



Was ist gesichert in der Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen

Carolin F. Manthey · Dominik Reher · Samuel Huber

I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Zusammenfassung

Die Prävalenzen der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) steigen weltweit an. Auch in Deutschland stellen die CED ein großes gesundheitspolitisches Problem dar. Die Pathogenese ist komplex und involviert genetische Faktoren, Umweltaspekte und Veränderungen in der immunologischen Konstitution. Weiterhin spielt das Darmmikrobiom eine Rolle bei der Aufrechterhaltung der Entzündung. In den letzten Jahren sind erfreulicherweise weitere Medikamente für die Behandlung der CED zugelassen worden, vor allem Biologika. Die Therapie der CU stützt sich hauptsächlich auf 5-Aminosalicylsäure-Präparate, bevorzugt auch in topischer Form bei distaler Kolitis und Proktitis, sowie lokale Budesonidformulierungen. Bei ausgedehntem Befall, hoher Krankheitsaktivität oder refraktärem Verlauf kommen ähnlich wie beim MC auch Antikörper (Biologika) mit gutem Erfolg zum Einsatz. Neben Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-Antikörpern (Infliximab, Adalimumab, Golimumab) werden der Integrinantikörper Vedolizumab sowie der Interleukin-12/23-Antikörper Ustekinumab erfolgreich verwendet. Einen zunehmenden Stellenwert erhält neben der intravenösen auch die subkutane Anwendung der Antikörpertherapien, die mittlerweile für alle Präparate zur Verfügung steht. Des Weiteren ist bei CU der Januskinaseinhibitor Tofacitinib eine orale Option. Der Therapieerfolg wird multimodal anhand von Endoskopie, Sonographie, Laborparametern, Calprotectinbestimmung im Stuhl und klinischen Scores beurteilt („treat-to-target approach“). Langfristig gilt das Ziel einer mukosalen Heilung. Trotz der Fortschritte in der medikamentösen Therapie leidet immer noch ein signifikanter Teil der Patienten mit CED unter therapierefraktären Verläufen und benötigt im Verlauf eine chirurgische Therapie.

Schlüsselwörter

Morbus Crohn · Colitis ulcerosa · Mesalazin · Tumor-Nekrose-Faktor-Hemmer · Vedolizumab

In diesem Beitrag

- Epidemiologie
- Grundlagen der Pathogenese
- Klinisches Bild, Einteilung und Schweregrade, Diagnostik
- Gesicherte Therapie bei Colitis ulcerosa
- Kolonkarzinomrisiko bei Patienten mit Colitis ulcerosa
- Refraktäre Kolitis
- Gesicherte Therapie bei Morbus Crohn
- Therapiesteuerung und neue Ansätze
- Sonderfall: Therapie in Pandemiezeiten

Epidemiologie

Die Häufigkeit chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED) nimmt zu. Daher werden sie mittlerweile auch als „global emerging disease“ betrachtet. Allein in Nordamerika und Europa leiden mehr als 3,5 Mio. Menschen unter einer CED [1]. Während des 20. Jahrhunderts waren CED hauptsächlich Erkrankungen „westlicher Zivilisationen“, etwa in Nordamerika, Europa und Ozeanien, mit in diesem Zeitraum stark ansteigender Inzidenz [2]. Obgleich die Inzidenzen in den dortigen Ländern aktuell scheinbar

ein Plateau erreicht haben, steigen die Prävalenzen weiter an [3]. In Deutschland geht man derzeit von einer Prävalenz des Morbus Crohn (MC) von 100 bis 200 pro 100.000 Einwohner aus, für die Colitis ulcerosa (CU) von 160 bis 250 pro 100.000 Einwohner [4].

Interessanterweise zeigt sich mittlerweile vor allem in den neu industrialisierten, („westernized“) Ländern Afrikas, Asiens, Osteuropas oder Südamerikas eine stark ansteigende Inzidenz, analog zu dem beobachteten Anstieg in der zweiten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts in Nordamerika, Europa und Ozeanien [3].



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Schwerpunkt: Was ist gesichert in der Therapie?

Insgesamt ist daher auch zukünftig weiter mit einer deutlich steigenden Anzahl an CED-Patienten weltweit zu rechnen.

Generell können alle Altersgruppen von CED betroffen sein, wobei es zwei Erkrankungsgipfel gibt: 15.–35. Lebensjahr sowie 55.–80. Lebensjahr. In 25 % der Fälle liegt der Erkrankungsbeginn bereits vor dem 18. Lebensjahr [5].

» Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen verursachen hohe Gesundheitskosten

CED gehen oft mit einem hohen Leidensdruck für Betroffene einher und erfordern meist eine fachärztliche Betreuung sowie eine lebenslange medikamentöse Therapie. Da die Erkrankungen chronisch verlaufen und oft stationäre Aufenthalte, kostenintensive medikamentöse Therapien (z. B. mit Biologika, s. unten) oder Operationen notwendig machen, verursachen CED hohe Gesundheitskosten [6].

Grundlagen der Pathogenese

Die Pathogenese von CED ist sehr komplex. Man nimmt derzeit an, dass die chronische Entzündung durch eine gestörte Interaktion zwischen Mikrobiom, Umweltfaktoren, Immunsystem und Darmbarriere („Interaktom“) auf Basis einer genetischen Suszeptibilität zustande kommt.

Mikrobiom. Der menschliche Darm beherbergt etwa 100 Billionen verschiedene mikrobielle Organismen (Bakterien, Viren, Pilze, Protozoen), die in ihrer Gesamtheit als „Mikrobiom“ bezeichnet werden [7]. Ihr Genom ist zusammengenommen etwa 100-mal größer als das des Menschen [8]. In gesunden Individuen besteht eine Symbiose zwischen Wirt und Mikroorganismen. Das Mikrobiom ist an Verdauung und Metabolismus beteiligt und beeinflusst sowohl die Entwicklung des Immunsystems als auch die Wirtsreaktion auf Pathogene [9]. Folglich gibt es zunehmende Evidenz, dass eine Dysbiose mit verschiedenen Erkrankungen assoziiert ist, beispielsweise mit CED, Reizdarmsyndrom, Allergie, Asthma, metabolischem Syndrom, Diabetes oder auch kardiovaskulären Erkrankungen [9]. Bei CED ist inzwischen gut belegt,

dass die Komposition des Mikrobioms gegenüber Gesunden verändert ist:

- Verminderte Biodiversität
- Zunahme potenziell pathogener Bakterien (Pathobionten)
- Zunahme an Bakterien, die mukolytische Aktivität besitzen
- Zunahme sulfatreduzierender Bakterien
- Abnahme von Bakterien, die kurzkettige Fettsäuren produzieren

Das ist mit unterschiedlichen entzündungsfördernden Veränderungen bei CED-Patienten assoziiert [9, 10]. Ob und gegebenenfalls bei welchen Patienten die in CED beobachtete Dysbiose ein primäres oder sekundäres (z. B. als Reaktion auf Umweltfaktoren) Ereignis ist, ist derzeit noch unklar.

Umweltfaktoren. Prospektive, kontrollierte Studien sind diesbezüglich nach wie vor rar. Aufgrund von Beobachtungen werden Umweltfaktoren in der Pathogenese von CED dennoch zunehmend als entscheidende ätiologische Faktoren postuliert, vor allem im Zusammenspiel mit dem Mikrobiom [11]. Potenziell mitursächlich sind unter anderem [12]

- veränderte Nahrungsgewohnheiten (s. unten),
- häufiger Antibiotikaeinsatz in der Kindheit,
- fehlendes Stillen als Säugling,
- orale Kontrazeptiva,
- Rauchen (nur MC),
- urbane Umgebung,
- Luftverschmutzung,
- Umweltgifte (s. unten) und
- die Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika.

Bei der Ernährung scheinen vor allem der Konsum industriell hergestellter, ultrahochverarbeiteter Lebensmittel, die vermehrte Aufnahme tierischer Fette, tierischer Proteine, einfacher Zucker und gesättigter Fettsäuren sowie eine ballaststoffarme Kost mit CED zu korrelieren („westliche Diät“), während die vermehrte Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren und Ballaststoffen („mediterrane Diät“) in einigen Studien invers mit dem Auftreten von CED zu korrelieren scheint [11–15]. Auch wird der massive Einsatz von Pestizi-

den, der in der modernen Agrarwirtschaft nicht unüblich ist und dessen Rückstände sich teilweise in der Nahrung nachweisen lassen, als ein möglicher CED-Trigger postuliert und die vermeintliche Unbedenklichkeit dieser Chemikalien zunehmend infrage gestellt [16–18]. Basierend auf diesen korrelativen Studien ist ein wichtiges Ziel gegenwärtiger Forschung, eine personalisierte Diät zur Therapie bei CED zu etablieren.

Genetische Faktoren. Genomweite Assoziationsstudien haben über 200 Genloci identifiziert, die mit einem erhöhten CED-Risiko assoziiert sind, etwa 30 davon kommen überlappend bei MC und CU vor [19]. Bekanntestes Beispiel ist hier das NOD2-Gen bei MC [20]. Zusammenfassend deuten diese Analysen darauf hin, dass vor allem CD4+-T-Zellen und die epitheliale Barriere eine primäre Rolle bei der Entstehung von CED spielen [21].

Immunologische und Barrierestörungen. Die Dysregulation bei CED ist charakterisiert durch [22, 23]

- epitheliale Schäden:
 - gestörte Mukusproduktion,
 - defekte Reparaturmechanismen;
- eine abnorme Inflammationsreaktion, verursacht durch (am ehesten kommensale) Antigene und die Lamina propria infiltrierende Immunzellen (unter anderem T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, Makrophagen, dendritische Zellen, neutrophile Granulozyten), und
- eine gestörte Regulation der inflammatorischen Immunantwort (gestörte Immuntoleranz) und insbesondere eine Störung der CD4+-T-Zellen.

Die aktivierten Zellen der Lamina propria produzieren hierbei lokal hohe Level proinflammatorischer Zytokine, beispielsweise Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), Interleukin(IL)-1 β , Interferon- γ und Zytokine des IL-23/Th17-Signalwegs [24]. Insgesamt ist das Zusammenspiel zwischen den verschiedenen beteiligten Zellen und Kompartimenten des angeborenen und adaptiven intestinalen Immunsystems jedoch hochkomplex und daher an dieser Stelle nicht in aller Ausführlichkeit darstellbar, sodass wir auf folgende Übersichtsarbeit verweisen [23].

Hier steht eine Anzeige.



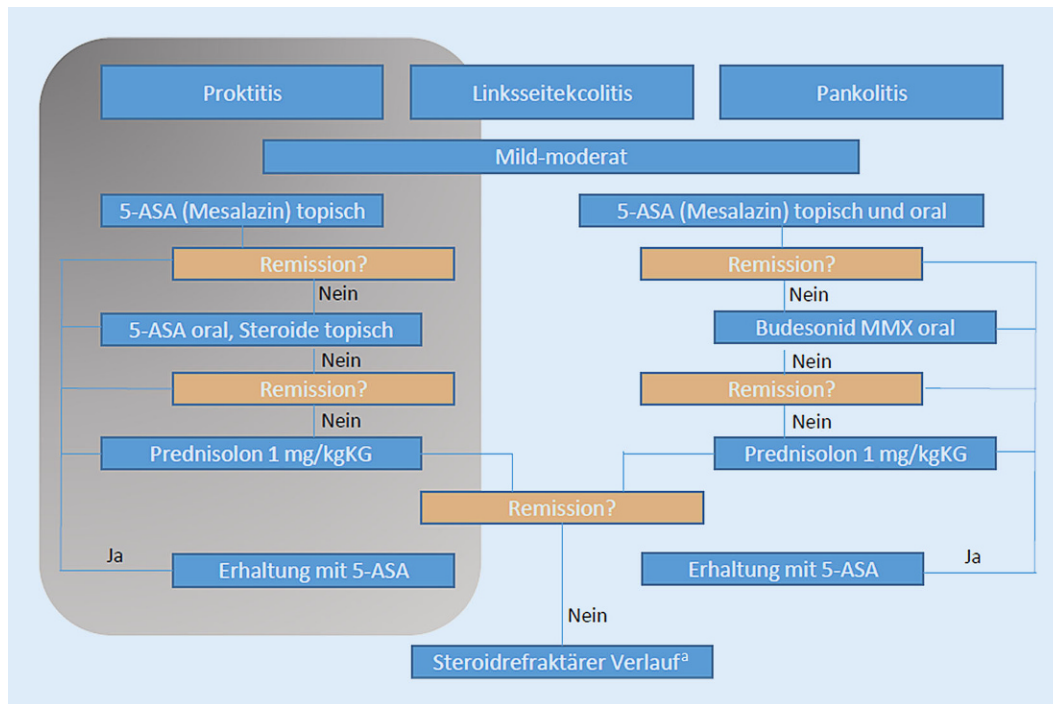


Abb. 1 ◀ Flusschema der Therapieeskalation bei Colitis ulcerosa. ^aSiehe Abschnitt „Refraktäre Kolitis“. 5-ASA 5-Aminosalicylsäure, MMX Multimatrixsystem

Klinisches Bild, Einteilung und Schweregrade, Diagnostik

Die Klinik von CED ist typischerweise charakterisiert durch rezidivierende Schübe abdomineller Schmerzen, imperativen Stuhldrangs und (blutiger) Diarrhöen, einhergehend mit Gewichtsverlust, Fieber und Nährstoffmangel. Auch können extraintestinale Manifestationen auftreten (EIM), weshalb CED auch als Systemerkrankungen zu betrachten sind. Nach 30 Jahren Erkrankung haben etwa 50% der Patienten mindestens eine EIM erlitten [25], wobei

- Gelenke (periphere und axiale Arthropathie),
- Haut (Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, orale Aphten),
- Leber und Gallenwege (primär sklerosierende Cholangitis [PSC]) sowie
- Augen (Uveitis, Episkleritis)

vorrangig betroffen sind.

» Die Colitis ulcerosa breitet sich vom Rektum her kontinuierlich im Kolon nach proximal aus

Der MC kann sich diskontinuierlich im gesamten Gastrointestinaltrakt (GIT) ausbreiten, typischerweise sind terminales Ile-

um, Zäkum, Perianalregion und Kolon betroffen. Ein Drittel der Patienten mit MC präsentiert zum Diagnosezeitpunkt bereits einen komplizierten Verlauf (unter anderem mit Fisteln oder Abszessen), 50% benötigen eine chirurgische Intervention innerhalb der ersten 10 Jahre [26]. Die CU breitet sich vom Rektum her kontinuierlich im Kolon nach proximal aus, das Ileum ist nur selten betroffen („Backwash-Ileitis“), der übrige GIT nie. Davon abzugrenzen ist die PSC-assoziierte Kolitis, die typischerweise milder verläuft und sich auch in der Ausdehnung von MC und CU unterscheidet.

Die Diagnosestellung basiert immer auf einer Kombination aus Anamnese, klinischer Untersuchung, laborchemischen Analysen, Endoskopie sowie histologischer und bildmorphologischer Untersuchung, zudem wird das Ansprechen auf die Therapie berücksichtigt [27].

Bei CU sollte die Ausdehnung des Krankheitsbefalls endoskopisch eingeteilt werden in Proktitis (begrenzt auf das Rektum), Linksseitecolitis (Ausdehnung bis zur linken Flexur) und ausgedehnte Kolitis (über die linke Flexur hinaus), da dies einerseits über den Einsatz einer topischen und/oder systemischen Medikation sowie andererseits über Beginn und Intervall des Karzinomüberwachungsprogramms ent-

scheidet. Bei MC sollte neben der obligatorischen Ileokoloskopie mit Stufenbiopsien initial auch immer eine Dünndarmdiagnostik mit Ösophagogastroduodenoskopie plus Magnetresonanztomographie oder Sonographie erfolgen. Auch hier ist das Befallsmuster für Wahl und Intensität der medikamentösen Therapie entscheidend.

Bei jedem Verdacht auf verstärkte entzündliche Aktivität im Rahmen einer CED sollte anhand von Klinik und laborchemischen sowie gegebenenfalls auch endoskopischen und histologischen Befunden immer auch der derzeitige Schweregrad der Erkrankung abgeschätzt werden. Es gibt verschiedene Scores, die dem Behandler bei der Einschätzung helfen können, beispielsweise der (partielle) Mayo-Score bei der CU [28] oder der Crohn's Disease Activity Index (CDAI; [29]) bzw. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD; [30]) bei MC. Bei einem Schub muss immer eine (begleitende/auslösende) Infektion mit *Clostridioides difficile* und bei steroidrefraktärem Verlauf eine Infektion mit Zytomegalievirus (CMV) ausgeschlossen werden.

Tab. 1 Untersuchungsintervall ab dem 8. Erkrankungsjahr zur Überwachungskoloskopie nach Risikostratifizierung bei Colitis ulcerosa

Hohes Risiko (jedes Jahr)	Intermediäres Risiko (alle 2–3 Jahre)	Geringes Risiko (alle 4 Jahre)
Ausgedehnte Kolitis mit hochgradiger Entzündung	Kolitis mit mittlerer bis milder Entzündung	Keines der vorgenannten Kriterien liegt vor
Verwandter ersten Grades mit KRK <50. LJ	Verwandter ersten Grades mit KRK >50. LJ	
Intraepitheliale Neoplasie in den letzten 5 Jahren	Viele Pseudopolypen	
PSC (jährlich ab Diagnosestellung)		
Stenose		
Bei Erfüllung eines Kriteriums gilt das jeweils höchste Risiko KRK kolorektales Karzinom, LJ Lebensjahr, PSC primär sklerosierende Cholangitis		

Gesicherte Therapie bei Colitis ulcerosa

Für die Therapieentscheidung spielen verschiedene Faktoren eine Rolle. Hierzu gehören

- die Schwere der Erkrankung,
- das endoskopische Befallsmuster,
- das Patientenalter,
- das Ansprechen auf vorausgehende Therapien,
- EIM sowie
- Patientenpräferenzen.

Außerdem muss über eine ambulante oder stationäre Therapie entschieden werden. Hierbei gilt das Grundprinzip, dass vor Beginn einer (neuen) Therapie die Krankheitsaktivität objektiviert werden soll. Insbesondere bei langem Krankheitsverlauf ist durchaus möglich, dass die angegebenen Beschwerden nicht unbedingt mit einer erhöhten entzündlichen Aktivität einhergehen. Hier sollte die Krankheitsaktivität unter anderem durch endoskopische Befunde, Calprotectinmessung und Laborbefunde (C-reaktives Protein) belegt sein. Des Weiteren ist zwischen der akuten Schubtherapie und einer anschließenden remissionserhaltenden Therapie zu unterscheiden. Bei Erstdiagnose einer CED empfiehlt es sich, zusätzlich auch ein Screening auf Infektionserkrankungen und Impftiter durchzuführen (Hepatitis A, B, C sowie Human-immunodeficiency-virus[HIV]-Infektion), außerdem sollte vor einer Anti-TNF-Therapie eine latente Tuberkulose ausgeschlossen werden (Interferon- γ -release-Assay, Röntgenuntersuchung des Thorax). Vor einer Thiopurintherapie ist

eine serologische Untersuchung auf das Epstein-Barr-Virus (EBV) angeraten und gegebenenfalls bei negativem EBV-Status diese Therapie zu vermeiden [31].

Erstlinientherapeutika bei milder bis moderater Aktivität sind weiterhin 5-Aminosalicylsäure(5-ASA)-Präparate. Hierbei scheint es keinen Unterschied in der Wirksamkeit und Sicherheit der verschiedenen 5-ASA-Medikationen zu geben, wobei Sulfasalazin etwas schlechter toleriert wird. Bei Proktitis sollten Patienten zunächst 5-ASA-Zäpfchen erhalten, bei Linksseitenkolitis sollte eine Therapie mit 5-ASA-Klistieren erfolgen. Zur Remissionsinduktion empfiehlt sich dann eine Kombination mit oralem 5-ASA. Eine Verbesserung der Symptome soll nach spätestens 14 Tagen eintreten.

» Bei Nichtansprechen auf 5-ASA ist eine Kombination mit Kortikosteroiden empfohlen

Bei Nichtansprechen auf 5-ASA ist eine Kombination mit Kortikosteroiden empfohlen, hierbei gilt wieder zunächst der Versuch einer topischen Therapie bei Proktitis oder Linksseitenkolitis, beispielsweise mit Budesonidschaum. Eine orale Steroidtherapie kann bei Nichtansprechen auf 5-ASA oder initialer schwerer (Pan-)Kolitis notwendig werden. Steroide mit verringerter systemischer Wirkung wie Budesonid in einem Multimatrixsystem können hier von Vorteil sein. Wiederum muss auf systemisch wirksame Steroide bei Nichtansprechen umgestellt werden. Üblicherweise wird die Therapie mit 40–60 mg Prednisolon (bis maximal 1 mg pro kgKG) gestartet, bei klinischem Ansprechen kann

dann ein Tapering stattfinden, meist um 5–10 mg jede Woche bis 20 mg. Hiernach wird die Dosis um 2,5–5 mg pro Woche reduziert (■ Abb. 1).

Gelingt die Dosisreduktion, können 5-ASA-Präparate zur Remissionserhaltung angewendet werden. Sollte es aber zu einem steroidabhängigen Verlauf kommen, muss die Therapie um Thiopurine oder Biologika erweitert werden [32]. Die Thiopurine Azathioprin und 6-Mercaptopurin (6-MP) werden mit einer Dosis von 2,5 mg/kgKG bzw. 1,5 mg/kgKG angewendet. Hierbei sind regelmäßige Kontrollen des Blutbilds und der Leberenzyme angezeigt. Häufige Nebenwirkungen beinhalten neben einer möglichen Hepatotoxizität und Knochenmarksuppression auch Übelkeit und abdominelle Beschwerden. In diesem Fall muss zu einer Therapie mit Biologika gewechselt werden. Auch im Hinblick auf toxische Nebenwirkungen empfiehlt sich das regelmäßige Monitoring der Azathioprinmetaboliten 6-Thioguanin-Nukleotid (6-TGN) und 6-Methylmercaptopurin (6-MMP). Hierdurch kann die Therapie effektiv gesteuert und angepasst werden. Die Cut-off-Level zur Beurteilung einer ausreichenden Konzentration variieren in verschiedenen Studien, anhand einer Metaanalyse konnte ein Level von 250 pmol/8 · 10⁸ Erythrozyten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer klinischen Remission assoziiert werden [33]. Zur Orientierung kann der Verlauf des mittleren Erythrozytenvolumens (Anstieg um etwa 7 fl unter Azathioprintherapie) herangezogen werden.

» Anti-TNF-Antikörper können in der Remissionsinduktion und Erhaltungstherapie zum Einsatz kommen

Die Anti-TNF-Antikörper Infliximab, Adalimumab und Golimumab sind schnell wirksame und häufig eingesetzte Medikamente. Sie können sowohl in der Remissionsinduktion als auch in der Erhaltungstherapie zum Einsatz kommen. Das klinische Ansprechen in Woche 8 beträgt bei Standarddosis von 5 mg/kgKG (alle 8 Wochen; gegebenenfalls Steigerung auf 10 mg/kgKG alle 8 Wochen bzw. 5 mg/kgKG alle 4 Wochen) für Infliximab knapp 70%, eine langfristige klinische Remission erreichten 25,7%

Infobox 1

Vorgehen bei Fisteln im Rahmen des Morbus Crohn

Fisteln

- Häufige und typische Manifestation und Komplikation des MC
- Mindestens 25 % aller MC-Patienten nach 20 Jahren
- Typische Fisteltypen: perianal, enterokutan, enterovesikal, enteroenteral
- Therapie immer in interdisziplinärer Abstimmung, häufig kombinierter Therapieansatz erforderlich (medikamentös und chirurgisch)
- Therapie komplexer Fisteln (anal, rektogenital und -urethral) nur in spezialisierten Zentren

Medikamentöse Therapie

- Primär Infliximab (nach Abszessausschluss oder -drainage)
- Gegebenenfalls Antibiotika zur kurzfristigen klinischen Besserung (Evidenz unzureichend)

Wann operieren?

- Fisteln mit Kurzdarmsyndrom, enterovesikale Fisteln, enterokutane Fisteln mit hoher Fördermenge, blind im Retroperitoneum endende Fisteln

Perianale Fisteln

- Asymptomatische perianale Fisteln: Operation nur in Ausnahmefällen
- Sezernierende Fisteln: Fadendrainage (Seton) nach Kürettage
- Indikation zur Einleitung einer medikamentösen Therapie nach Abszessabschluss oder -drainage prüfen
- Komplexes, medikamentös therapieresistentes Fistelsystem: Anlage Deviationsstoma

Fistelverschluss Rektum

- Operativer Fistelverschluss nur bei fehlender Proktitis
- Entfernung der Fadendrainage aus inaktiver Fistel bei endoskopischer Remission möglich
- Mögliche Verfahren für Fistelverschluss: plastische Deckung, LIFT-Verfahren (Ligatur des intersphinkteren Fistelgangs)
- Mögliche Therapiealternativen: Stammzelltherapie aus Adipozyten

der Patienten in Woche 54 unter Infliximab (8,9 % im Placeboarm; [34]). Die Ergänzung eines Thiopurins (z. B. 50–100 mg Azathioprin) soll die Bildung von Antikörpern gegen Anti-TNF-Antikörper hemmen und kann für die ersten 6 Therapiemonate erfolgen. Zu beachten ist das erhöhte Infektionsrisiko unter einer Kombinationstherapie [35].

Infobox 2

Antikörperbestimmung zur Therapiesteuerung

- Bei fehlender CED-Aktivität keine Therapieintensivierung aufgrund eines proaktiven therapeutischen Drug Monitorings (TDM)
- Bei Verdacht auf sekundären Wirkverlust („loss of response“ [LOR]) sollte TDM erfolgen
- Abnahme des Biologikatspiegels und Antikörper gegen Medikamente („anti-drug antibodies“ [ADA])
- Meiste Daten liegen für Infliximab und Adalimumab vor
- Nur kleine Beobachtungsstudien bezüglich TDM für Ustekinumab und Vedolizumab vorliegend

Eine zunehmende Rolle spielen auch Antiintegrine wie Vedolizumab (Anti- $\alpha 4\beta 7$). In einer direkten Vergleichsstudie konnte Vedolizumab gegenüber Adalimumab bei Kolitis eine höhere Rate klinischer Remissionen nach 1 Jahr vorweisen (31,3 % vs. 22,5 %; [36]). Vedolizumab überzeugt auch durch eine relativ geringe Rate an unerwünschten Nebenwirkungen, zu beachten ist der teils etwas verzögerte Wirkungseintritt. Kürzlich wurde der Anti-IL-12p40-Antikörper Ustekinumab auch für die Indikation CU zugelassen; er steht schon seit 2016 für den MC zur Verfügung und blockiert sowohl IL-12 als auch IL-23. Methotrexat hat einen geringen Stellenwert in der Therapie der Kolitis, hier gibt es vorwiegend gemischte Studienergebnisse. Neu zugelassen seit 2018 ist der Januskinase(JAK)-Inhibitor Tofacitinib bei Patienten mit Versagen anderer Therapien. Bei diesem Medikament ist wegen des Verdachts auf ein erhöhtes Thromboserisiko Vorsicht geboten [37].

Kolonkarzinomrisiko bei Patienten mit Colitis ulcerosa

Das Kolonkarzinomrisiko ist bei CU im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht [38], wobei neuere Studien eher ein abnehmendes Risiko im Vergleich zu früheren Schätzungen zeigen [39]. Diese Entwicklung ist am ehesten der verbesserten Surveillance und den deutlich verbesserten therapeutischen Optionen zuzuschreiben. Somit ergibt sich aus der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwech-

selkrankheiten (DGVS) für die CU die aktuelle Empfehlung, dass zwischen dem 6. und 8. Erkrankungsjahr eine erneute Ileokoloskopie zur Erhebung der histologischen Krankheitsaktivität erfolgen sollte (Evidenzgrad II, Empfehlungsgrad B, starker Konsens). Angepasst an die individuelle Risikostratifizierung sollten dann ab dem 8. Erkrankungsjahr Patienten mit hohem Risiko jährlich, Patienten mit intermediärem Risiko alle 2–3 Jahre und Patienten mit geringem Risiko alle 4 Jahre koloskopiert werden (■ Tab. 1).

Refraktäre Kolitis

Kommt es nicht zum klinischen Ansprechen auf eine Steroidtherapie, liegt eine refraktäre Kolitis vor. In einigen Leitlinien wird empfohlen, auf eine i.v.-Steroidtherapie umzustellen, falls bisher nur eine orale Therapie angewendet wurde [40]. Parallel sollte per Endoskopie und Stuhlprobe geprüft werden, ob (begleitend) beispielsweise eine CMV-Infektion oder eine *C.-difficile-Infektion* vorliegt. Ist eine Infektion ausgeschlossen, kommt eine Therapie mit Infliximab (5 mg/kgKG in Woche 0, 2, 6, dann alle 8 Wochen i.v.), Ustekinumab (260–520 mg i.v. initial, dann alle 8–12 Wochen 90 mg s.c.), Tofacitinib (2-mal 10 mg/Tag in Woche 1–8, danach 2-mal 5 mg/Tag) oder Ciclosporin (2–4 mg/kgKG i.v.) infrage. Es existieren keine Head-to-head-Vergleichsstudien. Indirekte Vergleiche deuten darauf hin, dass unter Infliximab bei der fulminanten Kolitis das größte Ansprechen nach 8 Wochen vorliegen könnte [41]. Eine große Vergleichsstudie fand jedoch keinen Unterschied im Ansprechen auf Infliximab oder Ciclosporin bei diesen schwer kranken Patienten im Verlauf. Auch im Follow-up nach 5 Jahren ist die Rate einer Proktokolektomie in den beiden Behandlungsarmen vergleichbar ($p=0,97$); sie liegt bei 38,5 % für Ciclosporin und 34,9 % für Infliximab [42]. In der klinischen Praxis sind daher andere Parameter, wie Halbwertszeit, Risikoprofil für Infektionen und Vortherapie, entscheidender.

Falls ein Ansprechen unter Ciclosporin erreicht wird, kann die initiale i.v.-Therapie auf eine orale Therapie mit Ciclosporin umgestellt werden (etwa 4 mg/kgKG pro Tag; Zielspiegel 150–250 $\mu\text{g/ml}$, maximal

Tab. 2 Übersicht über die aktuell zugelassenen Therapien bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa						
Substanz	Wirkmechanismus	Dosierung	Darreichungsform	Indikation	Remissionsinduktion	Erhaltungstherapie
Azathioprin	Purinantagonist	2,5 mg/kgKG	Oral	MC, UC	Nein	✓
6-Mercaptopurin	Purinantagonist	1,5 mg/kgKG	Oral	MC, UC	Nein	✓
Infliximab	Anti-TNF	5 mg/kgKG–10 mg/kgKG in Woche 0, 2, 6, dann alle 8 Wochen i.v. (bzw. 120 mg s.c., ab Woche 6 alle 2 Wochen)	i.v. und s.c.	MC, UC	✓	✓
Adalimumab	Anti-TNF	160 mg in Woche 0, 80 mg in Woche 2, dann 40 mg alle 2 Wochen	s.c.	MC, UC	✓	✓
Golimumab	Anti-TNF	200 mg in Woche 0, 100 mg in Woche 2, dann 100 mg/4 Wochen	s.c.	UC	✓	✓
Vedolizumab	Antiintegrin ($\alpha 4\beta 7$)	300 mg in Woche 0, 2, 6, dann alle 8 Wochen (bzw. 108 mg s.c. ab Woche 6 alle 2 Wochen)	i.v. und s.c.	MC, UC	✓	✓
Ustekinumab	Anti-IL-12/23	260–520 mg in Woche 0 90 mg s.c. alle 8–12 Wochen	i.v. und s.c.	MC, UC	✓	✓
Tofacitinib	Januskinaseinhibitor	2-mal 10 mg/Tag, nach 8 Wochen 2-mal 5 mg/Tag	Oral	UC	✓	✓
Methotrexat	Antimetabolit	15–25 mg/Woche	Oral und s.c.	MC, UC	Nein	✓
Ciclosporin	Calcineurininhibitor	2 mg/kgKG i.v. initial, dann 4 mg/kgKG oral	Oral und i.v.	UC	✓	✓

IL Interleukin, MC Morbus Crohn, TNF Tumor-Nekrose-Faktor, UC Colitis ulcerosa

Tab. 3 Vorgehen bei Verdacht auf sekundären Wirkverlust unter Anti-TNF-Hemmer-Therapie		
Anti-TNF	Positive ADA	Negative ADA
Spiegel niedrig	Wechsel Anti-TNF, ggf. + Thiopurin	Dosiserhöhung und Kontrolle
Spiegel gut	Erwägen: – Kontrolle im Verlauf – Wechsel Anti-TNF, ggf. + Thiopurin – Steroide – Operation	Erwägen: – Klassenwechsel – Steroide – Operation

ADA „anti-drug antibodies“ (gegen Wirkstoff gerichtete Antikörper), TNF Tumor-Nekrose-Faktor

400 µg/ml). Im Verlauf kann diese dann wiederum auf eines der oben beschriebenen Biologika umgestellt werden. Außerdem sollte früh die Alternative einer Proktokolektomie mit dem Patienten besprochen werden. Dies ist auch der Fall bei der fulminanten CU ohne Ansprechen auf Steroide. Eine interdisziplinäre Betreuung gemeinsam mit der Allgemeinchirurgie ist in diesem Fall wichtig.

Gesicherte Therapie bei Morbus Crohn

Das langfristige Ziel der Therapie soll eine steroidfreie Remission sein. In der akuten Schubtherapie ist jedoch meist eine steroidhaltige Therapie indiziert, bei unklarer Diagnose manchmal auch im diagnostischen Sinne. Bei Verdacht auf einen Schub und vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie sollten Komplikationen wie Abszesse, Fisteln oder Stenosen ausgeschlossen werden. Mesalazin hat in der

remissionsinduzierenden Therapie des MC keinen signifikanten Stellenwert.

» Bei Vorliegen von Risikofaktoren sollte rasch eine potente immunsuppressive Therapie eingeleitet werden

Liegt ein isolierter Befall des terminalen Ileums vor, wird initial mit Budesonid behandelt (9 mg/Tag). Bei hoher Entzündungsaktivität ist hingegen eine Therapie mit systemischen Steroiden angeraten, hierbei soll eine Dosis von 1 mg/kgKG angewendet werden [43]. Eine große multizentrische Studie hat die Ileozäkalektomie mit einer Infliximabtherapie verglichen. In der chirurgischen Gruppe benötigte nur jeder vierte Patient im Laufe noch eine Anti-TNF-Antikörper-Therapie, wohingegen 37% der initial medikamentös behandelten Patienten im Verlauf doch eine Operation benötigten [44]. Folglich ist bei isolierter Ileitis terminalis die

Ileozäkalektomie als gleichwertige Therapie gegenüber der immunsuppressiven Behandlung einzustufen und sollte entsprechend mit dem Patienten diskutiert werden.

Auch bei ausgedehntem Dünndarmbefall und/oder Befall des oberen GIT sollte primär auf eine Steroidtherapie zurückgegriffen werden, bei betroffenen Patienten ist auch eine rasche Umstellung auf ein Biologikum angeraten, dann bei Anwendung von Infliximab in Kombination mit einem Thiopurin. Sowohl Anti-TNF-Antikörper als auch Vedolizumab und Ustekinumab wurden in ihrer Wirksamkeit bei MC bestätigt. Leider gibt es noch keine größeren Head-to-head-Studien. Die Auswahl des Medikaments stützt sich auf individuelle Faktoren wie

- Komorbiditäten,
- Ansprechen auf bzw. Nebenwirkungen von vorigen Therapien,
- EIM und/oder
- Fisteln (■ Infobox 1).

Azathioprin allein ist nicht zur Remissionsinduktion geeignet, da die Wirkung verzögert eintritt, kann jedoch in der Remissionserhaltung und mit steroidsparendem Effekt eingesetzt werden [45]. Methotrexat kann ebenfalls bei MC eingesetzt werden, allerdings hat es keinen sicher nachgewiesenen Effekt in der Remissionsinduktion, sondern kann ähnlich wie die Thiopuri-

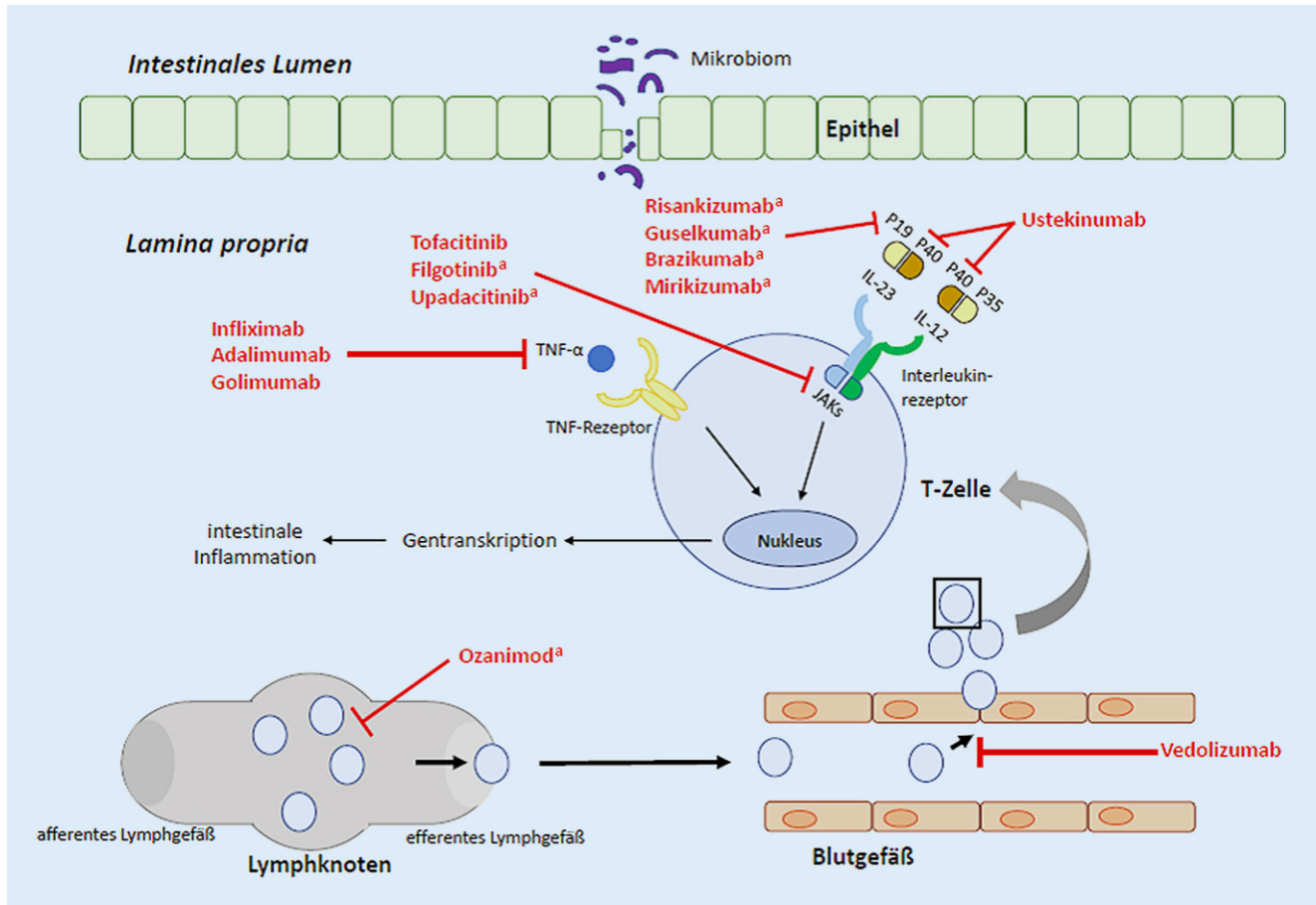


Abb. 2 ▲ Ansatzpunkte der verschiedenen verfügbaren Biologika und „small molecule drugs“ in der Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. ^aNoch im Zulassungsverfahren. *IL* Interleukin, *JAKs* Januskinasen, *TNF* Tumor-Nekrose-Faktor

ne zur steroidsparenden Therapie in der Remissionserhaltung genutzt werden [46].

Bei Vorliegen von Risikofaktoren sollte rasch eine potente immunsuppressive Therapie, am ehesten als Kombinationstherapie (z.B. Biologikum plus Azathioprin), eingeleitet werden, dieses Vorgehen wird auch als „top-down approach“ bezeichnet. Zu den Risikofaktoren zählen [47]

- ein junges Patientenalter bei Diagnosestellung,
- eine Beteiligung des Dünndarms,
- Strikturen,
- eine perineale Beteiligung und
- der frühe Bedarf einer Steroidtherapie.

Bei Ansprechen auf die Therapie sollte dann eine Reduktion der Medikamente erfolgen, beispielsweise durch Beendigung der Thiopuringabe unter Fortführung des Biologikums. Bei mildem Verlauf und Beschwerdefreiheit nach der initialen Schub-

therapie kann zunächst abgewartet werden. Regelmäßige klinische Kontrollen sowie eine Bestimmung von Calprotectin helfen, frühzeitig einen erneuten Schub festzustellen und entsprechend behandeln zu können.

Eine Übersicht über die aktuell verfügbaren Medikamente in der CED-Therapie gibt **Tab. 2**.

Therapiesteuerung und neue Ansätze

In der Therapiesteuerung werden zunehmend Antikörperbestimmungen und Spiegelmessungen vorgenommen (**Infobox 2**). Die meisten Daten zu Nutzen und Konsequenzen gibt es für die Anti-TNF-Antikörper. Eine Handlungsempfehlung bei Verdacht auf Wirkverlust ist in **Tab. 3** dargestellt.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass für die Anti-TNF-Antikörper mittlerweile

sogenannte Biosimilars verfügbar sind. Die Wirksamkeit dieser Biosimilars ist vergleichbar mit den Originalsubstanzen [48], sie stellen oft eine kosteneffektive Alternative dar. Weiterhin sind von Vedolizumab und dem Infliximab-Biosimilar CT-P13 mittlerweile subkutane Darreichungsformen erhältlich. Diese scheinen eine ähnliche Wirksamkeit wie die i.v.-Formulierungen zu haben [49, 50].

Die verschiedenen Ansatzpunkte der CED-Medikamente sind in **Abb. 2** dargestellt, ergänzt um Medikamente, die sich noch in Zulassungsstudien befinden. Risankizumab ist ein Beispiel für einen IL-23p19-Inhibitor, der sich in Phase-II-Studien bei Patienten mit MC als wirksam erwiesen hat [51]. Weitere IL-23-Antikörper sind Guselkumab, Brazikumab und Mirikizumab. Allerdings unterscheiden sich diese Antikörper in der Bindungsstelle, Affinität und Halbwertszeit.

Ozanimod ist ein oraler Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptor-Modulator, der selektiv an die S1P-Rezeptor-Subtypen 1 und 5 bindet. Dies hat eine Lymphozytenretention in peripheren lymphatischen Organen zur Folge, wodurch die Zahl der zirkulierenden Lymphozyten im peripheren Blut reduziert wird. Ozanimod ist bereits für die Therapie der multiplen Sklerose zugelassen und zeigte hier in Studien eine signifikante Reduktion der Erkrankungsschübe pro Jahr im Placebovergleich [52]. Weiterhin befinden sich neue JAK-Inhibitoren im Zulassungsverfahren. Hier konnte Filgotinib, das wie Upadacitinib ein selektiver JAK1-Inhibitor ist, bereits eine Wirksamkeit bezüglich des Erreichens einer klinischen Remission in Woche 58 bei Patienten mit CU zeigen (37,2% bei 200 mg Filgotinib/Tag vs. 11,2% unter Placebo; [53]). Upadacitinib war wirksamer als Placebo im Erreichen einer klinischen Remission in Woche 8 (8,5–19,6% je nach Dosis vs. 0%; [54]).

Sonderfall: Therapie in Pandemiezeiten

Die Coronavirus-disease-2019(COVID-19)-Pandemie, ausgelöst durch das „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“ (SARS-CoV-2), ist eine anhaltende globale Bedrohung. Das Virus bindet an das zelluläre „angiotensin-converting enzyme 2“ (ACE2) und das Oberflächenprotein „transmembrane serine protease 2“ (TMPRSS2). Diese beiden Moleküle werden auch auf verschiedenen Zelltypen im GIT exprimiert, daher kann die Infektion auch zu gastrointestinalen Symptomen führen. Die DGVS hat ein Addendum zu ihren Leitlinien für das Management von CU und MC herausgegeben, in dem besondere Empfehlungen für die Zeit der COVID-19-Pandemie festgehalten sind [55].

Als Risikofaktor für schwere COVID-19-Verläufe bei Patienten mit CED wurde eine Hochdosissteroidtherapie identifiziert. Daher sollte versucht werden, Steroide möglichst rasch auszuschleichen. Bei einem Schub sollte versucht werden, auf Steroide zu verzichten und eher auf rasch wirksame Biologika zurückzugreifen. Generell scheint es so, dass eine CED das Risiko aggravierter Verläufe einer COVID-19-Infektion nicht erhöht. Bestimmte

immunsuppressive Medikamente gehen jedoch mit einem erhöhten Risiko von Virusinfektionen einher, hierzu gehören JAK2-Inhibitoren, Steroide in einer Dosis von >20 mg/Tag und die Kombination aus Thiopurin und Anti-TNF-Hemmer. Bei Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung sollte dann erwogen werden, eine Therapie mit Thiopurinen, Methotrexat oder Tofacitinib zu pausieren. Bei Patienten unter Thiopurin plus Anti-TNF-Hemmer kann bei stabiler Erkrankung die Thiopurintherapie beendet werden. In jedem Fall ist die Impfung gegen SARS-CoV-2 für Patienten mit CED empfohlen. Ein vermindertes Impfansprechen unter Immunsuppression ist beschrieben worden, daher sollte bei diesen Patienten eine dritte Booster-Impfung in Erwägung gezogen werden [56]. Zusätzlich sollte auch auf einen Impfschutz in Bezug auf Influenza und Pneumokokken geachtet werden.

Fazit für die Praxis

- Die Therapie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn hat sich in den letzten Jahren stark gewandelt durch Biologika wie Interleukin(IL)-12p40-Antikörper (Anti-IL-12 und Anti-IL-23) und Integrin-inhibitoren neben den bewährten Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-Antikörpern und sogenannten Small-molecule-Inhibitoren.
- Hauptziele für unsere Patienten sind die Symptomreduktion, die steroidfreie Remission und letztlich die mukosale Heilung, um das Risiko von Schüben und Spätfolgen wie Stenosen oder Tumoren zu reduzieren.
- Die Diagnostik umfasst die Erhebung von klinischen Scores, Laboruntersuchungen, Stuhluntersuchung, Sonographie sowie die Endoskopie als Goldstandard.
- Unter Berücksichtigung von Krankheitsausdehnung und -schwere wird eine Therapie eingeleitet. Häufig ist im Anschluss eine remissionserhaltende Therapie notwendig.
- Bei milden Fällen kann (bei CU) die steroidfreie Remission durch 5-Aminosalicylsäure-Präparate gewährleistet werden,

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

bei häufigen Rezidiven und/oder hoher Aktivität kommen auch Biologika zum Einsatz.

Korrespondenzadresse



Dr. med. Carolin F. Manthey

I. Medizinische Klinik und Poliklinik,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Deutschland
c.manthey@uke.de



Prof. Dr. med. Samuel Huber

I. Medizinische Klinik und Poliklinik,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Deutschland
s.huber@uke.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C.F. Manthey gibt an, dass eine Beratertätigkeit und Referententätigkeit bei Ferring besteht. S. Huber gibt an, dass eine Beratertätigkeit und Referententätigkeit bei AbbVie, Falk, Ferring und Janssen besteht. D. Reher gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL (2013) ECCO-EpiCom: The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohn's Colitis* 7(4):322–337
2. Molodecky NA, Soon S, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R,

3. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JC, Chan FK (2017) Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 390(10114):2769–2778
4. Schnorbach M-T, Kruis W (2020) Krankheitskosten chronisch entzündlicher Darmerkrankungen in Deutschland. *Z Gastroenterol*. <https://doi.org/10.1055/a-1174-0670>
5. Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB (2012) Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 46(7):581
6. Burisch J, Vardi H, Schwartz D, Friger M, Kiudelis G, Kupcinskas J, Fumery M, Gower-Rousseau C, Lakatos L, Lakatos PL (2020) Health-care costs of inflammatory bowel disease in a pan-European, community-based, inception cohort during 5 years of follow-up: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 5(5):454–464
7. Honda K, Littman DR (2012) The microbiome in infectious disease and inflammation. *Annu Rev Immunol* 30:759–795
8. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T (2010) A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464(7285):59–65
9. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A (2018) Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol* 11(1):1–10
10. Liu S, Zhao W, Lan P, Mou X (2021) The microbiome in inflammatory bowel diseases: from pathogenesis to therapy. *Protein Cell* 12(5):331–345
11. Maaser C, Langholz E, Gordon H, Burisch J, Ellul P, Ramirez VH, Karakan T, Katsanos KH, Krustins E, Levine A (2017) European Crohn's and Colitis Organisation topical review on environmental factors in IBD. *J Crohn's Colitis* 11(8):905–920
12. Ananthakrishnan AN, Bernstein CN, Iliopoulos D, Macpherson A, Neurath MF, Ali RAR, Vavricka SR, Fiocchi C (2018) Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 15(1):39–49
13. Khalili H, Chan SS, Lochhead P, Ananthakrishnan AN, Hart AR, Chan AT (2018) The role of diet in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 15(9):525–535
14. Marion-Letellier R, Amamou A, Savoye G, Ghosh S (2019) Inflammatory bowel diseases and food additives: to add fuel on the flames! *Nutrients* 11(5):1111
15. Schreiner P, Martinho-Gruerber M, Studerus D, Vavricka SR, Tilg H, Biedermann L (2020) Nutrition in inflammatory bowel disease. *Digestion* 101(1):120–135
16. Aitbali Y, Ba-M'hamed S, Elhidar N, Nafis A, Soraa N, Bennis M (2018) Glyphosate based-herbicide exposure affects gut microbiota, anxiety and depression-like behaviors in mice. *Neurotoxicol Teratol* 67:44–49
17. Krüger M, Schledorn P, Schrödl W, Hoppe H-W, Lutz W, Shehata AA (2014) Detection of glyphosate residues in animals and humans. *J Environ Anal Toxicol* 4(2):1–5
18. Samsel A, Seneff S (2013) Glyphosate's suppression of cytochrome P450 enzymes and amino acid biosynthesis by the gut microbiome: pathways to modern diseases. *Entropy* 15(4):1416–1463
19. Peters LA, Perrigoue J, Mortha A, Iuga A, W-m S, Neiman EM, Llewellyn SR, Di Narzo A, Kidd BA, Telesco SE (2017) A functional genomics predictive network model identifies regulators of inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 49(10):1437–1449
20. Magalhaes JG, Sorbara MT, Girardin SE, Philpott DJ (2011) What is new with Nods? *Curr Opin Immunol* 23(1):29–34
21. Farh KK, Marson A, Zhu J, Kleinewietfeld M, Housley WJ, Beik S, Shores N, Whitton H, Ryan RJ, Shishkin AA et al (2015) Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature* 518(7539):337–343
22. Guan Q (2019) A comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *J Immunol Res*. <https://doi.org/10.1155/2019/7247238>
23. Gagliani N, Huber S (2017) Basic aspects of T helper cell differentiation. *Methods Mol Biol* 1514:19–30
24. Choy MC, Visvanathan K, De Cruz P (2017) An overview of the innate and adaptive immune system in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 23(1):2–13
25. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G (2015) Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 21(8):1982–1992
26. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel J-F, Sandborn WJ (2010) The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 105(2):289–297
27. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, Kannengiesser K, Kienle P, Langhorst J, Luegering A (2020) Updated S3 Guideline ulcerative Colitis-Living Guideline-August 2020-AWMF Registration Number: 021-009. *Z Gastroenterol*. <https://doi.org/10.1055/a-1296-3444>
28. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH (2008) Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 14(12):1660–1666
29. Best WR, Becktel JM, Singleton JW et al (1976) Development of a Crohn's disease activity index. *Gastroenterology* 70:439–444
30. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, Sostegni R, Rocca R, Pera A, Gevers A (2004) Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 60(4):505–512
31. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, Cottone M, de Ridder L, Doherty G, Ehehalt R et al (2014) Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 8(6):443–468
32. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF (2017) Ulcerative colitis. *Lancet* 389(10080):1756–1770
33. Estevinho MM, Afonso J, Rosa I, Lago P, Trindade E, Correia L, Dias CC, Magro F, GEDII (2017) A systematic review and meta-analysis of 6-thioguanine nucleotide levels and clinical remission in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 11(11):1381–1392

34. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR et al (2005) Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 353(23):2462–2476
35. Kirchgessner J, Lemaître M, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R (2018) Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 155(2):337–346e10
36. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr., Danese S, Colombel JF, Toruner M, Jonaitis L, Abhyankar B, Chen J, Rogers R et al (2019) Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med* 381(13):1215–1226
37. Sandborn WJ, Panes J, Sands BE, Reinisch W, Su C, Lawendy N, Koram N, Fan H, Jones TV, Modesto I et al (2019) Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme. *Aliment Pharmacol Ther* 50(10):1068–1076
38. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF (2001) The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 48(4):526–535
39. Choi CH, Rutter MD, Askari A, Lee GH, Warusavitarne J, Moorghen M, Thomas-Gibson S, Saunders BP, Graham TA, Hart AL (2015) Forty-year analysis of colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis: an updated overview. *Am J Gastroenterology* 110(7):1022–1034
40. Stange EF (2021) Steroid-refractory ulcerative colitis: a critical review of national and international guideline recommendations. *Z Gastroenterol*. <https://doi.org/10.1055/a-1482-9273>
41. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH (2018) Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 48(4):394–409
42. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, Zerbib F, Savoye G, Vuitton L, Moreau J et al (2018) Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab. *Gut* 67(2):237–243
43. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM (2008) Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006792.pub2>
44. Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, Gardenbroek TJ, Bosuyt PMM, Hart A, Warusavitarne J, Buskens CJ, van Bodegraven AA, Brink MA et al (2017) Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2(11):785–792
45. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK (2015) Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000067.pub3>
46. Nielsen OH, Steenholdt C, Juhl CB, Rogler G (2020) Efficacy and safety of methotrexate in the management of inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *EclinicalMedicine* 20:100271
47. Berg DR, Colombel JF, Ungaro R (2019) The role of early biologic therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 25(12):1896–1905
48. Ye BD, Pesegova M, Alexeeva O, Osipenko M, Lahat A, Dorofeyev A, Fishman S, Levchenko O, Cheon JH, Scribano ML et al (2019) Efficacy

What is confirmed in the treatment of chronic inflammatory bowel diseases

The prevalence of the chronic inflammatory bowel diseases (CIBD) Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) is on the rise worldwide. In Germany CIBDs are also a significant healthcare problem. The pathogenesis is complex and involves genetic factors, environmental aspects and changes in the immunological constitution. Furthermore, the gut microbiota plays a role in the maintenance of intestinal inflammation. Fortunately, several new drugs, in particular biologicals, have been approved for the treatment of CIBDs. The treatment of UC is mainly based on 5-aminosalicylic acid formulations, preferably as a topical form for distal colitis and proctitis as well as local budesonide formulations. In the case of extensive spread, high disease activity and refractory disease antibodies (biologicals) are successfully used, similar to CD. In addition to anti-tumor necrosis factor antibodies (infliximab, adalimumab, golimumab), vedolizumab, an anti-integrin antibody and the interleukin 12/23 antibody ustekinumab can be successfully used. The intravenous and also subcutaneous administration of antibodies are increasing in importance and are now available for all forms. Furthermore, the Janus kinase inhibitor tofacitinib is an orally administered option for UC. Clinical scores, endoscopy, ultrasound, laboratory parameters and calprotectin determination in stool are employed to evaluate treatment response (treat to target approach). Ultimately, the long-term goal is mucosal healing. Despite advances in the pharmaceutical treatment, a significant number of patients with CIBD still suffer from treatment refractory courses and need surgery at some time during the disease.

Keywords

Crohn disease · Colitis, ulcerative · Mesalazine · Tumor necrosis factor inhibitors · Vedolizumab

- and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *Lancet* 393(10182):1699–1707
49. Parigi TL, D'Amico F, Peyrin-Biroulet L, Danese S (2021) Evolution of infliximab biosimilar in inflammatory bowel disease: from intravenous to subcutaneous CT-P13. *Expert Opin Biol Ther* 21(1):37–46
 50. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, Krznaric Z, Kobayashi T, Yao X, Chen J, Rosario M, Bhatia S, Kisfalvi K et al (2020) Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in a randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 158(3):562–572e12
 51. Feagan BG, Panes J, Ferrante M, Kaser A, D'Haens GR, Sandborn WJ, Louis E, Neurath MF, Franchimont D, Dewit O et al (2018) Risankizumab in patients with moderate to severe Crohn's disease: an open-label extension study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 3(10):671–680
 52. Lassiter G, Melancon C, Rooney T, Murat AM, Kaye JS, Kaye AM, Kaye RJ, Cornett EM, Kaye AD, Shah RJ et al (2020) Ozanimod to treat relapsing forms of multiple sclerosis: a comprehensive review of disease, drug efficacy and side effects. *Neurol Int* 12(3):89–108
 53. Feagan BG, Danese S, Loftus EV Jr., Vermeire S, Schreiber S, Ritter T, Fogel R, Mehta R, Nijhawan S, Kempinski R et al (2021) Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 397(10292):2372–2384
 54. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Schreiber S, D'Haens G, Tanida S, Siffledeen J, Enejosa J, Zhou W,

- Othman AA et al (2020) Efficacy of upadacitinib in a randomized trial of patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 158(8):2139–2149e14
55. Stallmach A, Sturm A, Blumenstein I, Helwig U, Koltzko S, Lynen P, Schmidt C, Dignass A, Kucharzik T, Collaborators (2020) Addendum to S3-guidelines Crohn's disease and ulcerative colitis: management of patients with inflammatory bowel disease in the COVID-19 pandemic—open questions and answers. *Z Gastroenterol* 58(10):982–1002
56. Khan N, Mahmud N (2021) Effectiveness of SARS-CoV-2 vaccination in a veterans affairs cohort of patients with inflammatory bowel disease with diverse exposure to immunosuppressive medications. *Gastroenterology* 161(3):827–836