchem aufmerksam gemacht wurde, dass IFX plazentagängig sei und bei in-utero exponierten Säuglingen ein erhöhtes Risiko für Infektionen (einschließlich schwerer, zum Teil letal verlaufender Infektionen) haben könnten. Ebenso sollten Lebendimpfstoffe bei Säuglingen, welche in-utero mit IFX in Kontakt kamen, bis 12 Monaten nach Geburt nicht verimpft werden. (19,105,106)

3.11.3 Adalimumab

Adalimumab (Erstzulassung: Humira®) ist im Gegensatz zu IFX ein komplett humaner, monoklonaler IgG1-Antikörper gegen TNF α . Der Wirkmechanismus unterscheidet sich kaum von jenem bei IFX. Auch hier kommt es durch Bindung von TNF α zu einer Hemmung der Zytokinwirkung. Aufgrund der fehlenden murinen Komponente kommt es seltener zu einer körpereigenen Immunreaktion gegen das Arzneimittel. Das Medikament wird s.c. verabreicht, üblicherweise wird

initial mit 80mg begonnen und anschließend im 2 Wochen Intervall mit 40mg weitergeführt. (12,49,94,107)

Die Effektivität einer ADA-Therapie bei moderatem bis schwerem MC zur Remissionsinduktion und zum Remissionserhalt konnte durch drei groß angelegte Studien deutlich gezeigt werden. So konnte in der Studie CLASSIC-I herausgefunden werden, dass von den 299 IFX-naiven PatientInnen, welche an einem aktiven MC litten und welche mit ADA (initial 160mg, gefolgt von 80mg nach 2 Wochen) therapiert wurden, 36% in Woche 4 eine Remission erzielen konnten (vs Placebo: 12%). (108-110) Auch bei der Behandlung einer therapierefraktären moderaten bis schweren CU hat sich der Einsatz von ADA als sicher und wirksam erwiesen. (111) Eine weitere Remissionsoptimierung bei CU und MC PatientInnen kann erfolgen, wenn ADA anstatt eines 2-wöchigen Intervalls mit 40mg auf eine wöchentliche Applikation von 40mg gesteigert wird. (12)

3.11.4 Certolizumab-Pegolist

Certolizumab-Pegolist (Cimzia®) ist kein reiner monoklonaler Antikörper gegen TNF α , sondern lediglich ein Fab-Fragment eines solchen. Die Wirkung beruht ebenso auf einer Bindung des membranassoziierten sowie löslichen TNF α . Das Pharmakon wird einmal pro Monat s.c. appliziert, derzeit wird es jedoch vor allem zur Behandlung rheumatoider Erkrankung (z.B.: Rheumatoide Arthritis) eingesetzt, für die Behandlung von CED, gibt es aktuell in Europa (ausgenommen der Schweiz) keine offizielle Zulassung. (12,94,112) Certolizumab-Pegolist (CERT) kann bei aktivem, moderaten bis schweren MC eine remissionsinduzierende Wirkung erzielen. Ebenso wurde in der PRECISE-I-Studie (Pegylated Antibody Fragment Evaluation in Crohn's Disease: Safety and Efficacy) eindrucksvoll gezeigt, dass bei PatientInnen, welche durch das Pharmakon in Remission gelangten, CERT als weiterführende remissionserhaltende Behandlung Wirkung zeigte. (113,114)

3.11.5 Golimumab

Golimumab (GOL) ist wie ADA, ein vollkommen humaner, monoklonaler IgG1-Antikörper gegen TNF α und wird s.c. verabreicht. Bei CED besteht aktuell nur eine Zulassung zur Behandlung einer mittelschweren bis schweren aktiven CU. (12,94,115)

3.11.6 Nebenwirkungen einer Anti-TNF α -AK-Therapie

Unter einer Anti-TNF α -AK-Therapie kann es zur Bildung von sogenannten Auto-Antikörpern gegen das Arzneimittel kommen, damit in Verbindung steht ein erhöhtes Infusions- bzw. Injektionsreaktionsrisiko sowie ein potenzieller Wirkungsverlust des Pharmakons. So können bei eintretendem Wirkungsverlust der Auto-Antikörperspiegel sowie der Talspiegel des Arzneimittels ermittelt werden und zum Beispiel bei hohem Auto-Antikörpertiter und niedrigem Talspiegel des Pharmakons ein Therapiewechsel in Betracht gezogen werden. Präventiv kann auch eine Co-Medikation mit anderen immunregulierenden (AZA, 6-MCP, MTX) Medikamenten erwogen werden, dies führt zu einer Risikominimierung einer Auto-Antikörperbildung gegen das Arzneimittel. (12)

Das Risiko von auftretenden Infusions- bzw. Injektionsreaktionen unter regelmäßiger IFX-Therapie liegt bei 3-12%. Bei ADA beträgt das Risiko 6-12% und bei GOL 2-7%. (116-118) Da es bei episodischen bzw. bei zeitlich groß gewählten Intervallen einer IFX-Therapie gehäuft zur Bildung von Auto-Antikörpern und auch zu Infusionsreaktionen kommt, sollte eine regelmäßige Therapie, i.d.R. von 8 Wochen eingehalten werden. Besonders, von schweren infusionsbedingten allergischen Reaktionen ist jenes PatientInnen gut betroffen, welches nach Beendigung einer IFX-Therapie bzw. nach Therapiewechsel von IFX auf ein anderes Pharmakon, wieder erneut eine IFX-Infusion erhalten. Bei den meisten infusionsbedingten Reaktionen unter IFX handelt es sich um leichte allergische Reaktion, welche keinen Therapieabbruch mit sich ziehen müssen, allerdings können in Einzelfällen lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen auftreten, welche sofortige notfallmedizinische Maßnahmen erfordern können. (12,118)

Bei s.c. Verabreichung kann es zu lokal auftretenden Symptomen um die Einstichstelle kommen (118-120). Dabei scheint das Risiko unter ADA bei 6-12% und bei GOL bei 2-7% liegen. (118,121) Derartige Symptome treten häufig zu Behandlungsbeginn auf, verlaufen in den allermeisten Fällen milde und bilden sich auch meist spontan zurück. (118)

Unter einer Anti-TNF α -AK-Therapie steigt das Infektionsrisiko an, vor allem für opportunistische Infektionen. Die Pneumonie tritt als häufigste bakterielle

Komplikation auf. Vor allem PatientInnen unter ADA oder IFX über 65 Jahren, weisen ein erhöhtes Infektions- und Mortalitätsrisiko auf. Ebenso kann es zur Reaktivierung einer latenten Tuberkulose kommen, weshalb vor Therapiebeginn ein Tuberkulosescreening zwingend indiziert ist. (12,118) Das Auftreten einer Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie ist unter Anti-TNF α -AK ebenfalls erhöht, wobei das Risiko unter einer dreifachen Immunsuppression mit Anti-TNF α -AK, GCC und Methotrexat am höchsten ist. Reaktivierungen von Pilzinfektionen, wie z.B.: einer Aspergillus spp.-Infektion wurden äußerst selten beschrieben. (118,122-124) Des Weiteren, soll spätestens vor Einleitung einer Anti-TNF α -AK-Therapie, der Hepatitis-B-Virus (HBV)-Status erhoben werden, da es unter der immunsuppressiven Therapie zu einer HBV-Reaktivierung kommen kann und dies zu dramatischen und letalen Verläufen führen kann. (118,125-127) Ebenso soll vor Therapiebeginn eine Infektion mit dem HIV ausgeschlossen werden sowie eine Immunität gegenüber einer Varicella-Zoster-Virus (VZV)-Infektion bestätigt werden. Bei Nichtbeachtung des Infektionsstatus, kann es auch hier unter einer Anti-TNF α -AK Therapie zu schweren Krankheitsverläufen kommen. (118,128-130) Lebendimpfungen sollen, wenn möglich, vor Therapiebeginn verabreicht werden und aufgrund mangelnder Datenlage zu Sicherheit und Effektivität, nicht während einer Anti-TNF α -AK-Therapie erfolgen. Ferner kommt es unter einer Anti-TNF α -AK-Therapie häufig zum Auftreten von dermatologischen Erkrankungen. (118)

So kommt es unter einer Anti-TNF α -AK-Therapie bei 5% aller CED-PatientInnen zu Psoriasis-ähnlichen Effloreszenzen, diese können meist topisch gut therapiert werden, sodass die Therapie weitergeführt werden kann. Des Weiteren steigt unter einer Anti-TNF α -AK-Therapie das Melanomrisiko und bei gleichzeitiger Einnahme von Thiopurinen das Risiko eines nicht melanomatösen Hautkrebses. Aus diesem Grund sollen regelmäßige hautärztliche Untersuchungen erfolgen.

Ob CED-PatientInnen häufiger an Non-Hodgkin-Lymphomen erkranken, konnte bisher nicht ausreichend geklärt werden. Eine aktuelle Studie deutet jedoch darauf hin, dass CED-PatientInnen unter eine Anti-TNF α -AK-Therapie, kein erhöhtes Lymphomrisiko aufweisen.

In sehr selten Fällen können bei CED-PatientInnen, welche mit einer Anti-TNF α -AK-Therapie behandelt werden, neurologische Erkrankungen auftreten. So kann

es zu einer Erstmanifestation einer Multiplen Sklerose kommen. Eine wichtige Kontraindikation für eine Therapie mit IFX, ADA, GOL oder CERT stellt neben dem oben genannten Infektionsstatus, eine Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) dar. (12)

3.12 Integrin-Antikörper

3.12.1 Wirkmechanismus

Integrine spielen in der Entzündungskaskade bei CED eine wichtige Rolle. Sie sind als Membranproteine Bestandteile von Abwehrzellen des Immunsystems und fungieren als Mediatoren zwischen Leukozyten und dem Gefäßendothel und sind somit an der Leukozytenadhäsion maßgeblich beteiligt. Dies geschieht vor allem durch Bindung von $\alpha 4\beta 1$ -Intgerin oder $\alpha 4\beta 7$ -Integrin mit dem Gefäßendothel, der sogenannten vaskulären Addressinen. Schlüsselrolle bei der Lymphozytenadhäsion im Darm spielt die Bindung von $\alpha 4\beta 7$ -Integrin und mucosal addressin celular adhesion molecule-1 (MAdCAM-1). Der folgende therapeutische Ansatz zielt auf einer Unterbindung der eben genannten Interaktion und der daraus resultierenden Hemmung der Leukozytenadhäsion am Gefäßendothel ab. (12,13)

3.12.2 Vedolizumab

Der humanisierte monoklonale Antikörper Vedolizumab (Entyvio®) wirkt ausschließlich darmselektiv, indem es an das $\alpha 4\beta 7$ -Integrin bindet, eine Interaktion mit MAdCAM-1 verhindert und somit die Migration von T-Lymphozyten im GIT stört. Einsatz findet VED bei MC- und CU-PatientInnen mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, welche bisher unzureichend auf konventionelle Therapien oder einer Anti-TNF α -AK-Therapie ansprachen oder aufgrund von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen eine derartige pharmakologische Behandlung beenden mussten. Ebenso kann das Pharmakon bei Versagen einer Antibiotika-Therapie bei erwachsenen CU-PatientInnen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver chronischer Pouchitis eingesetzt werden. (12,13,131)

VED steht als i.v. und s.c. Verabreichungsform zur Verfügung. Üblicherweise wird für eine i.v. Infusion eine Dosierung von 300mg VED gewählt, nach der Induktionsgaben in Woche 0, 2 und 6 wird anschließend ein Infusionsintervall von

4 oder 8 Wochen festgelegt. Sollte bis Woche 10 bei CU-PatientInnen bzw. bis Woche 14 bei MC-PatientInnen oder Pouchitis-PatientInnen keine signifikante Besserung eingetreten sein, sollte die Therapie mit VED abgebrochen werden. Auf eine s.c. Applikation kann nach mindestens zweimaliger i.v. Infusion gewechselt werden, eine weiterführende s.c. Verabreichung wird alle 2 Wochen laut Hersteller empfohlen.

Die Wirksamkeit des Pharmakons konnte durch 3 Studien (GEMINI- I, - II und - III) bestätigt werden. In der GEMINI-I-Studie (randomisierte, placebokontrollierte, verblindete Phase 3 Studie zur Beurteilung von VED als Remissionsinduktions- und erhaltungstherapie bei mittelschwerer bis schwerer CU) konnten nach Woche 52, rund 42% (VED alle 8 Wochen) und 45% (VED alle 4 Wochen) aller CU-PatientInnen eine klinische Remission erreichen (vs Placebo: 16%). In der GEMINI-II-Studie (randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie) lag die klinische Remission bei MC-PatientInnen mit mittelschwerer bis schwerer Erkrankungsaktivität nach Woche 52 bei 36-39% in der VED-Gruppe und bei 22% in der Placebogruppe. (12,131-133)

3.12.3 Nebenwirkungen

Unter VED kann es gehäuft zu Infektionen kommen, dabei wurde das Auftreten einer Nasopharyngitis als sehr häufiges Ereignis beschrieben, ebenso können Kopfschmerzen als sehr häufige Nebenwirkung auftreten. Infektionen des oberen Respirationstraktes, gastrointestinales Beschwerden (z.B.: Übelkeit, Verstopfung), Müdigkeit oder Parästhesien wurden ebenso als häufiges Ereignis beschrieben. Infusionsbedingte Reaktionen treten ebenso häufig auf, sind meist jedoch nicht schwerwiegend. Aufgrund Mangel von Erfahrungsberichten lassen sich derzeit nur schwer Rückschlüsse über ein potenziell erhöhtes Malignomrisiko bzw. über eine Reproduktionstoxizität ziehen. Langzeitstudien diesbezüglich sind noch ausständig. Aufgrund der ausschließlich darmspezifischen Wirkung kommt es im Gegensatz zu Natalizumab (Integrin-AK, der ebenso die zerebrale Leukozytenadhäsion hemmt) zum Ausbleiben einer, durch das John-Cunningham-Polyomavirus (JCV) ausgelösten und häufig tödlich verlaufenden Progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML). Dennoch sollte medizinisches Personal bei Auftreten von neurologischen Symptomen alarmiert sein, ggf. die Therapie stoppen und eine weitere Abklärung unverzüglich einleiten. Eine absolute

Kontraindikation stellen aktive schwere Infektionen sowie eine aktive Tuberkuloseerkrankung dar. (12,131)

3.13 Interleukin-Antikörper

3.13.1 Wirkmechanismus

Mit mehr als 30 klassifizierten Subgruppen, gehören die Interleukine (IL) zur Gruppe der Zytokine und fungieren als Mediatoren zwischen Zellen, insbesondere zwischen Zellen des Immunsystems, gehören zum unspezifischen und spezifischen Immunsystem und scheinen auch bei der Pathogenese von CED assoziiert sein. Die nur kurzlebigen Interleukine führen zahlreiche Funktionen aus. Sie wirken entweder anregend oder inhibitorisch auf Entzündungsprozesse sowie auf Proliferation und Differenzierung von Leukozyten. Die eben dargestellte Medikamentengruppe greift spezifisch in genau dieses System ein. (12,134,135)

3.13.2 Ustekinumab

Ustekinumab (Stelara®) ist ein humaner, monoklonaler IgG1-Antikörper, welcher mit der p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23 interagiert und folglich deren Wirkung, die Aktivierung von Interleukin-abhängigen Immunzellen hemmt. Aus der Inhibition von IL-12 resultiert eine fehlende Stimulation von natürlichen Killerzellen sowie eine mangelnde Differenzierung von T-Helferzellen¹ (TH)¹. Eine Störung des TH17-Pfads lässt sich durch die Hemmung von IL-23 erklären. (12,13,134)

Zugelassen ist das Pharmakon für PatientInnen mit mittelschwerer bis schwerer MC- oder CU-Aktivität, bei welchen konventionellen Therapien, eine Anti-TNF α -AK-Therapie oder andere Biologika versagt haben, eine Kontraindikation besteht oder die eben erwähnten Therapieformen aufgrund von Nebenwirkungen nicht toleriert wurden.

Üblicherweise wird mit einer körperrgewichtsangepassten (etwa 6mg/kg KG) i.v. Induktionsdosis begonnen und anschließend nach 8 Wochen auf eine s.c. Erhaltungsdosis von 90mg gewechselt. Die weitere s.c. Applikation von 90mg Ustekinumab (UST) erfolgt alle 8 bzw. 12 Wochen. Falls bis Woche 16, nach Gabe der i.v. Induktionsdosis oder nach 16 Wochen bei Wechsel auf eine 8-wöchige s.c. Applikationsform kein ausreichend gewünschter Effekt erzielt werden konnte, sollte ein Therapieabbruch in Betracht gezogen werden. (134) Der klinische Einsatz der Substanz wird u.a. durch eine Studie gerechtfertigt, bei

welcher rund 42% aller MC-PatientInnen, bei welchen eine Anti-TNF α -AK-Therapie nicht ausreichend wirkte, nach 22 Wochen in Remission gelangen, in der Placebogruppe gelangten nur rund 27% in Remission. (12)

3.13.3 Nebenwirkungen

Wie auch bei zahlreichen, bereits erwähnten Immunsuppressiva, besteht auch unter Therapie mit UST ein erhöhtes Infektionsrisiko bzw. eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für schwere Infektionen. Respiratorische Beschwerden (z.B.: eosinophile Pneumonie) treten selten auf, eine Assoziation mit dem erhöhten Auftreten von Malignomen wurde beschrieben. Daneben können neben häufigen Nebenwirkungen, wie Müdigkeit, Rückenschmerzen, Kopfschmerzen und Juckreiz, Infusions-/Injektionsreaktionen auftreten, welche sich in seltenen Fällen mit anaphylaktoiden Reaktionen äußern können. Zu den Kontraindikationen zählen schwere aktive Infektionen, darunter auch eine aktive Tuberkulose. Aufgrund unzureichender klinischer Daten soll auf eine UST-Therapie bei bestehendem Kinderwunsch oder während der Schwangerschaft, wenn möglich, verzichtet werden. (13,134)

3.14 Janus-Kinase-Inhibitoren

3.14.1 Wirkmechanismus

Die sogenannten Januskinasen (JAK) sind zytoplasmatische Tyrosinkinase und dienen als wichtiges Element für eine Reihe von Zytokin-Rezeptoren bzw. dem sogenannten JAK/ Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT)-Signalweg. Nach Bindung eines Zytokins an die extrazelluläre Domäne eines Rezeptors werden JAK aktiviert und folglich wird durch sie eine Reihe von Phosphorylierungsprozessen in Gang gesetzt. Dies führt in weiterer Folge zur Aktivierung der STAT, welche als Transkriptionsfaktoren in den Zellkern gelangen und somit Gene für verschiedenste immunologische Vorgänge regulieren. Dabei können je nach Rezeptor und Ligand unterschiedlichste Wirkungen ausgelöst werden (u.a. Differenzierung, Wachstum und Apoptose von Immunzellen). (136)

3.14.2 Tofacitinib

Tofacitinib (Xeljanz®) gehört zur Gruppe der JAK-Inhibitoren und hemmt selektiv die JAK1, JAK2 und JAK3. Das Pharmakon beeinflusst durch Störung der Signalübertragung von diversen Zytokinen, darunter v.a. von Interferonen und IL

(IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) immunologische und inflammatorische Prozesse.

Tofacitinib (TOF) ist in der Behandlung von CED derzeit nur für CU-PatientInnen, als „Zweitlinientherapie“ zugelassen. Dabei soll das Medikament ausschließlich bei PatientInnen mit mittelschwerer bis schwerer CU-Aktivität, bei welchen konventionelle Therapien oder Biologika versagten oder aufgrund von Nebenwirkungen oder Kontraindikationen nicht eingesetzt werden konnten, angewendet werden.

TOF wird per os (p.o.) als Tablette eingenommen. Die Induktionsdosis beträgt 10mg 2xtgl. für 8-16 Wochen. Bei Eintritt des gewünschten Effekts wird die Erhaltungsdosis auf 5mg 2xtgl. reduziert. Tritt nach der Induktionstherapie keine zufriedenstellende Wirkung ein, soll die Therapie mit TOF beendet werden.

(12,137)

3.14.3 Nebenwirkungen

Neben häufig auftretenden Nebenwirkungen, wie einer erhöhten Infektanfälligkeit, Kopfschmerzen, GI-Symptomen und Arthralgien, wurde 2020 von der EMA eine „Arzneimittel-Warnung“ ausgesprochen, da es unter einer TOF-Therapie vermehrt zu kardiovaskulären Ereignissen, insbesondere zu tiefen Venenthrombosen (TVT) und Pulmonalarterienembolien (PAE) gekommen ist. Dieses Risiko sei vor allem unter einer Dosierung von 10mg 2xtgl., sowie bei PatientInnen mit bereits erhöhtem Thromboserisiko von großer Bedeutung, weswegen eine TOF-Therapie in der eben genannten PatientInnenpopulation sehr kritisch hinterfragt werden sollte. Verglichen mit einer Anti-TNF α -AK-Therapie, zeigt sich unter einer TOF-Therapie mit einer Dosierung von 10mg 2xtgl. ein 6-fach erhöhtes PAE-Risiko, bei einer Dosierung von 5mg 2xtgl. ein 3-fach erhöhtes Risiko. Ebenso scheint im Vergleich zu Anti-TNF α -AK, die Inzidenz für bösartige Erkrankungen (ausgeschlossen „nicht-melanotischer Hautkrebs“, Lungenkrebs und Lymphome) durch TOF erhöht zu sein. Besondere Vorsicht ist auch bei PatientInnen über 65 Jahren geboten, da in dieser Altersgruppe vermehrt Fälle von schweren, teils letalen Infektionen verzeichnet wurden. Des Weiteren kann es häufiger zu Reaktivierungen von Virusinfektionen, u.a. von VZV kommen. Neben den eben genannten, teils schwerwiegenden Nebenwirkungen sollte zudem auf ein erhöhtes

CYP-Interaktionspotenzial geachtet werden. Kontraindiziert ist eine Therapie mit dem JAK-Inhibitor bei aktiven schweren Infektionen, einer aktiven Tuberkuloseerkrankung sowie bei schweren Leberfunktionsstörungen, während der Stillzeit und während der Schwangerschaft. (12,25,137-139)

3.15 Therapieprinzipien bei CED

Das primäre Therapieziel in der Behandlung von CED, umfasst einerseits ein rasches Erlangen der klinischen Remission und andererseits den Erhalt einer langfristigen und steroidfreien Remission. Die Wahl des Therapeutikums hängt von verschiedenen Faktoren, wie der aktuell bestehenden Symptomatik, dem PatientInnenalter, den Begleiterkrankungen, der Erkrankungsdauer, der endoskopischen Ausprägung, dem Auftreten von Komplikationen sowie dem Ansprechen auf vorausgegangene pharmakologische Therapien ab. Neben der pharmakologischen Therapie sollte stets auf die interdisziplinäre Zusammenarbeit geachtet werden und ggf. eine chirurgische Therapieoption in Betracht gezogen werden. (24,25) Als Behandlungsregime hat sich eine „step-up“-Strategie etabliert, wonach anfangs der Behandlung mit Basistherapeutika (5-ASA) begonnen wird und bei nicht ausreichender Wirkung die Therapie mit potenten wirkenden Immunsuppressiva sukzessive erweitert wird. (12) Kontrovers debattiert wird derzeit ein Umdenken im Sinne einer „top-down“-Strategie, sprich eine Therapieeskalation mit der Absicht der mukosalen Abheilung. (12,24,140) Obwohl Endpunkte, wie eine verringerte Hospitalisierungs- und Operationsrate mit einer Schleimhautremission assoziiert sind (141-143), wurde von der DGVS in der aktuellen MC-Leitlinie von 2021, aufgrund unzureichender Evidenz noch keine Empfehlung zur Therapieintensivierung bei endoskopisch vorliegenden entzündlichen Veränderungen ausgesprochen. (24,140) Eine vereinfachte Zusammenfassung der Therapie CED soll anschließend, anhand der Therapie-Algorithmen der ECCO veranschaulicht werden. (144)

3.15.1 Therapiealgorithmus bei Morbus Crohn



Abbildung 13: Therapiealgorithmus MC, in Anlehnung an (160,161)

3.15.2 Therapiealgorithmus bei Colitis Ulcerosa

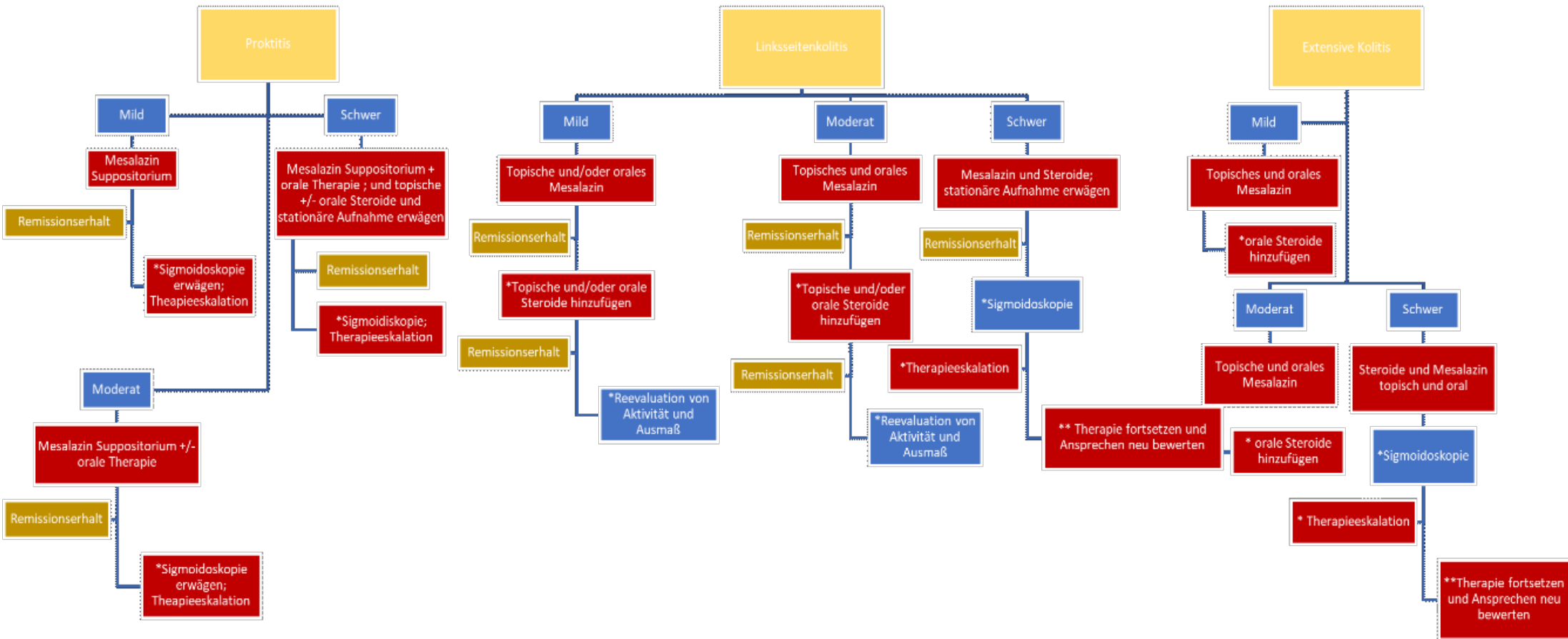
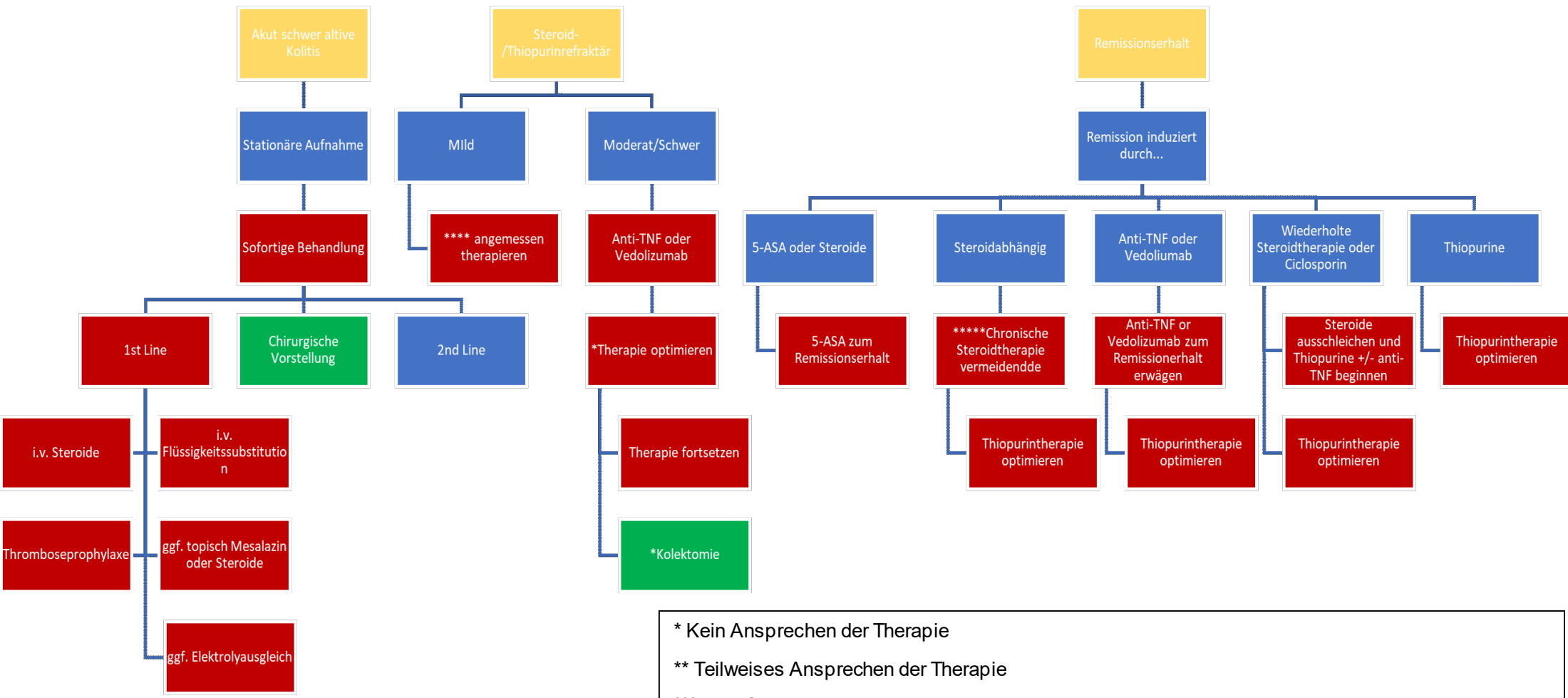


Abbildung 14: Therapiealgorithmus CU, in Anlehnung an (162-165)

* Kein Ansprechen der Therapie
 ** Teilweises Ansprechen der Therapie

3.15.3 Therapiealgorithmus bei Colitis Ulcerosa



* Kein Ansprechen der Therapie
 ** Teilweises Ansprechen der Therapie
 *** Rückfall innerhalb von 3 Monaten nach steroidinduzierter Remission
 **** Thiopurin-Therapie für 3 Monate fortsetzen, um Ansprechen zu beurteilen, behandeln wie milde Linksseitenkolitis/extensive Kolitis
 ***** Steroidgebrauch über 3 Monate

Abbildung 15: Therapiealgorithmus CU, in Anlehnung an (166-168)

3.16 Auszug neuer Therapeutika

3.16.1 IL-23-Inhibitoren

Eine vielversprechende Medikamentengruppe stellt hierbei die Gruppe der IL-23-Inhibitoren da. Während UST IL-12 und 23 hemmt, blockieren die neuen Therapeutika, wie Risankizumab (RIS), Guselkumab (GUS) oder Mirikizumab (MIR) spezifisch IL-23. Die eben genannten Wirkstoffe zeigten sich bereits äußerst effektiv bei der Behandlung der Psoriasis. Zwar gibt es derzeit für die IL-23-Inhibitoren keine offizielle Zulassung in der Behandlung von CED, dennoch konnten bereits erste Studien Wirksamkeit und Sicherheit beweisen und bieten somit großes Potential als zukünftige moderne Therapiemöglichkeiten bei CED. So gelangten in der ADVANCE- und MOTIVATE-Studie, nach 12 Wochen, 40-45% aller MC-PatientInnen mit moderater bis schwerer Krankheitsaktivität unter RIS in klinische Remission (vs Placebo: 20-25%). In der Phase 3 Studie FORTIFY, konnte zudem die Effektivität von RIS als remissionserhaltende Therapie bei moderatem bis schwerem MC bestätigt werden, 62-67% zeigten unter RIS ein klinisches Ansprechen in Woche 52 (vs Placebo: 48%), eine endoskopische Remission konnte unter RIS in 30-39% erreicht werden (vs Placebo: 13%). (145-149)

3.16.2 JAK-Inhibitoren

Filgotinib (FIL) und Upadacitinib (UPA) gehörten ebenso wie Tofacitinib zur Gruppe der JAK-Inhibitoren. FIL hemmt dabei v.a. die JAK1 und ist seit 2021 in Europa unter dem Handelsnamen Jyseleca® als orales Therapeutikum zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver CU bei erwachsenen PatientInnen, welche auf herkömmliche Therapeutika oder auf ein Biologikum nicht ansprachen oder Gegenanzeigen zu jenen Medikamenten aufwiesen, zugelassen. In der SELECTION-Studie konnte die Sicherheit und Wirksamkeit von 200mg FIL als remissionsinduzierende- und erhaltende Therapie bei mittelschwerer bis schwerer CU gezeigt werden. In der Induktionsstudie A gelangten in Woche 12, 26,1% aller CU-PatientInnen, welche 200mg FIL erhielten, in klinische Remission (vs Placebo: 15,3%). In der Induktionsstudie B waren es in Woche 12, 11,5% (vs Placebo: 4,2%). In der Studie zum Remissionserhalt konnten in Woche 58, 37,2% aller CU-PatientInnen unter FIL eine klinische Remission erzielen (vs Placebo: 11,2%). Das Nebenwirkungsprofil von FIL ist

vergleichbar mit jenem von TOF. Auch hier kann es vermehrt zu Virusaktivierungen (z.B.: Herpes zoster), einer erhöhten Infektanfälligkeit, sowie zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko kommen. Kontraindiziert ist eine FIL-Therapie bei PatientInnen mit aktiver Tuberkulose, schweren Infektionen und während der Schwangerschaft. 2022 wurde von der EMA Upadacitinib (Rinvoq®) als weiterer JAK-Inhibitor zur Therapie von CU offiziell zugelassen. UPA ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen PatientInnen mit mäßig bis schwer aktiver CU, die unzureichend auf einen oder mehrerer Anti-TNF α -AK ansprechen oder diese nicht vertragen. Das Nebenwirkungs- und Sicherheitsprofil (inkl. Kontraindikationen) ist mit jenen der bereits vorgestellten JAK-Inhibitoren vergleichbar. In der UC-2-Studie gelangen in Woche 8, rund 30% aller CU-PatientInnen mit moderater bis schwerer Krankheitsaktivität (+ vorheriges Versagen von Biologika) unter UPA 45mg in klinische Remission (vs Placebo: 2%). In der UC-3-Studie zur Prüfung von UPA als remissionserhaltendes Medikament, konnten in Woche 52, 41% bzw. 49% aller CU-PatientInnen unter UPA (15mg vs 30mg) eine klinische Remission aufrechterhalten (vs Placebo: 7%). (150-157)

3.16.3 S1P-Rezeptor-Modulatoren

Ozanimod (Zeposia®) und Etrasimod gehören zur Gruppe der Sphingosin-1-phosphat-Rezeptor-Modulatoren (S1P-Rezeptor-Modulatoren). Der Wirkmechanismus ist weitgehend unbekannt, es wird jedoch vermutet, dass Ozanimod (OZA) die Migration von Lymphozyten in ZNS und Darm hemmt. Zeposia® ist als Hartkapsel seit 2020 in der EU zugelassen und wird neben der Behandlung der Multiplen Sklerose auch bei CU eingesetzt, hierfür gilt es als Reservemedikament für PatientInnen mit mittelschwerer bis schwerer CU, die auf konventionelle Therapeutika oder ein Biologikum nicht ausreichend angesprochen haben oder diese nicht tolerieren. In klinischen Studien konnten in Woche 10, 10% aller CU-PatientInnen, die 0,92mg OZA (vorherige Behandlung mit Anti-TNF α -AK) erhielten, in klinische Remission gelangen (vs Placebo: 5%). In Woche 52, konnten 29% aller PatientInnen unter 0,92mg OZA (vorherige Behandlung mit Anti-TNF α -AK) eine klinische Remission erhalten (vs Placebo: 10%). Zu den bedeutendsten Nebenwirkungen zählen Transaminasenerhöhungen, Bradyarrhythmien, Blutdruckentgleisungen, eine erhöhte Infektionsanfälligkeit,

sowie das potenzielle Auftreten einer PML. Etrasimod (ETR) als weiterer S1P-Rezeptor-Modulator ist derzeit noch nicht zur Behandlung CED zugelassen und benötigt noch weitere Erprobung. Erste klinische Studien, darunter eine Phase-2 Studie, konnten bereits die Überlegenheit von 2mg ETR gegenüber einem Placebo zur Remissionsinduktion bei mittelschwerer bis schwerer CU bestätigen. Weitere Studien sind jedoch noch ausständig. (158,159)

4 Diskussion

Obwohl das Wissen um die Entstehung von CED in den vergangenen Jahren eine rasante Entwicklung genommen hat und zahlreiche neue Therapeutika die Therapielandschaft bereichern konnten, ist zum derzeitigen Stand der Wissenschaft weder CU noch MC durch einen pharmakologischen Ansatz heilbar. Nur die Kolektomie verspricht Heilung bei CU.

Als Ursache für CED gilt ein komplexes, multifaktorielles Geschehen aus genetischer Prädisposition, Umwelteinflüssen, einer GIT-Barriestörung sowie einer Fehlregulation des Immunsystems. Die medikamentösen Therapien greifen in verschiedensten Bereichen der Entzündungskaskade ein und wirken vor allem durch ihre antiinflammatorischen und immunsuppressiven Eigenschaften. Neben den konventionellen, etablierten Immunsuppressiva, konnten v.a. Biologika, durch ihren zielgerichteten, raschen Effekt auf Entzündungsmediatoren und Zellen des Immunsystems die Behandlung von CED revolutionieren.

Das klinische Erscheinungsbild von CED kann sich bei betroffenen PatientInnen sehr vielseitig präsentieren, neben GIT-Beschwerden, treten nicht selten extraintestinale Symptome, wie eine Gelenkbeteiligung, eine Hautmanifestation oder eine Manifestation in den Augen auf. Während eines akuten Schubs leiden die Betroffenen meist an Bauchschmerzen, Durchfällen, Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust. Doch nicht nur die körperlichen Beschwerden stellen eine große Herausforderung für die Erkrankten und ihr Umfeld dar. Auch die psychische Belastung schränkt die Lebensqualität der Betroffenen immens ein. Bei Fortbestehen der Schubsymptomatik bestimmen oft Fragen, wie „Wo finde ich bzw. schaffe ich es noch zur nächsten Toilette? Sollte ich nicht lieber zuhause bleiben?“ über den Alltag der PatientInnen. Häufig mündet dies in sozialen Rückzug, Isolation und Depressionen.

Als primäre Therapieziele bei CED werden eine rasche klinische Remissionsinduktion, eine langanhaltende steroidfreie Remission, eine weitestgehend hohe Lebensqualität sowie die Vermeidung von Komplikationen (darunter Operationen und Hospitalisierung) definiert.

Welche Pharmaka bzw. welche Galenik der Pharmaka in der Behandlung von CED zum Einsatz kommen, hängt dabei von der Krankheitsaktivität, der Krankheitsdauer, dem Befallsmuster, dem PatientInnenalter, den Begleiterkrankungen sowie der Historie von bereits vorausgegangenen pharmakologischen Therapien ab. Derzeit wird ebenso eine Therapieintensivierung mit dem Ziel der Schleimhautabheilung als neues Therapieziel heftig debattiert, da gezeigt werden konnte, dass eine mukosale Remission mit einem geringeren Auftreten von Komplikationen und Rezidiven assoziiert ist. Aufgrund der unzureichenden Datenlage kann jedoch momentan noch keine Empfehlung einer Therapieintensivierung, im Sinne einer Schleimhautremission abgegeben werden.

Die aktuelle pharmakologische Therapie verfolgt eine „step-up“-Strategie, sprich es wird mit einer Basistherapie begonnen und bei unzureichendem Ansprechen eine Therapieintensivierung mit Wirkstoffen der nächsten Stufe vorgenommen. Zur Behandlung von CU wird primär 5-ASA als Basistherapeutikum verwendet. 5-ASA verfügt über ein günstiges Nebenwirkungspotential und wird bei milder bis mäßiggradiger CU als remissionsinduzierende- und erhaltende Therapie eingesetzt. Je nach Lokalisation können entweder topische und/oder orale Präparate verwendet werden, wobei sich eine Kombinationstherapie aus beiden Applikationsformen als am effektivsten herausgestellt hat. Nebenbei wird 5-ASA auch als Chemoprophylaxe bei KRK verwendet. Bei MC wird 5-ASA zwar aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils im akuten Schub (milde bis moderate Aktivität) häufig verwendet, dennoch besteht momentan keine ausreichende Datenlage zur Effektivität von 5-ASA in der Behandlung von MC.

Zentrales Element in der Akutbehandlung von CED sind nach wie vor GCC. Sie werden bei mittelschwerem bis schwerem MC, mittelschwerer bis schwerer CU oder bei unzureichendem Ansprechen einer 5-ASA-Therapie zur Remissionsinduktion verwendet. Aufgrund ihres hohen Nebenwirkungspotentials, des Risikos der Steroidabhängigkeit und der fehlenden Evidenz als effektives remissionserhaltendes Pharmakon ist ihr Einsatz als remissionsinduzierendes Medikament zeitlich begrenzt. Bei akut fulminantem Schub wird die i.v. Applikation der oralen Applikation vorgezogen. Hierbei wird üblich eine Dosierung von 1-1,5mg/kg KG/Prednisolon gewählt. Daneben stehen rektale GCC-

Applikationsformen zur Verfügung, welche bei distal gelegenen Entzündungen isoliert oder in Kombination zu einer oralen Therapie verwendet werden können. Eine Sonderstellung unter den GCC weist BUD auf, welches aufgrund des hohen First-Pass-Effekts kaum die klassischen Nebenwirkungen einer GCC-Therapie aufweist. BUD kann zur Behandlung einer leichten bis mäßiggradigen Linksseitenkolitis bei unzureichendem Ansprechen einer 5-ASA-Therapie eingesetzt werden. Bei MC soll BUD initial zur Behandlung bei leicht bis mäßiggradiger ileokolischer Beteiligung und/oder rechtskolischer Beteiligung verwendet werden. Die Dosierung beträgt i.d.R. 9mg/d für 8 Wochen, wobei ein ausschleichendes Schema nicht nötig ist und die Therapie abrupt beendet werden kann.

AZA fungiert als Purinanalogue und stört die Proliferation von Immunzellen, insbesondere von T-Zellen. Aufgrund des verzögerten Wirkungseintritts (Wirkung tritt meist nach 3-4 Wochen, selten auch erst nach 4-6 Monaten auf), wird AZA in der Behandlung von CED in erster Linie als remissionserhaltende Maßnahme eingesetzt. Aufgrund des steroidsparenden Effektes und der Verringerung der Schubinzidenz, wird AZA initial bei therapierefraktären, steroidabhängigen und steroidrefraktären Verläufen, sowohl bei MC als auch bei CU angewendet. Eine Kombinationstherapie mit IFX und AZA führt zu höheren Remissionsraten und ist somit einer Monotherapie überlegen. In Anbetracht des erhöhten Infektionsrisikos einer Kombinationstherapie, sollte jedoch der Einsatz unter einer strikten Nutzen-Risiko-Abwägung individuell entschieden werden. Bei Einsatz des Pharmakons ist zudem auf Nebenwirkungen, wie das potenzielle Auftreten einer Pankreatitis, einer Hepatopathie und einer Knochenmarksdepression zu achten, bei Langzeitanwendung zudem auf das erhöhte Risiko einer malignen lymphoproliferativen Erkrankung. Bei AZA-Unverträglichkeit kann der Folsäure-Antagonist MTX als Therapieoption zur Remissionsinduktion und -erhalt bei MC in Betracht gezogen werden.

Revolutioniert werden konnte die pharmakologische Therapie bei CED durch den Einsatz der zielgerichtet und potent wirkenden Biologika. Sie kommen als Reservemittel bei Behandlung einer moderaten bis schweren CU-/MC-Erkrankung dann zum Einsatz, wenn konventionelle Immunsuppressiva oder Steroide nicht mehr ausreichend wirken. Sie können sowohl zur Remissionsinduktion als auch

zum Remissionserhalt eingesetzt werden. IFX gehört zur Gruppe der Anti-TNF α -AK und wurde als erstes Biologikum zur Behandlung von CED zugelassen. Neben ADA und GOL (derselben Klasse zugehörend), stehen noch UST (Interleukin-AK) und VED (Integrin-AK) als weitere Therapieoptionen zu Verfügung. Aufgrund der ausgiebigen Datenlage zu Sicherheit und Effektivität sowie der längsten Erfahrungssammlung unter den Biologika, wird IFX meist als „First-Line“-Biologikum gewählt. Aufgrund der erhöhten Infektionsgefahr sollte vor Beginn einer Biologika-Therapie zudem der Impf- und Infektionsstatus überprüft werden (insb. Ausschluss einer aktiven Tuberkuloseerkrankung).

Ein großes Problem in der pharmakologischen Therapie der CED stellt der Mangel an direkten Vergleichsstudien der Pharmaka untereinander dar, weswegen in vielen Situationen eine Priorisierung bezüglich der Wahl der Medikamente (insb. der Biologika) kaum möglich ist und somit die therapeutische Entscheidungsfindung oft der individuellen Erfahrung der behandelnden ÄrztInnen unterliegt.

Bei unzureichendem Ansprechen einer Biologika-Therapie steht bei der Behandlung einer moderaten bis schweren CU, TOF (JAK-Inhibitor) als „Zweitlinientherapie“ zur Verfügung. Aufgrund des erheblichen Nebenwirkungspotentials, insbesondere dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse und schwerer Infektionen, sollte der Einsatz des Medikaments nur in Ausnahmesituationen erwogen werden.

Bei besonders fulminanten, steroidrefraktären CU-Verläufen, können, pharmakologisch neben einer IFX-Therapie, Calcineurinhinhibitoren (CSP, TCR) als gleichwertige Therapieoption eingesetzt werden. Dennoch muss beachtet werden, dass bei Ansprechen einer Calcineurinhinhibitor-Therapie, AZA überlappend als remissionserhaltende Therapie begonnen werden sollte.

Das wohl größte Problem der aktuell zu Verfügung stehenden Medikamente stellt die systemische Immunsuppression dar, was durch die COVID-19 Pandemie nochmals verdeutlicht werden konnte. Langfristig sollte das Ziel sein, pharmakologische Therapien zu entwickeln, welche noch zielgerichteter wirken, individuell an PatientInnen angepasst werden können und eine systemische Immunsuppression und die damit verbundenen Komplikationen umgehen. Ebenso

könnten durch den Fortschritt im Verständnis der Genetik, zukünftig Hochrisikopopulationen mittels Gentestung herausgefiltert werden und somit rascher und adäquater behandelt werden. Bereits jetzt sind zahlreiche Wirkstoffe Gegenstand von Studien und Tests, deren Ergebnisse Hoffnung machen können. Wohin sich die pharmakologische Therapie von CED entwickelt wird, lässt sich derzeit nicht voraussagen.

Literaturverzeichnis

- (1) Brüning A, Homan N. Magen-Darm-Trakt. In: Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S, editors. Basislehrbuch Innere Medizin. 6. Auflage ed. München: Elsevier GmbH; 2018. p. 465-571.
- (2) Jänig W, Vaupel P. Allgemeine Aspekte des Gastrointestinaltrakts. In: Brandes R, Lang F, Schmidt R, editors. Physiologie des Menschen - mit Pathophysiologie. 32. Auflage ed. Berlin: Springer-Verlag GmbH; 2019. p. 471-485.
- (3) Drenckhahn D, Waschke J. Verdauungssystem (Systema digestorium). In: Drenckhahn D, Waschke J, editors. Taschenbuch Anatomie. 3. Auflage ed. München: Elsevier GmbH; 2020. p. 229-277.
- (4) Lüllmann-Rauch R, Asan E. Speiseröhre und Magen-Darm Kanal. In: Lüllmann-Rauch R, Asan E, editors. Taschenlehrbuch Histologie. 6. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019. p. 452-466.
- (5) AMBOSS GmbH. Wandsichten des Verdauungstraktes; Kapitel: Morbus Crohn; 2022; Available at: <https://next.amboss.com/de/article/VS0GA2?q=morbus+crohn&m=BzazEM#Ze002bacb5c4c1375269aa33f65914ec9>. Accessed 12.08., 2022.
- (6) Silverthorn DU. Das Verdauungssystem. In: Silverthorn DU, editor. Physiologie. 4. Auflage ed. München: Pearson Education; 2009. p. 973-1022.
- (7) Leipziger J. Ernährung, Verdauung und Absorption, Leber. In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, editors. Duale Reihe Physiologie. 3. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017. p. 467-511.
- (8) Schulzke JD, Fromm M. Magen-Darm-Trakt, Pankreas und Leber. In: Speckmann E, Hescheler J, Köhling. R, editors. Physiologie - Das Lehrbuch. 7. Auflage ed. München: Elsevier GmbH; 2019. p. 549-588.
- (9) Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet* 2017;390(10114):2769-2778.
- (10) Sýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2018 July 07;24(25):2741-2763.
- (11) Herold G. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen; Enterocolitis Regionalis; Colitis Ulcerosa; Mikroskopische Kolitis; In: Herold G, editor. Innere Medizin Köln: Herold, Gerd; 2022. p. 479-487.
- (12) Friedman S, Blumberg RS, Siegmund B, Hegazy A. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL,

et al, editors. *Harrisons Innere Medizin, Band 3*. 20. Auflage 20. Auflage ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2020. p. 2807-2828.

(13) Mutschler E, Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, et al. Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. *Mutschler Arzneimittelwirkungen*. 11. Auflage ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2020. p. 560-565.

(14) Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol* 2012 September 01;107(9):1399-1406.

(15) Bridger S, Lee JC, Bjarnason I, Jones JE, Macpherson AJ. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut* 2002 July 01;51(1):21-25.

(16) Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa. 2020; Available at: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-009l_S3_Colitis-ulcerosa-Living-Guideline_2021-01.pdf. Accessed 01/26, 2021.

(17) Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001 July 01;96(7):2113-2116.

(18) Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis* 2004 November 01;10(6):848-859.

(19) Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017:3-25.

(20) García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006 May 01;130(6):1588-1594.

(21) Gradel KO, Nielsen HL, Schönheyder HC, Ejlersen T, Kristensen B, Nielsen H. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology* 2009 August 01;137(2):495-501.

(22) Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012 March 06;156(5):350-359.

- (23) Degenhardt F, Franke A. Genetik des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa. *Der Gastroenterologe* 2017;12(1):38-48.
- (24) Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignass A, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). 2021; Available at: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-004I_S3_Morbus_Crohn_Diagnostik_Therapie_2022-04.pdf. Accessed 27.05., 2022.
- (25) Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, et al. S3-Leitlinie Colitis ulcerosa – Living Guideline: Überprüfung 2021. 2021; Available at: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-009I_S3_Colitis-ulcerosa-Living-Guideline_2021-04-verlaengert.pdf. Accessed 01.06., 2022.
- (26) Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005 September 01;19 Suppl A:5A-36A.
- (27) Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955 October 29;2(4947):1041-1048.
- (28) The National Institute for Health and Care Excellence. Ulcerative colitis: management. 2019; Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng130/chapter/Recommendations>. Accessed 06.06., 2022.
- (29) Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987 December 24;317(26):1625-1629.
- (30) The Italian Group for Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). MAYO FULL. Available at: <https://www.igibdscores.it/en/info-mayo-full.html>. Accessed 14.06., 2022.
- (31) Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Diamond R, et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut* 2014 January 01;63(1):88-95.
- (32) Thia KT, Sandborn WJ, Lewis JD, Loftus EV, Feagan BG, Steinhart AH, et al. Defining the optimal response criteria for the Crohn's disease activity index for induction studies in patients with mildly to moderately active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008 December 01;103(12):3123-3131.
- (33) Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the

World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000 February 01;6(1):8-15.

(34) Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006 June 01;55(6):749-753.

(35) Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976 March 01;70(3):439-444.

(36) Sostegni R, Daperno M, Scaglione N, Lavagna A, Rocca R, Pera A. Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 June 01;17 Suppl 2:11-17.

(37) AMBOSS GmbH. Morbus Crohn (Diagnostik); Kapitel: Morbus Crohn; 2022; Available at: <https://next.amboss.com/de/article/VS0GA2?q=morbus+crohn&m=V60GPS#Ze002bacb5c4c1375269aa33f65914ec9>. Accessed 12.08., 2022.

(38) Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohns Colitis* 2019 March 26;13(3):273-284.

(39) Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019 February 01;13(2):144-164.

(40) Herold G. Divertikulose und Divertikelkrankheit / Divertikulitis. In: Herold G, editor. *Innere Medizin Köln*: Herold, Gerd; 2022. p. 488-490.

(41) Adamek HE, Hommelsheim A. Intestinal and extraintestinal malignancies in inflammatory bowel disease: case series from a tertiary center. *Z Gastroenterol* 2022 March 01;60(3):320-325.

(42) Peppercorn MA, Kane SV. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults. In: Lamont JT, editors. *UpToDate*. (Internet). Waltham (MA): UpToDate Inc; 2022. Available at: https://www-1uptodate-1com-1wwbz63ug0182.han.medunigraz.at/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-ulcerative-colitis-in-adults?search=colitis%20ulcerosa%20prognose&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Accessed 22.06., 2022.

(43) Peppercorn MA, Kane SV. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of Crohn disease in adults. In: Lamont JT, editors. *UpToDate*. (Internet). Waltham (MA): UpToDate Inc; 2022. Available at: <https://www-1uptodate-1com-1wwbz63ug0169.han.medunigraz.at/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-crohn-disease-in->

adults?search=morbus%20crohn%20prognose&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H12689225. Accessed 22.06., 2022.

(44) Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Lutz H. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa. Pharmakologie und Toxikologie. 18. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016. p. 283-284.

(45) Graefe K, Lutz W, Bönisch H. Immunsystem. Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. 2. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016. p. 188-222.

(46) Mesalazin - DrugBank [Internet]. 2021; Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00244>. Accessed 01/11, 2021.

(47) Graefe K, Lutz W, Bönisch H. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. 2. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016. p. 563-567.

(48) Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Lutz H. Maligne Neoplasien, Zytostatika. Pharmakologie und Toxikologie. 18. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016. p. 510-514.

(49) Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. Immunpharmakologie und Pharmakotherapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 12. Auflage ed. München: Elsevier GmbH; 2017. p. 315-350.

(50) Subramaniam K, D'Rozario J, Pavli P. Lymphoma and other lymphoproliferative disorders in inflammatory bowel disease: a review. J Gastroenterol Hepatol 2013 January 01;28(1):24-30.

(51) Azathioprine - DrugBank [Internet]. 2021; Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00993>. Accessed 01/31, 2021.

(52) Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. Purinstoffwechsel - Gicht. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 12. Auflage ed. München: Elsevier GmbH; 2017. p. 519-544.

(53) Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. Gut 2006 January 01;55(1):47-53.

(54) Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. Gastroenterology 2014 February 01;146(2):392-400.e3.

(55) Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis 2020 January 01;14(1):4-22.

- (56) Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 October 30;(10):CD000067. doi(10):CD000067.
- (57) Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Lutz H. *Immunsystem. Pharmakologie und Toxikologie*. 18. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016. p. 367-380.
- (58) Beubler E. *Antirheumatika. Kompendium der Pharmakologie*. 4. Auflage ed. Wien: Springer-Verlag GmbH; 2018.
- (59) Herfarth HH, Kappelman MD, Long MD, Isaacs KL. Use of Methotrexate in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2016 January 01;22(1):224-233.
- (60) Methotrexate - DrugBank [Internet]. 2021; Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00563>. Accessed 01/27, 2021.
- (61) Kurnik D, Loebstein R, Fishbein E, Almog S, Halkin H, Bar-Meir S, et al. Bioavailability of oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 July 01;18(1):57-63.
- (62) Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, Katsanos KH, Peyrin-Biroulet L, Allez M, et al. Methotrexate Is Not Superior to Placebo for Inducing Steroid-Free Remission, but Induces Steroid-Free Clinical Remission in a Larger Proportion of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* Invalid date Invalid date;150(2):380-388.e4.
- (63) Wang Y, MacDonald JK, Vandermeer B, Griffiths AM, El-Matary W. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 August 11;2015(8):CD007560.
- (64) Mutschler E, Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, et al. *Glucocorticoide und Mineralcorticoide*. Mutschler Arzneimittelwirkungen. 11. Auflage ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2020. p. 704-718.
- (65) Mutschler E, Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, et al. *Immunstimulanzien und -modulatoren*. Mutschler Arzneimittelwirkungen. 11. Auflage ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2020. p. 769-787.
- (66) Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. *Nebennierenrindenhormone*. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 12. Auflage ed. München: Elsevier GmbH; 2017. p. 591-611.
- (67) Singleton JW, Law DH, Kelley ML, Mekhjian HS, Sturdevant RA. National Cooperative Crohn's Disease Study: adverse reactions to study drugs. *Gastroenterology* 1979 October 01;77(4 Pt 2):870-882.

- (68) Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Becketl JM, Best WR, Kern F, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979 October 01;77(4 Pt 2):847-869.
- (69) Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. *Am J Gastroenterol* 2012 September 01;107(9):1409-1422.
- (70) Herold G. Glukokortikosteroide; Hyperkortisolismus = Cushing-Syndrom (CS); In: Herold G, editor. *Innere Medizin Köln: Herold, Gerd*; 2022. p. 786-791.
- (71) Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 June 03;(6):CD000296. doi(6):CD000296.
- (72) Schoon EJ, Bollani S, Mills PR, Israeli E, Felsenberg D, Ljunghall S, et al. Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005 February 01;3(2):113-121.
- (73) Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997 June 01;40(6):775-781.
- (74) Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM, Steinhart AH, Seow CH. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 October 26;(10):CD007698. doi(10):CD007698.
- (75) Travis SP, Danese S, Kupcinskis L, Alexeeva O, D'Haens G, Gibson PR, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut* 2014 March 01;63(3):433-441.
- (76) Lindgren S, Löfberg R, Bergholm L, Hellblom M, Carling L, Ung KA, et al. Effect of budesonide enema on remission and relapse rate in distal ulcerative colitis and proctitis. *Scand J Gastroenterol* 2002 June 01;37(6):705-710.
- (77) Meyers S, Lerer PK, Feuer EJ, Johnson JW, Janowitz HD. Predicting the outcome of corticoid therapy for acute ulcerative colitis. Results of a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *J Clin Gastroenterol* 1987 February 01;9(1):50-54.
- (78) Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 April 16;2008(2):CD006792.
- (79) Graefe K, Lutz W, Bönisch H. *Pharmakokinetik. Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. 2. Auflage ed.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016. p. 37-79.
- (80) Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, et al. Four-week open-label trial of metronidazole and ciprofloxacin for the treatment of

recurrent or refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 May 01;16(5):909-917.

(81) Shen B, Achkar JP, Lashner BA, Ormsby AH, Remzi FH, Brzezinski A, et al. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2001 November 01;7(4):301-305.

(82) Singh S, Stroud AM, Holubar SD, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 November 23;(11):CD001176. doi(11):CD001176.

(83) Suerbaum S, Burchard G-, Kaufmann SHE, Schulz TF, Fille M. Fluorchinolone. In: Suerbaum S, Burchard G-, Kaufmann, S H E, Schulz TF, editors. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 9. Auflage ed. Berlin: Springer-Verlag GmbH; 2020. p. 991-993.

(84) Mutschler E, Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, et al. Antibiotika. *Mutschler Arzneimittelwirkungen*. 11. Auflage ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2020. p. 982-1040.

(85) European Medical Agency. Quinolone- and fluoroquinolone-containing medicinal products . Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products>. Accessed 02/11, 2021.

(86) Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Rote-Hand-Brief zu systemisch und inhalativ angewendeten Fluorchinolonen: Risiko für Aortenaneurysmen und Aortendissektionen. Available at: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-fluorchinolone.html>. Accessed 02/11, 2021.

(87) Pasternak B, Inghammar M, Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ* 2018 March 08;360:k678.

(88) LeMaire SA, Zhang L, Luo W, Ren P, Azares AR, Wang Y, et al. Effect of Ciprofloxacin on Susceptibility to Aortic Dissection and Rupture in Mice. *JAMA Surg* 2018 September 01;153(9):e181804.

(89) Meng L, Huang J, Jia Y, Huang H, Qiu F, Sun S. Assessing fluoroquinolone-associated aortic aneurysm and dissection: Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system. *Int J Clin Pract* 2019 May 01;73(5):e13331.

(90) Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. Antibiotika und andere Therapeutika zur antiinfektiven Therapie. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 12. Auflage ed. München: Elsevier GmbH; 2017. p. 701-823.

- (91) Hernández Ceruelos A, Romero-Quezada LC, Ruvalcaba Ledezma JC, López Contreras L. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019 January 01;23(1):397-401.
- (92) Goolsby TA, Jakeman B, Gaynes RP. Clinical relevance of metronidazole and peripheral neuropathy: a systematic review of the literature. *Int J Antimicrob Agents* 2018 March 01;51(3):319-325.
- (93) Mutschler E, Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, et al. Therapie der Psoriasis vulgaris. *Mutschler Arzneimittelwirkungen*. 11. Auflage ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2020. p. 935-945.
- (94) Mutschler E, Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, et al. Antirheumatika und Gichttherapeutika. *Mutschler Arzneimittelwirkungen*. 11. Auflage ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2020. p. 788-815.
- (95) European Medicines Agency. Remicade, INN-infliximab. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_de.pdf. Accessed 22.04., 2021.
- (96) European Medicines Agency. Remsima, INN-infliximab. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remsimas-epar-product-information_de.pdf. Accessed 22.04., 2021.
- (97) European Medicines Agency. Remsima, INN-infliximab. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remsimas-epar-product-information_en.pdf. Accessed 04.08., 2022.
- (98) Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997 October 09;337(15):1029-1035.
- (99) Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002 May 04;359(9317):1541-1549.
- (100) Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ, ACCENT II Study. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004 October 01;2(10):912-920.
- (101) Fölsch UR, Nitschmann S. New therapeutic option for M. Crohn: SONIC study (study of biologic and immunomodulator naive patients in Crohn's disease). *Internist (Berl)* 2010 September 01;51(9):1202-1204.
- (102) Marehbian J, Arrighi HM, Hass S, Tian H, Sandborn WJ. Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009 October 01;104(10):2524-2533.

- (103) Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007 February 01;44(2):265-267.
- (104) Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005 December 08;353(23):2462-2476.
- (105) Singh S, Heien HC, Sangaralingham LR, Schilz SR, Kappelman MD, Shah ND, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Biologic-Naive Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016 August 01;14(8):1120-1129.e6.
- (106) Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel Paul-Ehrlich-Institut. Rote-Hand-Brief: Remicade, Flixabi, Inflectra, Remsima und Zessly (Infliximab). Available at: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/rhb/22-03-07-rhb-infliximab.pdf?__blob=publicationFile&v=3. Accessed 04.08., 2022.
- (107) European Medicines Agency. Humira, INN-adalimumab. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_de.pdf. Accessed 22.04., 2021.
- (108) Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007 January 01;132(1):52-65.
- (109) Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, D'Haens G, Zhou Q, Pollack PF, et al. Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 November 01;38(10):1236-1247.
- (110) Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006 February 01;130(2):323-33; quiz 591.
- (111) Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012 February 01;142(2):257-65.e1.
- (112) European Medicines Agency. Cimzia, INN-certolizumab pegol. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_de.pdf. Accessed 22.04., 2021.

- (113) Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007 July 19;357(3):239-250.
- (114) Sandborn WJ, Lee SD, Randall C, Gutierrez A, Schwartz DA, Ambarkhane S, et al. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in the treatment of Crohn's disease: 7-year results from the PRECiSE 3 study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 October 01;40(8):903-916.
- (115) European Medicines Agency. Simponi, INN-golimumab. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_de.pdf. Accessed 22.04., 2021.
- (116) Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, Ben-Horin S, Israeli E, Fraser GM, et al. Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review. *J Crohns Colitis* 2015 September 01;9(9):806-815.
- (117) Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramitterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013 October 01;72(10):1613-1620.
- (118) Miehsler W, Dejaco C, Gröchenig HP, Fuchssteiner H, Högenauer C, Kazemi-Shirazi L, et al. Second Austrian consensus on the safe use of anti-TNF α -antibodies in patients with inflammatory bowel diseases. *Z Gastroenterol* 2018 March 01;56(3):275-302.
- (119) Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, D'Haens G, Zhou Q, Pollack PF, et al. Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 November 01;38(10):1236-1247.
- (120) Watanabe M, Hibi T, Mostafa NM, Chao J, Arora V, Camez A, et al. Long-term safety and efficacy of adalimumab in Japanese patients with moderate to severe Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014 November 01;8(11):1407-1416.
- (121) Moćko P, Kawalec P, Pilc A. Safety Profile of Biologic Drugs in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig* 2017 January 01;37(1):25-37.
- (122) Bourne EL, Dimou J. Invasive central nervous system aspergillosis in a patient with Crohn's disease after treatment with infliximab and corticosteroids. *J Clin Neurosci* 2016 August 01;30:163-164.
- (123) Kobak Ş, Yılmaz H, Güçlü O, Öğretmen Z. Severe candida laryngitis in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Eur J Rheumatol* 2014 December 01;1(4):167-169.

- (124) Alonso-Sierra M, Calvo M, González-Lama Y. Nocardia and Aspergillus Coinfection in a Patient with Ulcerative Colitis during Golimumab Therapy. *J Crohns Colitis* 2016 September 01;10(9):1127-1128.
- (125) Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suarez F, Forné M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004 September 01;53(9):1363-1365.
- (126) Millonig G, Kern M, Ludwiczek O, Nachbaur K, Vogel W. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening? *World J Gastroenterol* 2006 February 14;12(6):974-976.
- (127) Esteve M, Loras C, González-Huix F. Lamivudine resistance and exacerbation of hepatitis B in infliximab-treated Crohn's disease patient. *Inflamm Bowel Dis* 2007 November 01;13(11):1450-1451.
- (128) Tougeron D, Mauillon J, Tranvouez JL. Severe varicella infection during treatment with infliximab for Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2006 December 01;30(12):1410-1413.
- (129) Vonkeman H, ten Napel C, Rasker H, van de Laar M. Disseminated primary varicella infection during infliximab treatment. *J Rheumatol* 2004 December 01;31(12):2517-2518.
- (130) Leung VS, Nguyen MT, Bush TM. Disseminated primary varicella after initiation of infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004 December 01;99(12):2503-2504.
- (131) European Medicines Agency. Entyvio, INN-vedolizumab. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_de.pdf. Accessed 27.05., 2022.
- (132) Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013 August 22;369(8):711-721.
- (133) Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013 August 22;369(8):699-710.
- (134) European Medicines Agency. Stelara, INN-ustekinumab. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_de.pdf. Accessed 27.05., 2022.
- (135) Schuh K. Blut und Abwehrsystem. In: Gründer S, Schlüter K-, editors. *Physiologie hoch2*. 1. Auflage ed.: Elsevier GmbH; 2019. p. 115-160.
- (136) Gründer S. Zellphysiologie. In: Gründer S, Schlüter K-, editors. *Physiologie hoch2*. 1. Auflage ed.: Elsevier GmbH; 2019. p. 1-84.

(137) European Medicines Agency. Xeljanz, INN-tofacitinib citrate. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-annex-i-ii-iii_de.pdf. Accessed 30.05., 2022.

(138) European Medicines Agency. EMA confirms Xeljanz to be used with caution in patients at high risk of blood clots. 2020; Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-ema-confirms-xeljanz-be-used-caution-patients-high-risk-blood-clots_en.pdf. Accessed 30.05., 2022.

(139) European Medicines Agency. Xeljanz (tofacitinib): increased risk of major adverse cardiovascular events and malignancies with use of tofacitinib relative to TNF-alpha inhibitors. 2021; Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-xeljanz-tofacitinib-increased-risk-major-adverse_en.pdf. Accessed 30.05., 2022.

(140) Stallmach A, Sturm A. Die wichtigsten Änderungen der aktualisierten S3-Leitlinie Morbus Crohn der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) im Überblick. 2021; Available at: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-_und_Stoffwechselkrankheiten/021-004edi_S3_Morbus_Crohn_Diagnostik_Therapie_2022-04.pdf. Accessed 27.05., 2022.

(141) Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010 February 01;138(2):463-8; quiz e10.

(142) Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010 April 15;362(15):1383-1395.

(143) Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, Wolf DC, Panaccione R, Feagan B, et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. *Am J Gastroenterol* 2014 November 01;109(11):1771-1780.

(144) European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Algorithms. Available at: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/algorithms>. Accessed 21.08., 2022.

(145) D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel J, Danese S, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *The Lancet* 2022;399(10340):2015-2030.

(146) Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel J, Danese S, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's

disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *The Lancet* 2022;399(10340):2031-2046.

(147) European Medicines Agency. Tremfya, INN-guselimumab. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_de.pdf. Accessed 28.07., 2022.

(148) European Medicines Agency. Skyrizi, INN-risankizumab. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_de.pdf. Accessed 28.07., 2022.

(149) Eli Lilly and Company. Fifty Percent of Patients with Ulcerative Colitis Treated with Mirikizumab Achieved Clinical Remission at One Year in Lilly's Pivotal Phase 3 Study . Available at: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/fifty-percent-patients-ulcerative-colitis-treated-mirikizumab>. Accessed 28.07., 2022.

(150) Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Schreiber S, D'Haens G, Tanida S, et al. Efficacy of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020 June 01;158(8):2139-2149.e14.

(151) Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet* 2022 June 04;399(10341):2113-2128.

(152) AbbVie Deutschland GmbH & Co KG. Full Prescribing Information (English). Available at: https://www.rxabbvie.com/pdf/rinvoq_pi.pdf. Accessed 03.08., 2022.

(153) European Medicines Agency. Rinvoq, INN-Upadacitinib. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_de.pdf. Accessed 03.08., 2022.

(154) Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Vermeire S, Schreiber S, Ritter T, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021 June 19;397(10292):2372-2384.

(155) European Medicines Agency. Jyseleca, INN-filgotinib. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_de.pdf. Accessed 01.08., 2022.

(156) European Medicines Agency. Rinvoq, INN-upadacitinib. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-opinion-rinvoq-x-12-g_en.pdf. Accessed 03.08., 2022.

(157) European Medicines Agency. Jyseleca, INN-filgotinib; Übersicht über Jyseleca und warum es in der EU zugelassen ist. Available at:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/jyseleca-epar-medicine-overview_de.pdf. Accessed 01.08., 2022.

(158) Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, Chiorean M, Vermeire S, Lee SD, et al. Efficacy and Safety of Etrasimod in a Phase 2 Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020 February 01;158(3):550-561.

(159) European Medicines Agency. Zeposia, INN-ozanimod. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_de. Accessed 03.08., 2022.

(160) European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Moderate or Severe Disease. Available at: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/algorithm/moderate-or-severe-disease-0>. Accessed 21.08., 2022.

(161) European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Quiescent or Mild. Available at: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/algorithm/quiescent-or-mild-0>. Accessed 21.08., 2022.

(162) European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). New presentation. Available at: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/algorithm/new-presentation-0>. Accessed 21.08., 2022.

(163) European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Left-sided colitis. Available at: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/algorithm/left-sided-colitis>. Accessed 21.08., 2022.

(164) European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Proctitis. Available at: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/algorithm/proctitis>. Accessed 21.08., 2022.

(165) European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Extensive colitis. Available at: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/algorithm/extensive-colitis>. Accessed 21.08., 2022.

(166) European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Maintenance therapy in ulcerative colitis. Available at: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/algorithm/maintenance-therapy-ulcerative-colitis>. Accessed 21.08., 2022.

(167) European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Steroid / thiopurine refractory UC. Available at: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/algorithm/steroid-thiopurine-refractory-uc>. Accessed 21.08., 2022.

(168) European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Acute severe colitis. Available at: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/algorithm/acute-severe-colitis>. Accessed 21.08., 2022.