Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 7.0)

Stand November 2025 – AWMF-Registriernummer: 021-009

Autoren

Irina Blumenstein*[1], Elisabeth Schnoy*[2], Raja Atreya[3], Dominik Bettenworth[4], Jan de Laffolie[5], Birgit Kaltz[6], Peter Kienle[7], Jost Langhorst[8], Christian Maaser[9], Johann Ockenga[10], Carsten Posovszky[11], Britta Siegmund[12], Elena Sonnenberg[12], Andreas Stallmach[13], Andreas Sturm[14], Sebastian Zeißig[15], Axel Dignass*[16], Torsten Kucharzik*[17]

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

Collaborators

Oliver Bachmann, Marius Binneböse, Hendrik Bläker, Elisabeth Blüthner, Trixi Braasch, Jan Däbritz, Philip Esters, Karima Farrag, Stefano Fusco, Cordula Groß, Christopher Hackenberg, Petra Hartmann, Winfried Häuser, Julia Held, Ulf Helwig, Karoline Horisberger, Samuel Huber, Susanne In der Smitten, Jens M. Kittner, Jochen Klaus, Anton J. Kroesen, Alica Kubesch-Grün, Ludger Leifeld, Carolin Manthey, Benjamin Moser, Thomas Ochsenkühn, Claudia Ott, Andrea Pace, Carsten Posovszky, Alexander Quaas, Timo Rath, Artur B. Roznowski, Carsten Schmidt, Volker Schmitz, Michael Sigal, Birgit Terjung, Anne Thomann, Iris Veit, Claudia Veltkamp, Jens Walldorf, Simon Weidlich, Johannes Wessling, Miriam Wiestler, Jenifer Zemke

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Irina Blumenstein

Goethe-Universität Frankfurt,
Universitätsklinikum Frankfurt,

Medizinische Klinik 1, Gastroenterologie und Hepatologie

Theodor-Stern-Kai 7
60596 Frankfurt am Main

blumenstein@em.uni-frankfurt.de

Prof. Dr. med. Torsten Kucharzik

Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Gastroenterologie
Klinikum Lüneburg
Bögelstr. 1
21339 Lüneburg

torsten.kucharzik@klinikum-lueneburg.de

Institute

1. Goethe-Universität Frankfurt, Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik 1, Gastroenterologie und Hepatologie, Frankfurt am Main, Deutschland
2. III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland
3. Medizinische Klinik 1 Gastroent., Pneumologie, Endokrin., Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland
4. Praxis für Innere Medizin/CED Schwerpunktpraxis Münster, Münster, Deutschland
5. Allgemeinpädiatrie und Neonatologie Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Gießen, Gießen, Deutschland
6. Bundesgeschäftsstelle DCCV e.V., Berlin, Deutschland
7. Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Theresienkrankenhaus, Mannheim, Deutschland
8. Klinik für Integrative Medizin und Naturheilkunde, Sozialstiftung Bamberg Klinikum Bamberg, Bamberg, Deutschland
9. Gastroenterologie, Ambulanzzentrum Lüneburg, Lüneburg, Deutschland
10. Medizinische Klinik II, Klinikum Bremen Mitte - Gesundheit Nord, Bremen, Deutschland
11. Universitäts-Kinderspital Zürich, Zürich, Schweiz
12. Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Deutschland
13. Klinik für Innere Medizin IV (Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Zentrale Endoskopie), Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland
14. Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie, DRK Kliniken Berlin Westend, Berlin, Deutschland
15. Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Dresden Carl Gustav Carus, Dresden, Deutschland
16. Medizinische Klinik I Gastroenterologie, Hepatologie, Onkologie, Pneumologie und Allgemeine Innere Medizin Agaplesion Markus Krankenhaus Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland
17. Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Gastroenterologie, Städtisches Klinikum Lüneburg, Lüneburg, Deutschland

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 6

Tabellenverzeichnis 8

Abbildungsverzeichnis 9

Zusammenfassung 10

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick 11

1 Informationen zur Leitlinie 15

1.1 Herausgeber 15

1.2 Federführende Fachgesellschaft 15

1.3 Geltungsbereich und Zweck 15

1.4 Zielorientierung der Leitlinie 15

1.5 Versorgungsbereich 15

1.6 Anwenderzielgruppe/Adressaten 15

1.7 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen 15

1.8 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Mitgliedsfachgesellschaften der AWMF . 19

1.9 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Weitere Institutionen 20

2 Methodologisches Vorgehen 21

2.1 Evidenzsynthese 21

2.1.1 Grundlagen der Methodik 21

2.2 Externe Begutachtung und Verabschiedung 24

2.2.1 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen 24

2.2.2 Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie 24

2.2.3 Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten 24

2.3 Verbreitung und Implementierung 26

2.3.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung 26

2.4 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren 26

3 Redaktioneller Hinweis 27

3.1 Partizipative Entscheidungsfindung 27

3.2 Besonderer Hinweis 27

Präambel 28

1 Leitlinie – Diagnostik 29

1.1 Klassifikation 29

1.2 Krankengeschichte ... 30
1.3 Diagnosestellung ... 32
1.3.1 Endoskopische Diagnostik ... 36
1.3.2 Differentialdiagnostische Abgrenzung zum Morbus Crohn ... 40
1.3.3 Darmsonographie ... 40
1.3.4 Kolonstenose bei Colitis ulcerosa ... 41
1.3.5 Histopathologische Diagnostik – Entzündungsdiagnostik ... 42
1.3.6 Intraepitheliale Neoplasien (IEN) ... 44
1.3.7 Überwachungskoloskopie ... 46
2 Leitlinie – Behandlung der aktiven Erkrankung und remissionserhaltende Therapie ... 59
2.1 Allgemeine Therapieprinzipien ... 59
2.2 Therapie der unkomplizierten Colitis ulcerosa ... 60
2.2.1 Proktitis ... 60
2.2.2 Linksseitencolitis ... 61
2.2.3 Ausgedehnter Befall ... 63
2.3 Remissionserhaltung bei primär unkomplizierter Colitis ulcerosa ... 64
2.4 Komplizierte Verlaufsformen der Colitis ulcerosa/Schwere Colitis ulcerosa ... 71
2.4.1 Konventionelle Therapie ... 72
2.4.2 Colitis ulcerosa refraktär auf systemische Steroidtherapie ... 74
2.4.3 Sondersituation refraktäre Proktitis ... 86
2.5 Remissionserhaltung bei kompliziertem Verlauf einer Colitis ulcerosa ... 86
3 Leitlinie – Infektiologische Probleme ... 94
4 Leitlinie – Chirurgie ... 113
4.1 Operative Verfahren ... 113
4.2 Pouchitis ... 132
5 Leitlinie – Extraintestinale Manifestationen und Komplikationen ... 139
5.1 Extraintestinale Manifestationen ... 139
5.1.1 Gelenkbeteiligung ... 139
5.1.2 Haut ... 145
5.1.3 Lebermanifestationen ... 148
5.1.4 Augenerkrankungen ... 148
5.2 Extraintestinale Komplikationen ... 149

5.2.1 Anämie ... 149
5.2.2 Osteopenie und Osteoporose ... 154
5.2.3 Thrombophilie ... 156
6 Leitlinie – Ernährung und komplementäre Verfahren ... 159
6.1 Ernährung in der Ätiologie und Prävention der Colitis ulcerosa ... 159
6.1.1 Mangelernährung ... 160
6.1.2 Durchführung der Ernährungs-/Substitutionstherapie ... 163
6.1.3 Chirurgische Aspekte der Ernährung bei CU ... 164
6.1.4 FMT ... 165
6.2 Komplementäre Therapieverfahren ... 166
6.2.1 Präambel ... 166
6.2.2 Mind-Body Verfahren ... 169
6.2.3 Ganzheitliche Medizinsysteme ... 171
6.2.4 Pflanzliche Heilverfahren ... 172
6.3 Psychosomatik ... 178
6.4 Digitale Gesundheitsanwendungen ... 180
6.5 Fatigue ... 181
6.6 Rehabilitation ... 183
7 Leitlinie – Besondere Situationen: Kinder- und Jugendliche, Schwangerschaft, Stillzeit, ältere Patient*innen ... 185
7.1 Besondere Situationen: Kinder und Jugendliche ... 185
7.1.1 Einleitung ... 185
7.1.2 Diagnostik ... 185
7.1.3 Therapie ... 188
7.1.4 Monitoring / Betreuung / Transition ... 200
7.2 Besondere Situationen: Schwangerschaft/Stillzeit ... 209
7.2.1 Endoskopie in der Schwangerschaft ... 209
7.3 Besondere Situationen: Ältere Patient*innen ... 214
8 Literatur ... 218

Abkürzungsverzeichnis

6-MMP – 6-Methylmercaptopurin
6-TGN – 6-Thioguanin-Nukleotid
5-ASA – 5-Aminosalicylsäure
ADA – Anti-Drug-Antikörper
ASAS – Assessment of SpondyloArthritis International Society
AZA – Azathioprin
CAI- Clinical Activity Indicator
CAI- Clinical Activity Indicator
CED – Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CHr – Retikulozyten-Hämoglobingehalt
CMV – Cytomegalievirus
CNI – Calcineurin Inhibitoren
COI – Conflict of Interest
CRP – C-reaktives Protein
CU – Colitis ulcerosa
CyA – Ciclosporin A
DCCV – Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung
DGIM – Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGPM – Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin
DGVS – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DKPM – Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin
DMP – Disease Management Programm
EBV – Epstein-Barr-Virus
ECCO – European Crohn’s and Colitis Organisation
EcN – Escherichia coli Nissle 1917
EK – Erythrozytenkonzentrat
EMA – European Medicines Agency
EMR - Endoskopische Mukosaresektoin
ESPGHAN – European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
FAPD – Functional abdominal pain disorder
FC – Fäkales Calprotectin
FMT – Fäkaler Mikrobiomtransfer
GPGE – Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung
Hb – Hämoglobin
HDWLE – High Definition White Light Endoscopy
HR – Hazard Ratio
IFX – Infliximab
IGRA - Interferon-Gamma Release Assay
IL – Interleukin

INH – Isoniazid
IPAA – Ileo-Pouch-anale-Anastomose
i.v. – intravenös
JAK – Januskinase
KG – Körpergewicht
LDH – Lactatdehydrogenase
NMA - Netzwerkmetaanalyse
MC – Morbus Crohn
MCV – Mean Corpuscular Volume
MTX – Methotrexat
n – Anzahl der Patient*innen
NSAID – Nicht-steroidale Antirheumatika
OR – Odds Ratio
p.o. – per os (oral)
PRO -patient reported outcome
PUCAI – Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index
RBS - rectal bleeding score
RCT – Randomisierte kontrollierte Studie
RKI - Robert Koch Institut
s.c. – subkutan
sTfR – löslicher Transferrinrezeptor
S1P – Sphingosin-1 Phosphatase
S1PR – Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor
SFS-stool frequency score
SpA – Spondyloarthritis
STIKO – Ständige Impfkommissions
THT - Tuberkulinhauttest
TPMT – Thiopurin-S-Methyltransferase
TNF – Tumornekrosefaktor
UC – Ulcerative Colitis
Z.n. – Zustand nach

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Steuergruppe 16
Tabelle 2: Mitglieder der Leitliniengruppe 16
Tabelle 3: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence[1] 22
Tabelle 4: Schema zur Graduierung von Empfehlungen 23
Tabelle 5: Einteilung der Konsensstärke 23
Tabelle 6: Ausdehnung der Colitis ulcerosa (nach Silverberg et al.[2]) 29
Tabelle 7: Untersuchungsintervall der Überwachungskoloskopie nach Risikostratifizierung 50
Tabelle 8: Mesalazin-Dosierungen mit nachgewiesener Wirkung im Remissionserhalt 67
Tabelle 9: Dosierungen in der Induktionstherapie (modifiziert nach Schnoy, Dignass, Kucharzik et al., ZfG 2025)[309] 67
Tabelle 10: Zugelassene Therapeutika (Biologika/Small molecules) bei Colitis ulcerosa 84
Tabelle 11: Übersicht über Remissionsraten bei Biologika/Small Molecules * 87
Tabelle 12: Folgende Impfungen werden empfohlen (Epidemiologisches Bulletin 4/2025, erschienen am 23.01.2025) 99
Tabelle 13: Empfohlener Abstand zwischen Immunsuppressiva und Lebendimpfung 102
Tabelle 14: Mögliche Ursachen für eine Anämie bei Colitis ulcerosa (nach Martin et al. 2017[843]) 149
Tabelle 15: Schema zur Abschätzung des Eisenbedarfs[846, 858] 152
Tabelle 16: Weitere Verfahren 175
Tabelle 17: Empfehlungen zum Absetzen vor einer geplanten Schwangerschaft 212

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikationskriterien gemäß ASAS für die axiale SpA, angepasst von Sieper et al.[772] 140
Abbildung 2: Klassifikationskriterien gemäß ASAS für die periphere SpA, angepasst von Rudwaleit et al. [771] 140
Abbildung 3: Medikamentöse Behandlung von axialer und peripherer Spondylarthropathie bei Patient*innen mit CED adaptiert nach Greuter et al. 2021[783] 144
Abbildung 4: Diagnostischer Algorithmus zur Abklärung einer Anämie (adaptiert nach Martin et al. 2017[843]) 151
Abbildung 5: Therapiealgorithmus bei CED-assoziierter Fatigue (erstellt mit Biorender.com) 183
Abbildung 6: Remmissionsinduktion und Erhaltungstherapie bei Colitis ulcerosa im Kindes- und Jugendalter modifiziert nach Däbritz & de Laffolie 2024[1234] 200

Zusammenfassung

Colitis ulcerosa ist eine Erkrankung mit weltweit steigender Inzidenz und Prävalenz, an der in Deutschland bis zu 300.000 Patient*innen erkrankt sind. Die Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa bietet umfassende, evidenzbasierte und praxisnahe Empfehlungen mit dem Ziel, eine bestmögliche Versorgung der Patienten mit CU sicherzustellen. Die letzte umfassende Überarbeitung der Leitlinie erfolgte im Jahr 2018. Seit 2019 erfolgen jährliche Aktualisierungen der Leitlinie mit Aufnahme wesentlicher Neuerungen in die Leitlinie im Sinne einer sogenannten „Living Guideline“. Die letzte Aktualisierung der Living Guideline Colitis ulcerosa wurde im Februar 2024 publiziert. Die aktuell vorliegende Leitlinie wurde nun in allen Kapiteln völlig neu überarbeitet und beinhaltet alle Neuerungen, die bis Januar 2025 publiziert wurden. Neben den bisherigen Kapiteln, die sich mit der Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa, Infektionen und Impfungen, Chirurgie, Extraintestinalen Manifestationen, Ernährung, Komplementären Therapieverfahren sowie Schwangerschaft und Älteren Patient*innen befasst, enthält die Leitlinie nun ein eigenes Kapitel zur Behandlung der Colitis ulcerosa in der Kinder- und Jugendmedizin.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Empfehlung 1.13.1 **geprüft 2025**

Mukosaheilung ist mit einem günstigen Krankheitsverlauf assoziiert und sollte als Therapieziel angestrebt werden. Zur Beurteilung des Therapieansprechens sollte eine endoskopische Kontrolle 6-12 Monate nach Therapiebeginn erfolgen.

[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, Konsens]

Empfehlung 1.13.2 **neu 2025**

Histologische Heilung ist mit einem günstigen klinischen Verlauf assoziiert und kann als langfristiges Therapieziel angestrebt werden.

[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, Konsens]

Empfehlung 1.17 **neu 2025**

Die Darmsonographie sollte Bestandteil der Diagnostik bei der Erstdiagnose zur Erfassung der Krankheitsaktivität und -ausdehnung, sowie beim schweren akuten Schub zur Erfassung von Komplikationen sein. Das Therapieansprechen bei mittelschwerem bis schwerem Schub mit sonographisch nachweisbarer Darmwandverdickung sollte mittels Darmsonographie erfolgen.

[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Empfehlung 1.26.4 **modifiziert 2025**

Die Überwachungsstrategie sollte individuell abgestimmt werden und dabei sollte sich das Intervall nach einer Risikostratifizierung richten. Nach dieser Risikostratifizierung sollte bei Patient*innen mit einem hohen Risiko (PSC, Stenose, IEN innerhalb der letzten 5 Jahre, ausgedehnte Colitis mit ausgeprägter Entzündung oder erstgradigem Verwandten mit KRK < 50 J.) jährlich und Patient*innen mit einem intermediären Risiko (Colitis mit milder oder mäßiger Entzündung, viele Pseudopolypen, erstgradiger Verwandter mit KRK ≥ 50 J.) alle 2-3 Jahre und Patient*innen mit einem niedrigen Risiko (es liegen keine der genannten Faktoren vor) alle 4 Jahre eine Überwachungskoloskopie durchgeführt werden.

Bei Proktitis sollte zur Kontrolle des Befallsmusters alle 5 Jahre eine Koloskopie-Kontrolle erfolgen.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 1.30 **modifiziert 2025**

Die Überwachungskoloskopie sollte als Chromoendoskopie mit gezielten Biopsien ohne zusätzliche zufällige Biopsien als Überwachungsverfahren der Wahl durchgeführt werden. Alternativ kann eine hochauflösende Weißlicht-Endoskopie (HDWLE) mit segmentaler Re-inspektion des Kolons und mit gezielten Biopsien jeder sichtbaren Läsion ohne zusätzliche zufällige Biopsien mit besonderer Sorgfalt und entsprechender Rückzugszeit durchgeführt werden.

[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Empfehlung 2.18 **geprüft 2025**

Kortikosteroide sollen zur Remissionserhaltung nicht eingesetzt werden.

[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Empfehlung 2.21 **modifiziert 2025**

Patient*innen mit einer Colitis ulcerosa mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, die unzureichend auf die Behandlung mit systemischen Steroiden ansprechen bzw. bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen vorliegen, sollten mit Calcineurininhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus) (Evidenzgrad 2), IL-23-Antikörpern (Guselkumab, Mirikizumab, Risankizumab) (Evidenzgrad 2), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), S1PR-Modulatoren (Etrasimod, Ozanimod (Evidenzgrad 2)), TNF-α-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 2) (im Fall von Infliximab vorzugsweise kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden.

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

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens (mit und ohne COI)]

Empfehlung 2.27 **modifiziert 2025**

Patient*innen mit einer steroidabhängigen Colitis ulcerosa sollen mit IL-23-Antikörpern (Guselkumab, Mirikizumab, Risankizumab) (Evidenzgrad 2), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), S1P-Rezeptor-Modulatoren (Etrasimod, Ozanimod) (Evidenzgrad 2), Thiopurinen (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) (Evidenzgrad 2), Thiopurinen, TNF-α-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden*.

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

[Empfehlungsgrad A, starker Konsens (mit und ohne COI)]

Empfehlung 3.10.1 **modifiziert 2025**

Eine Infektion mit Clostridioides difficile bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa sollte mit Fidaxomicin behandelt werden.

[Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, Konsens (mit und ohne COI)]

Empfehlung 3.11 **modifiziert 2025**

EBV-seronegative erwachsene Patient*innen sollten nicht mit Thiopurinen behandelt werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

Empfehlung 4.22 **neu 2025**

Eine partielle kolorektale Resektion sollte in der Regel bei therapierefraktärer Colitis nicht durchgeführt werden. Eine Ausnahme stellt die Ileorektostomie bei wenig entzündetem Rektum dar.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 4.27.4 **modifiziert 2025**

Bei Antibiotikarefraktärer chronischer Pouchitis sollte als Zweitlinien-Therapie eine Therapie mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2), alternativ Adalimumab (Evidenzgrad 4), Calcineurininhibitoren (Evidenzgrad 4), Filgotinib (Evidenzgrad 4), Infliximab (Evidenzgrad 3), Tofacitinib (Evidenzgrad 4), Upadacitinib (Evidenzgrad 4) oder Ustekinumab (Evidenzgrad 4) eingesetzt werden.
[Empfehlungsgrad B, Konsens]

Empfehlung 5.10 **neu 2025**

Bei einem Eisenmangel oder einer Eisenmangelanämie sollte in Abhängigkeit von der Schwere der Anämie und der Krankheitsaktivität eine orale oder i.v. Eisensubstitution erfolgen.
Bei aktiver Colitis ulcerosa ist die i.v. Eisengabe zu bevorzugen. Ziel sollte der Ausgleich der Anämie und des Eisenmangels sein.
[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens (mit und ohne COI)]

Empfehlung 5.17.2 **neu 2025**

Bei ambulant betreuten Patient*innen mit hoher Krankheitsaktivität und Risikofaktoren für eine Thromboembolie sollte die Indikation zur medikamentösen Thromboseprophylaxe geprüft werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

Empfehlung 6.9 **neu 2025**

Fäkaler Mikrobiomtransfer (FMT) soll derzeit nur in Rahmen von klinischen Studien zur Behandlung der Colitis ulcerosa durchgeführt werden.
[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Empfehlung 6.14 **modifiziert 2025**

Achtsamkeitsbasierte Verfahren können komplementär zur Stressreduktion, Verbesserung der Lebensqualität und Verbesserung von Entzündungsmarkern eingesetzt werden.
[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens (mit und ohne COI)]

Empfehlung 6.36.2 **neu 2025**

Patient*innen mit Fatigue kann eine regelmäßige körperliche Aktivität, eine Strukturierung des Tagesablaufs und je nach Schweregrad und Beeinträchtigung der Lebensqualität eine multimodale Therapie empfohlen werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Empfehlung 7.13 **neu 2025**

Kinder und Jugendliche können mit zugelassenen Biologika oder JAK-Inhibitoren zur Therapie der Colitis ulcerosa außerhalb der Zulassungsbeschränkung für das Alter behandelt werden, wenn die für das Alter zugelassenen Arzneimitteltherapien nicht zu einer (steroidfreien) Remission geführt haben und eine Kolektomie noch nicht in Frage kommt (siehe nachfolgende Empfehlung).

[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Empfehlung 7.25 **neu 2025**

Akute Krankheitsschübe während der Schwangerschaft sollten ohne Verzögerung therapiert werden. Sichere Substanzen sind: TNF-α-Antikörper (Evidenzgrad 3), Ciclosporin (Evidenzgrad 4), Ustekinumab (Evidenzgrad 3), Vedolizumab (Evidenzgrad 3) und Steroide (Evidenzgrad 4).

Steroide sollten auch in der Schwangerschaft nicht zur Remissionserhaltung eingesetzt werden. Bei schwangeren Patientinnen mit einem stabilen Verlauf der Erkrankung unter Therapie mit Azathioprin und/oder TNF-α-Antikörpern sollte diese Therapie fortgeführt werden.

Auch eine Therapie mit Vedolizumab oder Ustekinumab sollte während der Schwangerschaft fortgeführt werden. Aufgrund der aktuell begrenzten Datenlage soll eine Therapie mit Guselkumab, Mirikizumab und Risankizumab während der Schwangerschaft nur nach kritischer Prüfung auf der Basis einer individuellen Entscheidung fortgeführt werden.

[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens (mit und ohne COI)]

Empfehlung 7.31 **neu 2025**

Eine Anwendung von Steroiden sollte insbesondere im höheren Lebensalter kritisch indiziert und zeitlich begrenzt erfolgen.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

1 Informationen zur Leitlinie

1.1 Herausgeber

1.2 Federführende Fachgesellschaft

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

1.3 Geltungsbereich und Zweck

Die letzte Colitis ulcerosa Leitlinie wurde 2018 publiziert und seither im Rahmen des „Living Guideline"-Konzeptes jährlich aktualisiert, zuletzt im Januar 2024. Seit März 2024 wurde die S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa vollständig aktualisiert, um die neuen Fortschritte in der Diagnostik, Therapie und den chirurgischen Verfahren abzubilden. Darüber hinaus sollen neue Erkenntnisse aus der Ernährungsmedizin, der Infektiologie und der Komplementärmedizin dargestellt werden. Darüber hinaus sollen die neuen Erkenntnisse in Ernährungsfragen, bei infektiologischen Problematiken und bei komplementären Verfahren dargestellt werden.

1.4 Zielorientierung der Leitlinie

Ziel der Leitlinie ist, in der hausärztlichen, internistischen, chirurgischen, proktologischen, pädiatrischen, ernährungsmedizinischen und gastroenterologischen Praxis einfach anwendbar zu sein. Darüber hinaus soll die Leitlinie einen Handlungskorridor für häufige Entscheidungen liefern. Patient*innenzielgruppen sind Patient*innen mit Colitis ulcerosa jeden Alters.

1.5 Versorgungsbereich

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

1.6 Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an folgende an der Diagnostik und Therapie beteiligten Berufsgruppen: Allgemeinmediziner*innen, Kinder- und Jugendmediziner*innen, Chirurg*innen, Proktolog*innen, Gastroenterolog*innen, Patholog*innen, Ernährungsmediziner*innen, Ernährungsfachkräfte, Fachassistenz CED, Patient*innenvertreter*innen sowie Betroffene und Angehörige, dient zur Information für Internist*innen, Leistungserbringer (Krankenkassen, Rentenversicherungsträger).

1.7 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

Die Leitlinie wurde federführend durch die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) unter der Koordination von Frau Prof. Dr. Irina Blumenstein (Frankfurt) und Herr Prof. Dr. Torsten Kucharzik (Lüneburg) erstellt. Organisatorisch und methodisch verantwortlich waren Frau PD Dr. Petra Lynen Jansen und Frau Pia Lorenz, M. Sc. (DGVS Geschäftsstelle, Berlin).

Die systematischen Literaturrecherchen wurden von Frau Pia Lorenz, M. Sc. (DGVS Geschäftsstelle, Berlin), Frau Celia Inselmann, M. Sc. und Frau Dr. Nadine Steubesand (Clinical Guideline Services User Group (CGS), Berlin/Kiel) durchgeführt. Frau Frauke Schwier (Arbeitsgemeinschaft der

Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Berlin) stand zur methodischen eBeratung zur Seite und moderierte als neutrale Leitlinienexpertin die Konsensuskonferenz. Herr Torsten Karge (CGS, Berlin) stand für das Leitlinienportal zur Verfügung. Die technische Betreuung der Konsensuskonferenz wurde von Frau Dr. Nadine Steubesand und Justine Güldenpfennig, M. Sc. (CGS) übernommen.

Die Leitung der Leitlinienüberarbeitung erfolgte durch die zwei Hauptkoordinierende in enger Abstimmung mit der Steuergruppe (*siehe Tabelle 1*).

Tabelle 1: Steuergruppe

Vorname	Name	Ort	Zuständigkeit
Irina	Blumenstein	Frankfurt am Main	DGVS
Torsten	Kucharzik	Lüneburg	DGVS
Dominik	Bettenworth	Münster	DGVS
Axel	Dignaß	Frankfurt am Main	DGVS
Elisabeth	Schnoy	Augsburg	DGVS
Peter	Kienle	Mannheim	DGAV, DGCH
Birgit	Kaltz	Berlin	DCCV

Neben dieser Steuergruppe (*Tabelle 1)* wurden sieben Arbeitsgruppen (AGs) gebildet, die jeweils von zwei Leiter*innen geleitet wurden (*Tabelle 2)* In den AGs wurden universitäre und nichtuniversitäre Ärzt*innen, Klinikärzt*innen und niedergelassene Ärzt*innen in einem ausgewogenen Verhältnis eingesetzt. In den AGs haben neben Gastroenterolog*innen und Chirurg*innen, Pädiater*innen, Patholog*innen, Komplementärmediziner*innen, Ernährungsmediziner*innen, Fachassistenzen CED (FAC-ED) und Patient*innenvertreter*innen (DCCV) mitgearbeitet.

Tabelle 2: Mitglieder der Leitliniengruppe

AG 1: Diagnostik	AG-Leitung	R. Atreya, Erlangen (DGVS)
		D. Bettenworth, Münster (DGVS)
	AG-Mitglieder	H. Bläker, Leipzig (DGPathologie, BDP)
		U. Helwig, Oldenburg (DGVS)
		T. Kucharzik, Lüneburg (DGVS, Kompetenznetz CED, DGIM)

		C. Ott, Regensburg (DGVS)
		A. Quaas, Köln (DGPathologie, BDP)
		T. Rath, Erlangen (DGVS, DGE-BV)
		J. Wessling, Münster (DRG)
AG 2: Therapie des akuten Schubs und der Remissionerhaltung	AG-Leitung	A. Dignaß, Frankfurt am Main (DGVS)
		E. Schnoy, Augsburg (DGVS)
	AG-Mitglieder	T. Braasch, Berlin (DGVS)
		J. Däbritz, Greifswald (GPGE)
		P. Esters, Frankfurt am Main (DGVS)
		J. Held, Berlin (DCCV)
		L. Leifeld, Hildesheim (DGVS)
		C. Schmidt, Fulda (DGVS)
		C. Veltkamp, Essen (DGVS)
AG 3: Therapie CED assoziierter Infektionen/Impfungen	AG-Leitung	A. Stallmach, Jena (DGVS)
		S. Zeißig, Dresden (DGVS)
	AG-Mitglieder	O. Bachmann, Pforzheim (DGVS)
		S. Huber, Hamburg (DGVS)
		J. Kittner, Neunkirchen (DGVS)
		C. Manthey, Witten (DGVS)
		T. Ochsenkühn, München (DGVS)
		V. Schmitz, Bonn (DGVS)
		M. Wiestler, Hannover (DGVS)
AG 4: Chirurgie inkl. prä- und postoperatives medikamentöses Management	AG-Leitung	P. Kienle, Mannheim (DGAV, DGKoloproktologie)
		B. Siegmund, Berlin (DGVS)
	AG-Mitglieder	C. Hackenberg, Frankfurt am Main (DGVS)
		K. Horisberger, Mainz (DGAV)
		B. Kaltz, Berlin (DCCV)

		A. Kroesen, Köln (DGAV, DGKoloproktologie)
		J. Walldorf, Halle (DGVS)
AG 5: Extraintestinale Manifestationen	AG-Leitung	I. Blumenstein, Frankfurt am Main (DGVS, Kompetenznetz CED, DGIM)
		A. Sturm, Berlin (DGVS)
	AG-Mitglieder	P. Hartmann, Minden (FA-CED)
		S. In der Smitten, Berlin (DCCV)
		J. Klaus, Ulm (DGVS)
		A. Kubesch-Grün, Frankfurt am Main (DGVS)
		B. Moser, Berlin (DGVS)
		A. Pace, Neumünster (DGVS)
		J. Zemke, Minden (FA-CED)
AG 6: Ernährung, Komplementärmedizin, Psychosomatik, Rehabilitation	AG-Leitung	J. Langhorst, Bamberg (DGVS)
		J. Ockenga, Bremen (DGEM)
	AG-Mitglieder	M. Binneböse, Magdeburg (DGPM)
		E. Blüthner, Berlin (DGEM)
		K. Farrag, Frankfurt am Main (DGVS)
		C. Groß, Berlin (DCCV)
		W. Häuser, Saarbrücken (DGVS)
		A. B. Roznowski, Rüdersdorf (DGVS)
		A. Thomann, Mannheim (DGVS)
		I. Veit, Bochum (DEGAM)
		S. Weidlich, München (DGVS)
AG 7: Besondere Situationen: Pädiatrie, Schwangerschaft, Stillzeit, ältere Patient*innen	AG-Leitung	C. Maaser, Lüneburg (DGVS)
		E. Sonnenberg, Berlin (DGVS)
	AG-Mitglieder	J. de Laffolie, Gießen (GPGE)
		S. Fusco, Tübingen (DGVS)

	C. Posovszky, Zürich (DGKJ) M. Sigal, Berlin (DGVS) B. Terjung, Bonn (DGVS)
Koordinierende	I. Blumenstein, Frankfurt am Main (DGVS, Kompetenznetz CED, DGIM) T. Kucharzik, Lüneburg (DGVS, Kompetenznetz CED, DGIM)

1.8 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Mitgliedsfachgesellschaften der AWMF

- **Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM)**
  I. Veit (Bochum)
- **Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV)**
  K. Horisberger (Mainz), P. Kienle (Mannheim), A. Kroesen (Köln)
- **Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM)**
  J. Ockenga (Bremen), E. Blüthner (Berlin)
- **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)**
  I. Blumenstein (Frankfurt am Main), T. Kucharzik (Lüneburg)
- **Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie e.V. (DGK)**
  P. Kienle (Mannheim), A. Kroesen (Köln)
- **Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)/Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen e.V. (BDP)**
  H. Bläker (Leipzig), A. Quaas (Köln)
- **Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V. (DGPM)**
  M. Binneböse (Magdeburg)
- **Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e.V. (DKPM)**
  I. Maatouk (Würzburg)
- **Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren e.V. (DGE-BV)**
  T. Rath (Erlangen)
- **Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)**
  J. Wessling (Münster)
- **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V.(DGVS)**
  R. Atreya (Erlangen), O. Bachmann (Pforzheim), D. Bettenworth (Münster), I. Blumenstein (Frankfurt am Main), T. Braasch (Berlin), A. Dignaß (Frankfurt am Main), P. Esters (Frankfurt am Main), K. Farrag (Frankfurt am Main), S. Fusco (Tübingen), C. Hackenberg (Frankfurt am Main), U. Helwig (Oldenburg), S. Huber (Hamburg), J. Kittner (Neunkirchen), J. Klaus (Ulm), A. Kubesch-Grün (Frankfurt am Main), T. Kucharzik (Lüneburg), J. Langhorst (Bamberg), L. Leifeld

(Hildesheim), C. Maaser (Lüneburg), C. Manthey (Witten), B. Moser (Berlin), T. Ochsenkühn (München), C. Ott (Regensburg), A. Pace (Neumünster), T. Rath (Erlangen), A. Roznowski (Rüdersdorf), C. Schmidt (Fulda), V. Schmitz (Bonn), E. Schnoy (Augsburg), B. Siegmund (Berlin), M. Sigal (Berlin), E. Sonnenberg (Berlin), A. Stallmach (Jena), A. Sturm (Berlin), B. Terjung (Bonn), A. Thomann (Mannheim), C. Veltkamp (Essen), J. Walldorf (Halle), S. Weidlich (München), M. Wiestler (Hannover), S. Zeißig (Dresden)

- **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)**
  C. Posovszky (Zürich)
- **Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährungsmedizin e.V. (GPGE)**
  J. Däbritz (Greifswald), J. de Laffolie (Gießen)

Im Rahmen des Einladungsverfahrens wurde mit dem Eiverständnis zur Mitarbeit die Zustimmung zur Regelung zur Sekundärverwertung der DGVS eingeholt.

Die Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH) wurde zur Mitarbeit an der Leitlinie eingeladen, hat sich aber nicht zurückgemeldet.

1.9 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Weitere Institutionen

- **Kompetenznetz Darmerkrankungen e.V.**
  I. Blumenstein (Frankfurt am Main), T. Kucharzik (Lüneburg)
- **Fachgesellschaft für Assistenzpersonal – Chronisch entzündliche Darmerkrankungen e.V. (FA-CED)**
  P. Hartmann (Minden), J. Zemke (Minden)

Patientenvertretung

- Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung e. V. (DCCV)
  C. Groß (Berlin), J. Held (Berlin), S. In der Smitten (Berlin), B. Kaltz (Berlin)

2 Methodologisches Vorgehen

2.1 Evidenzsynthese

2.1.1 Grundlagen der Methodik

2.1.1.1 Schema der Evidenzbewertung

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

Tabelle 3: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence[1]

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

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

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

OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence".
Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653

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

2.1.1.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

Bei der Überführung der Evidenzstärke in die Empfehlungsstärke konnte der Empfehlungsgrad gegenüber dem Evidenzgrad auf- oder abgewertet werden. Gründe hierfür können zum Bespiel die fehlende Konsistenz der Studienergebnisse, die Relevanz der Endpunkte und Effektstärken, das Nutzen-Risikoverhältnis, die Patient*innenpräferenz oder die Umsetzbarkeit sein. Die Graduierung der Empfehlungen erfolgte außerdem über die Formulierung **soll**, **sollte** oder **kann** (*Tabelle 4*). Die Konsensstärke wurde gemäß *Tabelle 5* festgelegt.

Tabelle 4: Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Empfehlungsgrad (nur S3)[1]	Beschreibung	Syntax
A	starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 5: Einteilung der Konsensstärke

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

2.1.1.3 Statements

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

2.1.1.4 Expertenkonsens

Als Expertenkonsens werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine systematische Recherche nach Literatur durchgeführt wurde oder zu denen nach ausführlicher Recherche keine Literatur vorlag.

[1] Der Empfehlungsgrad sowie der Evidenzgrad werden nur bei evidenzbasierten Empfehlungen angegeben. Bei Expertenkonsensbasierten Empfehlungen erfolgt die Graduierung über soll/sollte/kann und über die in der Tabelle angegeben Beschreibung.

Diese Empfehlungen adressieren z.T. Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können. Die Graduierung der Empfehlung ergibt sich ausschließlich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in *Tabelle 4*.

2.2 Externe Begutachtung und Verabschiedung

2.2.1 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

Die vollständige Leitlinie wurde von allen beteiligten Fachgesellschaften begutachtet und konsentiert und stand als Konsultationsfassung für 4 Wochen vom 22. Juli 2025 bis 22. August 2025 der Fachöffentlichkeit zur Kommentierung auf der DGVS Website und auf der AWMF Website unter (https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/021-009) zur Verfügung. Über den DGVS Newsletter wurde um Kommentierung gebeten. Alle Änderungsvorschläge sind im Leitlinienreport dargestellt.

2.2.2 Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie

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

2.2.3 Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Einklang mit dem AWMF-Regelwerk zum Umgang mit Interessenskonflikten gaben alle Teilnehmenden ihre Erklärungen auf dem entsprechenden AWMF-Formular (Formblatt 2018) bis Dezember 2024 ab. Die Interessenkonflikte wurden von den Koordinierenden der Leitlinie und von Frau Schwier (AWMF) gesichtet, gemäß den AWMF-Kriterien und des DGVS Weißpapiers als gering, moderat oder hoch bezüglich der einzelnen Empfehlungen kategorisiert und anschließend der Leitliniengruppe vor Beginn der Konsensuskonferenz präsentiert, die eine gemeinsame Bewertung der Interessenkonflikterklärungen durchführte.

Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit und bezahlte Autoren-/oder Co-Autorenschaft wurden als geringe Interessenkonflikte gewertet und hatten keine Konsequenzen auf die Abstimmungen. Aufgrund der erforderlichen fachlichen Expertise konnte eine Limitierung der Leitungsfunktion auf Basis der COI nicht in allen AGs umgesetzt werden.

Als moderat wurden nachfolgende Interessenkonflikte eingestuft:

- Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

- Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)
- Forschungsvorhaben/Durchführung industriefinanzierter Studien

Als hohe Interessenkonflikte wurden Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft) eingestuft, die zum Ausschluss bei der Abstimmung führten. Hohe Interessenkonflikte mit Bezug zur Leitlinie wurden nicht identifiziert.

Als Interessenkonflikt wurden folgende Firmen identifiziert:

- Firmen AbbVie, Amgen, Alexion, Ardeypharm, Arena, AstraZeneka, Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Celltrion, Diasorin, Dr. Falk Pharma, Ferring, Galapagos, Genentech, Gilead, Hexal, Hoffman-La Roche, Hospira, Janssen, J&J, Lilly, Merck Sharp Dohme (MSD), Mundipharma, Mylan, Norgine, InDex Pharmaceuticals, Pfizer, Prometheus, Recordati, Roche, Sandoz, Shire, StadaPharma, Takeda, TiGenix, UCB als Hersteller von Medikamentösen Therapien
- Firma Tillotts als Hersteller von Fidaxomycin
- Firmen Vifor, Pharmacosmos als Hersteller von Eisenpräparaten
- Firmen Braun Melsungen, Danone, Fresenius, FresuCare AG, Hipp, Milupa, Nestle, Nutricia, Sanofi, Thermo Fisher als Hersteller von Ernährungssupplementen
- Firmen Bionorica, Luvos Just GmbH, Dr. Pfleger Arzneimitel, Repha, Enterosan GmbH, Weleda AG, Dr. Willmar Schwabe als Vertreter von konventionellen Verfahren und Phytotherapien
- Firmen Enterosan Labordiagnostik, Given Imaging, Pentax, Olympus für Diagnostik

Im Ergebnis wurden bei 43 Expert*innen moderate Interessenkonflikte festgestellt. Moderate Interessenkonflikte hatten eine Enthaltung bei allen thematisch relevanten Abstimmungen zur Folge, bzw. es fanden Doppelabstimmungen (1x ohne, 1x mit den Betroffenen, anonyme Abstimmung) statt.

Beide Abstimmungsergebnisse sind unter der jeweiligen Empfehlung dokumentiert. Lediglich bei zwei Empfehlungen ergab sich ein Unterschied bei der Konsensstärke.

Als schützender Faktor vor Verzerrung wurden darüber hinaus die interdisziplinäre, repräsentative Zusammensetzung der Leitliniengruppe eingeschätzt sowie die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation und die Öffentlichkeit und die Öffentliche Konsultationsphase. Die Beeinflussung durch Interessenkonflikte wurde darüber hinaus auch durch die formale zweistufige Konsensbildung und durch die Erstellung der interdisziplinären Arbeitsgruppen reduziert.

Zudem haben sich die Koordinierenden bei allen Abstimmungen enthalten.

Weitere Details zur Konsensuskonferenz sowie die Interessenerklärungen aller Beteiligten sind dem Leitlinienreport zu entnehmen.

2.3 Verbreitung und Implementierung

2.3.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung

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

2.4 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeit beträgt fünf Jahre (Juli 2025, die letzte inhaltliche Bearbeitung erfolgte im Juli 2025: Gültigkeit bis Juli 2030). Die Überarbeitung wird durch die Leitlinienbeauftragten der DGVS initiiert werden. Die Steuergruppe wird jährlich den Aktualisierungsbedarf der Leitlinie prüfen. Als Ansprechpartner steht Ihnen die DGVS Geschäftsstelle (leitlinien@dgvs.de) zur Verfügung.

3 Redaktioneller Hinweis

3.1 Partizipative Entscheidungsfindung

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

3.2 Besonderer Hinweis

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

Präambel

Die Colitis ulcerosa kann erhebliche Auswirkung auf die Lebensqualität der Betroffenen haben. Ziel der vorliegenden S3-Leitinie ist es, evidenzbasierte Strategien für die Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa bereitzustellen, um eine frühzeitige Erkennung und eine optimale Diagnostik und Behandlung zu gewährleisten. Die vorliegende Leitlinie berücksichtigt hierbei neueste wissenschaftliche Erkenntnisse sowie aktuelle Standards in der klinischen Praxis. Die Leitlinie richtet sich an Ärzt*innen und medizinisches Fachpersonal und soll als Hilfsmittel dienen, um Therapiepläne zu entwickeln, die auf die individuellen Bedürfnisse der Patient*innen zugeschnitten sind.

Die Behandlung der Colitis ulcerosa erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und die Einbeziehung der Patient*innen in die Entscheidungsprozesse. Neben der physischen Behandlung sind daher psychosoziale Aspekte für eine ganzheitliche Versorgung von großer Bedeutung. Zu den Behandlerteams zählen neben ärztlichen Behandlungsgruppen einschließlich Gastroenterolog*innen, Chirurg*innen und Hausärzt*innen auch nicht-ärztliche Behandlungsgruppen wie Ökotropholog*innen, CED-Fachassistenz, Psycholog*innen und Stoma-Therapeut*innen. Auf die große Bedeutung der Hausärzt*innen (Primary Care) in der Versorgung von Patient*innen mit Colitis ulcerosa sollte an dieser Stelle noch einmal explizit hingewiesen werden. Eine Netzwerkorientierung mit Einbeziehung aller Behandelnden einschließlich nicht ärztlicher Berufsgruppen und der Selbsthilfeorganisation DCCV e. V. liegt dieser Leitlinie zu Grunde.

Patient*innen mit CED erleben eine zum Teil erhebliche Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität, der sozialen Teilhabe, Stigmatisierung und Stressbelastung. Die Einbeziehung psychosozialer Faktoren ist folglich für die Behandlerteams von relevanter Bedeutung.

Eine vertrauensvolle und kooperative Patient*innen-Team Beziehung ist wie für alle Patient*innen mit chronischer Krankheit ein Pfeiler erfolgreicher Therapie und Hilfe zur Bewältigung. Um eine solche zu etablieren, sind die partizipative Entscheidungsfindung und eine auf die Ressourcen der Patient*innen ausgerichtete Behandlung wichtige Elemente. Deshalb sei an dieser Stelle auch auf die psychosomatische Grundversorgung verwiesen.

Auch die Angehörigen insbesondere ihre Partner*innen sind in das Krankheitsgeschehen mit involviert. Auch wenn keine Studien vorliegen, die eine Verbesserung des Outcomes durch Einbeziehung der Angehörigen belegen, sollten die Angehörigen psychoedukativ in die Langzeitbetreuung und Entscheidungsfindung einbezogen werden.

Wir möchten mit dieser Leitlinie dazu beitragen, die Lebensqualität der Patient*innen zu verbessern, Komplikationen zu reduzieren und den Progress der Erkrankung zu beeinflussen. Zur bestmöglichen Versorgung der Patient*innen mit Colitis ulcerosa appellieren wir daher an alle Fachkräfte, die in der Behandlung der Colitis ulcerosa tätig sind, die Empfehlungen dieser Leitlinie umzusetzen, um eine bestmögliche Versorgung der Patient*innen sicherzustellen.

1 Leitlinie – Diagnostik

1.1 Klassifikation

Empfehlung 1.1	**geprüft 2025**
Eine Klassifikation bezüglich der Ausdehnung der Erkrankung soll erfolgen. Es soll eine endoskopische Einteilung in die Proktitis (begrenzt auf das Rektum), die Linksseitencolitis (Ausdehnung bis zur linken Flexur) und die ausgedehnte Colitis erfolgen. **[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund

Eine Klassifikation der Colitis ulcerosa (CU) nach der Ausdehnung der Erkrankung ist aus zwei wesentlichen Gründen sinnvoll. Einerseits entscheidet die Lokalisation der Erkrankung über den Einsatz von topischer und/oder systemischer Applikation der Medikation, andererseits hat die Ausdehnung Einfluss auf den Beginn des Karzinomüberwachungsprogramms. Aus diesem Grund wird die Empfehlung zur Vorsorgekoloskopie entsprechend der Ausdehnung der Erkrankung differenziert ausgesprochen (siehe *Empfehlungen 1.24-1.28*). Die bevorzugte Einteilung der Colitis ulcerosa unterscheidet gemäß der Montreal Klassifikation die Proktitis, die Linksseitencolitis sowie die ausgedehnte Colitis, die durch eine Ausdehnung über die linke Flexur hinaus definiert wird[2] (*Tabelle 6*). Grundsätzlich sollte berücksichtigt werden, dass sich die Ausdehnung der Erkrankung bei bis zu 50% der Patient*innen im Verlauf der Erkrankung verändern kann[3].

Tabelle 6: Ausdehnung der Colitis ulcerosa (nach Silverberg et al.[2])

Einteilung	**Ausdehnung**	**Beschreibung**
E1	Proktitis	Limitiert auf das Rektum (distal des rektosigmoidalen Übergangs)
E2	Linksseitencolitis	Befall bis zur linken Flexur
E3	Ausgedehnte Colitis	Ausdehnung über die linke Flexur hinaus bis hin zur Pancolitis

Empfehlung 1.2	**geprüft 2025**
Das gleichzeitige Vorliegen einer PSC soll dokumentiert werden, da dies die endoskopische Überwachungsstrategie beeinflusst. **[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund

Die Dokumentation einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) ist von Bedeutung, da ihr Vorliegen mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms vergesellschaftet

ist[4-6]. Diese Tatsache hat Einfluss auf die Empfehlungen für das Kolonkarzinom-Überwachungsprogramm bei gleichzeitigem Vorliegen von Colitis ulcerosa und PSC (siehe *Empfehlung 1.27*).

1.2 Krankengeschichte

Empfehlung 1.3	**geprüft 2025**

Die Anamnese sollte eine detaillierte Erfragung über Art und Beginn der Symptome, eine kürzliche Reiseanamnese, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Kontakte mit infektiösen Durchfallerkrankungen, Impfstatus, Raucheranamnese, Familienanamnese und die Medikamentenanamnese (insbesondere auch bezüglich Antibiotika und nicht-steroidaler Antirheumatika) beinhalten. Weiterhin sollte die Anamnese Fragen bezüglich extraintestinaler Manifestationen (Mund, Haut, Augen und/oder Gelenke) sowie nach perianalen Abszessen, Fisteln und Analfissuren beinhalten.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Selbstverständlich gehört eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung zur täglichen Routine in der Inneren Medizin und ist nicht spezifisch für Patient*innen mit Colitis ulcerosa. Nichtsdestotrotz gibt es bestimmte Aspekte, die bei der Colitis ulcerosa (bzw. den chronischen entzündlichen Darmerkrankungen) eine besondere Rolle spielen und eine besondere Aufmerksamkeit verdienen.

Die Unterscheidung zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa kann manchmal schwierig bzw. unmöglich sein. Das Fehlen von rektalem Blutabgang sollte eher an einen Morbus Crohn denken lassen. Eine infektiöse oder medikamenteninduzierte Colitis sollte anamnestisch, soweit möglich, abgegrenzt werden. Die Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) scheint ein signifikantes Risiko zu beinhalten, eine bestehende Colitis ulcerosa zu verschlechtern[7-10], allerdings gibt es hierzu auch gegenteilige Daten[11, 12], daher ist dies individuell zu bewerten.

Knapp die Hälfte der Patient*innen mit Colitis ulcerosa erlebt einen Verlauf der Erkrankung, der eine immunsuppressive Therapie mit Steroiden, Thiopurinen oder gezielten Therapien erfordert[13, 14]. Das Risiko für opportunistische Infektionen unter immunsuppressiver Therapie, insbesondere unter Mehrfachimmunsuppression, ist signifikant erhöht[15]. Daher wird sowohl in einem Konsensuspapier der ECCO[16] als auch in der vorliegenden Leitlinie der DGVS die Erhebung und ggf. Vervollständigung des Impfstatus gefordert.

Aktives Rauchen hat einen protektiven Effekt auf die Entwicklung und den Schweregrad einer Colitis ulcerosa[17, 18]. Ex-Raucher*innen hingegen haben ein 70% höheres Risiko, eine Colitis ulcerosa zu entwickeln, diese weist häufiger einen refraktären und ausgedehnten Verlauf auf, interessanterweise auch im Vergleich zu Patient*innen, die nie geraucht haben. Krankenhausaufenthalte und Kolektomieraten sind bei Ex-Raucher*innen ebenfalls höher als bei CU Patient*innen, die nie geraucht

haben[19, 20]. Zudem scheint ein erneuter Rauchstart mit einem milderen Krankheitsverlauf assoziiert zu sein[21, 22].

Die Familienanamnese hat einen besonderen Stellenwert in der Anamnese. Erstgradige Verwandte von Patient*innen mit Colitis ulcerosa haben ein 10- bis 15-fach erhöhtes Risiko, ebenfalls an einer Colitis ulcerosa zu erkranken[22]. Allerdings beträgt das lebenslange Risiko für erstgradige Verwandte, eine Colitis ulcerosa zu entwickeln nur ungefähr 5%. Dies ist eine wichtige Information für Patient*innen bei der Familienplanung. Familiär gehäufte Fälle von Colitis ulcerosa scheinen eher das weibliche Geschlecht zu betreffen, weiterhin scheint das Erkrankungsalter niedriger zu liegen im Vergleich zu sporadischen Fällen[23].

Empfehlung 1.4 **geprüft 2025**

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

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Die körperliche Untersuchung ist bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa in Abwesenheit extraintestinaler Manifestationen wenig spezifisch. Die klinische Symptomatik insbesondere mit Durchfällen, Tenesmen und rektalem Blutabgang ist häufig wegweisend. Bei schwerem Schub können Tachykardie, Gewichtsverlust, abdominelle Abwehrspannung und/oder abgeschwächte Darmgeräusche auftreten. Die perianale Inspektion ist nicht bei jeder Vorstellung notwendig, sie wird in der Regel im Rahmen einer Koloskopie erfolgen. Allerdings soll hier nochmals auf das erhöhte Risiko (kolo)-rektaler Karzinome bei Colitis ulcerosa hingewiesen werden, so dass die Dokumentation der rektalen Untersuchung gerechtfertigt scheint. Explizit sollte nach extraintestinalen Manifestationen insbesondere an Augen, Mund, Gelenken und Haut sowie nach perianalen Manifestationen gefragt werden[24-26].

Empfehlung 1.5 **geprüft 2025**

Die Diagnose einer Colitis ulcerosa soll auf dem Boden einer Kombination von Anamnese, klinischer Untersuchung und typischen laborchemischen, sonographischen, endoskopischen und histologischen Befunden gestellt werden.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 1.6 **geprüft 2025**

Bei Zweifel bezüglich der Diagnose sollte die Endoskopie inklusive Histologie im Intervall (z.B. nach 3-6 Monaten) wiederholt werden.
[Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung

Schlüsselfrage: Suchstring Living guideline

Hintergrund

Der natürliche Verlauf der Colitis ulcerosa ist charakterisiert durch Episoden von Krankheitsschüben, die sich mit Phasen der Remission abwechseln. Zu Beginn der Diagnose kann die Abgrenzung zu einer infektiösen Colitis schwierig sein und erst der Verlauf zeigt den chronischen Charakter der Erkrankung (siehe unten). Selten (nur bei ca. 5% der Patient*innen) kann der Krankheitsverlauf auch kontinuierlich ohne intermittierende Remissionsphasen verlaufen. Ebenso häufig kann sich die Colitis ulcerosa auch als einzelner Schub mit anschließender prolongierter andauernder Remission präsentieren[27]. Eine zügige Etablierung der Diagnose inklusive Ausdehnung und Schweregrad des Schubes ermöglicht eine optimale Therapiestrategie. Ein Gold-Standard für die Diagnosestellung der Colitis ulcerosa existiert allerdings nicht. Die Diagnose beruht daher auf der Kombination typischer Befunde in der Anamnese, der Stuhldiagnostik mit Bestimmung fäkaler Neutrophilenmarker, der Endoskopie sowie in sonographisch/radiologischen Techniken und histopathologischen Befunden. Eine 2023 publizierte Meta-Analyse von Daijti und Kollegen, die 17 Studien und 1956 Patient*innen analysierte, fand eine gepoolte Sensitivität von 85,8% und eine gepoolte Spezifität von 91,7% für fekales Calprotectin bei der Abgrenzung einer CED vom Reizdarmsyndrom[28]. Die pathomorphologischen Kriterien ergeben sich aus der Biopsieentnahme bei der Koloskopie oder aus der Aufarbeitung von Operationspräparaten. Normalbefunde in der Histopathologie der Schleimhautbiopsien schließen eine aktive Colitis ulcerosa aus. Nach Etablierung der Diagnose ändert sich bei ca. 10% der Patient*innen innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung die Diagnose zu einem Morbus Crohn, oder die Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung wird insgesamt verworfen. Daher ist, insbesondere bei Zweifeln an der Diagnose, die endoskopische und histopathologische Bestätigung durch eine erneute Endoskopie mit Histologie geboten[29]. Bei einer Minderheit der Patient*innen wird es auch im Verlauf nicht möglich sein, die exakte Zuordnung zu den Entitäten Colitis ulcerosa und Morbus Crohn vorzunehmen, hier spricht man von der sogenannten „Colitis indeterminata“ (oder nach der Montreal Working Party 2005: Inflammatory Bowel Disease unclassified (IBDu))[2, 30].

1.3 Diagnosestellung

Empfehlung 1.7 **geprüft 2025**

Die initiale Labordiagnostik sollte neben dem Blutbild mindestens folgende Parameter enthalten: Entzündungsstatus, Eisenhaushalt, Nierenfunktion, Transaminasen und Cholestaseparameter. **[Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]**

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung

Schlüsselfrage: Suchstring Living guideline

Empfehlung 1.8 **modifiziert 2025**

Für die begleitende laborchemische Diagnostik eines Ansprechens auf die Therapie sollten fäkale Neutrophilenmarker und falls initial erhöht ggf. das CRP als laborchemische Verlaufsparameter herangezogen werden.
[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: Rokkas et al., 2018[31]

Schlüsselfrage: 1.2

Hintergrund

Bei aktiver Colitis ulcerosa sollte als minimale Labordiagnostik ein Blutbild, inflammatorische Marker (CRP), Parameter des Eisenhaushaltes, Nierenretentionsparameter, Transaminasen und Cholestaseparameter erhoben werden. Dabei können die Laborwerte, insbesondere bei milder bis moderater Colitis ulcerosa und/oder distalem Befallsmuster durchaus normal ausfallen. Ausgenommen bei der Proktitis, bei der in der Regel keine auffälligen Laborwerte zu erwarten sind, korreliert das C-reaktive Protein mit der Ausdehnung der Erkrankung sowie schwach mit der klinischen Aktivität[32, 33]. Der CRP-Anstieg fällt bei Colitis ulcerosa in der Regel geringer aus als bei Morbus Crohn, kann jedoch bei Patient*innen mit initial erhöhten CRP-Werten durchaus auch als Marker für die klinische und endoskopische Krankheitsaktivität herangezogen werden[34]. Bei schwerer Krankheitsaktivität ist in der Regel auch die BSG erhöht und es besteht eine Anämie. Die Wertigkeit fäkaler Stuhlmarker und insbesondere des Calprotectins als Marker für die klinische und endoskopische Entzündungsaktivität bei Colitis ulcerosa konnte in mehreren Studien bestätigt werden[28, 35-39]. Eine aktuelle Meta-Analyse von Hu et al. analysierte 37 Studien mit 3541 Patient*innen and fand eine Sensitivität und Spezifität für das fäkale Calprotektin in der Vorhersage einer Mukosaheilung von 0,76 [95% CI, 0,70-0,80] and 0,80 [95% CI, 0,76-0,84][39].

Allerdings können naturgemäß weder serologische Marker wie das CRP noch fäkale Entzündungsmarker die Colitis ulcerosa von einer infektiösen Ursache differenzieren. Zwei kleine Studien berichten über einen Stellenwert von Procalcitonin zur Abgrenzung selbstlimitierender Kolitiden[40, 41]. Insbesondere bei der Erstdiagnostik sind zur Abgrenzung und zur Diagnostik von

selbstlimitierenden infektiösen Kolitiden Stuhlkulturen hilfreich[42, 43] (siehe *Empfehlungen 1.9.1 und 1.9.2*).

Die routinemäßige Bestimmung von perinukleären anti-neutrophilen cytoplasmatischen Antikörpern (pANCA) für die Colitis ulcerosa und anti-Saccharomyces cerevisiae Antikörpern (ASCA) für den Morbus Crohn zur Differenzierung der beiden Krankheitsentitäten wird wegen der niedrigen Sensitivität nicht empfohlen[44], kann allerdings im Einzelfall hilfreich sein. In den meisten Publikationen werden pANCA bei maximal 65% der Patient*innen mit Colitis ulcerosa und in weniger als 10% bei Morbus Crohn beschrieben[45, 46]. Eine große Metaanalyse mit Berücksichtigung von 60 Studien konnte zeigen, dass die Sensitivität für die Detektion eines Morbus Crohn bei der Konstellation ASCA+/pANCA- bei 55% liegt (Spezifität 93%), während die Sensitivität für die Detektion einer Colitis ulcerosa bei der Konstellation pANCA+ bei 55% (Spezifität 89%) und bei pädiatrischen Patient*innen sogar noch höher liegt (70% bzw. 93%)[47].

Empfehlung 1.9.1	**modifiziert 2025**

Bei der Erstdiagnostik sollte eine mikrobiologische Stuhl-Diagnostik auf bakteriell infektiöse Erreger inklusive Clostridioides difficile-Toxin erfolgen.
[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung

Schlüsselfrage: Suchstring Living guideline

Empfehlung 1.9.2	**modifiziert 2025**

Bei Patient*innen mit entsprechender Reiseanamnese sollte eine ergänzende Diagnostik bezüglich landestypischer Erreger durchgeführt werden.
[Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung

Schlüsselfrage: Suchstring Living guideline

Hintergrund

In der initialen Diagnostik ist die Abgrenzung gegenüber infektiösen, in der Regel selbst limitierenden Ursachen wichtig. Stuhlproben sollten untersucht werden auf die häufigsten Erreger inklusive *Campylobacter spp, Escherichia coli* 0157:H7 sowie auf *Clostridioides difficile* Toxin A und B. Bei entsprechender Anamnese können spezielle Stuhluntersuchungen sinnvoll sein, wie die

Stuhlmikroskopie und Stuhlantigendiagnostik auf Amöben oder andere Parasiten. Auf die spezifische Diagnostik wird auf das Kapitel 3 „Infektiologische Probleme“ verwiesen.

Empfehlung 1.10	**geprüft 2025**
Bei etablierter Colitis ulcerosa soll bei schwerem Schub und bei therapierefraktärem Verlauf bzw. vor Intensivierung einer immunsuppressiven Therapie eine mikrobiologische Diagnostik inklusive Untersuchungen auf Clostridioides difficile-Toxin und Cytomegalievirus erfolgen. **[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]** Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung Schlüsselfrage: Suchstring Living guideline	

Hintergrund

Im weiteren Verlauf muss nicht bei jedem leichten Schub die Stuhldiagnostik wiederholt werden[43, 48], allerdings sollte insbesondere die Diagnostik auf *C. difficile*[49] und Cytomegalievirus (CMV)-(Re-) Infektionen[50] bei schweren oder refraktären Verläufen oder falls anamnestisch dem Schub eine Einnahme von Antibiotika vorausgegangen ist und vor allem vor Umstellung der immunsuppressiven Therapie erfolgen. Der *C. difficile*-Nachweis soll zeitnah durch eine sensitive Diagnostik erfolgen[51] (siehe auch *Kapitel 3 – Infektiologische Probleme*).

Zur Diagnostik einer CMV (Re-) Infektion sollte ein immunhistochemischer CMV-Nachweis aus endoskopisch gewonnen Proben und/oder ein molekularbiologischer Nachweis aus Gewebeproben oder ein molekularbiologischer Nachweis aus Vollblut erfolgen (siehe *Kapitel 3 – Infektiologische Probleme*).

Empfehlung 1.11	**geprüft 2025**
Die quantitative Bestimmung von fäkalen Neutrophilenmarkern (z.B. Calprotectin) sollte in der klinischen Differentialdiagnostik zur Abgrenzung der Beschwerden gegenüber einer (funktionellen) Reizdarmsymptomatik genutzt werden. **[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]** Literatur: Dajti, E. et al., 2023 [28] Schlüsselfrage: 1.2	

Hintergrund

Verschiedene fäkale Entzündungsmarker wie Calprotectin (FC), Lysozym, PMN-Elastase, Lactoferrin und S100A12 sind bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen untersucht worden[52-55]. Calprotectin und Lactoferrin scheinen hierbei die höchste Sensitivität für eine intestinale Entzündung aufzuweisen und korrelieren mit dem klinischen und endoskopischen Entzündungsgrad der Colitis ulcerosa[28, 39, 56, 57]. Fäkale Marker sind jedoch nicht in der Lage, zwischen verschiedenen Ursachen einer intestinalen Entzündung zu unterscheiden. Aus diesem Grund ist der diagnostische Nutzen in der Primärdiagnostik der Colitis ulcerosa limitiert. In mehreren Untersuchungen konnte belegt werden, dass sowohl pädiatrische als auch erwachsene Patient*innen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen signifikant höhere fäkale Calprotectinwerte aufweisen als die Normalbevölkerung und als Patient*innen mit Reizdarmsyndrom. Die Marker können daher sehr gut als Differenzierung zum Reizdarmsyndrom bzw. zu nicht-entzündlichen Ursachen intestinaler Beschwerden eingesetzt werden, insbesondere in der Pädiatrie, wo die Schwelle zur Durchführung einer Koloskopie höher ist als bei Erwachsenen[58, 59].

- Weiterhin konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion des FC sowie das Erreichen eines Schwellenwerts eine prognostische Relevanz besitzen. Eine Metaanalyse von Heida ergab, dass Patient*innen mit erhöhtem FC ein 53–83%iges Rezidivrisiko innerhalb von 2–3 Monaten aufwiesen[60].
- Ein FC-Grenzwert von 150 mg/g wird zur Identifikation einer endoskopischem Remission empfohlen [61]. Aufgrund der begrenzten Verlässlichkeit gelten Werte zwischen 100–250 mg/g als Grauzone. Kleinere Studien zeigten, dass ein FC <300 mg/g oder eine 50%-Reduktion nach 12 Wochen eine steroidfreie Remission nach einem Jahr vorhersagen kann; bei Kindern wiesen FC-Werte <500 mg/g oder ein Rückgang >50% auf eine endoskopisch inaktive Erkrankung hin.

Im klinischen Alltag können die fäkalen Neutrophilen-Marker daher hilfreich sein, um Beschwerden der Patient*innen besser einordnen zu können. Aus dem individuellen longitudinalen Profil der Neutrophilenmarker können Rückschlüsse auf die Aktivität der Erkrankung gezogen werden.

1.3.1 Endoskopische Diagnostik

Empfehlung 1.12 **geprüft 2025**

Bei Verdacht auf Colitis ulcerosa sollte eine Ileokoloskopie mit Biopsien aus dem term. Ileum und allen Kolonsegmenten unter Einschluss des Rektums (zumindest zwei Biopsien/Segment; Einsendung in getrennten Probengefäßen) erfolgen, um die Diagnose zu sichern und die Ausdehnung der Erkrankung festzustellen.

[Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung

Schlüsselfrage: Suchstring Living guideline

Hintergrund

Die komplette Koloskopie mit Intubation des terminalen Ileums und Entnahme von segmentalen Darmbiopsien wird bei Verdacht auf Colitis ulcerosa in der Erstdiagnostik einer Sigmoidoskopie vorgezogen, um einerseits das Befallsmuster klassifizieren zu können und andererseits eine Ileitis terminalis Crohn weitgehend auszuschließen[62, 63]. Dieses Vorgehen erscheint kosteneffektiver zu sein[64, 65].

Im Rahmen der Erstdiagnostik sollten zumindest jeweils 2 Biopsien aus dem Ileum und aus allen Colonabschnitten unter Einbeziehung des Rektums gewonnen werden und die bioptischen Proben bezüglich ihrer Lokalisation getrennt gekennzeichnet sein.

Eine wiederholte endoskopische Diagnostik mit entsprechender histopathologischer Begutachtung im Intervall kann bei unklaren Fällen notwendig sein. Bei ca. 10% der Patient*innen wurde eine Rücknahme der Diagnosestellung einer Colitis ulcerosa bzw. eine Änderung der Diagnose in einen Morbus Crohn innerhalb der ersten fünf Jahre beschrieben[66]. Bei Patient*innen mit akuter schwerer Colitis, bei der eine endoskopische Diagnostik sinnvoll erscheint, sollte zunächst eine Sigmoidoskopie erfolgen und wegen der Perforationsgefahr auf eine komplette Ileokoloskopie in der Regel verzichtet werden.

Empfehlung 1.13.1	**geprüft 2025**
Mukosaheilung ist mit einem günstigen Krankheitsverlauf assoziiert und sollte als Therapieziel angestrebt werden. Zur Beurteilung des Therapieansprechens sollte eine endoskopische Kontrolle 6-12 Monate nach Therapiebeginn erfolgen. **[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, Konsens]** Literatur: Shah, S. C. et al., 2016[67]; Reinink, A. R. et al., 2016[68] Schlüsselfrage: 1.5	

Hintergrund

Die endoskopisch darstellbare Abheilung der inflammatorischen Aktivität der Mukosa stellt ein anzustrebendes Therapieziel in der Behandlung von Patient*innen mit Colitis ulcerosa dar. Die Aktivität wird dabei idealerweise mittels validierter endoskopischer Schweregradindices für Colitis ulcerosa ermittelt, wobei vornehmlich der modifizierten Mayo Endoscopic Score (MES) verwendet wird. Es gibt aktuell keinen einheitlichen Konsensus hinsichtlich der Definition der Mukosaheilung, aber vornehmlich wird ein MES ≤1 verwendet. Darüber hinaus ist der ideale Zeitpunkt zur endoskopischen Evaluation einer Mukosaheilung nach Therapieintensivierung oder – umstellung nicht bekannt. Die ECCO Leitlinie empfiehlt hier einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten[69, 70]. Bei einem Teil der Patient*innen kann in Abhängigkeit von der Therapie der Effekt einer Mukosaheilung jedoch auch erst später auftreten, weswegen eine endoskopische Kontrolle nach 6-12 Monaten empfohlen wird.

Es konnte gezeigt werden, dass eine vorhandene Mukosaheilung mit einer anhaltenden klinischen Remission, einer geringeren Notwendigkeit für den Einsatz von Kortikosteroiden, verringerten Rate an notwendigen Kolektomien[71], weniger Hospitalisierungen[68] und geringerem Risiko für kolorektale Karzinome[72] assoziiert ist. In einer entsprechenden Meta-Analyse zeigte sich, dass ein MES=1 mit einem jährlichen Rezidivrisiko von 29% vergesellschaftet ist. Bei einem MES=0 zeigte sich hier ein jährliches Rezidivrisiko von 14%[73]. Ein MES=0 ist ebenfalls mit einer geringeren Rate an Kolektomien im Vergleich zu MES=1 assoziiert[74]. Allerdings zeigte sich in einer Meta-Analyse der Effektivität von gezielten Therapien, dass bei Patient*innen ohne klinische Symptomatik (keine rektale Blutung, normalisierte Stuhlfrequenz) ein MES ≤1 in 81% der Patient*innen nach Induktion und in 91% während der Erhaltungstherapie erreicht wurde, aber ein MES=0 nur bei 29% der Patient*innen nach Induktions- bzw. 57% während der Erhaltungstherapie vorlag[75].

Aufgrund der Vielzahl der Studien, die einen Benefit einer endoskopischen Remission für den weiteren Krankheitsverlauf belegen, wird die endoskopische Heilung auch in den aktuellen STRIDE II Empfehlungen als Therapieziel definiert[61].

Einige Autoren merken kritisch an, dass bislang keine spezifische Interventionsstudie zur Bestätigung der Wertigkeit der endoskopischen Mukosaheilung auf den weiteren Krankheitsverlauf durchgeführt wurde. Hier sei auf die aktuell laufende prospektive VERDICT Studie verwiesen, die den Einfluss einer Treat-to-Target Strategie mit dem Ziel einer steroidfreien endoskopischen Remission und im Vergleichsarm mit einer additiven histologischen Remission auf den langfristigen Krankheitsverlauf bei Patient*innen mit CU untersucht[76].

Empfehlung 1.13.2	**neu 2025**
Histologische Heilung ist mit einem günstigen klinischen Verlauf assoziiert und kann als langfristiges Therapieziel angestrebt werden. **[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, Konsens]** Literatur: Yoon et al., 2020[77]; D'Amico et al., 2024[78]; Gupta et al., 2021[79]; Sedano et al., 2022; Shehab et al., 2024[80] Schlüsselfrage: 1.5	

Hintergrund

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass auch die Persistenz einer histologischen Krankheitsaktivität bei Colitis ulcerosa mit einem erhöhten Risiko der Krankheitsprogression, eines Rezidivs und mit Komplikationen assoziiert ist[81, 82]. Andersherum weisen Patient*innen mit einer histologischen Heilung ein vermindertes Risiko für das Auftreten von Rezidiven auf, was kürzlich in einer Metaanalyse bestätigt wurde[80, 83]. In einem jüngeren systematischen Review mit Einschluss von mehr als 2500 Patient*innen

und 17 Studien wurde gezeigt, dass Patient*innen mit einem endoskopischen Mayo-Score MES 0, die auch eine histologische Remission erreichten, ein deutlich geringeres Risiko für ein klinisches Rezidiv aufwiesen im Vergleich zu Patient*innen, bei denen noch eine histologische Aktivität nachweisbar war (RR 0.37; 95% CI, 0.24-0.56)[73]. Eine weitere Metaanalyse mit Einschluss von mehr als 2800 Patient*innen, die zum Teil noch eine geringe endoskopische Aktivität mit einem MES Score von 0-1 aufwiesen, kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Bei Vorliegen histologischer Aktivität zeigte sich ein erhöhtes Rezidivrisiko (OR, 2.41; 95% CI, 1.91–3.04) mit vergleichbaren Effekten in den Subgruppen mit einem endoskopischen Mayo Score von 0 vs 0-1[84].

Eine standardisierte Definition der histologischen Remission existiert nicht. In einem Positionspaper der ECCO wurde kürzlich vorgeschlagen, die histologische Evaluation zu standardisieren. Es wurde vorgeschlagen für klinische Studien den Nancy Index oder den Robarts Score (RHI) zu verwenden und für die klinische Praxis den Nancy Index[85].

Einschränkend muss ergänzt werden, dass die Datenlage zur histologischen Remission überwiegend auf retrospektiven Studien beruht und dass es bisher keine prospektive Interventionsstudie gibt, welche die Relevanz der histologischen Remission als primäres Therapieziel untersucht haben. Zudem beruhen die in den Studien aufgetretenen Rezidive lediglich auf klinischen Parametern bzw. fäkalen Calprotectin-Werten. Eine weitere Einschränkung besteht darin, dass eine histologische Remission in einem jüngeren Review nur bei 15% der eingesetzten Therapeutika sowohl in der Induktionstherapie als auch in der Erhaltungstherapie nachgewiesen werden konnte[86]. Aus den genannten Gründen kann die histologische Heilung zum gegenwärtigen Zeitpunkt allenfalls als fakultatives Therapieziel empfohlen werden, welches mit einer günstigen Prognose verbunden ist.

Inwieweit die histologische Aktivität grundsätzlich durch eine Biopsieentnahme und eine histopathologische Diagnostik erfolgen muss oder dies zukünftig durch Artificial-Intelligence Systeme übernommen werden kann, ist derzeit Gegenstand der endoskopischen Forschung. Die bisher hierzu durchgeführten Studien zeigen vielversprechende Ergebnisse, die in einer jüngeren Metaanalyse eine Sensitivität zwischen 65-98% und eine Spezifität zwischen 80-97% aufweisen[87]. Gegenwärtig werden diese KI-geführten Systeme nur in Studien und noch nicht in der klinischen Praxis eingesetzt.

Empfehlung 1.14 **neu 2025**

Bei therapierefraktären Verläufen sollte endoskopisch eine Objektivierung der Krankheitsaktivität und der Ausschluss von infektiösen oder anderen Komplikationen durchgeführt werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens]

Bei therapierefraktären Verläufen sollte einerseits eine weiterführende Differentialdiagnostik initiiert werden, um koinzidente Erkrankungen wie Kohlenhydratmaldigestion, Zöliakie, Hyperthyreose u.a. auszuschließen. Zudem ist vor einer Therapieeskalation oder -umstellung auch die endoskopische Objektivierung der Krankheitsaktivität zu empfehlen. Im Rahmen der endoskopischen Diagnostik sollte

insbesondere auch eine infektiöse Genese, z.B. durch CMV, bioptisch evaluiert werden. Weiterhin ist eine ergänzende Stuhldiagnostik auf pathogene Keime einschließlich *C. difficile* ratsam[49, 50].

Empfehlung 1.15	**neu 2025**
Bei endoskopischem Nachweis einer Remission und anhaltender klinischer und laborchemischer Remission sollten keine weiteren routinemäßigen Koloskopien bis zum Beginn der Karzinomüberwachung durchgeführt werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**	

Aktuell wird das Erreichen einer steroid-freien klinischen sowie endoskopischen Remission als Therapieziel angesehen. Biomarker wie CRP und FC können zudem beim nicht-invasiven Monitoring der Patient*innen im klinischen Alltag hilfreich sein. Die Indikation zur Koloskopie ergibt sich zum einen aus der Überprüfung einer Krankheitsaktivität bei klinischer Schubsymptomatik sowie erhöhten Biomarkern und im Rahmen der Überwachungskoloskopie. Da jedoch in den ersten 6 Jahren nach Erstmanifestation einer CU kein erhöhtes Dysplasie-Risiko besteht, ist bei Patient*innen in klinischer und laborchemischer Remission keine endoskopische Diagnostik notwendig.

1.3.2 Differentialdiagnostische Abgrenzung zum Morbus Crohn

Empfehlung 1.16	**modifiziert 2025**
Bei nicht eindeutig zu klassifizierender Colitis sollte eine Diagnostik des oberen Gastrointestinaltraktes mittels Ösophagogastroduodenoskopie (mit Biopsien) und des mittleren Gastrointestinaltraktes mittels Darmsononographie oder eines MRTs des Dünndarms erfolgen. **[Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens]**	

Hintergrund

Bei diagnostischen Unklarheiten (z.B. Aussparung des Rektums, ungewöhnliche Symptome, endoskopische Hinweise für eine Backwash-Ileitis) sollte differentialdiagnostisch das Vorliegen eines Morbus Crohn bedacht werden und in Abhängigkeit vom klinischen Kontext eine entsprechende Diagnostik des oberen und mittleren Verdauungstraktes durchgeführt werden. Hierbei sollte analog zu den bestehenden DGVS-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn verfahren werden[88].

1.3.3 Darmsonographie

Empfehlung 1.17	**neu 2025**
Die Darmsonographie sollte Bestandteil der Diagnostik bei der Erstdiagnose zur Erfassung der Krankheitsaktivität und -ausdehnung, sowie beim schweren akuten Schub zur Erfassung von Komplikationen sein. Das Therapieansprechen bei mittelschwerem bis schwerem Schub mit	

sonographisch nachweisbarer Darmwandverdickung sollte mittels Darmsonographie erfolgen. **[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]**

Literatur: de Voogd et al., 2022[89]; Ilvemark et al., 2022[90]
Schlüsselfrage: 1.7

Hintergrund

Die Darmsonographie kann bei Patient*innen mit mittelschwerem bis schweren Schub mit einer Sensitivität von bis zu 90% Entzündungen im Bereich des Dickdarms detektieren [91]. Die Sonographie hat den Vorteil, preiswert und nicht invasiv zu sein. Darmsonographisch kann anhand einfacher Parameter sowohl die Aktivität der Erkrankung als auch die Krankheitsausdehnung zuverlässig bestimmt werden[92-98]. Es besteht eine gute Korrelation der Darmsonographie mit der endoskopischen Aktivität, daher kann die Methode auch als prognostisches Verfahren angewandt werden[99]. In einer multizentrischen Studie konnte bei mehr als 40% der Patient*innen bereits 2 Wochen nach Therapieinduktion mit verschiedenen Immunsuppressiva einschließlich Kortison darmsonographisch eine Normalisierung der Darmwanddicke festgestellt werden [91]. Die Submukosa stellt darmsonographisch ein besonders responsives Element bei der Therapieinduktion dar[89]. Veränderungen in der Darmwanddicke können bei Patient*innen mit schwerer akuter Colitis ulcerosa bereits 24-48 h nach Therapieinduktion darmsonographisch nachgewiesen werden. Darmsonographisch nachweisbare frühe Darmwandveränderungen haben einen hohen prädiktiven Wert für das klinische Ansprechen auf eine Steroidtherapie bei Patient*innen mit schwerer akuter Colitis ulcerosa[100,101, 102]. Der Stellenwert der Darmsonographie wird auch in der kürzlich publizierten europäischen Multi-Society Diagnostik Leitlinie der ECCO-ESGAR-ESG-IBUS hervorgehoben.

1.3.4 Kolonstenose bei Colitis ulcerosa

Empfehlung 1.18 **modifiziert 2025**

Da das Vorliegen einer Kolonstenose bei Colitis ulcerosa malignitätsverdächtig ist, sollte eine ausgiebige Biopsieentnahme (mindestens 10 Biopsien) aus dem Bereich der Stenose und zusätzlich eine bildgebende Diagnostik (z.B. CT, MRT) erfolgen. Bei unklarer Dignität einer Kolonstenose sollte die Entscheidung zur Operation großzügig gestellt werden.
[Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, redaktionelle Änderung
Schlüsselfrage: Suchstring Living guideline

Hintergrund

Bei langjähriger Colitis ulcerosa ist eine Kolonstriktur bzw. -stenose als ein Hinweis auf das Vorliegen eines kolorektalen Karzinoms zu interpretieren; diese erfordert daher eine histologische Abklärung[103]. In Analogie zur aktuellen S3-Leitlinie Ösophagus/Magen sollten mindestens 10 Biopsien aus tumorverdächtigen Arealen entnommen werden[104]. Für den Umfang der Biopsien aus einer Kolonstenose gibt es jedoch keine Evidenz. Eine definitive endoskopisch-histologische Klärung ist wegen des submukösen Wachstums des Colitis-ulcerosa-assoziierten Karzinoms häufig schwierig[105, 106]. Aus dem Grund wird eine Empfehlung zur großzügigen Indikationsstellung einer OP als gerechtfertigt angesehen. Wenn eine Koloskopie aufgrund einer Stenose bzw. Striktur inkomplett ist, sollte eine CT- oder MR-Kolonografie oder eine Darmsonographie durchgeführt werden. Eine CT- oder MR-Kolonografie oder eine Darmsonographie kann die Schleimhautbeschaffenheit und Ausdehnung der Colitis proximal der Striktur identifizieren, möglicherweise jedoch nicht alle Läsionen, die im Rahmen einer Koloskopie sichtbar sind, zur Darstellung bringen[107, 108]. In einer retrospektiven Kohortenanalyse bei Patient*innen mit einer Kolonstenose bei Morbus Crohn und bei Colitis ulcerosa, die präoperativ keine Malignitätszeichen aufwiesen, wurde in 7.8% der Fälle postoperativ bei den Colitis ulcerosa Patient*innen ein Kolonkarzinom diagnostiziert[109]. Bei unklaren Befunden sollte daher die chirurgische Resektion erfolgen. Trotz der limitierten Datenlage wurde diese Empfehlung ausgesprochen, um jede Verzögerung einer Operation angesichts eines möglichen Kolonkarzinoms zu vermeiden.

1.3.5 Histopathologische Diagnostik – Entzündungsdiagnostik

Empfehlung 1.19 **geprüft 2025**

Histopathologische Kriterien, die bei der Beurteilung von Biopsien zur Diagnose einer Colitis ulcerosa herangezogen werden sollten, sind:

- Diffuse panmukosale chronische Entzündung (Lymphozyten und Plasmazellen) in Kombination mit einer Störung der Kryptenarchitektur/Kryptenatrophie,
- Plasmozytose im basalen Schleimhautstroma
- Panethzell-Metaplasien distal der rechten Kolonflexur
- Reduktion der Anzahl von Becherzellen bzw. des Muzingehalts der Einzelzellen, kontinuierliche Verteilung der entzündlichen und strukturellen Schleimhaut-veränderungen, abnehmender Gradient von distal nach proximal

[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, redaktionelle Änderung
Schlüsselfrage: Suchstring Living guideline

Empfehlung 1.20 **geprüft 2025**

Der Pathologiebefund sollte eine Aussage zur histologischen Entzündungsaktivität enthalten. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

Hintergrund

Die pathohistologische Diagnostik beruht auf einer Kombination von Charakteristika, die die Art und Verteilung der Entzündungsinfiltrate sowie Veränderungen der Mukosaarchitektur betreffen[110-123]. Die Einzelbefunde sind nicht spezifisch.

Veränderungen der Mukosaarchitektur beinhalten Irregularitäten der Krypten (> 10% der Krypten; mehr als 2 verzweigte, nicht parallel orientierte Krypten in einer Biopsie)[117, 119, 121, 123]. Die Kryptenatrophie bezeichnet den Befund einer verminderten Kryptendichte (Distanz von mehr als einem Kryptenquerschnitt zwischen 2 benachbarten Krypten) und/oder einer Distanzbildung zwischen Kryptenbasis und der Muscularis mucosae[115, 116, 119, 121]. Die „transmukosale Entzündung“ beinhaltet eine diffuse Vermehrung mononukleärer Zellen in der Lamina propria unter Einbeziehung der mittleren und basalen Schleimhautabschnitte[115, 119]. Bei der basalen Plasmozytose liegen Plasmazellen akzentuiert in den basalen Bezirken (1/5) der Lamina propria oder zwischen der Kryptenbasis und der Muscularis mucosae (subkryptal)[116, 117].

Die bioptische Diagnose stützt sich auf die Beurteilung des Ausmaßes (ausgeprägt, diffus) und der topografischen Verteilung (kontinuierliche, abnehmender Gradient von distal nach proximal) der oben genannten histopathologischen Kriterien. Im Rahmen der Erstdiagnostik sollen deshalb Stufenbiopsien aus dem terminalen Ileum und aus allen Kolonabschnitten unter Einbeziehung des Rektums gewonnen werden und die Proben bezüglich ihrer Lokalisation gekennzeichnet sein[111, 112, 124-127]. Eine Aufarbeitung der Proben in Stufenschnitten (z.B. Nachweis epitheloidzelliger Granulome bei DD: M. Crohn) ist zu empfehlen[128, 129].

Unter diesen Voraussetzungen kann die histopathologische Diagnose einer entzündlich aktiven Colitis ulcerosa an Mukosabiopsien mit einer Sensitivität und Spezifität von bis zu 90% gestellt werden [111-113, 118, 123, 120-122]. Einige Autoren propagieren die Beurteilung anhand von standardisierten Scores mit numerischen Koeffizienten[120-122].

Im Initialstadium der Erkrankung (Krankheitsdauer < 4-6 Wochen) kann eine Störung der Mukosaarchitektur fehlen, eine spezifische Diagnose ist dann gegebenenfalls nicht möglich. Die basale Plasmozytose ist dann von prädiktiver Relevanz und kann als Frühzeichen einer potenziellen chronisch-entzündlichen Darmerkrankung gewertet werden[116, 117, 130, 131].

Das morphologische Erscheinungsbild chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen unterliegt biologischen Variationen (phasenhafter Verlauf) und wird durch die Therapie beeinfluss [132, 133]. So kann es im Verlauf einer Colitis ulcerosa zur diskontinuierlichen Ausprägung des Entzündungsbildes, auch mit Aussparung des Rektums, kommen[134]. Informationen zum klinischen Bild (Anamnese, Erkrankungsdauer, Art und Dauer der Therapie, Endoskopiebefund) sind daher für eine effiziente histologische Befundeinordnung erforderlich[112] (DD: infektiöse oder medikamentöse Colitiden,

Diversionscolitis, Divertikelkrankheits-assoziierte Colitis u.a.)[135-137]. Die Entzündungsaktivität orientiert sich histologisch am Ausmaß der Gewebeinfiltration durch neutrophile Granulozyten[115, 118, 119, 121]. Histologischer Befund und klinische Krankheitsaktivität korrelieren beim individuellen Patienten nur bedingt miteinander[138, 139]. Ein aktives morphologisches Bild ist mit dem Auftreten rezidivierender Erkrankungsschübe assoziiert[140-142]. Eine Aussage zur histologischen Entzündungsaktivität im Pathologiebefund ist daher wünschenswert. Die bisher validierten Scores sind der Nancy histological index und der Robarts histopathology index[143, 144].

1.3.6 Intraepitheliale Neoplasien (IEN)

Empfehlung 1.21	**geprüft 2025**
Die Diagnose von intraepithelialen Neoplasien/Dysplasien bei der Colitis ulcerosa soll nach den jeweils gültigen Kriterien der WHO erfolgen; IEN/Dysplasien sollen histopathologisch graduiert werden in niedriggradig, hochgradig oder unklar (indefinite). **[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**	

Empfehlung 1.22	**geprüft 2025**
Bei histologischer Diagnose jeder IEN/Dysplasie sollte der Prozess einer kompetenten (dokumentierten) pathologischen Zweitmeinung im Sinne eines Vier-Augen-Prinzips sichergestellt sein. **[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]** Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung Schlüsselfrage: 1.4	

Hintergrund

Intraepitheliale Neoplasien/Dysplasien werden definiert als eindeutig neoplastische Läsionen des Epitheliums, welche auf die Basalmembran begrenzt sind und keine Invasion in die Lamina propria aufweisen[145]. Dysplasien sind der zuverlässigste Marker für ein erhöhtes intestinales Malignom-Risiko[146]. Intraepitheliale Neoplasien/Dysplasien werden gemäß des Grades ihrer neoplastischen Transformation histopathologisch graduiert in niedriggradig, hochgradig oder unklar (indefinite)[145]. Erschwert wird der Nachweis von IEN durch die hohe Untersuchervariabilität der Patholog*innen[147-149] mit einem κ-Wert von 0,4[150], wobei die Variabilität bei niedriggradigen und fraglichen IEN besonders hoch ist. Wegen der erheblichen therapeutischen Konsequenzen, sollte jede histopathologische „IEN/Dysplasie“-Diagnose von einem im Bereich der Gastroenteropathologie erfahrenen weiteren Patholog*innen durch eine Zweitbeurteilung bestätigt werden. *TP53*-Mutationen finden sich bei CED-assoziierten Dysplasien gehäuft bereits in einem früheren Dysplasiestadium [151]. Die Immunhistochemie

gegen p53 kann allerdings dennoch mit technisch bedingten Abstrichen als Surrogatmarker für eine zugrundeliegende *TP53*-Mutation herangezogen werden[152]. Der Nachweis einer *TP53*-Mutation in einer dysplasieverdächtigen Mukosa oder ein aberrantes Färbemuster in der p53-Immunhistochemie können als ein unterstützendes Argument für die histologische Dysplasiediagnose herangezogen werden[153]. Insbesondere kann die Verwendung der p53-Immunhistochemie die hohe Interobservervariabilität in der Dysplasiediagnostik reduzieren[150]. Allerdings können *TP53*-Mutation auch in nicht dysplastischer Schleimhaut bereits nachweisbar sein oder die Immunhistochemie trotz Vorhandensein einer *TP53*-Mutation negativ sein, so dass die histologischen Kriterien einer Dysplasie nach wie vor der Goldstandard sind und die Anwendung einer TP53/p53-Analytik nicht generell empfohlen werden kann.

Empfehlung 1.23 **geprüft 2025**

Im Falle einer sichtbaren Läsion mit IEN/Dysplasie sollte eine Differenzierung der CED-assoziierten Neoplasien durch den Endoskopiker in polypoide oder nicht-polypoide Läsionen, jeweils mit Angabe des IEN/Dysplasiegrades (LGIEN = low grade Dysplasie oder HGIEN = high grade Dysplasie), erfolgen, da diese Aussage von therapeutischer Bedeutung ist.
[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung

Schlüsselfrage: 1.4

Hintergrund

In Übereinstimmung mit den Empfehlungen der ECCO[154, 155] und der internationalen SCENIC Konsensuskonferenz sollen die makroskopischen Beschreibungen von IEN/Dysplasien als DALM (Dysplasie-assoziierte Läsion oder Masse), ALM (Adenom-assoziierte Läsion oder Masse), adenomartig, nicht-adenomartig und flach nicht mehr verwendet werden, da diese makroskopischen Kriterien oftmals zur Beschreibung verschiedenartig imponierender Läsionen verwendet wurden. Sichtbare Läsionen sollen daher als polypoid oder nicht-polypoid klassifiziert werden[156].

Eine polypoide Läsion beinhaltet gestielte (Paris Klassifikation Typ 1p) oder sessile (Paris Klassifikation Typ 1s) Läsionen, welche von der Mukosa ausgehend in das Lumen hervorragen (> 2,5 mm)[156]. Diese Läsionen sind normalerweise mittels endoskopischer Resektion entfernbar[157].

Nicht-polypoide Läsionen beschreiben Paris Klassifikation Typ IIa (flat-elevated), Paris Klassifikation Typ IIb (flat-flat) und Paris Klassifikation Typ IIc (flat-depressed) Läsionen. Weiterhin umfassen diese samtartigen Flecken, Plaques, irreguläre Unebenheiten und Knötchen, Verdickungen, strikturierende Läsionen und breitbasierte Läsionen. Diese sind nicht immer durch eine endoskopische Resektion entfernbar[158-161]. Ihre Differenzierung erfolgt aufgrund der endoskopischen Erscheinung. Eine

endoskopisch unsichtbare dysplastische Läsion bezeichnet eine histologisch festgestellte IEN/Dysplasie, welche während der Koloskopie nicht sichtbar war.

1.3.7 Überwachungskoloskopie

Empfehlung 1.24 **geprüft 2025**

Da die Colitis-assoziierte Kolonkarzinommortalität durch eine endoskopische Überwachung gesenkt werden kann, sollten angepasst an eine Risikostratifizierung Überwachungskoloskopien erfolgen. **[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]**

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung

Schlüsselfrage: 1.3

Hintergrund

Eine langjährig bestehende CU geht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms (KRK) einher. Basierend auf einer systematischen endoskopischen Beurteilung sowie der Erhebung der medizinischen und familiären Anamnese der Patient*innen in Hinblick auf individuelle Risikofaktoren wurden endoskopische Überwachungsprogramme zur Dysplasie-Surveillance entwickelt, um die KRK-assoziierte Morbidität und Mortalität zu senken. Zu Beginn dieser Programme erfolgt eine initiale Screening-Koloskopie, um erneut die endoskopische Manifestation der CU zu bestimmen und das Fehlen dysplastischer Läsionen zu bestätigen. Die Intervalle für Überwachungskoloskopien sollten sich am individuellen Risikoprofil der Patient*innen orientieren (*Tabelle 7*).

Die Effektivität der Überwachungskoloskopie-Programme ist bei Colitis ulcerosa bis heute nicht in randomisiert kontrollierten Studien untersucht worden. In einer systematischen Übersichtsarbeit von Bye et al berichten die Autoren von fünf Beobachtungsstudien mit insgesamt 7.199 Patient*innen. In dieser Arbeit zeigt sich eine signifikant höhere Rate an kolorektalen Karzinomen bei Patient*innen, die nicht an einem endoskopischen Überwachungsprogramm teilnahmen verglichen mit Patient*innen, die in ein endoskopisches Überwachsungsprogramm eingeschlossen waren (3,2% vs, 1,8 %, OR 0,58 (95 % CI 0,42–0,80), p-Wert < 0,001)[162]. Außerdem gibt es zumindest indirekte Evidenz, dass diese günstigen Effekte der Überwachungskoloskopie weitgehend kosteneffektiv zu erbringen sind[163].

Empfehlung 1.25 **geprüft 2025**

Zur Festlegung der Überwachungsstrategie sollte bei allen CU-Patient*innen unabhängig von der Krankheitsaktivität eine Kontrollkoloskopie mit Entnahme von zumindest zwei Biopsien aus jedem

Kolonsegment, zusätzlich zu gezielten Biopsien zur Erfassung des Befallmusters, 6-8 Jahre nach Beginn der Symptomatik/Diagnosestellung erfolgen.

[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung

Schlüsselfrage: 1.3

Hintergrund

Gegenüber der früheren Auffassung, dass kolorektale Karzinome relativ selten vor einer Krankheitsdauer von acht Jahren auftreten, gibt es auch Untersuchungen, die zeigen, dass ein signifikanter Anteil von kolorektalen Karzinomen auch schon vor dem 8. Krankheitsjahr auftreten kann[164, 165]. Eine holländische Studie konnte zeigen, dass 22 % der CU-Patient*innen ein Karzinom schon vor dem Beginn der regulären Intervalls für Überwachungskoloskopien entwickelten[166]. Aus diesen Daten folgt die Empfehlung zwischen dem 6.-8. Erkrankungsjahr bzw. Beginn der Symptome eine Kontrollkoloskopie unabhängig von der Krankheitsaktivität durchzuführen, um die Krankheitsausdehnung auch histologisch zu erheben und so das Überwachungsprogramm im Hinblick auf den zeitlichen Ablauf festlegen zu können.

Empfehlung 1.26.1 **modifiziert 2025**

Wenn die Krankheitsaktivität auf das Rektum beschränkt ist, ohne Nachweis einer vorherigen oder aktuellen endoskopischen und/oder mikroskopischen Entzündung proximal oder oral zum Rektum, sollte kein regelmäßiges Überwachungskoloskopie-Programm erfolgen.

[Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens]

Empfehlung 1.26.2 **neu 2025**

Zur Kontrolle und um eine Ausdehnung der Colitis ulcerosa nicht zu übersehen, sollte alle 5 Jahre eine Koloskopie-Kontrolle erfolgen.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens]

Empfehlung 1.26.3 **modifiziert 2025**

Bei Patient*innen mit Befall über das Rektum hinaus sollen regelmäßige Überwachungskoloskopien ab dem 6-8. Erkrankungsjahr durchgeführt werden.

[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 1.26.4 **modifiziert 2025**

Die Überwachungsstrategie sollte individuell abgestimmt werden und dabei sollte sich das Intervall nach einer Risikostratifizierung richten. Nach dieser Risikostratifizierung sollte bei Patient*innen mit einem hohen Risiko (PSC, Stenose, IEN innerhalb der letzten 5 Jahre, ausgedehnte Colitis mit ausgeprägter Entzündung oder erstgradigem Verwandten mit KRK < 50 J.) jährlich und Patient*innen mit einem intermediären Risiko (Colitis mit milder oder mäßiger Entzündung, viele Pseudopolypen, erstgradiger Verwandter mit KRK ≥ 50 J.) alle 2-3 Jahre und Patient*innen mit einem niedrigen Risiko (es liegen keine der genannten Faktoren vor) alle 4 Jahre eine Überwachungskoloskopie durchgeführt werden.
Bei Proktitis sollte zur Kontrolle des Befallsmusters alle 5 Jahre eine Koloskopie-Kontrolle erfolgen. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

Hintergrund

Trotz eines erkennbaren Rückgangs des Risikos der Inzidenz von kolorektalen Karzinomen (KRK) bei Patienten mit Colitis ulcerosa in den letzten Jahrzehnten[167, 168, 169], zeigt sich noch immer ein signifikant erhöhtes Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung. Bei dem zu beobachtenden Rückgang der KRK-Inzidenz spiegeln sich möglicherweise die vermehrte Implementierung der Überwachungsprogramme und eine effektivere entzündungskontrollierende medikamentöse Therapie wider[170].

Die persistierende Erhöhung des KRK-Risikos wurde mit mindestens 1,24 bis 1,66-fach im Vergleich zur Normalbevölkerung in verschiedenen Studien beschrieben[167, 168]. Es ist auch ein erhöhtes Risiko einer KRK-bedingten Mortalität von 1,59[168] bis 2,0[171] bei Colitis ulcerosa im Vergleich zur Normalbevölkerung aufgezeigt worden. Die in Studien erfassten relativen und absoluten Risiken für KRK-Inzidenz in Verbindung mit einigen Faktoren sind sehr unterschiedlich aufgrund von heterogenen Populationen, Datenquellen, Studiendesigns und analytischen Ansätzen, einschließlich unterschiedlicher Handhabung von relevanten Einflussfaktoren, wie endoskopische oder histologische Entzündung. Das Risiko für das Auftreten von kolorektalen Neoplasien scheint aber mit bestimmten Krankheits- und Patient*innen-abhängigen Faktoren assoziiert zu sein. Das Erkrankungs-abhängige Risiko hängt von der Dauer der Erkrankung, schwere der Entzündung, kumulativen Entzündungslast und Ausdehnung der Erkrankung ab[172]. Nach verschiedenen Untersuchungen ist das Risiko deutlich erhöht bei einer ausgedehnten Colitis und immer noch relevant erhöht bei der Linksseitencolitis, aber nicht eindeutig erhöht bei der Proktitis ulcerosa.[173] Die kumulative Entzündungslast spielt eine hervorgehobene Rolle bei der KRK-Entstehung, folglich ist die Schwere der Schübe mit akkumulierten Entzündungsschäden (Persistenz der Entzündung) prädisponierend für die Entwicklung von KRK. Choi et al. stellten fest, dass die kumulative Entzündungslast das Risiko für KRK um das Zweifache erhöht (95%CI: 1,5 bis 2,9; P < 0,001 für endoskopische und 95%CI: 1,4 bis 3,0; P < 0,001 für histologische Untersuchungen), und zwar für jeweils 10 Jahre leichter, 5 Jahre mittelschwerer und 3,3 Jahre schwerer Krankheitsaktivität[173]. Die Bedeutung dieses Ergebnisses liegt darin, dass diese sich nicht nur auf die letzte Koloskopie stützt, sondern auch auf mehrere Koloskopien in einem bestimmten Zeitraum, um die kumulative Wirkung der Entzündung zu bewerten.

Das Risiko der Entwicklung von kolorektalen Neoplasien ist auch bei Vorliegen einer Stenose deutlich erhöht.[174] Darüber hinaus sollten Kolonstrikturen in jedem Fall bis zum Beweis des Gegenteils als bösartig angesehen werden[174]. Studien haben über ein unterschiedliches Risiko für Dysplasien oder kolorektale Karzinome im Zusammenhang mit Kolonstrikturen bei Colitis ulcerosa berichtet (von 0 % bis 86%[103, 105]). Es ist umstritten, ob das Vorhandensein von entzündlichen Pseudopolypen mit der Entwicklung von Dysplasien zusammenhängt. In der Vergangenheit wurde in Fall-Kontroll-Studien berichtet, dass Patient*innen mit entzündlichen Polypen ein 1,9- bis 2,5-fach erhöhtes Risiko für ein KRK haben[175], aber neuere retrospektive Kohortenstudien legen nahe, dass sie weder die Entwicklung eines KRK unabhängig voneinander vorhersagen noch das Fortschreiten von low-grade zu high-grade oder KRK[173, 176].

Weiterhin gibt es Patient*innen abhängige Faktoren, welche das kolorektale Karzinom Risiko erhöhen. Dazu gehören das Vorliegen von vorangegangenen kolorektalen Neoplasien[177], eine familiäre Historie kolorektaler Karzinome[172], eine primär sklerosierende Cholangitis[178] und möglicherweise ein männliches Geschlecht[179] und ein junges Alter zu Erkrankungsbeginn[180, 181].

Die KRK-Sekundärprävention in Form eine endoskopische Überwachung und möglicher therapeutischer Intervention ist daher dringlich empfohlen. Eine Cochrane Database Systematic Review ergab, dass die koloskopische Überwachung durch die frühere Erkennung von intestinalen Neoplasien mit einer geringeren KRK-Inzidenz und Mortalität verbunden ist [182]. Weiterhin scheint eine regelmäßige endoskopische Kontrolle empfehlenswert, da mehrere Studien gezeigt haben, dass bis zu 50% der Patient*innen mit initial limitiertem Befall im Verlauf ihrer Erkrankung eine Progression der Ausdehnung nach proximal erfahren werden. Dabei liegt das Risiko der Progression nach 5 Jahren Erkrankungsdauer bei etwa 15%, nach 10 Jahren bei 30% und nach 25 Jahren bei 50%[162, 183-188].

Zur Strategie der Überwachung gehört, dass der Darm keine wesentliche Entzündung aufweist, die als intraepitheliale Neoplasien histologisch fehlgedeutet werden könnten. In Analogie zu Vorsorgekoloskopien in der Normalbevölkerung ist davon auszugehen, dass die Qualität der Koloskopievorbereitung die Detektionsrate von Läsionen deutlich erhöht[189]. Ebenso besteht eine Korrelation zwischen der Rückzugszeit und der Detektionsrate von Neoplasien[190]. Das Überwachungsintervall der Vorsorgekoloskopien soll gemäß einer Risikostratifizierung erfolgen. Dafür wurden verschiedene evidenzbasierte Risikokonstellationen definiert (*Tabelle 7*). Angepasst an diese Risikokonstellationen liegt das Überwachungsintervall danach bei 1 Jahr, 2-3 Jahren oder 4 Jahren je nach beschriebenen Risikokonstellationen. Eine jährliche Überwachungskoloskopie sollte bei Patient*innen mit hohem KRK-Risiko durchgeführt werden. Dies beinhaltet Patient*innen mit ausgedehnter Colitis, hochgradiger Entzündung[173], erstgradige Verwandte mit KRK-Manifestation vor dem 50. Lebensjahr[191], vorangegangenen intestinalen Dysplasien[192], primär sklerosierender Cholangitis,[178] und Stenosen im Kolon[174]. Bei Patient*innen mit intermediärem Risiko sollte die Überwachungskoloskopie alle 2-3 Jahre durchgeführt werden. Dies bezieht sich auf Patient*innen mit Colitis mit milder bis mäßiggradiger Entzündung[173], erstgradige Verwandten mit KRK > 50 Jahre[191] und Patient*innen mit vielen Pseudopolypen[175]. Bei Patient*innen mit geringem Risiko, bei denen keine Kriterien für ein hohes oder intermediäres Risiko vorliegen, sollte die Überwachungskoloskopie alle 4

Jahre durchgeführt werden. Bei Patient*innen mit einer Proktitis ulcerosa, bei denen die Erkrankung auf das Rektum beschränkt ist, sollte alle 5 Jahre eine Überwachungskoloskopie aufgrund der möglichen Ausdehnung der Erkrankung durchgeführt werden[193].

In manchen Studien wird auch berichtet, dass als zusätzliche Risikofaktoren ein Kolonkarzinom in der Familienanamnese, das Vorhandensein einer Backwash-Ileitis und eine Colitis-Erstmanifestation im Kindes- und Jugendalter zum Tragen kommen[177, 194, 195]. Die Datenlage diesbezüglich ist jedoch uneinheitlich.

Bezüglich der Risikostratifizierung wird endoskopischer oder chirurgischer Entfernung von Arealen mit niedriggradiger IEN, hochgradiger IEN und unklarer (indefinite) IEN in der aktuellen Leitlinie nicht mehr unterschieden, da auch die niedriggradige IEN in Metaanalysen mit einem deutlich erhöhten Karzinomrisiko assoziiert ist (s. Kommentar zu 1.32-1.37).

Tabelle 7: Untersuchungsintervall der Überwachungskoloskopie nach Risikostratifizierung

Untersuchungsintervall zur Überwachungskoloskopie nach Risikostratifizierung bei Colitis ulcerosa (bei Erfüllung eines Kriteriums gilt das jeweils höchste Risiko) nach *Empfehlung 1.25-1.27.1*			
jedes Jahr (hohes Risiko)	alle 2-3 Jahre (intermediäres Risiko)	alle 4 Jahre (geringes Risiko)	Alle 5 Jahre bei Proktitis (aufgrund eines möglichen Phäntoypwechsels)
ausgedehnte Colitis mit hochgradiger Entzündung	Colitis mit milder bis mäßiggradiger Colitis	es liegt keines der Kriterien für ein hohes oder intermediäres Risiko vor	wenn Krankheitsa-aktivität auf das Rektum beschränkt ist
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			

Empfehlung 1.27.1 **geprüft 2025**

Wenn gleichzeitig eine PSC besteht, sollten die Überwachungskoloskopien unabhängig von der Krankheitsaktivität und der Ausdehnung der CU ab dem Zeitpunkt der PSC Diagnosestellung jährlich erfolgen.

[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung

Schlüsselfrage: 1.3

Empfehlung 1.27.2 **geprüft 2025**

Die Überwachungskoloskopie bei PSC sollte als Chromoendoskopie oder als hochauflösende Weißlichtendoskopie (HDWLE) mit gezielten Biopsien durchgeführt werden. Zusätzlich sollten bei der PSC zufällige Stufenbiopsien entnommen werden.

[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung

Schlüsselfrage: 1.3

Hintergrund

Eine besondere Risikogruppe sind Patient*innen, die gleichzeitig eine primär sklerosierende Cholangitis (PSC) haben. Metaanalysen ergaben ein bis zu fünffach erhöhtes Karzinomrisiko[5, 196, 197]. Deshalb sollten diese Patient*innen auch schon ab der Diagnosestellung jährlich in ein Überwachungskoloskopie-Programm einbezogen werden. In verschiedenen weiteren Untersuchungen zeigte sich, dass das Risiko eines kolorektalen Karzinoms bei CU-Patient*innen mit PSC nicht nur deutlich häufiger [5] ist, sondern dass es auch früher auftritt[148] und häufiger im rechtsseitigen Kolon zu finden ist[196].

In einer Kohorte von 1000 prospektiv untersuchten Patient*innen mit CU und MC, die mittels Chromoendoskopie untersucht wurden, konnte initial gezeigt werden, dass der Anteil von Patient*innen mit einer neu entdeckten Neoplasie, die durch zusätzlich durchgeführte randomisierte Stufenbiopsien in makroskopisch unauffälliger Schleimhaut entdeckt wurden, bei etwa 15% liegt[198]. Die zusätzliche Entdeckung von Neoplasien durch randomisierte Biopsien war u.a. assoziiert mit dem gleichzeitigen Auftreten einer PSC. Eine weitere aktuelle Metanalyse bestätigt die Wertigkeit der zufälligen Stufenbiopsien bei Vorliegen einer PSC[199]. So konnte gezeigt werde, dass die zufälligen Stufenbiopsien je nach PSC Prävalenz in den einzelnen Studien zusätzliche Dysplasien in folgender Größenordnung detektieren können: 4,8% zusätzliche Dysplasien durch Stufenbiopsien in Kohorten mit einer PSC Prävalenz von 0% bis 10%, 10,3% bei einer PSC Prävalenz zwischen 10% und 30% und 56%

zusätzliche Dysplasien durch Stufenbiopsien in Kohorten, in denen alle Patient*innen eine PSC haben[199].

Daher wird bei gleichzeitig vorliegender PSC aufgrund des besonders hohen Risikos für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms zusätzlich zu den gezielten Biopsien aus suspekten Arealen die Entnahme von 4 quadrantenförmigen Stufenbiopsien alle 10 cm aus endoskopisch unauffälliger Schleimhaut empfohlen.

Empfehlung 1.28	**geprüft 2025**
Die Überwachungskoloskopie mit Biopsieentnahme sollte möglichst in der Remissionsphase durchgeführt werden, da die histomorphologische Abgrenzung von entzündlichen gegenüber neoplastischen Veränderungen sonst schwierig sein kann. **[Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]** Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung Schlüsselfrage: 1.3	

Hintergrund

Obwohl sich die Möglichkeit subtile Schleimhautveränderungen in der Koloskopie zu erkennen, verbessert hat, werden einige Läsionen bei der Koloskopie immer noch übersehen. Eine kürzlich durchgeführte retrospektive multizentrische Kohortenstudie über KRK im Zusammenhang mit CED ergab, dass 61,1 % der KRK 6-48 Monate nach einer Überwachungskoloskopie diagnostiziert wurden. Demnach könnten 36,4 % dieser Patient*innen fortgeschrittene Läsionen gehabt haben, die übersehen wurden. Einer der identifizierten Risikofaktoren war eine aktive Entzündung oder post-inflammatorische Veränderungen (36.4%; n = 8/22[200]). In einer weiteren retrospektiven Studie, bei Patient*innen, die sich wegen einer CED einer Kolektomie unterziehen mussten und innerhalb der vorherigen 5 Jahre eine Koloskopie ohne Dsyplasie-Detektion hatten, wurde in 5,4% der Fälle eine Dysplasie im Kolektomiepräparat entdeckt. Einer der identifizierten Risikofaktoren war eine moderate bis schwere entzündliche Aktivität bei der Endoskopie[201]. Diese Daten weisen darauf hin, dass entzündliche Schleimhautläsionen der Colitis ulcerosa Ähnlichkeiten zu IEN aufweisen können. Daher kann der histopathologische Nachweis von IEN in Mukosabiopsien bei Patient*innen mit aktiver Entzündungsaktivität erschwert sein[201]. Die Überwachungskoloskopie mit Biopsieentnahme sollte daher möglichst in der Remissionsphase durchgeführt werden[202]. Wird eine Läsion von Patholog*innen als fragliche IEN eingestuft, kann eine endoskopische Verlaufskontrolle nach 3 Monaten und ggf. Optimierung der antiinflammatorischen Therapie sinnvoll sein.

Empfehlung 1.29	**geprüft 2025**

Gezielte Biopsien sollten aus allen endoskopisch suspekten Läsionen entnommen werden. Die Überwachungskoloskopie sollte in einem sauberen Darm mit ausreichender Rückzugszeit erfolgen.
[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung

Schlüsselfrage: 1.3

Empfehlung 1.30 **modifiziert 2025**

Die Überwachungskoloskopie sollte als Chromoendoskopie mit gezielten Biopsien ohne zusätzliche zufällige Biopsien als Überwachungsverfahren der Wahl durchgeführt werden. Alternativ kann eine hochauflösende Weißlicht-Endoskopie (HDWLE) mit segmentaler Re-inspektion des Kolons und mit gezielten Biopsien jeder sichtbaren Läsion ohne zusätzliche zufällige Biopsien mit besonderer Sorgfalt und entsprechender Rückzugszeit durchgeführt werden.
[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Literatur: Alexandersson et al., 2020[203]; Azizi et al., 2018[204]; Bessissow et al., 2018[205]; Bisschops et al., 2018[206]; Bye et al., 2018[162]; El-Dallal et al., 2020[207]; Feuerstein et al., 2019[208]; Gondal et al., 2020[209]; Gonzalez-Bernardo et al., 2021[210]; Har-Noy et al., 2017[211]; Iacucci et al., 2018[212]; Iannone et al., 2019[213]; Iannone et al., 2017[214]; Imperatore et al., 2019[215]; Kandiah et al., 2021[216]; Leong et al., 2017[217]; Lv et al., 2019[218]; Moussata et al., 2018[219]; Resende et al., 2020[220]; Vleugels et al., 2018[221]; Wan et al., 2019[222]

Schlüsselfrage: 1.3

Hintergrund

Die endoskopischen Gerätschaften und Diagnosetechniken haben sich in den letzten Jahren erheblich weiterentwickelt. Hochauflösende (HD) Geräte verbessern die Bildqualität und damit auch die Dysplasie-Erkennungsrate. Passend dazu hat eine entsprechende retrospektive Surveillance-Studie gezeigt, dass eine HD-Weißlichtendoskopie (HD-WLE) im Vergleich zur Überwachungskoloskopie mit Standardauflösung (SD) eine deutlich verbesserte Rate an Detektion von Dysplasien aufweist (32 dysplastische Läsionen in der HD-Gruppe vs. 11 dysplastische Läsionen in der SD-Gruppe)[223]. Dementsprechend sollen bei Colitis ulcerosa keine Überwachungskoloskopien mittels SD durchgeführt werden. Die entsprechende Untersuchung sollte in einem sauberen Darm mit ausreichender Rückzugszeit erfolgen[224, 225].

In einer Metanalyse zeigt sich, dass die HD-WLE der Farbstoff-basierten Chromoendoskopie nicht unterlegen ist. [220] RCTs, die in dieser Metanalyse noch nicht berücksichtigt wurden, sowie eine weitere Metaanalyse kommen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die hochauflösende Weißlichtendoskopie der Chromoendoskopie zumindest nicht unterlegen ist[208, 226]. Daten aus einer kürzlich vorgestellten RCT bei

CED-Patienten*innen zeigen, dass die Detektionsrate kolorektaler Neoplasien bei 10,3 % (n=24/234) bei der HD-Weißlicht-Endoskopie mit segmentaler Re-Inspektion und bei 13,1 % (n=28/214) bei der HD-Chromoendoskopie lag. Dies bestätigte die Nichtunterlegenheit der HD-WLE im Vergleich zur HD-Chromoendoskopie (Δ-2,8%, untere Grenze 95% CI -7,8, p<0,01). Die HD-Weißlicht-Endoskopie in einem Durchgang ergab eine niedrigere kolorektale Neoplasierate (6,1 %; n=7/115) als die segmentale Nachuntersuchung, was jedoch statistisch nicht signifikant war (Δ4,1 %, 95 % CI -2,2:9,6 %, p=0,19)[227].

Weiterhin sollen nur noch gezielte Biopsien aus suspekten Läsionen entnommen werden, da sich hier keine Unterlegenheit gegenüber der Entnahme von ungezielten Biopsien in einer randomisierten, kontrollierten Studie bei HD-WLE gezeigt hat[228]. Eine weitere RCT konnte ebenfalls zeigen, dass die Zufallsbiopsien bei HD-WLE keinen höheren Gewinn als die Untersuchungen mit nur gezielten Biopsien zur Dysplasiedetektion erbringen[216]. Eine Ausnahme stellt hier, wie zuvor erwähnt, die PSC dar, bei der die zusätzliche Entnahme von Stufenbiopsien indiziert ist (*siehe Empfehlung 1.27.2*).

Empfehlung 1.31	**modifiziert 2025**
Die hochauflösende virtuelle Chromoendoskopie in Kombination mit gezielten Biopsien kann als Alternative zur hochauflösenden Weißlichtendoskopie durchgeführt werden, sofern ausreichend Erfahrung mit der jeweiligen Technologie vorhanden ist. **[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]** Literatur: Kandiah et al., 2021[216]; Bisschops et al., 2017[229] Handsuche: Feuerstein et al., 2019[208] Schlüsselfrage: 1.6	

Hintergrund

In der jüngeren Vergangenheit haben mehrere Studien den Stellenwert der virtuellen Chromoendoskopie (VCE, z.B. NBI, FICE, iScan) in der Überwachungskoloskopie bei CED-Patient*innen randomisiert kontrolliert gegenüber der hochauflösenden Weißlichtendoskopie untersucht. So konnte in einer dreiarmigen randomisierten Studie an 270 Patient*innen mit Colitis ulcerosa oder Colitis-Crohn gezeigt werden, dass die virtuelle Chromoendoskopie und die hochauflösende Weißlichtendoskopie der farbstoffbasierten Chromoendoskopie nicht unterlegen sind [212]. Eine weitere randomisiert kontrollierte Studie zur Dysplasiedetektion während der Überwachungskoloskopie an 180 Patient*innen (Colitis ulcerosa, Colitis Crohn) fand ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Dysplasiedetetionsrate zwischen der virtuellen Chromoendoskopie und der hochauflösenden Weißlichtendoskopie, auch wenn auch die Neoplasiedetektiosrate im HD-WLE (24,2%) deutlich höher als im VCE Arm (14,9%) ausfiel[216]. Zwei Metaanalysen zeigen ähnliche Ergebnisse. Eine Metaanalyse von 6 RCTs konnte keine wesentlichen Unterschiede in der Dysplasieerkennung zwischen hochauflösender

Weißlichtendoskopie, der virtuellen Chromoendoskopie und farbstoffbasierten Chromoendoskopie feststellen, während sich die Weißlichtendoskopie mit Standardauflösung unterlegen zeigte[209]. Eine etwas umfangreichere Metaanalyse mit Auswertung von Daten aus 17 RCTs zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen hochauflösender Weißlichtendoskopie und der virtuellen Chromoendoskopie[220]. Gleichzeitig zeigt diese Metaanalyse auch, dass die farbstoffbasierte Chromoendoskopie, wenn auch nicht statistisch signifikant, die Untersuchungsmethode mit den numerisch höchsten Detektionsraten darstellt[220].

Empfehlung 1.32 **modifiziert 2025**

Bei Vorliegen einer fraglichen IEN/Dysplasie (im Sinne einer „indefinite for dysplasia“) sollte eine endoskopische Kontrolle ggf. nach Intensivierung der anti-inflammatorischen Therapie innerhalb von 3-6 Monaten durchgeführt werden.

[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, redaktionelle Änderung

Schlüsselfrage: 1.4

Empfehlung 1.33 **geprüft 2025**

Bei dem Nachweis einer endoskopisch nicht resektablen Läsion mit IEN/Dysplasie oder eines Adenokarzinoms (B) soll wegen der hohen Assoziation mit einem metachronen oder synchronen Karzinom eine Proktokolektomie erfolgen.

[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, redaktionelle Änderung

Schlüsselfrage: 1.4

Empfehlung 1.34 **geprüft 2025**

Bei endoskopisch komplett resezierten polypoiden Läsionen mit Dysplasie/IEN ohne weitere Dysplasien im übrigen Kolon kann als Überwachungsstrategie die Koloskopie in jährlichen Abständen empfohlen werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Empfehlung 1.35 **geprüft 2025**

Nach der kompletten endoskopischen Resektion von nicht-polypoiden Läsionen mit Dysplasie/IEN ohne weitere Dysplasien im übrigen Kolon sollte die endoskopische Überwachung in jährlichen Abständen durchgeführt werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 1.36 **modifiziert 2025**

Falls in endoskopisch unauffälligen Arealen eine IEN/Dysplasie detektiert wird, sollte eine erneute endoskopische Abklärung nach 3-6 Monaten durch Chromoendoskopie mit hochauflösender Weißlicht-Endoskopie (HDWLE) durch einen in der Überwachungskoloskopie erfahrenen Untersucher erfolgen. Bei histologisch bestätigten niedriggradigen IEN sollte eine Proktokolektomie mit den Patient*innen diskutiert werden. Bei bestätigten hochgradigen IEN soll eine Empfehlung zur Proktokolektomie gegeben werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 1.37 **modifiziert 2025**

Polypen mit Dysplasien, die sich proximal zu den Segmenten mit anamnestisch maximaler makroskopischer oder histologischer CU-Beteiligung ergeben, werden als sporadische Adenome betrachtet und sollten bei endoskopischer Resektabilität entsprechend behandelt werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens]

Hintergrund

Der Nachweis einer intraepithelialen Neuplasie (IEN) sowie deren Schweregradeinteilung ist für die Beurteilung des Kolonkarzinomrisikos bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa von entscheidender Bedeutung. Die intraepithelialen Neoplasien sollten eingeteilt werden in High grade-Dysplasien (HGD), Low grade-Dysplasien (LGD) oder nicht-klassifizierte Atypien (indefinite dysplasia)[230]. Der Umgang mit dysplastischen Läsionen hängt von vielen Faktoren ab u.a. davon ob eine Läsion endoskopisch sichtbar ist, wie sie morphologisch im Rahmen der Endoskopie klassifiziert werden kann und insbesondere von dem histologischen Untersuchungsergebnis. Die potenziellen Optionen umfassen eine endoskopische Entfernung, eine Kolektomie oder auch eine weitere Überwachungsstrategie.

Sichtbare polypoide Läsionen mit Dysplasie, die eine klar umschriebene Begrenzung aufweisen und die < 2 cm im Durchmesser sind, werden in der Regel endoskopisch mittels endoskopischer Mukosaresektoin (EMR) reseziert[230]. Nicht-polypoide Läsionen > 2 cm ohne invasive Tumormerkmale werden in der Regel endoskopisch en bloc reseziert, z.B. mittels ESD. Hierbei wird in der Regel nicht zwischen Low grade- oder High grade-Dysplasien unterschieden, da auch Low grade-Dysplasien mit einem nicht unerheblichen Risiko der Progression in eine hochgradige Dysplasie assoziiert sind oder auch Indikatoren für synchrone Karzinome darstellen. Wenngleich die Studienlage heterogen ist, kommen die meisten Studien zu dem Schluss, dass das Karzinomrisiko auch bei niedriggradigen Dysplasien relevant erhöht ist. In einer älteren Metaanalyse ergab sich ein Karzinomrisiko bei

Patient*innen mit Low grade-Dysplasie von 14 pro 1000 Personen und einem 9-fach erhöhten Karzinomrisiko und einem Risiko für fortgeschrittene Neoplasien, welches 12-fach erhöht war[231]. In einem nationalen belgischen Register betrug die kalkulierte 10 Jahres-Kumulativ-Inzidenz für ein Colitis-assoziiertes Karzinom 8,5% für LGD und 24,3% für HGD[232].In einer anderen Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass Patient*innen auch nach Entfernung der Polypen ein 10-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung weiterer Dysplasien haben, daher sind engmaschige Verlaufskontrollen auch nach endoskopischer Resektion indiziert[233].

Eine Metaanalyse, welche die Inzidenz von synchronen Karzinomen bei Kolektomiepräparaten bei CED-Patient*innen analysierte, fand synchrone Karzinome bei 13,7% bei Patient*innen, die zuvor eine sichtbare HGD aufwiesen und bei 2,7% bei Patient*innen, die eine bekannte LGD aufwiesen[234]. Wegen der hohen Assoziation mit einem synchronen oder metachronen Karzinom bei Patient*innen mit nachgewiesener HGD sollte daher bei diesen Patient*innen eine Proktokolektomie erfolgen. Bei Patient*innen mit LGD oder indefinite dysplasia ist aufgrund der deutlich geringeren Rate an synchronen und metachronen Karzinomen zumindest die Notwendigkeit einer endoskopischen Nachsorge essentiell, wenngleich bisher keine Studie den Nutzen spezifischer Überwachungsintervalle überprüft hat. Insofern basieren die Empfehlungen einer drei- bis sechsmonatigen Kontrolle auf retrospektiven Daten.

Bei **nicht-polypoiden Läsionen mit Dysplasie**, die endoskopisch nicht resezierbar sind bzw. bei Vorliegen eines invasiven Karzinoms sollte eine Kolektomie erfolgen. Gleiches gilt für Patient*innen mit einer multifokalen Dysplasie bzw. für Patient*innen bei endoskopisch nicht sichtbarer HGD. Das Risiko, dass bei HGD in endoskopisch unauffälligen Arealen synchron bereits ein Karzinom vorliegt, wird in älteren Studien mit 42-45% angegeben[235], in jüngeren Metaanalysen immerhin noch mit 13.7%[234] was die Empfehlung einer Kolektomie rechtfertigt.

Bei Patient*innen mit LGD ohne eine endoskopisch erkennbare Läsion können sich hingegen innerhalb von drei Monaten einer erneuten Chromoendoskopie (DCE oder VCE) mit gezielten sowie zusätzlichen Zufallsbiopsien unterziehen[236, 237]. Nach Diskussion der Befunde und Risiken kann auch diesen Patient*innen eine Proktokolektomie angeboten werden, insbesondere, wenn im Verlauf wiederholt niedriggradige Dysplasien nachgewiesen werden. In einer älteren Metaanalyse zeigte sich auch bei 17% der Patient*innen, die eine niedriggradige Dysplasie (LGD) aufwiesen, bereits ein synchrones kolorektales Karzinom[192]. Faktoren, welche signifikant mit einer Progression der Dysplasie assoziiert waren, umfassten das Vorliegen einer PSC (Odd Ratio 3,4), nicht-sichtbare Dysplasie (Odd Ratio 1,9), multifokale Dysplasien (Odd Ratio 3,5) und eine distale Lokalisation (Odd Ratio 2,0). Auch die Diagnose einer niedriggradigen IEN ist daher mit einem nicht unerheblichen Karzinomrisiko assoziiert und hat erhebliche prognostische Implikationen[238 239]. Die genannten Risikofaktoren sollten daher bei der Entscheidung über das weitere Vorgehen berücksichtigt werden. Mehrere Kohortenstudien dokumentierten die Progression einer fortgeschrittenen Neoplasie nach einer initialen Diagnose einer nicht-sichtbaren LGD zwischen 2,3-13% nach einem Jahr und 4,6-44% nach zwei Jahren[240-244]. Da viele Daten bzgl. nicht-sichtbarer Dysplasien aus älteren Studien stammen, in denen eine ältere Endoskop-

Generation verwendet wurde und Zufallsbiopsien entnommen wurden, sollte die Untersuchung ggf. mit einer erneuten Endoskopie mit DCE oder VCE mit gezielten Biopsien und Zufallsbiopsien wiederholt werden[230].

Polypen mit Dysplasien, die sich proximal zu den Segmenten mit Colitisbefall ergeben, werden in der Regel als sporadische Adenome betrachtet und sollten bei endoskopischer Resektabilität abgetragen werden[245].

Empfehlung 1.38	**geprüft 2025**
Beim zusätzlichen Nachweis einer PSC kann zur Prophylaxe eines Colitis-assoziierten Karzinoms Ursodesoxycholsäure eingesetzt werden. **[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens (mit und ohne COI)]** Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung Schlüsselfrage: Suchstring Living guideline	

Hintergrund

Eine Langzeittherapie mit 5-ASA sollte den CU-Patient*innen unter dem Aspekt der Karzinomprävention angeboten werden (*siehe Empfehlung 2.16).* Bei zusätzlichem PSC-Nachweis konnte in einer Follow-Up-Studie einer prospektiven, placebokontrolierten Studie (PSC-UDCA-Studie) gezeigt werden, dass Ursodesoxycholsäure das Kolonkarzinomrisiko bei Patient*innen mit PSC und Colitis ulcerosa um 74% vermindert[246]. Eine Querschnittsuntersuchung aus einer prospektiven Überwachungsstudie hatte zuvor eine deutliche Risikoreduktion gezeigt[247]. Einschränkend ist zu erwähnen, dass eine prospektiv-randomisierte Studie aus dem Jahr 2009 insgesamt eine leicht erhöhte Mortalität bei Patient*innen mit PSC unter einer Ursodesoxycholsäure-Hochdosistherapie (28-30 mg/kg/Tag) gefunden hat[248]. Vor diesem Hintergrund wird eine Behandlung mit 13-20 mg/kg KG pro Tag empfohlen.

2 Leitlinie – Behandlung der aktiven Erkrankung und remissionserhaltende Therapie

2.1 Allgemeine Therapieprinzipien

Der akute Schub einer Colitis ulcerosa ist gekennzeichnet durch typische Beschwerden (blutige Diarrhoen, Tenesmen, imperativer Stuhldrang) verursacht durch erhöhte Entzündungsaktivität. Für die Therapieentscheidung spielen neben der Intensität der Symptome das endoskopische Befallsmuster (Proktitis, Linksseitencolitis, Pancolitis), der Krankheitsverlauf, das Ansprechen auf die vorangehende Therapie, die Krankheitsdauer, extraintestinale Manifestationen, insbesondere PSC wie auch Begleiterkrankungen und Patient*innenpräferenzen eine wichtige Rolle. Die möglichen Therapieoptionen sollten mit dem Patient*innen individuell abgestimmt werden.

Statement 2.1	**modifiziert 2025**
Die primären Ziele der Colitis ulcerosa Therapie sind das rasche Erreichen einer klinischen Remission und die Bewahrung einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission zur Wiederherstellung und Erhaltung der Lebensqualität. **[Expertenkonsens, Konsens]**	

Hintergrund

Die rasche Symptomverbesserung sowie Erreichung einer klinischen und endoskopischen Remission bleiben zentrale Therapieziele bei Colitis ulcerosa. Zunehmend rückt jedoch die langfristige Wiederherstellung der Lebensqualität ohne bleibende Einschränkungen in den Fokus (Stride-II [61]). Es gibt Hinweise auf eine enge Verknüpfung zwischen der Lebensqualität und dem Ausmaß der entzündlichen Aktivität und deren Remission[249]. Eine langfristige histologische Remission könnte daher maßgeblich zur nachhaltigen Verbesserung der Lebensqualität beitragen. Obwohl Lebensqualität bisher nicht sehr häufig als Therapieziel in klinischen Studien und klinischer Praxis berücksichtigt wurde[250], schaffen die Empfehlungen der IOIBD zur stärkeren Integration dieses Parameters in Studien[251] eine Grundlage für zukünftige fundiertere Erkenntnisse.

Empfehlung 2.2	**modifiziert 2025**
Vor Einleitung oder Eskalation einer antientzündlichen Therapie sollte eine Entzündungsaktivität objektiv nachgewiesen werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund

Alle aktuell verfügbaren antientzündlichen Therapien zielen auf die Beeinflussung entzündlicher Aktivität ab, diese stellt somit die conditio sine qua non in der pharmakologischen Therapie der Colitis ulcerosa dar. Das Ausmaß der seitens der Patient*innen beklagten Beschwerden stimmt häufig nicht mit dem Ausmaß der objektiv mittels Biomarker, Endoskopie oder Sonographie überprüfbarer Inflammation

überein, insbesondere bei langem Krankheitsverlauf, bei dem eine Überlappung zum Reizdarmsyndrom beschrieben ist. Eine erhöhte klinische Aktivität ist somit nicht immer unbedingt durch Entzündung verursacht, so dass diese vor Therapieeinleitung und -eskalation objektiviert werden muss[252-255].

Empfehlung 2.3 **modifiziert 2025**

Nach erfolgreicher Schubtherapie sollte eine langfristige remissionserhaltende Therapie durchgeführt werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Betrachtet man die Remissionsraten in Placebo-Gruppen klinischer Studien, die den spontanen Verlauf der Colitis ulcerosa widerspiegeln, so erfährt ein großer Teil der Patient*innen nach einem Schub innerhalb von 12 Monaten einen erneuten Schub, sodass die Remissionsraten ohne remissionserhaltende Therapie nach 12 Monaten oftmals < 50% liegen. Eine dauerhafte Therapie mit Aminosalicylaten, Thiopurinen, Small Molecules oder Biologika erhöht die Raten anhaltender Remission[256-258]. Tritt eine klinische und endoskopische Remission ein, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für eine länger anhaltende Remission, wie nachträgliche Analysen der ACT-1 und ACT-2 Studiendaten bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa unter Infliximabtherapie zeigen konnten[71, 259]. Es konnte ein positiver Zusammenhang zwischen tiefer Remission in Form einer Mukosaheilung und dem klinischen Verlauf aufgezeigt werden[68, 71]. Gegenwärtig wird die Relevanz der histologischen Mukosaheilung intensiv diskutiert, da das gleichzeitige Erreichen von klinischer, endoskopischer und histologischer Remission das Risiko erneuter Krankheitsschübe weiter zu reduzieren scheint[61, 73].

Statement 2.4 **modifiziert 2025**

Die Wahl und Dauer der geeigneten remissionsinduzierenden und remissionserhaltenden Therapie hängen von der Ausbreitung der Erkrankung, dem Verlauf (Häufigkeit und Schweregrad der Schübe), dem Ansprechen und den Nebenwirkungen vorangegangener Therapien, der Sicherheit der Behandlung, bestehenden Komorbiditäten, dem Alter des Patient*innen sowie den individuellen Patient*innenpräferenzen ab. Für die remissionserhaltende Therapie spielt zudem die zuvor eingesetzte remissionsinduzierende Medikation eine Rolle. Eine allgemeingültige Priorisierung der verfügbaren Medikamente ist daher nicht möglich und muss individuell erfolgen.

[Expertenkonsens, Konsens]

2.2 Therapie der unkomplizierten Colitis ulcerosa

2.2.1 Proktitis

Empfehlung 2.5 **modifiziert 2025**

Eine leichte bis mäßig aktive Proktitis soll zunächst mit Mesalazin ≥ 1.000 mg/d als Suppositorium einmal täglich behandelt werden. Alternativ können Mesalazin Schaum oder Klysmen eingesetzt werden.

[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens (mit und ohne COI)]

Literatur: keine neue Literatur, redaktionelle Änderung

Schlüsselfrage: 2.1

Hintergrund

Bei einer auf das Rektum beschränkten Aktivität der Colitis ulcerosa ist eine rektale Therapie mit Mesalazin indiziert, deren Wirksamkeit in Hinblick auf symptomatisches, endoskopisches und histologisches Ansprechen durch zahlreiche Studien belegt ist[260-262]. Dies gilt sowohl für die Remissionsinduktion als auch den Remissionserhalt[263]. Die Dosis sollte dabei mindestens 1 g/Tag betragen[264], ein Vorteil für höhere Dosen ist nicht belegt. Suppositorien sollten bevorzugt eingesetzt werden, da sie aufgrund ihrer günstigen Wirkstofffreisetzung bessere mukosale Heilungsraten erzielen und von Patient*innen besser toleriert werden[265]. Die zusätzliche orale Gabe von Mesalazin kann erwogen werden[266], wobei keine prospektiven Studien zur Wirksamkeit dieser Kombination vorliegen[267]. In einer einzelnen Studie zur Therapie der Proktitis war die rektale Gabe von Mesalazin der alleinigen oralen Mesalazin-Therapie überlegen[268]. Alternativ können Mesalazin-Schäume oder Mesalazin-Klysmen eingesetzt werden, wobei diese häufig schlechter toleriert werden[269, 270].

Empfehlung 2.6 **modifiziert 2025**

Bei Versagen der Monotherapie sollte die rektale Mesalazin Therapie entweder mit topischen Steroiden oder mit einer oralen Gabe von Mesalazin freisetzenden Präparaten kombiniert oder eine rektale Mono-Therapie mit Budesonid durchgeführt werden.

[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens (mit und ohne COI)]

Literatur: Kruis et al., 2019[271]; Kruis et al. 2022[272]

Schlüsselfrage: 2.1

2.2.2 Linksseitencolitis

Empfehlung 2.7.1 **modifiziert 2025**

Eine leichte bis mäßig schwere linksseitige CU sollte initial mit rektalem Mesalazin in Form von Einläufen oder Schäumen (≥ 1 g/d) in Kombination mit oralen Mesalazin (≥ 3 g/d) behandelt werden. **[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]**

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung
Schlüsselfrage: 2.1

Empfehlung 2.7.2 **modifiziert 2025**

Die rektale Anwendung von Mesalazin-Einläufen oder Schäumen (≥ 1 g/d) soll der topischen Steroidtherapie vorgezogen werden.

[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens (mit und ohne COI)]

Literatur: keine neue Literatur, redaktionelle Änderung
Schlüsselfrage: 2.1

Hintergrund

Die Erstlinientherapie einer leicht bis mäßiggradigen Linksseitencolitis ulcerosa sollte aus einer Kombinationstherapie von oraler und rektaler Therapie mit 5-ASA bestehen, da sowohl höhere Ansprechraten als auch ein schnellerer Wirkungseintritt im Vergleich zur alleinigen oralen Therapie bestehen[257]. Sowohl die orale als auch die rektale 5-ASA Gabe ist effektiver als Placebo[257, 260, 262], so dass bei fehlender Adhärenz der rektalen Applikation eine alleinige orale Therapie erwogen werden kann. Die lokale Applikation erzielt höhere rektale Wirkstoffkonzentrationen[273]. Orales Mesalazin ist nicht effektiver als orales Sulfasalazin, ist aber mit weniger Nebenwirkungen behaftet. Die optimale tägliche Dosierung ist vermutlich von der Wahl des Präparates abhängig, auf eine ausreichend hohe Dosierung (≥ 3 g/d) sollte geachtet werden[274] (siehe *Tabelle 8*). Ebenso war die rektale Gabe von 2 mg Budesonid Schaum erfolgreich in der Remissioninduktion. Unterschiedliche Dosierungsoptionen und Galenik (einmal tägliche Gabe; Tabletten bzw. Pellets) sollten bei der Verordnung berücksichtigt werden; die einmal hochdosierte tägliche Gabe ist der mehrfachen täglichen Einnahme nicht unterlegen[275]. Die Bedeutung lokaler Therapien sollten mit dem Patient*innen erörtert werden.

Bei fehlendem Ansprechen auf eine rektale Therapie mit Mesalazin-Einläufen sollte eine Kombination mit topischen Steroiden erfolgen. Topische Steroide allein sind effektiver als Placebo[276], sowohl mit als auch ohne Kombination mit einem oralen Mesalazin-Präparat[277].

Erzielen die oben genannten Therapien nicht den gewünschten Erfolg, sollten zunächst die Therapieadhärenz sowie die endoskopische Ausprägung überprüft werden. Falls erforderlich, sollten die Therapieprinzipien der schweren Colitis ulcerosa angewendet werden. Ergänzend dazu war in kleinen Studien die rektale Gabe von Tacrolimus erfolgreich[278, 279]. Eine solche Therapie sollte jedoch nur in entsprechend erfahrenen Zentren durchgeführt werden.

Empfehlung 2.8 **modifiziert 2025**

Budesonid MMX 9 mg/d sollte bei leichter bis mäßig aktiver linksseitiger CU bei unzureichendem Ansprechen oder einer Unverträglichkeit von Mesalazin freisetzenden Präparaten eingesetzt werden.

[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens (mit und ohne COI)]

Literatur: Rubin et al., 2017[280]
Schlüsselfrage: 2.1

Hintergrund

Die Notwendigkeit einer oralen Steroidtherapie bei gering bis mäßiggradig aktiver Colitis ulcerosa ist abhängig vom klinischen Ansprechen und der Toleranz einer Mesalazintherapie, von dem Patient*innenwunsch wie auch der Einschätzung der Ärzt*innen. In einer Studie war die mediane Zeit bis zum Sistieren der rektalen Blutungen 9 Tage bei 4.8 g Mesalazin/d, wobei eine anhaltende Remission erst nach 37-45 d auftrat[280, 281]. Daher kann eine Steroidtherapie bei Verschlechterung der klinischen Symptomatik unter Therapie oder bei Persistieren der Blutungen über mehr als 14 d erfolgen.

Orales Budesonid ohne MMX Galenik ist in der Therapie der Colitis ulcerosa nicht wirksam[282], wohingegen Budesonid MMX sich in Studien als wirksam gezeigt hat. In der Core I Studie zeigte Budesonid MMX keinen Unterschied in der Effektivität zu 2.4 g Mesalazin[283]. In der Core II Studie war 9 mg Budesonid der Gabe von Placebo signifikant überlegen[284]. In einer gepoolten Analyse der Core I und Core II Studie konnte gezeigt werden, dass v.a. Patient*innen mit einer milden und moderat aktiven Erkrankung von der Gabe von 9 mg Budesonid MMX profitieren, ebenso wie Patient*innen mit Linksseitencolitis[285]. Die zusätzliche Gabe von Budesonid MMX bei inadäquatem Ansprechen von 5-ASA war in einer weiteren Studie wirksam, so dass die zusätzliche Gabe in entsprechender Situation erfolgen kann; ein direkter Vergleich zu konventionellen Steroiden liegt nicht vor[286].

2.2.3 Ausgedehnter Befall

Empfehlung 2.9 **geprüft 2025**

Bei ausgedehntem Befall soll eine leicht bis mäßig schwere CU zunächst mit einem oralen Mesalazin freisetzenden Präparat in einer Dosierung ≥ 3 g/d in Kombination mit Mesalazineinläufen oder -schäumen behandelt werden.

[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens (mit und ohne COI)]

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung
Schlüsselfrage: 2.1

Empfehlung 2.10	**geprüft 2025**
Eine systemische Steroidtherapie (0,5-1 mg/kg KG/d Prednisolonäquivalent) soll begonnen werden, wenn die Symptome der CU nicht auf die unter *2.5 – 2.9* genannten Therapien ansprechen oder bereits bei Diagnosestellung eine schwere Form der Colitis vorliegt. **[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens (mit und ohne COI)]** Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung Schlüsselfrage: 2.1	

Hintergrund

Die Therapieprinzipien bei ausgedehnter, gering bis mäßiggradig aktiven Colitis ulcerosa entsprechen im Wesentlichen denen der Linksseitencolitis; die meisten Studien beinhalten beide Befallsmuster.

Die bessere Wirksamkeit der Kombination von oralem Mesalazin mit einer lokalen Therapie im Gegensatz zu einer oralen Monotherapie konnte in einer randomisierten Studie nachgewiesen werden[287]. Wie bei der Linksseitencolitis ist Sulfasalazin ebenso wirksam, jedoch mit mehr Nebenwirkungen assoziiert[274]. Die einmal tägliche Gabe ist unabhängig von der Formulation genauso wirksam[275, 288]. Auf eine ausreichende Dosierung sollte geachtet werden (≥3g)[274].

2.3 Remissionserhaltung bei primär unkomplizierter Colitis ulcerosa

Empfehlung 2.11	**geprüft 2025**
Mesalazin soll primär als remissionserhaltende Therapie eingesetzt werden, wenn ein Ansprechen auf Mesalazin oder Steroide besteht. **[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens (mit und ohne COI)]** Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung Schlüsselfrage: 2.1	

Hintergrund

Gemäß einer aktuellen Meta-Analyse mit Auswertung von 42 Studien und insgesamt 8928 Patient*innen ist orales Mesalazin Placebo im Remissionserhalt nach klinischen und endoskopischen Kriterien signifikant überlegen[274]. Für die rektale Anwendung von Mesalazin erbrachte eine weitere Meta-Analyse vergleichbare Ergebnisse, nach 12 Monaten war die Remissionsrate gegenüber Placebo signifikant

höher[289]. Insbesondere bei der distalen Colitis ulcerosa erweist sich rektales Mesalazin als effektiv, allerdings ist die Adhärenz bei rektaler Therapie sehr variabel[290].

Bisher gibt es keinen wissenschaftlichen Beleg für eine bessere remissionserhaltende Therapie als Mesalazin nach Ansprechen auf Steroide oder Mesalazin[291]. Studien, die Mesalazin gegen Thiopurine oder Biologika im Remissionserhalt getestet haben, fehlen. Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils empfehlen wir daher den primären Einsatz von Mesalazin in oben genannter Situation.

Empfehlung 2.12	**geprüft 2025**
Der Weg der Applikation von Mesalazin soll sich nach dem Befallsmuster der Erkrankung richten. Die Proktitis und die linksseitige Colitis sollten primär rektal therapiert werden. **[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens (mit und ohne COI)]** Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung Schlüsselfrage: 2.1	

Hintergrund

Die orale Anwendung von Mesalazin wurde für alle oral verfügbaren Präparate untersucht, die rektale Anwendung nur in eingeschränkter Weise und in den verschiedenen Formulierungen (Suppositorien, Rektalschaum, Klysma). Bei der distalen CU ist die rektale Applikation Mesalazin gegenüber Placebo[261, 289] und insbesondere topischen Steroiden überlegen[292]. Die Kombination aus oraler und rektaler Therapie ist der oralen Monotherapie in der Induktionstherapie überlegen[293, 294]. In dieser Kombination kann die rektale Therapie durchaus intermittierend angewandt werden[295]. Im Regelfall wird eine Fortsetzung als rektale Monotherapie bei der Proktitis aufgrund der hohen Wirksamkeit in der Remissionsphase präferiert, bei der Pancolitis aufgrund der besseren Adhärenz eher eine orale Therapie [270, 271]. Eine Alternative zur rektalen Applikation bei distaler Colitis und geringer Therapie-Adhärenz stellen orale Mesalazine der neueren Generation wie Multi-Matrix Formulierungen und Granula mit Freisetzungsprofil im linksseitigen Colon dar, sie sind den Mesalazinpräparaten älterer Generation mit ilealer Freisetzung in diesem Fall überlegen[296-298].

Empfehlung 2.13	**geprüft 2025**
Eine Kombination von oralem und rektalem Mesalazin soll als Zweitlinien-Erhaltungstherapie verwendet werden. **[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens (mit und ohne COI)]** Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung	

Schlüsselfrage: 2.1

Hintergrund

In zwei kontrollierten Studien konnte eine Überlegenheit der Kombinationstherapie (orales und rektales Mesalazin) gegenüber einer alleinigen oralen Mesalazin-Therapie hinsichtlich des Remissionserhaltes dokumentiert werden[293, 294]. Kommt es unter einer oralen oder rektalen Mesalazin Monotherapie zu einem Schub, der mittels oral-rektaler Kombinationstherapie erfolgreich behandelt wird, soll nachfolgend die Kombinationstherapie zur Remissionserhaltung fortgeführt werden. In beiden oben genannten Studien wurde die rektale Therapie jedoch lediglich zweimal wöchentlich mit einer Wochendosis von 8 g[293] bzw. 2 g[294] gegeben, somit unterscheiden sich die Dosierungen und Applikationsintervalle von den aktuell zur Remissionsinduktion empfohlenen Dosierungen.

Empfehlung 2.14 **modifiziert 2025**

Angesichts des Nebenwirkungsprofils bei vergleichbarer Effektivität sollte Mesalazin der Vorzug gegenüber Sulfasalazin gegeben werden.

[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens (mit und ohne COI)]

Literatur: keine neue Literatur, redaktionelle Streichung
Schlüsselfrage: 2.1 Proktitis/Linksseitenkolitis/Pancolitis

Eine remissionserhaltende Therapie mit Mesalazin sollte bei Effektivität mindestens 2 Jahre durchgeführt werden.
[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, redaktionelle Streichung
Schlüsselfrage: 2.1

Hintergrund

Für den Remissionserhalt mit Mesalazin konnte bisher keine klare Dosis-Wirkungsbeziehung herausgearbeitet werden. In einer aktuellen Metaanalyse war die tägliche Einnahme von 1,2 g Mesalazin statistisch nicht schlechter im Remissionserhalt nach 12 Monaten als eine Tagesdosis von 2,4 g[274]. Allerdings fiel auf, dass Patient*innen mit der höheren Tagesdosis von 2,4 g deutlich länger in Remission blieben (median 175 Tage) als Patient*innen mit einer Tagesdosis von 1,2 g (median 129 Tage), noch deutlicher wurde dies in der Subgruppenanalyse von Patient*innen mit ausgedehntem Befall (2,4 g/Tag: mediane Remission 143 Tage vs 47 Tage bei 1,2 g). Dieser Unterschied war nach 12 Monaten jedoch nicht mehr signifikant. In einer Meta-Analyse aus 2011 erwies sich eine Tagesdosis 5-Mesalazin ≥2 g einer Tagesdosis von < 2 g im Remissionserhalt überlegen, allerdings wurden hier Studien mit unterschiedlichen Mesalazin Präparaten ausgewertet (Mesalazin, Olsalazin, Sulfasalazin

und Balsalazid)[257]. Auch in einer Cochrane Analyse aus 2016 zeichnete sich für eine Mesalazin Dosis ≥ 2 g/Tag ein Trend zum besseren Remissionserhalt ab[274]. Zusammengefasst sollte die Mesalazin-Dosis zum Remissionserhalt ≥ 2 g/Tag betragen. Unklar ist jedoch weiterhin, ob Patient*innen, die zur Remissionsinduktion eine höhere Dosis benötigten bzw. in der Vergangenheit häufigere Schübe hatten, auch in der Remissionserhaltung höhere Mesalazin-Dosen benötigen. Hingegen scheinen höhere Mesalazin-Dosierungen nicht mit vermehrten Nebenwirkungen einherzugehen[299].

Eine einmal tägliche Einnahme von Mesalazin-Präparaten erwies sich in mehreren Studien der aufgeteilten Dosis als ebenbürtig hinsichtlich des Remissionserhaltes[275, 297, 300-303] und sollte daher im Hinblick auf die Adhärenz bevorzugt werden. Bezüglich der rektalen Applikation von Mesalazin existieren keine Daten, die eine Dosis-Wirkungsbeziehung nahelegen. Die meisten Studien, in denen Mesalazin rektal (Suppositorien, Schäume) als Monotherapie bei Erwachsenen verabreicht wurde, setzten Dosierungen von 1 g/Tag ein[304-306] und konnten eine Überlegenheit gegenüber Placebo zeigen. Im Falle einer oral-rektalen Mesalazin Kombinationstherapie wurde eine Wirksamkeit von rektalem Mesalazin für die zweimal wöchentliche Gabe von jeweils 4 g[293] bzw. jeweils 1 g[294] gezeigt.

Sulfasalazin erwies sich in einer Cochrane Analyse im Vergleich zu anderen Mesalazin Präparaten im Remissionserhalt als überlegen[274], wobei der Unterschied gering war (Odds ratio 1.1; 95% CI 1.03-1.27). Zudem lag kein signifikanter Unterschied im Nebenwirkungsprofil zwischen Sulfasalazin und den anderen Mesalazin-Präparaten vor, was im Kontrast zur klinischen Routine steht. Da in den meisten Studien Patient*innen mit bestehender Sulfasalazin-Therapie eingeschlossen wurden, ist nicht auszuschließen, dass ein Selektionsbias vorlag.

Mesalazin-Dosierungen mit nachgewiesener Wirkung im Remissionserhalt sind in *Tabelle 8* zusammengefasst.

Tabelle 8: Mesalazin-Dosierungen mit nachgewiesener Wirkung im Remissionserhalt

Applikation	Dosis	Kommentar
Orale Monotherapie	5-ASA ≥2 g/Tag[257]	Kein klarer Dosis-Wirkungseffekt in mehreren Studien nachweisbar; bevorzugt als Einmalgabe[275, 297, 300, 301, 303, 307]
Rektale Monotherapie	5-ASA Dosis ≥1 g/Tag[304-306]	Keine Studien zu Dosis-Wirkungseffekt
Oral-rektale Kombinationstherapie	Intermitt. rektale 5-ASA Gabe 1-4 g jeweils 2x/Woche; orales 5-ASA täglich 1,6-3 g/Tag[308]	

Tabelle 9: Dosierungen in der Induktionstherapie (modifiziert nach Schnoy, Dignass, Kucharzik et al., ZfG 2025)[309]

Name	Applikationsform	Dosierungsstärken	Max. Tagesdosis in der Induktion

Asacol®	Enteric-coated Tabletten Modified-release Tabletten	0.4 g, 0.8 g 1.6 g	3.6 g, 4.8 g 4.8 g
Claversal®	Prolonged-release Granulat Enteric-coated Tablette	1.5 g 0.5 g	3 g 3 g
Mezavant®	Modified-release Tabletten	1.2 g	4.8 g
Pentasa®	Prolonged-release Granulat Prolonged-release Tabletten	1 g, 2 g, 4 g 0.5 g, 1 g	4 g 4 g
Salofalk®	Prolonged-release Granulat Enteric-coated Tabletten	0.5 g, 1 g, 1.5 g, 3 g 0.25 g, 0.5 g, 1 g	3 g 3 g

Name	**Applikationsform**	**Dosierungsstärken**	**Max. Tagesdosis in der Induktion**
Asacol®	Zäpfchen	1 g	1 g
Pentasa®	Zäpfchen Einläufe	1 g 1 g/100 ml	1 g 1 g
Salofalk®	Zäpfchen Rektalschaum Einlauf	0.25 g, 0.5 g, 1 g 1 g 2 g/30 ml, 4 g/60 ml	1.5 g, 1.5 g, 1 g 2 g 4 g

Empfehlung 2.15 **modifiziert 2025**

Der apathogene Escherichia (E.) coli-Stamm Nissle 1917 kann als Alternative zu Mesalazin zur Remissionserhaltung in Erwägung gezogen werden.

[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad 0, Konsens (mit und ohne COI)]

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung

Schlüsselfrage: 2.7

Hintergrund

Während in der Induktionstherapie keine Gleichwertigkeit von E. coli Nissle (EcN) gegenüber Mesalazin gezeigt werden konnte, ergab sich bezüglich der Remissionserhaltung in mehreren Nicht-Unterlegenheitsstudien kein signifikanter Unterschied zwischen den Wirkprinzipien. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2015, die vier Studien mit insgesamt 442 Patient*innen einschließt (223 Patient*innen mit E. coli Nissle, 219 Pat. mit Mesalazin behandelt), wurde ein Rezidiv in der EcN-Gruppe in 36.8% und in der Kontrollgruppe (Mesalazin) in 36.1% mit einer mittleren Differenz von 0.8% und einer Odds Ratio von 1.07 (95% CI of 0.70-1.64 (p=0,74)) ermittelt[310]. Unterschiede in der Nebenwirkungsrate ergaben sich nicht.

Somit besteht auf der Basis dieser Studien zumindest in der Remissionserhaltung kein signifikanter Unterschied zwischen E. coli Nissle und Mesalazin und beide Substanzen können bei dieser Indikation eingesetzt werden. In der klinischen Praxis wird aufgrund der größeren Datenlage zu Mesalazin sowie des zusätzlich nachgewiesenen karzinompräventiven Effekts (siehe *Empfehlung 2.16*) häufiger Mesalazin in der Remissionserhaltung verwendet.

Empfehlung 2.16 **modifiziert 2025**

Eine Langzeittherapie mit Mesalazin kann CU-Patient*innen mit linksseitiger und Pankolitis unter dem Aspekt einer Karzinomprävention angeboten werden.

[Evidenzgrad B, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens (mit und ohne COI)]

Literatur: Lauricella et al., 2023

Schlüsselfrage: Suchstring Living guideline

Hintergrund

In mehreren Kohorten- sowie Fallkontrollstudien konnte gezeigt werden, dass sowohl Sulfasalazin als auch Mesalazin mit einem verminderten kolorektalen Karzinomrisiko bei Patient*innen mit einer Colitis ulcerosa verbunden sind[177, 311, 312]. Eine Analyse der Risikofaktoren für ein KRK bei CU von Velayos[177] zeigte eine Effektivität für Mesalazin in der Chemoprävention im Hinblick auf die Entwicklung von kolorektalen Karzinomen, wobei diese Reduktion statistisch signifikant war. Der Effekt von Mesalazin zur Chemoprävention bei Colitis ulcerosa ist nicht nur begrenzt auf *high risk* Patient*innen[157, 313, 314], so dass die Empfehlung zu einer langjährigen Chemoprävention für alle Patient*innen außer mit einer isolierten Proktitis gilt[103, 157, 313-324].

Immunsuppressiva wie Azathioprin können theoretisch durch die Reduktion der Schleimhautentzündung auch karzinompräventiv wirken. Das gleiche gilt hierbei auch für Biologika sowie Small Molecules. Die Datenlage hierzu ist aber nicht eindeutig[177, 247, 315-317, 325-328], auch wenn eine Observationskohortenstudie der CESAME-Gruppe zeigte, dass Patient*innen mit einer langen Azathioprin-Therapie eher ein geringeres Risiko für ein kolorektales Karzinom hatten[329]. Zusammenfassend ergibt sich keine ausreichend sichere Evidenz zur Empfehlung für Thiopurine Biologika oder Small Molecule Medikamente zur Chemoprävention bei Colitis ulcerosa-Patient*innen.

Empfehlung 2.17.1 **geprüft 2025**

Bei erneuten Schüben soll die remissionserhaltende Therapie eskaliert werden.

[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung
Schlüsselfrage: 2.8

Empfehlung 2.17.2 **modifiziert 2025**

Bei Patient*innen, die unzureichend auf eine remissionserhaltende Therapie mit Mesalazin ansprechen, sollte eine Dosiseskalation einer oralen/rektalen Kombinationstherapie mit Mesalazin erfolgen. **[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, Konsens (mit und ohne COI)]**

Literatur: Bonovas et al., 2019[330]
Schlüsselfrage: 2.5

Empfehlung 2.17.3 **modifiziert 2025**

Bei Nichtansprechen sollte eine Therapie mit IL-23-Antikörpern (Guselkumab, Mirikizumab, Risankizumab) (Evidenzgrad 2), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), S1PR-Modulatoren (Etrasimod, Ozanimod (Evidenzgrad 2)), Thiopurinen (Azathioprin, Mercaptopurin) (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) eingeleitet werden.*

**Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz*
[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens (mit und ohne COI)]

Literatur: Sandborn et al., 2023[331]
Handsuche: Peyrin-Biroulet et al., 2023[332]
Schlüsselfrage: 2.8

Hintergrund

Kommt es unter einer remissionserhaltenden Therapie zu einem erneuten Schub, sollen die Möglichkeiten zur Therapieeskalation überprüft werden. Zunächst sollte die bestehende Medikation hinsichtlich einer Dosisoptimierung überprüft werden. Insbesondere bei Mesalazin werden zum Remissionserhalt oft niedrigere Dosen (oral mind. 1,2g/Tag) eingesetzt, sodass im Falle eines Schubes die Behandlung mit höheren, zur Remissionsinduktion effektiven Dosen (mind. 3g/Tag) eingesetzt werden sollten. Eine oral-rektale Kombinationstherapie stellt ebenfalls eine effektive Option in dieser Situation dar, siehe hierzu auch *Empfehlungen 2.6 und 2.7*. Neben einer Dosiseskalation einer

bestehenden Therapie mit Aminosalicylaten, stellen remissionserhaltende Therapien mit IL-23-Antikörpern Inhibitoren (Guselkumab, *Mirikizumab,* Risankizumab)[332], JAK-Inhibitoren (*Filgotinib*[333], *Tofacitinib* und *Upadacitinib*), *S1PR-Modulatoren (Ozanimod, Etrasimod)*[331, 334], Thiopurinen (Azathioprin, Mercaptopurin)[331], TNF-Antikörpern (*Adalimumab, Golimumab* oder *Infliximab*), *Ustekinumab* und *Vedolizumab* weitere Möglichkeiten der Eskalation dar. Bei der Wahl der jeweiligen Eskalationsstrategie sollten die bisherigen Therapien, eventuelle Unverträglichkeiten und Komorbiditäten berücksichtigt werden. Die wirksamste Therapiestrategie ist mangels limitierter direkter Vergleichs- und Eskalationsstudien unklar. Klare Empfehlungen für eine Priorisierung im klinischen Einsatz können für die einzelnen Substanzen vor diesem Hintergrund weiterhin nicht gegeben werden. Häufig erfolgt in der klinischen Praxis eine Auswahl der Therapiestrategie anhand individueller Patient*innenprofile, bzgl. derer die unter anderem das Alter, Ansprechen auf Vortherapien, begleitende Komorbiditäten und extraintestinale Manifestationen und die Erkrankungsaktivität berücksichtigen[335].

Empfehlung 2.18	**geprüft 2025**
Kortikosteroide sollen zur Remissionserhaltung nicht eingesetzt werden. **[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]** Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung Schlüsselfrage: 2.8	

Hintergrund

Für die Wirksamkeit einer Remissionserhaltungstherapie durch Kortikosteroide gibt es sowohl in der lokalen Anwendung[336] als auch in der systemischen Applikation keine Evidenz[337]. Aufgrund des hormonellen Charakters der Steroide treten in der Langzeittherapie regelmäßig schwere unerwünschte und auch irreversible Wirkungen wie Osteoporose, aseptische Hüftkopfnekrosen, Glaukom und Katarakt auf. Daneben besteht unter Kortikosteroiden in der Monotherapie, besonders aber in der Kombinationstherapie, das Risiko schwerer infektiöser Komplikationen[338].

2.4 Komplizierte Verlaufsformen der Colitis ulcerosa/Schwere Colitis ulcerosa

Empfehlung 2.19.1	**geprüft 2025**
Patient*innen mit einem schweren akuten Schub einer Colitis ulcerosa sollten stationär behandelt werden. **[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]** Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung Schlüsselfrage: 2.1	

Empfehlung 2.19.2	**geprüft 2025**

Die Behandlung sollte in enger Zusammenarbeit in einem interdisziplinären Team inkl. eines erfahrenen Abdominalchirurgen/einer erfahrenen Abdominalchirurgin, erfolgen.

[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung
Schlüsselfrage: 2.1

Hintergrund

Eine mehr oder weniger einfach anwendbare und im klinischen Alltag bewährte Definition der schweren Colitis ulcerosa kann anhand der Kriterien von Truelove und Witts erfolgen[339, 340]. Diese Kriterien beinhalten:

- schwere Diarrhöen mit 6 oder mehr makroskopisch blutigen Stühlen pro Tag,
- Fieber (mit einer mittleren Abendtemperatur von über 37,5° Celsius oder einer Temperatur > 37,8° Celsius an wenigstens 2 von 4 Tagen,
- Tachykardie mit einem Puls > 90 /min, Anämie mit einem Hb-Wert < 75 % der Norm und
- eine BSG > 30 mm/h.

Diese Parameter bilden im Prinzip eine systemische Krankheitsaktivität ab, die sich in der Regel auch direkt aus dem klinischen Bild ergibt. Die Anwendung von Score-Systemen spielt im klinischen Alltag ist zwar nicht zwingend geboten, kann im klinischen Alltag aber hilfreich sein. Grundsätzlich sollte insbesondere auf Zeichen einer systemischen Krankheitsmanifestation geachtet werden.

Entscheidend ist, bei den Patient*innen frühzeitig die richtige Diagnose zu stellen und intestinale Infektionen auszuschließen[341]. Die schwere Colitis ulcerosa stellt nach wie vor ein bedrohliches Krankheitsbild dar, obwohl die Mortalitätsrate in spezialisierten Zentren < 1% liegt[342]. Daher ist die stationäre Behandlung dieser Patient*innen erforderlich. Eine Metaanalyse, die das Ansprechen der schweren Colitis ulcerosa auf Kortikosteroide untersuchte, zeigte eine mittlere Proktokolektomierate von 27% und eine Mortalitätsrate von 1%[343]. Dies trifft insbesondere für Patient*innen mit einem Lebensalter > 60 Jahre zu, da hier gezeigt werden konnte, dass die Mortalität in dieser Situation erhöht ist[344].

2.4.1 Konventionelle Therapie

Empfehlung 2.20 **geprüft 2025**

Ein schwer verlaufender Schub einer Colitis ulcerosa soll mit einer systemischen Steroidtherapie (z.B. 1 mg/kg KG Prednisolonäquivalent pro Tag) behandelt werden.

[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, Konsens]

Literatur: keine neue Literatur
Schlüsselfrage: 2.1

Hintergrund

Liegt ein schwerer Schub einer Colitis ulcerosa, bspw. gemäß der o.g. Kriterien nach Truelove und Witts vor, stellen Steroide nach wie vor die initiale Standardtherapie dar[340, 345-349]. Basierend auf mehreren älteren Studien wird eine Dosis von 1 mg Prednisolon/kg KG/Tag empfohlen, höhere Dosierungen bringen keinen zusätzlichen Nutzen[350]. Eine Therapiedauer unter drei Wochen ist mit einer erhöhten Rückfallquote assoziiert, weiter gelten Dosierungen unter 15 mg Prednisolon/Tag als ineffektiv[345]. Grundsätzlich kann sowohl eine orale als auch eine intravenöse Gabe erfolgen, bei erheblicher Motilitätsstörung oder massiven Diarrhoen sollte die intravenöse Gabe bevorzugt werden.

Das Ansprechen auf eine Steroidtherapie anhand des PRO-2 (Stuhlfrequenz und Blutung) sowie objektiver Parameter sollte frühzeitig erfolgen, da gezeigt werden konnte, dass Patient*innen, die mit einer nicht effektiven Medikation inklusive Steroiden behandelt wurden, nicht nur eine erhöhte Morbidität aufwiesen, sondern auch verzögert operiert wurden[351-354]. Das Ansprechen auf eine Steroidtherapie sollte an Tag 3 evaluiert werden. Im Falle eines fehlenden Ansprechens sollte bereits zu diesem Zeitpunkt aus pragmatischen Gründen eine Therapieeskalation überlegt und Kontakt zu einem erfahrenen Zentrum aufgenommen werden. Besteht auch an Tag 7 der Steroidtherapie kein objektivierbares Ansprechen, sollte die weitere Therapie nur in einem erfahrenen Zentrum erfolgen und die Therapie analog *Empfehlung 2.21 und 2.22* erfolgen.

Die bei einem schweren Schub notwendige Therapie geht über die pharmakologische Therapie weit hinaus und kann nur unter stationären Bedingungen gewährleistet werden, da neben der medikamentösen Therapie bei diesen Patient*innen vorab generelle und spezifische Maßnahmen erforderlich sein können. Hierzu gehören engmaschige Laborwertkontrollen, mikrobiologische Untersuchungen, physio- und ggf. psychotherapeutische Betreuung und Bluttransfusionen[355]. Darüber hinaus gehören dazu:

1) Parenteraler Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich. Insbesondere eine Hypokaliämie sowie eine Hypomagnesiämie sollten vermieden werden, da beide Zustände eine intestinale Hypomotilität und damit ein toxisches Megakolon begünstigen[356].

2) Alle motilitätshemmenden sowie sonstige potentiell Mukosa schädigende Medikamente sollten abgesetzt werden, da sie ebenfalls ein toxisches Megakolon begünstigen[8, 357-359].

3) eine Sigmoidoskopie, um die Diagnose zu bestätigen und gleichzeitig Biopsien abzunehmen, die eine intestinale Clostriodes Infektion und CMV-Reaktivierung ausschließen lassen (zusammen mit der systemischen CMV-Viruslast). Dies spielt insbesondere in der steroidrefraktären Situation eine Rolle, die CMV-Replikation sollte in dieser Situation behandelt werden[360-365].

4) Ausschluss einer Infektion mit *Clostridioides difficile*, die gehäuft bei Patient*innen mit einer schweren Colitis ulcerosa auftritt und mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität assoziiert ist[344, 366-372]. Wenn ein positiver *Clostridioides difficile* Nachweis erfolgt, sollte entsprechend der

DGVS-Leitlinie behandelt werden (s. Kapitel 4) . Ob die immunsuppressive Therapie in dieser Situation gestoppt werden soll, ist nicht klar, die Daten hierzu sind kontrovers[373, 374]. Hier muss eine individuelle Entscheidung getroffen werden.

5) eine Thromboseprophylaxe mit einem niedermolekularen Heparin, da das Thromboserisiko bei einem akuten Schub unabhängig von anderen Risikofaktoren deutlich erhöht ist[372, 375-378] (s. Empfehlung 5.17).

6) eine Ernährungstherapie bei Patient*innen mit einer Malnutrition. Diese sollte vorzugsweise enteral durchgeführt werden, da diese im Vergleich zur parenteralen Ernährung mit weniger Komplikationen (9 versus 35%) assoziiert ist[379] und die parenterale Ernährung nicht mit einem besseren klinischen Ergebnis assoziiert ist[380].

Bei Kontraindikationen zur Steroidtherapie oder Intoleranz sollen *andere Substanzen* erwogen werden. Da die Mehrheit der Studien zu diesen Substanzen in der steroidrefraktären Situation durchgeführt wurden, soll auf diese Daten in den folgenden Abschnitten eingegangen werden.

2.4.2 Colitis ulcerosa refraktär auf systemische Steroidtherapie

Empfehlung 2.21 **modifiziert 2025**

Patient*innen mit einer Colitis ulcerosa mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, die unzureichend auf die Behandlung mit systemischen Steroiden ansprechen bzw. bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen vorliegen, sollten mit Calcineurininhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus) (Evidenzgrad 2), IL-23-Antikörpern (Guselkumab, Mirikizumab, Risankizumab) (Evidenzgrad 2), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), S1PR-Modulatoren (Etrasimod, Ozanimod (Evidenzgrad 2)), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 2) (im Fall von Infliximab vorzugsweise kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden.

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

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens (mit und ohne COI)]

Literatur: Sandborn et al., 2023[331]

Handsuche: Peyrin-Biroulet et al., 2023[332]; Louis et al., 2024[381]

Schlüsselfrage: 2.2

Hintergrund

Die Grenzen zwischen unzureichendem und fehlendem Ansprechen auf Steroide sind nicht scharf definiert und oftmals fließend. Zudem existiert keine international anerkannte Definition, ab welchem Zeitpunkt eine Steroidrefraktärität vorliegt. Um eine ineffektive Steroidtherapie nicht zu lange durchzuführen und möglichweise wirksamere Therapien zu verzögern, empfehlen wir, nach spätestens 7 Tagen fehlender klinischer Besserung von einem steroidrefraktären Verlauf auszugehen (siehe *Empfehlungen 2.20 und 2.21*)

Bei einer Colitis ulcerosa mit steroidrefraktärem Verlauf sollten infektiöse Ursachen ausgeschlossen werden (siehe *Kapitel 3*).

Besteht entweder ein unzureichendes Ansprechen auf Steroide oder bestehen Kontraindikationen gegenüber einer Steroidtherapie sollten eine Biologika oder Small molecule Therapie eingesetzt werden. Es ist wichtig, diese klinische Situation von einem steroidrefraktären Schub mit fulminanter Aktivität zu unterscheiden (siehe *Empfehlung 2.22*). Im Falle von IL-23-Antikörpern (Guselkumab, Mirikizumab, Risankizumab), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib), S1PR-Modulatoren (Etrasimod, Ozanimod), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) zeigte sich in den jeweiligen Zulassungsstudien eine Überlegenheit gegenüber Placebo in klinisch relevanten Endpunkten (siehe *Tabelle 10*). Dabei machten Patient*innen mit unzureichendem Ansprechen auf Steroide jeweils einen relevanten Teil der Studienpopulation aus.

Die **Positionierung von Therapien** bei Colitis ulcerosa stellt eine der größten Herausforderungen im klinischen Alltag dar. Dies trifft insbesondere auf den Einsatz von Biologika und Small Molecules zu. Alle zugelassenen bzw. in der Empfehlung genannten Therapien können bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa wirksam sein und eingesetzt werden. Es fehlen jedoch ausreichend Daten, die einen direkten Vergleich der Therapien untereinander ermöglichen, da es kaum direkte Vergleichsstudien in der Colitis ulcerosa gibt. Wir können hier lediglich auf die Varsity Studie [382] zurückgreifen, in der Adalimumab und Vedolizumab bei Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa direkt verglichen wurde. 25% der Patient*innen waren mit TNF-Antikörpern, jedoch nicht mit dem TNF-Antikörper Adalimumab vorbehandelt. In dieser Studie war Vedolizumab hinsichtlich des Erreichens einer klinischen Remission und des endoskopischen Ansprechens Adalimumab überlegen, während sich hinsichtlich der steroidfreien klinischen Remission keine Vorteile ergaben. Aufgrund des Studiendesigns mit Einschluss von TNF-Antikörpern vorbehandelten Patient*innen und einer nur singulären Studie sahen sich in der Vergangenheit die Konsensus Gruppen der DGVS und auch der ECCO nicht in der Lage, Empfehlungen hinsichtlich einer Therapiesequenz abzuleiten. Mittlerweile existieren zahlreiche indirekte Vergleiche von Biologika/Small Molecules durch Netzwerkmetaanalysen (NMAs)[383-387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396]. Eine Netzwerkmetaanalyse (NMA) ermöglicht es, mehr als zwei Therapieoptionen oder „Interventionen“ aus unterschiedlichen Studien miteinander zu vergleichen, in dem man diese auf das jeweilige Ansprechen im Vergleich zu Placebo normiert. Allerdings müssen Netzwerkmetaanalysen aus verschiedenen Gründen ebenfalls kritisch geprüft werden [397, 398]. Insbesondere muss berücksichtigt werden, dass hier eine Vermischung von Studien mit heterogenen und zum Teil nicht vergleichbaren Patientenpopulationen vorliegt, z.B. therapienaive Patient*innen oder solche mit vorherigem Versagen

multipler Therapien oder ein Vergleich von Studien mit unterschiedlichen Definitionen der studienrelevanten Endpunkten, unterschiedliche Zeitpunkte der Endpunkterfassung oder auch Unterschiede in der Studiendurchführung (Treat-through vs. Re-Randomisierung, Induktions- vs. Erhaltungsstudie). In den letzten Jahren sind zahlreiche Netzwerkmetaanalysen zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen publiziert worden, die sicherlich zu einer besseren Vergleichbarkeit unserer Therapieoptionen geführt haben, die aber zum Teil auch heterogene Ergebnisse ergeben haben, so dass auch hier ein gewisser Publikationsbias diskutiert wird. Hinzu kommt, dass die Evidenz in NMAs sich auf eine Studien-Subpopulation bezieht, die nur in Teilen mit der realen Patientenkohorte in unseren Sprechstunden übereinstimmt. Die Ergebnisse sind daher nur begrenzt auf die Therapiesituation im klinischen Alltag übertragbar. Die meisten NMAs können zwar grundsätzlich zur Beurteilung von Evidenzen herangezogen werden, da diese NMAs zum Teil jedoch erhebliche methodische Unterschiede und auch Schwächen aufweisen und bei vielen NMAs keine ausreichende Risk of Bias Bewertung vorliegt, scheint der Nutzen nur eingeschränkt zu sein. Die Ergebnisse sind im Leitlinienreport der aktuellen Leitlinie nachlesbar (DGVS). Aufgrund der Vielzahl möglicher Endpunkte und einer Kombination dieser Endpunkte ist es daher aus Sicht der Konsensus Gruppe nicht möglich, aktuell definitive Empfehlungen zu Therapiesequenzen abzuleiten. Auch die ECCO ist bei der letzten Leitlinie zum Morbus Crohn zu diesem Ergebnis gekommen[399]. Therapieentscheidungen werden daher in der klinischen Praxis derzeit weiterhin in erheblichem Maß durch die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapien, die Patientenpräferenzen, Patientencharakteristika wie Alter, Vor- und Begleiterkrankungen, Erkrankungsaktivität, Ausbreitungsmuster, das Ansprechen auf vorherige Therapien oder deren Nebenwirkungen, das Vorliegen extraintestinaler Manifestationen, den Zulassungsstatus und auch kurzfristige, mittelfristige und langfristige Kostenaspekte bestimmt.

Empfehlung 2.22 **geprüft 2025**

Patient*innen mit einer Colitis ulcerosa mit fulminanter Krankheitsaktivität (ASUC), welche refraktär auf die Behandlung mit intravenösen Steroiden sind, sollten mit Infliximab (vorzugsweise als Kombinationstherapie mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2) oder mit Ciclosporin A (Evidenzgrad 1) oder Tacrolimus (Evidenzgrad 2) behandelt werden.

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens (mit und ohne COI)]

Literatur: Barberio et al., 2021[400]; García et al., 2024[401]

Schlüsselfrage: 2.2

Empfehlung 2.23.1 **modifiziert 2025**

Tritt unter oben (2.22) genannten Therapien eine klinische Zustandsverschlechterung ein, sollte eine Kolektomie durchgeführt werden.

[Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens]

Empfehlung 2.23.2	**modifiziert 2025**

Die Kolektomie kann ebenso indiziert sein, wenn nach 4-7 Tagen keine Verbesserung des klinischen Zustands eintritt. Alternativ kann eine Therapie mit einem JAK-Inhibitor erwogen werden.

[Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens (mit und ohne COI)]

Literatur: García et al., 2024[401]

Schlüsselfrage: 2.2

Hintergrund

Es existiert keine international anerkannte Definition, ab welchen Zeitpunkt eine Steroidrefraktärität vorliegt. Um eine ineffektive Steroidtherapie nicht zu lange durchzuführen und wirksamere Therapien zu verzögern, empfehlen wir, nach spätestens 7 Tagen fehlender klinischer Besserung von einem steroidrefraktären Verlauf auszugehen

Akute, schwer verlaufende Colitis ulcerosa (ASUC)

Während bei den weniger aktiven Erkrankungsformen mit geringerem Remissionsdruck die unter *Empfehlung 2.21* genannten Substanzen eingesetzt werden sollten, sind für die fulminante Manifestation einer besonders schwer verlaufenden Colitis ulcerosa (ASUC) nur Infliximab und die Calcineurininhibitoren kontrolliert untersucht worden. Die Schwierigkeit bleibt jedoch ein Ansprechen bzw. ein Nicht-Ansprechen auf eine Therapie zu beurteilen und rechtzeitig auch die Entscheidung für oder gegen ein operatives Vorgehen zu treffen. Es bedarf daher in dieser Situation einer frühzeitigen interdisziplinären Zusammenarbeit von Gastroenterologie und Viszeralchirurgie, Entscheidungen zur weiteren Therapie sollten gemeinschaftlich getroffen werden. Die Oxford-Kriterien beurteilen das Ansprechen auf Steroide an Tag 3. Besteht an diesem eine Stuhlfrequenz von > 8/Tag oder 3-8/Tag zusammen mit einem CRP > 45 mg/l erfolgte in der historischen Kohorte eine Proktokolektomie in 85% während dieses stationären Aufenthaltes[402]. Eine Kolondilatation > 5,5 cm gemessen bei einer Abdomenübersichtsaufnahme wurde in früheren Studien als besonderer Risikofaktor identifiziert, der mit einer Proktokolektomie-Rate von 75% assoziiert ist [403]. Damit übereinstimmend zeigt eine retrospektive Studie, dass der Nachweis eines Ileus mit einer Proktokolektomie-Rate von 74% assoziiert war[404]. Die Daten für die **endoskopische** Beurteilung als prädiktiver Marker für den weiteren Verlauf beschränken sich auf kleine Fallserien[62, 405]. Die ausgeprägtesten Läsionen sind bei der Colitis ulcerosa im distalen Kolon lokalisiert, womit eine Sigmoidoskopie zur Beurteilung ausreichend ist[406]. Im klinischen Alltag ist es entscheidend, das Gesamtbild zu beurteilen. Retrospektive Daten zeigen, dass tiefe Ulzerationen, Steroidrefraktärität, Kolondilatation sowie eine Hypalbuminämie (< 30 g/dl) in hohem Maße (85%) mit der Notwendigkeit einer Proktokolektomie assoziiert sind[407]. Alle vorgenannten Daten sind aber historisch zu sehen und somit in der aktuellen Situation mit Verfügbarkeit multipler Biologika, Small Molecule Medikamente und Calcineurin-Inhibitoren nicht vollständig anwendbar. Bei der individuellen Beurteilung sind daher häufiger interdisziplinäre Einzelfallentscheidungen notwendig, die im Verlauf auch adaptiert werden müssen.

Nachfolgend sollen die zur Verfügung stehenden medikamentösen Optionen kursorisch erläutert werden.

Ciclosporin. In einer ersten randomisierten, placebokontrollierten Studie, die noch 4 mg/kg KG/Tag intravenös einsetzte, war eine schnelle Wirksamkeit von Ciclosporin A in der Behandlung der steroidrefraktären Colitis ulcerosa beschrieben worden[408]. Nur 20 Patient*innen wurden in die Studie eingeschlossen, wobei 9 von 11 Patient*innen unter Ciclosporin ansprachen und keiner der 9 Patient*innen in der Placebogruppe ansprach[408]. In einer randomisierten, doppelt verblindete Studie wurden 30 Patient*innen mit schwerer Colitis ulcerosa entweder mit 40 mg Methylprednisolon/Tag oder mit 4 mg/kg KG/Tag Ciclosporin A intravenös behandelt. Nach 8 Tagen konnte bei 8/15 Patient*innen der Methylprednisolongruppe und bei 9/14 Patient*innen der Ciclosporin A-Gruppe ein Therapieansprechen verzeichnet werden[409]. Es folgte eine Arbeit, die 4 mg/kg KG/Tag mit 2 mg/kg KG/Tag Ciclosporin verglich und keinen Unterschied in Bezug auf das Ansprechen an Tag 8 zeigen konnte[410] , so dass sich die Dosierung von 2 mg/kg KG Ciclosporin als Standard etabliert hat. Eine französische Studiengruppe randomisierte 115 Patient*innen mit steroidrefraktärer Colitis ulcerosa entweder in den Ciclosporinarm (2 mg/kg KG) oder in den Infliximabarm[411]. Primärer Endpunkt war das Therapieversagen an Tag 7. Die Daten zeigen, dass Ciclosporin nicht wirksamer ist als Infliximab. Die CONSTRUCT-Studie hat bei 135 steroidrefraktären Patient*innen Ciclosporin (2 mg/kg KG) mit Infliximab verglichen und konnte ebenfalls für Infliximab keine Unterlegenheit nachweisen[412]. Die Proktokolektomierate unter Cyclosporin betrug 25% während des stationären Aufenthaltes, 30% innerhalb von drei Monaten und 45% innerhalb des ersten Jahres[412]. Limitierend sind die mit Ciclosporin assoziierten Nebenwirkungen, die den Einsatz bzw. die Therapiedauer im klinischen Alltag einschränken.

Fasst man die Daten der verschiedenen kontrollierten und unkontrollierten Studien zusammen, so kann mit dem Einsatz von Ciclosporin zumindest kurzfristig die Proktokolektomie bei 76-85% der Patient*innen verhindert werden[408-410, 413, 414]. In zwei Arbeiten mit 76 und 142 Patient*innen, die Ciclosporin erhalten hatten, kam es über sieben Jahre jedoch in 58% und 88% zur Proktokolektomie[415, 416].

Tacrolimus. Die Daten zu *Tacrolimus* beschränken sich auf wenige Arbeiten. In einer randomisierten placebokontrollierten Studie wurden zwei Serumkonzentrationen bei der steroidrefraktären Erkrankung verglichen (5-10 ng/ml und 10-15 ng/ml). Es konnte eine dosisabhängige Wirksamkeit nachgewiesen werden, jedoch waren die Unterschiede in der kleinen Studie nicht statistisch signifikant. Nebenwirkungen traten insbesondere in der Hochdosisgruppe auf[417]. In der zweiten randomisierten placebokontrollierten Studie über zwei Wochen konnte die Überlegenheit von oralem *Tacrolimus* vs. Placebo bei der steroidrefraktären Colitis ulcerosa gezeigt werden[418]. Zu diesem Ergebnis kommt auch eine Metaanalyse, die beide Studien einschließt[419]. Die Proktokolektomie-freien Raten nach 1, 3, 6 und 12 Monaten lagen bei 86%, 84%, 78% und 69%[419]. Nach 44 Monaten waren 57% der Patient*innen nicht proktokolektomiert. In einer Meta-Analyse retrospektiver Studien zeigten sich signifikant höhere klinische Ansprechraten unter Tacrolimus als unter Placebo (RR=4.61, 95%CI 2.09-10.17, p=0.00015)[420]. In einer offenen Studie an 100 Patient*innen mit mittelschwerer bis schwerer CU wurde

die Therapie mit Tacrolimus mit einer TNF-Antikörper Therapie verglichen, es zeigten sich vergleichbare Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten[421]. Aus diesen Daten kann geschlossen werden, dass auch Tacrolimus als Therapiealternative infrage kommt. Ciclosporin und Tacrolimus können für die genannten Indikationen in Deutschland nur off-label eingesetzt werden.

Infliximab. Für die steroidrefraktäre Situation liegt eine doppelblinde, randomisierte Pilotstudie vor, die 45 Patient*innen mit schwerer Colitis ulcerosa eingeschlossen hat, die zuvor nicht auf die konventionelle Steroidtherapie angesprochen hatten[422]. Sieben Patient*innen der Infliximabgruppe und 14 Patient*innen der Placebogruppe mussten sich innerhalb von 3 Monaten nach Randomisierung einer Proktokolektomie unterziehen (statistisch signifikanter Unterschied). Die Proktokolektomierate in diesem Kollektiv betrug nach drei Jahren 12/24 (50%) Patient*innen in der Infliximab-Gruppe sowie 16/21 in der Placebo-Gruppe[423]. In einer retrospektiven Multicenterstudie, mit 211 Patient*innen mit steroidrefraktärer Colitis, die Infliximab erhielten, betrugen die Proktokolektomieraten 36%, 41% und 46% nach 1, 3 und 5 Jahren[424]. Auf die große französische CYSIF-Studie sowie die CONSTRUCT-Studie wurde oben bereits eingegangen und gezeigt, dass Infliximab dem Ciclosporin nicht unterlegen ist[411, 412]. Die Kolektomieraten für die mit Infliximab behandelten Patient*innen betrugen in der CONSTRUCT-Studie 21% während des initialen Krankenhausaufenthaltes, 29% in 3 Monaten und 35% nach 12 Monaten[412]. Eine intensivierte bzw. akzelerierte Applikation von Infliximab ist dabei nicht effektiver (klinisches Ansprechen an Tag 14, klinische Remission oder Kolektomierate nach 3 Monaten) als die Standarddosierung des Präparates[425].

Tofacitinib und Upadacitinib wurden bisher zumeist in Fallserien untersucht. In der bisher einzigen doppelblinden, placebokontrollierten Studie[426] bei akuter schwerer C. ulcerosa wurden 104 Patient*innen mit Tofacitinib (3x10 mg für 7 Tage, dann 2x10 mg) vs. Placebo behandelt, beide Gruppen erhielten zudem 4x100 mg Hydrocortison. Ein Ansprechen wurde nach 7 Tagen bei 83% (Tofacitinib) bzw. 58,8% (Placebo) beobachtet (p=0,007), eine Rescue-Therapie mit Infliximab oder Kolektomie erfolgte bis Tag 90 bei 13% vs. 38% (p=0,003). In einer Netzwerk-Metaanalyse[427] zur Vermeidung einer kurzfristigen Kolektomie mittels fortgeschrittener Therapien waren Tofacitinib (OR 0,09), akzeleriertes Infliximab (OR 0,16), Infliximab (OR 0,2) und Tacrolimus (OR 0,24) effektiv, nicht jedoch Adalimumab und Ustekinumab. In einem systematischen Review[428] von 21 Studien konnte durch Tofacitinib nach 30 Tagen bei 85% der Patient*innen eine Kolektomie vermieden werden, wobei Tofacitinib nach Steroiden (meist Bio-erfahrene Patient*innen) oder auch in der 3. Linie nach Steroiden und IFX/Cyclosporin eingesetzt wurde. In einem systematischen Review[429] von 11 Studien (55 Patient*innen) betrug nach Therapie mit Upadacitinib die Kolektomie-Rate nach 90 Tagen 16,3%. Die gegenwärtig vorliegenden Daten zu den JAK-Inhibitoren sind nach Meinung der Konsensuskonferenz nicht ausreichend, um bei Patienten mit ASUC eine valide Alternative zu Infliximab oder zu den Calcineurininhibitoren darzustellen.

Empfehlung 2.24	**modifiziert 2025**
Nach Ansprechen auf eine Therapie mit Calcineurininhibitoren sollte eine remissionshaltende Therapie erfolgen.	

[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens (mit und ohne COI)]

Literatur: Barberio et al. 2021[400]

Schlüsselfrage: 2.2

Empfehlung 2.25 **modifiziert 2025**

Ciclosporin und Tacrolimus sollten zur Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa nur in Ausnahmesituationen eingesetzt werden.

[Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens (mit und ohne COI)]

Literatur: Barberio et al., 2021[400] ; Hoffmann et al., 2019 [430]

Schlüsselfrage: 2.2

Empfehlung 2.26 **modifiziert 2025**

Es kann eine Therapie mit IL-23-Antikörpern (Guselkumab, Mirikizumab, Risankizumab) (Evidenzgrad 5), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 5), S1P-Rezeptor-Modulatoren (Etrasimod, Ozanimod) (Evidenzgrad 5), Thiopurinen (Azathioprin, Mercaptopurin) (Evidenzgrad 3), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 3) Ustekinumab (Evidenzgrad 4) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 4) erfolgen.*

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

[Empfehlungsgrad 0, Konsens (mit und ohne COI)]

Literatur: Sandborn et al., 2023[331]

Handsuche: Peyrin-Biroulet et al., 2023;[332] Louis et al., 2024[381]

Schlüsselfrage: 2.2

Hintergrund

Aufgrund der hohen Kolektomierate bei Patient*innen, die wegen eines steroidrefraktären Verlaufs eine Therapie mit Calcineurininhibtoren oder Infliximab erhielten, sollte eine remissionserhaltende Therapie erfolgen[408, 414, 431, 432]. Da Calcineurinhibitoren aufgrund der Nebenwirkungsraten in der Regel nach spätestens 6 Monaten abgesetzt werden sollten, sollten zur Remissionserhaltung andere Substanzen wie oben genannt eingesetzt werden. In kleineren Fallserien konnte eine remissionserhaltende Wirkung von Vedolizumab bestätigt werden[433, 434]. Erste kleine Kohortenstudien deuten auch auf eine effektive Remissionserhaltung mit Ustekinumab hin, die Erfahrungen sind allerdings noch sehr begrenzt, da nur 11 bzw. 10 Patient*innen eingeschlossen worden sind[435, 436].

Grundsätzlich sind auch IL-23-Antikörper (Mirikizumab, Risankizumab, Guselkumab), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib), S1P-Rezeptor-Modulatoren (Etrasimod, Ozanimod) sowie TNF-Antikörper (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) in der Remissionserhaltung wirksam (s.o.). Allerdings wurde die Wirksamkeit in der Remissionserhaltung nur nach Remissionsinduktion mit den jeweiligen Substanzen untersucht. Daten zur Wirksamkeit nach Remissionsinduktion mit *Ciclosporin* oder *Tacrolimus* liegen hingegen noch nicht vor. Analog zu den oben genannten Immunsuppressiva und Biologika kann jedoch nach Ansicht der Konsensusteilnehmer*innen im Einzelfall (insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapien) eine remissionserhaltende Therapie einer dieser Substanzen in Erwägung gezogen werden. Der Beginn der Therapie mit den zuletzt genannten Biologika/Small molecules (sequentielle bzw. überlappende Therapie) sollte unter Beachtung ihres potentiellen Wirkeintritts und Nebenwirkungsprofils auf die Therapie mit Calcineurininhibitoren abgestimmt werden Bezüglich der Positionierung von Medikamenten wird auch auf den ausführlichen Kommentar zur Empfehlung 2.21 verwiesen.

Empfehlung 2.27 **modifiziert 2025**

Patient*innen mit einer steroidabhängigen Colitis ulcerosa sollen mit IL-23-Antikörpern (Guselkumab, Mirikizumab, Risankizumab) (Evidenzgrad 2), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), S1P-Rezeptor-Modulatoren (Etrasimod, Ozanimod) (Evidenzgrad 2), Thiopurinen (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) (Evidenzgrad 2), Thiopurinen, TNF-α-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden*.

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

[Empfehlungsgrad A, starker Konsens (mit und ohne COI)]

Literatur: Sandborn et al., 2023[331]

Handsuche: Peyrin-Biroulet et al., 2023[332]; Louis et al., 2024[381]

Schlüsselfrage: 2.2, 2.3

Hintergrund

Es gibt keine eindeutige Definition des steroidabhängigen Verlaufs der Colitis ulcerosa. Angelehnt an die europäischen und die britischen Leitlinien zum steroidabhängigen Verlauf ist eine Umstellung der Corticosteroidtherapie auf andere Medikamente angezeigt, wenn die Notwendigkeit der Therapie mit Corticosteroiden bei > 3 Monaten liegt. Außerdem sollten Steroid-sparende Medikamente in Erwägung gezogen werden, wenn ein Patient*innen mehr als einmal pro Jahr bzw. 3 Monate nach Absetzen von Steroiden eine erneute Corticosteroid-Therapie benötigt, oder wenn ein erneuter Schub unter einer Steroidreduktion auftritt[437, 438].

Frühere Daten zeigen, dass es keinen Benefit einer Erhaltungstherapie mit Corticosteroiden bei der Colitis ulcerosa gibt[439]. Insbesondere vor dem Hintergrund der Langzeitnebenwirkungen von Corticosteroiden soll bei steroidabhängigem Verlauf mit steroidsparenden Medikamenten behandelt werden (siehe *Empfehlung 2.18*).

Die Wirksamkeit der IL-23-Antikörper (Guselkumab, Mirikizumab und Risankizumab), der JAK-Inhibitoren (*Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib*), der S1P-Rezeptormodulatoren Etrasimod und *Ozanimod*, von Thiopurinen, TNF-Antikörpern (*Adalimumab, Golimumab, Infliximab*), Ustekinumab und *Vedolizumab* bei einer steroidabhängigen Verlaufsform einer Colitis ulcerosa wurde in verschiedenen Studien untersucht (siehe *Tabelle 10*). Eine generelle Priorisierung bezüglich des klinischen Einsatzes verschiedener Therapeutika bei Steroidabhängigkeit kann aufgrund fehlender Vergleichsstudien nicht gegeben werden. Die Behandlungsmöglichkeiten entsprechen denen der mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa. Bezüglich der Positionierung von Medikamenten wird auch auf den ausführlichen Kommentar zur *Empfehlung 2.21* verwiesen.

Empfehlung 2.28 **modifiziert 2025**

Bei Patient*innen mit sekundärem Wirkverlust einer TNF-Antikörper-Therapie sollte ein reaktives therapeutisches Drug-Monitoring erfolgen.

[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad 0, Konsens (mit und ohne COI)]

Literatur: Weisshof et al. 2019[440]

Schlüsselfrage: 2.8

Hintergrund

Die Serumtalspiegel von Infliximab, Adalimumab und Golimumab korrelieren mit der klinischen Wirksamkeit und hohe Talspiegel werden häufiger bei Patient*innen mit klinischer und endoskopischer Remission in Form einer Mukosaheilung gefunden[441, 442-446]. In einer Metaanalyse mit 3.483 Patient*innen unter Einbeziehung von 22 Studien in den Indikationsbereichen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa korrelierten Infliximab Talspiegel > 2 µg/ml mit einem guten klinischen Ansprechen und niedrigen CRP-Spiegeln[447]. Als untere Grenzwerte für Talspiegel, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit mit klinischer Remission einhergehen, werden für Adalimumab-Talspiegel von > 6 µg/l[442, 448] und für Golimumab Talspiegel > 2,5 µg/ml in Woche 6 bzw. in der Erhaltungstherapie > 1,4 µg/ml berichtet[449]. Im Falle von nachweisbaren, gegen Biologika gerichteten Antikörpern und gleichzeitig niedrigem Talspiegel, führte eine Therapiefortführung bei CED-Patient*innen nur in 17% zum Erfolg, hingegen erbrachte ein Wechsel auf einen TNF-Antikörper ein Ansprechen von ca. 92%[450]. Hierbei handelte es sich jedoch um eine retrospektive Auswertung[450]. Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass bei einem relevanten Anteil von Patient*innen, die nach Versagen einer IFX-Therapie auf Adalimumab umgestellt werden, anti-Adalimumab-Antikörper auftreten werden, die mit einem Wirkverlust einhergehen[451]. Bei einem Wechsel des TNF-Antikörpers aufgrund eines immunogenen Wirkverlustes sollte die Therapie mit einem Immunsuppressivum (zumeist Thiopurin) zur Vermeidung

von ADA kombiniert werden[452]. Sollte trotz niedrigem Talspiegel und nachweisbaren Antikörpern gegen einen TNF-Antikörper die Dosis erhöht oder das Applikationsintervall verkürzt werden, muss mit einer erhöhten Rate an allergischen Reaktionen gerechnet werden; in einer Meta-Analyse aus 2014 erhöhten anti-IFX-Antikörper das Risiko für eine allergische Infusionsreaktion um 2,4, schwere allergische Reaktionen sogar um das 5,8fache[453]. Liegen ein hoher Talspiegel und gleichzeitig ADA vor, sollte beachtet werden, dass derartige Antikörper teilweise transient auftreten[454]. und bei Fortführung der Therapie bei zwei von drei Patient*innen im Verlauf verschwinden[455]. In einer Studie mit 247 Patient*innen konnte gezeigt werden, dass ein therapeutisches Drug Monitoring durch Messung von Talspiegeln und korrespondierenden ADA bei mehr als 70% der CED-Patient*innen in therapeutischen Konsequenzen resultierte[335, 456].

Drug Monitoring Vedolizumab

Im Rahmen der Zulassungsstudie GEMINI-I wurde berichtet, dass ein höherer Talspiegel in Woche 6 mit höheren Ansprech- und Remissionsraten assoziiert war[457]. Die klinischen Erfahrungen mit der Talspiegelbestimmung bei Vedolizumab sind begrenzt, deuten aber darauf hin, dass ein Vedolizumab Drug Monitoring zur Therapieoptimierung nützlich sein kann. Eine Metaanalyse[458] mit 558 Patient*innen (42% Colitis ulcerosa) unter Einbeziehung von 5 Studien zeigte bei Auswertung der Patient*innen mit Colitis ulcerosa eine Beziehung zwischen höheren Vedolizumab Talspiegeln (Woche 6: >20µg/ml; Erhaltungstherapie: > 12µg/ml) und einer klinischen und endoskopischen Remission. Allerdings fehlen prospektive Untersuchungen zur Frage der Bedeutung der reaktiven und proaktiven therapeutischen Bestimmung des Talspiegels von Vedolizumab. Deshalb kann eine Therapiesteueerung aufgrund des Talspiegels von Vedolizumab aktuell nicht empfohlen werden.

Drug Monitoring Calcineurininhibitoren

Die effektiven Talspiegel bei Calcineurininhibitoren sind interindividuell sehr unterschiedlich, sodass hier zur Therapiesteuerung regelmäßige Talspiegelkontrolllen und Dosisanpassungen erforderlich sind. Der optimale Wirkspiegel von Calcineurininhibitoren ist weiterhin nicht bekannt, angestrebt werden sollen Talspiegel von 250-350 ng/ml für Ciclosporin[410].

Für Tacrolimus werden Talspiegel zwischen 4-8 ng/ml[459], 5-10 ng/ml[418] bzw. 10-15 ng/ml[417] empfohlen. Evidenzbasierte Empfehlungen zur Häufigkeit der Spiegelmessungen bestehen nicht. In der initialen Behandlungsphase werden die Spiegelmessungen häufiger erforderlich sein, mindestens einmal wöchentlich. Im Falle stabiler Spiegel unter stabiler Dosis kann die Häufigkeit der Talspiegelmessungen reduziert werden.

Empfehlung 2.29	**modifiziert 2025**
Patient*innen mit einer moderaten bis schweren Erkrankungsaktivität, die auf die bisherige Therapie nicht oder nicht mehr ansprechen oder diese nicht vertragen haben, sollten mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), IL-23-Antikörpern (Guselkumab, Mirikizumab, Risankizumab) (Evidenzgrad 2), S1P-Rezeptor-Modulatoren (Etrasimod, Ozanimod) (Evidenzgrad 2),	

TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Fall von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2) behandelt werden*.

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

[Empfehlungsgrad B, Konsens (mit und ohne COI)]

Literatur: Sandborn et al., 2023 [331]

Handsuche: Peyrin-Biroulet et al., 2023[332]; Louis et al., 2024[381]

Schlüsselfrage: 2.3

Hintergrund

Zur Wirksamkeit verschiedener Biologika/Small Molecules bei sekundärem oder multiplem Therapieversagen liegen nur wenige spezifische Studien vor. In der Regel ist die Wirksamkeit von Biologika/Small Molecules bei bioerfahrenen Patient*innen geringer als bei bionaiven Patient'innen. Zum Teil können Daten zur Wirksamkeit von JAK-Inhibitoren (*Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib*), IL-23-Antikörpern (*Guselkumab, Mirikizumab, Risankizumab), S1PR-Modulatoren (Etrasimod, Ozanimod)*, Thiopurinen, TNF-Antikörpern (*Adalimumab, Golimumab, Infliximab*), *Vedolizumab und Ustekinumab* bei sekundärem Therapieversagen aus Subanalysen der Zulassungsstudien ermittelt werden. Derzeit i Deutschland zugelassene Biologika/Small Molecules sind in *Tabelle 10* aufgelistet. Zur Wirksamkeit der einzelnen Substanzen siehe auch *Tabelle 11*. Eine generelle Priorisierung bezüglich des klinischen Einsatzes verschiedener Biologika/Small Molecules bei sekundärem oder multiplen Therapieversagen kann aufgrund fehlender Vergleichsstudien nicht gegeben werden. Bezüglich der Positionierung von Medikamenten wird auch auf den ausführlichen Kommentar zur *Empfehlung 2.21* verwiesen.

Grundsätzlich sei an dieser Stelle noch einmal darauf hingewiesen, dass bei jedem Substanzwechsel aufgrund eines primären oder sekundären Therapieversagens mit den Patient*innen auch die Möglichkeit einer Proktokolektomie diskutiert werden sollte.

Tabelle 10: Zugelassene Therapeutika (Biologika/Small molecules) bei Colitis ulcerosa

Substanz*	Applikation	Induktion	Erhaltung
Adalimumab	s.c.	160/80 mg	40 mg alle 2 Wochen

Etrasimod	p.o.	2 mg/die	2 mg/die
Filgotinib	p.o.	200 mg/die	200 mg/die
Golimumab	s.c.	200/100 mg Wo. 0, 2	50 o. 100 mg/100 mg (<80/>80 kg) alle 4 Wochen
Guselkumab	i.v. (s.c.)	200 mg Wo 0,4 und 8	100 mg s.c. alle 8 Wochen oder 200 mg s.c. alle 4 Wochen
Infliximab	i.v. (s.c.)	5 mg/kg KG, Wo 0, 2, 6	5 mg/kg KG alle 8 Wochen (ggf auch 120 mg sc alle 2 Wo für IFX-CT-P13)
Mirikizumab	i.v. (s.c.)	300 mg Wo. 0, 4 und 8	200 mg s.c. alle 4 Wochen, ggf. i.v. Reinduktion
Ozanimod	p.o.	0.92 mg/die (einschleichend dosieren)	0.92 mg/die
Risankizumab	i.v. (s.c.)	1200 mg Wo 0, 4 und 8	180 mg oder 360 mg s.c. alle 8 Wochen
Tofacitinib	p.o.	2x10 mg für 8 Wochen	2x5 mg/die
Upadacitinib	p.o.	45 mg/die für 8 (-16) Wochen	15 mg/die oder 30 mg/die
Ustekinumab	i.v. initial, dann s.c.	≤ 55 kg: 260 mg > 55 – ≤ 85 kg: 390 mg > 85 kg: 520 mg	90 mg alle 8 oder 12 Wochen
Vedolizumab	i.v. (s.c.)	300 mg, Wo. 0,2,6	300 mg alle 8 oder 4 Wochen oder 108 mg sc alle 2 Wo

(*Substanzen in alphabetischer Reihenfolge; Angaben laut Fachinformation, individuelle Dosisanpassungen z.T. notwendig)

2.4.3 Sondersituation refraktäre Proktitis

Die refraktäre Proktitis stellt häufig eine klinische Herausforderung dar. Bis zu 10% der Patient*innen, die aufgrund einer therapierefraktären Colitis eine Proktokolektomie erhalten, leider „nur“ an einer distalen Colitis ulcerosa. Insbesondere sollten die Differentialdiagnosen bedacht werden (HIV-, Chlamydien-Infektion, anatomische Besonderheiten des Beckenbodens (Prolaps), Morbus Crohn, Karzinom). Die Therapie erfolgt, wie für die refraktäre Colitis ulcerosa dargestellt, auch wenn keine Studien vorliegen, die die Wirksamkeit der o.g. Substanzen bei isolierter ulceröser Proktitis untersucht haben. Es liegen kleine Studien vor, die den Einsatz von lokal applizierten Calcineurininhibitoren (Einlauf oder Suppositorien) untersucht haben, die Evidenz für die Wirksamkeit dieser Therapie ist daher relativ gering[279, 420, 460-464]. Eine Überlegenheit von Tacrolimus vs. Beclomethason konnte nicht gezeigt werden [465]. Eine kürzliche Metaanalyse bestätigte die Wirksamkeit dieses Ansatzes, zudem die Effektivität von Etrasimod gegenüber Placebo. [466-468]. Auch bei einer refraktären Proktitis sollte eine zeitnahe interdisziplinäre Abstimmung und auch gemeinsame Diskussion der Colektomie wie für die ausgedehnte Colitis erfolgen und Patient*innen nicht zu lange unzureichend behandelt werden.

2.5 Remissionserhaltung bei kompliziertem Verlauf einer Colitis ulcerosa

Empfehlung 2.30 **modifiziert 2025**

Bei Patient*innen, die auf eine Induktionstherapie mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib) (Evidenzgrad 2), IL-23 Inhibitoren (Guselkumab, Mirikizumab, Risankizumab) (Evidenzgrad 2), S1P-Rezeptor-Modulatoren (Etrasimod, Ozanimod) (Evidenzgrad 2), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (Evidenzgrad 1) (im Falle von Infliximab ggf. in Kombination mit Azathioprin) (Evidenzgrad 2), Ustekinumab (Evidenzgrad 2) oder Vedolizumab (Evidenzgrad 1) ansprechen, sollte eine remissionserhaltende Therapie mit den jeweiligen Substanzen fortgesetzt werden*.

Nach einer Remissionsindukton mittels Steroiden können Thiopurine (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) neben den oben genannten Medikamenten zur Remissionserhaltung eingesetzt werden. (Evidenzgrad 2).

Ciclosporin und Tacrolimus sollten zur Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa nur in Ausnahmesituationen eingesetzt werden.

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

[Empfehlungsgrad B, starker Konsens (mit und ohne COI)]

Literatur: Sandborn et al., 2023 [331]

Handsuche: Peyrin-Biroulet et al., 2023[332]; Louis et al., 2024[381]

Schlüsselfrage: 2.8

Hintergrund

Die Wirksamkeit von JAK-Inhibitoren (*Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib*), IL-23-Antkörper (*Guselkumab, Mirikizumab, Risankizumab), S1PR-Modulatoren (Etrasimod, Ozanimod)*, TNF-Antikörpern (*Adalimumab, Golimumab, Infliximab*) + ggf. Thiopurinen, *Vedolizumab* und Ustekinumab bei der steroidabhängigen Verlaufsform einer Colitis ulcerosa zum Remissionserhalt wurde in verschiedenen Studien untersucht. Eine dataillierte Auflistung der Ansprech- und Remissionsraten der Zulassungstudien sind in *Tabelle 11* gegeben. Eine generelle Priorisierung bezüglich des klinischen Einsatzes verschiedener Therapeutika bei Steroidabhängigkeit kann aufgrund fehlender Vergleichsstudien nicht gegeben werden[335, 469]. Bezüglich der Positionierung von Medikamenten wird auch auf den ausführlichen Kommentar zur Empfehlung 2.21 verwiesen.

Tabelle 11: Übersicht über Remissionsraten bei Biologika/Small Molecules *

TNF-alpha Antikörper	**Studie**	**Zeitpunkt**	**Remissionsraten**
Infliximab	ACT-1 [470]	Woche 54	35% IFX 5 mg/kg 34% IFX 10 mg/kg 17% Placebo
	ACT-1 [470]	Woche 30	26% IFX 5 mg/kg 36% IFX 10 mg/kg 11% Placebo
Adalimumab	ULTRA-2 [471]	Woche 8	16,5% Adalimumab 9,3% Placebo
		Woche 52	17,3% Adalimumab 8,5% Placebo
	Gepoolte Daten ULTRA-1,-2,-3 [472]	Woche 208	24,7% Adalimumab
Golimumab	PURSUIT-M [473]	Woche 54	27,8% (klinische Remission) bzw. 42,4% (Mukosaheilung) unter Golimumab 100 mg s.c. alle 4 Wochen; Placebo mit 15,6% klin. Remission bzw. 26,6% Mukosaheilung
IL-12/IL-23 Antikörper	**Studie**	**Zeitpunkt**	**Remissionsraten**
Ustekinumab	UNIFI[474]	Woche 8	Klin. Remission: Ustekinumab 15,5% Placebo 5,3% Endoskopische Verbesserung (Mayo 0 oder 1): Ustekinumab 27,0% Placebo 13,8% Histologische Verbesserung (Geboes Score ≤ 3.1): Ustekinumab 35,6% Placebo 21,9%
		Woche 52 (randomized	Klinische Remission:

		responder / withdrawal-Design)	Ustekinumab 38,4% (alle 12 Wochen); 43,8% (alle 8 Wochen) Placebo 24,2% Endoskopische Verbesserung (Mayo 0 oder 1): Ustekinumab 43,6% (alle 12 Wochen); 51,1% (alle 8 Wochen) Placebo 28,6% Histologische Verbesserung (Geboes Score ≤ 3.1): Ustekinumab 54,0% (alle 12 Wochen); 59,3% (alle 8 Wochen) Placebo 32,9%
Guselkumab	QUASAR[332, 335]	Woche 12	Klinische Remission: Guselkumab 23%, Placebo 8% Endoskopische Verbesserung (Mayo 0 oder 1): Guselkumab 27%, Placebo 11% Histologische Verbesserung (Geboes Score ≤3.1): Guselkumab 45 %, Placebo 21 %
		Woche 44	Klinische Remission: Guselkumab 200 mg 50% und 100 mg 45%, Placebo 19% Endoskopische Remission (Mayo 0) Guselkumab 200mg 34% und Guselkumab 100mg 35% Histologisch-endoskopische mukosale Verbesserung (Mayo 0 oder 1 und Geboes Score ≤ 3.1): Guselkumab 200mg 48%, Guselkumab 100mg 44%, Placebo 17%. Histologische Remission (Geboes Score ≤ 2B.0): Guselkumab 200mg 61%, Guselkumab 100mg 59%, Placebo 27%.
Mirikizumab	LUCENT[467]	Woche 12	Klinische Remission: Mirikizumab 24,2%, Placebo 13,3% Endoskopische Remission (Mayo 0 oder1): Mirikizumab 36,3 %, Placebo 21,1 % Histologisch-endoskopische Verbesserung (Mayo 0 oder 1, Geboes Score ≤ 3.1): Mirikizumab 27,1 %, Placebo 13,9 %
		Woche 40	Klinische Remission: Mirikizumab 49.9%, Placebo 25.1% Endoskopische Remission (Mayo 0 oder 1): Mirikizumab 58,6 %, Placebo 29,1 % Histologisch-endoskopisch Remission (Mayo 0 oder 1 und Geboes Score ≤ 2B.0): Mirikizumab 43,3 %, Placebo 21,8 %
Risankizumab	INSPIRE[381]	Woche 12	Klinische Remission: Risankizumab 20,3 %, Placebo 6,2 % Endoskopische Verbesserung (Mayo 0 oder 1): Risankizumab 36,5 %, Placebo 12,1 %

			Histologisch-endoskopisch-mukosale Verbesserung (Mayo 0 oder 1 und Geboes Score ≤ 3.1): 24,5 %, Placebo 7,7 %
	COMMAND	Woche 52	Klinische Remission: Risankizumab 180 mg 40,2 %, Risankizumab 360 mg 37,6 %, Placebo 25,1 % Endoskopische Verbesserung (Mayo 0 oder 1): Risankizumab 180 mg 50,8%, Risankizumab 360 mg 48,3%, Placebo 31,7% Histologisch-endoskopoisch-mukosale Verbesserung (Mayo 0 oder 1 und Geboes Score ≤ 3.1): Risankizumab 180 mg 42,8%, Risankizumab 360 mg 42,2%, Placebo 23,5%
S1PR Modulatoren	**Studie**	**Zeitpunkt**	**Remissionsraten**
Etrasimod	ELEVATE[331]	**Woche 12**	Klinische Remission: Etrasimod 25,8%, Placebo 10,9 % Endoskopische Verbesserung: Etrasimod 33,8 %, Placebo 17,2 % Endoskopische Verbesserung und histologische Remission: Etrasimod 18,8 %, Placebo 6,7 %
		Woche 52	Klinische Remission: Etrasimod 31,3%, Placebo 7,4% Endoskopische Verbesserung: Etrasimod 37,8 %, Placebo 11,9 % Endoskopische Verbesserung und histologische Remission: Etrasimod 37,8 %, Placebo 8,9 %
Ozanimod	TRUE NORTH[475]	**Woche 10**	Klinische Remission: Ozanimod 18,4%, Placebo 6,0% Endoskopische Verbesserung: Ozanimod 27,3 %, Placebo 11,6 % Histologische Remission: Ozanimod 18,2 %, Placebo 7,4 %
		Woche 52	Klinische Remission: Ozanimod 37,0%, Placebo 18,5% Endoskopische Verbesserung: Etrasimod 45,7 %, Placebo 26,4 % Histologische Remission: Ozanimod: 33,5 %, Placebo 16,3 %
JAK-Inhibitoren	**Studie**	**Zeitpunkt**	**Remissionsraten**
Filgotinib	SELECTION[476]	**Woche 10**	Klinische Remission: Filgotinib 26,1%, Placebo 15,3% Endoskopische Remission: Filgotinib 200 mg (bionaiv) 12,2 %, Placebo 3,6 % Histologische Remission: Filgotinib 200 mg (bionaiv) 35,1 %, Placebo 16,1 %

		Woche 58	Klinische Remission: Filgotinib 37,2%, Placebo 11,2% Endoskopische Remission: Filgotinib 200 mg 15,6 %, Placebo 6,1 % Histologische Remission: Filgotinib 200 mg 38,2 %, Placebo 13,3 %
Tofacitinib	OCTAVE[477]	**Woche 8**	Klinische Remission: Tofacitinib 18,5 %/16,6%, Placebo 8,2 %/3,6 % Endoskopische Verbesserung: Tofacitinib 10 mg 31,3 %/28,4%, Placebo 15,6%/11,6% Histologische Verbesserung /
		Woche 52	Klinische Remission: Tofacitinib 5 mg 34,3%, Tofacitinib 10 mg 40,6%, Placebo 11,1% Endoskopische Verbesserung: Tofacitinib 5 mg 37, 4 %, Tofacitinib 10 mg 45,7 %, Placebo 13,1 % Histologische Verbesserung /
Upadacitinib	U-ACHEVE U-ACCOMPLISH[477]	**Woche 8**	Klinische Remission: Upadacitinib 26 %/34 %, Placebo 5 %/4% Endoskopische Verbesserung: Upadacitinib 45 mg 36 %/44 %, Placebo 7%/8% Histologische Verbesserung: Upadacitinib 45 mg 55 %/62 %, Placebo 23 %/25 %
		Woche 52	Klinische Remission: Upadacitinib 15 mg 42 %, Upadacitinib 30 mg 52 %, Placebo 12 % Endoskopische Verbesserung: Upadacitinib 15 mg 49%, Upadacitnib 30 mg 62%, Placebo 14 % Histologisch-endoskopische Verbesserung: Upadacitinib 15 mg 35 %, Upadacitinib 30 mg 50 %, Placebo 12 %
Integrin-Inhibitoren	**Studie**	**Zeitpunkt**	**Remissionsraten**
Vedolizumab	GEMINI[477]	**Woche 6**	Klinisches Ansprechen: Vedolizumab 47,1%, Placebo 25,5% Endoskopische Remission: Vedolizumab 40,9 %, Placebo 24,8 %
		Woche 52	Klinische Remission: Vedolizumab (8 wöchentlich) 41,8 %, Vedolizumab (4 wöchentlich) 44,8 %, Placebo 15,9 % Endoskopische Remission: Vedolizumab (8 wöchentlich) 51,6 %, Vedolizumab (4 wöchentlich) 56,0 %, Placebo 19,8 %

***Eine direkte Vergleichbarkeit der in Tabelle 11 aufgeführten Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Endpunkte nicht möglich**

Empfehlung 2.31	**geprüft 2025**

Aufgrund fehlender Evidenz kann keine Empfehlung zur Dauer einer Remissionserhaltung mit JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib), den Il-23-Antikörpern (Guselkumab, Mirikizumab, Risankizumab), den S1P-Rezeptormodulatoren (Etrasimod, Ozanimod), Thiopurinen (Azathiopurin, Mercaptopurin), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab), Ustekinumab und Vedolizumab gegeben werden*.

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

[Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad 0, Konsens]

Literatur: Sandborn et al., 2023[331]

Handsuche: Peyrin-Biroulet et al., 2023[332]; Louis et al., 2024[381]

Schlüsselfrage: 2.2

Hintergrund

Zu keiner der genannten Substanzen bestehen ausreichend Daten, um die optimale Therapiedauer und die optimalen Voraussetzungen, die notwendig sind, um die Therapie zu beenden, abzuschätzen. Über die Dauer der remissionserhaltenden Therapie sollte daher im Einzelfall entschieden werden.

Empfehlung 2.32 **modifiziert 2025**

Bei langfristig stabiler Remission kann eine Beendigung einer remissionserhaltenden Therapie mit Thiopurinen (Azathioprin, Mercaptopurin), Biologika oder Small molecules unter Berücksichtigung individueller Aspekte und im Rahmen eines engmaschigen Monitorings erwogen werden.

[Evidenzgrad 2, Starke Empfehlung, starker Konsens (mit und ohne COI)]

Literatur: Zhang et al., 2020[478]
Handsuche: Hawthorne et al., 1992[479]; Kobayashi et al., 2021[480]
Schlüsselfrage: 1.8

Hintergrund

Eine in der klinischen Praxis oftmals gestellte Frage, bezieht sich auf die elektive Beendigung einer therapeutisch erfolgreichen und gut verträglichen remissionserhaltenden Therapie mit Thiopurinen, Biologika oder Small molecules.

In der einzigen randomisiert kontrollierten Studie bei Patient*innen mit Coliis ulcerosa zeigte sich bei Patient*innen mit steroid-freier klinischer Remission, in der Azathioprin abgesetzt wurde, eine Rezidivrate von 59% im Vergleich zu 36% bei fortgesetzter Azathioprin-Therapie nach 1 Jahr[479].

In einer vorliegenden Meta-Analyse bei Patient*innen in tiefer Remission (klinische und endoskopische Remission) konnte gezeigt werden, dass die Beendigung einer Therapie mit Infliximab (4 Studien) bzw. Thiopurinen (1 Studie) mit einem Rezidivrisiko von 25% nach 1 Jahr vergesellschaftet ist. Weiterhin konnte in dieser Meta-Analyse in 4 untersuchten Studien (3 Infliximab; 1 Thiopurine) ein Rezidivrisiko von 37% nach 2 Jahren nachgewiesen werden[478].

In einer nachfolgend veröffentlichten offenen, randomisierten, kontrollierten Studie wurde bei Patient*innen mit seit mindestens 6 Monaten bestehender klinischer, endoskopischer (MES ≤1) und steroidfreier Remission, die bestehende Therapie mit Infliximab beendet. Es zeigte sich in dieser Gruppe eine Rezidivrate von 46% nach 48 Wochen im Vergleich zu 20% in der Gruppe, in der Infliximab fortgeführt wurde. Bei 67% (8/12) der rezidivierenden Patient*innen konnte nach Re-Initiierung der Infliximab-Therapie eine klinische Remission innerhalb von 8 Wochen erreicht werden[480, 481].

Für die weiteren zur Verfügung stehenden biologischen oder Small molecule Therapien liegt noch keine ausreichende Datenlage bezüglich des weiteren Verlaufs nach Beendigung der Therapie vor.

Die Beendigung einer wirksamen remissionserhaltenden Therapie stellt daher eine individuelle Entscheidung dar, die nach intensiver Diskussion gemeinsam mit den Patient*innen getroffen werden sollte.

Empfehlung 2.33	**neu 2025**
Die qualifizierte CED-Fachassistenz* sollte einen wichtigen Platz im multidisziplinären CED-Team einnehmen. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund

Die CED-Fachassistenz hat eine wichtige, insbesondere koordinierende Rolle im Betreuungsnetz für CED-Patient*innen. In verschiedenen Ländern Europas, insbesondere in Großbritannien, gibt es eine schon jetzt definierte Rolle für IBD-Nurses, die dort auch nach einer Bachelor-Ausbildung eigenverantwortlich eine Rolle in der Betreuung der CED-Patient*innen wahrnehmen[482]. Vor diesem Hintergrund werden schon seit vielen Jahren vom Kompetenznetz Darmerkrankungen Kurse zur Fortbildung zur CED-Fachassistenz angeboten. In Deutschland gibt es eine zusätzliche spezielle Weiterbildungsqualifikation durch eine Initiative des Kompetenznetzes Darmerkrankungen, der Ärztekammer Westfalen Lippe und der Fachgesellschaft für Assistenzpersonal Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen (FA-CED) mit der Definition eines Curriculums zur Fortbildung zur „Versorgungsassistenz CED“, das einen Umfang von 120 Unterrichtsstunden hat. Dieses Curriculum wurde als das Curriculum der Bundesärztekammer für die „Versorgungsassistenz CED“ bundesweit anerkannt.

Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass die fortgebildeten CED-Fachassistent*innen wesentlich zur Verbesserung der Lebensqualität der Patient*innen und zur Optimierung des Monitorings möglicher Nebenwirkungen unter der Medikation beitragen[483, 484]. Zur Effektivität der IBD-Nurse, insbesondere im Hinblick auf die Verbesserung der Kontakte und der Bereitstellung eines schnelleren Ärzt*innenzugang gibt es eine Cochrane-Analyse, die diese positiven Effekte zeigt[485]. Weitere Arbeiten unterstützen diesen

schnelleren Zugang zum CED-Zentrum durch die Fachassistenz, insbesondere in Phasen einer erhöhten Krankheitsaktivität mit einer besseren Koordinierung des Termin-service und der ärztlichen Ansprechbarkeit[486, 487]. Die fortgebildete CED-Fachassistenz unterstützt zusätzlich die Patient*innen in Belangen der Therapiebegleitung, in der psychosozialen Betreuung und verbessert so deren Befinden[485, 488, 489]. Dies wurde auch von einem Experten-Konsensus im Jahr 2015 von Louis et al. zusammengefasst[490]. Es konnte gezeigt werden, dass Patient*innen zusätzliche CED-Fachassistenz im Betreuungsnetz sehr begrüßen und dass hiermit die Akzeptanz der Behandlung erhöht wird[491, 492].

3 Leitlinie – Infektiologische Probleme

Statement 3.1 **modifiziert 2025**

Patient*innen mit aktiver CED, Komorbiditäten, stattgehabten schweren Infektionskrankheiten oder Mangelernährung und ältere CED-Patient*innen sind durch Infektionen besonders gefährdet. **[Evidenzgrad 3, starker Konsens]**

Literatur: keine neue Literatur, redaktionelle Änderung, [15, 493, 494]

Schlüsselfrage: 3.2

Hintergrund

Für CED-Patient*innen, die älter als 50 Jahre sind, ist gegenüber < 25jährigen Patient*innen ein dreifach höheres Risiko beschrieben, an Infektionen zu erkranken[15, 493, 494, 495]. Daten zu Patient*innen mit rheumatoider Arthritis zeigen, dass Komorbiditäten (z.B. Nierenfunktionsstörungen, Diabetes mellitus) und aus der Anamnese zu erfragende, durchgemachte schwere Infektionskrankheiten weitere Risikofaktoren für die Entwicklung von Infektionen darstellen[496]. Auch bei CED-Patient*innen ist ein Diabetes als ein manifester Risikofaktor für Infektionen beschrieben worden[497]. Insbesondere bei älteren Patient*innen muss deshalb das medikamentös induzierte Infektionsrisiko gegenüber dem möglicherweise geringeren Operations-spezifischen Risiko einer Proktokolektomie abgewogen werden.

Empfehlung 3.2 **neu 2025**

Das Infektionsrisiko hängt vom eingesetzten Therapeutikum ab; dies sollte bei der Therapiewahl vor dem Hintergrund des individuellen Infektionsrisikos berücksichtigt werden.
[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: Olivera et al., 2023[498]; Din et al., 2023[499]; Solitano et al., 2023[500]

Schlüsselfrage: 3.2

Hintergrund

Steroide: Systemische Steroide beinhalten ein relevantes Infektionsrisiko[501]. Für Neumanifestation einer CED im Alter >66 Jahre konnte bei einer Steroidstoßtherapie in 16% schwere Infektionen, davon 1/3 als Pneumonie nachgewiesen werden[501]. Daten aus der Rheumatologie zeigen, dass bei einer Tagesdosis von mehr als 10 mg Prednison oder einer kumulativen Dosis von mehr als 700 mg oder einer Therapiedauer von mehr als zwei Wochen das Infektionsrisiko erhöht ist[502, 503]. Eine Untersuchung von ca. 500 an Tuberkulose neu erkrankten Patient*innen zeigt, dass das Risiko, unter einer laufenden

Steroidtherapie an einer aktiven Tuberkulose zu erkranken, im Vergleich zu Patient*innen ohne Steroide auf das fünffache erhöht ist[504].

TNF-Antikörper: Eine Fallkontrollstudie mit insgesamt 300 CED-Patient*innen zeigte, dass das Risiko an einer opportunistischen Infektion zu erkranken bei einer Monotherapie mit Steroiden, Azathioprin/6-Mercaptopurin oder Infliximab im Gegensatz zu Patient*innen ohne immunsuppressive Therapie jeweils um den Faktor 3 erhöht war. Wurden jedoch zwei oder drei der genannten Medikamente in Kombination angewendet, kam es zu einem drastischen Anstieg des Infektionsrisikos (OR 14,5)[15]. Eine aktuelle Metaanalyse zeigte, dass das Risiko schwerer Infektionen unter Monotherapie mit TNF-Antikörpern höher ist im Vergleich zur Monotherapie mit Immunmodulatoren.

Vedolizumab: Im Zulassungsprogramm für CU und MC zeigte sich unter Vedolizumab lediglich eine numerische Häufung von Gastroenteritis-Fällen, während Infektionen und schwere Infektionen auf Placebo-Niveau lagen[505].

IL12/IL23- und IL23-Antikörper: Das Risiko von Infektionen und schweren Infektionen ist unter Ustekinumab auf Placebo-Niveau[506]. Langzeitdaten für das Infektionsrisiko einer Therapie mit den IL-23-Antikörpern Guselkumab, Mirikizumab und Risankizumab liegen noch nicht vor. In den Zulassungsstudien von Mirikizumab fand sich in der Erhaltungstherapie im Vergleich zu Placebo eine erhöhte Rate von Herpes zoster[467].

JAKi: Die Auswertung der ORAL Surveillance Study bei Patient*innen mit Rheumatoider Arthritis ≥50 Jahre mit ≥1 zusätzlichen kardiovaskulärem Risikofaktor zeigte ein erhöhtes Risiko schwerer und opportunistischer Infektionen unter Tofacitinib im Vergleich zu anti-TNF[507]. Vor diesem Hintergrund legte die EMA indikations- und wirkstoffübergreifende Empfehlungen zu deren Einsatz fest. Für CED fand eine Metaanalyse von RCTs kein signifikant erhöhtes Risiko für schwere Infektionen[508]. JAK-Inhibitoren sind jedoch mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionserkrankungen assoziiert, insbesondere Herpes zoster[499, 509, 510]. In Analysen einzelner JAKi zeigte sich ein erhöhtes dosisabhängiges Herpes zoster-Risiko unter Tofacitinib und Upadacitinib, aber nicht unter Filgotinib[499].

S1P-Modulatoren: Zunächst zeigte eine Metaanalyse zu S1P-Rezeptormodulatoren, die bereits seit vielen Jahren zur Behandlung der Multiplen Sklerose zugelassen sind, eine erhöhte Rate an Herpes Zoster-Infektionen im Vergleich zu Placebo. Für Ozanimod (teil dieser Meta-Analyse, OR für Herpes Zoster Infektionen 1.12 (95% CI: 0.24,5.14)) und für Etrasimod in den Zulassungsstudien für die Behandlung der Colitis ulcerosa keine signifikante Anzahl an Herpes Zoster Infektionen im Vergleich zu Placebo: In den Phase-3-Studien ELEVATE UC 52 und UC 12 wurden insgesamt vier Herpes-zoster-Fälle berichtet – zwei unter Etrasimod und zwei unter Placebo. Alle Ereignisse waren mild bis moderat, lokalisiert und führten nicht zum Abbruch der Behandlung [331, 511]. Ergänzend zeigen die bis zu vierjährigen Sicherheitsdaten aus dem globalen klinischen Programm (N=1196) eine niedrige Inzidenz von Herpes-zoster-Ereignissen (0,8 %; exposure-adjusted IR ≤ 0.01 per 1PY), die sämtlich nicht schwerwiegend waren, nicht zum Abbruch führten und vollständig abheilten[333].

Vergleichende Analyse von Biologika/Small Molecules: Meta-Analysen untersuchten vergleichend das Infektionsrisiko unter verschiedenen Biologika. Hier zeigte sich in RCTs bei CU kein Unterschied im Infektionsrisiko zwischen Adalimumab, Golimumab, Ustekinumab und Vedolizumab[512]. In einer Metaanalyse, die neben RCTs auch Kohortenstudien einbezog, zeigte sich bei CU, jedoch nicht bei MC, ein moderat geringeres Risiko schwerer Infektionen unter Vedolizumab im Vergleich zu TNF-Antikörpern[513]. In Subgruppenanalysen von CU-Patient*innen mit einer TNF-Antikörper Monotherapie oder unter Ausschluss von GI-Infektionen wurden entsprechende Unterschiede nicht mehr beobachtet[513]. In einer Metaanalyse[514] von 15 vergleichenden Beobachtungsstudien zeigte sich, dass eine TNF-Antikörper Monotherapie im Vergleich zur Monotherapie mit Immunmodulator (Azathioprin, MTX) mit einem 64% höheren Risiko schwerer Infektionen einhergeht. Die Kombinationstherapie von TNF-Antikörpern mit Immunsuppressiva war darüber hinaus im Vergleich zur TNF-Antikörper Monotherapie mit einem 19% höheren Risiko für schwere Infektionen verbunden.

Bezüglich opportunistischer Infektionen zeigten sich keine Unterschiede zwischen unterschiedlichen Therapieklassen (TNF-Antikörper, anti-Integrin, IL12/23-Antikörper, IL-23-Antikörper, JAKi, S1P-Modulatoren)[498]. Eine aktuelle Metaanalyse von RCTs zeigte, dass das Risiko für Herpes zoster-Reaktivierungen bei CED unter JAKi, aber nicht bei anderen Therapieklassen (IL-12/23-, IL-23, TNF-Antikörper oder S1P-Modulatoren) erhöht ist[499].

Empfehlung 3.3 **modifiziert 2025**

Bei Erstdiagnose bzw. spätestens vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie sollte bei allen Patient*innen ein Infektionsscreening auf Hepatitis A-C, Tuberkulose, HIV und EBV durchgeführt werden.

[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: Sousa et al., 2024[515]

Schlüsselfrage: 3.1

Hintergrund

Die Serokonversionsrate nach Hepatitis A-Impfung war in einer Studie mit CED-Patient*innen unter immunsuppressiver Therapie signifikant reduziert (92% vs 99%)[516], und eine höhere Rate fataler Fälle der fulminanten Hepatitis A wird bei immunsupprimierten Patient*innen angenommen, was auch zu einer Screening-Empfehlung in der ECCO-Leitlinie geführt hat.

Eine immunsuppressive Therapie, inklusive eine TNF-Antikörpertherapie, bzw. eine Chemotherapie kann bei HBV-Trägern das Risiko einer HBV-Reaktivierung signifikant erhöhen. Eine Fallsammlung zur chronischen oder durchgemachten Hepatitis B (191 Patient*innen, 77 mit CU, 114 mit MC) beschrieb die Verschlechterung der Leberfunktion bei einem Patienten[517]. Somit wird für alle Patient*innen, bei denen eine immunsuppressive Therapie eingeleitet werden soll, vor Beginn ein Screening auf HbsAg- und anti-HBc-Antikörper empfohlen. Bei seronegativen Patient*innen wird eine Impfung empfohlen.

Eine medikamentös-präventive Therapie mit Nukleos(t)idanaloga wirkt der HBV-Reaktivierung entgegen und ist daher bei HBsAg-positiven Patient*innen unter Immunsuppression indiziert. Bei HBs-Ag positiven Patient*innen sollte auch eine Testung auf Hepatitis D erfolgen. Bei HBs-Ag-negativen und anti-HBc-Antikörper-positiven Patient*innen wird eine engmaschige ALT- und HBV-DNA-Kontrolle empfohlen. Bezüglich der Dauer und Art der medikamentös-präventiven Therapie sowie dem Management von HBs-Ag-negativen und anti-HBc-Antikörper-positiven Patient*innen wird auf aktuelle Leitlinien verwiesen[518].

Der Einfluss einer immunsuppressiven Therapie auf den Verlauf der Hepatitis C ist weniger eindeutig. Angesichts der etablierten kurativen Hepatitis C-Therapien und der potenziell negativen Auswirkungen einer CED-Therapie wird ein Screening auf Hepatitis C empfohlen.

Die Ko-Prävalenz von CED und HIV liegt bei 0,1-2%[515]. In Fallberichten ist es bei Patient*innen mit nicht bekannter HIV-Infektion nach Initiierung einer TNF-Antikörper-Therapie zu schweren HIV-assoziierten Komplikationen gekommen[519], so dass ein Screening auf HIV empfohlen wird. Eine immunsuppressive Therapie bei Patient*innen mit CED und HIV führte in anderen Fallserien nicht zu einer erhöhten Rate opportunistischer Infektionen verglichen mit nicht-HIV-infizierten Patient*innen[520, 521].

Ab dem 40. Lebensjahr sind ca. 95% der Menschen mit EBV infiziert. Nach einer Infektion persistiert das EBV in B-Zellen unter der Kontrolle von EBV-spezifischen zytotoxischen T-Zellen lebenslang[522]. Ist die Immunsurveillance der T-Zellen gestört, z.B. in einer Posttransplantationssituation, kann es zu einer verstärkten Proliferation EBV-infizierter B-Zellen kommen, verbunden mit dem Risiko der Entwicklung eines B-Zell-Lymphoms bzw. einer lymphoproliferativen Erkrankung (PTLD)[523]. Dabei ist eine primäre EBV-Infektion in den ersten Jahren nach Transplantation mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine PTLD verbunden[524, 525]. EBV-negative Personen sollten daher aufgrund eines erhöhten Lymphomrisikos im Kontext der EBV-Infektion sowie dem Risiko des seltenen Auftretens eines Makrophagenaktivierungssyndroms nicht mit Thiopurinen behandelt werden (siehe *Empfehlung 3.11*).

Die Seroprävalenz von CMV liegt zwischen 40% in hochindustrialisierten Ländern und 100% in Entwicklungsländern[526]. In einer Metaanalyse von 18 Studien waren 69,6% der CED-Patient*innen und 51,82% der Kontrollpopulation CMV-IgM-positiv[527]. Während die primäre Infektion im Erwachsenenalter eine untergeordnete Rolle spielt, können unter immunsuppressiver Therapie Reaktivierungen mit Endorganerkrankung auftreten, die mit einem ungünstigen Verlauf assoziiert sind[528], so dass ein serologisches Screening empfohlen wird.

Empfehlung 3.4 **modifiziert 2025**

Vor Beginn einer immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Therapie bei Colitis ulcerosa sollte eine gezielte Anamnese und ein Interferon-gamma-Release-Assay (IGRA) erfolgen, um eine aktive oder latente Tuberkulose-Infektion auszuschließen. Bei Diagnose einer latenten Tuberkulose-Infektion sollte eine aktive Tuberkulose mittels Röntgen Thorax und ggf. weiterführenden Untersuchungen ausgeschlossen werden. (Siehe S2K-Leitlinie "Tuberkulose im Erwachsenenalter“).

[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: Sousa et al., 2024[515]

Schlüsselfrage: 3.1

Hintergrund

Vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie – streng genommen gehört auch hierzu eine Steroidstoßtherapie – sollte ein Tuberkulose-Screening durchgeführt werden. Sinnvoll ist es, wenn das Screening schon direkt mit der Diagnosestellung einer CU durchgeführt wird. Grundsätzlich stehen für die immunodiagnostische Testung der Tuberkulinhauttest (THT) bzw. Interferon-Gamma Release Assay (IGRA), ggf. auch in Kombination mit einer Röntgen-Thoraxuntersuchung, zur Verfügung. Alle zur Verfügung stehenden Testverfahren haben Schwächen; für den IGRA wird die Gefahr eines falsch negativen Testergebnisses gering eingestuft, kann jedoch, vor allem bei Patient*innen mit schwerer Lymphopenie und Immunsuppression nicht ausgeschlossen werden[529]. Für den THT gilt, dass eine abgeschwächte Immunkompetenz falsch negative Ergebnis bedingen kann; bei geimpften Personen fällt dieser falsch positiv aus[530].

Das Tuberkulose-Risiko ist beim Einsatz von TNF-Antikörpern im Vergleich zu anderen immunmodulierenden/-suppressiven Medikamenten wahrscheinlich am größten. Vor diesem Hintergrund wird empfohlen die Tuberkulose-Diagnostik vor Beginn einer Therapie mit TNF-Antikörpern zu aktualisieren, da eine zwischenzeitliche Tuberkulose-Neuinfektion seit Erstdiagnose der CED und stattgehabtem Tuberkulose-Screening nicht ausgeschlossen werden kann. Wenn auch keine epidemiologischen Daten zu einem erhöhten Tuberkuloserisiko bei einer Therapie mit anti-Integrin-Antikörpern, IL-12/IL-23-Antikörpern, JAK-Inhibitoren oder S1P -Rezeptormodulatoren vorliegen (in allen Zulassungsstudien wurden Patient*innen mit latenter Tuberkulose ausgeschlossen), sollte auch unter Berücksichtigung der Zulassung eine Tuberkulose vor Einleitung einer Therapie ausgeschlossen werden.

Empfehlung 3.5 **modifiziert 2025**

Bei Erstdiagnose, spätestens aber vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie, sollte der Impfstatus überprüft und ggf. aktualisiert werden. Nicht-Lebendimpfungen unter immunsuppressiver Therapie gelten als sicher, während Lebendimpfungen kontraindiziert sind. Insbesondere Impfungen gegen impfpräventable Erkrankungen sollten entsprechend den Empfehlungen des RKI, idealerweise vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie, durchgeführt werden.

[Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad B, Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, redaktionelle Änderung

Schlüsselfrage: Suchstring Living guideline

Hintergrund

Patient*innen mit CU haben ein erhöhtes Risiko, an einer impfpräventablen Infektionskrankheit zu erkranken und auch deswegen hospitalisiert zu werden[531]. Mehrere Versorgungsforschungsprojekte ergaben, dass viele CED-Patient*innen nur einen unzureichenden Impfschutz aufweisen. Der wichtigste Vorbehalt gegen die Durchführung einer Schutzimpfung ist eine oftmals unreflektierte Angst vor Nebenwirkungen. Ebenso wurde häufig eine Verschlimmerung der Grundkrankheit durch eine Impfung befürchtet; die meisten Patient*innen sind jedoch grundsätzlich bereit, empfohlene Schutzimpfungen durchführen zu lassen[532].

Folgende Impfungen können unter laufenden/bestehenden Therapien durchgeführt und sollen entsprechend angeboten werden:

- AK-Impfungen, sog. Passivimmunisierungen
- AG-Impfstoffe, einschl. mRNA-Vakzine etc. (einschl. Covid-Vakzine)
- Virale/bakterielle Totimpfstoffe

Bei allen Patient*innen mit CU sollte bei Diagnosestellung und nachfolgend in regelmäßigen (z.B. jährlichen) Abständen die Einhaltung der allgemeinen Impfempfehlungen des RKI überprüft werden. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ist es oft noch möglich, fehlende Lebendimpfungen (v.a. Masern, Röteln, Varizellen) nachzuholen. Nach Beginn einer systemischen immunsuppressiven Therapie sind Lebendimpfungen formal kontraindiziert, wenngleich wohl in Einzelfällen möglicherweise sicher durchführbar[533]. Eine generelle Empfehlung zur Impfung mit Lebendimpfungen unter Immunsuppression kann aber nicht ausgesprochen werden. Ausnahmen sind nur im begründeten Einzelfall unter individueller Risiko-Nutzenabschätzung möglich.

Tabelle 12: Folgende Impfungen werden empfohlen (Epidemiologisches Bulletin 4/2025, erschienen am 23.01.2025)

Erkrankung	Impfempfehlung
Tetanus	Grundimmunisierung als Kind, Auffrischung in der Jugend, dann alle 10 Jahre
Diphtherie	Grundimmunisierung als Kind, Auffrischung in der Jugend, dann alle 10 Jahre
Pertussis	Grundimmunisierung als Kind, Auffrischung in der Jugend, dann einmalig im Erwachsenenalter (nur in Form von Kombinationsimpfstoff verfügbar)
Poliomyelitis (parenteral/IPV)	Grundimmunisierung als Kind, Auffrischung in der Jugend; falls Grundimmunisierung später erfolgt: einmalige Auffrischung im Erwachsenenalter (keinen Lebendimpfstoff verwenden)

Pneumokokken	Impfung mit PCV20-Konjugatimpfstoff; falls bereits mit PCV23-Vakzinierung begonnen wurde: Nachimpfung mit PCV20 nach 12 Monaten; falls eine sequentielle Impfung mit PCV13+PPSV23 erfolgt ist, Auffrischung mit PCV20 nach 6 Jahren
Influenza (Grippe)	Impfung jährlich wiederholen bei Patient*innen > 60 Jahre (Patient*innen mit CED sind nicht dezidiert in der Gruppe der Personen mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge einer Grunderkrankung genannt
Herpes zoster	als adjuvanter Totimpfstoff bei Patient*innen mit immunvermittelten Erkrankungen oder Immunsuppression ab 50 Jahren als Indikationsimpfung, nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung auch früher (siehe *Empfehlungen 3.7.1 und 3.7.2*)
Hepatitis B	Indiziert, wenn ein schwerer Verlauf einer Hepatitis-B-Erkrankung zu erwarten ist. Antikörper-Kontrolle alle 10 Jahre. Bei Patient*innen mit **erhöhtem** Expositionsrisiko (z. B. Personen mit Dialysebehandlung, mit Hepatitis B-infiziertem Spenderorgan, mit Kontakt zu HBsAg-Trägern in Familie/Wohngemeinschaft, mit Sexualverhalten mit hohem Infektionsrisiko, i. v. Drogenkonsumierende) sollte ein Anti-HBs-Wert ≥100 IE/l angestrebt werden. Bei Patient*innen mit **niedrigem** Hepatitis B-Expositionsrisiko wird ein Anti-HBs-Wert von ≥10 IE/l als ausreichend angesehen und ab einem Anti-HBs-Wert <10 IE/l eine Auffrischimpfung mit anschließend erneuter Anti-HBs-Wert- Kontrolle durchgeführt werden.
COVID-19	Basisimmunität (mind. 3 Antigenkontakte, davon mind. 1 Impfung, Titer-Bestimmung kann erwogen werden), zurzeit wird noch eine jährliche Auffrischimpfung im Herbst entsprechend der empfohlenen Variantenanpassung empfohlen.
Meningokokken	MenACWY-Konjugatimpfstoff und MenB, nur indiziert bei Patient*innen mit folgenden Erkrankungen/Risikoverhalten: mit Hypo-/ Asplenie, Komplementdefekten, vor Einleitung einer das Komplementsystem hemmenden Therapie (z. B. Eculizumab), Hypogammaglobulinämie, vor Reisen in Gefährdungsgebiete oder bei engem Kontakt mit Personen aus solchen Gebieten und bei engen beruflichen Kontakten mit Kindern
Respiratorische Synzytial-Viren (RSV)	Für immunsupprimierte Patient*innen ab dem 60. Lebensjahr stehen 2 aktive Impfstoffe zur Verfügung (ein bivalent, rekombinanter Impfstoff bzw.

	Impfstoff gegen eine gentechnisch veränderte Version des Fusionsproteins (F) des Respiratorischen Synzytial-Virus). Bislang gibt es hierzu keine STIKO-Empfehlung
Die ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt auch die Impfung von Kontaktpersonen in der Umgebung von Patient*innen mit immunvermittelten Erkrankungen. Da sich die aktuellen Impfempfehlungen ständig ändern können, erheben die genannten Informationen keinen Anspruch auf Vollständigkeit oder Aktualität.	

Die Impfung gegen Hepatitis A gehört zu den Impfungen, die von der Ständigen Impfkommission (STIKO) nicht generell, sondern nur für gefährdete Personen empfohlen werden. Hierzu gehören Personen mit Lebererkrankungen, Personen mit einem Sexualverhalten mit hoher Infektionsgefährdung (z.B. Männer, die Sex mit Männern haben), Personen mit häufiger Übertragung von Blutbestandteilen (z.B. bei Hämophilie), Bewohner von psychiatrischen Einrichtungen oder vergleichbaren Fürsorgeeinrichtungen sowie Reisende in Regionen mit hoher Hepatitis-A-Prävalenz. Darüber hinaus wird die Impfung von der STIKO für Personen aufgrund beruflicher Gefährdungen empfohlen. Dazu zählen im Gesundheitsdienst tätige Personen, die möglicherweise Kontakt zu infektiösem Stuhl haben oder bei der Essenszubereitung mitwirken.

Unter einer laufenden Immunsuppression, insbesondere unter einer TNF-Antikörper-Therapie sowie einer kombinierten Immunsuppression, sind die Antikörperantworten nach der 1. Impfung reduziert. Nach vollständiger Vakzinierung wird aber in der Regel auch bei einer Immunsuppression (Ausnahme B-Zell-depletierende Immunsuppression) ein Schutz aufgebaut [534-537].

Empfehlung 3.6	**neu 2025**
Vor Durchführung einer Lebendimpfung sollte eine immunsuppressive Therapie für 1-6 Monate pausiert werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund

Lebendimpfungen (Mumps/Masern/Röteln (MMR), orale Poliomyelitis-Vakzinierungen, orale Typhus-Vakzinierungen, Gelbfieberimpfung) sind gem. RKI und STIKO-Empfehlung unter Immunsuppression kontraindiziert, wiewohl die (spärliche) Datenlage korrespondierend zu pathophysiologischen Grundüberlegungen nicht für alle Lebend-Vakzinierungen erhöhte Risiken nachgewiesen sind. Wenn möglich, sind demnach vorsichtshalber Abstände wie bei u.g. Lebendimpfstoffen zu beachten.

Vor Durchführung einer Lebendimpfung sollte eine immunsuppressive Therapie in Abhängigkeit von den eingesetzten Substanzen unterschiedlich lange pausiert werden. Kontrollierte Studien fehlen; die Angaben basieren auf Expertenmeinungen (siehe z. B.[538, 539]). Ausnahmen sind nur im begründeten

Einzelfall unter individueller Risiko-Nutzenabschätzung möglich. Dies stellt jedoch einen Off-Label-Gebrauch dar[540].

Tabelle 13: Empfohlener Abstand zwischen Immunsuppressiva und Lebendimpfung

Substanz	Pause
Steroide (>20mg/Tag)	(2)4-12 Wochen nach Steroidreduktion (Schwellenwert 10 mg)
Azathioprin, 6-Mercaptopurin	3-6 Monate
Methotrexat	3-6 Monate
TNF-Antikörper	Pausierung für 2-3 Halbwertszeiten, Wiederaufnahme 2-4 Wochen nach Vakzinierung
IL-12/IL-23-AK, IL-23-Antikörper	Pausierung für 2-3 Halbwertszeiten, Wiederaufnahme 2-4 Wochen nach Vakzinierung
Vedolizumab	Pausierung für 2-3 Halbwertszeiten, Wiederaufnahme 2-4 Wochen nach Vakzinierung
JAK-Inhibitoren	2-4 Wochen
S1PRM	2-4 Wochen

Empfehlung 3.7.1 **neu 2025**

Ab dem 60. Lebensjahr, und für Patient*innen mit geplanter oder aktueller immunsuppressiver Therapie ab dem 50. Lebensjahr, sollte zum Schutz vor einer Herpes zoster Reaktivierung und der postherpetischen Neuralgie eine Vakzinierung mit dem Herpes zoster Totimpfstoff durchgeführt werden.

[Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Literatur: Din et al., 2023[499]

Handsuche: Xu et al., 2023[510]; Desai et al., 2024[541]

Schlüsselfrage: 3.5

Empfehlung 3.7.2 **neu 2025**

Im Kontext eines erhöhten Herpes zoster-Risikos, zum Beispiel vor Therapie mit JAK-Inhibitoren, kann auch ab dem 18. Lebensjahr eine solche Impfung erwogen werden.

[Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Literatur: Din et al., 2023[499]

Handsuche: Xu et al., 2023[510]; Desai et al., 2024[541]

Schlüsselfrage: 3.5

Hintergrund

Eine aktuelle Metaanalyse von RCTs zeigte, dass das Risiko für Herpes zoster-Reaktivierungen bei CED unter JAKi, aber nicht bei anderen Therapieklassen (IL-12/23-, IL-23, TNF-Antikörper oder S1P-Modulatoren) erhöht ist[499]. Unter JAKi fand sich dabei eine statistische Häufung von HZ-Infektionen unter Tofacitinib und Upadacitinib, nicht jedoch unter Filgonitib[499]. Die STIKO empfiehlt für Personen mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten (inkl. CED) ab dem 50. Lebensjahr die 2-malige Impfung mit dem adjuvantierten Herpes-zoster-Totimpfstoff (Shingrix) im Abstand von mindestens 2 bis maximal 6 Monaten. Es kann lt. STIKO davon ausgegangen werden, dass nahezu jede in Deutschland aufgewachsene Person ≥ 50 Jahre in ihrem Leben Windpocken durchgemacht hat und es ist daher in der genannten Altersgruppe nicht notwendig, vor der Impfung eine Windpockenerkrankung in der Vergangenheit anamnestisch oder serologisch abzuklären. Eine durchgemachte HZ-Erkrankung schützt nicht vor einer erneuten Infektion. Auf Basis einer Studie bei ≥50-Jährigen ist der Impfstoff nach vorausgegangener HZ-Erkrankung ausreichend immunogen und sicher. Die Wirksamkeit des HZ-Totimpfstoffs wurde in zwei randomisierten klinischen Studien untersucht. Die Wirksamkeit zum Schutz vor Herpes zoster beträgt ab dem Alter von 50 Jahren 92% und zum Schutz vor postherpetischer Neuralgie 82%. Auch bei CED-Patient*innen wurde die Wirksamkeit der rekombinanten HZ-Vaccine demonstriert[541].

Die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) hat eine Zulassungsänderung des Alters für die Impfung mit Shingrix vorgenommen. Diese erlaubt nun innerhalb der Zulassung die Nutzung von Shingrix bei “Personen mit einem erhöhten Risiko für einen Herpes zoster bereits ab einem Alter von 18 Jahren”. Es fehlen bislang Daten, die die Wirksamkeit der rekombinanten HZ-Impfung bei CED-Patient*innen jünger als 50 Jahre demonstrieren. Berechnung deuten jedoch die Kosteneffizienz auch in der jüngeren Altersgruppe bei CED an, so dass eine Impfempfehlung auch bei jüngeren CED-Patient*innen diskutiert wird[542-544]. Die STIKO hat sich diesen Empfehlungen bislang nicht angeschlossen, da der bestmögliche Impfzeitpunkt aktuell nicht bekannt ist und geklärt werden muss, ob eine Primärinfektion vorher durch Laboruntersuchung gesichert werden muss, da Shingrix nicht zugelassen ist zur Vorbeugung einer primären Varizelleninfektion (Windpocken). Wenn eine Indikation zur Shingrix-Impfung bei CED-Patient*innen unter 50 Jahren gesehen wird, kann über die Website des Kompetenznetzes Darmerkrankungen ein Formular zur Beantragung der Kostenübernahme bei der Krankenkasse heruntergeladen werden (https://kompetenznetz-darmerkrankungen.de/wp-content/uploads/2024/02/Kostenuebernahme-einer-Shingrix-Impfung_1802024.pdf).

Empfehlung 3.8.1 **modifiziert 2025**

Patient*innen, die eine dreifach immunsuppressive Therapie erhalten, sollten eine Pneumocystis jirovecii Pneumonie-Prophylaxe erhalten.

[Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung

Schlüsselfrage: 3.1 Infektionen

Empfehlung 3.8.2 **modifiziert 2025**

Auch Patient*innen mit 2-fach-Immunsuppression kann eine medikamentöse Pneumocystis jirovecii Pneumonie-Prophylaxe angeboten werden, insbesondere wenn eine Kombinationstherapie mit einem Calcineurin-Antagonisten oder hochdosierten Kortikosteroiden erfolgt.

[Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung

Schlüsselfrage: 3.1

Hintergrund

Das Auftreten einer PJP wurde während der Therapie mit Steroiden, Thioguaninen, MTX, Calcineurin-inhibitoren oder Biologika beobachtet, wobei die Calcineurininhibitor-Therapie und Kombinationstherapien das höchste Risiko zu tragen scheinen[545]. Die vorliegenden retrospektiven Studien zeigen eine relativ geringe absolute Inzidenz: In der Olmsted County-Kohorte zeigten sich trotz unregelmäßiger Prophylaxe bei 937 Patient*innen (6066 Patient*innenjahre follow-up) lediglich 3 Fälle einer PJP[546]. In einer Analyse von Kostenträgerdaten zeigte sich eine Risikoerhöhung von 3 auf 10,6/100.000 Personenjahre bei CED im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, aber einen weiteren Anstieg auf 32/100.000 Personenjahre für CED-Patient*innen unter Immunsuppression[547]. Systematisch erhobene Daten zum PJP-Risiko unter definierten immunsuppressiven Regimen bei CED liegen nicht vor, so dass der Empfehlung auch Erfahrungen aus anderen Grunderkrankungen zugrunde liegen (siehe dazu auch:[364]).

Die TMP/SMX-Prophylaxe ist hocheffektiv zur PJP-Prävention bei Kindern und Erwachsenen mit hämatologischen Erkrankungen, Knochenmarkstransplantation und Organtransplantation[548]. In der ECCO-Leitlinie von 2021 „Opportunistische Infektionen“ wird eine PJP-Prophylaxe unter Dreifachimmunsuppression, die einen Calcineurin Inhibitor (CNI) oder TNF-Antikörper beinhaltet, empfohlen, bei Zweifachimmunsuppression mit einem CNI soll eine Prophylaxe erwogen werden[16]. Eine CD4-Zellzahl < 200/µl stellt bei zahlreichen HIV-unabhängigen Erkrankungen einen wichtigen Risikofaktor für die PJP dar[549], für eine dezidierte Empfehlung zur CD4-Monitoring bei CED ist die Datenlage jedoch unzureichend. Als prophylaktisches Regime wird dreimal pro Woche die Einnahme von Sulfamethoxazol / Trimethoprim (800/160 mg) empfohlen, die eine gute Verträglichkeit zeigt[548, 550].

Bei gesicherter Sulfonamid-Allergie kann in Analogie zu Patient*innen mit HIV-Infektion individuell eine Prophylaxe mit oralem Atovaquon oder inhalativem Pentamidin eingesetzt werden.

Empfehlung 3.9	**modifiziert 2025**
Bei bekannter Colitis ulcerosa soll bei schwerem akutem Schub, atypischer Symptomatik, therapierefraktärem Verlauf und vor Intensivierung der Standardtherapie eine mikrobiologische Diagnostik inklusive Untersuchungen auf Clostridioides difficile erfolgen. **[Expertenkonsens, starke Empfehlung offen, starker Konsens]**	

Hintergrund

Eine routinemäßige Diagnostik auf *C. difficile* bei leichten Schüben wird nicht empfohlen. Bei hospitalisierten Patient*innen und bei Patient*innen, die auf eine Standardtherapie nicht ansprechen, sind die Infektionsraten jedoch höher. Axelrad und Mitarbeiter weisen unter Verwendung molekulargenetischer Testverfahren bei 17% symptomatischer CED-Patient*innen Enteropathogene nach[551]. Besondere Bedeutung haben dabei Infektionen mit C. diff. CED-Patient*innen mit einer CDI weisen im Gegensatz zu CED-Patient*innen ohne *C. difficile*-Erkrankung, eine längere Krankenhausverweildauer, eine höhere Wiederaufnahmerate, eine höhere Kolektiomierate und eine bis zu vierfach höhere Mortalität auf[368, 372, 552].

Erfahrungen bei CED-Patient*innen sowie aus dem Bereich der Transplantationsmedizin zeigen, dass eine immunsuppressive Therapie mit einer höheren Inzidenz und höherem Schweregrad der Erkrankung einhergeht. Glukokortikoide (OR 2,5-3,4), Immunomodulatoren (OR 1,6) und TNF-Antikörper (OR 2,7) sind Risikofaktoren für eine schwere CDI[553, 554, 368, 555, 556]. Eine Steroidtherapie bedingt im Vergleich zu AZA/6-MP und MTX bei 10662 CED-Patient*innen eine Verdreifachung des Risikos für eine CDI (RR 3,4; 95% CI 1,9–6,1)[554]. Weitere Risikofaktoren sind eine (stattgehabte) Antibiotikatherapie oder die Ernährung über eine nasogastrale Sonde/PEG[557] bzw. eine Protonenpumpeninhibitor-Therapie mit knapp vierfach erhöhtem Rezidivrisiko[373].

Empfehlung 3.10.1	**modifiziert 2025**
Eine Infektion mit Clostridioides difficile bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa sollte mit Fidaxomicin behandelt werden. **[Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, Konsens (mit und ohne COI)]** Literatur: / Handsuche: Koop et al., 2023[558] Schlüsselfrage: 3.6	

Empfehlung 3.10.2	**modifiziert 2025**

Bei rezidivierender Clostridioides difficile-Infektion kann ein fäkaler Mikrobiomtransfer durchgeführt werden.

[Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Literatur: /

Handsuche: Chenet al., 2024[559]

Schlüsselfrage: 3.6

Hintergrund

Therapie der akuten CDI: Zur Therapie der CDI bei Patient*innen mit CED gibt es nur wenige Studien; eine retrospektive Studie beschreibt z. B. für 33 CED-Patient*innen mit CDI (26 Pat. mit CU) Heilungsraten von ca. 60% unter Fidaxomicin[558]. Die aktuellen Therapieempfehlungen leiten sich deshalb im Wesentlichen aus Studien zur CDI bei Patient*innen ohne CED ab. Es handelt sich somit um Analogieschlüsse mit negativen Einflüsse auf den Empfehlunggrads. In Anlehnung an die kürzlich erschienene S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen soll auch bei Patient*innen mit CU und einer CDI als primäre Therapie der CDI Fidaxomicin eingesetzt werden (Dosierung 2x200mg über 10 Tage)[560]. Fidaxomicin zeigt im Vergleich zu Vancomycin geringere Rezidivraten bei Patient*innen ohne CED[561, 562]. [563]. Anhand von Datenbankanalysen und populationsbasierten Studien ist eine Colitis ulcerosa sowohl ein Risikofaktor für die Entwicklung einer CDI als auch für eine erhöhte Rezidivrate [372, 564-566].
Ob eine gleichzeitig mit der CDI durchgeführte immunsuppressive Therapie pausiert werden muss, ist schwierig zu beantworten. Ältere Daten weisen auf eine höhere Morbidität (u.a. Kolektomie, toxisches Megakolon, Darmperforation) und Mortalität bei Patient*innen mit Immunsuppression im Vergleich zu Patient*innen ohne Immunsuppression hin[373]. Eine retrospektive Kohortenstudie zu 207 CED-Patient*innen mit CDI zeigt jedoch, dass die Eskalation einer Steroid- oder Biologikatherapie (n=62) nicht mit einer schlechteren Prognose verbunden ist; die Autoren beschreiben sogar ein niedrigeres Risiko (1,8% vs. 15,6%) für Patient*innen mit eskalierter Therapie[567]. Die Prognose einer fulminanten CDI ist ernst. Bei schwerem Krankheitsbild sollte daher im Rahmen einer interdisziplinären Betreuung frühzeitig auch die Möglichkeit der chirurgischen Intervention beachtet werden.

Rekurrente oder rezidivierende CDI bei CED: Eine Möglichkeit, die Rezidivgefahr der CDI zu reduzieren, ist die Gabe von Bezlotoxumab. Bezlotoxumab reduzierte in zwei kontrollierten Studien (MODIFY-I- und -II) die Häufigkeit eines *C. difficile*-Rezidivs um absolut 10%[568]. In die MODIFY-Studien konnten auch Patient*innen mit einer CED aufgenommen werden; die Daten dieser Studien wurden jetzt gepoolt und in einer *post-hoc*-Analyse in einer Kurzpublikation ausgewertet[569]. Der primäre Endpunkt – Vermeidung einer rezidivierenden CDI – wurde in der Bezlotoxumab-Gruppe in 74,1 % (20/27 Patient*innen) und in 46,2 % (6/13 Patient*innen) in der Placebo erreicht. Seit Januar 2024 ist Bezlotoxumab in Deutschland nicht mehr verfügbar, daher kann der Einsatz nicht generell empfohlen werden. In Einzelfällen kann der Antikörper über eine internationale Apotheke bestellt werden.

Bislang ungeklärt ist das Vorgehen bei Auftreten von mehr als zwei Rezidiven. Bei diesen Patient*innen ist das weitere Rezidivrisiko besonders hoch. In Analogie zum Vancomycin-Ausschleichschema wurde eine Fidaxomicin-Tapering-Schema überprüft. In der EXTEND-Studie wurden Patient*innen mit CDI randomisiert in einen Arm mit Fidaxomicin-Ausschleichschema (Tag 1 – 5: 200 mg 2x/Tag, Tag 7 – 25: 200 mg 1x alle 2 Tage) gegenüber einer Vancomycin-Standardtherapie über 10 Tage. Hier war die Rezidivrate mit < 5 % im Fidaxomicin-Arm im Vergleich zu anderen Studien besonders niedrig und auch signifikant niedriger als im Vancomycin-Arm[570].

Evidenzbasiert ist bei Patient*innen mit rekurrenter CDI der FMT. Eine Meta-Analyse von 11 Studien von CED-Patient*innen mit CDI beschreibt eine Heilungsrate von 80% (95% CI, 0.76, 0.84), die Gesamtheilungsrate nach zwei oder mehr FMTs beträgt 90% (95% CI, 0.84, 0.94). Dabei wurden keine schweren Nebenwirkungen beschrieben[571]. Auch bei Kindern mit CED und gleichzeitig bestehender CDI ist dieser Ansatz wirksam.[572].
In dieser Indikation – rezidivierende oder rekurrente CDI - wird der FMT auch in aktuellen europäischen Leitlinien ausdrücklich als alternative Therapie empfohlen. In ca. 5% der Fälle ist bei CED-Patient*innen mit einem akutem Schub nach FMT zu rechnen[573]. So können auch extraintestinale Manifestationen der CED erstmalig auftreten[574]. Nach wie vor bestehen jedoch Sicherheitsbedenken, die auch durch ein (kostenintensives) Screening des Donors nicht grundsätzlich ausgeräumt werden können. Wichtiger ist jedoch, dass die begrenzte Verfügbarkeit des FMT in Deutschland den Einsatz limitiert, so dass deshalb nur eine „kann-Empfehlung“ ausgesprochen wird.

Kommerzielle Mikrobiota-Produkte zur Verhinderung von CDI-Rezidiven, die bereits in den USA zugelassen sind, sind in Deutschland noch nicht verfügbar.

Empfehlung 3.11	**modifiziert 2025**
EBV-seronegative erwachsene Patient*innen sollten nicht mit Thiopurinen behandelt werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund

Das Risiko für die Entwicklung einer Lymphomerkrankung kann bei CED-Patient*innen, insbesondere bei denen, die mit Thiopurinen behandelt werden, erhöht sein. In der bisher größten prospektiven Kohortenstudie hierzu - der CESAME Kohorte - ergab sich in der Auswertung von 19.486 Patient*innen eine Erhöhung des Lymphomrisikos unter laufender Thiopurintherapie um das Fünffache[554]. Hohes Alter, männliches Geschlecht und eine längere Dauer der CED waren ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer lymphoproliferativen Erkrankung verbunden.
Das absolute Risiko ist jedoch niedrig und drückt sich in einer zusätzlichen Lymphomerkrankung auf 300-1.400 Patient*innenjahre aus. Nichtsdestotrotz ist die Bedeutung der EBV-Infektion beträchtlich. In der CESAME-Kohorte der mit Thiopurinen behandelten Patient*innen waren 12 der 15 Lymphome PTLD-ähnlich und regelhaft EBV-assoziiert. Die primäre EBV-Infektion stellt in dieser Situation eine besondere Herausforderung dar: von 6 Patient*innen unter 50 Jahren entwickelten 2 Männer eine fatale

infektiöse Mononukleose mit lymphoproliferativer Folgeerkrankung[575]. Über diese schwerwiegende Komplikation wurde bereits früher in Kasuistiken berichtet[576, 577, 578].

Empfehlung 3.12	**modifiziert 2025**
Bei einer EBV-(Re-)Infektion sollte die Indikation zur Pausierung der immunsuppressiven/immunmodulierenden Therapie überprüft werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund

Immunsuppressive Medikamente können die Fähigkeit des Immunsystems zur Kontrolle einer EBV-Infektion beeinträchtigen. Die Entscheidung, die immunsuppressive Therapie zu unterbrechen oder zu modifizieren, muss jedoch gegen das Risiko eines Erkrankungsschubes der CED oder anderer Komplikationen abgewogen werden, die sich aus dem Absetzen der Behandlung ergeben könnten. Die Vorgehensweise kann je nach spezifischem Immunsuppressivum, den individuellen Risikofaktoren des Patient*innen und dem Schweregrad der EBV-Infektion oder -Reaktivierung variieren. In schweren Fällen von EBV-bedingten Komplikationen, wie EBV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen, wird häufig ein vorübergehendes Absetzen der immunsuppressiven Therapie als Teil der Behandlungsstrategie in Betracht gezogen. Angesichts dieser Überlegungen sollte die Entscheidung, die immunsuppressive Therapie im Falle einer EBV-(Re-)Infektion zu unterbrechen oder zu modifizieren, von Fall zu Fall getroffen werden, wobei das klinische Gesamtbild des Patient*innen, der Schweregrad der EBV-Infektion und die potenziellen Risiken eines Abbruchs der CED-Behandlung berücksichtigt werden müssen.

Empfehlung 3.13	**geprüft 2025**
Bei Patient*innen mit einem unzureichenden Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie, insbesondere eine systemische Steroidtherapie, sollte eine geeignete Diagnostik einer CMV-Erstinfektion oder Reaktivierung durchgeführt werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund

Die CMV-Seroprävalenz der Bevölkerung liegt bei 70-100% und steigt mit dem Alter an. Patient*innen mit CU weisen diesbezüglich keine Unterschiede gegenüber der Normalbevölkerung auf. Ein von der klinischen Situation unabhängiges Screening ist daher nicht sinnvoll. Mehrere Studien zeigten einen erhöhten CMV-Nachweis bei Patient*innen mit systemischer Steroidtherapie[579, 580, 360]. Im Einzelfall ist es oft schwer einzuschätzen, ob Steroide die CMV-Replikation erleichtern oder ob eine vorab bestehende erhöhte CMV-Replikation zum vermeintlichen klinischen Erfordernis einer Steroidtherapie und ggf. -refraktärität führt. Für andere Immunsuppressiva besteht eine noch dünnere Datenlage. Bei inadäquater klinischer Besserung der CU-Aktivität und/oder Zeichen einer systemischen CMV-Infektion

(insbesondere Fieber und Leukopenie) sollte auch bei diesen Patient*innen eine CMV-Diagnostik erfolgen.

Aufgrund der bislang uneinheitlichen Datenlage sollte eine CMV-Diagnostik nur dann erfolgen, wenn bei CMV-Nachweis eine antivirale Therapie sinnvoll erscheint. Diese Entscheidung ist in erster Linie von der Ausprägung der klinischen Symptomatik bestimmt[581, 365].

Empfehlung 3.14	**modifiziert 2025**
Ein diagnostischer Goldstandard für den Nachweis der CMV-Colitis wurde bislang nicht definiert. Zum Nachweis bzw. Ausschluss einer CMV-Infektion sollte eine molekulargenetische Methode verwandt werden. Die Gewebe-basierte PCR zeigt im Vergleich zur Immunhistochemie und zu blutbasierten Nachweisverfahren eine höhere Sensitivität. Hierbei werden aber auch Infektionen mit niedriger Viruslast nachgewiesen, die keiner antiviralen Therapie bedürfen. Es existiert kein Konsens zu quantitativen Grenzen, ab denen eine Therapie eingeleitet werden sollte. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund

In einer Meta-Analyse wurden Gewebe- und Blut-basierte Nachweismethoden zum CMV-Nachweis bei CED verglichen[581]. Die Sensitivität Blut-basierter Nachweis-Methoden war dabei (im Vergleich zur gewebebasierten PCR) geringer: 51% (95% CI: 20-82) für den CMV-Antigennachweis und 60% (95% CI: 47-74%) für die Blut-basierte PCR. Die Spezifität der Blut-basierten Tests war jedoch mit 91% für den Blut-basierten CMV-Antigennachweis und 100% für die Blut-basierte PCR hoch. Ein positiver CMV-Test in Blut-basierten Nachweisverfahren hat daher einen guten positiv-prädiktiven Wert, während ein negativer Test eine CMV-Infektion nicht ausschließt (niedriger negativ-prädiktiver Wert). Gleiches gilt für den alleinigen H&E-basierten CMV-Nachweis, der mit einer Sensitivität von 12.5% im Vergleich zur IHC und 5% im Vergleich zur gewebebasierten PCR eine niedrige Sensitivität aufweist. Im Vergleich der IHC und der gewebebasierten PCR zeigte sich die IHC mit einer Sensitivität von 23% bei einer Spezifität von 99% ebenfalls in Hinblick auf die Sensitivität der gewebebasierten PCR unterlegen. IHC-positive Fälle zeigen im Vergleich zu IHC-negativen Fällen eine höhere Viruslast in Gewebe- und Blut-PCRs[582, 583]. Die IHC identifiziert somit primär hochtitrige Infektionen. Zusammenfassend ist der gewebebasierte CMV-Nachweis mittels PCR den blutbasierten Nachweisverfahren und dem H&E- und IHC-basierten Nachweis in Hinblick auf die Sensitivität überlegen.

Offen bleibt, ob die höhere Sensitivität der Gewebe-basierten PCR tatsächlich klinisch relevante CMV-Infektionen nachweist oder vor allem durch Detektion von Patient*innen mit niedriger Viruslast zustande kommt, die ein schlechtes Ansprechen auf eine virale Infektion zeigen[584]. Auch bleibt insgesamt unklar, welche Patient*innen mit CMV-Nachweis von einer antiviralen Therapie profitieren. Patient*innen mit CU und positivem CMV-Nachweis mittels Gewebe-qPCR[585] oder IHC[586] weisen im Vergleich zu CMV-negativen Patient*innen ein höheres Kolektomie-Risiko auf. Das Kolektomie-Risiko ist dabei in der Patient*innengruppe mit CMV-Nachweis in Gewebe-PCR und IHC höher als bei alleiniger positiver Gewebe-PCR[587]. Einzelne Arbeiten zeigten hohe Remissionsraten unter antiviraler Therapie bei

Patient*innen mit positiver CMV-Gewebe-PCR[582, 588]. Ob diese Effekte allein durch die antivirale Therapie oder anti-entzündlichen Begleittherapien vermittelt wurden, bleibt jedoch offen. In Patient*innen mit niedriger Kopienzahl in quantitativen Gewebe-PCRs (ohne konsistente Definition) konnten auch ohne antivirale Therapie hohe Remissionsraten erreicht werden[589, 590]. Gleiches gilt für Patient*innen mit positiver Gewebe-PCR ohne Antigenämie[591]. Diese Daten implizieren, dass ein alleiniger CMV-Nachweis mittels sensitiver Verfahren wie der Gewebe-basierten PCR nicht zwangsläufig eine antivirale Therapie nach sich ziehen sollte, sondern die Entscheidung hierüber im klinischen Gesamtkontext gefällt werden muss. Studien, die den Effekt der antiviralen Behandlung auf Outcomes wie die Kolektomie-Rate untersuchten, zeigten ebenfalls heterogene Ergebnisse ohne konsistenten Effekt[584, 587, 592].

Die Probenentnahme für den immunhistochemischen oder molekularbiologischen Direktnachweis sollte möglichst aus ulzeriertem Gewebe – optimalerweise dem Ulkusgrund oder -rand erfolgen[593, 594, 595, 596].

Nicht entzündete Schleimhaut ist meist ohne CMV-Nachweis[593]. Mit steigender Zahl der Biopsien erhöht sich der Anteil CMV-positiver Befunde, so dass in einer Arbeit bei CU eine Mindestzahl von 11 Biopsien zum CMV-Nachweis vorgeschlagen wurde[597].

Empfehlung 3.15.1	**modifiziert 2025**
Bei Nachweis einer latenten Tuberkulose (LBTI) sollte eine chemopräventive Therapie nach RKI-Empfehlungen durchgeführt werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**	

Empfehlung 3.15.2	**geprüft 2025**
Eine immunsuppressive Therapie sollte frühestens 4 Wochen nach Start der Chemoprävention begonnen werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens]**	

Hintergrund

Es stehen unterschiedliche Regime zur Therapie der LTBI zur Verfügung (siehe S2k-Leitlinie “Tuberkulose im Erwachsenenalter”. Eine Option ist die chemopräventive Therapie mit 5 mg/kg, aber maximal 300 mg Isoniazid (INH) täglich für 9 Monate. In seltenen Fällen kommt es unter dieser Therapie zu einer INH-Hepatitis (0,15%). Bei Isoniazid-Unverträglichkeit kann alternativ eine Chemoprävention mit Rifampicin über 4 Monate erfolgen, wobei dieses Regime für Patient*innen unter TNF-Antikörper-Therapie nicht ausreichend evaluiert ist. Ist der Patient*innen aus einem Herkunftsland mit bekannt erhöhter INH-Resistenz (z.B. Russland) immigriert, so wird eine chemopräventive Therapie mit Rifampicin und Pyrazinamid über 3 Monate empfohlen.

Aktuelle Studien verändern diese Therapieempfehlungen ständig. So wurde z. B. im August 2018 eine Studie publiziert, die eine 4-monatige Chemoprävention mit Rifampicin (10 mg/kg KG; Maximaldosis, 600 mg) mit einer 9-monatigen INH-Therapie (5 mg/ kg KG; Maximaldosis 300 mg) verglich. Die kürzere

Therapie ist ähnlich wirksam, besser verträglich und mit höheren Adhärenzraten verbunden[598]. Ähnliches gilt auch für pädiatrische Patient*innen[599]. Vor dem Hintergrund der sich stetig weitere entwickelnden Empfehlungen erscheint es im Sinne der Patient*innensicherheit und –compliance sinnvoll, auf die sich aktualisierenden Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts zur Chemoprävention der latenten Tuberkulose zu verweisen.
Aktuelle Studien und Einzelfallberichte lassen vermuten, dass das Risiko einer Tuberkulose-Reaktivierung unter einer Therapie mit Vedolizumab, Ustekinumab oder IL-23 AK niedriger ist als bei einer TNF-Antikörper-Therapie[600-603].

Statement 3.16.1	**geprüft 2025**
Bei Nachweis einer aktiven Tuberkulose ist eine Kombinationstherapie gemäß den RKI-Empfehlungen einzuleiten. **[Expertenkonsens, starker Konsens]**	
Empfehlung 3.16.2	**geprüft 2025**
Eine immunsuppressive Therapie, insbesondere eine anti-TNF-Therapie sollte – bei stets strenger Indikationsstellung – idealerweise erst nach Beendigung der Tuberkulose-Therapie durchgeführt werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund

Bezüglich der Behandlung einer aktiven Tuberkulose wird auf die Empfehlungen des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose des Robert Koch-Instituts verwiesen sowie eine aktuelle amerikanische Leitlinie[604, 605]. Ob unterlaufender tuberkulostatischer Therapie eine TNF-Antikörper-Therapie eingeleitet werden kann, ist nicht bekannt. Eine TNF-Antikörper-Therapie sollte idealerweise erst nach Beendigung der Tuberkulose-Therapie durchgeführt werden. Eine kritische Diskussion mit dem Patient*innen und eine strenge Indikationsstellung für die TNF-Antikörper-Therapie wird insbesondere in dieser Situation empfohlen.

Empfehlung 3.17	**geprüft 2025**
Patient*innen mit CED sollen gemäß den aktuellen Empfehlungen der STIKO des Robert-Koch-Instituts Impfungen gegen SARS-CoV-2 erhalten. Die Patient*innen können mit jedem zugelassenen Impfstoff gegen SARS-CoV-2 geimpft werden. **[Expertenkonsens, starke Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens]**	

Hintergrund

Patient*innen mit einer CED haben insgesamt kein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit SARS-CoV-2 oder für einen schweren Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion. Sie sollten die allgemein empfohlenen persönlichen Schutzmaßnahmen anwenden. Ein höheres Alter und Komorbiditäten stellen

Risikofaktoren für eine Infektion mit SARS-CoV-2 bzw. eine COVID-19-Erkrankung dar. Alter und Komorbiditäten, eine aktive CED und eine systemische Steroidtherapie stellen Risikofaktoren für einen schweren Erkrankungsverlauf (Hospitalisation, ITS-Therapie, Mortalität) dar. Eine systemische Steroidtherapie sollte unter diesen Aspekten kritisch überdacht werden. Andere Therapeutika waren nicht konsistent mit einem erhöhten Infektions-, Erkrankungs- oder Komplikationsrisiko assoziiert, insbesondere Biologika waren mit einem günstigeren Erkrankungsverlauf assoziiert; die Therapie sollte deshalb bei einer COVID-19-Erkrankung fortgesetzt und nur im Einzelfall pausiert werden.

Vor dem Hintergrund einer breiten Immunität in der Bevölkerung und der niedrigen Pathogenität der aktuell zirkulierenden SARS-COV-2-Varianten sowie dem nicht vollständigen Schutz vor einer Vakzinierung, sind die aktuell von der STIKO jährlich empfohlenen SARS-CoV-2-Impfungen bei Patient*innen mit Immunsuppression Gegenstand kritischer Diskussionen. Bei Adjustierung für das Alter zeigen Patient*innen nach nur zwei Impfungen gegen SARS-CoV-2 eine signifikant verminderte Antikörperbildung unter Behandlung mit Infliximab, Infliximab und Azathioprin, sowie Thiopurin-Monotherapie, für Tofacitinib hingegen nur vor der Alters-Adjustierung[606]. Eine dritte Impfung gegen SARS-CoV-2 ist daher bei Patient*innen mit CED zu empfehlen[606-610]. Damit können stabile Serokonversionsraten erzielt werden. Dennoch zeigt sich über die Zeit ein Rückgang der Antikörpertiter bei Patient*innen mit CED. Patient*innen mit einer CED können mit jedem Impfstoff gegen SARS-CoV-2, der auch von der STIKO bzw. dem RKI empfohlen und in Deutschland für das jeweilige Alter zugelassen ist, geimpft werden. Das RKI empfiehlt als Grundimmunisierung (Basisimmunität) einen mindestens 3-fachen Antigenkontakt (Impfung oder Infektion), von denen mindestens 2 Impfungen entsprechen sollten.

4 Leitlinie – Chirurgie

4.1 Operative Verfahren

Empfehlung 4.1	**geprüft 2025**
Als Standardoperation sollte eine restaurative Proktokolektomie durchgeführt werden. **[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]** Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung Alte Literatur: van der Valk et al., 2015; Murphy et al., 2015. Schlüsselfrage: Suchstring Living guideline	

Hintergrund

Die restaurative Proktokolektomie hat sich in den letzten 52 Jahren als Standardoperation zur Behandlung der therapierefraktären Colitis ulcerosa oder bei maligner Entartung im Rahmen der Erkrankung etabliert. Die ileoanale Pouchoperation erzielt für den Patient*innen eine bestmögliche Lebensqualität mit durchschnittlich 5-6 Stuhlgängen pro Tag und dem Erhalt der Kontinenz bei über 90% der Patient*innen[611, 612]. Zur Indikation und Zeitpunkt der restaurativen Proktokolektomie im Kindesalter verweisen wir auf Empfehlung 7.14.

Empfehlung 4.2	**geprüft 2025**
Die restaurative Proktokolektomie sollte in der Regel mit protektivem Ileostoma erfolgen, eine einzeitige Operation sollte nur in selektionierten Einzelfällen erfolgen. **[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]** Literatur: keine Literatur aus systematischer Recherche, keine Änderung Handsuche: Donnelly et al., 2023[613] Schlüsselfrage: 4.1	

Hintergrund

Die Anastomoseninsuffizienz nach ileopouchanaler Anastomose beträgt ca. 10%. Sowohl die absolute Rate als auch die klinischen Auswirkungen eines derartigen Lecks können durch ein protektives Stoma verringert werden. Es ist wahrscheinlich, dass ein Leck auch die spätere Pouchfunktion kompromittiert, die Datenlage hierzu ist aber widersprüchlich. RCTs mit adäquater Fallzahl liegen nicht vor. Eine große

aktuelle Registerstudie aus Dänemark über den Verlauf von 33 Jahren zeigte allerdings eine signifikante Assoziation von späterem Pouchversagens mit dem Verzicht auf ein protektives Stoma[614]
Um Selektionskriterien zu identifizieren, bei deren Vorliegen in ausgewählten Fällen dennoch auf ein Schutzstoma verzichtet werden kann (einzeitiges Vorgehen), werteten zwei „high-volume"-Zentren ihre Pouch-Datenbanken gemeinsam aus. Knapp 15% der 3733 Patient*innen erhielten kein protektives Stoma. Mit dem Stoma-Verzicht signifikant assoziiert waren eine Stapleranastomose, das Fehlen von Steroiden in der präoperativen Medikation, die FAP oder ein Karzinom als OP-Indikation, weibliches Geschlecht und Alter unter 26 Jahren. Die postoperative Morbidität einschließlich der Anastomoseninsuffizienzrate unterschied sich dann nicht zwischen den Patient*innen mit und ohne Stoma[615].

Zusammengefasst sollte bei Patient*innen, bei denen wegen therapierefraktärer Situation eine restaurative Proktokolektomie erfolgt, grundsätzlich nicht auf ein Stoma verzichtet werden, da die potenziellen Nachteile eines Stomas durch die Vorteile bei den in der Regel schwer kranken Patient*innen mehr als aufgewogen werden[616].

Empfehlung 4.3 **geprüft 2025**

Der J-Pouch sollte die Pouchkonstruktion der Wahl sein, da er am einfachsten anzulegen ist und im Langzeitverlauf eine vergleichbare Funktion aufweist wie andere Konstruktionen.
[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: keine Literatur aus systematischer Recherche, keine Änderung

Handsuche: Simillis et al., 2018[617]

Schlüsselfrage: 4.1

Hintergrund

Die verfügbaren Studien zeigen keinen eindeutigen funktionellen Vorteil für das J-Design. In einer Metaanalyse von 18 nicht randomisierten Studien (NRS) mit insgesamt 1519 Patient*innen ergab sich in Bezug auf frühe postoperative Komplikationen kein Unterschied. Bezüglich der Stuhlfrequenz erwiesen sich W- und S-Pouch dem J-Pouch als überlegen, wohingegen hinsichtlich Pouchentleerungsstörungen der S-Pouch am schlechtesten abschnitt[618]. In einer neueren Meta-Analyse wurden 30 vergleichende Studien, darunter sechs randomisiert-kontrollierten Studien, mit insgesamt 4098 Patient*innen und unterschiedlichen Pouch-Formationen eingeschlossen[617]. Etwa die Hälfte dieser Patient*innen hatte einen J-Pouch, die andere Hälfte einen W-, S- oder K-Pouch. Es zeigten sich keine Unterschiede in der frühen postoperativen Phase bis auf eine signifikant höhere Re-Operationsrate nach J-Pouch verglichen mit dem K-Pouch, aber nicht mit den anderen Pouchdesigns. Wenn man nur die randomisiert-kontrollierten Studien betrachtete, war dieser Unterschied nicht mehr

eruierbar. Hinsichtlich Pouchfisteln, Pouchitis und Sexualfunktion waren die Ergebnisse zwischen den vier Formationsarten vergleichbar. Im Vergleich zu J- und S-Pouch führten der W- und der K-Pouch zu weniger Pouchversagen. Der J-Pouch hatte signifikant weniger Pouchvolumen verglichen mit W- und K-Pouch; korrespondierend war die Stuhlentleerungsfrequenz signifikant höher nach J-Pouch verglichen mit W- und S-Pouch. Signifikant mehr J-Pouch-Patient*innen nahmen Antidiarrhoika ein und hatten einen höheren Bedarf an Einlagen tagsüber und nachts. Betrachtete man allerdings nur die nach dem Jahr 2000 publizierten Studien, so zeigten sich auch keine Unterschiede mehr hinsichtlich Einlagengebrauch, nächtlicher Stuhlfrequenz und Inkontinenz. In einer neueren randomisiert-kontrollierten Studie (W- versus J-Pouch) lag nach einem Jahr die mediane Stuhlfrequenz pro 24 Stunden beim J-Pouch signifikant höher als beim W-Pouch (7 vs. 5), nach 9 Jahren hatten sich die Unterschiede angeglichen. Alle anderen untersuchten Parameter, darunter Einlagen-Gebrauch, Inkontinenz und Lebensqualität, waren vergleichbar[619]. Der K-Pouch wurde in einer kleinen randomisierten Studie aus Norwegen mit dem J-Pouch verglichen, wobei sich keine signifikanten funktionellen Unterschiede ergaben[620].

Auch wenn sich in den vorliegenden Studien vor allem im Kurzzeitverlauf tendenzielle Vorteile für die anderen Pouchkonfigurationen abzuzeichnen scheinen, bleibt der J-Pouch aufgrund seines einfachen Designs der Standardpouch. Zudem erscheint die klinisch sehr quälende, bei einem relevanten Anteil der Patient*innen auftretende Pouchentleerungsproblematik nach S- und W-Pouch in den verfügbaren Studien nicht ausreichend berücksichtigt. In der oben erwähnten Meta-Analyse zeigten sich denn auch signifikant mehr Pouchentleerungsprobleme (mit der Notwendigkeit der Pouch-Intubation) nach S-Pouch als nach J- oder W-Pouch[617].

Empfehlung 4.4	**geprüft 2025**
Die freie oder gedeckte Perforation soll als Notfallindikation operiert werden. **[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]** Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung Schlüsselfrage: Suchstring Living guideline	

Hintergrund

Die freie oder gedeckte Perforation stellt die schwerste Komplikation der Colitis ulcerosa dar. Die Beurteilung der klinischen Symptomatik wird hierbei durch eine bestehende Immunsuppression und/oder Antibiotikatherapie häufig erschwert, sodass eine operative Therapie vor Eintreten septischer Komplikationen durchgeführt werden sollte. In der Hälfte der Fälle geht der Perforation kein Megakolon voraus. Trotz operativer Therapie beträgt die Mortalität derzeit bis zu 27%[621, 622]. Um die Mortalität dieser schwersten Komplikation zu senken, stellt die rechtzeitige Operation die entscheidende Maßnahme

dar[353, 623, 624]. Bei einer Notfalloperation stellt die Kolektomie mit Blindverschluss des Rektums und endständiger Ileostomie den primären Standardeingriff dar (siehe *Empfehlung 4.5* und *4.6*)[625, 626].

Empfehlung 4.5	**geprüft 2025**
Bei einer therapierefraktären Blutung sollte bei fortgesetzter Transfusionspflichtigkeit dringlich operiert werden. **[Evidenzgrad 3 Empfehlungsgrad B, starker Konsens]** Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung Schlüsselfrage: Suchstring Living guideline	

Hintergrund

Die Inzidenz der schweren Blutung bei Patient*innen mit CU beträgt bis zu 4,5%[627]. Sie ist verantwortlich für bis zu 5% der Notfalleingriffe. Als Operationsindikation wird entweder eine massive initiale Blutung mit Kreislaufinstabilität und Katecholaminpflichtigkeit oder im Verlauf ein Transfusionsbedarf von mehr als 4 Erythrozytenkonzentraten pro 24 Stunden angesehen. Besteht einer der oben aufgeführten Konstellationen sollte dringlich (innerhalb von 24 Stunden) kolektomiert werden, in der Regel als subtotale Kolektomie mit Absetzung im oberen Rektum[624].

Empfehlung 4.6	**geprüft 2025**
Patient*innen mit einem medikamentös therapierefraktären fulminanten Schub sollten dringlich operiert werden. **[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]** Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung Schlüsselfrage: 4.1	

Hintergrund

Die Diagnose des therapierefraktären fulminanten Schubes wird interdisziplinär gestellt und orientiert sich an den Kriterien der schweren Colitis nach Truelove and Witts, ist aber selbst nicht einheitlich definiert. Dieses erschwert die Interpretation der Literatur. Radiologisch weist eine Kolondilatation von 6 cm auf ein toxisches Megakolon hin[357, 628]. Der therapierefraktäre fulminante Schub stellt mindestens eine relative Operationsindikation dar, wenn sich über einen Zeitraum von 72 Stunden durch konservative intensivmedizinische bzw. medikamentöse Behandlung mit hochdosierten Steroiden keine substanzielle Verbesserung der Erkrankungsintensität erzielen lässt. Eine sinnvolle Alternative zu einer weiteren Eskalation der medikamentösen Therapie mit Calcineurininhibitoren oder mit TNF-Antikörpern

stellt die Operation dar. Während in älteren nicht-kontrollierten Daten gezeigt wurde, dass eine weitere Steigerung der medikamentösen Therapie mittels Calcineurininhibitor oder TNF-Antikörpern die Operation in maximal 42-65% der Fälle um mindestens 1 Jahr aufschieben kann [432, 629], zeigen Langzeitdaten aus einer randomisierten kontrollierten Studie, dass nach einer Eskalation zu Ciclosporin ein kolektomiefreies Überleben nach einem Jahr in 70,9% (59,2% bis 82,6%) und nach fünf Jahren in 61,5% (48,7 bis 74,2%) erreicht wurde. Für Infliximab betrug das kolektomiefreie Überleben nach einem Jahr 69,1% (56,9% bis 81,3%) und nach fünf Jahren 65,1% (52,4% bis 77,8%). Zwischen Ciclosporin und Infliximab bestand kein signifikanter Unterschied[630]. In einer multivariaten Analyse konnte auch gezeigt werden, dass eine spätere Operation (8 versus 5 Tage) bei schwerer akuter Colitis zu signifikant mehr schwerwiegende Komplikationenführt[353].

Zusammengefasst kann bei der fulminanten Colitis eine intensivierte medikamentöse Therapie über einen Zeitraum von maximal 5-7 Tagen erfolgen, sollte sich der Patient*in darunter nicht verschlechtern. Eine Verschlechterung unter der Therapie erfordert eine dringliche Operation innerhalb von 24 Stunden, weil dadurch die Mortalität und Morbidität verringert wird. Liegt ein toxisches Megakolon vor, ist das Zeitfenster einer konservativen Therapie deutlich geringer und sollte 48 bis maximal 72 Stunden nicht überschreiten. Patient*innen, die sich unter der Therapie verschlechtern oder nicht bessern, sollten wiederum dringlich operiert werden[622].

Das Krankheitsbild ist bei Kindern selten und die klinischen Symptome unterscheiden sich durchaus von denen bei Erwachsenen (siehe *Empfehlung 7.14*).

Empfehlung 4.7	**geprüft 2025**
Ein trotz Einsatz von Immunsuppressiva und/oder Biologika therapierefraktärer Verlauf sollte operiert werden. **[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]** Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung Schlüsselfrage: Suchstring Living guideline	

Hintergrund

Nach Versagen einer intensivierten, konservativen Therapie (Immunsuppressiva und/oder Biologika) ist die chirurgische Entfernung des Kolons indiziert. Die Operation kann je nach Dauer und Intensität der Vormedikation und der klinischen Symptomatik drei- oder zweizeitig erfolgen. Bei therapierefraktärem Verlauf sollte frühzeitig eine interdisziplinäre Betreuung durch einen/eine Gastroenterolog*in und Chirurg*in erfolgen. Insgesamt ist die Definition eines therapierefraktären Verlaufs in der klinischen Realität variabel, was häufig dazu führt, dass Patient*innen erst zu spät ernsthaft die Option einer Operation als Alternative zu einer weiteren Intensivierung der medikamentösen Therapie empfohlen bekommen. Bei schwerem Verlauf führt eine protrahierte Therapie aber zu einer Erhöhung der

Morbidität[631]. Daher sollte ein Festhalten an einer intensivierten konservativen Therapie zeitlich limitiert bleiben. Das wird auch durch Daten unterstützt, die zeigen, dass über 50% der Patient*innen retrospektiv betrachtet, gerne früher operiert worden wären[632]. Eine Metaanalyse zur Sinnhaftigkeit von Drittlinien-Therapien bei schwerer chronischer Colitis zeigte, dass zwar kurzzeitige Besserungen möglich sind, hierdurch in der Regel die Notwendigkeit zur Kolektomie jedoch nur verzögert wird und höhere Nebenwirkungsraten zu erwarten sind[633].

Empfehlung 4.8	**modifiziert 2025**
Eine elektive Operation kann bei Patient*innenwunsch erfolgen. Dabei sollten die Risiken der konservativen Behandlungsstrategien gegen die Risiken einer Operation den Patient*innen ausführlich erläutert werden. **[Evidenzgrad 4, Empfehlungsstärke 0, starker Konsens]** Literatur: keine neue Literatur, redaktionelle Änderung Alte Literatur: van der Valk et al., 2015; Murphy et al., 2015 Schlüsselfrage: Suchstring Living guideline	

Hintergrund

Die Operation stellt eine gute Alternative zu einer langjährigen medikamentösen Therapie dar. Im Langzeitverlauf lässt sich trotz aller möglichen Komplikationen nach restaurativer Proktokolektomie mit ileoanalem Pouch eine gute Lebensqualität für über 90% aller Patient*innen erreichen. Insbesondere Patient*innen, die ein dauerhaftes Krankheitsgefühl beklagen, eine schlechte Medikamenten-Compliance haben oder unter Karzinomangst leiden, profitieren besonders von einer Operation[611, 612, 627].

In einer Fall-Kontroll-Studie zwischen Patient*innen nach Pouchanlage versus Patient*innen unter TNF-Antikörpertherapie ergab sich kein Lebensqualitätsunterschied (IBDQ), aber PouchPatient*innen hatten höhere „QUALYIs“ (quality-adjusted life years) und die Kosten für das Gesundheitssystem waren insgesamt niedriger[634].

Grundvoraussetzung für eine elektive Operation bei Patient*innenwunsch ist ein intensives Beratungsgespräch mit einem in der Pouchchirurgie erfahrenen Viszeralchirurg*innen. Die Patient*innen sollten auch auf die Möglichkeit des Pouchversagens hingewiesen werden. Die Prävalenz des Pouchversagens liegt bei 6 % [635] bzw. 5,5 % [636]. Der Krankheitsverlauf kann bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa zu einer körperlichen und psychischen Morbidität führen, und es ist wichtig den Patient*innen realistische Erwartungen für das Leben mit IAP oder Stoma zu vermitteln[635].

Vor der Entscheidung für eine Operation sollen funktionelle Beschwerden ausgeschlossen werden.

Empfehlung 4.9 **modifiziert 2025**

Bei erhöhtem perioperativem Risiko, unter Berücksichtigung der perioperativen Medikation, sollte die Proktokolektomie dreizeitig operiert werden. Das modifiziert zweizeitige Vorgehen ist wahrscheinlich genauso sicher wie das klassisch dreizeitige Vorgehen und damit eine gleichwertige mögliche Alternative.

[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: /

Handsuche: Luo et al., 2020[637]

Schlüsselfrage: 4.1

Hintergrund

Die Operation wird drei Schritten durchgeführt: 1. Subtotale Kolektomie mit endständigem Ileostoma, 2. Restproktomukosektomie mit ileoanaler Pouchanlage und doppelläufigem Ileostoma, 3. Ileostomarückverlagerung. Zunehmend wird auch ein modifiziertes zweizeitiges Verfahren angewendet, bei dem zunächst eine subtotale Kolektomie durchgeführt wird, gefolgt von der Restproktomukosektomie mit Pouchanlage ohne Stomaschutz[638]. Das dreizeitige Verfahren wird bei erhöhtem perioperativem Risiko empfohlen, welches bei langfristiger Steroidtherapie, Biologikatherapie, Immunsuppression, Mangelernährung und Begleiterkrankungen besteht[639-641, 642, 643]. Prednisolon-Dosen über 20 mg für mehr als 6 Wochen erhöhen das Risiko chirurgischer Komplikationen, weshalb eine Reduktion der Steroiddosis präoperativ erfolgen sollte. Bei Kindern ist die Dosis bei 15 mg/m^2 KOF (bzw. 0,5 mg/kg) anzusetzen. Patient*innen unter TNF-Antikörper-Therapie zeigen möglicherweise höhere postoperative Komplikationen, auch wenn keine randomisierten Studien dies bestätigen[644].
Einige Studien beobachteten mehr Komplikationen, wie Anastomoseninsuffizienz, bei Patient*innen unter TNF-Antikörper-Therapie. Metaanalysen zeigten jedoch keinen eindeutigen Einfluss auf die allgemeine Komplikationsrate, wohl aber auf pouchassoziierte Komplikationen [640, 642, 645,646, 647].

Ein Intervall von mindestens vier Wochen oder sogar mindestens eines therapeutischen Intervalls zwischen der letzten TNF-Antikörpergabe und der Operation wird empfohlen. Eine kontinuierliche Einnahme von Azathioprin erhöht das postoperative Risiko nicht und Calcineurininhibitoren zeigten zumindest in einer Fallserie bei Kindern keine signifikanten Unterschiede in den postoperativen Komplikationen[648, 649].

Metaanalysen deuten darauf hin, dass das modifizierte zweizeitige Verfahren genauso sicher wie das dreizeitige sein könnte, allerdings sind die Ergebnisse oft auf spezialisierte Zentren beschränkt. Eine große aktuelle Studie unterstützt jedoch weiterhin das dreizeitige Verfahren als das sicherste[637, 650].

Empfehlung 4.10 **geprüft 2025**

Bei der dreizeitigen Proktokolektomie sollte die Kolektomie bis zum rektosigmoidalen Übergang erfolgen.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Da die Entfernung des Rektums der risikoreichste und für den Patient*innen am meisten belastende Anteil der Operation ist, wird im ersten Schritt eine totale (oder subtotale) Kolektomie mit Anlage eines endständigen Ileostomas durchgeführt. Jedoch sollte berücksichtigt werden, dass möglichst viel entzündungstragendes Kolon entfernt wird. Mit einer Resektion bis zum rektosigmoidalen Übergang sind in der Regel diese beiden Forderungen erfüllt und die Restproktektomie technisch leicht möglich. Eine tiefere Absetzung sollte vermieden werden, weil dadurch das Risiko von Nervenverletzungen in der Folgeoperation deutlich höher ist. Der Verschluss des Rektumstumpfs erfolgt als Blindverschluss nach Hartmann oder bei der subtotalen Kolektomie unter Belassung des Colon sigmoideum als Ausleitung desselbigen als Schleimfistel im linken Unterbauch. Durch die letztere Variante kann eine etwaige Insuffizienz des Hartmann-Stumpfs vermieden werden und es besteht die Möglichkeit, in der Zeit zwischen der zweiten und dritten Operation topisch über die Sigmaschleimfistel mit Kortikoiden oder 5-ASA zu therapieren (was aber auch peranal bei Hartmannstumpfanlage erfolgen kann). Allerdings beinhaltet der partielle Erhalt des Sigmas auch ein Belassen von mehr erkranktem Darm und die Ausleitung desselbigen als zweites Stoma auch eine weitere Schwächung der Bauchwand. Zudem ist das Risiko von Stomakomplikationen (e.g. Stomaausriß) bei diesen Patient*innen mit schwer entzündlich verändertem Sigma relevant. Daher sollte dieser Ansatz Ausnahmefällen vorbehalten bleiben[651-653].

Empfehlung 4.11 **geprüft 2025**

Die Rektumresektion sollte bei benigner Operationsindikation, wenn technisch möglich, darmnah (mesorektumerhaltend) erfolgen, weil dadurch die Komplikationsrate einschließlich Nervenverletzungen verringert werden kann.
[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, lediglich Observationsstudien (siehe Handsuche), keine Änderung

Handsuche: Reijntjes et al., 2023[654]

Schlüsselfrage: 4.1

Hintergrund

Nach aktueller Datenlage mit einer RCT, einer Fall-Kontroll-Studie und Kohortenstudien sind sowohl die Lebensqualität, die Sphinkterfunktion als auch die Komplikationsraten nach mesorektumerhaltender Resektion besser[655-657]. Eine kürzlich erschienene retrospektive, monozentrische Analyse der Langzeitergebnisse zeigte eine geringere Rate an Pouchversagen nach darmnaher Resektion im Vergleich zur TME, wahrscheinlich aufgrund einer geringeren Rate an chronischen Infektionen nach darmnaher Resektion[654]. Da die darmwandnahe Präparation auch höchstwahrscheinlich Nervenläsionen vermeidet, erscheint es ratsam, bei benigner Indikation prinzipiell darmnah zu resezieren, auch wenn es von der Übersicht, gerade beim engen Becken des Mannes, zuweilen schwieriger sein kann. In letzterem Fall kann wie bei einer modifizierten TME verfahren werden, wenn zu wenig Platz für den Pouch bei belassenem Mesorektum verbleiben würde.

Empfehlung 4.12 **geprüft 2025**

Bei der ileoanalen Pouchanlage sollte die belassene Rektummukosa nicht länger als 2 cm sein.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Die letzten 2 cm oral der Linea dentata sind funktionell bedeutend und somit für die Lebensqualität der Patient*innen einflussreich. Innerhalb der letzten 2 cm oral der Linea dentata befindet sich die anale Transitionalzone, die eine große Rolle für den Erhalt der Nachtkontinenz spielt. Bei der Operationsstrategie muss jedoch berücksichtigt werden, dass postoperativ das Risiko zur Ausbildung einer Rezidiv-/Persistenz-Proctitis ulcerosa besteht.

Da die Erkrankungsschwere, das Beschwerdeausmaß und das Risiko für ein Rezidiv bzw. eine Persistenz mit der Länge der verbliebenen Rektummukosa exponentiell korreliert („Cuffitis“), sollte die Länge der belassenen Rektummukosa 2 cm nicht übersteigen. Sollte innerhalb der belassenen Rektum-Mukosa eine Entzündung entstehen, besteht die Möglichkeit einer topischen Therapie (siehe nächsten Absatz).

Empfehlung 4.13 **modifiziert 2025**

Unter der Indikation einer intraepithelialen Neoplasie oder eines manifesten Karzinoms im distalen Rektum sollte eine komplette Mukosektomie mit Anastomose an der Linea dentata durchgeführt werden.
[Evidenzgrad 3, Empfehlungsstärke B, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, redaktionelle Änderung

Schlüsselfrage: 4.1

Hintergrund

In der Literatur sind mehr als 50 Fälle von „Pouch"-Karzinomen beschrieben. Die Mehrzahl dieser publizierten Pouch-Karzinom- Fälle geht auf eine belassene Rektummukosa zurück[658, 659]. Daher sollte aus pragmatischen Erwägungen bei bestehender Risikokonstellation in Form von intraepithelialen Neoplasien respektive eines manifesten Karzinoms im distalen Rektum immer radikal die gesamte Rektum-Mukosa entfernt werden. Inwiefern auch bei Vorliegen von Neoplasien im Kolon oder proximalen Rektum eine Mukosektomie prinzipiell durchzuführen ist, bleibt kontrovers. Eine retrospektive Kohortenstudie aus Kanada an 81 Patient*innen, bei denen aufgrund einer CU-assoziierten Dysplasie (n=52) bzw. aufgrund eines Karzinoms (n=29) einer RPC mit IAP entweder mittels Hand- oder Staplernaht durchgeführt wurde, ergab für die Staplergruppe (n=59) keine höhere Inzidenz an Pouchkarzinomen und -dysplasien[660]. Zwei Patient*innen nach Handnaht entwickelten ein Karzinom im Bereich der belassenen Rectummucosa bzw. im Pouch, in der Stapler-Kohorte fand sich hingegen kein einziger Patient*innen mit Pouch- oder Anastomosenkarzinom. Die Autoren schlussfolgern, dass sich kein prognostischer Vorteil der Mucosektomie mit Handnaht bei Patient*innen zeigt, die wegen einer Neoplasie operiert werden und man auch diese mit einer Staplernaht versorgen kann, zumindest wenn man, wie in dieser Studie, nur durchschnittlich einen guten Zentimeter Restmucosa zurücklässt. Letztendlich liegen keine Daten vor, die onkologische Vorteile im Langzeitverlauf für die Mukosektomie und Handnaht eindeutig belegen. Entsprechend hat die chirurgische ECCO-Leitlinie auch keine explizite Empfehlung mehr für die generelle Mukosektomie bei der kolorektalen Neoplasie ausgesprochen, sofern nicht das untere Rektum betroffen ist[661]. Dennoch ergab die größte verfügbare Metaanalyse hinsichtlich einer Dysplasieentstehung an der analen Transitionszone einen statistischen Trend zu Ungunsten der Staplergruppe, weswegen die Empfehlung zur Mukosektomie zumindest bei der distalen Rektumneoplasie weiterhin pragmatisch begründet erscheint[662].

Empfehlung 4.14	**geprüft 2025**
Pouchchirurgie sollte nur in dafür spezialisierten Zentren durchgeführt werden. **[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]** Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung Schlüsselfrage: 4.1	

Hintergrund

Die restaurative Proktokolektomie mit Ileum-J-Pouch-analer Rekonstruktion ist ein komplexer Eingriff mit flacher Lernkurve, der technisch sowie in der prä- und postoperativen Phase eine langjährige Erfahrung und hohe Expertise erfordert[663]. Bezüglich Mortalität, Morbidität und Langzeitpoucherhalt besteht in mehreren Studien eine signifikante Korrelation mit der Zahl der durchgeführten Pouchanlagen des Krankenhauses[664-666]. Für vergleichbar komplexe Eingriffe (Pankreas, Ösophagus) bestehen seit

einigen Jahren Mindestmengenregelungen, die in der Regel Mindestmengen von zehn Eingriffen pro Jahr umfassen. Für die ileoanale Pouchchirurgie ist gezeigt worden, dass bei einer Eingriffszahl von über 8 (versus < 8) bzw. über 20 (versus ≤ 5) pro Zentrum pro Jahr die Rate an Pouchversagen signifikant absinkt[614, 665]. Aus pragmatischen Gründen erscheint daher die Forderung nach einer Mindestanzahl von 10 durchgeführten Pouchanlage pro Jahr pro Zentrum sinnvoll.

Empfehlung 4.15	**geprüft 2025**
Patient*innen mit einer chronischen Pouchitis oder nach Colitis-ulcerosa-assoziiertem Karzinom oder intraepithelialer Neoplasie sollten jährlich endoskopisch überwacht werden. **[Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]** Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung Schlüsselfrage: 4.1	

Hintergrund

Eine Meta-Analyse zeigte nur eine sehr geringe gepoolte Inzidenz für Pouch-Karzinome bei allen Patient*innen mit Colitis ulcerosa[667]. Jedoch besteht selbst nach makroskopisch komplett durchgeführter Mukosektomie ein Restrisiko für kleinste verbliebene Schleimhautinseln[668]. Diese Schleimhautinseln können der Ursprung einer intraepithelialen Neoplasie oder eines Karzinoms darstellen[659, 669]. Aus diesem Grund sollte die Patient*innengruppe, die aufgrund einer intraepithelialen Neoplasie oder eines Karzinoms operiert worden ist, jährlich nachgesorgt werden. Es bestehen zwar keine sicheren Hinweise darauf, dass eine chronische Pouchitis langfristig eine maligne Transformation bedingt, dennoch erscheint es sinnvoll, dass auch für diese Situation postoperativ eine jährliche endoskopische Überwachung erfolgt. Daneben ist für diese besondere Patient*innengruppe ein enger Ärzt*innenkontakt zur Verbesserung der Lebensqualität bei vorhandenem Pouch erforderlich.

Empfehlung 4.16	**modifiziert 2025**
Die Kolektomie mit ileorektaler Anastomose kann bei anschlussfähigem Rektum nur für ausgewählte Konstellationen empfohlen werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]**	

Hintergrund

Proktokolektomien mit ileoanaler Pouchanlage führen sowohl bei Frauen als auch bei Männern zu erhöhter Infertilität. Inwiefern die Fertilitätsrate bei Männern bei darmnaher Rektumdissektion bei benigner Operationsindikation wirklich reduziert ist, ist fraglich (siehe Abschnitt zu darmnaher Dissektion). Eine aktuelle große Registerstudie aus Dänemark an 27.379 Patient*innen zeigt vielmehr,

dass im Gegensatz zu Frauen die Geburtenrate bei Männern nach restaurativer Proktokolektomie ansteigt[670]. Bei Patient*innen mit Kinderwunsch und bestehender Operationsindikation (siehe Einschränkung dieser Aussage bei Männern, bei denen rektumnah präpariert wird), bei Frauen auch als Übergangslösung bis zum Abschluss der Familienplanung, sollten eine subtotale Kolektomie mit endständigem Ileostoma und eine Ileorektostomie als Alternativen besprochen werden. Daten in Bezug auf eine laparoskopische IPAA sind mit niedrigeren Infertilitätsraten assoziiert als bei offener Chirurgie[671, 672], vermutlich aufgrund reduzierter Verwachsungen im Becken[673]. Besonders hervorzuheben ist, dass zwischen Patient*innen, die eine laparoskopische Appendektomie in der Vorgeschichte hatten, kein Unterschied in Bezug auf die Fertilität festgestellt werden konnte im Vergleich zu Patient*innen, die mit laparoskopischer IPAA versorgt wurden[671].

Grundvoraussetzung für eine Ileorektostomie ist jedoch, dass das belassene Rektum weitestgehend entzündungsfrei und damit auch anastomosenfähig ist, ausserdem sollte es im Sinne einer adäquaten Überwachbarkeit keine ausgeprägtere Pseudopolyposis aufweisen. Patient*innen sollten aber darüber aufgeklärt werden, dass sie in ungefähr 50% im weiteren Verlauf dann doch restkolektomiert werden müssen und dass die Lebensqualität nach Ileorektostomie nicht besser als nach Pouchanlage ist. Eine neuere große Studie aus Frankreich hat zudem gezeigt, dass bei 80% der Patient*innen, die vor der Operation unter Therapie mit Immunsuppressiva und Biologika standen (was bei der OP-Indikation „therapierefraktäre Situation“ mittlerweile fast immer der Fall ist), innerhalb von 10 Jahren die Ileorektostomie aufgegeben werden musste [674]. Zudem leiden die Patient*innen nach Ileorektostomie weiterhin häufig an einer Drangsymptomatik, was letztendlich auch gerade bei Colitis-Patispatient*innen mit verbliebenem Kolon eines der quälendsten Symptome darstellt[675, 676]. Eine sekundäre Rektumresektion mit Proktektomie und IPAA kann später mit ähnlich guten Ergebnissen wie bei einer primären Pouchanlage erfolgen[677].

Allerdings variiert der Prozentsatz der angelegten Ileorektostomien bei Colitis ulcerosa regional erheblich. So erhalten Patient*innen in Skandinavien zum Beispiel viel häufiger eine ileorektale Anastomose, was zum einen an der Definition einer therapierefraktären Situation, aber auch an der Verfügbarkeit neuerer medikamentöser Therapien liegen könnte. In der jetzt aufgelegten Cruise-Studie soll daher multizentrisch in einer großen Registerstudie prospektiv das Outcome nach Ileorektostomie versus restaurativer Proktokolektomie bei Patient*innen nach subtotaler Kolektomie untersucht werden[678].

Aufgrund der Seltenheit einer Ileorektostomie bei Kindern soll ein spezialisiertes viszeralchirurgisches Zentrum, ggf. in Zusammenarbeit mit Kinderchirurg*innen, diese Operation bei Kindern durchführen. Die postoperative Betreuung soll in jedem Fall durch oder in enger Kooperation mit Kindergastroenterolog*innen erfolgen.

Empfehlung 4.17 **neu 2025**

Die partielle onkologische kolorektale Resektion (inklusive Ileorektostomie) kann in sehr selektionierten Fällen bei Dysplasie oder kolorektalem Karzinom eine Option darstellen.
[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Literatur: Vitali et al., 2022; Bogach et al., 2021; Yilmaz et al., 2024; Frontali et al., 2020

Hintergrund

Aufgrund der potenziell mulitfokalen Neoplasieentstehung auf dem Boden der chronischen Entzündung bei Colitis ulcerosa wurde bisher bei Vorliegen einer Operationsindikation wegen Dysplasie oder Neoplasie in der Regel die komplette Proktokolektomie als Resektionsausmaß empfohlen (bisherige deutsche Leitlinie). Die ECCO-Leitlinie von 2015 ließ in selektionierten Fällen auch eine Ileorektostomie (Expertenmeinung) zu. Nun liegen Registerdaten, unter anderem auch populationsbasiert, vor, die nach klassischer onkologischer Resektion (Hemikolektomie oder Rektumresektion) bei Patient*innen mit kolorektalem Karzinom und Colitis ulcerosa keinen wesentlichen Nachteil der onkologischen Überlebensdaten im Vergleich zu Patient*innen mit Proktokolektomie zeigten[435, 679]. Inwiefern es sich hier aber im Wesentlichen um Patient*innen nach Colitis ulcerosa in kompletter Remission bzw. um sporadische und nicht Colitis ulcerosa-assoziierte Karzinome handelt, ist aus den Publikationen nicht hinreichend zu eruieren. Bei letztgenannter Selektion unterstützen kleinere Serien ein limitiert radikales Vorgehen[680, 681].

Unzweifelhaft ist das Risiko einer Neoplasie im verbliebenen Rektum nach Ileorektostomie höher als im Cuff nach ileoanaler Pouchanlage, aber dennoch nicht so hoch wie in der Vergangenheit angenommen[682]. Letztendlich muß aber im Einzelfall der potenzielle geringe Vorteil in der Lebensqualität und die niedrigere perioperative Morbidität gegeneinander abgewogen werden.

Ausschlusskriterien für eine limitierte onkologische Resektion bleiben multifokale Neoplasien ebenso wie eine relevante Entzündung in den Darmabschnitten, die belassen werden würden.

Empfehlung 4.18.1 **geprüft 2025**

Das kontinente Ileostoma nach Kock kann als mögliche Alternative zum endständigen Stoma und zur ileoanalen/-rektalen Anastomose für besondere Fälle angeboten werden.
[Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung

Schlüsselfrage: 4.1

Empfehlung 4.18.2 **modifiziert 2025**

Die Kockpouchanlage sollte in dafür spezialisierten Zentren durchgeführt werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Das kontinente Ileostoma nach Kock ist ein technisch komplexes Operationsverfahren mit hoher Komplikationsrate hinsichtlich Funktion und hoher Revisionsrate. Durch das kontinente Ileostoma nach Kock kann die Lebensqualität der Patient*innen im Vergleich zu einem herkömmlichen, nicht kontinenten Ileostoma gesteigert und das Körperempfinden verbessert werden[683-685]. Bei primären Wunsch der Patient*in oder bei Pouchversagen kann, nach intensiver Aufklärung der Patient*in, ein Kock-Pouch primär oder eine Umwandlung des ileoanalen Pouches in ein kontinentes Ileostoma nach Kock erfolgen[686].

Empfehlung 4.19 **geprüft 2025**

Bei belassenem Rektum unter ileorektaler Anastomose oder bei endständigem Ileostoma mit Rektumblindverschluss nach Hartmann sollte das Intervall der endoskopischen Kontrolle entsprechend der initialen OP-Indikation gewählt werden. Die Durchführung sollte der Empfehlung der allgemeinen koloskopischen Vorsorge bei CU entsprechen.
[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung

Schlüsselfrage: Suchstring Living guideline

Hintergrund

Da durch das Belassen des Rektums prinzipiell ein Entartungsrisiko der Rektumschleimhaut weiterhin besteht, ist eine regelmäßige endoskopische Kontrolle mit Biopsien indiziert[687]. Welches Zeitintervall hier gewählt werden soll, ist durch Studien nicht adäquat geklärt. Aus pragmatischer Sicht erscheinen die in der Nachsorge der Colitis ulcerosa empfohlenen Intervalle sinnvoll (bei Vorliegen von Risikofaktoren für eine neoplastische Entartung siehe *Empfehlung 1.28* bzw. *Tabelle 7*, ansonsten symptom- und individuell Patient*innenorientiert). Eine sekundäre restaurative Proktokolektomie mit IPAA sollte prinzipiell mit dem Patient*innen diskutiert werden oder ggf. auch eine Stumpfentfernung, sofern eine Pouchanlage kontraindiziert oder von dem Patient*innen nicht gewünscht wird. Auf jeden Fall soll bei Vorliegen der klassischen Risikofaktoren für eine neoplastische Entartung (Dysplasien oder Neoplasien zum Zeitpunkt der PrimärOP, PSC) der Patient*innen über diese chirurgischen Optionen aufgeklärt werden. Zwar sind auch Daten publiziert, die, auch bei Vorliegen derartiger Risikofaktoren, nur eine sehr niedrige Inzidenz neuer Neoplasien im Langzeitverlauf zeigen[688]. Dennoch erscheint bei der verfügbaren, uneindeutigen Datenlage eine regelmäßige Nachsorge nach Ileorektostomie oder

Hartmannstumpfanlage sinnvoll, auch weil es sich hier um unproblematische Untersuchungen mit minimalem Komplikationsrisiko handelt und der Nachteil einer zwar seltenen, aber übersehenen Neoplasie dagegen unverhältnismäßig bedeutsam ist.

Empfehlung 4.20	**modifiziert 2025**

In der elektiven Situation ist die minimal invasive restaurative Proktokolektomie der offenen Operation mindestens gleichwertig, in einigen Punkten überlegen. Bei Frauen mit Kinderwunsch sollte bevorzugt minimal invasiv operiert werden.
[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, redaktionelle Änderung

Schlüsselfrage: 4.1

Hintergrund

Die laparoskopische restaurative Proktokolektomie mit IPAA ist eine sicher durchführbare Operationsmethode unter der Voraussetzung einer entsprechenden Erfahrung des Zentrums. Bisher konnten, bei vergleichbaren Komplikationsraten, vor allem kosmetische Vorteile gegenüber einer offenen restaurativen Proktokolektomie mit IPAA gezeigt werden[689, 690]. Allerdings dauert die laparoskopische Operation länger und hat daher potenziell auch höhere Prozedurenkosten. Mittlerweile zeigen ein Cochrane Review und 2 neuere „systematic reviews“ einige weitere Vorteile im Kurzeitverlauf für die minimal invasive Gruppe (geringere Wundinfektrate, schnelleres „Ingangkommen“ der Darmtätigkeit)[691-693].

In eine Meta-Analyse zum Vergleich laparoskopischer und robotischer Pouch-Anlage konnten fünf nicht-randomisierte Studien eingeschlossen werden, eine Studie zum Vergleich robotischer mit offener Chirurgie und fünf Fallserien. Es konnten allerdings keine Aussagen gemacht werden, die über die Machbarkeit und die Sicherheit hinausgehen[694]. Ein kürzlich publizierter systematischer Review mit neun Studien konnte diese Ergebnisse bestätigen, lieferte jedoch darüber hinaus keine weiteren Erkenntnisse[695].

Mehrere Fall-Kontroll- und Kohortenstudien legen nahe, dass die Fertilität der Frau durch einen laparoskopischen Ansatz weniger beeinträchtigt wird, vermutlich durch weniger Adhäsionen[671, 672, 696, 697]. Inwiefern diese Reduktion an postoperativen Adhäsionen auch zu weniger Ileusepisoden führt, ist nicht belegt[698].

Da die laparoskopische Operation prinzipiell mindestens so gut ist wie die offene Operation, eindeutige kosmetische Vorteile aufweist und bei Frauen die Fertilität besser erhält, sollte sie gerade bei Frauen im gebärfähigen Alter die Methode der Wahl sein.

Bei der dringlichen Operation bzw. auch in der Notfallsituation liegen mehrere Fallkontrollstudien vor, die für den laparoskopischen Zugang vergleichbare Vorteile wie in der elektiven Situation nahelegen[699-701]. Da diese Untersuchungen aber ausnahmslos in spezialisierten Zentren durchgeführt wurden und die meisten Notfalloperationen nicht in derartigen Zentren durchgeführt werden, kann derzeitig noch keine generelle Empfehlung für den laparoskopischen Zugang abgegeben werden.

Empfehlung 4.21	**modifiziert 2025**

Patient*innen mit Colitis indeterminata ohne anorektalem Fistelleiden, bei denen analog zur Colitis ulcerosa eine entsprechende Operationsindikation vorliegt, kann, nach Aufklärung über die damit verbundenen Risiken, eine restaurative Proktokolektomie mit IPAA angeboten werden.
[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung

Schlüsselfrage: Suchstring Living guideline

Hintergrund

Bei ungefähr 7% der Patient*innen mit einer Colitis kann keine exakte Diagnose gestellt werden, um Morbus Crohn von Colitis ulcerosa zu unterscheiden[702]. In der Literatur finden sich Berichte über ein schlechteres Langzeitergebnis nach restaurativer Proktokolektomie mit IPAA bei Patient*innen mit Colitis indeterminata. Diesen stehen jedoch Berichte gegenüber, in denen Patient*innen mit Colitis indeterminata kein schlechteres Langzeitergebnis haben als Patient*innen mit Colitis ulcerosa[703, 704]. Die sekundäre Diagnose eines Morbus Crohn nach stattgehabter restaurativer Proktokolektomie mit IPAA ist oftmals mit Komplikationen, insbesondere einer erhöhten Rate an Pouchversagen, behaftet. Allerdings relativiert sich dieses, wenn man nur die Patient*innen betrachtet, die präoperativ eine isolierte Colitis ohne Fisteln und ohne Dünndarmbefall aufwiesen[705]. Trotz dieser widersprüchlichen Datenlage kann eine restaurative Proktokolektomie mit IPAA – nach ausführlicher Diskussion mit dem Patient*innen – durchgeführt werden.

Bei Kindern und Jugendlichen liegt der Anteil der Patient*innen mit Colitis indeterminata bei bis zu 22%[706]. Im Verlauf kann bei einem Großteil der Patient*innen eine diagnostische Zuordnung zu Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn gelingen, sodass bei Kindern mit operationsbedürftiger Colitis indeterminata ein dreizeitiges Vorgehen sinnvoll ist.

Empfehlung 4.22	**neu 2025**

Eine partielle kolorektale Resektion sollte in der Regel bei therapierefraktärer Colitis nicht durchgeführt werden. Eine Ausnahme stellt die Ileorektostomie bei wenig entzündetem Rektum dar.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Frontali et al., 2020; Al-Rashedy et al., 2023

Hintergrund

Immer wieder wird diskutiert, ob bei begrenzter, therapierefraktärer Colitis ulcerosa, v.a. bei der Linksseitencolitis, nicht doch auch eine begrenzte Kolonresektion unter Mitnahme nur des entzündeten Anteils ausreichend wäre. Hierzu liegen lediglich Fallberichte und kleinere Serien vor, die aber alle das gleiche Ergebnis zeigen, nämlich dass sich die Colitis immer wieder im verbliebenen Kolon manifestiert und dann erneut eine medikamentöse Therapie erfolgen muss und 35% der Patient*innen nochmal operiert werden müssen [707]. Wahrscheinlich wird die Re-OP-Rate heute im Vergleich zu den verfügbaren historischen Daten noch deutlich höher ausfallen, weil ja mittlerweile therapierefraktäre Fälle schon fast alle medikamentöse Therapien erhalten haben und eine medikamentöse Therapie des Entzündungsrezidiv daher wahrscheinlich wenig erfolgreich sein wird. Daher bleibt eine segmentale Operation bei Entzündung weiter kontraindiziert[681].

Bei den seltenen Fällen eines nicht oder nur wenig entzündeten Rektums mit noch adäquater Compliance kann dagegen eine Ileorektostomie erfolgen (siehe *Empfehlung 4.16*). Das verbliebene Rektum ist dann zudem auch durch eine topische Therapie (5-ASA, Budesonid) mit wenig Nebenwirkungen behandelbar, so dass diese limitierte Art der Resektion bei selektionierten Patient*innen eine adäquate Option sein kann. Zudem muss bei dieser Operation nicht, wie bei der restaurativen Proktokolektomie regelhaft, ein temporäres Stoma angelegt werden. Dennoch muss auch bei selektionierten Patient*innen auf das hohe Risiko eines Versagens der Operation mit Notwendigkeit einer Restrektumentfernung hingewiesen werden[708].

Empfehlung 4.23 **neu 2025**

Stapleranastomose und Handnaht können zur Anastomosierung bei der restaurativen Proktokolektomie mit IPAA angewendet werden, wobei sich tendenziell bessere funktionelle Ergebnisse nach Staplernaht zeigen. Single-Stapler- oder Double-Stapler-Anastomosen sind wahrscheinlich gleichwertig.

[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, Konsens]

Literatur: Chaouch et al., 2024[709]

Handsuche: Kotze et al.; 2024[710]; Lincango et al., 2024[711]; Stephens et al., 2024[712]

Schlüsselfrage: 4.1

Hintergrund

Kürzlich ist ein systematischer Review zu den drei Methoden Handnaht, double-Stapling und single-Stapling sowie ein systematischer Review mit Meta-Analyse zum Unterschied zwischen Handnaht und Stapleranastomose erschienen[709, 710]. Die Schwierigkeit der Metaanalyse besteht darin, dass auch FAP-

Patient*innen ausgewertet wurden und nicht für alle Fragestellungen Daten ausschließlich für UC-Patient*innen vorliegen[709].
Es zeigen sich zunächst vor allem Unterschiede in der Häufigkeit der Durchführung und damit auch der vorliegenden Datenmengen. Die meisten Publikationen zur Handnaht sind älter als diejenigen zur Stapleranastomose. Vor zehn Jahren sind erstmals Publikationen zur Single-Stapling Methode mit Tabaksbeutelnaht erschienen, sodass es zeitliche Unterschiede in der Erfahrung mit den drei Methoden gibt. Gleichzeitig erwähnen die Autoren des Systematic Review, dass in den letzten zehn Jahren Publikationen zur transanalen Handnaht deutlich abgenommen haben, hinweisend darauf, dass die Technik im klinischen Alltag weitgehend durch die double-Stapling Methode abgelöst wurde[710].

In der Meta-Analyse zeigten die Rate an Anastomosenleckagen, pelvine Sepsis, Krankenhausaufenthalt, Pouchitis, Pouchversagen, Stuhlfrequenz über 24 Stunden und nächtlicher Stuhlfrequenz keinen Unterschied zwischen Handnaht und Stapleranastomose, ebenso nicht der Gebrauch antidiarrhoischer Medikationen.

Allerdings zeigten sich nach Stapler-Anastomosen signifikant weniger Anastomosenstrikturen als nach Handnaht, ebenso weniger Dünndarmobstruktionen und Pouchversagen. Bezüglich der funktionellen Ergebnisse zeigten Patient*innen nach Handnaht einen niedrigeren Ruhe- und Kneifdruck, einen höheren Einlagengebrauch insgesamt, tagsüber und in der Nacht und mehr nächtliche Inkontinenz.

Die Handnaht führt potenziell zu schlechteren funktionellen Ergebnissen, da die Mukosektomie die partielle Resektion des hochsensiblen Anoderms beinhalten kann, welches für die Funktionalität mit entscheidend ist. In den wenigen Studien, die diese Daten explizit angaben, zeigte sich allerdings kein Unterschied zwischen Hand- und Stapleranastomose in der Länge der Hochdruckzone[709].

Handanastomosen können weiterhin angewendet werden, sie sind ggf. sogar zu bevorzugen bei hochgradigen Dysplasien oder Karzinomen des tiefen Rektums (siehe *Empfehlung 4.14*) oder auch bei persönlicher Präferenz des Chirurgen/der Chirurgin. Aber die moderate Evidenz (de facto kein adäquaten RCTs verfügbar) deutet auf bessere chirurgische und vor allem funktionelle Ergebnisse nach Stapleranastomosen hin[710].

Die transanale Komplettierung der Proktektomie unterschiedlichen Ausmaßes (bottom up Dissektion oder transabdominelle Dissektion mit transanaler Transektion) ermöglicht die Anlage einer Single-Stapler-Anastomose. Als theoretische Vorteile gelten die direkte Sicht auf die distale Transektionsebene und mit der Single-Staplingmethode das Vermeiden von gekreuzten Staplerreihen und „dog ears“.

Eine abschließende Wertung der postoperativen und der funktionellen Ergebnisse nach transanaler Anastomose kann aufgrund der geringen Zahlen noch nicht vorgenommen werden, auch wenn dazu gerade zwei Meta-Analysen erschienen sind[712, 713]. Tatsächlich läuft aber derzeit gerade eine randomisierte Studie zum Vergleich der funktionellen Ergebnisse nach transanaler Single versus transabdomineller double Stapling Anastomose[714].

Während es in früheren Meta-Analysen hinsichtlich einer Dysplasieentstehung an der analen Transitionszone einen statistischen Trend zu Ungunsten der Staplergruppe gab, ließen sich diese in der

aktuellen Meta-Analyse nicht mehr nachvollziehen[709]. Es muss bei der Einschätzung berücksichtigt werden, dass auch nach Mukosectomie mit Handnaht Rest-Rectummucosa in Form von Schleimhautinseln zurückbleibt[668].

Prinzipiell ist aber weiterhin essenziell, dass jeder Chirurg/jede Chirurgin, der eine restaurative Proktokolektomie durchführt, auch in der Lage sein muss, bei technischem Versagen einer Stapleranastomose, eine transanale Handnaht durchzuführen. Zudem muss bedacht werden, dass das Risiko für Bias in den verfügbaren Metaanalysen bei Fehlen adäquater RCTs relevant ist.

Empfehlung 4.24	**neu 2025**
Das endständige Ileostoma kann einigen Patient*innen als Alternative zum ileoanalen Pouch angeboten werden. **[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]** Literatur: / Handsuche: Murphy et al., 2015[715] Schlüsselfrage: 4.1	

Hintergrund

Der Ileoanale J-Pouch ist heute das Standardverfahren bei einer therapierefraktären Colitis ulcerosa. Entscheidend für die Verbesserung der Lebensqualität der Patient*innen, die oft eine lange Leidens-/ Krankheitsphase hinter sich haben, ist aber die Proktokolektomie und weniger die Frage, ob ein endständiges Stoma oder ein ileoanaler Pouch angelegt wird. Ein systematisches Review, das die gesundheitsbezogene Lebensqualität von CU-Patienten*innen nach totaler Proktokolektomie mit Ileostomie oder IPAA untersucht hat, zeigt, dass keines der beiden Verfahren im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität eindeutig überlegen ist. Der größte Teil der Verbesserung der Lebensqualität nach der Operation hängt von der Kontrolle der krankheitsbedingten Symptome ab. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass sowohl die IPAA als auch die permanente Ileostomie präoperativ ausführlich mit den Patient*innen besprochen werden sollten, um ihnen eine fundierte Entscheidung zu ermöglichen[715] .

In einer Studie von 2015 wurde ein Vergleich von Kosten und Lebensqualität bei Colitis ulcerosa-Patient*innen mit ileoanalem Pouch, Ileostoma und TNF-Antikörper-Therapie durchgeführt[634]. Initial konnten 915 Colitis ulcerosa Patient*innen eingeschlossen werden, 81 Patient*innen mit IAP, 48 mit einem Ileostoma, und 34 unter TNF-Antikörper Therapie. Es fand sich kein Unterschied zwischen dem medianen (IQR) IBDQ-Scores bei Pouch-, Ileostomie- und TNFAntikörper- behandelten Patient*innen. Jedoch hatten Patient*innen mit Pouch niedrigere IBDQ-Subscores in Bezug auf Darmsymptome im Vergleich zu Patient*innen mit Ileostomie und TNF-Antikörper behandelten Patient*innen ($p \leq 0.01$).

Pouch-Patient*innen hatten signifikant höhere mediane (IQR) QALY-Werte (0,90 [0,78-1,00]) im Vergleich zu Ileostomie-Patient*innen (0,84 [0,78-1,00]) und TNF-Antikörper-behandelten Patient*innen (0.84 [0.69-1.00]) (p ≤ 0.01). Patient*innen mit einem Ileostoma hatten mehr mobilitätsbezogene Probleme (p ≤ 0,01), während mit TNF-Antikörper behandelte Patient*innen im Vergleich zu den anderen Gruppen höhere Schmerz- und Unbehaglichkeitswerte aufwiesen (p ≤ 0,01)[634].

Obwohl der ileoanale Pouch das Verfahren der Wahl bei einer therapierefraktären Colitis ulcerosa darstellt, ist die totale Proktokolektomie mit endständiger Ileostomie ebenso eine sinnvolle Option. Die totale Proktokolektomie mit endständiger Ileostomie kann Patient*innen primär angeboten werden, bei denen ein ileoanaler Pouch kontraindiziert ist. Die meisten Patient*innen bevorzugen bei freier Wahl den ileoanalen Pouch, da die Kontinenz und das Körperbild erhalten bleiben. Die Patient*innen sollten eine genaue Vorstellung davon haben, wie das Leben mit Pouch oder Stoma ist. Sinnvoll ist daher auch die Kontaktaufnahme zur DCCV e.V., die Kontakte zu Betroffenen mit Stoma und Pouch vermitteln kann oder auch zur ILCO bei Stomathemen.

Bei der Entscheidung ist zu bedenken, dass die Anlage eines endständigen Ileostomas nach totaler Proktokolektomie nicht reversibel ist. Sollten Patient*innen sich aber für einen ileoanalen Pouch entscheiden und sollten im weiteren Verlauf dann nicht beherrschbare Probleme auftreten, besteht die Option Stoma weiterhin. Im Falle einer endständigen Ileostomie sollte diese prominent angelegt werden (> 1cm). Für eine optimale Lage des Stomas ist es erforderlich, dass die Stomaposition im Liegen, Sitzen und Stehen angezeichnet wird, damit eine selbständige Stomaversorgung möglich ist.

4.2 Pouchitis

Empfehlung 4.25	**geprüft 2025**
Die Diagnose Pouchitis sollte unter der Berücksichtigung der Parameter Klinik, Endoskopie und Histologie erfolgen. **[Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]** Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung Schlüsselfrage: Suchstring Living guideline	

Hintergrund

Die Pouchitis wird als Entzündung im Pouch nach Ausschluss operativer Komplikationen oder anderer sekundärer Ursachen definiert. Es sollten hierbei verschiedene Verlaufsformen unterschieden werden. Die Einteilung soll anhand des zeitlichen Verlaufs in akute, akut-rezidivierende und chronische Pouchitis erfolgen. Andere Unterteilungen können nach dem klinischen Verlauf unternommen werden: Antibiotika-sensitive oder -refraktäre akute Pouchitis, rekurrierende und chronische Pouchitis (z.B. > 3 Monate)[716, 717].

Die Diagnose einer akuten Pouchitis wird auf der Basis der klinischen Symptomatik (Stuhlfrequenz, Blutung, Fieber, Schmerzen), ergänzt durch Endoskopie (Rötung, Ödem, Erosionen, Ulzerationen, Spontaneinblutungen, Fibrinbeläge), Histologie (Ulzerationen, Kryptenabszesse, Infiltration durch Entzündungszellen) und der klinischen, insbesondere rektal-digitalen Untersuchung gestellt[718]. Die akut-rezidivierende Pouchitis ist durch wiederholt auftretende akute Schübe gekennzeichnet. Die Diagnose einer chronischen Pouchitis ergibt sich durch eine entzündliche Reaktion im Pouch, deren Klinik und endoskopischer/histologischer Befund über mehr als 3 Monate anhält. Das Risiko einer akuten Pouchitis liegt bei Patient*innen nach restaurativer Proktokolektomie mit IPAA bei Colitis ulcerosa bei etwa 30% in den ersten zwei Jahren nach Operation. Im Laufe der Nachbeobachtungszeit steigt das Risiko langsam auf bis über 50% an[719-725]. Bei ungefähr 5% der Patient*innen mit einer Pouchitis geht die akute Verlaufsform in eine chronische über. Risikofaktoren für eine Pouchitis sind bestehende extraintestinale Manifestationen der CU. Hier ist insbesondere die PSC zu erwähnen[725-729]. Zusätzlich gehen anhaltend hohe Entzündungsaktivität und präoperative Backwashileitis mit einer erhöhten Rate an Pouchitis einher. Die Parameter zur Diagnose der akuten Pouchitis werden durch den Pouchitis Disease Activity Index (PDAI) zusammengefasst[718]. Wenn sich trotz entsprechender klinischer Symptomatik nach endoskopischen, bildgebenden und histologischen Kriterien keine Ursache für eine Pouchitis findet und andere Krankheiten ausgeschlossen wurden, kann die Diagnose eines irritablen Pouchsyndroms gestellt werden[730].

Empfehlung 4.26	**modifiziert 2025**
Bei einer chronischen Pouchitis sollte ein Morbus Crohn, eine chirurgische Komplikation oder eine Infektion ausgeschlossen bzw. entsprechend der jeweiligen Leitlinie behandelt werden. **[Evidenzgrad 5, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]** Literatur: keine neue Literatur, redaktionelle Änderung Schlüsselfrage: Suchstring Living guideline	

Hintergrund

Bei Diagnosestellung Pouchitis sind Untersuchungen zum Ausschluss von sekundären Pouchitisformen empfohlen. Zum Ausschluss einer chirurgischen Ursache einer Pouchitis sind Computertomografie, Kernspintomografie, Kontrasteinlauf, transrektale Endosonographie (TRUS) und transperineale Sonografie (TPUS) notwendig und geeignet[731-734]. Gegebenenfalls sind diese Untersuchungsmethoden im Verlauf zu wiederholen. Das Vorliegen eines Morbus Crohn, von Fisteln oder Abszessen, einer Anastomoseninsuffizienz, Ischämie oder einer opportunistischen Infektion sollte ausgeschlossen werden. Für einen Morbus Crohn spricht neben der Histologie eine Beteiligung des prä-Pouch-Ileumsegmentes (zuführende Schlinge zum Pouch), dieser betrifft laut einer Metaanalyse ca. 10% aller Patient*innen mit Pouch[735]. Eine Behandlung sollte im Falle eines Morbus Crohn gemäß der aktuellen DGVS-Leitlinie erfolgen.

Empfehlung 4.27.1 **modifiziert 2025**

Als Primärtherapie der akuten Pouchitis sollen Ciprofloxacin oder Metronidazol eingesetzt werden.
[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung

Schlüsselfrage: 4.2

Empfehlung 4.27.2 **modifiziert 2025**

Bei Versagen der Monotherapie kann auch eine Kombination eingesetzt werden.
[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung

Schlüsselfrage: 4.2

Empfehlung 4.27.3 **modifiziert 2025**

Antibiotikarefraktäre Verlaufsformen sollten mit oralem oder lokalem Budesonid behandelt werden.
[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung

Schlüsselfrage: 4.2

Empfehlung 4.27.4 **modifiziert 2025**

Bei Antibiotikarefraktärer chronischer Pouchitis sollte als Zweitlinien-Therapie eine Therapie mit Vedolizumab (Evidenzgrad 2), alternativ Adalimumab (Evidenzgrad 4), Calcineurininhibitoren (Evidenzgrad 4), Filgotinib (Evidenzgrad 4), Infliximab (Evidenzgrad 3), Tofacitinib (Evidenzgrad 4), Upadacitinib (Evidenzgrad 4) oder Ustekinumab (Evidenzgrad 4) eingesetzt werden.
[Empfehlungsgrad B, Konsens]

Literatur: keine neue Literatur

Schlüsselfrage: 4.2

Empfehlung 4.27.5 **modifiziert 2025**

Patient*innen mit refraktären Verlaufsformen sollten in besonders erfahrenen Zentren vorgestellt werden.
[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Es gibt mehrere randomisierte kontrollierte Studien zur medikamentösen Therapie der Pouchitis[736-739]. Die Empfehlung zur Therapie der akuten Pouchitis mit Antibiotika (Metronidazol, Ciprofloxazin) wird durch mehrere, allerdings kleine Studien gestützt[707, 740-742]. Dabei könnte Ciprofloxacin der Therapie von Metronidazol überlegen sein[739]. Auch eine Kombinationstherapie ist möglich[743, 744].

Zu Dosis und Dauer der Antibiotika-Therapie liegen keine gesicherten Daten vor, sie müssen individuell getestet werden. Üblich ist eine orale Therapie mit Ciprofloxazin 2×250 mg bis 2×500 mg/d für 2 Wochen oder Metronidazol 2-3 × 400 mg. Bei Unverträglichkeit von oralem Metronidazol stellt topisch angewendetes Metronidazol (Suppositorien) eine Alternative dar[745]. Für Rifaximin kann keine Empfehlung ausgesprochen werden[746].

Bei Antibiotika-refraktärer Pouchitis kann ein Versuch mit topischem Budesonid unternommen werden[747]. Die lokale Budesonidtherapie ist der lokalen Gabe von Metronidazol gleichwertig, scheint aber etwas besser verträglich zu sein[748].

Sollte sich in dieser Situation keine Remission erzielen lassen, ist grundsätzlich die Vorstellung in einem besonders geeigneten Zentrum zu empfehlen, da die Therapie oft schwierig ist und sekundäre Formen der Pouchitis ausgeschlossen werden müssen.

Die in der Empfehlung aufgeführten Medikamente zum Einsatz bei Antibiotika-refraktären Verläufen sind alphabetisch gereiht. Diese Reihung impliziert keine Priorisierung für den klinischen Einsatz. Die Evidenz zum Einsatz der gelisteten Substanzen ist jedoch unterschiedlich. In der EARNEST-Studie wurde die Wirksamkeit von Vedolizumab in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie untersucht[749]. Alle Patient*innen erhielten eine vierwöchige orale Therapie mit Ciprofloxazin. Randomisiert wurde zusätzlich gegen Vedolizumab und Placebo und die Ergebnisse zeigten nach 14 und nach 34 Wochen signifikante Unterschiede bzgl. der klinischen Remission von Vedolizumab gegenüber Placebo. Vedolizumab ist daher geeignet zur Behandlung der mittelschwer bis schwer aktiven chronischen Pouchitis und für diese Indikation in Deutschland auch zugelassen.

In einem Review wurde der Stellenwert der verschiedenen medikamentösen Therapieoptionen für die chronische Pouchitis nach IPAA bei CU untersucht[736]. Dabei wurden 21 Manuskripte eingeschlossen**.** Es zeigte sich, dass Antibiotika in 74% eine Remission (95% CI:56-93%), (P < 0,001) erreichen können. TNF-Antikörper erreichten Remissionsraten von 53% (95% CI:30-76%), (P < 0,001).

Bezüglich der Therapie mit TNF-Antikörpern wurden in einem Review 19 Publikationen mit insgesamt 192 Patient*innen ausgewertet[750]. Indikationen für eine TNF-Antikörper-Therapie waren Antibiotika-refraktäre Verlaufsformen, fistulierende Verläufe und inflammatorische, stenosierende Pouchitisformen. Basierend auf den 3 größten eingeschlossenen Studien (Anzahl Patient*innen n=87), erreichte die Therapie mit Infliximab ein kombiniertes partielles und komplettes Ansprechen von 84%-88% nach 6-10 Wochen und von 45%-58% nach 52 Wochen[750].

In einer retrospektiven kanadischen Studie wurde der Verlauf von 152 Patient*innen mit einer therapieresistenten Pouchitis analysiert. 42 davon wurden mit Infliximab behandelt. Das post-Induktions-Ansprechen wurde in 74% der Fälle erreicht und ein anhaltendes Ansprechen in 62,6% der Fälle. Der mittlere PDAI und das CRP zeigten unter der Therapie einen statistisch signifikanten Rückgang[751].

Der Effekt von Adalimumab konnte in einer Fallserie an 48 Patient*innen gezeigt werden. Hier betrug das kombinierte partielle und komplette Ansprechen 71% und 54% nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 8 bzw. 25 Wochen[752]. Bei Patient*innen mit einer therapierefraktären Pouchitis und einem Infliximab-Therapieversagen konnte zu Woche 52 in 50% der Fälle durch eine Adalimumab Zweitlinientherapie ein permanentes Ileostoma verhindert werden[753].

Weitere Therapieoptionen sind unter anderem Ustekinumab, für diese Substanz wurde eine Remissionsrate von 50% angegeben (n=78 Patient*innen in 3 Studien) oder Calcineurininhibitoren, wobei die Studien hierzu bei einer akuten, Antibiotika-refraktären Pouchitis durchgeführt wurden und es sich um retrospektive Daten und Fallserien mit heterogenen Patient*innenkollektiven handelt[736, 754-757,758].

Zum Einsatz von JAK-Inhibitoren bei Pouchitis existieren derzeit lediglich Fallberichte, in einer multizentrischen Fallserie liegt das gepoolte Ansprechen auf die verschiedenen verfügbaren Substanzen bei 53,3 % und zu einer steroid-freien Remission kommt es in 40% der Fälle[759].

Zur lokalen Therapie mit Tacrolimus-Suppositorien gibt es Einzelfallberichte. Die Datenlage zum Effekt einer FMT bei Pouchitis ist für eine Empfehlung noch unzureichend. Bisher konnte keine Remissionsinduktion gezeigt werden, wobei hierzu auch eine kleine (n=26 Patient*innen) randomisierte doppelblinde Studie vorliegt, in der FMT nicht effektiver war als Placebo[760-762].

Perianale Entzündungen und Reizungen stellen ein großes Problem vieler Pouchträger dar. Eine entsprechende Anamnese, Untersuchung und ggf. Abstrich können oft die entsprechende Diagnose stellen. Abduschen nach dem Stuhlgang oder Feuchttücher ohne Alkohol, Parfüm und Farbstoffen, eine optimale Hautpflege, z.B. mit Panthenol oder Zink, eine Ernährungsumstellung oder möglicherweise der Einsatz von Cholestyramin können zur Wundheilung beitragen.

Empfehlung 4.28 **modifiziert 2025**

Bei Vorliegen von Risikofaktoren sollte jährlich eine Pouchoskopie erfolgen. Andernfalls sollte diese bei Beschwerden oder spätestens alle 2 Jahre erfolgen.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Diese Empfehlung stützt sich nicht auf spezifische Studien in der Literatur. Basierend auf den Erfahrungen der Überwachungsstrategien vor restaurativer Proktokolektomie mit IPAA erscheint eine jährliche endoskopische Kontrolluntersuchung, v.a. bei den Patient*innen die auf Grund von Dysplasien oder Karzinomen operiert wurden, pragmatisch sinnvoll, obwohl das Pouch-Karzinom eine seltene Entität ist[763].

Ob das Überwachungsintervall sich bei Patient*innen, bei denen eine Pouchanlage aus nicht-malignen Gründen erfolgt ist, länger sein kann, ist unklar. Patient*innen mit einem Pouch-Karzinom hatten in der Regel bereits ein Karzinom im Kolon oder Rektum, welches zur restaurativen Proktokolektomie mit IPAA geführt hat. Pouch-Karzinome entstehen in der Regel aus verbliebener Schleimhaut des anorektalen Übergangs, sodass bei einem Karzinom im unteren Rektum aus pragmatischer Sicht eine komplette

Mukosektomie im Rahmen der restaurativen Proktokolektomie zu bevorzugen ist (siehe *Empfehlung 4.14*) [669, 764].

Inwiefern jährliche Pouchoskopien zur frühen Diagnostik und dann ggf. auch Behandlung wenig symptomatischer entzündlicher Veränderungen am Pouch (Cuffitis, Pouchitis, Fisteln) sinnvoll sind, ist unklar. Belegte Risikofaktoren für die Entwicklung einer Pouchitis sind das Vorliegen einer PSC oder andere extraintestinale Manifestationen der Colitis ulcerosa. Zudem haben ANCA-positive Patient*innen eine deutlich höhere Rate an chronischer Pouchitis[765].

Empfehlung 4.29.1	**geprüft 2025**
Bei einer Restproktitis ulcerosa („Cuffitis“) sollte initial ein Therapieversuch mit topischer 5-ASA Applikation durchgeführt werden. **[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]** Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung Schlüsselfrage: 4.2	

Empfehlung 4.29.2	**geprüft 2025**
Bei therapierefraktärer Entzündung kann eine endoskopische Mukosektomie oder Rest-Proktektomie erwogen werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund

Eine Restproktitis ulcerosa („Cuffitis“), vor allem nach einer "double-stapled IPAA“, kann eine Pouch-Dysfunktion mit Symptomen verursachen, die eine Pouchitis oder ein irritables pouch Syndrom (IPS) imitieren kann.

Im Gegensatz zu einem IPS, welches natürlich koexistieren kann, sind peranale Blutungen ein charakteristisches Merkmal einer Cuffitis. Die Endoskopie durch einen erfahrenen Untersucher und die histologische Beurteilung der Epithelmanschette zwischen der Linea dentata und der pouch-analen Anastomose kann die Diagnose stellen[766].

In einer Open-Label-Studie mit 14 konsekutiven Cuffitis-Patient*innen wurde der Effekt von Mesalazin 500 mg Suppositorien verblindet untersucht. Dabei konnte Mesalazin gegenüber Placebo signifikant den Gesamt-Cuffitis-Aktivitätsindex, sowie die Symptom-, Endoskopie und Histologie-Subscores reduzieren. 92% der Patient*innen mit blutigen Stuhlgängen und 70% der Patient*innen mit Arthralgie (einem charakteristischen klinischen Merkmal der Cuffitis) haben auf eine topische Mesalazin Therapie angesprochen. Systemische oder topische Nebenwirkungen wurden nicht berichtet[767].

Basierend auf indirekter Evidenz zur Wirksamkeit bei Colitis ulcerosa und Pouchitis kann bei Versagen oder Unverträglichkeit einer Mesalazin-Therapie auch eine Behandlung mit topischen Steroiden versucht werden.

Sollten die medikamentösen Therapieversuche nicht erfolgreich sein, besteht als Ultima ratio die Möglichkeit einer transanalen Cuffresektion mit Pouchadvancement, ggf. unter Stomaschutz. Dieser komplexe Eingriff sollte spezialisierten Zentren vorbehalten sein.

Empfehlung 4.30	**geprüft 2025**
Patient*innen mit einem irritablen Pouchsyndrom können wie Patient*innen mit RDS behandelt werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]**	

Hintergrund

Im Gegensatz zu dem Behandlungsansatz zur Behandlung des Reizdarmsyndroms gibt es keinen Algorithmus für das Management des IPS. Bei Patient*innen mit IPS können, wie beim Reizdarmsyndrom, symptomatische Therapien, wie z.B. diätetische Modifikationen, Ballaststoffe, Loperamid, krampflösende Medikamente und Antidepressiva eingesetzt werden[730, 768].

5 Leitlinie – Extraintestinale Manifestationen und Komplikationen

5.1 Extraintestinale Manifestationen

Extraintestinale Manifestationen (EIM) finden sich bei 20–40% der Patient*innen mit CED und zeigen eine mit der Erkrankungsdauer zunehmende Prävalenz. Zunehmend werden Therapieentscheidungen durch das Vorhandensein und die Schwere der EIM beeinflusst, zudem besteht eine starke Einschränkung der Lebensqualität betroffener Patient*innen. Im vorliegenden Kapitel wird die Diagnostik und Therapie der häufigsten EIM betrachtet, seltene EIM, welche die Lunge, das Herz und das Pankreas betreffen, werden ausgeklammert. In der aktuellen ECCO Leitlinie zum Thema extraintestinale Manifestationen werden diese Themen behandelt, so dass hier auf diese Leitlinie verwiesen wird[769].

5.1.1 Gelenkbeteiligung

Die Gelenkbeteiligung stellt nach der Anämie die häufigste extraintestinale Manifestation der CED dar. Gelenkbeschwerden können sowohl vor als auch nach der Diagnose einer CED auftreten. Es wird zwischen einem Befall des Achsenskeletts und einem peripheren Gelenkbefall unterschieden.

Empfehlung 5.1	**neu 2025**
Bei Gelenkbeschwerden sollte auf der Basis von Anamnese und klinischer Untersuchung zwischen einer peripheren und einer axialen Spondylarthritis unterschieden werden. **[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]** Keine Änderung, keine neue Literatur, siehe Bewertung Leitlinie Morbus Crohn	

5.1.1.1 Diagnostik

Arthritiden bei Patient*innen mit CED werden den Spondylarthritiden (SpA) zugerechnet, wobei axiale Formen der SpA von peripheren Formen der SpA abzugrenzen sind.

Die axialen SpA umfassen die Sakroiliitis und die Spondylitis ankylosans. Radiologische Zeichen der Sakroiliitis sind bei 25-50% der M. Crohn-Patient*innen zu beobachten. Die ankylosierende Spondylitis ist mit 4-10% der CED-Patient*innen deutlich seltener[770]. Die Bestimmung des HLA-B27 Status erhöht die Spezifität der Diagnose der SpA kaum, daher wird deren Bestimmung nicht empfohlen[770].

Die ASAS-Klassifikationskriterien (*Abbildung 1* und *Abbildung 2*) (können die Diagnosestellung unterstützen[771].

Sakroiliitis in der Bildgebung* ***plus*** ≥ 1 SpA-Parameter**	oder	HLA-B27 ***plus*** ≥ 2 SpA-Parameter**
**SpA-Parameter: - Entzündlicher Rückenschmerz - Arthritis - Enthesitis - Uveitis - Daktylitis - Psoriasis - M. Crohn/Colitis ulcerosa - Gutes Ansprechen auf NSAR - Posive Familienanamnese für SpA - HLA-B27 - Erhöhtes CRP		*Sakroiliitis in der Bildgebung: - Aktive (akute) Entzündung im MRT, vereinbar mit SpA-assoziierter Sakroiliitis - Eindeutige radiographische Sakroiliitis gemäß den modifizierten New York-Kriterien

Abbildung 1: Klassifikationskriterien gemäß ASAS für die axiale SpA, angepasst von Sieper et al.[772]

Arthritis, Enthesitis, Daktylitis oder eine Kombination dieser ***plus***		
≥ 1 Parameter von:	oder	≥ 2 Parameter von:
- Psoriasis - M. Crohn/Colitis ulcerosa - Vorausgegangene Infektion - HLA-B27 - Uveitis - Sakroiliitis in der Bildgebung*		- Arthritis - Enthesitis - Daktylitis - Positive Familienanamnese für SpA - Entzündlicher Rückenschmerz in der Vergangenheit

Abbildung 2: Klassifikationskriterien gemäß ASAS für die periphere SpA, angepasst von Rudwaleit et al. [771]

Auf eine Unterscheidung der peripheren Arthritiden in Typ 1 und Typ 2 wird inzwischen verzichtet, da diese Unterscheidung von vielen Experten nicht bestätigt werden kann und vor allem keine relevante klinische Konsequenz hat [770, 773]. Differentialdiagnostisch müssen Arthralgien und Arthritiden als extraintestinale Manifestationen einer CED von Gelenkschmerzen anderer Ursachen abgegrenzt werden. Arthralgien, definiert als isolierte Gelenkschmerzen, können beispielsweise unter Steroidtherapie oder im Rahmen eines Steroid-Entzugs auftreten sowie auch auf Steroid-induzierte Osteonekrosen hinweisen [770]. Polyartikuläre, symmetrische Arthritiden sind eher typisch für eine rheumatoide Arthritis, anti-CCP-Antikörper können dabei in der Abgrenzung helfen [770]. Die asymmetrische, periphere Arthritis muss von der reaktiven Arthritis abgegrenzt werden [770]. Auch können Kollagenosen Ursache von Gelenkschmerzen sein. Arthritiden oder Arthralgien bis hin zum V.a. Lupus müssen bei Patient*innen als potentielle Nebenwirkungen einer immunsuppressiven Therapie,

insbesondere TNF-Antikörpertherapie, beachtet werden. Auch können unter einer Therapie mit Vedolizumab Arthralgien als unerwünschte Ereignisse auftreten, die zur Beendigung der Therapie führen [774].

5.1.1.2 Therapie

Empfehlung 5.2	**neu 2025**

Bei schubassoziierter Gelenkbeteiligung soll die Notwendigkeit für eine Therapieintensivierung der Grunderkrankung überprüft werden.
[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Keine Änderung, keine neue Literatur, siehe Bewertung Leitlinie Morbus Crohn

Empfehlung 5.3.1	**neu 2025**

Eine analgetische Therapie kann mit physikalischen Maßnahmen oder mit Paracetamol, Metamizol und ggf. niedrig potenten Opioiden durchgeführt werden, falls eine Intensivierung der CED-Therapie nicht ausreichend wirksam ist.
[Evidenzgrad 4 für NSAR, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Keine Änderung, keine neue Literatur, siehe Bewertung Leitlinie Morbus Crohn
Schlüsselfrage: 5.2

Empfehlung 5.3.2	**neu 2025**

Weiterhin können COX2-Hemmer oder unselektive nichtsteroidale Antirheumatika bei Colitis ulcerosa ebenfalls eingesetzt werden.
[Evidenzgrad 2 für COX2-Hemmer, Empfehlungsgrad 0, Konsens]

Literatur: /
Alte Literatur: Sandborn et al., 2006; Miao et al., 2014; El Miedany et al., 2006 (siehe Bewertung S3-Leitlinie Morbus Crohn)
Handsuche: Moninuola et al. 2018; Cohen-Mekelburg et al., 2022
Schlüsselfrage: 5.2

Hintergrund

Bei der Behandlung sollten rheumatologische Therapieprinzipien (Kühlung, Ruhigstellung etc.) berücksichtigt werden, auch wenn diese nicht speziell bei CED-Patient*innen evaluiert wurden. Studien über die Schmerztherapie bei CED-Patient*innen liegen nicht vor. In Analogie zur Schmerztherapie in der Rheumatologie können NSAR, Paracetamol und niedrig potente Opioide eingesetzt werden [775]. Bezogen auf Paracetamol muss berücksichtigt werden, dass dieses Medikament bei gleichzeitig bestehenden Lebererkrankungen oder Untergewichtigkeit nicht eingesetzt werden darf. Metamizol wird

von einigen Konsensusteilnehmer*innen als wirksam und nebenwirkungsarm eingestuft. Das Risiko von Agranulozytosen und potenzieller Hepatotoxizität sollte bedacht werden.
Bislang wurde von der Einnahme von NSAR bei CED-Patient*innen aufgrund des Risikos für Exazerbationen abgeraten [8]. Nach Sichtung der aktuellen, weiterhin dürftigen Datenlage erscheint die Assoziation von Exazerbationen einer CED und der Einnahme von NSAR nicht gesichert, sodass NSAR bei CED-Patient*innen angewendet werden können. Eine Metaanalyse von 2018 analysierte 13 Studien und konnte keine konsistente Assoziation zwischen dem Gebrauch von NSAR und Exazerbationen einer Colitis ulcerosa feststellen[11]. Die Annahme, dass NSAR keinen negativen Einfluss auf die entzündliche Aktivität einer CED haben, unterstützt ein Vergleich zwischen 19.326 CED Pat. ohne NSAID-Einnahme und 15.705 CED Pat. mit NSAR-Einnahme, wobei in der letzteren Gruppe innerhalb von 6 Monaten nicht mehr akute Schübe aufgetreten waren. Die Autoren resümieren in dieser Registerstudie von 2022 aus den USA, dass ihre Arbeit den Einsatz von NSAR bei Patient*innen mit CED als nicht-opioide Behandlungsoption unterstützt[12].

In den letzten Jahren hat sich der Einsatz von COX-2-Hemmern bei Patient*innen mit CED bewährt und stellt weiterhin einen wesentlichen Pfeiler der analgetischen Therapie dar. Zwei prospektiv randomisierte Studien zeigen keine CED-Exazerbation durch COX-2 Hemmer, dennoch sind einzelne Fallberichte beschrieben[9, 776, 777].

Empfehlung 5.4.1	**neu 2025**
Zur Behandlung der peripheren Arthritiden sollten Sulfasalazin oder TNF-Antikörper eingesetzt werden. **[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens (ohne COI), Konsens (mit COI)]** Literatur: / Handsuche: Ramiro et al., 2023[778] Schlüsselfrage 5.2	

Empfehlung 5.4.2	**neu 2025**
Alternativ können JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib), Il-23 Inhibitoren (Guselkumab, Mirikizumab, Risankizumab) oder Ustekinumab eingesetzt werden.* *Einschränkend wird hierbei, in Anbetracht zu geringer CED-spezifischer Erfahrung, die Datenlage der Rheumatologie und Dermatologie inkludiert. **[Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad 0, Konsens]** Literatur: Narula et al., 2021[779]; Kristensen et al., 2023[780] Handsuche: Ramiro et al., 2023[778]; Guillo et al., 2021[781] Schlüsselfrage: 5.2	

Empfehlung 5.5.1	**modifiziert 2025**
Axiale Spondylarthritiden bei Colitis ulcerosa sollten mit TNF-Antikörpern behandelt werden. **[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]** Literatur: / Handsuche: Ramiro et al., 2023[778] Schlüsselfrage: 5.2	

Empfehlung 5.5.2	**modifiziert 2025**
Alternativ können JAK-Inhibitoren verwendet werden. **[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]** Literatur: Deodhar et al., 2021[782] Handsuche: Ramiro et al., 2023[778] Schlüsselfrage: 5.2	

Hintergrund

Die Behandlung von peripherer und axialer SpA unterscheidet sich wesentlich und wird in *Abbildung 3* zusammengefasst.

**	Axiale SpA*	Periphere SpA*
Anti-TNF		
JAKi		
Methotrexat		
Sulfasalazin		
Anti-Il-12/23		
Anti-Il-23		
Anti-Integrin		
S1P-R-M		

*SpA (Spondylarthropathie), **Anti-TNF (TNF-alpha Inhibitoren: Adalimumab, Golimumab, Infliximab), JAKi (JAK Inhibitoren: Filgotinib, Upadacitinib, Tofacitinib), Anti-Il-12/23 (Il-12/23 Inhibitoren: Ustekinumab), Anti-Il-23 (Il-12/23 Inhibitoren: Guselkumab, Mirikizumab, Risankizumab), Anti-Integrin (Vedolizumab), S1P-R-M (S1P-Rezeptor-Modulatoren: Etrasimod, Ozanimod)

Abbildung 3: Medikamentöse Behandlung von axialer und peripherer Spondylarthropathie bei Patient*innen mit CED adaptiert nach Greuter et al. 2021[783]

Der Pathomechanismus der mit der Colitis ulcerosa assoziierten Spondylarthritiden unterscheidet sich von dem der Spondylarthropathien aus der Rheumatologie, weshalb die Extrapolation der Wirksamkeit verschiedener Therapien nur eingeschränkt möglich ist.

Periphere SpA sprechen sehr gut auf Sulfasalazin und TNF-Antikörper an, während bei axialen SpA Sulfasalazin unwirksam ist und daher primär TNF-Antikörper empfohlen werden[784-786]. Methotrexat hat einen Stellenwert bei der Behandlung von M. Crohn mit peripherer SpA. Bei fehlender Wirksamkeit von Methotrexat bei Colitis ulcerosa wird an dieser Stelle nicht weiter darauf eingegangen.

Aktuelle Studien dokumentieren zudem die Wirksamkeit der JAK-Inhibitoren Upadacitinib und Tofacitinib in der axialen SpA[782, 787-789]. Für Filgotinib konnte die Effektivität im Hinblick auf die axiale SpA in Phase-II-Daten gezeigt werden, jedoch kann aktuell, bei noch laufender Phase-III-Studie, keine abschließende Beurteilung erfolgen[790]. Der Einsatz von JAK-Inhibitoren stellt somit, unter Beachtung des Nebenwirkungsprofiles, eine neue Alternative zu bisherigen Therapieoptionen dar. In mehreren Arbeiten zeigte sich die Therapie mit Risankizumab, Ustekinumab und Vedolizumab nicht effektiv bei axialer SpA[791-794]. Für S1P-R Modulatoren bestehen keine ausreichenden Daten. Grundsätzlich ist für

die axiale SpA in der Rheumatologie an erster Stelle eine nicht-medikamentöse Basistherapie empfohlen und sollte auch für Patient*innen mit CED bedacht werden, dazu gehören Physiotherapie, Rauchstopp, Patient*innenedukation, Sport und der ausdosierte Einsatz von NSAR[788].

Für Patient*innen mit peripheren Gelenkbeschwerden sollte eine rheumatologische Mitbetreuung erwogen werden. Gelenkinjektionen mit Glukokortikoiden könnten das therapeutische Spektrum ergänzen[788].

Neben Sulfasalazin und vor allem den zumeist eingesetzten TNF-Antikörpern haben sich für die periphere SpA durch die neuen Substanzen weitere therapeutische Möglichkeiten ergeben. Der Einsatz von Ustekinumab kann eine effektive Therapie sein, wenngleich die Datenlage begrenzt und uneindeutig ist. In einer systematischen Literaturrecherche aus dem Jahr 2021 werden 3 Studien mit insg. 154 Patient*innen gefunden, in denen Ustekinumab für die Behandlung peripherer Arthritiden bei CED, hier meist M. Crohn, effektiv war[781]. In einer post-hoc Analyse der Zulassungsstudie von Ustekinumab bei M. Crohn konnte keine Effektivität von Ustekinumab im Vergleich zu Placebo im Hinblick auf Arthritis/Arthralgien gezeigt werden[779]. Eine Effektivität der Il-23 Inhibitoren für die Behandlung der Psoriasis-Arthritis konnte für Risankizumab gezeigt werden[795]. Eine Übertragbarkeit für die Effektivität dieser Substanzklasse bei der peripheren SpA bei CED ist anzunehmen, wenngleich prospektive Daten hier noch fehlen. Vedolizumab ist nicht für den Einsatz von peripheren SpA empfohlen. Dennoch legen einige Arbeiten nahe, dass durch Vedolizumab eine Besserung der Symptome eintreten kann[792, 796].

Für JAK-Inhibitoren fehlen bezogen auf periphere SpA noch Wirksamkeisdaten aus dem Feld der CED bzw. liegen bisher lediglich in Abstractform vor. Empfehlungen aus der Rheumatologie sowohl für die periphere SpA (Upadacitinib, Tofacitinib) als auch bei der rheumatoiden Arthritis (Filgotinib, Upadacitinib, Tofacitinib) legen eine Effektivität der Therapie auf Basis der aktuellen Datenlage nahe[788, 797]. Somit können diese Medikamente auch bei CED-assoziierten Arthritiden eingesetzt werden.

5.1.2 Haut

Hautmanifestationen gehören zu den häufigsten EIM und treten bei 5-15% der Patient*innen auf [798, 799]

Zu den extraintestinalen Hautmanifestationen gehören insbesondere das Erythema nodosum (EN) und das Pyoderma gangraenosum (PG), seltenere Hautmanifestationen sind die Hidradenitis suppurativa (HS, Akne inversa), das Sweet-Syndrom und die Psoriasis[799-805].

Die HS ist eine chronische, entzündliche, wiederkehrende Hauterkrankung des Haarfollikels, die sich gewöhnlich in der Pubertät mit schmerzhaften tiefsitzenden, entzündeten Läsionen in den apokrinen Drüsen tragenden Bereichen des Körpers zeigt. Die HS tritt am häufigsten in den Achselhöhlen, Leisten und im Anogenitalbereich auf[803, 804, 806, 807]. Häufig kommt es zu einem komplizierten Krankheitsverlauf mit unzureichenden Therapiemöglichkeiten.

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

Zahlreiche Medikamente, die bei CED eingesetzt werden, können kutane Nebenwirkungen hervorrufen, insbesondere Kortikosteroide, Sulfasalazin, Thiopurine, Methotrexat und TNF-Antikörper. Insbesondere psoriasiforme Dermatosen müssen unter einer TNF-Antikörpertherapie von tatsächlichen extraintestinalen, kutanen Manifestationen einer CED abgegrenzt werden [808, 809]. Da extraintestinale Manifestationen insbesondere das Erythema nodosum und das Pyoderma gangraenosum betreffen, sollte die Diagnose primär klinisch und bei Unklarheit durch eine dermatologische Mitbeurteilung gestellt werden [799, 810].

Unabhängig von extraintestinalen entzündlichen Hautveränderungen können therapieassoziierte Hauterkrankungen auftreten. Dies betrifft insbesondere Exantheme und nichtmelanotische Hautkarzinome unter z.B. Thiopurinen, aber auch Ekzeme, Akne-ähnliche Dermatitis, Psoriasis-artige Hautläsionen sowie Melanome unter einer Therapie mit TNF-Antikörpern [811, 812].

5.1.2.1 Therapie

Empfehlung 5.6.1	**neu 2025**
Das Auftreten eines Erythema nodosums korreliert häufig mit der intestinalen Krankheitsaktivität der Colitis ulcerosa. Deshalb sollte primär eine Therapieintensivierung erfolgen. **[Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]** Keine Änderung, keine neue Literatur, siehe Bewertung Leitlinie Morbus Crohn	

Empfehlung 5.6.2	**neu 2025**
Bei Pyoderma gangraenosum sollte zunächst und zeitlich befristet eine hochdosierte systemische Steroidtherapie (Evidenzgrad 3) und bei fehlendem Therapieerfolg eine Therapie mit Calcineurininhibitoren (Evidenzgrad 3) oder TNF-Antikörpern (Evidenzgrad 2) erfolgen. **[Empfehlungsgrad B, starker Konsens]** Keine Änderung, keine neue Literatur, siehe Bewertung Leitlinie Morbus Crohn	

Empfehlung 5.6.3	**neu 2025**
Nachrangig können JAK-Inhibitoren, IL-23 Antikörper oder IL-12/23 Antikörper eingesetzt werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**	

Empfehlung 5.6.3	**neu 2025**
Eine chirurgische Intervention soll nicht durchgeführt werden. **[Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]** Keine Änderung, keine neue Literatur, siehe Bewertung Leitlinie Morbus Crohn	

Hintergrund

Bei CED-Patient*innen mit Erythema nodosum ist der wahrscheinlichste Auslöser die Aktivität der zugrundeliegenden Darmerkrankung und eine effektive Behandlung dieser führt häufig zu einer Abheilung des Erythema nodosums ohne Narbenbildung [813-815]. Weitere ätiologische Differentialdiagnosen für das Erythema nodosum sollten in Betracht gezogen werden, darunter Tumorerkrankungen, Infektionen (u.a. Tuberkulose, Streptokokken), Systemerkrankungen (u.a. Sarkoidose, M. Behcet), Schwangerschaft und Medikamente[816]. Günstige Verläufe wurden unter TNF-Antikörpern, Tacrolimus (sowohl systemisch als auch lokal), Cyclosporin, Azathioprin, Cyclophosphamid und Steroiden beschrieben [773, 817].

Das Pyoderma gangraenosum (PG) beginnt mit sterilen Pusteln, häufig nach Bagatelltraumata, und entwickelt sich oft in teilweise tiefe Hautulzerationen. Bei Verdacht auf ein PG sollten Diagnose und Behandlung im Zweifel in enger Zusammenarbeit mit einer Dermatologin bzw. Dermatologen erfolgen. Eine Verzögerung der Behandlung kann zu einem Fortschreiten der Läsion und Komplikationen führen[802, 817, 818]. Wenngleich bei 50% der PG eine CED vorliegt, sollte eine paradoxe Reaktion auf Biologika (z.B. TNF-Antikörper), in Betracht gezogen werden[26, 819]. Biopsien und chirurgische Eingriffe (Exzision) sollten nur in Ausnahmefällen erfolgen, da eine Pathergie häufig zur Ausdehnung von PG-Läsionen beiträgt[802, 817, 818]. Wichtig bei der Behandlung des PG sind die Wundversorgung, die Schmerzbehandlung und der Ausschluss von Hautinfektionen vor der Einleitung von Immunsuppressiva [818]. In milden Fällen kann eine topische Therapie mit Steroiden oder Tacrolimus angewendet werden [817, 818]. In mittelschweren bis schweren Fällen können systemische Steroide wie Prednisolon, Tacrolimus oder Cyclosporin eingesetzt werden[802, 817]. Um die längere Anwendung von Kortikosteroiden zu vermeiden, sind Thiopurine und MTX gute Alternativen als Erhaltungsstrategie für ein PG bei CED[802, 815]. TNF-Antikörper sind sehr wirksame Behandlungsoptionen im Falle einer verzögerten Reaktion oder bei Nicht-Ansprechen auf Steroide [806, 820]. Wenngleich im Vergleich zu TNF-Antikörpern weniger Daten bestehen, zeigte sich die Therapie mit Ustekinumab in mehreren Arbeiten als eine effektive Alternative[821, 822]. Il-23 Inhibitoren und JAK-Inhibitoren könnten ebenfalls neue Behandlungsoptionen darstellen, erste Fallberichte zeigen gutes Ansprechen des PG[823 824, 825].

Unabhängig von der Substanzklasse: Wenn eine Aktivität der CED vorliegt, führt eine CED-spezifische antientzündliche Therapie häufig zu einer Verbesserung des PG [802, 815].

Zur Therapie der Hidradenitis suppurativa (HS, Akne inversa) stehen Antibiotika, TNF-Antikörper und Operationen (Inzision und Drainage) zur Verfügung[803, 807]. In ausgewählten Fällen können auch Anakinra und Ustekinumab erwogen werden[826, 827].

Bei CED-Patient*innen mit Psoriasis oder begleitender psoriatischer Arthritis wird ein multidisziplinärer Ansatz zusammen mit Dermatolog*innen und/ oder Rheumatolog*innen empfohlen. Zur Behandlung stehen topische Therapien mit Calcineurin-Inhibitoren, Kortikosteroiden oder systemische Therapien (TNF-Antikörper, Ustekinumab und IL-23 Antikörper) zur Verfügung[828, 829].

5.1.3 Lebermanifestationen

CED sind mit verschiedenen hepatobiliären Erkrankungen assoziiert. Diese können zu jedem Zeitpunkt und in jedem Stadium der Erkrankung auftreten [830]. Die häufigste Lebermanifestation bei CED ist eine Leberverfettung [831], am spezifischsten assoziiert sind die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und das Overlap-Syndrom (PSC plus Autoimmunhepatitis) [832]. Für eine detaillierte Diagnostik und Therapie wird an dieser Stelle auf die aktuellen Leitlinien der DGVS zu diesem Thema verwiesen[833].

5.1.4 Augenerkrankungen

Bei 4-12% der CED-Patient*innen kommt es zu einer okulären extraintestinalen Manifestation. Am häufigsten finden sich dabei eine Episkleritis sowie seltener eine anteriore Uveitis oder Skleritis [834]. Eine häufige *sekundäre* okuläre Manifestationen ist ein Katarakt als Folge chronischer primärer entzündlicher Veränderungen am Auge bzw. als Folge einer Langzeit-Therapie mit Glukokortikoiden [834]. Bei mehr als 40% der Patient*innen mit CED wird eine Sicca-Symptomatik bedingt durch einen Mangel an Tränenflüssigkeit oder gestörter Zusammensetzung der Tränenflüssigkeit assoziiert mit einem Vitamin A-Mangel beobachtet[835-837].

Empfehlung 5.7.1	**neu 2025**
Patient*innen mit CED sollten hinsichtlich ophthalmologischer Beschwerden befragt werden und auf den Zusammenhang von Augenerkrankungen mit der CED und ihrer Therapie hingewiesen werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**	

Empfehlung 5.7.2	**neu 2025**
Bei Verdacht auf eine okuläre Manifestation sollen eine fachärztliche, ophthalmologische Untersuchung und Mitbehandlung durchgeführt werden. **[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund

Symptome, die auf eine okuläre Manifestation von CED hinweisen können, sind Rötung der Augen, Fremdkörpergefühl, Juckreiz oder Brennen und Tränenträufeln eines oder beider Augen. Symptome, die eine rasche augenärztliche Mitbetreuung erforderlich machen, sind Photophobie, mittlere bis starke und insbesondere nächtliche Augenschmerzen und eine Sehbeeinträchtigung [834]. Die starke Empfehlung für eine augenärztliche Diagnostik und Mitbehandlung ist in der Gefahr von (irreversiblen) Schädigungen des Auges begründet.

Bei Sicca-Symptomatik erfolgt eine Therapie mit Tränenersatzflüssigkeit. Die Episkleritis verläuft häufig selbstlimitierend oder ist mit der Aktivität der CED assoziiert – bei entsprechenden Beschwerden kann topisch mit NSAR behandelt werden. Die Skleritis und die Uveitis werden in der Regel – unter Hinzuziehen von Augenärzt*innen - systemisch mit Kortikosteroiden therapiert, ggf. können bei Skleritis und Uveitis auch Immunsuppressiva eingesetzt werden; unter geeigneter Behandlung ist die Prognose

der ophthalmologischen Manifestationen der CED günstig. Zusätzlich kann eine Pupillenerweiterung zur Therapie des Spasmus sowie zur Prophylaxe von Synechien durchgeführt werden[834].
Patient*innen mit entsprechendem Risikoprofil (beispielsweise bekannter primärer Manifestation am Auge, langjährige Glukokortikoidtherapie) sollte eine regelmäßige augenärztliche Kontrolle empfohlen werden[837].

5.2 Extraintestinale Komplikationen

5.2.1 Anämie

Mit einer Prävalenz von 6-74% (3-6) ist eine Anämie die häufigste CED-assoziierte systemische Komplikation und extraintestinale Manifestation[838]. Metaanalysen zeigen, dass etwa jede*r fünfte ambulante CED-Patient*in eine Anämie aufweist[839-841]. Die häufigsten Ursachen sind der Eisenmangel (Iron Deficiency Anaemia, IDA) und die Anämie der chronischen Erkrankung (Anaemia of chronic Disease, ACD), seltenere Ursachen beinhalten einen Vitamin B12- oder Folsäure-Mangel oder unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) von Medikamenten (*siehe Tabelle 14*)[842].

Tabelle 14: Mögliche Ursachen für eine Anämie bei Colitis ulcerosa (nach Martin et al. 2017[843])

Sehr häufig	Eisenmangelanämie (IDA) Anämie bei chronischer Erkrankung (ACD)
Häufig	Vitamin B12 Mangel Folsäuremangel Medikamenten-assoziiert (SASP, 5-ASA, CsA, Tacrolimus, JAK Inhibitoren)
Weniger häufig	Autoimmun-hämolytische Anämie Myelodysplastisches Syndrom Aplastische Anämie Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel
Selten	Vitamin D-, Vitamin A-, Vitamin B6- oder Kupfermangel

Das Vorliegen einer Anämie bei Colitis ulcerosa ist assoziiert mit einer reduzierten Lebensqualität sowie einer Einschränkung der körperlichen, emotionalen und kognitiven Funktion und trägt zu einer erhöhten Hospitalisierung bei [842, 844]. Daher ist die Diagnostik und Therapie der Anämie bei CED ein integraler Bestandteil des Therapiemanagements.

Empfehlung 5.8.1	**neu 2025**
Bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa sollte bei Erstdiagnose und in Abhängigkeit von Krankheitsschwere und Verlauf regelmäßig alle 3 bis 12 Monate eine Anämie- und Eisenstatusdiagnostik erfolgen. **[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]**	

Literatur: /

Handsuche: Peyrin-Biroulet et al., 2022

Schlüsselfrage: 5.1

Statement	**5.8.2**	**neu 2025**

Ein Ferritin-Wert <30 µg/l (bei normwertigem CRP-Wert) bzw. 100 µg/l (bei erhöhtem CRP-Wert) oder eine Transferrinsättigung <20% sind diagnostisch für einen Eisenmangel.

[Evidenzgrad 3, starker Konsens]

Literatur: /

Handsuche: Peyrin-Biroulet et al., 2022[845]

Schlüsselfrage: 5.1

Hintergrund

Die initiale Labordiagnostik sollte ein (Differential-) Blutbild einschl. der Erythrozyten-Indices (z.B. MCV), Retikulozyten, das Serum-Ferritin, TSAT, CRP, Vitamin B12 und Folsäure umfassen[846, 847]. Weitere Laborparameter, die für eine Differenzierung der Anämie herangezogen werden könnten, umfassen u.a. LDH, Haptoglobin, Retikulozyten-Hb-Gehalt (CHr), den löslichen Transferrin-Rezeptor (sTfR) und Hepcidin[846-848].

Mittels (Differential-) Blutbild, Ferritin, Transferrinsättigung und einem Entzündungsmarker, am ehesten CRP, wird zunächst die Genese der Anämie bestimmt. Im Kontext einer bestehenden Entzündung muss das Ferritin als Marker des Eisenmangels kritisch bewertet und ggf. die Grenzwerte angepasst werden. Ein Ferritin-Wert <30 µg/l weist mit hoher Spezifität auf einen Eisenmangel hin [842, 846, 849]. Bei erhöhten Entzündungsmarkern (CRP, BSG) spielt die Transferrinsättigung als Marker des für die Hämatopoese zur Verfügung stehenden Eisens, welcher durch Entzündung weniger beeinträchtigt ist, eine wichtige Rolle [850-852]**.** Eine TSAT <16% ist diagnostisch für einen Eisenmangel [853, 854]. Hepcidin war in einer Studie bei CED-Patient*innen auch bei bestehender entzündlicher Aktivität ein zuverlässiger Indikator einer Eisenmangelanämie: Die AUC für Hepcidin betrug 0,89 (95% Konfidenzintervall, 0,82-0,95; P < .001). Eine mittlere CHr Konzentration < 29 pg kann die Diagnose eines Eisenmangels ebenfalls unterstützen, wenn die weiteren vorliegenden Ergebnisse nicht schlüssig ausfallen[847, 855]. Als hypochrome Erythrozyten gelten solche, deren Hämoglobinkonzentratoin unter 28g/dl liegen. Ein Anteil über 5% weist ebenfalls auf einen Eisenmangel hin. Bei einem Serum-Ferritin >100 µg/l und Transferrinsättigung <20% ist vom Vorliegen einer ACD auszugehen[846]. Bei aktiver Entzündung und Ferritin-Werten zwischen 30-100 µg/l liegt häufig eine Kombination aus einer ACD und einem Eisenmangel vor [842, 846, 852, 855]. Der diagnostische Algorithmus zur Abklärung einer Anämie ist in *Abbildung 4* dargestellt.

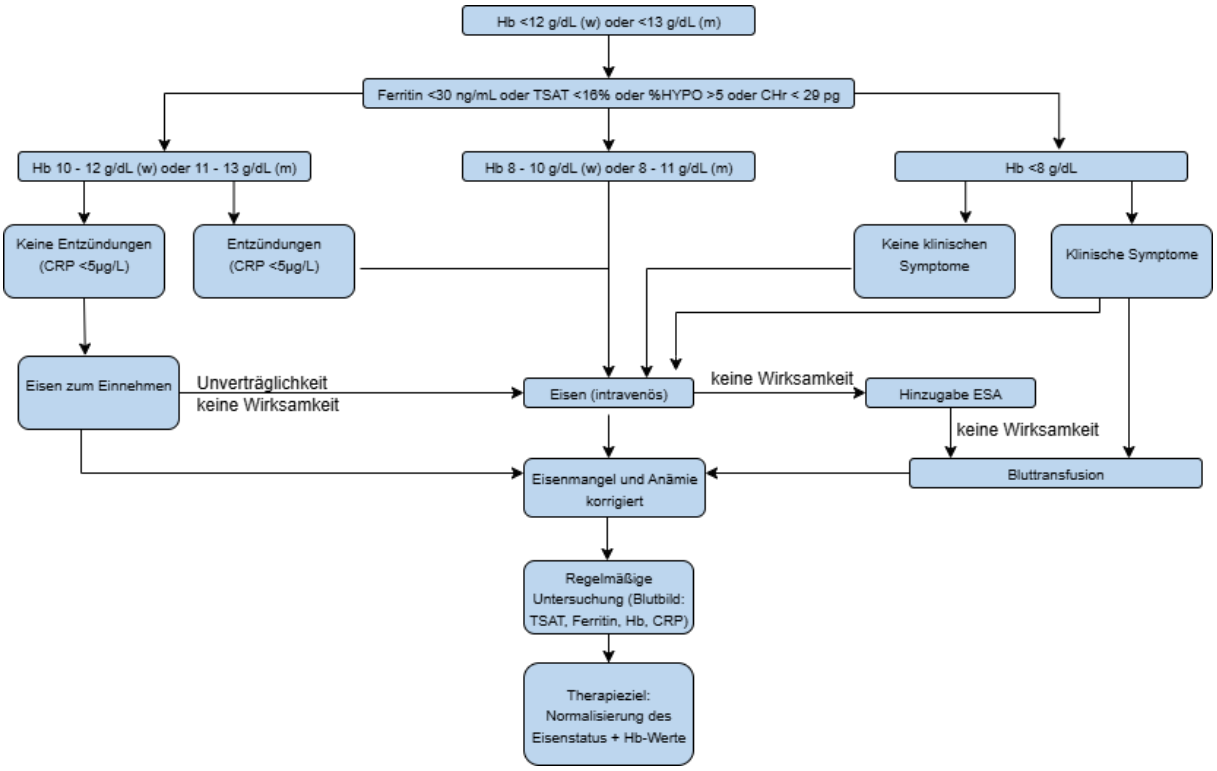

Abbildung 4: Diagnostischer Algorithmus zur Abklärung einer Anämie (adaptiert nach Martin et al. 2017[843])

Empfehlung 5.9	**neu 2025**
Bei Eisenmangel oder Eisenmangelanämie sollte die Krankheitsaktivität kontrolliert und die Therapie ggf. angepasst werden. **[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]** Literatur: / Handsuche: Peyrin-Biroulet et al., 2022[845] Schlüsselfrage 5.1	

Hintergrund

Die Anämie der chronischen Erkrankung (ACD) ist Ausdruck der entzündlichen Aktivität der zugrundeliegenden Colitis ulcerosa. Hier gilt vor allem das Hepcidin, ursprünglich als Akutphaseprotein beschriebene, ein ca. 25 Aminosäuren großes antimikrobiell wirkendes Peptid, als zentrales Stellglied der Eisenhomöostase. Bei vorliegender Entzündung oder ausreichendem Eisenstatus kommt es zu einer gesteigerten hepatischen Expression von Hepcidin, was die Eisenresorption aus dem Darm und die Freisetzung aus dem retikoloendothelialen Makrophagen verhindert.

Im Vordergrund steht daher die Optimierung der anti-inflammatorischen Therapie, die maßgeblich zur Besserung der Anämie beitragen kann[856].

Empfehlung 5.10	**neu 2025**
Bei einem Eisenmangel oder einer Eisenmangelanämie sollte in Abhängigkeit von der Schwere der Anämie und der Krankheitsaktivität eine orale oder i.v. Eisensubstitution erfolgen. Bei aktiver Colitis ulcerosa ist die i.v. Eisengabe zu bevorzugen. Ziel sollte der Ausgleich der Anämie und des Eisenmangels sein. **[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens (mit und ohne COI)]** Literatur: Gordon et al., 2021[857] Schlüsselfrage: 5.1	

Hintergrund

Da eine Eisensubstitution bei Eisenmangel und/ oder Eisenmangelanämie die Lebensqualität der betroffenen Patient*innen verbessert, sollte bereits bei einem Eisenmangel auch ohne Anämie, eine Eisen-Substitution erfolgen[858, 859].

Der Eisenbedarf wird heute durch ein vereinfachtes Schema unter Nutzung von Hb-Wert und Körpergewicht geschätzt (siehe *Tabelle 15*)[846, 858].

Als Ziel der Therapie gilt eine Normalisierung der Eisenspeicher und der Ausgleich der Anämie. Der Therapieerfolg sollte je nach Schwere des Eisenmangels im ersten Jahr alle 3-6 Monate kontrolliert werden[844].

Tabelle 15: Schema zur Abschätzung des Eisenbedarfs[846, 858]

Hämoglobin g/dl	**Körpergewicht < 70 kg**	**Körpergewicht ≥ 70 kg**
10-12 [Frauen] 10-13 [Männer]	1000 mg	1500 mg
7-10	1500 mg	2000 mg

Es liegen mehrere randomisierte kontrollierte Studien vor, die orale Eisenpräparate (Eisenfumarat, Eisensulfat) mit intravenösen Eisenpräparaten (Eisen-Carboxymaltose, Eisen-Sucrose, Eisen-Isomaltosid) verglichen haben[858, 860-877]. Die Daten dieser Studien wurden in mehreren aktuellen systematischen Reviews und Metaanalysen analysiert und zeigen, dass eine parenterale Eisensubstitution im Vergleich zu einer oralen zu einem stärkeren und schnelleren Anstieg der Ferritinkonzentration und des Hb führt[857, 878-881]. Entsprechend kann die parenterale Eisensubstitution die Symptomlast schneller verringern und die Lebensqualität der Patient*innen zügig verbessern[866].

Eine i.v. Eisengabe zeichnet sich durch eine gute Verträglichkeit aus. So sind weniger Therapie-assoziierten Nebenwirkungen und Therapieabbrüche im Vergleich zur oralen Eisen-II-Gabe zu verzeichnen [878-881]. Es zeigt sich eine Überlegenheit der i.v.-Eisenpräparate im Vergleich zur oralen

Eisensubstitution vor allem bei ausgeprägter Anämie, während bei milder Anämie ein vergleichbarer Hb-Anstieg unter oraler im Vergleich zu parentaler Eisensubstitution zu verzeichnen ist[878-881].

Gastrointestinale Symptome (Bauchschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) treten vor allem unter oraler Eisensubstitution auf[878-881]. Bei parenteralen Eisenpräparaten muss die seltene Möglichkeit einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion bedacht werden[882]. Im Übrigen kann eine i.v. Eisensubstitution am selben Tag wie andere i.v. CED-Medikamente verabreicht werden, ohne das Risiko für Unverträglichkeitsreaktionen zu erhöhen[883].

Im Kontext der intravenösen Eisengabe wurden Hypophosphatämien beschrieben, die unter Eisencarboxymaltose im Vergleich zu Eisenderisomaltose gehäuft auftraten[884-886]. Im Rahmen einer intravenösen Eisengabe sollte daher eine Kontrolle der Phosphatspiegel erfolgen. Die klinische Relevanz einer Hypophosphatämie wird allerdings kontrovers beurteilt. Bei Detektion einer Hypophosphatämie kann – insbesondere bei Risikopatient*innen (Mangelernährung, Krampfleiden, wiederholte i.v. Eisengaben) – eine Substitution erfolgen, näheres dazu in [887]. Mit oralem Eisen-III-Maltol ist eine Option für die orale Behandlung der Eisenmangelanämie bei inaktiver CED mit milder bis moderater Anämie (Hb≥9,5 g/dl) verfügbar, die auch bei Unverträglichkeit gegenüber Eisen-II-Präparaten angewendet werden kann[888]. Das Ansprechen auf die Eisentherapie sollte überprüft werden. Ein Hb-Anstieg um 2g/dl innerhalb von 4 Wochen sollte erreicht werden[889].

Empfehlung 5.11	**neu 2025**
Therapierefraktäre Anämien sollten differentialdiagnostisch weiter abgeklärt werden. **[Expertenkonsensus, Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund

Bei therapierefraktärer Anämie sollten mögliche weitere Ursachen interdisziplinär u.a. hämatologisch und nephrologisch abgeklärt werden. Bei nachgewiesenem Vitamin B12 Mangel soll eine Substitution erfolgen. Zur Dosierung der Vitamin B12 Substitution verweisen wir auf das *Kapitel 6*. Ein Folsäure-Mangel sollte ebenfalls substituiert werden, dies kann meist peroral erfolgen[890].

Empfehlung 5.12	**neu 2025**
Bluttransfusionen mit Erythrozytenkonzentraten sollten restriktiv nach den Kriterien des Patient-Blood-Management (PBM) und nur bei schwerer, symptomatischer Anämie erfolgen. **[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad B, starker Konsens (mit und ohne COI)]** Literatur: / Handsuche: Carson et al., 2021[891] Schlüsselfrage: 5.1	

Hintergrund

Sollte sich unter den kombinierten Maßnahmen (Eisen, ggf. Vitamin B12 und/ oder Folsäuresubstitution) keine Besserung der Anämie zeigen, kann ein Therapieversuch mit zusätzlich Erythropoietin-Derivaten unternommen werden, da sich hierunter ein Hb-Anstieg und Verbesserung der Lebensqualität zeigt[868, 892-894].

Anämien bei CED haben in der Regel einen chronischen Verlauf, die meisten Patient*innen sind daher adaptiert und sprechen gut und schnell auf eine adäquate Substitution an. Auf die Gabe von Erythrozytenkonzentraten kann daher meist verzichtet werden. Selten kann es zu einer akuten schweren Blutungsanämie kommen, die wie jede akute Blutung unter Berücksichtigung der Hämodynamik und der Anämie-bedingten Symptomatik durch Transfusionen, endoskopische Blutstillung und/oder Operation behandelt werden muss[895-897].

5.2.2 Osteopenie und Osteoporose

Die Prävalenz von Osteopenie und Osteoporose und damit auch das Risiko für Wirbel- oder Hüftfrakturen ist bei CED-Patient*innen erhöht[898-906]. Es wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten veröffentlicht, in denen der Zusammenhang zwischen Osteoporose und dem Risiko osteoporotischer Frakturen und CED beschrieben wird[396, 907-911]. Eine Meta-Analyse ergab ein um 32 % erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Osteoporose oder osteoporotischen Frakturen bei CED im Vergleich zu Kontrollpersonen [OR: 1,32; 95% CI: 1,20-1,45][396]. Eine Studie über die Inzidenz von Osteoporose in einer bevölkerungsbasierten Kohorte ergab eine leicht erhöhte OR von 2,8 [95% CI: 2,1- 3,9] bei CU[912]. Es besteht ein zwei- bzw. dreifach erhöhtes Risiko für Wirbelsäulen- und Hüftfrakturen[909, 910, 913, 914]. Bezüglich ausführlicher Empfehlungen wird auf die Leitlinie des Dachverband Osteologie (DVO) von 2023 verwiesen[915].

Empfehlung 5.13	**neu 2025**
Bei CU-Patient*innen, die längerfristig systemische Steroide erhalten, erhielten oder chronisch aktiv unzureichend behandelt sind, sollte eine Knochendichtemessung erfolgen. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens (mit und ohne COI)]**	

Hintergrund

Für Risikogruppen wird eine Knochendichte mittels DXA (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry)-Messung empfohlen. Typische Risikofaktoren bei CED-Patient*innen sind nach der Leitlinie des Dachverbands Osteologie insbesondere eine geplante oder bestehende Therapie mit täglicher Gabe von Glukokortikoiden ≥2,5 mg Prednisolonäquivalent über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten. Bei Frauen über 50 Jahren und Männern über 60 Jahren kann schon eine dreimonatige Glukokortikoidtherapie in jeglicher Dosis, Nikotinabusus oder ein BMI < 20 kg/m² ausreichend für die Indikationsstellung zur Osteodensitometrie sein[915]. Die Osteodensitometrie wurde in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen für Patient*innen aufgenommen, bei denen „aufgrund konkreter anamnestischer und klinischer Befunde […] eine Absicht für eine spezifische

medikamentöse Therapie einer Osteoporose besteht“, und kann zu Lasten der Kostenträger angeordnet und abgerechnet werden[916]. Im Falle eines pathologischen Befundes erfolgt häufig eine Kostenübernahme der medikamentösen Therapie.
Neben dem Steroidgebrauch als Ursache der Osteoporose bei Patient*innen mit CED sind steigendes Patient*innenalter, Dünndarmbefall (bei Morbus Crohn), ein chronisch-aktiver Entzündungsverlauf, stattgehabte Darmresektionen und Hospitalisierung wesentliche Risikofaktoren[912, 915, 917-919].
Bei Kindern bis zum vollständigen Wachstumsabschluss sollen nur Knochendichtemessungen bei Frakturen nach Minimaltraumata in spezialisierten kinderendokrinologischen Abteilungen erfolgen, da die DXA-Messmethode beim wachsenden Skelett problematisch ist [920] (siehe *Empfehlung 7.19*).

Empfehlung 5.14	**neu 2025**
Bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa sollte der Vitamin D-Spiegel im Blut gemessen werden und bei nachgewiesenem Vitamin D-Mangel substituiert werden. (s. S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr)[921] **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund

25OH-Vitamin D_3-Spiegel sind sowohl bei Patient*innen mit M. Crohn und bei Colitis ulcerosa häufig erniedrigt, insbesondere, wenn Teile des Dünndarms reseziert wurden oder entzündlich verändert sind oder ein Gallensäureverlustsyndrom oder eine Mangelernährung bestehen[922]. Weitere Risikofaktoren für einen 25OH-Vitamin D_3-Mangel sind Untergewicht, eine längerfristige systemische Steroidtherapie oder ein chronisch-aktiver Krankheitsverlauf. Ein nachgewiesener Vitamin D-Mangel sollte korrigiert werden[918, 923-926].

Empfehlung 5.15	**neu 2025**
Bei Nachweis einer Osteopenie/Osteoporose sollte als Basistherapie eine Therapieintensivierung der Grunderkrankung erwogen, eine Vitamin D Substitution begonnen, ein Nikotinabusus beendet, bei bestehendem Untergewicht eine Ernährungstherapie eingeleitet und regelmäßiger Sport empfohlen werden. **[Evidenzgrad 2/3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]** Literatur: Hao et al., 2024[927]; Adami et al., 2024[928] Schlüsselfrage: 5.6	

Hintergrund

Die Therapieempfehlungen zur Osteoporose bei CED leiten sich hauptsächlich von der DVO-Leitlinie ab[915]. Eine zusätzliche orale Kalziumsubstitution sollte nur durchgeführt werden, wenn die tägliche Kalziumzufuhr mit der Nahrung <800 mg/d liegt. Die zusätzliche orale Calciumzufuhr sollte dann

zwischen 1000 und 1500 mg liegen. Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Unterernährung, Krankheitsaktivität und Immobilisierung sind zu minimieren[917, 929].

Bezüglich des Zielspiegels für 25OH-Vitamin D_3 bestehen unterschiedliche Auffassungen. Die American Association of Clinical Endocrinologists gibt auch in der aktuellen Empfehlung von 2020 einen unteren Grenzwert für Risikogruppen (z.B. M. Crohn und Colitis ulcerosa, oder auch Patient*innen unter Steroiden) von 30 ng/ml an, während andere Fachgesellschaften einen Grenzwert von 20 ng/ml für ausreichend halten [930-932]. Gerade unter einer Steroidtherapie soll eine Vitamin D_3-Supplementierung bei niedrigen Vitamin D-Spiegeln auch unter der Therapiedauer von 3 Monaten erfolgen. Die DVO Leitlinien empfehlen bei Vitamin D-Mangel unter dem 18. Lebensjahr 600-1000 IE/d und über dem 18. Lebensjahr 1500-2000 IE/d[915].

Empfehlung 5.16	**neu 2025**

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

[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, s. Bewertung aus Leitlinie Morbus Crohn

Schlüsselfrage: 5.6

Hintergrund

Eine medikamentöse Therapie wird empfohlen nach einer inadäquaten singulären Wirbelkörperfraktur 2. oder 3. Grades nach Genannt (25–40% bzw. >40% Höhenminderung) oder multiplen Wirbelkörperfrakturen 1. bis 3. Grades, wenn gleichzeitig ein T-Wert von −2,0 oder geringer vorliegt[915]. In mehreren Studien haben sich Aminobisphosphonate als wirksam erwiesen[933]. Als inadäquat ist hier ein Wirbelkörperbruch ohne Sturz oder größere Krafteinwirkung definiert. Das Folgerisiko für Wirbelkörperfrakturen ist in den ersten Monaten bis Jahren besonders hoch, so dass eine rasche Therapieeinleitung wichtig ist[915]. In der DVO-Leitlinie findet sich ein komplexer Algorithmus für die Therapieindikation; auf diesen sei an dieser Stelle verwiesen[915].

5.2.3 Thrombophilie

Empfehlung 5.17.1	**neu 2025**

Bei stationären und/oder immobilisierten Patient*innen mit CU sollte eine medikamentöse Thromboseprophylaxe erfolgen, wenn ein akuter Schub vorliegt oder CED-spezifische Risikofaktoren vorliegen.

[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, Konsens]

Literatur: Zhang, H. et al. 2021[934]; Arvanitakis, K. D. et al. 2021[935]

Schlüsselfrage: 5.7

Empfehlung 5.17.2 **neu 2025**

Bei ambulant betreuten Patient*innen mit hoher Krankheitsaktivität und Risikofaktoren für eine Thromboembolie sollte die Indikation zur medikamentösen Thromboseprophylaxe geprüft werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**

Literatur: Zhang et al., 2021[934]; Arvanitakis et al., 2021[935]

Schlüsselfrage: 5.7

Hintergrund

Das Risiko für thrombembolische Ereignisse bei erwachsenen Patient*innen mit CED ist deutlich erhöht (8,4fach im Vergleich zur Normalbevölkerung) [375, 377] und bei Erwachsenen mit einer 8fach erhöhten Mortalität assoziiert [936]. Neben den allgemeinen Risikofaktoren für thrombembolische Ereignisse sind wichtige CED-spezifische Risikofaktoren die chirurgische Therapie, eine hohe Krankheitsaktivität, das Vorhandensein eines Ports, eine Mangelernährung und eine Dehydration [937]. Bei hospitalisierten Patient*innen sind thrombembolische Ereignisse deutlich häufiger als bei ambulanten Patient*innen, allerdings ist auch das Thromboserisiko der nicht-hospitalisierten Patient*innen gegenüber der Referenzpopulation signifikant erhöht[375]. Poststationär besteht ebenfalls ein erhöhtes Thromboserisiko bei Patient*innen mit CED und entsprechendem Risikoprofil (Alter > 45 Jahre, mehrere aufeinanderfolgende stationäre Behandlungen, intensivmedizinische Versorgung, stationäre Behandlungsdauer > 7 Tage, zentralvenöser Zugang)[938]. Es sollte daher in Risikosituationen, d.h. insbesondere bei Hospitalisation, Immobilisation und relevanter Komorbidität, eine medikamentöse Thromboseprophylaxe erfolgen. Dies trifft auch auf ambulant betreute Patient*innen mit hoher entzündlicher Krankheitsaktivität zu, insbesondere in der poststationären Behandlungsphase und vor allem bei Vorliegen von weiteren Risikofaktoren. Zum Risiko relevanter Blutungen durch eine Thromboseprophylaxe liegen uneinheitliche Ergebnisse retrospektiver Analysen stationär behandelter Patient*innen vor[939-941]. Insgesamt werden in den zitierten Arbeiten der Nutzen und die Sicherheit der Thromboseprophylaxe hervorgehoben; dennoch sollte auf Blutungszeichen geachtet werden und Nutzen und Risiko der Thromboseprophylaxe individuell abgewogen werden.

Steroide steigern das Thromboserisiko [942], bei Patient*innen mit erhöhtem Thromboserisiko sollte eine steroidfreie Therapie angestrebt werden. Sicherere Alternativen hinsichtlich thrombembolischer Ereignisse sind eine Behandlung mit TNF-Antikörpern, Thiopurinen oder Methotrexat. Bei schwächerer Datenlage ist auch die Behandlung mit Vedolizumab oder Ustekinumab nicht mit einem erhöhtem Thromboserisiko assoziiert [943]. Mutmaßlich ist die Kontrolle der akuten Entzündungsaktivität der entscheidende Faktor für die Vermeidung thrombembolischer Ereignisse.

Die Therapie einer venösen Thrombose bzw. Lungenembolie sollte entsprechend der S2k-Leitlinie erfolgen[944]. Zur Sicherheit der therapeutischen Antikoagulation bei Patient*innen mit CED ist hervorzuheben, dass das Risiko intestinaler Blutungen unter Vitamin K-Antagonisten oder (niedermolekularem) Heparin dabei unabhängig von der Krankheitsaktivität gegenüber Patient*innen

ohne CED nicht erhöht ist, für direkte orale Antikoagulationen (DOAK) liegen bisher keine ausreichenden Erfahrungen vor[945]. Um das thrombembolische Risiko sowie das Blutungsrisiko unter einer anschließenden Antikoagulation zu minimieren, sollte eine größtmögliche Schubfreiheit angestrebt werden, so dass die remissionserhaltende Therapie ggf. intensiviert werden sollte.

6 Leitlinie – Ernährung und komplementäre Verfahren

6.1 Ernährung in der Ätiologie und Prävention der Colitis ulcerosa

Empfehlung 6.1	**modifiziert 2025**

Stillen sollte zur Risikoreduktion für das Auftreten einer CU empfohlen werden. Die Stilldauer sollte mindestens 6 Monate betragen.

[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: Piovani et al., 2019[946]; Zhao et al., 2022[947]

Alte Literatur: Barclay et al., 2009; Klement et al., 2005

Schlüsselfrage: 6.3

Hintergrund

Mehrere systematische Reviews konnte eine signifikante Risikoreduktion von 7 – 26% für das Auftreten einer CU durch das Stillen zeigen[946-949]. Die schützende Wirkung entsteht vermutlich durch eine verbesserte Entwicklung der Schleimhautimmunität und andere Zusammensetzung des Mikrobioms. Dabei scheint eine minimale Stillzeit von 6 Monaten erforderlich zu sein.

Empfehlung 6.2	**neu 2025**

Eine gemüse- und obstreiche Ernährung sollte zur Reduktion des Auftretens einer Colitis ulcerosa empfohlen werden.

[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: Piovani et al., 2019[946]; Zhao et al., 2022[947]; Li et al., 2015; Milajerdi et al., 2021[950]

Schlüsselfrage: 6.3

Hintergrund

Sowohl die Zunahme der CU-Inzidenz in der westlichen Welt als auch das erstmalige Auftreten in Entwicklungsländern ist im zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten einer westlichen Diät (hoher Anteil an fetthaltigen, zuckerhaltigen stark verarbeiteten Produkten, reich an tierischen Proteinen mit wenig Ballaststoffen, arm an Obst und Gemüse) zu sehen[951, 952]. Systematische Reviews konnten bisher keinen signifikanten Zusammenhang von der Aufnahme von Kohlenhydraten, Zucker, Proteinen, Fett oder Ballaststoffen mit dem Auftreten einer CU nachweisen. Der fraglich positive Effekt von Tee sowie Omega-3-Fettsäuren zur Risikoreduktion einer CU muss noch mit weiteren Studien untermauert werden[946, 947, 953]. Auf Grund der vorliegenden positiven Studien kann jedoch die reichliche Aufnahme von Obst und Gemüse anlog der aktuellen Empfehlungen der DGE sowie Planetary Health Diet empfohlen werden. Eine Mengenangabe ist auf Grund der Studieninhomogenität nicht möglich, hier wurden z.B. täglicher Konsum mit seltenem Konsum vergleichen oder Konsum der obersten mit der untersten Quartile[954]. Der Pathomechanismus der positiven Wirkung ist noch nicht abschließend

untersucht, diskutiert werden die Wirkung von Flavonoiden auf die Darmbarriere, der antiinflammatorische Effekt von Obst/Gemüse und der Einfluss auf das Mikrobiom im Sinne von Prebiotika[950].

Empfehlung 6.3	**neu 2025**
Es kann eine Meidung bzw. eine reduzierte Aufnahme von rotem Fleisch, Softdrinks und Saccharosehaltigen Nahrungsmittel zur Primärprävention einer CU erwogen werden. (Siehe auch S3-Leitlinie Klinische Ernährung bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen)[955] **[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]** Literatur: Piovani et al., 2019[946]; Zhao et al., 2022[947]; Ge et al., 2015[956]; Nie et al., 2017[957]; Wang et al., 2017[958] Handsuche: Day et al., 2022[959], Day et al., 2025[960], Dong et al., 2022[961], Herrador-Lopez et al., 2023[962] Schlüsselfrage: 6.3	

Hintergrund

Der Verzehr von ultraprozessierten Lebensmitteln kann mit einer erhöhten Prävalenz verschiedener Erkrankungen vergesellschaftet wie z.B. CED[958, 963]. Ein generelles Meiden dieses Lebensmittel kann vor allem auf Grund der Vielzahl der betroffenen Produkte nicht unreflektiert empfohlen werden. Hilfreich und zielführend ist zum momentanen Zeitpunkt die Bevorzugung von möglichst wenig verarbeiteten Lebensmitteln. Es konnte zwar häufig ein Zusammenhang zwischen der Entstehung eines Morbus Crohns und der hohen und häufigen Aufnahme von ultraprozessierten Lebensmitteln nachgewiesen werden, die explizierte Datenlage für die CU ist jedoch kontrovers[959, 961-964]. Erschwerend kommt hinzu, dass keine einheitliche Definition für den Begriff „ultraprozessierte Lebensmittel“ vorliegt und die Einteilung der Lebensmittel in die häufig verwendete NOVA-Klassifikation wenig spezifisch und subjektiv ist. Wird in den Subanalysen der Studien schließlich nach Lebensmittelgruppen differenziert, gibt es keinen pauschalen Zusammenhang mehr zwischen dem Auftreten einer CU und ultraprozessierten Lebensmittel. Vielmehr zeigt sich, dass die Korrelation von wenigen Lebensmittelgruppen dominiert wird, die die eigentlichen Risikofaktoren darstellen. Daher haben wir uns in der Leitlinie entschieden, nicht von ultraprozessierten Lebensmitteln generell abzuraten, sondern bestimmte Lebensmittelgruppen hervorzuheben. Mehrere aktuelle systematische Reviews bestätigen den Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Fleisch, vor allem rotem Fleisch, Softdrinks und Saccharose und dem erhöhten Risiko für die Entstehung einer CU[946, 947, 956-958]. Für Saccharose besteht eine direkte Dosis-Wirkungsbeziehung[958].

6.1.1 Mangelernährung

Empfehlung 6.4	**modifiziert 2025**

Patient*innen mit CU haben ein erhöhtes Risiko für eine Mangelernährung. Sie sollten daher zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und im weiteren Krankheitsverlauf auf das Vorliegen einer Mangelernährung untersucht werden und falls notwendig eine qualifizierte Ernährungstherapie erhalten.

[Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: Gold et al., 2022[965]

Schlüsselfrage: 6.3

Hintergrund

Mangelernährung präsentiert sich nicht ausschließlich durch das klassische Untergewicht (niedriger Body Mass Index), sondern auch durch einen Verlust von Muskelmasse und Mikronährstoffen und kann auch bei bestehender Adipositas (sarkopene Adipositas) vorliegen. Besondere Bedeutung kommt den Veränderungen der Muskelmasse (Myopenie und Sarkopenie) zu[966]. Diese Betrachtungsweise ist umso bedeutender bei dem steigenden Anteil adipöser Patient*innen mit Colitis ulcerosa[967].

In einem systemischen Review, welches 35 Studien inkludiert, zeigt sich, dass über ein Drittel der Patient*innen mit CED frühe Zeichen einer Malnutrition (Myopenie und Prä-Sarkopenie) und fast jeder fünfte Patient*innen eine Sarkopenie aufweist. Die Prävalenz einer Myopenie und Prä-Sarkopenie ist bei Patient*innen mit M. Crohn höher (35% und 45% versus 32% und 43%), jedoch ist die Sarkopenie bei der C ulcerosa häufiger (14% versus 12%)[968]. Die hohe Prävalenz (31%) von Zeichen einer Mangelernährung zeigte sich auch in einer Kohorte von Patient*innen mit neu diagnostizierter Colitis ulcerosa [969].

Die durch Mangelernährung hervorgerufenen Komplikationen sind oftmals klinisch relevanter als der zugrundeliegende entzündliche Prozess selbst, daher sind Prävention und Behandlung der Malnutrition obligatorische Bestandteile der Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. Es gibt zudem zunehmende Evidenz, dass auch ein wechselseitiger Zusammenhang zwischen Ernährungsstatus und Inflammation besteht[966].

In einer ‚Vorher – Nachher' Studie zeigte sich nach Implementation eines systemischen Screenings (modifizierte MUST Score) mit nachfolgendem erweitertem Assessment und entsprechender ernährungsmedizinischer Betreuung durch eine Ernährungsfachkraft eine verbesserte Behandlungsqualität in einer CED Schwerpunktambulanz (u.a. weniger Notaufnahme und Krankenhausaufenthalte)[965].

Wie auch in der Leitlinie der ESPEN empfohlen[970], sollten daher alle Patient*innen mit Colitis ulcerosa regelmäßig bzgl. dem Vorliegen einer Mangelernährung mittels eines validierten Screening Tools (z.B. MUST oder NRS 2002) untersucht werden und bei auffälligem Befund eine qualifizierte Ernährungstherapie durch eine Ernährungsfachkraft erhalten[969]. Bei Kindern ist die Validität der Screening Tools eingeschränkt und hier können ggf. Entwicklungsverzögerungen im Vordergrund stehen (siehe *Empfehlung 7.19*)[970].

Empfehlung 6.5	**modifiziert 2025**

Patient*innen mit CU sollten initial und im weiteren Krankheitsverlauf hinsichtlich eines Mikronährstoffmangels untersucht und ggf. durch entsprechende orale und/oder parenterale Supplemente gezielt behandelt werden.

[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens (mit und ohne COI)]

Literatur: Del Pinto et al., 2015[971]; Fabisiak et al., 2017[972]; Li et al., 2019[973]; Pan et al., 2017[974]; Zupo, R. et al., 2022[975]

Schlüsselfrage: 6.4

Hintergrund

In Abhängigkeit von Patient*innenkollektiv, Krankheitsaktivität sowie gewähltem Biomarker und Cutoff-Wert findet sich ein Eisenmangel bei 17-81%[845, 976], ein 25-OH-Vitamin D-Mangel bei 29-35%[976, 977], ein Folsäuremangel bei 14-35%[976, 978] und ein Zinkmangel bei 27-41%[977, 979] und Calciummangel ca. 10%[976] der Patient*innen. Demgegenüber ist das Auftreten eines Vitamin B_{12}-Mangel nur nach Anlage eines IAP beschrieben[976, 977, 980-982]. Eine generelle Vitamin- oder Spurenelementsubstitution ohne Nachweis eines Mangels ist bei CU nicht sinnvoll.

6.1.1.1 Therapie des Zinkmangels

Mit Durchfall (Stuhlvolumina > 300 g/d) bzw. Stoma-Output gehen erhebliche Mengen Zink verloren, wobei pro Liter Stoma-Output mit einem Verlust von 12 mg elementarem Zink zu rechnen ist. Dies liegt deutlich über dem normalen Zinkbedarf und über dem Gehalt üblicher Spurenelementpräparate[983, 984]. Bei Vorliegen eines *Zinkmangels* sollten 30 bis 45 mg Zink in Form von Zink-Histidin oder -Glukonat oral (ca. 1 Std. vor dem Frühstück) eingenommen werden[985]. Da Zink mit der intestinalen Eisen-, v.a. Kupferresorption interferiert, sollte eine orale Supplementierung nicht länger als 2-3 Wochen durchgeführt werden[986], bei längerfristiger Einnahme sollte pro 8-15 mg elementarem Zink 1 mg elementares Kupfer substituiert werden. Bei (oftmals) nicht ausreichendem Ansprechen sollte Zink parenteral substituiert werden (z.B. Zink-Aspartat als Mono-Injektion oder als Infusionszusatz bis 5 mg/Tag)[984, 987].

6.1.1.2 Therapie des Vitamin B_{12}-Mangels

Aufgrund der nur geringen Resorption von 1-3% von Cyanocobalamin wird in der Regel die parenterale Applikation bevorzugt. Leider sind die Therapieempfehlungen hinsichtlich der Dosierung und Anwendung der B_{12}-Substitution weithin uneinheitlich und meist unterdosiert. Derzeit existieren zwei medikamentöse Vitamin B_{12}-Präparationen: Cyanocobalamin und Hydroxycobalamin. Im Hinblick auf eine ausreichende Dosierung ist zu beachten, dass erst dann klinische Ausfallerscheinungen auftreten, wenn der Vitamin-B_{12}-Speicher des Körpers (4-5 mg) auf 5 bis 10% reduziert ist. Das heißt, Ziel einer

adäquaten Behandlung muss es sein, dieses Defizit auszugleichen. Um die leeren Körperdepots so schnell wie möglich aufzufüllen, wird daher folgende Vorgehensweise empfohlen: Man verabreicht in der 1. Woche an fünf Tagen 1.000 µg Hydroxycobalamin i.m./s.c. (davon werden etwa 45 %, d.h. 450 µg aufgenommen – gegenüber von nur 16% bei Cyanocobalamin), im Folgemonat werden 1.000 µg wöchentlich injiziert (alternativ täglich 500 µg Hydroxycobalamin an fünf Tagen der Woche über einen Monat). Zur Überwachung der Vitamintherapie erweist sich die Messung der Homozystein- bzw. MMA-Spiegel als hilfreich[843].

6.1.2 Durchführung der Ernährungs-/Substitutionstherapie

Empfehlung 6.6 **modifiziert 2025**

Eine spezielle enterale Ernährungstherapie und/oder ausschließliche parenterale Ernährung soll als primäre Therapie zur Remissionsinduktion oder Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa nicht durchgeführt werden.

[Evidenzlevel 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens (mit und ohne COI)]

Literatur: /

Handsuche: Limketkai et al., 2023[988]; Herrador-López et al. 2023[962]

Schlüsselfrage: 6.3

Hintergrund

Zwei aktuelle systemische Reviews und Meta-Analysen kommen zu dem Schluss, dass im Gegensatz zum Morbus Crohn keine ausreichende Evidenz für einen positiven Einfluss einer spezifischen ernährungstherapeutischen Maßnahme (Exklusionsdiät, Trinknahrung, exklusive enterale oder parenterale Ernährung) auf die Krankheitsaktivität in der akuten Phase oder Remissionserhaltung bei chronisch-aktiver Colitis ulcerosa vorliegt[988, 989 962]. Prinzipiell gelten die allgemeinen Ernährungsempfehlungen wie in der *Empfehlung 6.2* dargestellt.

Wie auch bei anderen Erkrankungen mit unzureichender Nahrungsaufnahme ist bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen die ernährungs-therapeutischen Grundsätze einer Stufentherapie anzuwenden: Ernährungstherapeutische Beratung, zusätzliche Ernährung durch Trinknahrung, Sondennahrung, parenterale Ernährung [970]. Eine künstliche Ernährung (total oder partiell, primär enteral ggf. auch parenteral) soll bei CU als supplementäre Therapie durchgeführt werden, um in der akuten Phase der Erkrankung eine adäquate Zufuhr an Nährstoffen zu gewährleisten, insbesondere, wenn schon Zeichen einer Mangelernährung vorhanden sind oder ein hohes Risiko für Ernährungsdefizite besteht. Insbesondere bei hoher entzündlicher Aktivität ist eine alleinige Ernährungsberatung/Diätberatung oftmals nicht ausreichend effektiv zur Behandlung einer Mangelernährung und/oder spezifischer Mangelzustände bzw. zur Behandlung des Wachstumsrückstandes und sollte mit einer medikamentösen antientzündlichen Therapie kombiniert werden [966].

Für weitere Durchführungsdetails der Ernährungstherapie bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa soll hier auf die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) oder ESPEN verwiesen werden [955, 970].

6.1.3 Chirurgische Aspekte der Ernährung bei CU

Empfehlung 6.7	**geprüft 2025**
Präoperativ sollte bei schwerer Mangelernährung vor elektiver Operation eine gezielte Ernährungstherapie für mindestens 7 Tage erfolgen. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]** Literatur: D'Silva A et al., 2022[990]	

Hintergrund

Colitis ulcerosa Patient*innen mit schwerer Mangelernährung ((BMI < 19kg/m², Gewichtsverlust von mehr als 10% in den letzten 6 Monaten vor der Operation und/oder Serumalbumin < 30 g/L, deutliche Kachexie) haben ein signifikant erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen [970]. In einem Cochrane Review zur präoperativen Ernährungstherapie bei viszeralchirurgischen Eingriffen findet sich bei mangelernährten Patient*innen oder Patient*innen mit Gewichtsverlust ein reduziertes Risiko für Infektionen (RR 0.58; 95% CI 0.40 – 0.85), wenn diese präoperativ eine Ernährungstherapie erhielten [990]. Während explizite prospektive Daten für die Colitis ulcerosa nicht vorliegen, findet sich auch bei Patient*innen mit M. Crohn eine deutliche Reduktion der postoperativen Morbidität [21.9% vs. 73.2%; OR: 0.09; 95% CI: 0.06–0.13; $p < 0.01$] durch eine präoperative Ernährungstherapie [991]. Wenn klinisch vertretbar, sollte daher eine Operation aufgeschoben werden, um eine metabolische Konditionierung durchzuführen, wobei ein positiver Effekt ab mindestens 7 Tage präoperativer Ernährung zu erwarten ist [992].

Nach Definition liegt beim Eintreten eines oder mehrerer Kriterien eine schwere Mangelernährung vor:

▶ Gewichtsverlust > 10 – 15% innerhalb von 6 Monaten

▶ BMI < 18,5 kg/m²

▶ Serum-Albumin < 30 g/L (keine Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion)

Bei gegebener Indikation zur präoperativen Ernährung sollte die enterale Zufuhr über Trink- und Sondennahrung vorgezogen werden. Die enterale Ernährung ist zur Vermeidung nosokomialer Infektionen möglichst prästationär durchzuführen. Die parenterale Applikation sollte Patient*innen mit hoher entzündlicher Aktivität im Kolon und intestinaler Unverträglichkeit vorbehalten bleiben [991 989].

Empfehlung 6.8	**geprüft 2025**
Patient*innen mit Pouch sollten regelmäßig auf das Vorliegen eines Vitamin D-, B12- und Eisenmangels untersucht werden.	

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Anämien infolge eines Eisen- und/oder Vitamin B_{12}-Mangels zählen zu den häufigsten extraintestinalen Manifestationen nach IAP[993, 994]. Ein Eisenmangel wird je nach Definition und Methode bei 20-56% 19,44[978, 995] (Pouchitis 77%)[980] der Patient*innen, ein B_{12}-Mangel bei 25%, ein Vitamin D-Mangel (< 21 ng/ml) bei 22 % und eine Vitamin D-Insuffizienz (< 31 ng/ml) bei 70% beschrieben[996]. Die *Ätiologie* des Vitamin B_{12}-Mangels bei IAP ist multifaktoriell, diskutiert werden eine verminderte Resorptionsleistung sowie die fast regelhaft auftretende bakterielle Fehlbesiedlung[978]. Ein Vitamin E- und/oder A-Mangel findet sich im Kontext einer Fettmalabsorption bei bis 5% der Patient*innen[982]. Ein Vitamin E- und/oder A-Mangel findet sich im Kontext einer Fettmalabsorption bei bis 5% der Patient*innen[982]. Bei länger anhaltender Steatorrhoe sollten daher Vitamin A- und E-Spiegel zumindest einmal bestimmt werden. Die Daten zum Folsäurestatus sind *inkongruent* und erlauben keine Empfehlung[993].

6.1.4 FMT

Empfehlung 6.9 **neu 2025**

Fäkaler Mikrobiomtransfer (FMT) soll derzeit nur im Rahmen von klinischen Studien zur Behandlung der Colitis ulcerosa durchgeführt werden.

[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Literatur: El Hage Chehade et al.[997], 2023; Feng et al., 2023[998]; Sarbagili Shabat et al., 2023[999]

Schlüsselfrage: 6.2

Hintergrund

Bei Colitis ulcerosa-Betroffenen besteht eine reduzierte Biodiversität des Mikrobioms im Darm. Hinweise verdichten sich, dass das Mikrobiom des Kolons an der Pathogenese der Colitis ulcerosa beteiligt ist und luminale bakterielle Antigene zu einer Aktivierung von Immunzellen führen. Fäkaler Mikrobiomtransfer (FMT) beinhaltet den Transfer von Stuhlbakterien gesunder Spender, um ein physiologisches Mikrobiom wiederherzustellen. FMTs wurden in mehreren randomisiert kontrollierten Studien durchgeführt. Ein einheitliches Protokoll besteht nicht, sodass die Arbeiten eine hohe Heterogenität der Durchführungsmodalitäten aufweisen. Dies beinhaltet den Modus des FMTs, die Frequenz der Applikation, den Applikationsweg, Anzahl der Spender, die Vorbehandlung sowie die Begleittherapie. Ein systematisches Review und Metaanalyse aus dem Jahr 2023[997] bewertet acht doppelblinde RCTs mit einer Placebogruppe (autologer Stuhltransfer oder Einläufe mit Wasser, Sham-Kapseln) mit insgesamt 324 Teilnehmenden. Als primärer Endpunkt wurde ein kombiniertes klinisches und endoskopisches Ansprechen herangezogen. Eine Verschlechterung der Kolitis, Kolektomien und eine dem FMT folgende CDI-Infektion wurden als schwere unerwünschte Ereignisse gewertet;

diesbezüglich bestand kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen. Es konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen FMT-Modalitäten gesehen werden, wenngleich aufgrund der niedrigen Patient*innenzahlen valide Subgruppenanalysen nicht möglich waren. Eine weitere systematische Arbeit von Feng et al[998] kommt zu ähnlichen Schlussfolgerungen. Derzeit unbeantwortet ist die Frage nach einer Remissionserhaltung mittels FMT, da hier bislang kaum randomisierte Studien durchgeführt wurden. Auch zum Einsatz eines FMT zur Behandlung der Pouchitis gibt es keine belastbaren Daten. Zudem bleiben Sicherheitsbedenken bezüglich der Aufarbeitung der Spenderproben und potenzieller Übertragung von Pathogenen auf den Empfänger, sodass eine entsprechende Therapie im klinischen Alltag derzeit nicht empfohlen werden kann.

6.2 Komplementäre Therapieverfahren

6.2.1 Präambel

Es gibt keine allgemein akzeptierte Definition komplementärer und alternativer Therapieverfahren. Der Begriff komplementärmedizinische Verfahren beinhaltet, dass die angewendeten Behandlungsmethoden additiv, d.h. als Ergänzung zu konventionellen Standardtherapien angewendet werden. Verfahren, welche die konventionellen Standardtherapien ausschließen, werden als alternative Therapieverfahren bezeichnet. Die Bezeichnung „alternative Therapieverfahren“ spiegelt in der Regel nicht die übliche Anwendungssituation wider, da komplementärmedizinische/naturheilkundliche Therapien keinesfalls ein Selbstverständnis beinhalten, eine Alternative zur konventionellen Therapie darzustellen. Unkonventionelle Therapien sind alle Verfahren, die als nicht anerkannt und/oder wissenschaftlich überprüft gelten.

Die angloamerikanische Literatur unterscheidet weniger in alternativ und komplementär und verwendet den gemeinsamen Terminus „complementary and alternative medicine“ (CAM), der sich inzwischen international weitgehend durchgesetzt hat. Innerhalb der vorliegenden Leitlinie wird die Kategorisierung von Wieland et al. zu Complementary and Alternative Medicine (CAM) für die Cochrane Collaboration zugrunde gelegt. Hiernach werden fünf verschiedene Kategorien unterschieden: (1) Mind-Body Verfahren, (2) ganzheitliche medizinische Systeme, (3) pflanzliche Heilverfahren, (4) körperbezogene Verfahren und (5) Energiemedizin.
Neuere Literatur spricht bei kombinierter Anwendung von konventionellen und komplementären Methoden auch von integrativer Medizin.

Empfehlung 6.10	**geprüft 2025**
Alternativtherapien anstatt einer evidenzgesicherten Therapie sollen abgelehnt werden. **[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund

Da Alternativtherapien anstatt einer evidenzgesicherten Therapie benutzt werden, sind diese

abzulehnen, da definitionsgemäß keine äquipotente Wirkung nachgewiesen ist (Phythotherapeutika und andere immunmodulierenden Substanzen mit geprüfter Äquipotenz zu einer Standardtherapie sind somit keine alternativen Heilmittel [siehe unten]). Komplementäre Therapien, welche als Ergänzung einer Standardtherapie angewendet werden, sollten in Absprache mit den behandelnden Ärzten erfolgen und können eine Standardtherapie unterstützen. Das große öffentliche Interesse an Alternativ- und Komplementärmedizin rechtfertigt eine weitere Evaluation dieser Methoden. Das schließt die folgenden Methoden ein: Traditionelle Chinesische Medizin inkl. Akupunktur, Anthroposophische Medizin, Aromatherapie, Ayurvedische Medizin, Homöopathie, immunmodulative Therapien, manuelle Therapien (Osteopathie, Massagen etc.), Mind-Body Medizin, Nahrungsergänzungsmittel, Naturheilkunde, Qi Gong, Reiki.

Empfehlung 6.11	**geprüft 2025**
Die Beurteilung naturheilkundlicher und komplementärmedizinischer Verfahren soll nach Kriterien einer evidenzbasierten Medizin erfolgen. **[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund

Methodik und Fragestellung bestimmen gemäß *CONSORT Konsens* die Bewertung einer *Evidence based Medicine (EBM)*-Hierarchisierung. Dieses ist bei Bewertung komplementärmedizinischer Literatur zu berücksichtigen. Einige komplementäre Therapieverfahren (sog. komplexe individuelle therapeutische Interventionen) beziehen sich auf das salutogenetische Potential der Patient*innen und bedürfen der nicht-verblindeten Ärzt*innen-Patient*innen-Beziehung, da korrigierende Interaktionen durch Verblindung zwischen Ärzt*innen und Patient*in nicht möglich sind. Salutogene Therapieansätze sind meist durch Lern- und Regulationsprozesse gekennzeichnet, die einer analogen Beziehungsgestaltung des Lehrers zu seinen Schülern gekennzeichnet ist und als dialogisch charakterisiert werden können. Ein *randomised controlled trial* (RCT)-Studiendesign ist daher nicht immer durchführbar, dies ist bei einer EBM-Hierarchisierung zu berücksichtigen. Ferner zeichnen sich komplementär- und alternativmedizinische Verfahren meist durch komplexe Verfahrensweisen aus, die durch einfache Wirknachweise eines Einzelfaktors nicht zu belegen sind, sondern systemisch erfasst werden müssen. Dazu sind Outcomestudien im Kohortenvergleich die geeignete Evaluationsmethode und in ihren Ergebnissen meist dem RCT gleichwertig.

Empfehlung 6.12	**geprüft 2025**
Patient*innen sollen über die Anwendung komplementärer Heilmethoden befragt werden. Die behandelnden Ärzt*innen sollen mit ihnen über ihre Gründe für die Anwendung komplementärmedizinischer Verfahren sprechen. **[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens (mit und ohne COI)]**	

Hintergrund

In zahlreichen Studien wurde beschrieben, dass mindestens die Hälfte (31% bis 68%) der Patient*innen mit CED komplementäre Heilmethoden anwendet[1000-1006]. Bei Kindern mit CED ist der Gebrauch von CAM nicht geringer als bei Erwachsenen.

In einer repräsentativen Studie für Deutschland zu dem Thema lag die Inanspruchnahme bei 52,9%. Die am häufigsten benutzten komplementären Methoden durch CED-Patient*innen sind Homöopathie, Phytotherapie, Traditionelle Chinesische Medizin einschließlich Akupunktur, Diäten, Vitamine und Nahrungsergänzungsmittel. Prädiktoren für den Einsatz komplementär-medizinischer Verfahren sind ein höherer Bildungsstand, eine Vollwerternährung sowie eine kumulative Kortison-Tabletteneinnahme von mehr als 10 g Gesamtmenge. Ein höherer Body Mass Index (BMI) war negativ mit dem Einsatz von CAM verbunden.

Drei von vier Patient*innen gaben dabei Erfahrung mit mehr als einem Verfahren an. Nur 25% der Patient*innen fühlten sich ausreichend über komplementäre Verfahren aufgeklärt. Bis zu 80% gaben aber Interesse am Einsatz von komplementären Verfahren in der Zukunft an.

30-70% der Patient*innen informieren ihre Ärzt*innen nicht über die Anwendung komplementärer Heilmethoden. Die Anwendung und das Verschweigen komplementärer Heilmethoden werden durch die konventionell behandelnden Ärzte unterschätzt. Als Gründe für die Anwendung komplementär-medizinischer Verfahren wurden in den Studien die Suche nach der optimalen Therapie, der Wunsch ohne Kortison auszukommen, Nebenwirkungen der konventionellen Therapie, der Wunsch nach Stärkung der Eigenaktivität und der Eigenverantwortung, ein ganzheitlicher Therapieansatz sowie Unzufriedenheit mit der konventionellen Therapie und (relatives) Therapieversagen genannt. Bei Kindern mit Morbus Crohn korrelierte der Gebrauch von CAM mit der Zunahme von Fehlstunden in der Schule, Internetgebrauch und einem schlechteren Verlauf der Erkrankung.

Empfehlung 6.13	**geprüft 2025**
Aufgrund des hohen Anteils an Patient*innen, die komplementärmedizinische Therapien anwenden, sollten Ärzte sich über diese Verfahren informieren. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund

Ursache einer Anwendung von CAM durch Betroffene ist unter anderem eine Unzufriedenheit mit der konventionellen Therapie (s.o.). Viele Betroffene fühlen sich durch die naturwissenschaftlich orientierte konventionelle Medizin nicht ausreichend ganzheitlich betreut. Die Auffassungen von Ärzt*innen und Patienten zum Krankheitsverständnis und den Umgang mit der Erkrankung, wie auch zum Selbstbild und Weltbild, unterscheiden sich häufig. So kommt es dazu, dass außerhalb der ärztlichen Versorgung Beratung und Hilfe von CAM Therapeuten gesucht wird (z.B. bei Heilpraktikern). Nicht selten verfahren die Betroffenen dabei ‘zweigleisig‘: Die Fachärzt*innen therapieren konventionell und der Patient sucht parallel nach weiteren Therapiemöglichkeiten, ohne dass die Ärzt*innen Kenntnis von den zusätzlich angewandten CAM-Verfahren erhält. Der/die CAM-Therapeut*in jedoch entbehrt den speziellen

medizinischen Sachverstand bei Colitis ulcerosa. 15-50% der CED Patient*innen berichten ihren behandelnden Ärzt*innen nicht vom Gebrauch der komplementären Therapie aus Angst vor herabsetzender Bewertung durch die Ärzt*innen. Andererseits fragen weniger als 20% der behandelnden spezialisierten CED Ärzt*innen den Patient*innen nach dem Gebrauch von CAM. Um hier Gefahren zu minimieren, sollte eine 'Zweigleisigkeit' der Therapie durch den Betroffenen vermieden werden und eine enge Abstimmung der Therapieverfahren erfolgen. Dazu sind ausreichende Kenntnisse der komplementären Therapieverfahren bei primär behandelnden Ärzt*innen erforderlich. Nur eine kompetente und sachliche Beratung auch auf dem Gebiet von CAM durch die primär behandelnden Ärzt*innen kann diese Zweigleisigkeit für den Patient*innen vermeiden. Idealerweise ist ein integratives Konzept anzustreben, bei dem konventionelle und komplementäre Therapieverfahren zu einer ‚best practice' verschmelzen (WHO-Definition von integrativer Medizin).

6.2.2 Mind-Body Verfahren

Empfehlung 6.14	**modifiziert 2025**
Achtsamkeitsbasierte Verfahren können komplementär zur Stressreduktion, Verbesserung der Lebensqualität und Verbesserung von Entzündungsmarkern eingesetzt werden. **[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens (mit und ohne COI)]** Literatur: Naude et al., 2023[1007]; Ewais et al., 2019[1008] Schlüsselfrage: 6.1	

Hintergrund

Zwei systematische Reviews/ Metaanalysen identifizierten insgesamt 11 RCTs (3 RCTs jeweils in beiden Reviews enthalten), die den Effekt von Achtsamkeitsinterventionen (inklusive Yoga) zur Behandlung von IBD evaluierten[1007, 1008]. Die in diesen Metaanalysen eingeschlossenen RCTs verwendeten ein Parallelgruppendesign (Wartekontrollgruppe, Standardversorgung oder aktive Kontrollgruppe). Kurzfristige Verbesserungen zeigten sich in dem einen Review[1007] in der Achtsamkeitsgruppe im Vergleich zu den Kontrollgruppen hinsichtlich C-reactive Protein (CRP; 4 Studien, N=271), Stress (4 Studien, N=214), Achtsamkeit (3 Studien, N=238) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (5 Studien; N=368). Längerfristig zeigte sich dies weiterhin für Stress und Achtsamkeit, nicht jedoch für gesundheitsbezogene Lebensqualität (CRP wurde langfristig nicht gemessen). Keine Effekte wurden für die selbstberichtete Krankheitsaktivität gefunden. Der andere Review[1008] konnte ebenfalls kurz- und langfristige Effekte auf Stress (5 Studien, N=320) und langfristige Effekte auf Depression (6 Studien, N=364) und Lebensqualität (3 Studien, N=175) finden, jedoch keine Effekte auf Laborparameter wie beispielsweise CRP.

Nicht inkludiert in die berichteten Reviews ist ein RCT mit ein-Jahres-Follow-Up zur Lebensstilmodifikation[1009, 1010]. In einer prospektiv randomisiert kontrollierten Studie im Wartegruppendesign konnten mit Lebensstilmodifikationsprogrammen (Bewegung, Ernährung, Selbsthilfestrategien, Stressmanagement) über 10 Wochen bei Patient*innen in Remission oder mit

geringer Krankheitsaktivität eine durchschnittliche Verbesserung des IBDQ zum Therapieende um 20 Punkte in der Interventionsgruppe erreicht werden (klinisch relevante Verbesserung ab 16 Punkten). Der psychische Summenscore im SF36 zeigte eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Wartekontrollgruppe. In der Abschlussanalyse nach 12 Monaten ließ sich kein signifikanter Gruppenunterschied mehr nachweisen. Zusätzlich waren zwei weitere RCTs[1011, 1012] nicht inkludiert. Eine RCT[1011] berichtet bei Patient*innen mit inaktiver CU (N=43) nach einer achtsamkeitsbasierten Intervention eine signifikante Reduktion von Entzündungsschüben, wahrgenommenem Stress und Stressreaktion, eine Erhöhung der Achtsamkeitsfähigkeiten und des Achtsamkeitszustandes. Eine weitere RCT[1012] zeigte bei Patient*innen mit CU in Remission (N=97), wenn mehr als 50% der Sitzungen des 10-wöchigen achtsamkeitsbasierten Lebensstilmodifikationsprogramms im Rahmen eines multimodalen nicht-pharmakologischen Therapiekonzepts absolviert wurden, eine signifikant höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität der Achtsamkeitsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Krankheitsaktivität. Es zeigten sich signifikante Verbesserungen hinsichtlich Schmerz, Ängstlichkeit, Depressivität, Stimmung, Stress und Lebensqualität nur für die Patient*innen in der Relaxationsgruppe, nicht aber für die in der Standardbehandlungsgruppe. Die positiven Effekte auf Schmerzen werden von einer weiteren Studie gestützt, welche die Wirkung eines Relaxationsverfahrens an 40 Colitis ulcerosa Patient*innen mit chronischem Schmerz evaluierte[1013]. Die Studienqualität ist hier aber kaum einschätzbar, weswegen die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Empfehlung 6.15	**neu 2025**
Strukturierte körperliche Bewegung sollte bei Colitis ulcerosa mit leichter Aktivität und in Remission angewendet werden. **[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]** Literatur: McGettigan et al., 2023[1014]; Jones et al., 2022[1015] Schlüsselfrage: 6.1	

Hintergrund

Zwei aktuelle systematische Reviews[1014, 1015] konnten insgesamt 12 RCTs einschließen. Die insgesamt 630 Patient*innen waren bei 10 RCTs in Remission oder mit leichter Aktivität, bei 1 RCT mit leichter bis moderater Krankheitsaktivität, bei 1 RCT wurde nicht genauer spezifiziert. Die Bewegungsaktivitäten inkludierten: Walking, Jogging oder Fahrradfahren; High-intensity interval Training (HIIT), moderate-intensity continous training (MICT); moderate Bewegung; Körpermitte stärkende Übungen; Laufen mit mäßiger Intensität; Aerobic; Gehprogramm mit geringer Intensität. Yoga; ein Mind-Body Workshop und QiGong wurden ebenfalls inkludiert, die sich in der *Empfehlung 6.14* wiederfinden. Es zeigt sich insgesamt, dass körperliche Bewegung die Krankheits- und Entzündungsaktivität reduzieren konnte (Sicherheit der Evidenz gering). Es zeigte sich keine Verschlechterung der Krankheitsaktivität.

Empfehlung 6.16	**geprüft 2025**
Yoga kann komplementär zur Verbesserung der Lebensqualität eingesetzt werden. **[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]** Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung Alte Literatur: Scharma et al., 2015; Cramer et al., 2017 Schlüsselfrage: 6.1	

Hintergrund

Eine randomisierte, kontrollierte Pilotstudie evaluierte den Effekt von Yoga im Vergleich zu Standardbehandlung an 60 Patient*innen mit Colitis ulcerosa in Remission[1016-1018]. Zum Follow-Up nach 2 Monaten zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich Ängstlichkeit sowie kolikartigen Bauchschmerzen zugunsten der Yogagruppe. Eine weitere randomisiert kontrollierte Studie inkludierte 77 Patient*innen mit Colitis ulcerosa in Remission und verminderter Lebensqualität. Es zeigte sich ein positiver Effekt auf die Lebensqualität zu Woche 12 und 24 sowie auf die Krankheitsaktivität zu Woche 24[1018, 1019].

6.2.3 Ganzheitliche Medizinsysteme

Empfehlung 6.17	**geprüft 2025**
Akupunktur kann im leicht bis moderaten Schub komplementär in der Therapie eingesetzt werden. **[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens (mit und ohne COI)]** Literatur: Yang et al., 2023[1017] Schlüsselfrage: 6.1	

Hintergrund

Zwei systematische Reviews zu komplementären und alternativen Verfahren bzw. Akupunktur zur Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen identifizierten einen RCT, der Akupunktur und Moxibustion (10 Sitzungen in 5 Wochen) bei leichter bis moderat aktiver Colitis ulcerosa im Vergleich zu oberflächlicher Nadelung an Nicht-Akupunkturpunkten untersucht[1020, 1021]. Der klinische Aktivitätsscore (CAI) nahm nach der Akupunkturbehandlung gegenüber der Kontrollgruppe signifikant ab. Die sekundären Endpunkte Verbesserung der Lebensqualität und Verbesserung des Allgemeinzustandes zeigten keine signifikanten Gruppenunterschiede zum Ende der Therapie[1022].

Ein aktueller Übersichtsartikel konnte 4 RCTs identifizieren, die einen positiven Effekt von Akupunktur auf den Verlauf der Colitis ulcerosa zeigten inklusive einer Verringerung der Entzündungsmarker TNFalpha, IL-8 und, IL-10[1017].

In einer randomisierten Studie wurde der Effekt von Elektroakupunktur auf Fatigue untersucht. Beide untersuchten Verfahren (Elektroakupunktur und Sham EA) haben Fatigue-Symptome positiv beeinflusst

im Vergleich zur Kontrollgruppe. Ein Unterschied zwischen den beiden Verfahren konnte nicht festgestellt werden[1018].

Zwei Meta-Analysen, die auch chinesische Studien miteinschlossen, stellten fest, dass die methodische Qualität der vorhandenen Studien zu gering ist, um Schlussfolgerungen hieraus zu ziehen[1023, 1024].

6.2.4 Pflanzliche Heilverfahren

Empfehlung 6.18	**geprüft 2025**
Plantago Ovata kann komplementär in der remissionserhaltenden Behandlung eingesetzt werden. **[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, Konsens (mit und ohne COI)]** Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung Alte Literatur: Fernandez-Banares et al., 1999 Schlüsselfrage: 6.1	

Hintergrund

102 Patient*innen mit Colitis ulcerosa in Remission wurden drei Gruppen zugeordnet und erhielten entweder Flohsamen, Flohsamen in Kombination mit Mesalazin oder Mesalazin alleine. Nach 12 Monaten zeigten sich keine Unterschiede zwischen der Behandlung mit Mesalazin und der mit Flohsamen. Lediglich die Butyratkonzentration im Stuhl von Patient*innen, die Flohsamen erhalten hatten, war besser. Es gab keine ernsthaften unerwünschten Nebenwirkungen[1025]. Es gibt in Deutschland zugelassene Arzneimittel für Plantago ovata.

Empfehlung 6.19	**modifiziert 2025**
Curcumin kann komplementär zu Mesalazin in der Remissionsinduktion sowie in der Remissionserhaltung eingesetzt werden. **[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, Konsens]** Literatur: Zeng et al., 2022[1026]; Yin et al., 2022[1027]; Iqbal et al., 2018[1028]; Goulart et al., 2020[1029]; Ebrahimzade et al., 2021[1030]; Marton et al., 2022[1031]; Goulart et al., 2021[1032]; Coelho et al., 2020[1033]; Atefi et al., 2021[1034]; Grammatikopoulou et al., 2018[1035] Schlüsselfrage: 6.1	

Hintergrund

Die Effekte von Curcumin zur Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen analysierten 5 Metaanalysen[1026-1030], ein klinisches Review[1036] und 4 systematische Reviews[1031-1034]. Die insgesamt 11 eingeschlossenen RCTs zeigen eine gute klinische Wirksamkeit von Curcumin bei der Remissionsinduktion als auch bei der Remissionserhaltung und bei der Verbesserung von Symptomen. In einer in den Metaanalysen und Reviews häufig eingeschlossenen prospektiv, randomisierten,

doppelblinden, placebokontrollierten Multicenterstudie wurde beispielsweise 2 × 1 g/d Curcumin komplementär zu Sulfasalazin oder Mesalazin in der remissionserhaltenden Therapie bei Colitis ulcerosa über einen Zeitraum von 6 Monaten untersucht (22 Patient*innen in der Verumgruppe)[1037]. Es zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied in Hinblick auf die Rezidivhäufigkeit, klinische Aktivität (CAI) und einem endoskopischen Index zugunsten der Verumgruppe zum Therapieende. Diese positiven Ergebnisse stützen weitere RCTs z.B.[1038, 1039]: Eine Metaanalyse[1035], die 3 RCTs einschließen konnte, zeigte jedoch keine Überlegenheit von Curcumin bei der Remissionsinduktion im Vergleich zu Placebo bei der intention-to-treat Analyse, bei der per-protocol Analyse hingegen schon. Insgesamt existieren problematische Unterschiede in den eingeschlossenen Studien hinsichtlich Dosierung, Darreichungsform, Verabreichungsweg und eine geringe Anzahl eingeschlossener Patient*innen, so dass die Daten vorsichtig interpretiert werden sollten. Curcumin wird in Deutschland nur als Nahrungsergänzungsmittel angeboten und liegt nicht als Arzneimittel vor.

Empfehlung 6.20 **geprüft 2025**

Eine Kombination aus Myrrhe, Kamilleblütenextrakt und Kaffeekohle kann komplementär in der remissionserhaltenden Behandlung eingesetzt werden.
[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, Konsens (mit und ohne COI)]

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung
Alte Literatur: Langhorst et al., 2013; Albrecht et al., 2014; Langhorst et al., 2016
Schlüsselfrage: 6.1

Hintergrund

Ein systematischer Review zu komplementären und alternativen Verfahren zur Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen identifizierte eine qualitativ hochwertige klinische Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Myrrhe, Kamilleblütenextrakt und Kaffeekohle (Myrrhinil intest®) in der remissionserhaltenden Therapie bei Colitis ulcerosa an 96 Patient*innen[1040]. Die Studie ergab Hinweise darauf, dass die Therapie mit Myrrhe, Kamillenblütenextrakt und Kaffeekohle der Standardtherapie mit Mesalazin in der remissionserhaltenden Therapie nicht unterlegen und sehr gut verträglich ist. Eine Follow-Up Fragebogenstudie sowie eine große Kohortenstudie hierzu bekräftigte diese Hinweise[1041, 1042].

Empfehlung 6.21 **neu 2025**

Cannabis-basierte Arzneimittel und medizinisches Cannabis bei Patient*innen mit aktiver Colitis ulcerosa sollten zur Therapie der akuten Entzündung nicht eingesetzt werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens (mit und ohne COI)]

Empfehlung 6.22 **neu 2025**

Wenn die empfohlenen Medikamente bei abdominellen Schmerzen nicht ausreichend wirksam oder kontraindiziert sind bzw. nicht vertragen werden, kann die Therapie mit cannabisbasierten Arzneimitteln und medizinischem Cannabis erwogen werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens (mit und ohne COI)]

Hintergrund

Empfehlungen werden analog zur Morbus Crohn-Leitlinie gegeben. In zwei systematischen Reviews[1043, 1044] (7 RCTs; 238 Patient*innen) konnten keine Hinweise gefunden werden, dass Cannabis oder Cannabinoide zur Remissionsinduktion oder Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa beitragen. Es konnten keine Effekte auf Entzündungsmarker gezeigt werden. Zudem wurden bei allen teilnehmenden Patient*innen milde bis moderate Nebenwirkungen wie Schwindel, Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit, Kopfschmerzen, Brechreiz oder Fatigue berichtet[1043].

Empfehlung 6.23 **neu 2025**

Bei klinisch relevantem Appetitverlust mit daraus resultierendem Gewichtsverlust kann ein zusätzlicher Therapieversuch mit cannabisbasierten Arzneimitteln und medizinischem Cannabis erwogen werden, wenn eine adäquate Behandlung der Grunderkrankung und eine ernährungstherapeutische Mitbehandlung zu keiner ausreichenden Symptomreduktion geführt haben.
[Expertenkonsens, Empfehlung offen, Konsens (mit und ohne COI)]

Hintergrund

Es sind keine etablierten Therapien zur symptomatischen Behandlung eines Appetitverlustes mit resultierendem Gewichtsverlust bei Colitis ulcerosa bekannt. Israelische Patient*innen können medizinisches Cannabis bei einigen definierten Erkrankungen (z. B. CED) erhalten, wenn diese auf konventionelle Therapien nicht ansprachen. Die durchschnittliche Cannabisdosis pro Monat lag bei 31 ± 15 g/Monat. Der durchschnittliche HBI verbesserte sich von 14 ± 6,7 auf 7 ± 4,7 Punkte ($p < 0,001$) während eines medianen Beobachtungszeitraums von 44 Monaten. Die Gewichtszunahme während eines Jahres betrug 2 kg pro Patient*innen[1045]. Nebenwirkungen der Cannabistherapie, insbesondere missbräuchliche Verwendung, wurden nicht beobachtet. Die S3-Leitlinie Palliativmedizin vergibt eine offene Empfehlung zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen mit Cannabinoiden bei unzureichendem Ansprechen auf Ätiologie-basierte Pharmakotherapie[1046].

Empfehlung 6.24 **geprüft 2025**

Weitere unkonventionelle Verfahren können aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht empfohlen werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Hintergrund

Ein systematischer Review[1021] identifizierte zwei nicht randomisierte Studien, welche die Wirkung von

Boswellia serrata (Weihrauch-Präparat) im Vergleich zu Sulfasalazin evaluierten. Es zeigten sich für beide Gruppen positive Effekte unter anderem hinsichtlich der Histologie und Stuhlparametern ohne signifikante Gruppenunterschiede. Nebenwirkungen inkludierten Sodbrennen, Übelkeit, Appetitverlust und Schmerzen im Oberbauch[1047, 1048]. Boswellia serrata wird in Deutschland nur als Nahrungsergänzungsmittel angeboten und liegt nicht als Arzneimittel vor.

Ein systematischer Review[1021] identifizierte zwei qualitativ hochwertige RCTs, welche die Effekte von HMPL-004 mit Andrographis paniculata als Hauptbestandteil (Heilpflanze, auch als *Kalmegh* bezeichnet) an insgesamt 344 Patient*innen mit Colitis ulcerosa evaluierten. Innerhalb der einen Studie bekamen die Patient*innen entweder acht Wochen lang HMPL-004 oder Mesalazin[1049]. Beide Präparate wirkten sich positiv auf die Krankheitsaktivität aus, die Nebenwirkungen waren allerdings in der Mesalazingruppe erhöht. Innerhalb der zweiten Studie wurden über einen Zeitraum von 8 Wochen zwei Dosierungen (1.200 mg und 1.800 mg) von HMPL-004 in Kombination mit Mesalazin und Placebo in Kombination mit Mesalazin gegeben und miteinander verglichen[1050]. Nach acht Wochen zeigte sich eine Überlegenheit der höheren Dosierung von HMPL-004 gegenüber Placebo hinsichtlich klinischem Ansprechen auf die Medikation und Heilung der Schleimhaut, nicht jedoch hinsichtlich der klinischen Remission. HMPL-004 liegt in Deutschland nicht als Arzneimittel vor.

Zwei randomisierte, placebokontrollierte klinische Studien an 141 Patient*innen mit aktiver Colitis ulcerosa zeigen, dass transdermales Nikotin in der Behandlung aktiver Colitis ulcerosa in Kombination zur Standardtherapie zusätzlich positive Effekte bewirkt[1051, 1052]. Nicht effektiv scheint es hingegen in der remissionserhaltenden Therapie oder als alleinige Behandlungsmethode bei aktiver Colitis[1053, 1054]. Allerdings führt die Gabe von transdermalem Nikotin vor allem bei lebenslangen Nichtrauchern zu häufigen und teils schweren Nebenwirkungen und wird daher nicht empfohlen.

In einer prospektiv, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten monozentrischen Studie wurden eine Therapie mit 2500 Trichuris-suis-Eiern alle 2 Wochen über 12 Wochen bei aktiver Colitis ulcerosa (CAI > 4) untersucht[1055]. Zum Therapieende zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied in Hinblick auf die klinische Aktivität (CAI) zugunsten der Verumgruppe. Es zeigten sich keine schwerwiegenden Nebeneffekte. Eine Metaanalyse[1056] inkludierte 3 RCTs und konnte keinen statistischen Vorteil der Therapie finden. Eine darin inkludierte große randomisiert-kontrollierte Studie zur Remissionsinduktion bei Morbus Crohn fiel negativ aus[1057]. Daher wird der Therapieansatz aktuell nicht mehr verfolgt. Eine Empfehlung zur Therapie mit Trichuris suis ovata (TSO) kann deswegen nicht gegeben werden. Das Präparat ist in Deutschland als Medikament nicht zugelassen.

Da es sich bei den Studien zu weiteren Verfahren (inklusive TCM) in der nachfolgenden *Tabelle 16* jeweils größtenteils nur um einzelne RCTs handelt, kann die Wirksamkeit für Colitis ulcerosa aktuell nicht ausreichend bewertet werden (geringe Quantität und/oder Qualität der Studien).

Tabelle 16: Weitere Verfahren

Vergleich	Art der Studie / Patient*innen	Ergebnisse
Granatapfelextrakt plus Standardtherapie mit Placebo plus Standardtherapie	1 RCT[1058] N = 78 (CU mit moderater Aktivität)	Positive Effekte auf Krankheitsaktivität und einzelne Symptome, aber nicht über Placebo hinaus; Nebenwirkungen bei beiden Gruppen leicht bis moderat
Weizengrassaft mit Placebosaft (4 Wochen)	1 RCT[1059]; N = 24	Verumgruppe signifikant geringere Krankheitsaktivität, weniger rektale Blutungen, weniger abdominelle Schmerzen; keine ernsthaften Nebenwirkungen
Nachtkerzenöl mit Oliven- und Omega-3-Öl	1 RCT[1060]; N = 43	Überlegenheit für Nachtkerzenöl nur hinsichtlich Stuhlkonsistenz; Nebenwirkungen nicht erhoben.
100 ml Aloe-vera-Gel mit Placebo (4 Wochen)	1 RCT[1061]; N = 44 (leicht bis moderate CU)	Ergebnisse aufgrund statistischer Mängel nicht interpretierbar
Silymarin (Extrakt aus Mariendistelfrüchten) mit Placebo	1 RCT[1062], N = 80	Keine signifikanten Gruppenunterschiede
Sophora (Extrakt des japanischen Schnurbaums als Kapsel) mit Mesalazin	1 RCT[1063]; N = 126	Therapie mit Sophora der Standardtherapie mit Mesalazin nicht unterlegen; keine relevanten Nebenwirkungen
Blaubeerpräparat (getrockneten Früchten und Saftkonzentrat)	offene Pilotstudie[1064]; N = 13 (leicht bis moderate CU)	positiver Effekt auf Krankheitsaktivität; Qualitativ hochwertige RCTs zur Bestätigung nötig
Sauerstofftherapie plus Standardmedikation mit Standardmedikation allein	1 RCT[1065]; N = 18 (aktive CU)	keine Effekte der Sauerstofftherapie; Stichprobengröße zu gering

Aromatherapie plus Standardversorgung mit Standardversorgung allein	1 RCT[1066]; N = 70 (IBD)	Verbesserung Fatigue und Schlaf durch Aromatherapie
Zingiber officinale (Ingwer) mit Placebo	1 RCT[1067]; N = 46 (leicht bis moderate CU)	Verbesserung der Krankheitsaktivität und Lebensqualität
Leinsamen (gemahlen) zusätzlich zur üblichen Ernährung mit üblicher Ernährung	1 RCT[1068-1070]; N = 70	Verbesserung der Krankheitsaktivität, Verbesserung Entzündung (CRP)
Mastic Chios	1 syst. Review[1071]	unklare Effekte, eventuell anti-entzündliche Wirkung
Pistacia lentiscus mit Placebo	1 RCT[1072-1074]; N = 60 (IBD davon 20 CU)	Potenzielle Rolle bei Remissionsaufrechterhaltung
Geröstete Samen Plantago major (Breitwegerich) mit geröstetem Weizenmehl	1 RCT[1075]; N = 61	Verbesserung der Symptome, aber Placebo nicht überlegen
Safran mit Placebo	1 RCT[1076]; N = 80 (leicht bis moderate CU)	Verbesserung Krankheitsaktivität
Spirulina mit Placebo	1 RCT[1077-1079]; N = 80	Verbesserung Schlaf, Stress und Lebensqualität
Thymus kotschyanus mit Placebo	1 RCT[1080]; N = 30	Verbesserung der Symptome durch entzündungshemmenden Effekt der Pflanze; Reduktion Calprotectin
Indigo naturalis (Qing dai) mit Placebo	1 Metaanalyse mit 9 Studien[1081]; N = 299	wirksam, jedoch als Nebenwirkung ein Fall von pulmonaler Hypertonie
TCM in Kombination mit westlicher Medizin mit westlicher Medizin allein	2 systematische	deutliche Erhöhung der antientzündlichen Antwort im Vergleich zu westlicher Medizin allein; jedoch schlechte Qualität der Studien

	Reviews[1082, 1083]	
Weichang'an in Kombination mit westlicher Medizin	1 systematischer Review[1084] mit 2 RCTs	Verbesserung der Symptomatik

6.3 Psychosomatik

Statement 6.25	**neu 2025**
Belastende Lebensereignisse, psychologischer Stress und psychische Störungen sind nicht ursächlich für die Entstehung der CED. **[Evidenzgrad 1, starker Konsens]** Literatur: Black et al., 2022[1085] Schlüsselfrage: 6.7	

Statement 6.26	**neu 2025**
Subjektive Stressbelastung und affektive Störungen können einen negativen Einfluss auf den Verlauf der CED und die krankheitsspezifische Lebensqualität haben. **[Evidenzgrad 1, starker Konsens]** Literatur: Black et al., 2022[1085]; Fairbrass et al., 2022[1086] Schlüsselfrage: 6.7	

Hintergrund

Eine systematische Übersichtsarbeit schloss 38 Studien (28 Beobachtungsstudien, 15 interventionelle Studien mit 4747 CED-Patient*innen ein. 17 von 19 Studien fanden signifikante Assoziationen zwischen subjektiven Stress und Krankheitsaktivität. Subjektive Stressbelastung ging in 11/19 Studien dem Krankheitsschub voraus[1085].

Eine weitere systematische Übersichtsarbeit bei Patienten mit CED schloss 12 Beobachtungsstudien mit 9129 Patient*innen ein. Angst bei der Ausgangsmessung war mit einem erhöhten Risiko einer Therapieeskalation und Notfallkrankenhausaufnahme assoziiert. Depression bei der Ausgangsmessung war mit einem erhöhten Risiko einer Therapieeskalation, Operation und Notfallkrankenhausaufnahme assoziiert[1086].

Statement 6.27	**neu 2025**

Eine hohe Krankheitsaktivität kann mit vermehrter psychischer Symptombelastung einhergehen. **[Evidenzgrad 2, starker Konsens]**

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung, siehe Bewertung Leitlinie Morbus Crohn

Empfehlung 6.28 **neu 2025**

Patient*innen mit anhaltenden Bauchschmerzen oder Durchfällen, welche nicht durch die Entzündungsaktivität bzw. Krankheitskomplikationen erklärt werden können, sollten auf das Vorliegen eines Reizdarmsyndroms (RDS) oder einer depressiven Störung untersucht werden. Bei Vorliegen einer Reizdarmsymptomatik bzw. einer depressiven Störung sollten die in Leitlinien empfohlenen Therapieprinzipien angewendet werden.
[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung, siehe Bewertung Leitlinie Morbus Crohn

Empfehlung 6.29 **neu 2025**

Psychosoziale Belastungen und die krankheitsbezogene Lebensqualität sollen auch unter Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Aspekte bei ärztlichen Konsultationen erfragt und in der Therapie berücksichtigt werden.
[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung, siehe Bewertung Leitlinie Morbus Crohn

Empfehlung 6.30 **neu 2025**

Die Behandlung von Patient*innen mit CED sollte bei Vorliegen psychischer Belastungen und Symptomen in Kooperation mit Psychotherapeut*innen bzw. Psychosomatiker*innen erfolgen. **[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]**

Literatur: keine neue Literatur, keine Änderung, siehe Bewertung Leitlinie Morbus Crohn

Empfehlung 6.31 **neu 2025**

Die behandelnden Ärzt*innen sollten auf die Selbsthilfeorganisationen und Selbsthilfegruppen für CED hinweisen.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 6.32 **neu 2025**

Bei Patient*innen mit CED und psychischen Störungen soll eine leitliniengerechte störungsspezifische Psychotherapie oder Psychopharmakotherapie durchgeführt werden.
[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Literatur: Weston et al., 2024[1087]

Schlüsselfrage: 6.8

Hintergrund

Eine systematische Übersichtsarbeit zu Antidepressiva bei CED-Patient*innen mit vermehrter Angst und Depression schloss 3 RCTS ein. Die Antidepressiva waren Placebo in der Reduktion der Depressivität und Verbesserung der Lebensqualität überlegen[1087].

Empfehlung 6.33	**neu 2025**

Psychotherapeutische Verfahren sollen CED-Patient*innen mit vermehrter psychischer Symptombelastung angeboten werden.
[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Literatur: Riggott et al., 2023[1088]

Schlüsselfrage: 6.7

Hintergrund

Eine systematische Übersichtsarbeit fasste 25 RCTs zusammen. Nur 4 RCTs schlossen CED-Patient*innen mit aktiver Erkrankung ein. Im Vergleich zu den Kontrollgruppen reduzierten die psychologischen Verfahren Angst, Depressivität und Stresserleben am Therapieende. Die Therapieeffekte waren am größten bei Therapien der „3. Welle“ (akzeptanz-, achtsamkeits- und lösungsorientierte Therapie) und bei Studien, welche Patient*innen mit vermehrter psychischer Symptombelastung bzw. Fatigue oder reduzierter gesundheitsbezogener Lebensqualität bei der Ausgangsmessung einschlossen. Psychotherapeutische Verfahren hatten keinen konsistenten Effekt auf die Krankheitsaktivität[1088].

6.4 Digitale Gesundheitsanwendungen

Digitale Gesundheitsanwendungen ermöglichen die Überwachung bzw. Verlaufskontrolle von Symptomen, Patient*innenedukation und Unterstützung von Selbstmanagement. Eine systematische Übersichtsarbeit identifizierte 2 kontrollierte Studien mit digitalen Gesundheitsanwendungen zur Verbesserung der medikamentösen Therapieadhärenz bzw. telemedizinischen Krankheitsmanagement in strukturierten klinischen Settings, die eine Verbesserung der Patient*innenzufriedenheit, Krankheitswissen und Therapieadhärenz nachwiesen[1089]. Eine andere systematische Übersicht schloss 16 quantitative und 3 qualitative Studien mit telehealth and mobile health (mHealth) interventions und

fand Hinweis für eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Krankheitswissen[1090].

Ein Nutzen von digitalen Gesundheitsanwendungen bei CED in der klinischen Routineversorgung ist noch nicht nachgewiesen. Deutschsprachige zugelassene digitale Gesundheitsanwendungen liegen nicht vor.

6.5 Fatigue

Fatigue ist ein belastendes Symptom, das etwa die Hälfte der Patient*innen mit CED in Remission und bis zu 80% im Schub betrifft[1091]. Die Entstehung ist multifaktoriell und nicht ausreichend verstanden[1092], so dass allgemein gültige Empfehlungen zur Behandlung schwierig sind. Da die meisten Untersuchungen zu Fatigue bei CED sowohl Patient*innen mit Colitis Ulcerosa als auch M. Crohn einschlossen, sind die folgenden Empfehlungen nicht als spezifisch für die Colitis Ulcerosa, sondern für CED gesamt zu betrachten.

Empfehlung 6.34 **geprüft 2025**

Fatigue-Symptome sollten bei allen Patient*innen mit CED regelmäßig erfragt und überprüft werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 6.35 **neu 2025**

Bei Hinweisen auf Fatigue sollen spezifisch behandelbare Ursachen ausgeschlossen bzw. behandelt werden. Dies gilt insbesondere für die Remissionsinduktion bei aktiver Erkrankung.
[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 6.36.1 **neu 2025**

Patient*innen mit Fatigue kann eine auf Fatigue bezogene Psychotherapie empfohlen werden.
[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad 0, Konsens]

Literatur: Farrell et al., 2020[1093]; Davis et al., 2020[1094]; Emerson et al., 2021[1095]

Handsuche: Vogelaar et al., 2014[1096]; Bredero et al., 2023[1097]

Schlüsselfrage: 6.5

Empfehlung 6.36.2 **neu 2025**

Patient*innen mit Fatigue kann eine regelmäßige körperliche Aktivität, eine Strukturierung des Tagesablaufs und je nach Schweregrad und Beeinträchtigung der Lebensqualität eine multimodale Therapie empfohlen werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]

Empfehlung 6.37	**neu 2025**
Eine medikamentöse Therapie von Fatigue-Symptomen kann nicht generell empfohlen werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens]**	

Hintergrund

Belastende Müdigkeit bzw. Erschöpfung ist häufig bei Patient*innen mit CED und reduziert die Lebensqualität sowie die Arbeitsfähigkeit[1098]. Eine routinemäßige Erhebung ist sinnvoll und kann qualitativ oder mittels Fragebögen[1099] erfolgen.

Da Fatigue besonders bei aktiver Erkrankung häufig ist[1091] und sich eine Remissionsinduktion positiv auf Fatigue-Symptome auswirkt[1100, 1101], sollte zunächst die Krankheitsaktivität überprüft und eine Remissionsinduktion angestrebt werden.

Mangelzustände (z.B. Eisen-, Vitamin B12-, Vitamin D- und Folsäuremangel, Mangelernährung), psychische Erkrankungen, Substanzabusus, Schlafstörungen und andere somatische Erkrankungen wie Leber- und endokrinologische Erkrankungen können Fatigue auch in Remission verursachen[1092]. Die Abklärung und Behandlung dieser Ursachen sollte daher nach Kontrolle der Krankheitsaktivität erfolgen.

Fatigue ist als Nebenwirkung vieler medikamentöser CED-Therapien beschrieben. Eine Therapieänderung in Remission sollte jedoch nur nach sorgfältiger Anamnese und Risiko-/Nutzen-Abwägung erfolgen. Schmerzen und Schmerztherapie können Fatigue beeinflussen, ggf. ist eine Anpassung der Schmerztherapie erforderlich[1102].

Wenn keine spezifisch behandelbare Ursache gefunden wird, kann - abgeleitet von der Therapie der Fatigue bei malignen Erkrankungen - regelmäßige physische Aktivität (z. B. 150 Minuten/Woche Gehen (5 km/h), Radfahren, Schwimmen) und/oder Yoga[1103] und eine Strukturierung des Tagesablaufs empfohlen werden[1094]. Aerobes Ausdauer- und Krafttraining führten in kleineren Studien[1104, 1105] bei CED zu einer Fatigue-Reduktion. Da negative Effekte auf die Krankheitsaktivität unwahrscheinlich sind[1015], sollte körperliche Aktivität niederschwellig empfohlen werden.

Psychotherapeutische und Achtsamkeitsbasierte Interventionen können Fatigue-Symptome verbessern[1094-1096, 1106, 1107]. Ergebnisse aus einer Metaanalyse und 5 RCTs für Psychotherapeutische Verfahren zeigen positive, jedoch - a. e. aufgrund fehlender statistischer Power - insgesamt nicht signifikant überlegene Effekte auf Fatigue und Lebensqualität von Patient*innen mit CED. Aufgrund der geringen Qualität der Studien erfolgt eine Herabstufung der Empfehlung trotz hohem Evidenzlevel als Kann-Empfehlung. Das Risiko negativer Auswirkungen von Psychotherapie ist als gering einzuschätzen.

Zur medikamentösen Therapie von Fatigue liegen unzureichende Daten vor. Im Einzelfall kann – abgeleitet von Empfehlungen beim Reizdarmsyndrom[1108] - eine Therapie mit aktivierenden

Antidepressiva versucht werden (zum Beispiel mit SNRI oder Bupropion). Auch die Behandlung von Schlafstörungen oder Schmerzen mit Antidepressiva kann sich günstig auf Fatigue und Lebensqualität bei CED auswirken[1109].

Eine kleine RCT[1110] zeigt Effekte von hoch dosiertem Thiamin (600-1800mg/die) auf Fatigue bei remittierter CED, und eine Fallserie[1111] berichtet gute Ergebnisse einer Therapie mit Modafinil. Tryptophan[1112] und Vitamin B12[1113] zeigten sich in RCTs gegenüber Placebo nicht überlegen.

Größere RCTs sind notwendig zur Klärung der Bedeutung medikamentöser Substanzen in der Behandlung CED-assoziierter Fatigue.

Ausgewählte Patient*innen können, abhängig vom Schweregrad der Fatigue, von einer ambulanten oder stationären multimodalen (die o.g. Maßnahmen individuell kombinierenden) Therapie profitieren.

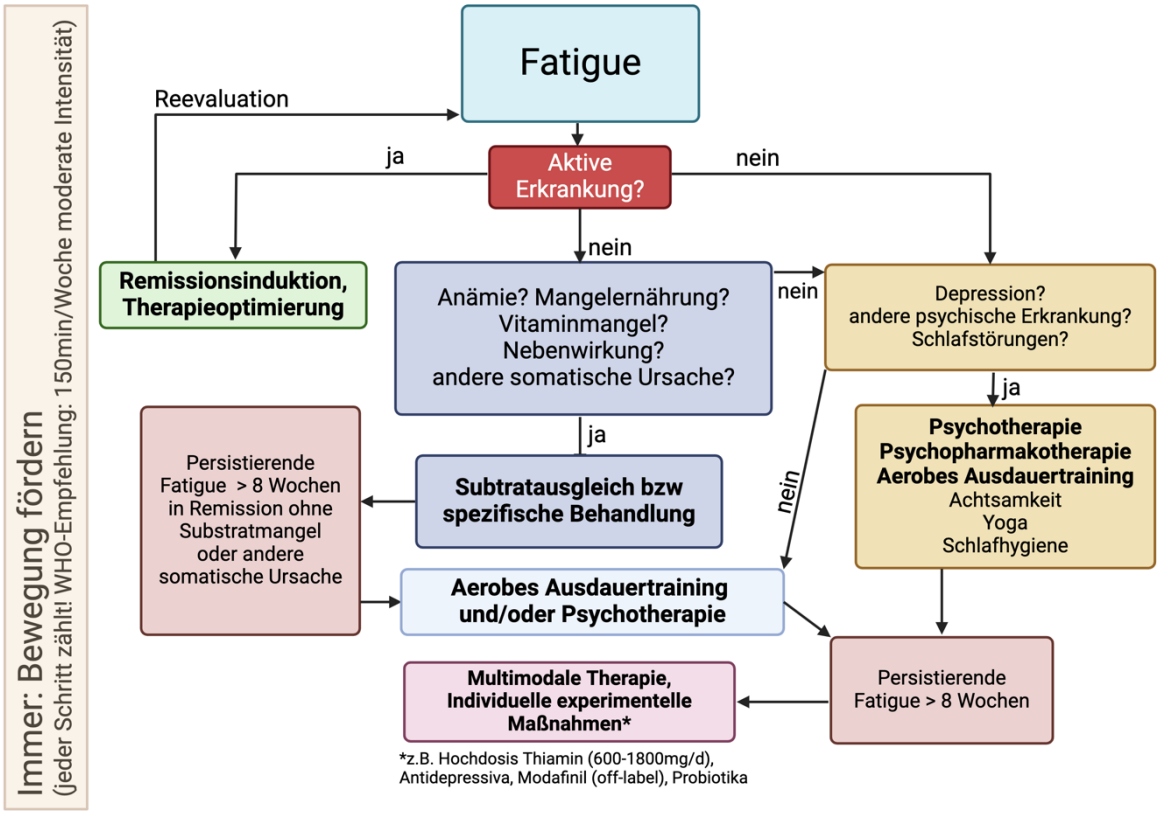

Abbildung 5: Therapiealgorithmus bei CED-assoziierter Fatigue (erstellt mit Biorender.com)

6.6 Rehabilitation

Empfehlung 6.38	**neu 2025**
Bei Patient*innen mit Problemen am Arbeitsplatz, insbesondere mit Gefährdung der Erwerbsfähigkeit und psychosozialen Beeinträchtigungen kann eine stationäre gastroenterologische Rehabilitation, idealerweise in einer CED-Fachklinik, empfohlen werden.	

[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]

Literatur: Hüppe et al., 2020[1114]; Raspe et al., 2021[1115]

Schlüsselfrage: 6.6

Hintergrund

In einer pragmatischen, multizentrischen, randomisierten kontrollierten Studie im Parallelgruppendesign mit zwei Messzeitpunkten (T0, T1) im Abstand von zwölf Monaten konnte in der „complete case"-Analyse gezeigt werden, dass CED-Erkrankte, die mehrheitlich an einer medizinischen Rehabilitation in einer CED-Fachklinik teilnahmen, im Vergleich zu CED-Erkranken mit einer Routineversorgung nach zwölf Monaten überlegene Besserungen in klinischen und psychologischen Parametern zeigten[1116, 1117]. Die Abstufung des Empfehlungsgrades erfolgte auf Grund der Per Protocol Analyse.

In Anbetracht dessen, dass ein strukturierter Tagesablauf, sporttherapeutisch unterwiesene tägliche körperliche Aktivität und psychologisch angeleitetes Achtsamkeitstraining zum Standardprogramm einer stationären medizinischen Rehabilitation in einer CED-Fachklinik gehören, kann diese auch für CED-Erkrankte mit Fatigue eine mögliche Behandlungsoption sein.

7 Leitlinie – Besondere Situationen: Kinder- und Jugendliche, Schwangerschaft, Stillzeit, ältere Patient*innen

7.1 Besondere Situationen: Kinder und Jugendliche

7.1.1 Einleitung

CED bei Kindern und Jugendlichen nehmen in Ihrer Häufigkeit weiter weltweit zu. Die Inzidenzraten für Morbus Crohn (MC) bei Kindern und Jugendlichen sind in Teilen Europas, einschließlich Skandinaviens, auf bis zu 9 oder 10 pro 100 000 Einwohner gestiegen, während die Raten für Colitis ulcerosa (CU) bei Kindern und Jugendlichen meist niedriger sind als für MC[1118]. Die gemeldeten Prävalenzraten für MC reichen von 8,2 pro 100 000 bis etwa 60 und für CU von 8,3 bis etwa 30[1118, 1119]. Für den deutschsprachigen Raum liegen aktuelle Daten nicht vor. Zuletzt wurde anhand von Krankenkassendaten eine deutlich höhere Inzidenzrate für den MC von 13,65/100.000 Kindern und Jugendlichen für das Jahr 2009 und 17,41 für 2012 bestimmt mit einer Prävalenz von 66,3/100.000. Für die CU betrug die entsprechende Inzidenzrate 6,0/100.000[1120].

Die CED mit Beginn im Kindes- und Jugendalter unterscheiden sich durch eine höhere entzündliche Ausdehnung und Aktivität, regelmäßig notwendige Behandlung mit Immunmodulatoren, Immunsuppressiva oder Biologika und höheren Raten an Prädiktoren schwerer Verläufe wie extraintestinaler Manifestation, ausgedehnter Entzündung und unzureichendes Ansprechen auf die Primärtherapie[1121, 1122]. In den letzten zehn Jahren haben mehrere Studien darauf hingewiesen, dass die Merkmale und der natürliche Verlauf von CED je nach Alter des Krankheitsbeginns unterschiedlich zu sein scheinen. Diese Heterogenität deutet darauf hin, dass die jeweiligen Beiträge der Genetik, des Wirtsimmunsystems und der Umwelt zur Ätiologie und zum Phänotyp von MC und CU je nach Alter unterschiedlich sind[1123].

7.1.2 Diagnostik

Die Diagnose einer CED wird durch die Anamnese, die klinische Evaluation und einer Kombination von biochemischen, endoskopischen, histologischen und radiologischen Untersuchungen (Darmsonografie, MR-Enterografie bei Verdacht auf Morbus Crohn) gestellt (siehe *Empfehlungen 1.3-1.6*)[1124].

7.1.2.1 Anamnese und Symptome

Die Diagnose einer CU sollte bei Kindern und Jugendlichen bei Vorliegen von chronischen (> 4 Wochen) oder rezidivierenden (> 2 Episoden innerhalb von 6 Monaten) blutigen Durchfällen nach Ausschluss einer infektiösen oder allergischen Genese in Betracht gezogen werden. Eine detaillierte Anamnese und Untersuchung gemäß *Empfehlungen 1.3 und 1.4*. stellen hierfür die Ausgangsbasis dar.

Kinder und Jugendliche mit einer CU weisen in der Regel typische Symptome wie Hämatochezie (83-84%), chronische Diarrhö (74-98%) und abdominelle Schmerzen (43-62%), vorwiegend in Form von Tenesmen, auf[1125]. Gewichtsverlust ist weniger typisch bei der CU (31-38%) als beim MC (55-80%)[1125]. Die häufigsten extraintestinalen Manifestationen stellen periphere Arthropathien (7,9%) und Stomatitis

aphthosa (7,2%) dar[1126]; Hautmanifestationen sind selten. Gegenüber erwachsenen Patient*innen liegt in drei Viertel der Fälle eine ausgedehnte CU vor, wobei ein rein distaler Befall die Ausnahme darstellt.

Eine allergische Kolitis oder eine Nahrungsmittelallergie als modulierender Faktor der entzündlichen Aktivität, sind besonders bei jüngeren Kindern mit Kolitis differentialdiagnostisch zu bedenken. Eine generelle Eliminationsdiät für Kuhmilchprotein hat jedoch keinen Nutzen bei der Behandlung der CU bei Patient*innen ohne Kuhmilchproteinallergie[1127].

7.1.2.2 Fäkale Inflammationsmarker und Darmsonografie

Die Darmsonographie und fäkale Inflammationsmarker wie das Calprotectin oder Lactoferrin eignen sich in der Differentialdiagnostik chronischer Bauchschmerzen, Durchfall oder Hämatochezie. Fäkales Calprotectin (FC) differenziert sehr gut zwischen entzündlichen und nicht-entzündlichen Darmerkrankungen, aber bei Säuglingen und Kleinkindern sinkt der Nutzen durch die physiologisch bereits hohen FC-Werte, weshalb der Grenzwert von <50 µg/g bzw. <100 µg/g hier nicht anwendbar ist [1128, 1129]. Fäkales Calprotectin oder Lactoferrin sind geeignete Surrogatmarker bei CED, insbesondere bei Kindern mit aktiver CU[1130-1132]. Ein erhöhtes FC über 400 µg/g (fcal Bühlmann ELISA) ist bei Kindern und Jugendlichen geeignet, um eine CED vorherzusagen und eine Endoskopie zu rechtfertigen [1133]. Die Trennschärfe zum sicheren Ausschluss einer CED war in Studien an Erwachsenen deutlich besser als in Studien an Kindern[1129].

Die transabdominale und die transperineale Darmsonografie eignen sich aufgrund der sehr guten Ultraschallbedingungen bei Kindern und Jugendlichen, um entzündliche Veränderungen des Darmes bzw. des Rektums nachzuweisen (siehe *Empfehlung 1.17*)[1134, 1135]. Die Studienlage zur diagnostischen Genauigkeit der transabdominalen Ultraschalluntersuchung bei der Erkennung von Darmentzündungen bei Kindern und Jugendlichen mit CED ist jedoch heterogen: die Sensitivität liegt zwischen 39-93% und die Spezifität bei 90-100% für die Diagnose einer de novo CED sowie 48-93% bzw. 83-93% für den Nachweis einer aktiven Erkrankung während der Nachbeobachtung[1136].

7.1.2.3 Endoskopie

Empfehlung 7.1 **modifiziert 2025**

Zusätzlich zur Ileokoloskopie soll bei Kindern und Jugendlichen mit Verdacht auf eine chronisch entzündliche Darmerkrankung eine Ösophagogastroduodenoskopie mit Entnahme von Stufenbiospien erfolgen.

[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Literatur: Buderus et al., 2015[1137]

Handsuche: Levine et al., 2013[1138]

Schlüsselfrage: 7.1

Hintergrund

Das diagnostische Vorgehen wurde von einer internationalen Expertengruppe der European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) festgelegt[1139]. Spezifische Empfehlungen zur Endoskopie bei CED wurden von der ESPGHAN Porto-IBD Arbeitsgruppe erstellt. Dementsprechend sollen Kinder und Jugendliche mit Verdacht auf eine CED eine komplette Koloskopie mit Intubation des terminalen Ileums und Entnahme von Stufenbiopsien (terminales Ileum, Coecum, Colon ascendens, Colon transversum, Colon descendens, Sigma und Rektum) (siehe *Empfehlung 2.14*) sowie eine Ösophagogastroduodenoskopie mit Stufenbiopsien (Ösophagus, Magen und Duodenum) erhalten. Nur bei eindeutiger Zuordnung zur CU kann auf eine Bildgebung des Dünndarms (MR-Enterografie oder Dünndarmsonographie) verzichtet werden (siehe *Empfehlung 1.16*). Im Unterschied zu erwachsenen Patient*innen haben drei Viertel der pädiatrischen Patient*innen eine ausgedehnte Kolitis, so dass eine komplette Koloskopie obligat ist[1121]. Die Klassifikation erfolgt nach den revidierten Porto Kriterien in typische oder atypische CU[1139] (siehe *Empfehlung 1.1*). Eine alleinige Sigmoidoskopie ist in der Regel nicht indiziert, mit Ausnahme einer schweren CU, bei der das Risiko einer Darmperforation erhöht ist (*siehe Empfehlung 2.23*). Eine obere gastrointestinale Beteiligung bei CU im Kindes- und Jugendalter ist sehr häufig (40-70%)[1125]. Sie erfordert häufiger den Einsatz von intravenösen Steroiden oder Biologika [1122]. Außerdem gibt es Hinweise, dass Kinder mit refraktärer CU eher eine aktive Entzündung im oberen Magen-Darm-Trakt aufweisen und dies somit ein Prädiktor für das Ansprechen auf die jeweilige medikamentöse Therapie sein könnte[1140]. Die obere Endoskopie bei Kindern und Jugendlichen mit CU hat nicht nur einen diagnostischen (siehe *Empfehlung 1.16*) sondern auch therapeutischen Stellenwert und begründet den hohen Empfehlungsgrad. Die Endoskopie wird bei pädiatrischen Patient*innen in Vollnarkose oder tiefer Sedierung durchgeführt.

7.1.2.4 Histologie

Empfehlung 7.2	**modifiziert 2025**
Abweichende morphologische Befundmuster sollen speziell bei pädiatrischen Patient*innen mit Colitis ulcerosa berücksichtigt werden. **[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, Konsens]** Literatur: Glickman et al., 2004[1141]; Robert et al., 2004[1142]; Washington et al., 2002[131]; Markowitz et al. 1993[1143] Schlüsselfrage: 7.1	

Die histologischen Kriterien entsprechen denen bei erwachsenen Patient*innen (siehe *Empfehlung 1.19* und *1.20*), jedoch ergeben sich Unterschiede im Befallsmuster, der entzündlichen Aktivität und Morphologie (insbesondere bei frühkindlicher CU)[1144]. Gerade pädiatrische CU-Patient*innen, insbesondere unter 10 Jahren ohne vorangegangene Therapie, zeigen häufig atypische

histopathologische Muster wie diskontinuierliche Entzündung, rektale Aussparung und geringere Ausprägung chronischer Veränderungen. Diese Merkmale sind bei Erwachsenen selten und sollten bei der Differenzialdiagnose in der Kinderpathologie bewusst berücksichtigt werden, um Fehldiagnosen (z. B. Morbus Crohn) zu vermeiden[1141-1143, 1145].

7.1.2.5 Immunologie und Genetik

Empfehlung 7.3	**neu 2025**
Bei Beginn einer Colitis ulcerosa in den ersten 3 Lebensjahren, bei perianalen Läsionen, einer auffälligen Anamnese für häufige oder ungewöhnliche Infektionen unabhängig vom Alter und Konsanguinität der Eltern sollen angeborene Immundefekte als Ursache der Colitis ulcerosa durch entsprechende immunologische und/oder genetische Untersuchungen ausgeschlossen werden. **[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]**	
Literatur: Bequet et al., 2017[1146]	
Handsuche: Charbit-Henrion et al., 2018[1147]	
Schlüsselfrage: 7.1	

Hintergrund

Im Kindes- und Jugendalter manifestieren sich auch angeborene immunologische Erkrankungen und primäre Immundefekte als CED. Seltene genetisch bedingte entzündliche Darmerkrankungen werden bei Kindern und Jugendlichen möglicherweise nicht oder erst spät erkannt, da sich das Krankheitsbild nicht klar von einer klassischen CED unterscheidet[1148]. Eine frühkindliche CED manifestiert sich häufig als CU oder Colitis indeterminata[1149]. Bei etwa einem Drittel der Patient*innen mit Krankheitsbeginn vor dem 6. Lebensjahr finden sich genetische Erkrankungen[1147]. Hierbei sind häufig pro-inflammatorische Signalwege involviert, welche sich auf das weitere therapeutische Vorgehen auswirken[1148, 1150, 1151]. Eine monogenetische Ursache gilt es insbesondere bei frühem Krankheitsbeginn, Hinweisen für häufige oder schwere Infektionen, Konsanguinität der Eltern, Hautauffälligkeiten, perianalen Läsionen, etc. zu berücksichtigen[1148, 1151-1153]. Interdisziplinäre Teams aus Vertreter*innen der Kinder- und Jugend-Gastroenterologie, Immunologie und Genetik können den Diagnoseprozess bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Verdacht auf eine monogenetische CED beschleunigen[1148, 1151, 1152].

7.1.3 Therapie

Die Therapieprinzipien in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen unterscheiden sich in Hinblick auf die Dosierung, die Applikationsmöglichkeiten, die Zulassungslage, Therapieintensität und altersspezifische Nebenwirkungen der Medikamente. Grundlage hierzu bilden die Evidenz-basierten Empfehlungen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit CU von der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) und der ESPGHAN[1153, 1154]. Das Therapieziel entspricht dem der

erwachsenen Patient*innen (siehe *Kapitel 2*). Die Remissionsinduktion und -Erhaltung im Kindes- und Jugendalter wir in der Abbildung am Ende der Empfehlungen zusammengefasst (siehe *Abbildung 6*).

7.1.3.1 Therapie mit 5-ASA

Empfehlung 7.4 **neu 2025**

Kinder und Jugendliche mit milder oder mittelschwerer Colitis ulcerosa (PUCAI 10-55) ohne extraintestinale Manifestation sollen zur Erstlinieninduktion und -erhaltung bei Verträglichkeit mit 5-ASA Präparaten in adäquater Dosierung oral behandelt werden. Einmal tägliche Gaben sind zweimaligen Gaben nicht unterlegen.

[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Literatur: Hyams et al., 2017[1155]; Turner et al., 2017[1156]; Hyams et al., 2019[1157]

Schlüsselfrage: 7.2

Empfehlung 7.5 **neu 2025**

Orale Masalazin Präparate sollen nach Befallsmuster und klinischer Situation mit rektalen Gaben kombiniert werden. Die kombinierte Behandlung ist effektiver als die Monotherapie.

[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad A, starker Konsens (mit COI), Konsens (ohne COI)]

Literatur: Levine et al., 2017[1158]

Schlüsselfrage: 7.2

Hintergrund

In Ergänzung zu den *Empfehlungen 2.5, 2.6, 2.7 und 2.11* zur Therapie bei Erwachsenen werden an dieser Stelle die Daten für Kinder und Jugendliche zur Dosierung, Wirksamkeit und Sicherheit von Mesalazin und Sulfasalzin dargestellt[304, 1155, 1156, 1158-1160]. Eine klinische Remission bei leichter bis mittelschwerer CU (PUCAI 10 bis 55) wird bei 35% bis 56% mit Mesalazin erreicht[1156, 1159]. Nach einem Jahr sind 40% der Kinder und Jugendlichen einer prospektiven Beobachtungsstudie (n=213), die 5-ASA bei Diagnose als primäre Dauertherapie erhalten haben, in einer steroidfreien Remission[1161]. Eine retrospektive Auswertung von 57 Patient*innen ergab auch für Sulfasalazin eine steroidfreie klinische Remission von 50% nach einem Jahr[1160].

Die multizentrische Anfangskohortenstudie PROTECT (Predicting Response to Standardized Pediatric Colitis Therapy) wurde an 29 Zentren in den USA und Kanada durchgeführt und umfasste 428 pädiatrische Patient*innen im Alter von 4 bis 17 Jahren, bei denen eine CU neu diagnostiziert wurde. Auf der Grundlage des Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) erhielten die Patient*innen zunächst eine standardisierte Behandlung mit Mesalazin bei PUCAI 10-30 (n=136), oralen Kortikosteroiden bei PUCAI 35-60 (n=144) oder intravenösen Kortikosteroiden bei PUCAI ≥65 (n=144). Eine kortikosteroidfreie Remission erreichten nach 12 Wochen 64 (48%) Patient*innen in der Mesalazin-Gruppe, 47 (33%) in der Gruppe mit oralem Kortikosteroid und 30 (21%) in der Gruppe mit intravenösem

Kortikosteroid (p<0,0001)[1155]. Ein niedriger PUCAI-Ausgangswert, ein hoher Hämoglobinwert und eine klinische Remission in Woche 4 waren mit dem Erreichen einer kortikosteroidfreien Remission in Woche 52 assoziiert (n=386, logistisches Modell, Fläche unter der Kurve [AUC] 0-70, 95% CI 0,65-0,75; Spezifität 77%, 95% CI 71-82)[1157]. Bei denjenigen, die nicht innerhalb von 4 Wochen auf die Therapie ansprechen, sollte dementsprechend eine Änderung der Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe *Empfehlung 7.6*).

Kinder und Jugendliche mit leichter bis mittelschwerer CU werden mit einer oralen Mesalazin-Monotherapie allein oft keine Remission erreichen. Bei ausgedehntem Befall soll bei mäßig bis schwerer CU deshalb ein orales Mesalazin freisetzendes Präparat mit Mesalazin Einläufen oder Schäumen kombiniert werden (siehe *Empfehlung 2.9*). In der MUPPIT-Studie wurden 38 Kinder und Jugendliche (4-18 Jahre) mit leichter bis mittelschwerer CU (PUCAI 10-55) untersucht, die auf eine orale Mesalazintherapie nach 3 Wochen nicht angesprochen hatten und dann täglich Klysmen mit Mesalazin (25mg/kg bis max. 1g) für 3 Wochen erhielten. Hierdurch wurde nach 3 Wochen bei 16 (42%) eine klinische Remission erzielt und bei 27 (71%) ein Ansprechen erreicht[1158].

Einmal tägliche orale Gaben von Mesalazin sind zweimaligen Gaben nicht unterlegen, verbessern aber bei Kindern und Jugendlichen die Therapieadhärenz. In einer randomisierten Studie wurden 83 Kinder in einmalige oder zweimal tägliche orale Mesalazin-Behandlung (Pentasa) eingeteilt, wobei vergleichbare Ergebnisse erzielt wurden. Bei einmal täglicher Verabreichung wurde bei 25/43 (60%) ein klinisches Ansprechen und bei 13/43 (30%) eine Remission erreicht, verglichen mit 25/40 (63%) bzw. 16/40 (40%) in der zweimal täglich verabreichten Gruppe[1156].

Die wirksame Induktionsdosis sollte auch als Erhaltungsdosis beibehalten werden[1153]. Eine Dosisreduktion innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs kann nach mehreren Monaten anhaltender Remission in Betracht gezogen werden[1153]. Die Erhaltungstherapie sollte bei pädiatrischen Patient*innen fortgesetzt werden[1153].

Empfohlene Dosierungen[1153]: orales Mesalazin 60 bis 80 mg/kg/Tag bis max. 4,8 g täglich; rektales Mesalazin 25 mg/kg bis 1 g täglich; Sulfasalazin 40 bis 70 mg/kg/Tag bis max. 4 g täglich. Es werden höhere rektale Dosen von bis zu 4 g verwendet, aber es gibt Hinweise, dass sie nicht wirksamer sind als 0,5-1 g[304].

Eine akute Mesalazin-Intoleranz kann sich in Form einer klinischen Verschlechterung der CU äußern, in der Regel innerhalb des ersten Monats der Behandlung[1162]. Deshalb soll die 5-ASA Therapie bei akuter schwerer CU pausiert werden. Die Symptome sistieren innerhalb weniger Tage nach Absetzen der Behandlung. Ein Wiederauftreten bei erneuter Verabreichung ist diagnostisch und schließt die künftige Anwendung des Medikaments aus. Die Symptome treten in der Regel auch nach rektaler Verabreichung wieder auf.

Empfehlung 7.6	**neu 2025**
Kinder und Jugendliche mit Colitis ulcerosa und schwerem Verlauf sollten zur Remissionsinduktion mit Prednisolon 1mg/kg (maximal 40 mg pro Tag) oral oder Prednisolon bzw. Methylprednisolon intravenös behandelt werden.	

[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: Hyams et al., 2017[1155]

Schlüsselfrage: 7.2

Empfehlung 7.7	**neu 2025**

Orale Steroide sollten als Zweitlinientherapie bei leichter bis mittelschwerer Colitis ulcerosa eingesetzt werden, wenn durch Mesalazin (oral-rektal) keine Remission erreicht wird, und können als Erstlinientherapie bei mittelschwerer bis schwerer Erkrankung in Betracht gezogen werden. **[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B/Empfehlungsgrad A, starker Konsens]**

Literatur: Vihinen et al., 2008; Sidoroff et al., 2014, Bultmann et al., 2010

Schlüsselfrage: 7.2

Empfehlung 7.8	**neu 2025**

Steroide sollten nicht zur Aufrechterhaltung der Remission dienen; es sollen steroid-sparende Strategien angewendet werden.

[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B/Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Literatur: Vihinen et al., 2008[1163]; Sidoroff et al., 2014[1164], Bultmann et al., 2010[1165]

Schlüsselfrage: 7.2

Hintergrund

Orale Steroide kommen als Zweitlinientherapie bei leichter bis mittelschwerer CU, die nicht auf 5-ASA (oral-rektal) anspricht, oder als Erstlinientherapie am oberen Ende des moderaten Krankheitsbereichs in Betracht[1153, 1155]. Die empfohlene Tagesdosis für orales Prednisolon/Prednison beträgt 1 mg/kg (max. 40 mg) täglich für 2 bis 3 Wochen, gefolgt von einer Ausschleichphase von bis zu 10 Wochen[1153] (siehe *Empfehlung 2.8*). Von den Patient*innen, die auf orales Prednison/Prednisolon nicht ansprechen, sprechen etwa zwei Drittel auf intravenöse Steroide an[1153]. Die schwere CU sollte normalerweise mit intravenösen Steroiden behandelt werden, da diese bei 70% der pädiatrischen Patient*innen mit akuter schwerer Kolitis zu einer klinischen Verbesserung führt[1153]. Der Anteil der Patient*innen mit einer kortikosteroidfreien Remission in Woche 12 lag in der PROTECT Studie bei 33% in der Gruppe mit PUCAI 35–60, die mit oralen Kortikosteroiden bzw. bei 21% in der Gruppe mit PUCAI ab 65, die mit intravenösen Kortikosteroiden behandelt wurden[1155]. Eine Eskalation der Behandlung war bei 15% in der oralen Kortikosteroid-Gruppe und bei 36% in der intravenösen Kortikosteroid-Gruppe erforderlich[1155].

Steroide werden zur Aufrechterhaltung der Remission nicht empfohlen; es sollten steroidsparende Strategien angewendet werden (siehe *Empfehlung 2.18*)[1153]. Bei Kindern und Jugendlichen mit CU

treten mehr steroidbedingte Komplikationen als bei Erwachsenen auf, darunter Wachstumsstörungen, Osteopenie, Akne, Glaukom und Katarakte[1166]. Eine adrenale Suppression mit morgendliche Cortisolwerten unter dem Referenzbereich findet sich bei 20% der pädiatrischen Patient*innen unter Steroidtherapie[1164]. Sowohl hohe Dosen als auch niedrige Steroiddosen (0,1-0,4 mg/kg/d) über längere Zeit können das Wachstum unterdrücken[1164, 1167]. Dabei unterdrückt eine systemische Glukokortikoidbehandlung bei Kindern und Jugendlichen den Knochenumsatz zusätzlich zu der bereits beeinträchtigten Knochenbildung durch die aktive CED[1168]. Nebenwirkungen einer systemischen Steroidtherapie auf das Wachstum und die Knochenmineralisierung sind im Kindes- und Jugendalter besonders relevant, da sie langfristige Konsequenzen haben können. Das Therapieziel ist deshalb eine steroidfreie klinische und mukosale Remission (siehe *Statement 2.1*). Eine TNF-Antikörper Therapie hat bei Kindern einen hohen steroidsparenden Effekt. Studien zeigen, dass bei 75% der pädiatrischen Patient*innen Kortikosteroide während der Infliximab-Therapie abgesetzt werden konnten gegenüber 38% der erwachsenen Patient*innen[1165] (siehe nachfolgende *Empfehlung 7.9*).

Empfehlung 7.9	**neu 2025**
Eine TNF-Antikörper Therapie soll zur Remissionsinduktion und -erhaltung bei therapierefraktären oder steroidabhängigen sowie schweren Verläufen einer Colitis ulcerosa im Kindes- und Jugendalter eingesetzt werden. **[Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]** Literatur: Croft et al., 2021[1169]; Hyams et al. 2012[1170] Schlüsselfrage: 7.2	

Empfehlung 7.10	**neu 2025**
Biosimilars können in der TNF-Antikörper Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa eingesetzt werden. **[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad 0, Konsens]** Literatur: Dipasquale and Romano, 2020[1171] Schlüsselfrage: 7.2	

Hintergrund

Die Wirksamkeit und Sicherheit einer TNF-Antikörper Therapie Infliximab (IFX), Adalimumab und Golimumab wurde bei moderater bis schwerer CU in klinischen Studien sowie prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien nachgewiesen mit klinischem Ansprechen auf die Induktionstherapie von bis zu ca. 74%[1169, 1172-1176]. Eine gleichzeitige klinische, endoskopische und histologische Verbesserung der Parameter zur Bewertung der Krankheitsaktivität erreichten 38% der Patient*innen

in Woche 8 nach IFX-Induktionsbehandlung[1177]. 56% der untersuchten Patient*innen mit normaler Schleimhaut in der Endoskopie wiesen in der Histologie keine Entzündung auf.

Biosimilars können in der TNF-Antikörper Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit CU eingesetzt werden. Sie erreichten bei pädiatrischen Patient*innen mit CU Remissionsraten zwischen 36% und 87% (n=67 Patient*innen). Bei schwerer akuter Kolitis war das Ansprechen deutlich geringer als bei refraktärer Kolitis (36% gegenüber 64%), aber die Zahl der Patient*innen war sehr gering (4/11)[1178]. Anhand der verfügbaren Daten aus der Pädiatrie wird davon ausgegangen, dass IFX-Biosimilars genauso wirksam und sicher sind wie das Referenzpräparat und gleichzeitig die Kosten für die Behandlung von CED im Vergleich zum Originalpräparat senken[1171, 1178, 1179].

Eine prospektive, multizentrische Kohortenstudie bei Kindern und Jugendlichen mit kortikosteroidabhängiger oder -refraktärer CU ergab eine kortikosteroidfreie Remission bei 38% bzw. 21% der Patient*innen nach 1 bzw. 2 Jahren nach Behandlung mit IFX [1180]. Die Wahrscheinlichkeit, dass in dieser Gruppe keine Kolektomie erforderlich war, lag in dieser Population nach 1 bzw. 2 Jahren bei 72% bzw. 61%[1180].

Bei etwa der Hälfte der Kinder und Jugendlichen mit CU, die mit IFX behandelt wurden, war eine Dosiseskalation erforderlich [1180]. Patient*innen mit CU die ambulant behandelt werden sollten IFX anfänglich in einer Dosis von 5 mg/kg erhalten (in den Wochen 0, 2 und 6, gefolgt von 5 mg/kg alle 8 Wochen zur Erhaltung). Bei Kindern mit geringem Körpergewicht (<30 kg) oder hohem Body Mass Index (BMI) sowie bei höherer Entzündungsaktivität und Hypoalbuminämie sollte eine höhere Anfangsdosis in Betracht gezogen werden [1153]. Eine intensivierte IFX-Induktion (mittlere Induktionsdosis ≥7 mg/kg oder Intervall ≤5 Wochen zwischen Dosis 1 und 3) war bei steroidrefraktären-Patient*innen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Remission (Hazard Ratio (HR) 3,2, p = 0,02) und einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer Kolektomie (HR 0,4, p = 0,05) verbunden, verbesserte aber nicht die Prognose bei steroidabhängigen Patient*innen[1174]. Ein Talspiegel von 7,5 mg/L IFX in Woche 12 war mit einer 64%-igen Wahrscheinlichkeit einer tiefen Remission nach 6 Monaten verbunden. Mit der Standarddosierung erreichten weniger als 80% der Kinder unter 40 kg dieses Ziel [1181]. Bei unzureichendem Ansprechen oder erneuter Krankheitsaktivität unter Therapie sollte eine IFX-Spiegelbestimmung inklusive Bestimmung der Anti-Drug-Antikörper erfolgen.

7.1.3.2 Medikamentöse Behandlung mit Thiopurinen, Methotrexat und Tacrolimus oder Probiotika

An dieser Stelle verweisen wir auf die Empfehlungen in *Kapitel 2* und der evidenzbasierten ECCO-ESPGHAN Leitlinien zur Therapie der ambulanten[1153] und der schweren akuten Colitis ulcerosa[1154]. Bei unzureichendem Ansprechen auf Mesalazin sind im Kindesalter lediglich IFX, Adalimumab und Thiopurine zugelassen (siehe *Empfehlung 2.17.1-3*).

Thiopurine werden zur Aufrechterhaltung der Remission bei Kindern weiterhin empfohlen, die trotz optimaler 5-ASA-Behandlung kortikosteroidabhängig sind oder häufig (2 Schübe pro Jahr) einen Rückfall erleiden, sowie bei Patient*innen mit 5-ASA-Intoleranz. Thiopurine sollten nach der Entlassung aus einem akuten schweren Kolitisschub in Betracht gezogen werden[1153]. Sie sollten nicht zur Induktion

einer Remission bei pädiatrischen CU-Patient*innen verwendet werden[1153]. In einer prospektiven Kohorte mit Dosisoptimierung waren Thiopurine bei 27% der CU Patient*innen sicher und wirksam[1182]. In einer retrospektiven Kohortenstudie erreichten 74 von 133 (56%) pädiatrischen Patient*innen mit CU unter einer Thiopurin-Dauertherapie eine steroidfreie klinische Remission ohne Reserve-Therapie in Woche 52 [1183]. Thiopurine werden von Kindern besser vertragen und es gibt keinen Unterschied im therapeutischen Ansprechen auf Thiopurine zwischen Kindern und Erwachsenen mit CED[1184, 1185]. Thiopurine sind nach wie vor eine sinnvolle Option im Behandlungsalgorithmus für leichte bis mittelschwere UC oder in Kombination mit IFX, wo sie die therapeutische Wirkung verstärken können, indem sie die Bildung von Antikörpern verringern und die Wirkstoffkonzentration erhöhen[1186] (Vgl. 3.30). In Anbetracht, dass nur die Hälfte der Kinder mit CED bereits eine EBV Infektion durchgemacht haben (also EBV-seropositiv sind)[1187], können auch seronegative Kinder nach Risiko-Nutzen-Abwägung mit Thiopurinen behandelt werden, insbesondere bei Mädchen, deren Risiko für Lymphome geringer ist [1186-1188]. Die Bestimmung des TPMT-Genotyps oder -Phänotyps (bzw. der TPMT-Aktivität) wird empfohlen, um Patient*innen mit einem höheren Risiko für eine schwere Myelosuppression zu identifizieren [1153]. Die Dosis sollte bei heterozygoten Patient*innen oder bei Patient*innen mit geringer Aktivität reduziert werden. Thiopurine sollten nicht bei Kindern mit homozygoter TPMT-Mutation oder bei Kindern mit sehr geringer TPMT-Aktivität (gemäß jeweiliger Laborangabe) eingesetzt werden[1153, 1186]. Bei Schulkindern mit normaler TPMT-Aktivität sollte die Thiopurindosis etwa 2-2,5 mg/kg für Azathioprin und 1-1,5 mg/kg für Mercaptopurin betragen, die als tägliche Einzeldosis mit oder nach dem Essen eingenommen werden. Kinder, die jünger als 6 Jahre sind, benötigen möglicherweise höhere Azathioprin-Dosen pro kg Körpergewicht mit bis zu 3 mg/kg täglich[1185-1188 1153, 1182, 1183].

Methotrexat (off-label) kann bei Kindern und Jugendlichen mit CU in Betracht gezogen werden, wenn sie auf Thiopurine nicht ansprechen oder diese nicht vertragen und andere Alternativen nicht möglich oder verfügbar sind [1153, 1189]. Methotrexat wird insbesondere auch zur gleichzeitigen Behandlung einer juvenilen idiopathischen Arthritis als extraintestinale Manifestation der CED eingesetzt[1190]. In einer longitudinalen retrospektiven Kohortenstudie (n=32 Patient*innen) konnte bei 81% (13 von 16) der zuvor mit Steroiden behandelten Kindern mit CU die Kortisontherapie beendet werden[1190]. Die langfristige Remissionsrate mit MTX bei Kindern- und Jugendlichen mit CU (n=5) war in einer retrospektiven Studie geringer als bei Morbus Crohn (n=75)[1191]. MTX wurde jedoch im Allgemeinen gut vertragen und führte bei einigen Patient*innen, die zuvor auf ein Purinanalogon und/oder einen Anti-TNF nicht angesprochen hatten, zu einer Remission und hielt diese aufrecht [1191]. Der Einsatz von Methotrexat spielt bei erwachsenen Patient*innen mit CU keine Rolle, da eine Wirksamkeit bisher nicht nachgewiesen werden konnte. Prospektive kontrollierte Studien bei CU werden benötigt, um den Stellenwert von MTX bei der Behandlung der CU im Kindesalter zu bewerten[1189-1191 1153].

Orales **Tacrolimus (off-label)** kann bei ausgewählten ambulant behandelten Kindern mit CU als weitere Option zu Steroiden zur Remissionsinduktion in Betracht gezogen werden, um anschließend auf eine Erhaltungstherapie mit Thiopurinen oder Vedolizumab überzugehen (aufgrund der längeren Zeit bis zum Einsetzen der Wirkung)[1153] (siehe *Empfehlung 2.21*).

Außerdem können Tacrolimus oder Cyclosporin A bei steroid-abhängigen schweren Verläufen bei Kindern und Jugendlichen mit CU eingesetzt werden[1153, 1192, 1193] (siehe *Empfehlung 2.22*). Zu Beginn der Behandlung sollte ein hoher Ziel-Serum-Talspiegel (Tacrolimus 10-15 ng/ml; Cyclosporin 150-200 ng/ml) erreicht werden, der bei Ansprechen schrittweise zu niedrigeren Talspiegeln titriert wird (Tacrolimus 5-10 ng/ml, Cyclosporin A 100-200ng/ml). Sie sollten nur in Ausnahmefällen zur Remissionserhaltung eingesetzt werden (siehe *Empfehlung 2.25 und 2.30*)[1192, 1193].

Thalidomid (off-label) soll bei Kindern und Jugendlichen mit CU nicht in der Routineversorgung eingesetzt werden [1194].

Es gibt begrenzte Evidenz aus klinischen Studien für die Verwendung von **Probiotika** (VSL#3 oral und Lactobacillus reuteri ATCC 55730 Einläufe) zusätzlich zur Standardtherapie oder alternativ zu 5-ASA zur Induktion einer Remission oder Erhaltung dieser (*E.coli Nissle* 1917) bei leichter bis mittelschwerer aktiver CU bei Kindern [1195-1197] (siehe *Empfehlungen 2.11 und 2.15*).

Empfehlung 7.11	**neu 2025**
Vor einer Therapieänderung sollen andere klinische Bedingungen wie mangelnde Therapietreue, Reizdarmsyndrom, Zöliakie, medikamentenbedingte Nebenwirkungen und Infektionen (insbesondere Clostridioides difficile und andere bakterielle Infektionen sowie CMV) berücksichtigt werden. **[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]**	
Literatur: Carmody et al., 2019[1198]; Alsous et al., 2020[1199] Handsuche: Limbri et al., 2022[1200] Schlüsselfrage: 7.2	

Hintergrund

Eine erneute klinische Symptomatik bei Kindern und Jugendlichen mit CU kann durch einen Schub der Grunderkrankung oder andere Faktoren ausgelöst werden, die deshalb vor einer Therapieeskalation zu berücksichtigen sind. Unzureichende Therapietreue liegt z. B. bei 36% (17 von 47) der Kinder mit CED vor, die mit Azathiorpin/6-Mercaptopurin behandelt werden, wobei Jugendliche eher als nicht-adhärent eingestuft werden [1199]. Die mangelnde Therapietreue (Adhärenz) beeinträchtigt die therapeutische Wirksamkeit. In der prospektiven Kohortenstudie (PROTECT) sagte der durchschnittliche Verlauf der Mesalazin-Adhärenz die steroidfreie Remission in Woche 52 bei 268 pädiatrischen Patient*innen mit CU nicht voraus [1198]. Jedoch, kann eine abnehmende Adhärenz im Laufe der Zeit eine Behandlungseskalation stark vorhersagen (β = -0,037, P = 0,001) [1198]. In den ersten 6 Monaten war eine Adhärenzrate ≤86% mit einer Behandlungseskalation verbunden [1198]. Grundsätzlich sollte vor Änderung bzw. Eskalation einer anti-entzündlichen Therapie die Entzündungsaktivität objektiv nachgewiesen werden (siehe *Empfehlung 2.2*). Bei Kindern und Jugendlichen mit CED in Remission lag die Gesamtprävalenz des Reizdarmsyndroms zwischen 4% und 16% und die Gesamtprävalenz der

funktionellen Bauchschmerzerkrankrankungen (FAPD) zwischen 10% und 30% [1200]. Die Prävalenz von FAPD war bei Patient*innen in biomarkerbasierter Remission im Allgemeinen höher als bei Patient*innen in klinischer Remission (zwischen 16% und 23% bzw. 10% und 17%) [1200]. Die Prävalenz der Zöliakie ist bei Kindern mit CED im Vergleich zu Kindern ohne CED mit gastrointestinalen Symptomen nicht erhöht und ähnelt derjenigen in der Allgemeinbevölkerung [1201].

Bei bekannter CU soll bei schwerem akutem Schub, atypischer Symptomatik, therapierefraktärem Verlauf und vor Intensivierung der Standardtherapie eine mikrobiologische Diagnostik inklusive Untersuchungen auf *Clostridioides difficile* erfolgen (siehe *Empfehlung 3.9 und 3.10*)**.** Kinder und Jugendliche mit CED haben eine erhöhte Inzidenz von Infektionen mit *Clostridioides difficile* (CDI), aber das CDI-Risiko steht nicht im Zusammenhang mit etablierten Risikofaktoren bei Erwachsenen mit CED [1202]. Bestehende Testverfahren sind unzureichend, um CDI von einer Besiedlung mit *Clostridioides difficile* bei Kindern und Jugendlichen mit CED zu unterscheiden [1202]. Zur Diagnose einer CDI sollte eine sorgfältige klinische Untersuchung durchgeführt werden, um Patient*innen mit gleichzeitiger Exazerbation der CED entsprechend zu behandeln und eine schlechte Prognose zu vermeiden.

Empfehlung 7.12 **neu 2025**

Kinder und Jugendliche mit Colitis ulcerosa und initial hoher Krankheitsaktivität oder unzureichendem Ansprechen trotz adäquater Therapie sollten frühzeitig bzgl. einer Therapieeskalation evaluiert werden.
[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: Hyams et al., 2017[1155]; Gasparetto et al., 2018; Hyams et al., 2019[1157]
Schlüsselfrage: 7.2

Hintergrund

Das primäre Ziel der Therapie der CU ist auch bei Kindern und Jugendlichen das rasche Erreichen einer steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission sowie die Normalisierung der Lebensqualität (siehe *Statement 2.1*). Dies erfordert eine geeignete Schub- und Erhaltungstherapie (siehe *Statement 2.4*).

Der Krankheitsverlauf und das Ansprechen auf die Standardtherapie von Kindern und Jugendlichen mit CU ist sehr unterschiedlich[1155]. Die Ergebnisse aus der PROTECT Studie belegen den Zusammenhang der klinischen Aktivität bei Diagnose und des Ansprechens auf die Behandlung nach 4 Wochen zur Vorhersage der kortikosteroidfreien Remission in Woche 52 unter alleiniger Mesalazin-Behandlung bei Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostizierter CU[1157]. Ein niedriger klinischer Ausgangsschweregrad, ein hoher Hämoglobinwert und eine klinische Remission in Woche 4 waren mit dem Erreichen einer kortikosteroidfreien Remission in Woche 52 assoziiert (n=386, logistisches Modell, Fläche unter der Kurve [AUC] 0,70, 95% CI 0,65-0,75; Spezifität 77%, 95% CI 71-82)[1157].

Zu den Prädiktoren für einen schweren Krankheitsverlauf gehören eine Pankolitis (p=0,01), niedriges Albumin (p=0,005), niedriges Hämoglobin bei der Diagnose (p=0,04), ein weiterhin erhöhter pädiatrischer CU-Aktivitätsindex (PUCAI) nach 3 Monaten und das Nichtansprechen auf Steroide nach 3 Monaten (p=0,0001)[1203]. In dieser prospektiven monozentrischen Kohortenstudie (n=93 Patient*innen)

war das Ausbleiben einer Remission nach 3 Monaten mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% verbunden, dass innerhalb von 18 Monaten Biologika oder ein größerer chirurgischer Eingriff erforderlich war[1203]. Dementsprechend sollte als Richtschnur für die Steuerung der weiteren Behandlung und engmaschige Kontrollen nach einem und spätestens nach 3 Monaten eine Kontrolluntersuchung stattfinden.

Empfehlung 7.13	**neu 2025**
Kinder und Jugendliche können mit zugelassenen Biologika oder JAK-Inhibitoren zur Therapie der Colitis ulcerosa außerhalb der Zulassungsbeschränkung für das Alter behandelt werden, wenn die für das Alter zugelassenen Arzneimitteltherapien nicht zu einer (steroidfreien) Remission geführt haben und eine Kolektomie noch nicht in Frage kommt (siehe nachfolgende Empfehlung). **[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens]** Literatur: Burgess et al., 2022[1204]; Yerushalmy-Feler et al., 2024[1205]; Croft et al., 2023[1206] Schlüsselfrage: 7.2	

Hintergrund

Off-label bezieht sich hier auf den zulassungsüberschreitenden Einsatz eines Arzneimittels außerhalb der Alterszulassung bzw. Dosierung. Die Verzögerung der Zulassung von CED-Medikamenten für das Kindes- und Jugendalter betrug bisher 5 bis 7 Jahre[1206]. Zum Beispiel wurde IFX für die Behandlung der CU 2006 für Erwachsene von der EMA zugelassen, während die Zulassungen für den Bereich der Pädiatrie erst 2011 erfolgten. Bei einigen Arzneimitteln bestehen bereits Zulassungen für andere Indikationen im Kindes- und Jugendalter, es handelt sich meist um rheumatische Erkrankungen, sodass die Sicherheit der Arzneimittel medizinisch wissenschaftlich für diese Altersgruppen belegt und die Nebenwirkungen bekannt sind. Therapieempfehlungen für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit CED beruhen zwischenzeitlich nicht mehr allein auf klinischen Studien, sondern auch auf Beobachtungs- und Kohortenstudien[1207](GPGE Positionspapier 2025)[1208]. Bereits in den aktuellen Leitlinien zur Behandlung von MC und CU im Kindes- und Jugendalter finden sich somit Empfehlungen zum Zulassungs-überschreitenden Einsatz von Arzneimitteln (wie z.B. Vedolizumab und Ustekinumab)[1153 1209].

Beobachtungs- und Kohorten-Studien bestätigen die Wirksamkeit und Sicherheit von Vedolizumab und Ustekinumab auch bei CU im Kindes- und Jugendalter[1207, 1210-1218]. Zum Einsatz von IL-23-Antikörpern gibt es noch keine vollständig publizierten Daten. Die Ergebnisse der pädiatrischen Patient*innen zu Mirikizumab bei schwerer CU in der SHINE-1-Studie waren mit denen der Erwachsenen in der LUCENT-1-Studie vergleichbar oder besser, einschließlich des klinischen Ansprechens nach dem modifizierten Mayo-Score (69% gegenüber 64%), der klinischen Remission nach dem modifizierten Mayo-Score (39% gegenüber 26%) und der endoskopischen Remission (54% gegenüber 36%)[1219]. Zur kombinierten Biologikatherapie bei refraktärer CED im Kindes- und Jugendalter gibt es wenig Daten und es wurden auch schwere Nebenwirkungen berichtet[1205].

Für die JAK-Inhibitoren Tofacitinib[1220-1223] und Upadacitinib[1224, 1225] gibt es publizierte retrospektive Fallserien pädiatrischer Patient*innen ab einem Alter von 9 Jahren, die darauf hindeuten, dass JAK-Inhibitoren bei refraktärer oder schwerer CU wirksam sind und keine neuen Sicherheitssignale liefern.

Der Sphingosin-1 Phosphatase (S1P) Rezeptor Modulator Etrasimod zeigte in klinischen Studien bei CU eine gute Wirksamkeit und Sicherheit. Da in dieser Studie auch Jugendliche ab 16 Jahren eingeschlossen wurden, ist Etrasimod für die Behandlung der CU ab dem 16. Lebensjahr zugelassen. Darüber hinaus liegen derzeit keine Daten zu S1P Rezeptor Modulator Therapie bei Kindern und Jugendlichen vor[1207, 1218].

Die Proktokolektomie als potenziell kurative Therapieoption sollte beim zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln berücksichtigt werden (siehe *Empfehlungen 7.14 und 2.24*). Die Zahl der chirurgischen Resektionen bei CED im Kindes- und Jugendalter ist in England im gleichen Zeitraum zurückgegangen, in dem der Einsatz von biologischen Therapien rapide zugenommen hat[1226]. Erst im Laufe der Zeit werden wir feststellen können, ob biologische Therapien die Notwendigkeit einer Operation ganz verhindern oder nur bis zum Erwachsenenalter hinauszögern.

7.1.3.3 Proktokolektomie

Empfehlung 7.14	**modifiziert 2025**
Kinder und Jugendliche mit aktiver Colitis und Wachstumsstörungen trotz adäquater Therapie sollten nach Konsultation eines/einer Kindergastroenterolog*in und Ausschluss anderer Ursachen eine restaurative Proktokolektomie mit J-Pouch erhalten. **[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]** Literatur: Atia et al., 2022[1227]; Bethell et al., 2022[1226]; Donnelly et al., 2023[613]; Rentea et al., 2023[1228] Schlüsselfrage: 7.2 Kinder Therapie	

Hintergrund

Zum Zeitpunkt der Diagnose können Krankheitsausmaß, PUCAI (>65 Punkte), Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit und Leukozytenzahl eine Kolektomie vorhersagen[1229]. Ein PUCAI-Score über 65 in den folgenden 3 Monaten, CU in der Familiengeschichte und extraintestinale Manifestationen können ebenfalls eine Kolektomie vorhersagen[1229]. Trotz Einführung der Biologika ist die Operationsrate bei pädiatrischen Patient*innen mit CU in Israel seit 2005 unverändert geblieben [1227]. Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit schwerer aktiver CU sollte in enger Zusammenarbeit in einem interdisziplinären Team mit erfahrenen Kinder-/Jugend-Gastroenterolog*innen und Abdominalchirurg*innen erfolgen (siehe *Empfehlung 2.19.1*)**.** Eine Verlegung in ein Zentrum zur dringlichen Operation ist bei Transfusionsbedürftigkeit (siehe *Empfehlung 4.5*), therapierefraktärem fulminantem Schub (siehe *Empfehlung 4.6*) und therapierefraktärem Verlauf (siehe *Empfehlung 4.7*) gegeben. Tritt unter Berücksichtigung der Empfehlungen *7.11 bis 7.13* im Verlauf keine Besserung ein oder kommt es zu einer Zustandsverschlechterung oder Wachstumsbeeinträchtigung sollte eine

Proktokolektomie mit ileoanalem Pouch erfolgen[1230, 1231] (siehe *Empfehlungen 2.23*). Wachstumsstörungen sind bei CU viel seltener als bei MC[1232], deshalb müssen die Ursachen einer Wachstumsstörung (z.B. Zöliakie, Wachstumshormonmangel, konstitutionelle oder syndromale Entwicklungsverzögerungen oder im Rahmen der CU) prä-operativ abgeklärt werden. Sie treten bei CU als Folge einer anhaltenden Entzündungsaktivität sowie einer langen und hochdosierten Steroidbehandlung auf, wenn keine steroid-sparenden Strategien angewendet wurden (siehe *Empfehlung 7.8*), Ein Aufholwachstum ist bei Wachstumsverzörgerung nach der Operation nur bei präpubertären oder frühen Pubertätstadien bei Kindern und Jugendlichen zu erwarten, weshalb dies ebenfalls die Entscheidung des Zeitpunkts der Operation beeinflusst[1232]. Für das chirurgische Vorgehen verweisen wir auf *Kapitel 4 Chirurgie* (*Empfehlungen 4.1, 4.2, 4.3, 4.9, 4.10, 4.14 und 4.16*) und Empfehlungen des American Pediatric Surgical Association Outcomes and Evidence-Based Practice Committee (APSA OEBP)[1230]. Der PUCAI kann bei der Entscheidung helfen, ob ein zweizeitiges oder dreizeitiges Verfahren optimal ist. Das Abwarten bis zur Adoleszenz mit der Durchführung einer J-Pouch-Rekonstruktion kann bei Patient*innen, bei denen in jungen Jahren eine CED diagnostiziert wird, eine Reklassifikation in einen MC verhindern. Bei Kindern mit operationsbedürftiger Colitis indeterminata kann ein dreizeitiges Vorgehen sinnvoll sein (siehe Empfehlung 4.21). Abgesehen von der Sorge um ein diagnostisches Dilemma scheint eine Operation in jüngerem Alter die Komplikationsrate nicht zu erhöhen oder die Ergebnisse zu verschlechtern [1230]. Die langfristigen Pouch-Versagensraten und die Pouch-Funktion waren in einer retrospektiven Kohortenstudie bei Kindern (n=41), die an einem Zentrum mit Kinder-/Jugend-Gastroenterologie operiert wurden,) und Erwachsenen (n=404) ähnlich [1233]. Jedoch hatten Kinder und Jugendliche, die vor Anlage eines ileoanalen Pouches mit TNF-Antikörpern behandelt wurden, im Vergleich zu TNF-Antikörper-naiven Kindern und zu Erwachsenen, die vor der Kolektomie entweder exponiert oder naiv waren, die schnellste Progression bis zum Pouchversagen ($p < 0.05$)[1234]. Prinzipiell gibt es keinen Grund für eine vorsichtigere Haltung bei der Anlage eines ileoanalen Pouches bei Kindern und Jugendlichen aufgrund von Bedenken über schlechtere Ergebnisse[1231, 1233].

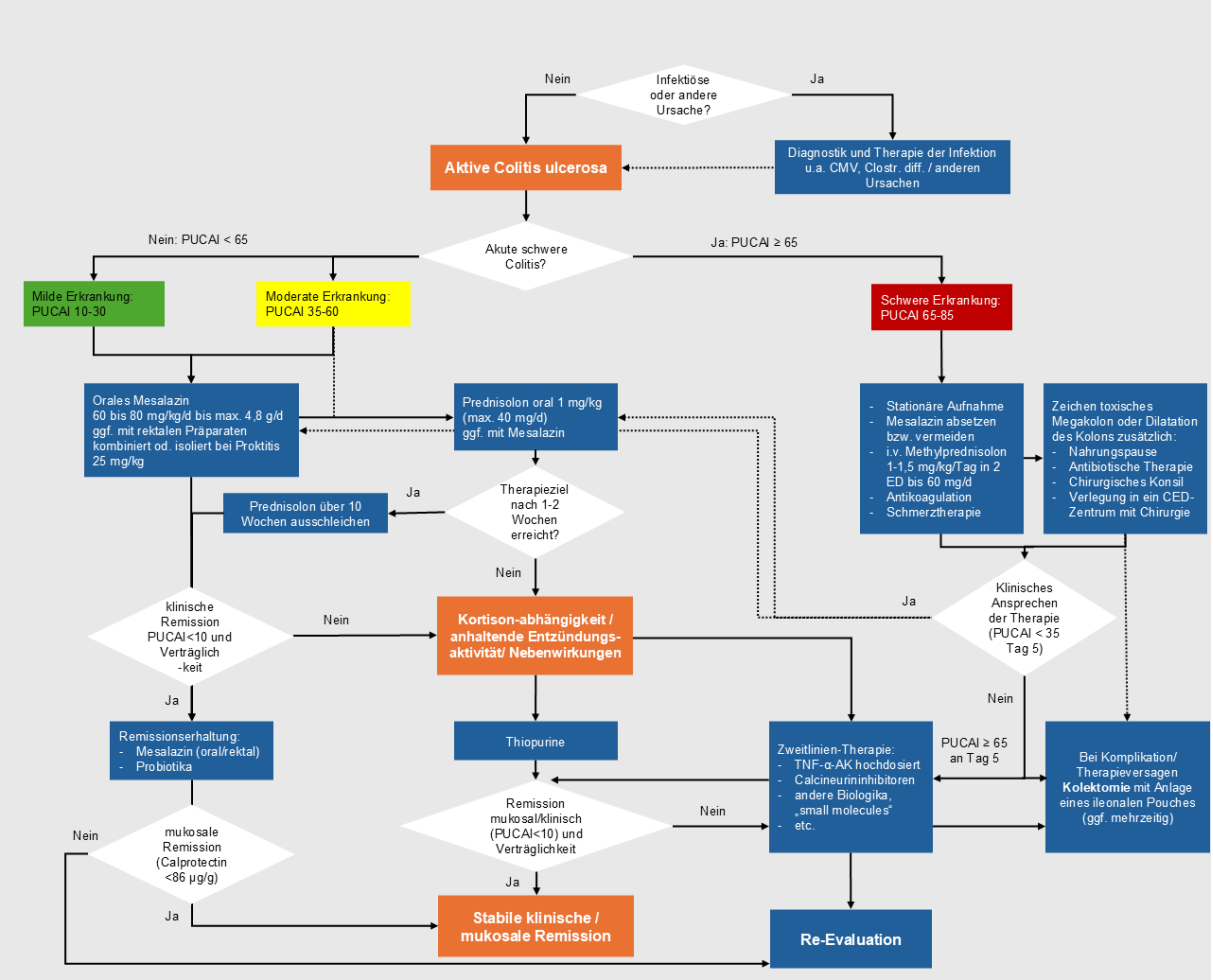

Abbildung 6: Remmissionsinduktion und Erhaltungstherapie bei Colitis ulcerosa im Kindes- und Jugendalter modifiziert nach Däbritz & de Laffolie 2024[1235]

7.1.4 Monitoring / Betreuung / Transition

Empfehlung 7.15 **neu 2025**

Die Krankheitsaktivität sollte bei jeder Konsultation unter Verwendung des PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) überwacht werden, und die Behandlung sollte erneut überprüft werden, wenn der PUCAI 10 Punkte übersteigt.

[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: Turner et al., 2007[1236]

Schlüsselfrage: 7.3

Hintergrund

Der klinische PUCAI ist ein validierter und in der Praxis einfach erhebbarer Punktwert anhand dessen auch die Therapie gesteuert wird [1153, 1154]. Klinische Remission ist definiert als PUCAI < 10 Punkte, leichte Erkrankung als 10 bis 34 Punkte, mittelschwere Erkrankung 35 bis 64 Punkte und schwere

Erkrankung ab 65 Punkten. Eine Episode akuter schwerer Kolitis (d. h. PUCAI ≥ 65) ist ein Risikofaktor für einen aggressiveren Krankheitsverlauf und sollte daher bei der Behandlung berücksichtigt werden. Ein klinisch signifikantes Ansprechen ist definiert durch eine PUCAI-Verminderung von mindestens 20 Punkten oder dem Erreichen der Remission. Ein PUCAI Wert höher als 45 Punkte an Tag 3 oder ein Wert höher als 70 an Tag 5 hat eine hohe Sensitivität und Spezifität für „Nicht-Ansprechen auf Steroide" bei einer akuten schweren Kolitis. Die Langzeitprognose ist besser bei Patient*innen, die innerhalb der ersten drei Monate nach der Diagnose eine vollständige klinische Remission (d.h. PUCAI < 10) erreichen[1155].

Die PUCAI-Grenzwerte für Remission, leichte, mittelschwere und schwere Erkrankung wurden in mehreren Kohorten validiert und wurden in der PROTECT-Studie erfolgreich eingesetzt, um die Wahl der Erstbehandlung bei Krankheitsbeginn zu leiten[1157]. Der PUCAI zum Zeitpunkt der Diagnose stand in Zusammenhang mit den steroidfreien Remissionsraten in Woche 12 und mit den Langzeitergebnissen nach 54 Wochen. Der PUCAI korreliert gut mit dem endoskopischen Erscheinungsbild der Kolonschleimhaut und zeigt in mehreren Studien ähnliche Remissionsraten[1153]. Darüber hinaus wurde eine Korrelation des PUCAI mit dem Mayo-Score von bis zu 0,95 berichtet[1236]. Dennoch besteht auf individueller Basis eine Wahrscheinlichkeit von 20% für eine signifikante Schleimhautentzündung, selbst bei einer durch die PUCAI definierten vollständigen Remission[1237]. Daher sollten Biomarker wie das Calprotectin zur Bestätigung der endoskopischen Remission bei Patient*innen mit anhaltender klinischer Remission verwendet werden, insbesondere bei PSC, bei denen der PUCAI nicht gut mit der Schleimhautentzündung korreliert[1153].

Empfehlung 7.16 **neu 2025**

Zusätzlich sollten fäkale Endzündungsmarker auch während einer anhaltenden klinischen Remission bestimmt werden und bei wiederholten erhöhten fäkalen Endzündungsmarkern sollte ein Rezidiv der Erkrankung (Abklärung durch Darmsonographie, Endoskopie) ausgeschlossen werden.
[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Turner et al., 2010[1238]; Heida et al., 2018[1133]; Kim et al., 2020[1239]; Fagerberg et al., 2007[1130]; Diamanti et al., 2008[1240]; Walkiewicz et al., 2008[1241]; Classen et al., 2024[1242]
Schlüsselfrage: 7.3

Hintergrund

Fäkales Calprotectin (FC) eignet sich auch bei Kindern und Jugendlichen mit CU sehr gut, um das Therapieansprechen zu beurteilen bzw. vorherzusagen[1241, 1243, 1244] und die Therapie zu steuern. Unter Verwendung eines Grenzwertes von 85,7 µg/g für FC kann mit einer Sensitivität von 93%, einer Spezifität von 82%, einem PPV von 93% und einem NPV von 82% eine Schleimhautheilung identifiziert werden [1130]. Ein FC-Wert über 275 µg/g erreichte eine Sensitivität und einen negativen prädiktiven Wert von 97% sowie eine Spezifität und einen positiven prädiktiven Wert von 85% bei der Vorhersage eines

histologischen Rückfalls[1240], während ein FC über 685 µg/g mit einem höheren Risiko für eine nachfolgende akute schwere Kolitis mit einer Sensitivität von 79% und einer Spezifität von 59% einhergeht[1122]. Der klinische PUCAI eignet sich jedoch besser bei der Vorhersage des Ansprechens einer schweren CU auf intravenöses Kortison als fäkale Inflammationsmarker wie das FC[1238] (siehe *Empfehlung 7.15*). Auch fäkales Lactoferrin eignet sich als Aktivitätsmarker bei pädiatrischer CU, Studien zur Beurteilung einer mukosalen Heilung bei Kindern mit CU liegen jedoch nicht vor[1132, 1244].

Empfehlung 7.17	**neu 2025**
Verlaufsendoskopien sollten bei relevanten Therapieumstellungen, Unklarheiten bzgl. der Erkrankungsaktivität sowie einer Krankheitsdauer von 8 Jahren zur Darmkrebsfrüherkennung durchgeführt werden. **[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]** Literatur: Everhov et al., 2022[1245] Handsuche: Kerur et al., 2017[1237] Schlüsselfrage: 7.3 Verweis auf *Empfehlung 1.25, 1.26* und *Empfehlung 1.27*	

Hintergrund

Die Bestimmung der klinischen Krankheitsaktivität mittels PUCAI, sowie die Evaluierung der Darmentzündungsaktivität mittels fäkalen Inflammationsmarkern und ggf. mittels Darmsonografie ist in der Regel ausreichend, um die Krankheitsaktivität zu beurteilen oder ggf. eine Endoskopie zu indizieren (siehe vorangehende Empfehlungen)[1237]. Daher scheint es nicht gerechtfertigt, bei pädiatrischer CU routinemäßig eine endoskopische Untersuchung nur zur Beurteilung der Krankheitsaktivität, des Ansprechens auf die Behandlung, Nachweis der Schleimhautheilung oder eines Rückfalls zu empfehlen [1246]. Andererseits wird eine endoskopische Untersuchung in jedem Fall vor größeren Behandlungsänderungen (Eskalation und Deeskalation der Behandlungsstrategien) empfohlen, um Komplikationen (z. B. Stenose, Dysplasie) zu diagnostizieren und andere Diagnosen wie Ischämie und selten Infektionen wie CMV auszuschließen[1246] (siehe *Empfehlung 1.14*). Die Verwendung des endoskopischen Mayo-Scores oder Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) wird auch für pädiatrische CU empfohlen [1246]. Ein kolorektales Karzinom bei Kindern und Jugendlichen ist insgesamt sehr selten. Die Hazard Ratio (HR) für kolorektale Karzinome betrug 6,46 (95% KI = 3,95–10,6) bei Morbus Crohn und 32,5 (95% KI = 23,0–45,9) bei CU und stieg mit abnehmendem Alter bei der Diagnose an. Die HR für kolorektale Karzinome war bei allen Phänotypen erhöht, jedoch mit höheren Schätzungen für Kolon-MC [17,9 (95% KI = 7,43–43,3)] und CU mit Extensiv-/Pankolitis [36,3 (95% KI = 22,8–57,8)][1247]. Fallberichte von 5 Patient*innen mit Beginn der CU im Kindes-/Jugendalter beschreiben nach durchschnittlich 8 Jahren bereits in der Adoleszenz ab dem Alter von 15 Jahren

Kolonkarzinome (meistens im Sigmoid (4 von 5)[1248, 1249]. Für die Erwachsenen werden alle 6-8 Jahre Überwachungsendoskopien empfohlen (siehe *Empfehlung 1.24 und 1.25*). In der ECCO-ESPGHAN-Leitlinie wird empfohlen, bei allen pädiatrischen Patient*innen mit CU 8 bis 10 Jahre nach Beginn der Krankheit eine Screening-Koloskopie durchzuführen[1153]. Diese Empfehlungen werden in der Praxis jedoch noch nicht konsequent umgesetzt[1250].

Empfehlung 7.18	**neu 2025**
Kinder mit Colitis ulcerosa sollen von Kinder-/Jugend-Gastroenterolog*innen diagnostiziert und betreut werden, Jugendliche mit Colitis ulcerosa sollen von Kinder-/Jugend-Gastroenterolog*innen oder gemeinsam durch Gastroenterolog*innen mit Kinder-/Jugend-Gastroenterolog*innen diagnostiziert und betreut werden. **[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad A, Konsens]** Literatur: Bottema et al., 2019[1251]; Hussain et al., 2023[1252] Schlüsselfrage: 7.3	

Hintergrund

Die Diagnostik, Therapie und Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit CED unterscheidet sich in vielen Belangen erheblich von Aspekten der Erwachsenenmedizin[1253].

Kinder und Jugendliche haben im Vergleich zu Erwachsenen häufiger einen ausgedehnteren Phänotyp ihrer CED, tragen häufiger das Risiko komplizierter Verläufe und ein erhöhtes Risiko extraintestinaler Manifestationen.

In der Therapie von Kindern und Jugendlichen mit CED sollen Therapieziele mit Patient*innen und Familie gemeinsam vereinbart werden und z. B. Aspekte der Lebensqualität und altersspezifischen Teilhabe mitberücksichtigen.

In einer großen und repräsentativen populationsbasierten holländischen Kohorte von Jugendlichen im Alter von 16 bis 18 Jahren mit CED war die Behandlung in einer Einrichtung für Kinder und Jugendliche mit einem deutlich geringeren Verbrauch von Steroiden und Biologika verbunden, ohne dass es zu mehr Krankenhauseinweisungen kam[1251]. Von den 626 Patient*innen waren 380 (61%) in pädiatrischer und 246 (39%) in erwachsenenorientierter Behandlung. In der pädiatrischen Versorgung wurden die Patient*innen seltener mit Kortikosteroiden (Hazard Ratio [HR] 0,72, 95% Konfidenzintervall [CI] 0,52-0,99) oder Biologika (HR 0,57, 95% CI 0,34-0,97) behandelt und hatten weniger CED-bedingte Krankenhauseinweisungen (HR 0,58, 95% CI 0,37-0,92)[1251]. Auch eine große retrospektive US-amerikanische Kohortenstudie (n=10.578) zeigt, dass junge Patient*innen (17-25 Jahre; n=2731) mit CED eine höhere Rate an Krankenhauseinweisungen in die Notaufnahme haben, weniger ambulante Ärzt*innenbesuche wahrnehmen und mehr Steroide als Kinder erhalten[1252]. Sie erhielten im Vergleich

zu Kindern mehr Betäubungsmittel (41% gegenüber 22%; p<0,05) und Antidepressiva (16% gegenüber 10%; p<0,05) verschrieben. Diese Studien zeigen somit den Bedarf einer Optimierung einer altersspezifischen CED-Versorgung an.

Empfehlung 7.19	**modifiziert 2025**

Bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa sollen in regelmäßigen Abständen Wachstum, Gewicht und Entwicklung inkl. Pubertätsstadien sowie der Impfstatus überprüft und auf die Knochengesundheit geachtet werden.

[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad A, starker Konsens]

Literatur: Thangarajah et al., 2015[1254]; Milo et al., 2024[1255]

Handsuche: Kugathasan et al., 2007[1256]; Walther et al., 2006[1257]; Martinelli et al., 2019[1258]

Schlüsselfrage: 7.3

Hintergrund

Kinder mit CED weisen in bis zu 85% Zeichen einer Mangelernährung auf (Morbus Crohn > Colitis ulcerosa), wovon 15–40% im Wachstum retardiert sind[1259]. Etwa 25-80% weisen erniedrigte Serumalbuminspiegel auf. In Abhängigkeit von Krankheitsaktivität und -dauer liegt bei 20-85% der Patient*innen eine negative Stickstoffbilanz vor. Unterernährung, beeinträchtigtes Längenwachstum und verzögerte Pubertätsentwicklung können durch die Krankheitsaktivität bedingt sein, sodass ihre Wiederherstellung ebenfalls ein Behandlungsziel darstellt[1260]. Pädiatrische Patient*innen mit Colitis ulcerosa sind bei Diagnosestellung in 7-9% untergewichtig (BMI<5.Perzentile) und 48 % haben im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen eine verminderte fettfreien Körpermasse (Magermasse)[1254, 1261]. Zur Beurteilung des Ernährungszustands sollen deshalb Gewicht, Größe und BMI-z-Scores bei jeder Vorstellung erhoben werden. Das lineare Längenwachstum spiegelt den Krankheitsverlauf wider; es sollte alle 6 Monate durch Messung der z-Scores für die Wachstumsgeschwindigkeit oder der Variationen der Standardabweichung (SDS) der Körpergröße für das Alter bewertet werden[1260]. Die Beurteilung der Nahrungsaufnahme sollte ebenfalls ein fester Bestandteil der Nachsorge von pädiatrischen CED-Patient*innen sein[1260]. Während sich in Zeiten einer aktiven CU schnell Ernährungsdefizite entwickeln können, erreichen über 95 % der Kinder mit CU, die nicht steroidabhängig sind, ein normales Wachstum [1153, 1260, 1262]. Zur Makro- und Mikronährstoffversorgung bei Kindern mit CED verweisen wir auf die ESPGHAN Stellungnahme „Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease“[1260]. Bei Malnutrition sollte falls notwendig eine qualifizierte Ernährungstherapie erfolgen (siehe *Empfehlung 6.4*).

Die im Jugendalter erreichte Spitzenknochenmasse (Peak bone mass) ist die wichtigste Determinante für die lebenslange Gesundheit des Skeletts. Eine Osteopenie ist bei bis zu 25% der Kinder mit CED und eine Osteoporose bei 12% vorhanden [1257]. Es findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen Kindern die Steroid-naiv waren oder mit Steroiden behandelt wurden [1257]. Die Daten der Dual Energy

X-ray Absorptiometry (DEXA)-Messungen sollten bei Kindern in volumetrische Parameter umgerechnet werden, um die Kleinwüchsigkeit zu kompensieren[1257]. Andernfalls könnten viele wachstumsgestörte Patient*innen fälschlicherweise als osteopenisch diagnostiziert werden. Siehe auch Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Osteoporose (siehe *Empfehlung 5.13* ff).

Bereits bei Diagnosestellung ist der Impfstatus bei Kindern mit CED unzureichend und wird im Verlauf nicht durch angemessene Auffrischung-Impfungen vervollständigt [1263, 1264]. Deshalb soll der Impfstatus regelmäßig überprüft werden und entsprechend den Empfehlungen des RKI zu Impfungen gegen impfpräventable Erkrankungen altersgemäß vervollständigt werden (siehe *Empfehlung 3.5*).

Empfehlung 7.20 **neu 2025**

In der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa sollte die/der Patient*in früh in die Behandlung sowie relevante Entscheidungen eingebunden und die erfolgreiche Krankheitsbewältigung gefördert werden (Patient*innen Empowerment).

[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: Gordon et al., 2023[1265]; Boerkoel et al., 2023[1266]; Kaul et al., 2023[1267]; Kaul et al., 2024[1268]
Schlüsselfrage: 7.3

Hintergrund

Kinder und Jugendliche müssen trotz ihrer Erkrankung eine eigenständige Identität entwickeln, eigene Bildungsziele definieren und haben im Vergleich zu Erwachsenen eine unterschiedliche Lebensweise und Lebenseinstellung, Autonomiebestrebung und Krankheitsakzeptanz. Insofern ist eine altersgerechte Einbindung der Patient*innen sowie eine intensive Kommunikation mit dem Umfeld erforderlich für effektive Therapieentscheidungen und Therapietreue.

Eine repräsentative Befragung in Deutschland von Kindern und Jugendlichen sowie Eltern Betroffener CEDNA ergab, dass 32% der Kinder mit CED keine spezifischen Leistungen, wie Ernährungsberatung oder Psychologische Unterstützung beanspruchen [1269]. Weitere Ergebnisse der CEDNA Studie zeigen ein Defizit in der pädiatrischen CED-Versorgung auf und weisen auf eine große Wissenslücke bei zentralen CED-Themen hin (z. B. fühlen sich 75% der Patient*innen schlecht über die Transition informiert, 62% wissen wenig über Patient*innenorganisationen und Selbsthilfegruppen und 55% haben wenig Informationen über präventive Gesundheitsmaßnahmen), was auf eine geringe Gesundheitskompetenz der betroffenen Kinder und Jugendlichen hinweist[1267].

Durch die Befähigung von Patient*innen und Familien und die Bereitstellung gezielter Informationen und Mitteilungen, die auf das Alter des Kindes oder Jugendlichen und die Bedürfnisse der Eltern zugeschnitten sind, kann die Versorgung verbessert und besser an die Bedürfnisse der Patient*innen angepasst werden. Ein besonders großer Informationsbedarf besteht bei Diagnosestellung und

während der Transition [1268]. Zu den Maßnahmen gehören die Bereitstellung hochwertiger Online-Informationen durch wissenschaftliche Fachgesellschaften und Patient*innenorganisationen (siehe *Empfehlung 6.31*) sowie die Förderung des Selbstmanagements bei Jugendlichen. Hierbei haben auch digitale Gesundheitsanwendungen bei Jugendlichen das Potential das Krankheitsverständnis und das Selbstmanagement zu verbessern[1265].

Empfehlung 7.21	**neu 2025**
Die Teilnahme an Qualitätszirkeln bzw. Netzwerken und Patient*innenregistern können die leitliniengerechte Versorgung und die Behandlungsergebnisse von Kindern und Jugendlichen verbessern und sollen daher wahrgenommen werden. **[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, Konsens]** Literatur: Tischler et al., 2024[1270]; Milo et al., 2024[1255]; Buderus et al., 2015[1137] Handsuche: Crandall et al., 2011[1271]; Crandall et al., 2012[1272] Schlüsselfrage: 7.3	

Hintergrund

Die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) hat 2004 das Deutsch-Österreichische Register für CED namens CEDATA gegründet. Es ist das größte europäische Register für Kinder und Jugendliche mit CED. Die Teilnahme am Register hat dazu geführt, dass die Kinder und Jugendlichen im Verlauf zunehmend gemäß den aktuellen Leitlinien diagnostiziert und behandelt wurden. So stieg die Rate der Ösophagoduodenoskopie und kompletter Ileokoloskopie von 67% bzw. 70% in den Jahr 2004/2005 auf nahezu 100% in den Jahren 2013/2014[1121]. Insgesamt stieg ebenso der Prozentsatz der Patient*innen, bei denen eine leitliniengerechte Dünndarmuntersuchung durchgeführt wurde während des Beobachtungszeitraums von 41% (95% CI: 34% bis 49%) auf 61% (95 % CI: 39% bis 80%)[1121]. Außerdem erhielten alle Patient*innen mit CU im Register in den ersten 3 Monaten nach Diagnose ein 5-ASA Präparat [1121]. In einer clusterrandomisierten Studie (CLARA) wurden in 47 Behandlungszentren 319 betroffene Kinder und Jugendliche randomisiert und entweder in einem Onlineregister (CEDATA) oder nach Standardvorgehen betreut. Im Vergleich der Behandlung im ersten Jahr traten signifikant weniger Versorgungsdefizite in der Interventionsgruppe, die am Onlineregister teilnahm, auf[1273].

ImproveCareNow ist ein nordamerikanisches kollaboratives Netzwerk, in dem Patient*innen, Eltern, Kliniker und Forscher zusammenarbeiten, um die Gesundheit und die Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit CED zu verbessern [1271]. Dadurch werden Verbesserungen sowohl bei der leitliniengerechten Versorgung, die eine angemessene Medikamentendosierung und korrekte Klassifizierung der Diagnose des Patient*innen, des Phänotyps und Verteilung, der Krankheitsaktivität, sowie den Wachstums- und Ernährungsstatus umfasst, als auch bei den Behandlungsergebnissen (z. B. der Prozentsatz der Patient*innen in Remission) erreicht[1271]. Daten des ImproveCare-Netzwerks

weisen eine Verbesserung der Versorgung (z. B. weniger Steroidtherapie, adäquate Thiopurindosierung) und eine signifikante Zunahme des Anteils von Kindern und Jugendlichen mit CED in Remission durch spezifische Teilnahme einzelner Zentren an netzwerkbasierten Qualitätsverbesserungsmethoden nach [1274]. Fehlende personelle Ressourcen und Zeit sowie die fehlende Vergütung stellen weiterhin ein ubiquitäres Hindernis für die Teilnahme an Registern und Netzwerken dar.

Empfehlung 7.22 **geprüft 2025**

Eine Evaluation psychiatrischer oder psychosomatischer Komorbiditäten soll bei Kindern und Jugendlichen mit Colitis ulcerosa sowie ihren Familien erfolgen.

[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad A, Konsens]

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

[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad A, Konsens]

Literatur: Knez et al., 2011[1275]; Arp et al., 2022[1276]; Cooney et al., 2024[1277]; Oba et al., 2021[1278]; Milo et al., 2024[1255]; Haapamäki et al., 2011[1279]

Schlüsselfrage: 7.3

Hintergrund

Mehrere systematische Übersichtsarbeiten kamen zu dem Schluss, dass Jugendliche mit CED, insbesondere Jungen, eine geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität haben, einschließlich Angst, Depressionen, sozialer Probleme und eines geringen Selbstwertgefühls[1153, 1277, 1278, 1280]. Die HRQoL-Werte für die Lebensqualität korrelierten dabei stark mit der Krankheitsaktivität ($P < 0{,}001$)[1279]. Außerdem war die Prävalenz psychiatrischer Komorbiditäten bei Patient*innen mit CED hoch (11-82%) und lag höher als in der Allgemeinbevölkerung[1276]. Eine geeignete psychologische bzw. psychiatrische Behandlung soll angeboten werden (siehe *Empfehlung 6.30*)

Ein RCT mit 60 Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit einer CED in Remission verglich eine 8-wöchige Kurzzeit psychodynamische Therapie mit medikamentöser Standardtherapie mit alleiniger medikamentöser Standardtherapie. In der Psychotherapiegruppe waren nach 52 Wochen 93% der Patient*innen in steroidfreier Remission, in der Kontrollgruppe nur 64%[1255].

Die Behandlung von psychischen Problemen bei Patient*innen mit CED kann die Therapietreue und den somatischen Krankheitsverlauf verbessern und damit die Morbidität und Mortalität verringern[1276].

Empfehlung 7.23 **neu 2025**

Der Prozess der Transition von Jugendlichen aus der Kinder-/Jugend-Gastroenterologie in das Betreuungssystem der Erwachsenen-Gastroenterologie sollte strukturiert und angelehnt an positiv evaluierte Programme erfolgen.
[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Literatur: Sebastian et al. 2012[1281]; Wright et al., 2014[1282]; Sattoe et al., 2020[1283]; Whitfield et al., 2015[1284]; Kaul et al. 2024[1268]; Schütz et al., 2019[1285]; Cole et al., 2015[1286]; Pearlstein et al., 2021[1287]
Schlüsselfrage: 7.3

Hintergrund

Eine strukturierte Transition als Übergang aus dem Versorgungssystem der Kinder- in die Erwachsenengastroenterologie ist essenziell und führt zu weniger CED-assoziierten Komplikationen, tendenziell zu weniger Operationen, einer besseren Medikamentenadhärenz und einem geringeren Risiko für eine verzögerte Pubertätsentwicklung[1285, 1286]. Die Compliance-Rate bei der Medikamenteneinnahme ist bei strukturierter Transition mit 89% sogar deutlich höher als bei dem unstrukturierten Wechsel mit 46 % (p = 0,002)[1286]. Außerdem erreichte ein höherer Anteil der strukturiert transitionierten Patient*innen das jeweils geschätzte maximale Wachstumspotenzial, wenn sie das Jugendalter abgeschlossen hatten[1286]. CED-Patient*innen mit einer erfolgreichen Transition haben häufiger Universitätsabschlüsse und ein niedrigeres Risiko für eine spätere Arbeitslosigkeit[1286].

Die wichtigsten Bereiche, in denen Defizite bei der Vorbereitung festgestellt wurden, waren das mangelnde Wissen der Patient*innen über die Erkrankung und die Behandlung, die fehlende Selbstvertretung und die Koordinierung der Versorgung [1281]. Die psychologische Reife (Mittelwert = 4,3, Standardabweichung (SD) = 0,70) und die von den Eltern bzw. Betreuungsperson eingeschätzte Bereitschaft (Mittelwert = 4, SD = 0,72) wurden als die wichtigsten Faktoren für die Bestimmung des Zeitpunkts der Übergabe genannt[1282]. Die Fähigkeit einige wichtige Aufgaben des Übergangs auszuführen, scheint sich mit dem Alter zu verbessern, nicht aber mit der Dauer der Krankheit [1284]. Ein besonderes Risiko für eine erfolglose Transition besteht für Kinder und Jugendliche mit psychiatrischer Komorbidität (OR: 4,15; 95%-KI: 1,18-14,59) oder einer erhöhten Krankheitsaktivität (ärztliche Gesamtbeurteilung OR: 6,64; 95%-KI: 1,6-27,58, short PCDAI OR: 1,17; 95%-KI: 1,03-1,33)[1287]. Fehlende Ressourcen, unzureichende Finanzierung, Zeit und eine kritische Masse von Patient*innen waren die Faktoren, die von pädiatrischen und erwachsenen Gastroenterolog*innen am häufigsten als Hindernisse für die Transition genannt wurden[1281-1283]. Erfahrungen aus Zentren mit einer strukturierten Transitionsklinik zeigen, dass die Jugendlichen mehr geplante Konsultationen (p=0,015, Cohen's d=0,47) haben[1283]. Die Jugendlichen erleben den Übergang dort tendenziell als positive Erfahrung und sind zufriedener[1283].

7.2 Besondere Situationen: Schwangerschaft/Stillzeit

7.2.1 Endoskopie in der Schwangerschaft

Zum Thema Endoskopie in der Schwangerschaft verweisen wir auf die S2k-Leitlinie „Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie“ v2.0.

Empfehlung 7.24	**geprüft 2025**

Vor einer geplanten Konzeption sollten sich Colitis ulcerosa Patient*innen seit drei bis sechs Monaten in Remission befinden (Evidenzgrad 5). Eine präkonzeptionelle Beratung kann sich positiv auf den Schwangerschaftsverlauf auswirken (Evidenzgrad 3).

[Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Leitlinienadaptation: European Crohn’s and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation

Literatur aus Aktualisierungsrecherche: Kim et al., 2021[1239]

Hintergrund

Idealerweise sollte bereits vor der Empfängnis eine Schwangerschaftsberatung erfolgen. Eine Studie von Selinger et al. bei 145 CED-Patientinnen zeigte, dass jede vierte Patientin es für wichtiger erachtete, Krankheitssymptome zu tolerieren als eine Medikation während der Schwangerschaft einzunehmen[1288]. Die therapeutische Wirkung der dezidierten ärztlichen Schwangerschaftsberatung von CED-Patientinnen vor der Konzeption bestätigte eine prospektive kontrollierte Studie von de Lima, die eine signifikant reduzierte Rezidivhäufigkeit infolge der ärztlichen Beratung dokumentierte[1289]. Die Inhalte der Beratung umfassten u.a. Folsäure-Supplementation, Nikotin- und Alkoholkarenz sowie Therapieadhärenz.

Bei Patientinnen, die sich bei Konzeption in Remission befinden, sind die Schwangerschaftsverläufe vergleichbar mit nicht erkrankten Frauen. Eine aktive Erkrankung bei Konzeption jedoch erhöht das Risiko für Frühgeburten, niedrigem Geburtsgewicht und einer intrauterinen Wachstumsverzögerung[1290]. Eine aktuelle dänische Kohortenstudie konnte zeigen, dass Krankheitsaktivität innerhalb von 6 Monaten vor der Empfängnis (169 Frauen [27,7%]) mit einem erhöhten Risiko einer anhaltenden Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft verbunden (bereinigte OR von 5,3 [3,5-8,2]; $p < 0,001$) war[1291].

Empfehlung 7.25	**neu 2025**

Akute Krankheitsschübe während der Schwangerschaft sollten ohne Verzögerung therapiert werden. Sichere Substanzen sind: TNF-α-Antikörper (Evidenzgrad 3), Ciclosporin (Evidenzgrad 4), Ustekinumab (Evidenzgrad 3), Vedolizumab (Evidenzgrad 3) und Steroide (Evidenzgrad 4).

Steroide sollten auch in der Schwangerschaft nicht zur Remissionserhaltung eingesetzt werden. Bei schwangeren Patientinnen mit einem stabilen Verlauf der Erkrankung unter Therapie mit Azathioprin und/oder TNF-α-Antikörpern sollte diese Therapie fortgeführt werden.
Auch eine Therapie mit Vedolizumab oder Ustekinumab sollte während der Schwangerschaft fortgeführt werden. Aufgrund der aktuell begrenzten Datenlage soll eine Therapie mit Guselkumab, Mirikizumab und Risankizumab während der Schwangerschaft nur nach kritischer Prüfung auf der Basis einer individuellen Entscheidung fortgeführt werden.
[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens (mit und ohne COI)]

Leitlinienadaptation: European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation
Literatur aus Aktualisierungsrecherche: Nielsen et al., 2022

Empfehlung 7.26 **neu 2025**

Methotrexat und Small molecules wie Jak-Inhibitoren (Tofacitinib, Filgotinib, Upadacitinib) und S1-Rezeptor Modulatoren (Ozanimod, Etrasimod) sollten vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt, und auch in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden.
[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens (mit und ohne COI)]

Literatur: Monfared et al., 2024

Hintergrund

Eine 2022 publizierte Arbeit basierend auf Daten des amerikanischen PIANO-Register verglich den Schwangerschaftsverlauf bei 432 Patient*innen mit CED und Steroidtherapie mit 1058 CED-Patient*innen ohne Steroideinnahme. Hierbei zeigte sich ein mit der Steroideinnahme assoziiertes, moderat erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit (OR 1,79; 95% CI 1,18-2,3), geringes Geburtsgewicht (OR1,76; 95%CI1,08-2,88) sowie eine neonatologische Behandlungsbedürftigkeit (OR 1,54; 95% CI 1,03-2,3; 727). Zudem fand die Studie, dass ein Steroideinsatz im zweiten und dritten Trimester mit einem erhöhten Risiko für schwere Infektionen 9 und 12 Monate postpartal einherging; die Nachbeobachtung der Kinder mit bis zum 5. Lebensjahr ergab keinen Hinweis für kognitive Entwicklungsdefizite[1292]. Einschränkend sei angemerkt, dass der Einfluss der Krankheitsaktivität auf das spätere Auftreten von Komplikationen nicht exakt analysiert werden kann, da die Krankheitsaktivität Fragebogen-basiert durch die Patientinnen selbst erfasst wurde. Eine große dänische Studie, die mehr als 800.000 Schwangerschaftsverläufe und Komplikationen untersuchte, fand keine Assoziation zwischen dem Einsatz von Kortikosteroiden im ersten Trimenon und dem späteren Auftreten von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten bei Neugeborenen[1293]. Darüber hinaus sind mögliche steroid-assoziierte, maternale Risiken wie Hypertonie, Diabetes und Präeklampsie bei der Therapiesteuerung zu berücksichtigen[1294].

Infliximab und Adalimumab können als IgG1-Antikörper die Plazenta passieren, insbesondere im zweiten und dritten Trimenon. Bei Säuglingen, deren Mütter mit Infliximab behandelt wurden, war der Antikörper bis zu 7 Monate postpartum nachweisbar. Eine kürzlich erschienene Publikation basierend auf Daten des prospektiven PIANO-Registers verglich Schwangerschaftsverläufe von 1490 Schwangerschaften bei CED Patient*innen mit Thiopurin-, Biologika, Kombinationstherapie und solchen ohne die vorgenannten Therapien. Hierbei fanden die Autoren keine erhöhten Raten an Malformationen, Fehlgeburten, Frühgeburtlichkeit oder einem geringeren Geburtsgewicht. Auch wiesen die Kinder im Verlauf des ersten Lebensjahres keine erhöhten Infektionsraten auf[1295, 1296]. Bestätigend fand die retrospektive Multicenter-Studie von Chaparro et al. bei 388 Kindern, die in utero einem TNF-α-Antikörper ausgesetzt waren, kein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen[1297]. Eine niederländische Studie, bei denen die TNF-Antikörper-Therapie im dritten Trimenon fortgeführt wurde, ergab ebenfalls kein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt oder ein reduziertes Geburtsgewicht[1298]. Auch wenn eine Metaanalyse vergleichbare Häufigkeiten für das Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen bei CED Patient*innen unter verschiedenen Biologikatherapien ergab, ist die Datenlage für Vedolizumab und Ustekinumab im Vergleich zu TNF-Antikörpern begrenzter[1299]. Eine retrospektive Studie bei 73 schwangeren CED Patient*innen, die mit Vedolizumab oder Ustekinumab behandelt wurden, ergab keine Hinweise für negative Auswirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf oder das Neugeborene[1300]. Dies konnten auch eine weitere prospektive und eine retrospektive Arbeit zum Einsatz von Vedolizumab bei schwangeren CED Patient*innen bestätigen[1301-1303]. Eine weitere kürzlich publizierte Beobachtungsstudie aus Frankreich verglich 398 Vedolizumab sowie 464 Ustekinumab exponierte Schwangerschaften mittels Propensity Score matching mit jeweils über 1000 TNF-Antikörper exponierten Schwangerschaften ohne Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Früh- oder Fehlgeburten oder schwere Infektionen bei den Kindern[1304]. Ein kürzlich veröffentlichtes systematisches Review und Metaanalyse unterstützt die Sicherheit der Biologika im Einsatz in der Schwangerschaft[1299]. Aufgrund der zunehmend robusten Datenlage und den negativen Effekten eines Schubes in der Schwangerschaft sollte auch eine Therapie mit Vedolizumab und Ustekinumab in der Schwangerschaft nicht pausiert werden. Für Mirikizumab ist die Datenlage aktuell sehr begrenzt, so dass keine generelle Empfehlung für eine Anwendung in der Schwangerschaft gegeben werden kann. Bei Patient*innen jedoch, die sich mit Mirikizumab in einer stabilen Remission befinden, sollte eine Therapiefortführung je nach dem individuellen Risiko für das Auftreten eines schweren Schubes diskutiert und erwogen werden.

Methotrexat sowie die Small molecules (JAK Inhibitoren: Upadacitinib, Filgotinib, Tofacitinib: S1PR: Ozanimod und Etrasimod) sind zumindest im Tiermodell teratogen, bzw. haben eine Reproduktionstoxizität. Alle diese Substanzen sind in der Schwangerschaft kontraindiziert [ECCO Guideline [1305]]. Patient*innen, die eine der vorgenannten Substanzen einnehmen, sollten eine effektive Empfängnisverhütung sicherstellen.

Da sich die Halbwertszeiten der verschiedenen potenziell teratogenen Substanzen teilweise deutlich unterscheiden, fasst die nachfolgende *Tabelle 17* Empfehlungen zum Absetzen vor einer geplanten Schwangerschaft zusammen. (Bspw. Quelle: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-productinformation_de.pdf).

Tabelle 17: Empfehlungen zum Absetzen vor einer geplanten Schwangerschaft

Substanz	Empfehlung der Dauer des Einsatzes einer sicheren Verhütungsmethode nach Absetzen der Medikation
Methotrexat	1-3 Monate [Taskforce EULAR[1306]]
Ozanimod	3 Monate [Fachinfo]
Upadacitinib	4 Wochen [Fachinfo]
Filgotinib	1 Woche [Fachinfo]
Tofacitinib	4 Wochen [Fachinfo]
Etrasimod	14 Tage [Fachinfo]

Empfehlung 7.27	**neu 2025**
Steroide und Biologika sollten während der Stillzeit indikationsgerecht fortgeführt werden. **[Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]** Leitlinienadaptation: European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation	

Hintergrund

Bei CED-Patientinnen sind die verfügbaren Daten zur medikamentösen Therapie während der Stillzeit spärlich, prospektiv kontrollierte Untersuchungen fehlen. Weniger als 50% aller Frauen mit CED stillen aus Sorge vor einer Verschlechterung der Krankheitsaktivität sowie einem Übergang der Medikation in die Muttermilch[1307]. Mesalazin, Steroide und Biologika können während der Stillzeit nach Überprüfung der Indikation jedoch fortgeführt werden. Bei der Behandlung mit Mesalazin, Thiopurinen oder Biologika während der Stillzeit ist davon auszugehen, dass diese Substanzen in geringen Mengen in die Muttermilch übergehen können[1296]. Bislang wurden keine Schäden für den Säugling berichtet[1308]. Unter der Einnahme von JAK Inhibitoren und S1PR Agonisten sollte nicht gestillt werden [EMA und FDA]. Für Tofactinib konnte bereits gezeigt werden, dass es in der Muttermilch übergeht[1309], für die anderen Substanzen sind bis dato keine humanen Daten vorhanden. Aufgrund der kleinen Größe der Moleküle ist jedoch auch hier ein Übertritt in die Muttermilch zu erwarten.

Empfehlung 7.28	**neu 2025**
Der Geburtsmodus sollte von Gastroenterolog*innen, Geburtshelfern und ggf. Viszeralchirurg*innen gemeinsam festgelegt werden. Eine Sectio kann bei Patient*innen mit Z.n. Proktokolektomie und ileoanaler Pouchanlage indiziert sein. **[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]**	

Leitlinienadaptation: European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation

Hintergrund

Eine Empfehlung für den Geburtsmodus – vaginal oder als Sectio – sollte im interdisziplinären Dialog des Gastroenterolgen mit dem Geburtshelfer und im Shared-decision-making mit dem Patient*innen ausgesprochen werden. Colitis ulcerosa- Patient*innen mit Z.n. Proktokolektomie und ileoanaler Pouchanlage sind auf einen intakten Analsphinkter und eine intakte Beckenbodenfunktion zur Aufrechterhaltung der Stuhlkontinenz angewiesen[1310, 1311]. Mögliche negative Folgen auf die Funktion des ileoanalen Pouches oder die Intaktheit des Analsphinkters als Folge einer vaginalen Entbindung wurden in zwei Übersichtsarbeiten mit Einschluss von 25 Studien untersucht[1312, 1313]. Allerdings wurde nur in einer der eingeschlossenen Studien der Analsphinkterdruck mittels analer Manometrie gemessen, bei allen anderen Studien stützten sich die Aussagen über die Kontinenz auf die klinischen Angaben der Patient*innen, die in Fragebögen erfasst wurden. Lediglich in einer der eingeschlossenen Studien mit 97 Colitis ulcerosa-Patientinnen wurde ein leicht erhöhtes Risiko für eine potenzielle Analsphinkterschwäche nach einer vaginalen Entbindung bei Z.n. Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage beschrieben[1314]. Die Autoren der beiden großen systematischen Übersichten kommen daher zum Schluss, dass kein relevant erhöhtes Risiko für eine Analsphinkterinsuffizienz nach vaginaler Entbindung bei Z.n. Proktokolektomie und ileoanaler Pouchanlage bei Colitis ulcerosa- Patient*innen besteht[1312, 1313]. Bei Patient*innen mit einer chronisch aktiven Entzündung im Rektum und möglicher Proktokolektomie in der Zukunft sollte eine Sectio zur Vermeidung auch nur minimaler Verletzungen im Bereich des Analsphinkters als Folge einer vaginalen Entbindung in Erwägung gezogen werden[1305].

Eine Stomaanlage schließt eine vaginale Entbindung nicht aus. Eine Zangengeburt oder eine Geburt durch Vakuumextraktion sollten ebenso wie Episiotomien aus gleichen Gründen wie bei gesunden Gebärenden zurückhaltend eingesetzt werden[1305, 1310, 1315].

Nach Entbindung – unabhängig vom Geburtsmodus - besteht bei CED-Patient*innen ein erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen[1316, 1317]. In einer amerikanischen Registerstudie mit 3000 Geburten von CED-Patient*innen konnte bei Coltis ulcerosa Patient*innen ein 8-fach erhöhtes Risiko (OR 8,44, 95% CI: 3,71-19,20) und für Patientinnen mit Morbus Crohn ein 6fach erhöhtes Risiko (OR 6,12, 95% CI 2,91-12,9) ermittelt werden. Eine Sectio stellte einen unabhängigen Risikofaktor für ein erhöhtes venöses thromboembolisches Risiko postpartum dar (OR 1,68, 95% CI 1,51-1,87)[1318].

Empfehlung 7.29 **neu 2025**

Impfung Kinder nach Biologika Exposition

Kinder von Colitis ulcerosa Patient*innen, die während der Schwangerschaft eine Biologika- Therapie erhalten haben, sollten inaktivierte Impfstoffe gemäß den STIKO-Empfehlungen erhalten.

Lebendimpfungen sollten nach Biologika-Exposition für mindestens 9 Monate nicht gegeben werden. Ausnahme: Eine Rotavirusimpfung nach Biologika Exposition in utero kann gemäß STIKO Empfehlung erfolgen.
[Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]

Leitlinienadaptation: European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation

Hintergrund

In verschiedenen Studien wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Impfungen bei in utero TNF-Antikörper und Thiopurinen exponierten Säuglingen untersucht. Nach Impfungen mit inaktivierten Impfstoffen traten keine unerwünschten Wirkungen auf[1319-1321]. Ebenfalls konnten Studien wiederholt eine regelrechte Impfantwort auf Hepatitis B, Hämophilus infl und Tetanus zeigen[1322, 1323]. Kinder, die in utero mit TNF-Antikörper exponiert waren, zeigen eine regelrechte Entwicklung des Immunsystems mit normaler T- und B-Zell Immunität 3. Die Empfehlung auf Lebendimpfungen im ersten Lebensjahr zu verzichten, geht auf Fallberichten über tödliche disseminierte BCG-Infektionen nach der BCG-Lebendimpfung zurück[1324, 1325] und dem Vorhandensein von nachweisbaren Infliximab-Spiegeln bis zu einem Jahr nach der Exposition in utero[1326, 1327]. Die Lebendimpfstoffe für Masern, Mumps, Röteln und Varizellen werden in Deutschland erst ab Lebensmonat 11-14 empfohlen. Dieses stellt in aller Regel kein Problem dar, da bis dahin eine komplette *Clearance* der Medikamente im Neugeborenen erfolgt ist. Entgegen den bisher geltenden Empfehlungen, dass auch die Lebendimpfung gegen das Rotavirus nach Biologika Exposition nicht erfolgen sollte, gibt es neue Studien die dies als sicher einschätzen lassen. Weltweit in Studien dokumentiert wurden 309 Säuglinge, die nach Biologika Exposition in utero eine Lebendimpfung gegen das Rotavirus erhielten, ohne dass ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis dokumentiert werden konnte[1305, 1325, 1328, 1329]. Hierunter finden sich prospektive Kohortenstudien aus Kanada mit 191 bzw., 57 Biologikaexponierten Säuglingen, die keine klinisch bedeutsamen Auffälligkeiten bei den Lymphozytenuntergruppen, den quantitativen Immunglobulinen oder den mitogenen Reaktionen festgestellt[1328, 1330]. Diese Einschätzung wird auch von einem aktuellen systematischen Review geteilt[1331]. Nach Exposition mit anderen Biologika gilt aktuell weiterhin die Empfehlung auf Lebendimpfungen in den ersten 6-12 Lebensmonaten komplett zu verzichten.

7.3 Besondere Situationen: Ältere Patient*innen

Empfehlung 7.30 **neu 2025**

Bei jeder immunsuppressiven Therapie sollen ältere Patient*innen wegen des gehäuften Auftretens schwerer Infektionen sorgfältig informiert und überwacht werden. Insbesondere bei älteren Menschen mit Colitis ulcerosa sollte eine konsequente Umsetzung der Impfempfehlungen beachtet werden.
[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Bedingt durch Komorbiditäten, Polypharmazie und altersbedingte Veränderungen wie z.B. Frailty, ist ein höheres Alter mit einem erhöhten Risiko für schwerer verlaufenden Infektionen verbunden. Eine immunsuppressive Therapie erhöht das Infektionsrisiko weiter und erfordert eine angepasste Therapie und Überwachung älterer CED-Patient*innen[1332, 1333]. Das erhöhte Infektionsrisiko von älteren Menschen mit CED sollte zu einer konsequenten Umsetzung der STIKO Impfempfehlungen führen (https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Aktuelles/Impfkalender.html)[16, 1334].

Empfehlung 7.31	**neu 2025**
Eine Anwendung von Steroiden sollte insbesondere im höheren Lebensalter kritisch indiziert und zeitlich begrenzt erfolgen. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund

Im höheren Lebensalter liegen häufig Begleiterkrankungen wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus oder Osteoporose vor. Eine zusätzliche Anwendung von Steroiden bedingt oft eine Verschlechterung dieser Begleiterkrankungen[1335]. In einer größeren Studie zeigte sich für ältere CED-Patient*innen mit Steroideinnahme im Vergleich zu solchen ohne ein erhöhtes Infektionsrisiko (relatives Risiko 2,3, 95%-KI: 1,8-2,9)[501]. Im TREAT Register, das jedoch nicht auf ältere Patient*innen beschränkt war, wurden Steroide als unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität identifiziert[338]. Auch führt eine Steroidtherapie zu einem erhöhten Risiko einer *Clostridioides difficile* Erkrankung, die wiederum mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht[554, 1336]. Trotz dieses schon länger bekannten erhöhten Risikos von Steroiden im höheren Lebensalter zeigt sich in einer kürzlich publizierten dänischen Studie weiterhin eine erhöhte Anwendung von Steroiden bei gleichzeitig geringerem Anteil von Steroid-sparenden Medikamenten[1337].

Empfehlung 7.32	**neu 2025**
JAK-Inhibitoren sollten bei Patient*innen im Alter von 65 Jahren oder älter, Patient*innen mit erhöhtem Risiko für schwere Herz-Kreislauf-Probleme (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall), Patient*innen, die rauchen oder in der Vergangenheit lange geraucht haben, und Patient*innen mit erhöhtem Krebsrisiko nur dann eingesetzt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. (siehe *Kapitel 2 – Leitlinie – Behandlung der aktiven Erkrankung und remissionserhaltende Therapie*) **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund

Dieses Statement entspricht dem Rote Hand Brief vom 17.3.2023 (https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2023/rhb-

januskinase.html), welcher u.a. auf Ergebnissen von Anwendungsbeobachtung @der JAK-Inhibitoren Tofacitinib und Baricitinib beruhen[1338].

Empfehlung 7.33	**neu 2025**
Aufgrund des erhöhten Risikos des Auftretens schwerer Infektionen im höheren Lebensalter sollten nach Möglichkeit Medikamente mit niedrigerem Infektions- und Malignitätsrisiko eingesetzt werden. **[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]**	

Hintergrund

Thiopurine sind zwar grundsätzlich gut verträglich, jedoch gibt es Daten, dass Thiopurine neben dem Risiko für Infektionen auch das Risiko für lymphoproliferative Erkrankungen und Hauttumore wie z.B. Basaliome erhöhen[1339, 1340]. Hinsichtlich der Entstehung von Lymphomen konnte die CESAME Studie ein Lebensalter > 60 als unabhängigen Risikofaktor assoziieren[575]. Im höheren Lebensalter ist aufgrund der bestehenden Polypharmazie das potenzielle Risiko einer Medikamenteninteraktion erhöht. So kommt es zum Beispiel bei gleichzeitiger Anwendung von Allopurinol und Thiopurinen zu einem potenziell toxischen Anstieg der Thiopurinmetabolite.

Zahlreiche Studien zeigen, dass ältere CED-Patient*innen mit einer TNF-Antikörper Therapie ein erhöhtes Infektions- und Malignitätsrisiko sowie eine gesteigerte Mortalität haben[1341-1344]. Bei Patient*innen mit moderater bis schwerer Herzinsuffizienz zeigte eine TNF-Antikörper Therapie mit hoher Dosierung von 10 mg/kg KG Infliximab einen Nachteil bezogen auf das Überleben[1345].

Ustekinumab und Mirikizumab stellen Alternativen bei älteren Patient*innen dar. In den Zulassungsstudien für Mirikizumab wurde bei Patient*innen über 65 Jahren keine signifikatenten Unterschiede bezüglich unerwünschter Effekte festgestellt verglichen mit jüngeren Patient*innen[467], wobei hierzu bisher keine Langzeitdaten vorliegen.

Vedolizumab weist aufgrund seiner darmspezifischen immunsuppressiven Wirkung keine relevanten schweren unerwünschten (SAE) Ereignisse auf. Es gibt auch keine signifikanten Häufungen an PML-Fällen, verglichen mit nicht-darmselektiven Integrin-Inhibitoren[1346]. Auch das Risiko bei vorliegender latenter Tuberkulose, eine manifeste Tuberkulose zu entwickeln, konnte in einer prospektiven Beobachtungsstudie nicht festgestellt werden[1347]. Ebenso verhält es sich bei intermediärer TBC-Prävalenz[600]. Das Risiko an opportunistischen Infektionen unter Vedolizumab zu erkranken ist sehr gering, als häufigste Infektion wird eine C. diff,-Infektion beschrieben, eine TBC-Infektion ist sehr unwahrscheinlich[1348]. Unter Vedolizumab-Therapie war in Studien die Malignomrate nicht höher als in der Allgemeinbevölkerung bzw. verglichen mit anderen Immunmodulatoren bzw. Immunsuppressiva[1349, 1350]. Insgesamt kann Vedolizumab im höheren Lebensalter bei entsprechend klinischem Monitoring eingesetzt werden[1351].

Ozanimod ist vor allem bei Patient*innen mit kardiovaskulären, okulären oder hepatologischen Vorerkrankungen mit Vorsicht anzuwenden. Bezüglich De-novo-Malignomen gibt es nicht genügend Daten, die ein kanzerogenes Risiko bestätigen würden; auch das Risiko schwerwiegender Infektionen

war bei über 60-Jährigen nicht erhöht [1352, 1353]. Bei nicht kardial, okulär oder hepatologisch vorerkrankten Patient*innen in höherem Lebensalter kann der Einsatz von Ozanimod erwogen werden.

Die Zulassungsstudie und weitere prospektive Studien von Etrasimod zeigen bzgl. akuter, schwerwiegender Infektionen und Malignome keinen signifikanten Unterschied zu Placebo[468, 500]. Es gibt jedoch noch keine Langzeitdaten zu Etrasimod, um es bei älteren Patient*innen bedenkenlos einsetzen zu können.

8 Literatur

1. OCEBM Levels of Evidence Working Group = Jeremy Howick ICJLL, Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson. OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford Levels of Evidence 2". 2011.
2. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol 2005;19 Suppl A:5-36.
3. Hochart A, Gower-Rousseau C, Sarter H, et al. Ulcerative proctitis is a frequent location of paediatric-onset UC and not a minor disease: a population-based study. Gut 2017;66:1912-1917.
4. Ekbom A, Helmick C, Zack M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. N Engl J Med 1990;323:1228-33.
5. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. Gastrointest Endosc 2002;56:48-54.
6. Trivedi PJ, Crothers H, Mytton J, et al. Effects of Primary Sclerosing Cholangitis on Risks of Cancer and Death in People With Inflammatory Bowel Disease, Based on Sex, Race, and Age. Gastroenterology 2020;159:915-928.
7. Forrest K, Symmons D, Foster P. Systematic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? Aliment Pharmacol Ther 2004;20:1035-43.
8. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:196-202.
9. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:203-11.
10. Korzenik JR, Podolsky DK. Selective use of selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:157-9.
11. Moninuola OO, Milligan W, Lochhead P, et al. Systematic review with meta-analysis: association between acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis exacerbation. Aliment Pharmacol Ther 2018;47:1428-1439.
12. Cohen-Mekelburg S, Van T, Wallace B, et al. The Association Between Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use and Inflammatory Bowel Disease Exacerbations: A True Association or Residual Bias? Am J Gastroenterol 2022;117:1851-1857.
13. Ho GT, Chiam P, Drummond H, et al. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. Aliment Pharmacol Ther 2006;24:319-30.
14. Faubion WA, Jr., Loftus EV, Jr., Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. Gastroenterology 2001;121:255-60.
15. Toruner M, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2008;134:929-36.
16. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis 2021;15:879-913.
17. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Mayo Clin Proc 2006;81:1462-71.

18. Hoie O, Wolters F, Riis L, et al. Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. Am J Gastroenterol 2007;102:1692-701.
19. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, et al. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2001;96:2113-6.
20. Birrenbach T, Bocker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. Inflamm Bowel Dis 2004;10:848-59.
21. Florin TH, Pandeya N, Radford-Smith GL. Epidemiology of appendicectomy in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: its influence on the clinical behaviour of these diseases. Gut 2004;53:973-9.
22. Vermeire S. Review article: genetic susceptibility and application of genetic testing in clinical management of inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2006;24 Suppl 3:2-10.
23. Childers RE, Eluri S, Vazquez C, et al. Family history of inflammatory bowel disease among patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. J Crohns Colitis 2014;8:1480-97.
24. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. Are there any differences in phenotype or disease course between familial and sporadic cases of inflammatory bowel disease? Results of a population-based follow-up study. Am J Gastroenterol 2007;102:1955-63.
25. Chatterjee A, Kumar S, Roy Sarkar S, et al. Dietary polyphenols represent a phytotherapeutic alternative for gut dysbiosis associated neurodegeneration: A systematic review. J Nutr Biochem 2024;129:109622.
26. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, et al. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. Gastroenterology 2021;161:1118-1132.
27. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. Gastroenterology 1994;107:3-11.
28. Dajti E, Frazzoni L, Iascone V, et al. Systematic review with meta-analysis: Diagnostic performance of faecal calprotectin in distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome in adults. Aliment Pharmacol Ther 2023;58:1120-1131.
29. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). Scand J Gastroenterol 2006;41:1037-43.
30. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease--'colitis indeterminate'. J Clin Pathol 1978;31:567-77.
31. Rokkas T, Portincasa P, Koutroubakis IE. Fecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease endoscopic activity: a diagnostic accuracy meta-analysis. J Gastrointestin Liver Dis 2018;27:299-306.
32. Rodgers AD, Cummins AG. CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. Dig Dis Sci 2007;52:2063-8.
33. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2004;10:661-5.
34. Prantera C, Davoli M, Lorenzetti R, et al. Clinical and laboratory indicators of extent of ulcerative colitis. Serum C-reactive protein helps the most. J Clin Gastroenterol 1988;10:41-5.
35. Roseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2004;39:1017-20.
36. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al. Ulcerative colitis: Correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. Inflamm Bowel Dis 2009;15:1851-1858.
37. Mao R, Xiao YL, Gao X, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. Inflamm Bowel Dis 2012;18:1894-9.

38. Lin JF, Chen JM, Zuo JH, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. Inflamm Bowel Dis 2014;20:1407-15.
39. Hu T, Zhang Z, Song F, et al. Evaluation of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis by Fecal Calprotectin vs. Fecal Immunochemical Test: A Systematic Review and Meta-analysis. Turk J Gastroenterol 2023;34:892-901.
40. Korczowski B, Szybist W. Serum procalcitonin and C-reactive protein in children with diarrhoea of various aetiologies. Acta Paediatr 2004;93:169-73.
41. Herrlinger KR, Dittmann R, Weitz G, et al. Serum procalcitonin differentiates inflammatory bowel disease and self-limited colitis. Inflamm Bowel Dis 2004;10:229-33.
42. Mylonaki M, Langmead L, Pantes A, et al. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16:775-8.
43. Brown WJ, Hudson MJ, Patrick S, et al. Search for enteric microbial pathogens in patients with ulcerative colitis. Digestion 1992;53:121-8.
44. Plevy S. Do serological markers and cytokines determine the indeterminate? J Clin Gastroenterol 2004;38:S51-6.
45. Riis L, Vind I, Vermeire S, et al. The prevalence of genetic and serologic markers in an unselected European population-based cohort of IBD patients. Inflamm Bowel Dis 2007;13:24-32.
46. Joossens S, Daperno M, Shums Z, et al. Interassay and interobserver variability in the detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with ulcerative colitis. Clin Chem 2004;50:1422-5.
47. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, et al. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2006;101:2410-22.
48. Weber P, Koch M, Heizmann WR, et al. Microbic superinfection in relapse of inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 1992;14:302-8.
49. Dalal RS, Allegretti JR. Diagnosis and management of Clostridioides difficile infection in patients with inflammatory bowel disease. Curr Opin Gastroenterol 2021;37:336-343.
50. Mourad FH, Hashash JG, Kariyawasam VC, et al. Ulcerative Colitis and Cytomegalovirus Infection: From A to Z. J Crohns Colitis 2020;14:1162-1171.
51. Kredel LI, Mundt P, van Riesen L, et al. Accuracy of diagnostic tests and a new algorithm for diagnosing cytomegalovirus colitis in inflammatory bowel diseases: a diagnostic study. Int J Colorectal Dis 2019;34:229-237.
52. Poullis A, Foster R, Northfield TC, et al. Review article: faecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:675-81.
53. Langhorst J, Elsenbruch S, Mueller T, et al. Comparison of 4 neutrophil-derived proteins in feces as indicators of disease activity in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2005;11:1085-91.
54. Menees SB, Powell C, Kurlander J, et al. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. Am J Gastroenterol 2015;110:444-54.
55. Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol 2015;110:802-19; quiz 820.
56. D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V, et al. Can calprotectin predict relapse risk in inflammatory bowel disease? Am J Gastroenterol 2008;103:2007-14.
57. Costa F, Mumolo MG, Bellini M, et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. Dig Liver Dis 2003;35:642-7.
58. Frith RG, Phillipou G. Application of clomiphene photolysis to assays based on analysis of the derived phenanthrenes. J Chromatogr 1986;367:260-6.

59. D'Amico F, Bonovas S, Danese S, et al. Review article: faecal calprotectin and histologic remission in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2020;51:689-698.
60. Heida A, Park KT, van Rheenen PF. Clinical Utility of Fecal Calprotectin Monitoring in Asymptomatic Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Practical Guide. Inflamm Bowel Dis 2017;23:894-902.
61. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology 2021;160:1570-1583.
62. Carbonnel F, Lavergne A, Lemann M, et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. Dig Dis Sci 1994;39:1550-7.
63. Alemayehu G, Jarnerot G. Colonoscopy during an attack of severe ulcerative colitis is a safe procedure and of great value in clinical decision making. Am J Gastroenterol 1991;86:187-90.
64. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:11-24.
65. Deutsch DE, Olson AD. Colonoscopy or sigmoidoscopy as the initial evaluation of pediatric patients with colitis: a survey of physician behavior and a cost analysis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997;25:26-31.
66. Melmed GY, Elashoff R, Chen GC, et al. Predicting a change in diagnosis from ulcerative colitis to Crohn's disease: a nested, case-control study. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:602-8; quiz 525.
67. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, et al. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:1245-1255.e8.
68. Reinink AR, Lee TC, Higgins PD. Endoscopic Mucosal Healing Predicts Favorable Clinical Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. Inflamm Bowel Dis 2016;22:1859-69.
69. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. J Crohns Colitis 2019;13:144-164.
70. Kucharzik T TS, Allocca M, et al. ECCO-ESGAR-ESP-IBUS Giudeline on Diagnostics and Monitoring of Patients with IBD Part 1. JCC 2025 in press 2025.
71. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, et al. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:1245-1255 e8.
72. Flores BM, O'Connor A, Moss AC. Impact of mucosal inflammation on risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc 2017;86:1006-1011.e8.
73. Yoon H, Jangi S, Dulai PS, et al. Incremental Benefit of Achieving Endoscopic and Histologic Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology 2020;159:1262-1275 e7.
74. Manginot C, Baumann C, Peyrin-Biroulet L. An endoscopic Mayo score of 0 is associated with a lower risk of colectomy than a score of 1 in ulcerative colitis. Gut 2015;64:1181-2.
75. Dulai PS, Singh S, Jairath V, et al. Prevalence of endoscopic improvement and remission according to patient-reported outcomes in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2020;51:435-445.
76. Jairath V, Zou G, Wang Z, et al. Determining the optimal treatment target in patients with ulcerative colitis: rationale, design, protocol and interim analysis for the randomised controlled VERDICT trial. BMJ Open Gastroenterol 2024;11.

77. Yoon H, Jangi S, Dulai PS, et al. Incremental Benefit of Achieving Endoscopic and Histologic Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology 2020;159:1262-1275.e7.
78. D'Amico F, Magro F, Siegmund B, et al. Disease Clearance as a New Outcome in Ulcerative Colitis: a Systematic Review and Expert Consensus. Inflamm Bowel Dis 2024;30:1009-1017.
79. Gupta A, Yu A, Peyrin-Biroulet L, et al. Treat to Target: The Role of Histologic Healing in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2021;19:1800-1813.e4.
80. Shehab M, Al Akram S, Hassan A, et al. Histological Disease Activity as Predictor of Clinical Relapse, Hospitalization, and Surgery in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. Inflamm Bowel Dis 2024;30:563-572.
81. Peyrin-Biroulet L, Bressenot A, Kampman W. Histologic remission: the ultimate therapeutic goal in ulcerative colitis? Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:929-34 e2.
82. Ozaki R, Kobayashi T, Okabayashi S, et al. Histological Risk Factors to Predict Clinical Relapse in Ulcerative Colitis With Endoscopically Normal Mucosa. J Crohns Colitis 2018;12:1288-1294.
83. Christensen B, Hanauer SB, Erlich J, et al. Histologic Normalization Occurs in Ulcerative Colitis and Is Associated With Improved Clinical Outcomes. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:1557-1564 e1.
84. Gupta A, Yu A, Peyrin-Biroulet L, et al. Treat to Target: The Role of Histologic Healing in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2021;19:1800-1813 e4.
85. Magro F, Doherty G, Peyrin-Biroulet L, et al. ECCO Position Paper: Harmonization of the Approach to Ulcerative Colitis Histopathology. J Crohns Colitis 2020;14:1503-1511.
86. Sedano R, Hogan M, Nguyen TM, et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Clinical, Endoscopic, Histological and Safety Placebo Rates in Induction and Maintenance Trials of Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis 2022;16:224-243.
87. Maeda Y, Kudo SE, Santacroce G, et al. Artificial intelligence-assisted colonoscopy to identify histologic remission and predict the outcomes of patients with ulcerative colitis: A systematic review. Dig Liver Dis 2024;56:1119-1125.
88. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (Version 4.1) – living guideline. März 2024 – AWMF-Registernummer: 021-004 2024;62:1229-1318.
89. de Voogd F, van Wassenaer EA, Mookhoek A, et al. Intestinal Ultrasound Is Accurate to Determine Endoscopic Response and Remission in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Longitudinal Prospective Cohort Study. Gastroenterology 2022;163:1569-1581.
90. Ilvemark J, Hansen T, Goodsall TM, et al. Defining Transabdominal Intestinal Ultrasound Treatment Response and Remission in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Expert Consensus Statement. J Crohns Colitis 2022;16:554-580.
91. Maaser C, Petersen F, Helwig U, et al. Intestinal ultrasound for monitoring therapeutic response in patients with ulcerative colitis: results from the TRUST&UC study. Gut 2020;69:1629-1636.
92. Worlicek H, Lutz H, Heyder N, et al. Ultrasound findings in Crohn's disease and ulcerative colitis: a prospective study. J Clin Ultrasound 1987;15:153-63.
93. Bozkurt T, Richter F, Lux G. Ultrasonography as a primary diagnostic tool in patients with inflammatory disease and tumors of the small intestine and large bowel. J Clin Ultrasound 1994;22:85-91.
94. Arienti V, Campieri M, Boriani L, et al. Management of severe ulcerative colitis with the help of high resolution ultrasonography. Am J Gastroenterol 1996;91:2163-9.

95. Faure C, Belarbi N, Mougenot JF, et al. Ultrasonographic assessment of inflammatory bowel disease in children: comparison with ileocolonoscopy. J Pediatr 1997;130:147-51.
96. Pradel JA, David XR, Taourel P, et al. Sonographic assessment of the normal and abnormal bowel wall in nondiverticular ileitis and colitis. Abdom Imaging 1997;22:167-72.
97. Haber HP, Busch A, Ziebach R, et al. Ultrasonographic findings correspond to clinical, endoscopic, and histologic findings in inflammatory bowel disease and other enterocolitides. J Ultrasound Med 2002;21:375-82.
98. Pascu M, Roznowski AB, Muller HP, et al. Clinical relevance of transabdominal ultrasonography and magnetic resonance imaging in patients with inflammatory bowel disease of the terminal ileum and large bowel. Inflamm Bowel Dis 2004;10:373-82.
99. Parente F, Molteni M, Marino B, et al. Are Colonoscopy and Bowel Ultrasound Useful for Assessing Response to Short-Term Therapy and Predicting Disease Outcome of Moderate-to-Severe Forms of Ulcerative Colitis?: A Prospective Study. Am J Gastroenterol 2009.
100. Ilvemark J, Wilkens R, Thielsen P, et al. Early Intestinal Ultrasound Predicts Intravenous Corticosteroid Response in Hospitalised Patients With Severe Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis 2022;16:1725-1734.
101. Ilvemark J, Wilkens R, Thielsen P, et al. Early intestinal ultrasound in severe ulcerative colitis identifies patients at increased risk of 1-year treatment failure and colectomy. J Crohns Colitis 2024.
102. Kucharzik T, Allocca M, Torres J, et al. Role of non-invasive imaging in the diagnosis and management of patients with suspected and established IBD. Gastroenterology 2025.
103. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. Gut 2004;53:1813-6.
104. al. MMe. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs (Version 2). 2019.
105. Gumaste V, Sachar DB, Greenstein AJ. Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis. Gut 1992;33:938-41.
106. Reiser JR, Waye JD, Janowitz HD, et al. Adenocarcinoma in strictures of ulcerative colitis without antecedent dysplasia by colonoscopy. Am J Gastroenterol 1994;89:119-22.
107. Andersen K, Vogt C, Blondin D, et al. Multi-detector CT-colonography in inflammatory bowel disease: prospective analysis of CT-findings to high-resolution video colonoscopy. Eur J Radiol 2006;58:140-6.
108. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, et al. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. Radiology 2008;247:64-79.
109. Fumery M, Pineton de Chambrun G, Stefanescu C, et al. Detection of Dysplasia or Cancer in 3.5% of Patients With Inflammatory Bowel Disease and Colonic Strictures. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:1770-5.
110. Allison MC, Hamilton-Dutoit SJ, Dhillon AP, et al. The value of rectal biopsy in distinguishing self-limited colitis from early inflammatory bowel disease. Q J Med 1987;65:985-95.
111. Bentley E, Jenkins D, Campbell F, et al. How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. J Clin Pathol 2002;55:955-60.
112. Dejaco C, Oesterreicher C, Angelberger S, et al. Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. Endoscopy 2003;35:1004-8.
113. Dube AK, Cross SS, Lobo AJ. Audit of the histopathological diagnosis of non-neoplastic colorectal biopsies: achievable standards for the diagnosis of inflammatory bowel disease. J Clin Pathol 1998;51:378-81.
114. Dundas SA, Dutton J, Skipworth P. Reliability of rectal biopsy in distinguishing between chronic inflammatory bowel disease and acute self-limiting colitis. Histopathology 1997;31:60-6.
115. Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, et al. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. J Clin Pathol 1997;50:93-105.

116. Nostrant TT, Kumar NB, Appelman HD. Histopathology differentiates acute self-limited colitis from ulcerative colitis. Gastroenterology 1987;92:318-28.
117. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1st year after presentation. Scand J Gastroenterol 1994;29:318-32.
118. Seldenrijk CA, Morson BC, Meuwissen SG, et al. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. Gut 1991;32:1514-20.
119. Surawicz CM, Belic L. Rectal biopsy helps to distinguish acute self-limited colitis from idiopathic inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1984;86:104-13.
120. Tanaka M, Masuda T, Yao T, et al. Observer variation of diagnoses based on simple biopsy criteria differentiating among Crohn's disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis. J Gastroenterol Hepatol 2001;16:1368-72.
121. Tanaka M, Riddell RH, Saito H, et al. Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 1999;34:55-67.
122. Tanaka M, Saito H, Fukuda S, et al. Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis: measurement of validity. Scand J Gastroenterol 2000;35:281-6.
123. Theodossi A, Spiegelhalter DJ, Jass J, et al. Observer variation and discriminatory value of biopsy features in inflammatory bowel disease. Gut 1994;35:961-8.
124. McHugh JB, Appelman HD, McKenna BJ. The diagnostic value of endoscopic terminal ileum biopsies. Am J Gastroenterol 2007;102:1084-9.
125. Cherian S, Singh P. Is routine ileoscopy useful? An observational study of procedure times, diagnostic yield, and learning curve. Am J Gastroenterol 2004;99:2324-9.
126. Geboes K, Ectors N, D'Haens G, et al. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? Am J Gastroenterol 1998;93:201-6.
127. Lemberg DA, Clarkson CM, Bohane TD, et al. Role of esophagogastroduodenoscopy in the initial assessment of children with inflammatory bowel disease. J Gastroenterol Hepatol 2005;20:1696-700.
128. Surawicz CM. Serial sectioning of a portion of a rectal biopsy detects more focal abnormalities: a prospective study of patients with inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 1982;27:434-6.
129. Surawicz CM, Meisel JL, Ylvisaker T, et al. Rectal biopsy in the diagnosis of Crohn's disease: value of multiple biopsies and serial sectioning. Gastroenterology 1981;80:66-71.
130. Therkildsen MH, Jensen BN, Teglbjaerg PS, et al. The final outcome of patients presenting with their first episode of acute diarrhoea and an inflamed rectal mucosa with preserved crypt architecture. A clinicopathologic study. Scand J Gastroenterol 1989;24:158-64.
131. Washington K, Greenson JK, Montgomery E, et al. Histopathology of ulcerative colitis in initial rectal biopsy in children. Am J Surg Pathol 2002;26:1441-9.
132. Geboes K, Dalle I. Influence of treatment on morphological features of mucosal inflammation. Gut 2002;50 Suppl 3:III37-42.
133. Odze R, Antonioli D, Peppercorn M, et al. Effect of topical 5-aminosalicylic acid (5-ASA) therapy on rectal mucosal biopsy morphology in chronic ulcerative colitis. Am J Surg Pathol 1993;17:869-75.
134. Kleer CG, Appelman HD. Ulcerative colitis: patterns of involvement in colorectal biopsies and changes with time. Am J Surg Pathol 1998;22:983-9.
135. Autschbach F;Hoffmann JC KA, Klump B, eds. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. Stuttgart: Thieme 2004:110-122.
136. Borchard F. [Differential diagnosis of colitis]. Verh Dtsch Ges Pathol 1999;83:110-21.
137. A vH. Histopathologische Diagnostik chronischentzündlicher Darmerkrankungen. Historischer Rückblick und aktuelle Übersicht. Pathologe 1999 1999;20:276-287.

138. Gomes P, du Boulay C, Smith CL, et al. Relationship between disease activity indices and colonoscopic findings in patients with colonic inflammatory bowel disease. Gut 1986;27:92-5.
139. D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezand R, et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. Gastroenterology 1999;116:1029-34.
140. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, et al. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? Gut 1991;32:174-8.
141. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. Gastroenterology 2001;120:13-20.
142. Nishio Y, Ando T, Maeda O, et al. Pit patterns in rectal mucosa assessed by magnifying colonoscope are predictive of relapse in patients with quiescent ulcerative colitis. Gut 2006;55:1768-73.
143. Marchal-Bressenot A, Salleron J, Boulagnon-Rombi C, et al. Development and validation of the Nancy histological index for UC. Gut 2017;66:43-49.
144. Mosli MH, Feagan BG, Zou G, et al. Development and validation of a histological index for UC. Gut 2017;66:50-58.
145. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. Hum Pathol 1983;14:931-68.
146. Goldman H. Significance and detection of dysplasia in chronic colitis. Cancer 1996;78:2261-3.
147. Pohl C, Hombach A, Kruis W. Chronic inflammatory bowel disease and cancer. Hepatogastroenterology 2000;47:57-70.
148. Melville DM, Jass JR, Morson BC, et al. Observer study of the grading of dysplasia in ulcerative colitis: comparison with clinical outcome. Hum Pathol 1989;20:1008-14.
149. Eaden J, Abrams K, McKay H, et al. Inter-observer variation between general and specialist gastrointestinal pathologists when grading dysplasia in ulcerative colitis. J Pathol 2001;194:152-7.
150. Odze RD, Goldblum J, Noffsinger A, et al. Interobserver variability in the diagnosis of ulcerative colitis-associated dysplasia by telepathology. Mod Pathol 2002;15:379-86.
151. Sato A, MacHinami R. p53 immunohistochemistry of ulcerative colitis-associated with dysplasia and carcinoma. Pathol Int 1999;49:858-68.
152. Xie H, Xiao SY, Pai R, et al. Diagnostic utility of TP53 and cytokeratin 7 immunohistochemistry in idiopathic inflammatory bowel disease-associated neoplasia. Mod Pathol 2014;27:303-13.
153. Fujii S, Fujimori T, Chiba T. Usefulness of analysis of p53 alteration and observation of surface microstructure for diagnosis of ulcerative colitis-associated colorectal neoplasia. J Exp Clin Cancer Res 2003;22:107-15.
154. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. J Crohns Colitis 2012;6:965-90.
155. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. J Crohns Colitis 2017;11:649-670.
156. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. Gastrointest Endosc 2015;81:489-501 e26.
157. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2010;138:738-45.
158. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Most dysplasia in ulcerative colitis is visible at colonoscopy. Gastrointest Endosc 2004;60:334-9.

159. Blackstone MO, Riddell RH, Rogers BH, et al. Dysplasia-associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis: an indication for colectomy. Gastroenterology 1981;80:366-74.
160. Lennard-Jones JE, Melville DM, Morson BC, et al. Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years. Gut 1990;31:800-6.
161. Butt JH, Konishi F, Morson BC, et al. Macroscopic lesions in dysplasia and carcinoma complicating ulcerative colitis. Dig Dis Sci 1983;28:18-26.
162. Bye WA, Ma C, Nguyen TM, et al. Strategies for Detecting Colorectal Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol 2018;113:1801-1809.
163. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, et al. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. Cochrane Database Syst Rev 2006:CD000279.
164. Winther KV, Jess T, Langholz E, et al. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:1088-95.
165. Lutgens MW, Vleggaar FP, Schipper ME, et al. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. Gut 2008;57:1246-51.
166. Lutgens MW, Oldenburg B, Siersema PD, et al. Colonoscopic surveillance improves survival after colorectal cancer diagnosis in inflammatory bowel disease. Br J Cancer 2009;101:1671-5.
167. Castaño-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2014;39:645-59.
168. Olén O, Erichsen R, Sachs MC, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. Lancet 2020;395:123-131.
169. Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT, et al. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. Gastroenterology 2012;143:375-81.e1; quiz e13-4.
170. Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis 2013;7:982-1018.
171. Herrinton LJ, Liu L, Levin TR, et al. Incidence and mortality of colorectal adenocarcinoma in persons with inflammatory bowel disease from 1998 to 2010. Gastroenterology 2012;143:382-9.
172. Shah SC, Itzkowitz SH. Reappraising Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease-associated Neoplasia: Implications for Colonoscopic Surveillance in IBD. J Crohns Colitis 2020;14:1172-1177.
173. Choi CR, Al Bakir I, Ding NJ, et al. Cumulative burden of inflammation predicts colorectal neoplasia risk in ulcerative colitis: a large single-centre study. Gut 2019;68:414-422.
174. Kristo I, Riss S, Argeny S, et al. Incidental adenocarcinoma in patients undergoing surgery for stricturing Crohn's disease. World J Gastroenterol 2017;23:472-477.
175. Reccoppa L, Welch WA, Ware MR. Acute dystonia and fluoxetine. J Clin Psychiatry 1990;51:487.
176. Baars JE, Looman CW, Steyerberg EW, et al. The risk of inflammatory bowel disease-related colorectal carcinoma is limited: results from a nationwide nested case-control study. Am J Gastroenterol 2011;106:319-28.
177. Velayos FS, Loftus EV, Jr., Jess T, et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. Gastroenterology 2006;130:1941-9.
178. Wang R, Leong RW. Primary sclerosing cholangitis as an independent risk factor for colorectal cancer in the context of inflammatory bowel disease: a review of the literature. World J Gastroenterol 2014;20:8783-9.
179. Lu C, Schardey J, Zhang T, et al. Survival Outcomes and Clinicopathological Features in Inflammatory Bowel Disease-associated Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Surg 2022;276:e319-e330.

180. Jess T, Horváth-Puhó E, Fallingborg J, et al. Cancer risk in inflammatory bowel disease according to patient phenotype and treatment: a Danish population-based cohort study. Am J Gastroenterol 2013;108:1869-76.
181. Wijnands AM, de Jong ME, Lutgens M, et al. Prognostic Factors for Advanced Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology 2021;160:1584-1598.
182. Bye WA, Nguyen TM, Parker CE, et al. Strategies for detecting colon cancer in patients with inflammatory bowel disease. Cochrane Database Syst Rev 2017;9:Cd000279.
183. Moum B, Ekbom A, Vatn MH, et al. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. Am J Gastroenterol 1999;94:1564-9.
184. Ayres RC, Gillen CD, Walmsley RS, et al. Progression of ulcerative proctosigmoiditis: incidence and factors influencing progression. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:555-8.
185. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. Scand J Gastroenterol 1996;31:260-6.
186. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). Scand J Gastroenterol 2009;44:431-40.
187. Roda G, Narula N, Pinotti R, et al. Systematic review with meta-analysis: proximal disease extension in limited ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2017;45:1481-1492.
188. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Cai T, et al. Colonoscopy is associated with a reduced risk for colon cancer and mortality in patients with inflammatory bowel diseases. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:322-329.e1.
189. Thomas-Gibson S, Rogers P, Cooper S, et al. Judgement of the quality of bowel preparation at screening flexible sigmoidoscopy is associated with variability in adenoma detection rates. Endoscopy 2006;38:456-60.
190. Toruner M, Harewood GC, Loftus EV, Jr., et al. Endoscopic factors in the diagnosis of colorectal dysplasia in chronic inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2005;11:428-34.
191. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. Inflamm Bowel Dis 2013;19:789-99.
192. Fumery M, Dulai PS, Gupta S, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis With Low-Grade Dysplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:665-674.e5.
193. Walsh E, Chah YW, Chin SM, et al. Clinical Predictors and Natural History of Disease Extension in Patients with Ulcerative Proctitis. Inflamm Bowel Dis 2017;23:2035-2041.
194. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut 2001;48:526-35.
195. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. Gastroenterology 2001;120:841-7.
196. Claessen MM, Lutgens MW, van Buuren HR, et al. More right-sided IBD-associated colorectal cancer in patients with primary sclerosing cholangitis. Inflamm Bowel Dis 2009;15:1331-6.
197. Zheng HH, Jiang XL. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis of 16 observational studies. Eur J Gastroenterol Hepatol 2016;28:383-90.
198. Moussata D, Allez M, Cazals-Hatem D, et al. Are random biopsies still useful for the detection of neoplasia in patients with IBD undergoing surveillance colonoscopy with chromoendoscopy? Gut 2018;67:616-624.
199. Gao L, Fang K, Dong X, et al. Additional Yield of Random Biopsy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2025;23:542-554.e21.

200. Kabir M, Thomas-Gibson S, Ahmad A, et al. Cancer Biology or Ineffective Surveillance? A Multicentre Retrospective Analysis of Colitis-Associated Post-Colonoscopy Colorectal Cancers. J Crohns Colitis 2024;18:686-694.
201. Centorrino E, Ferrari D, Harmsen WS, et al. Undetected Dysplasia at Colectomy in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. What Are We Missing? Inflamm Bowel Dis 2024.
202. Soetikno R, Subramanian V, Kaltenbach T, et al. The detection of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2013;144:1349-52, 1352.e1-6.
203. Alexandersson B, Hamad Y, Andreasson A, et al. High-Definition Chromoendoscopy Superior to High-Definition White-Light Endoscopy in Surveillance of Inflammatory Bowel Diseases in a Randomized Trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18:2101-2107.
204. Azizi S, Al-Rubaye H, Turki MAA, et al. Detecting dysplasia using white light endoscopy or chromoendoscopy in ulcerative colitis patients without primary sclerosing cholangitis: A systematic review and meta-analysis. Int J Surg 2018;52:180-188.
205. Bessissow T, Dulai PS, Restellini S, et al. Comparison of Endoscopic Dysplasia Detection Techniques in Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Inflamm Bowel Dis 2018;24:2518-2526.
206. Bisschops R, Bessissow T, Joseph JA, et al. Chromoendoscopy versus narrow band imaging in UC: a prospective randomised controlled trial. Gut 2018;67:1087-1094.
207. El-Dallal M, Chen Y, Lin Q, et al. Meta-analysis of Virtual-based Chromoendoscopy Compared With Dye-spraying Chromoendoscopy Standard and High-definition White Light Endoscopy in Patients With Inflammatory Bowel Disease at Increased Risk of Colon Cancer. Inflamm Bowel Dis 2020;26:1319-1329.
208. Feuerstein JD, Rakowsky S, Sattler L, et al. Meta-analysis of dye-based chromoendoscopy compared with standard- and high-definition white-light endoscopy in patients with inflammatory bowel disease at increased risk of colon cancer. Gastrointest Endosc 2019;90:186-195.e1.
209. Gondal B, Haider H, Komaki Y, et al. Efficacy of various endoscopic modalities in detecting dysplasia in ulcerative colitis: A systematic review and network meta-analysis. World J Gastrointest Endosc 2020;12:159-171.
210. González-Bernardo O, Riestra S, Vivas S, et al. Chromoendoscopy With Indigo Carmine vs Virtual Chromoendoscopy (iSCAN 1) for Neoplasia Screening in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Randomized Study. Inflamm Bowel Dis 2021;27:1256-1262.
211. Har-Noy O, Katz L, Avni T, et al. Chromoendoscopy, Narrow-Band Imaging or White Light Endoscopy for Neoplasia Detection in Inflammatory Bowel Diseases. Dig Dis Sci 2017;62:2982-2990.
212. Iacucci M, Kaplan GG, Panaccione R, et al. A Randomized Trial Comparing High Definition Colonoscopy Alone With High Definition Dye Spraying and Electronic Virtual Chromoendoscopy for Detection of Colonic Neoplastic Lesions During IBD Surveillance Colonoscopy. Am J Gastroenterol 2018;113:225-234.
213. Iannone A, Ruospo M, Palmer SC, et al. Systematic review with network meta-analysis: endoscopic techniques for dysplasia surveillance in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2019;50:858-871.
214. Iannone A, Ruospo M, Wong G, et al. Chromoendoscopy for Surveillance in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Systematic Review of Randomized Trials. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:1684-1697.e11.
215. Imperatore N, Castiglione F, Testa A, et al. Augmented Endoscopy for Surveillance of Colonic Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review With Network Meta-analysis. J Crohns Colitis 2019;13:714-724.

216. Kandiah K, Subramaniam S, Thayalasekaran S, et al. Multicentre randomised controlled trial on virtual chromoendoscopy in the detection of neoplasia during colitis surveillance high-definition colonoscopy (the VIRTUOSO trial). Gut 2021;70:1684-1690.
217. Leong RW, Ooi M, Corte C, et al. Full-Spectrum Endoscopy Improves Surveillance for Dysplasia in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology 2017;152:1337-1344.e3.
218. Lv XH, Wang BL, Cao GW. Narrow Band Imaging for Surveillance in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Gastroenterol 2019;53:607-615.
219. Moussata D, Allez M, Cazals-Hatem D, et al. Are random biopsies still useful for the detection of neoplasia in patients with IBD undergoing surveillance colonoscopy with chromoendoscopy? Gut 2018;67:616-624.
220. Resende RH, Ribeiro IB, de Moura DTH, et al. Surveillance in inflammatory bowel disease: is chromoendoscopy the only way to go? A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Endosc Int Open 2020;8:E578-e590.
221. Vleugels JLA, Rutter MD, Ragunath K, et al. Chromoendoscopy versus autofluorescence imaging for neoplasia detection in patients with longstanding ulcerative colitis (FIND-UC): an international, multicentre, randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018;3:305-316.
222. Wan J, Wang X, Yang ZP, et al. Systematic review with meta-analysis: Chromoendoscopy versus white light endoscopy in detection of dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. J Dig Dis 2019;20:206-214.
223. Subramanian V, Ramappa V, Telakis E, et al. Comparison of high definition with standard white light endoscopy for detection of dysplastic lesions during surveillance colonoscopy in patients with colonic inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2013;19:350-5.
224. McMillan C, Li DK, Mohamed G, et al. Longer Colonoscopy Withdrawal Time Is Associated With the Detection of Visible Dysplasia in Patients With Inflammatory Bowel Disease. Crohns Colitis 360 2024;6:otae020.
225. Te Groen M, Derks M, den Broeder N, et al. Quality of Surveillance Impacts the Colitis-Associated Advanced Neoplasia Risk: A Multicenter Case-Control Study. Clin Gastroenterol Hepatol 2024;22:357-367.e5.
226. Iacucci M, Cannatelli R, Tontini GE, et al. Improving the quality of surveillance colonoscopy in inflammatory bowel disease. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019;4:971-983.
227. Te Groen M, Wijnands AM, den Broeder N, et al. Surveillance in inflammatory bowel disease: white light endoscopy with segmental re-inspection versus dye-based chromoendoscopy - a multi-arm randomised controlled trial (HELIOS). Gut 2025;74:547-556.
228. Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, et al. Comparison of Targeted vs Random Biopsies for Surveillance of Ulcerative Colitis-Associated Colorectal Cancer. Gastroenterology 2016;151:1122-1130.
229. Bisschops R, Bessissow T, Dekker E, et al. Pit pattern analysis with high-definition chromoendoscopy and narrow-band imaging for optical diagnosis of dysplasia in patients with ulcerative colitis. Gastrointest Endosc 2017;86:1100-1106.e1.
230. Gordon H, Biancone L, Fiorino G, et al. ECCO Guidelines on Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. J Crohns Colitis 2023;17:827-854.
231. Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ, et al. Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:657-68.
232. Cremer A, Demetter P, De Vos M, et al. Risk of Development of More-advanced Lesions in Patients With Inflammatory Bowel Diseases and Dysplasia. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18:1528-1536.e5.
233. Wanders LK, Dekker E, Pullens B, et al. Cancer risk after resection of polypoid dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:756-64.

234. Kabir M, Fofaria R, Arebi N, et al. Systematic review with meta-analysis: IBD-associated colonic dysplasia prognosis in the videoendoscopic era (1990 to present). Aliment Pharmacol Ther 2020;52:5-19.
235. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 2006;130:1030-8.
236. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). Gut 2010;59:666-89.
237. Soetikno R, East J, Suzuki N, et al. Endoscopic submucosal dissection for nonpolypoid colorectal dysplasia in patients with inflammatory bowel disease: in medias res. Gastrointest Endosc 2018;87:1085-1094.
238. Ullman T, Croog V, Harpaz N, et al. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 2003;125:1311-9.
239. Lim CH, Dixon MF, Vail A, et al. Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. Gut 2003;52:1127-32.
240. Ten Hove JR, Mooiweer E, van der Meulen de Jong AE, et al. Clinical implications of low grade dysplasia found during inflammatory bowel disease surveillance: a retrospective study comparing chromoendoscopy and white-light endoscopy. Endoscopy 2017;49:161-168.
241. Zisman TL, Bronner MP, Rulyak S, et al. Prospective study of the progression of low-grade dysplasia in ulcerative colitis using current cancer surveillance guidelines. Inflamm Bowel Dis 2012;18:2240-6.
242. Yadav S, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, et al. Outcome of endoscopic resection of colonic polyps larger than 10 mm in patients with inflammatory bowel disease. Endosc Int Open 2019;7:E994-e1001.
243. Gulati S, Emmanuel A, Burt M, et al. Outcomes of Endoscopic Resections of Large Laterally Spreading Colorectal Lesions in Inflammatory Bowel Disease: a Single United Kingdom Center Experience. Inflamm Bowel Dis 2018;24:1196-1203.
244. Navaneethan U, Jegadeesan R, Gutierrez NG, et al. Progression of low-grade dysplasia to advanced neoplasia based on the location and morphology of dysplasia in ulcerative colitis patients with extensive colitis under colonoscopic surveillance. J Crohns Colitis 2013;7:e684-91.
245. Vieth M, Behrens H, Stolte M. Sporadic adenoma in ulcerative colitis: endoscopic resection is an adequate treatment. Gut 2006;55:1151-5.
246. Pardi DS, Loftus EV, Jr., Kremers WK, et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2003;124:889-93.
247. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. Ann Intern Med 2001;134:89-95.
248. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2009;50:808-14.
249. Theede K, Kiszka-Kanowitz M, Nordgaard-Lassen I, et al. The Impact of Endoscopic Inflammation and Mucosal Healing on Health-related Quality of Life in Ulcerative Colitis Patients. J Crohns Colitis 2015;9:625-32.
250. Cichewicz A, Tencer T, Gupte-Singh K, et al. A Systematic Review of the Economic and Health-Related Quality of Life Impact of Advanced Therapies Used to Treat Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. Adv Ther 2023;40:2116-2146.
251. Le Berre C, Peyrin-Biroulet L. Selecting End Points for Disease-Modification Trials in Inflammatory Bowel Disease: the SPIRIT Consensus From the IOIBD. Gastroenterology 2021;160:1452-1460.e21.

252. Jharap B, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Randomised clinical study: discrepancies between patient-reported outcomes and endoscopic appearance in moderate to severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2015;42:1082-92.
253. Colombel JF, Shin A, Gibson PR. AGA Clinical Practice Update on Functional Gastrointestinal Symptoms in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Expert Review. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:380-390.e1.
254. Fairbrass KM, Costantino SJ, Gracie DJ, et al. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5:1053-1062.
255. Henriksen M, Høivik ML, Jelsness-Jørgensen LP, et al. Irritable Bowel-like Symptoms in Ulcerative Colitis are as Common in Patients in Deep Remission as in Inflammation: Results From a Population-based Study [the IBSEN Study]. J Crohns Colitis 2018;12:389-393.
256. LeBlanc K, Mosli MH, Parker CE, et al. The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life. Cochrane Database Syst Rev 2015:CD008655.
257. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011;106:601-16.
258. Timmer A, Patton PH, Chande N, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2016:CD000478.
259. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. Gastroenterology 2011;141:1194-201.
260. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD004115.
261. Lie MR, Kanis SL, Hansen BE, et al. Drug therapies for ulcerative proctitis: systematic review and meta-analysis. Inflamm Bowel Dis 2014;20:2157-78.
262. Cohen RD, Dalal SR. Systematic Review: Rectal Therapies for the Treatment of Distal Forms of Ulcerative Colitis. Inflamm Bowel Dis 2015;21:1719-36.
263. Caron B, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Efficacy of Pharmacological Agents for Ulcerative Proctitis: A Systematic Literature Review. J Crohns Colitis 2022;16:922-930.
264. Andus T, Kocjan A, Muser M, et al. Clinical trial: a novel high-dose 1 g mesalamine suppository (Salofalk) once daily is as efficacious as a 500-mg suppository thrice daily in active ulcerative proctitis. Inflamm Bowel Dis 2010;16:1947-56.
265. Romkens TE, Kampschreur MT, Drenth JP, et al. High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: results of a meta-analysis of clinical trials. Inflamm Bowel Dis 2012;18:2190-8.
266. Lamet M. A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalamine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg Twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis. Dig Dis Sci 2011;56:513-22.
267. Pica R, Paoluzi OA, Iacopini F, et al. Oral mesalazine (5-ASA) treatment may protect against proximal extension of mucosal inflammation in ulcerative proctitis. Inflamm Bowel Dis 2004;10:731-6.
268. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. Dis Colon Rectum 1998;41:93-7.
269. Ardizzone S, Doldo P, Ranzi T, et al. Mesalazine foam (Salofalk foam) in the treatment of active distal ulcerative colitis. A comparative trial vs Salofalk enema. The SAF-3 study group. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999;31:677-84.
270. Cortot A, Maetz D, Degoutte E, et al. Mesalamine foam enema versus mesalamine liquid enema in active left-sided ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2008;103:3106-14.
271. Kruis W, Neshta V, Pesegova M, et al. Budesonide Suppositories Are Effective and Safe for Treating Acute Ulcerative Proctitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:98-106.e4.

272. Kruis W, Siegmund B, Lesniakowski K, et al. Novel Budesonide Suppository and Standard Budesonide Rectal Foam Induce High Rates of Clinical Remission and Mucosal Healing in Active Ulcerative Proctitis: a Randomised, Controlled, Non-inferiority Trial. J Crohns Colitis 2022;16:1714-1724.
273. Pimpo MT, Galletti B, Palumbo G, et al. Mesalazine vanishing time from rectal mucosa following its topical administration. J Crohns Colitis 2010;4:102-5.
274. Wang Y, Parker CE, Bhanji T, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2016;4:CD000543.
275. Feagan BG, MacDonald JK. Once daily oral mesalamine compared to conventional dosing for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. Inflamm Bowel Dis 2012;18:1785-94.
276. Sandborn WJ, Bosworth B, Zakko S, et al. Budesonide foam induces remission in patients with mild to moderate ulcerative proctitis and ulcerative proctosigmoiditis. Gastroenterology 2015;148:740-750.e2.
277. Bosworth BP, Sandborn WJ, Rubin DT, et al. Baseline Oral 5-ASA Use and Efficacy and Safety of Budesonide Foam in Patients with Ulcerative Proctitis and Ulcerative Proctosigmoiditis: Analysis of 2 Phase 3 Studies. Inflamm Bowel Dis 2016;22:1881-6.
278. Benson A, Barrett T, Sparberg M, et al. Efficacy and safety of tacrolimus in refractory ulcerative colitis and Crohn's disease: a single-center experience. Inflamm Bowel Dis 2008;14:7-12.
279. Lawrance IC, Baird A, Lightower D, et al. Efficacy of Rectal Tacrolimus for Induction Therapy in Patients With Resistant Ulcerative Proctitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:1248-1255.
280. Rubin DT, Cohen RD, Sandborn WJ, et al. Budesonide Multimatrix Is Efficacious for Mesalamine-refractory, Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Randomised, Placebo-controlled Trial. J Crohns Colitis 2017;11:785-791.
281. Orchard TR, van der Geest SA, Travis SP. Randomised clinical trial: early assessment after 2 weeks of high-dose mesalazine for moderately active ulcerative colitis - new light on a familiar question. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:1028-35.
282. Sherlock ME, Seow CH, Steinhart AH, et al. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD007698.
283. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, et al. Once-daily budesonide MMX(R) extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. Gastroenterology 2012;143:1218-26 e1-2.
284. Travis SP, Danese S, Kupcinskas L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. Gut 2014;63:433-41.
285. Sandborn WJ, Danese S, D'Haens G, et al. Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: pooled analysis of two phase 3 studies. Aliment Pharmacol Ther 2015;41:409-18.
286. Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM, et al. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2015:CD007698.
287. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. Gut 2005;54:960-5.
288. Feagan BG, Chande N, MacDonald JK. Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of Oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? evidence from cochrane reviews. Inflamm Bowel Dis 2013;19:2031-40.
289. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2012;11:CD004118.
290. Moody GA, Eaden JA, Helyes Z, et al. Oral or rectal administration of drugs in IBD? Aliment Pharmacol Ther 1997;11:999-1000.
291. Chaparro M, Gisbert JP. Maintenance therapy options for ulcerative colitis. Expert Opin Pharmacother 2016;17:1339-49.

292. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut 1997;40:775-81.
293. d'Albasio G, Pacini F, Camarri E, et al. Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative colitis: a randomized double-blind study. Am J Gastroenterol 1997;92:1143-7.
294. Yokoyama H, Takagi S, Kuriyama S, et al. Effect of weekend 5-aminosalicylic acid (mesalazine) enema as maintenance therapy for ulcerative colitis: results from a randomized controlled study. Inflamm Bowel Dis 2007;13:1115-20.
295. Piodi LP, Ulivieri FM, Cermesoni L, et al. Long-term intermittent treatment with low-dose 5-aminosalicylic enemas is efficacious for remission maintenance in ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 2004;39:154-7.
296. Bokemeyer B, Hommes D, Gill I, et al. Mesalazine in left-sided ulcerative colitis: efficacy analyses from the PODIUM trial on maintenance of remission and mucosal healing. J Crohns Colitis 2012;6:476-82.
297. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, et al. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Gut 2008;57:893-902.
298. Leifeld L, Pfutzer R, Morgenstern J, et al. Mesalazine granules are superior to Eudragit-L-coated mesalazine tablets for induction of remission in distal ulcerative colitis - a pooled analysis. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:1115-22.
299. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2012;10:CD000544.
300. Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:762-9.
301. Gordon GL, Zakko S, Murthy U, et al. Once-daily Mesalamine Formulation for Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis: A Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial. J Clin Gastroenterol 2016;50:318-25.
302. Kruis W, Jonaitis L, Pokrotnieks J, et al. Randomised clinical trial: a comparative dose-finding study of three arms of dual release mesalazine for maintaining remission in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:313-22.
303. Sandborn WJ, Korzenik J, Lashner B, et al. Once-daily dosing of delayed-release oral mesalamine (400-mg tablet) is as effective as twice-daily dosing for maintenance of remission of ulcerative colitis. Gastroenterology 2010;138:1286-96, 1296 e1-3.
304. Heyman MB, Kierkus J, Spenard J, et al. Efficacy and safety of mesalamine suppositories for treatment of ulcerative proctitis in children and adolescents. Inflamm Bowel Dis 2010;16:1931-9.
305. Kobayashi K, Hirai F, Naganuma M, et al. A randomized clinical trial of mesalazine suppository: the usefulness and problems of central review of evaluations of colonic mucosal findings. J Crohns Colitis 2014;8:1444-53.
306. Watanabe M, Nishino H, Sameshima Y, et al. Randomised clinical trial: evaluation of the efficacy of mesalazine (mesalamine) suppositories in patients with ulcerative colitis and active rectal inflammation -- a placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:264-73.
307. Kruis W, Jonaitis L, Pokrotnieks J, et al. Randomised clinical trial: a comparative dose-finding study of three arms of dual release mesalazine for maintaining remission in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:313-22.
308. Yokoyama H, Takagi S, Kuriyama S, et al. Effect of weekend 5-aminosalicylic acid (mesalazine) enema as maintenance therapy for ulcerative colitis: results from a randomized controlled study. Inflamm Bowel Dis 2007;13:1115-20.
309. Schnoy E, Dignass A, Gaskins M, et al. From guidelines to evidence-based practice - A German perspective on mesalazine as first-line therapy for mild-to-moderate ulcerative colitis. Z Gastroenterol 2025.

310. Losurdo G, Iannone A, Contaldo A, et al. Escherichia coli Nissle 1917 in Ulcerative Colitis Treatment: Systematic Review and Meta-analysis. J Gastrointestin Liver Dis 2015;24:499-505.
311. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. Am J Gastroenterol 2005;100:1345-53.
312. Lauricella S, Fabris S, Sylla P. Colorectal cancer risk of flat low-grade dysplasia in inflammatory bowel disease: a systematic review and proportion meta-analysis. Surg Endosc 2023;37:48-61.
313. Biancone L, Michetti P, Travis S, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. J Crohns Colitis 2008;2:63-92.
314. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). Gut 2010;59:666-89.
315. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 2004;126:451-9.
316. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. Gastroenterology 2007;133:1099-105; quiz 1340-1.
317. Rubin DT, Huo D, Kinnucan JA, et al. Inflammation is an independent risk factor for colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis: a case-control study. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:1601-8 e1-4.
318. Mathy C, Schneider K, Chen YY, et al. Gross versus microscopic pancolitis and the occurrence of neoplasia in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2003;9:351-5.
319. Choi CH, Ignjatovic-Wilson A, Askari A, et al. Low-grade dysplasia in ulcerative colitis: risk factors for developing high-grade dysplasia or colorectal cancer. Am J Gastroenterol 2015;110:1461-71; quiz 1472.
320. Lindberg BU, Broome U, Persson B. Proximal colorectal dysplasia or cancer in ulcerative colitis. The impact of primary sclerosing cholangitis and sulfasalazine: results from a 20-year surveillance study. Dis Colon Rectum 2001;44:77-85.
321. Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2004;126:1634-48.
322. Lyakhovich A, Gasche C. Systematic review: molecular chemoprevention of colorectal malignancy by mesalazine. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:202-9.
323. Ullman T, Croog V, Harpaz N, et al. Progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: effect of mesalamine. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:1225-30; quiz 1177.
324. Bergeron V N-LI, Vienne A, Seksik P, Sokol H, Roskone-Fourmestraux A, Florent C, Wrba F, Beaugerie L, Cosnes J. Azathioprine [AZA] is associated with less histological inflammation of the colon in inactive IBD. Gastroenterology 2010;138:-693.
325. Lashner BA, Provencher KS, Seidner DL, et al. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 1997;112:29-32.
326. Terdiman JP, Steinbuch M, Blumentals WA, et al. 5-Aminosalicylic acid therapy and the risk of colorectal cancer among patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2007;13:367-71.
327. Matula S, Croog V, Itzkowitz S, et al. Chemoprevention of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: the effect of 6-mercaptopurine. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:1015-21.
328. van Schaik FD, van Oijen MG, Smeets HM, et al. Thiopurines prevent advanced colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. Gut 2012;61:235-40.
329. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2013;145:166-175 e8.
330. Bonovas S, Nikolopoulos GK, Piovani D, et al. Comparative assessment of budesonide-MMX and mesalamine in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: A systematic review and network meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2019;85:2244-2254.

331. Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. Lancet 2023;401:1159-1171.
332. Peyrin-Biroulet L, Allegretti JR, Rubin DT, et al. Guselkumab in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: QUASAR Phase 2b Induction Study. Gastroenterology 2023;165:1443-1457.
333. Vermeire S, Feagan BG, Peyrin-Biroulet L, et al. Withdrawal and Re-treatment with Filgotinib in Ulcerative Colitis: Post Hoc Analyses of the Phase 2b/3 SELECTION and SELECTIONLTE Studies. J Crohns Colitis 2024;18:54-64.
334. Suilik HA, Jaber F, Abuelazm M, et al. Sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulators as an induction and maintenance therapy for ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Inflamm Res 2024;73:183-198.
335. Rubin DT, Allegretti JR, Panés J, et al. Guselkumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (QUASAR): phase 3 double-blind, randomised, placebo-controlled induction and maintenance studies. Lancet 2025;405:33-49.
336. Lindgren S, Lofberg R, Bergholm L, et al. Effect of budesonide enema on remission and relapse rate in distal ulcerative colitis and proctitis. Scand J Gastroenterol 2002;37:705-10.
337. Meyers S, Lerer PK, Feuer EJ, et al. Predicting the outcome of corticoid therapy for acute ulcerative colitis. Results of a prospective, randomized, double-blind clinical trial. J Clin Gastroenterol 1987;9:50-4.
338. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. Am J Gastroenterol 2012;107:1409-22.
339. Edwards FC, Truelove SC. The Course and Prognosis of Ulcerative Colitis. Gut 1963;4:299-315.
340. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955;2:1041-8.
341. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Management of acute severe ulcerative colitis. Gut 2011;60:130-3.
342. Jakobovits SL, Travis SP. Management of acute severe colitis. Br Med Bull 2005;75-76:131-44.
343. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:103-10.
344. Lynch RW, Lowe D, Protheroe A, et al. Outcomes of rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: data from the United Kingdom inflammatory bowel disease audit. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:935-45.
345. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, et al. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. Br Med J 1962;2:441-3.
346. Lennard-Jones JE, Longmore AJ, Newell AC, et al. An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. Gut 1960;1:217-22.
347. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. Lancet 1974;1:1067-70.
348. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. Br Med J 1954;2:375-8.
349. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis. Br Med J 1959;1:387-94.
350. Rosenberg W, Ireland A, Jewell DP. High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol 1990;12:40-1.
351. Bartels SA, Gardenbroek TJ, Bos L, et al. Prolonged preoperative hospital stay is a risk factor for complications after emergency colectomy for severe colitis. Colorectal Dis 2013;15:1392-8.

352. Bernstein CN, Ng SC, Lakatos PL, et al. A review of mortality and surgery in ulcerative colitis: milestones of the seriousness of the disease. Inflamm Bowel Dis 2013;19:2001-10.
353. Randall J, Singh B, Warren BF, et al. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. Br J Surg 2010;97:404-9.
354. Roberts SE, Williams JG, Yeates D, et al. Mortality in patients with and without colectomy admitted to hospital for ulcerative colitis and Crohn's disease: record linkage studies. BMJ 2007;335:1033.
355. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. J Crohns Colitis 2015;9:211-22.
356. Autenrieth DM, Baumgart DC. Toxic megacolon. Inflamm Bowel Dis 2012;18:584-91.
357. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. Am J Gastroenterol 2003;98:2363-71.
358. Kvasnovsky CL, Aujla U, Bjarnason I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2015;50:255-63.
359. Long MD, Barnes EL, Herfarth HH, et al. Narcotic use for inflammatory bowel disease and risk factors during hospitalization. Inflamm Bowel Dis 2012;18:869-76.
360. Domenech E, Vega R, Ojanguren I, et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. Inflamm Bowel Dis 2008;14:1373-9.
361. Kishore J, Ghoshal U, Ghoshal UC, et al. Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: prevalence, clinical significance and outcome. J Med Microbiol 2004;53:1155-60.
362. Lee HS, Park SH, Kim SH, et al. Risk Factors and Clinical Outcomes Associated with Cytomegalovirus Colitis in Patients with Acute Severe Ulcerative Colitis. Inflamm Bowel Dis 2016;22:912-8.
363. Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, et al. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2001;96:2137-42.
364. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis 2014;8:443-68.
365. Siegmund B. Cytomegalovirus infection associated with inflammatory bowel disease. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:369-376.
366. Berg AM, Kelly CP, Farraye FA. Clostridium difficile infection in the inflammatory bowel disease patient. Inflamm Bowel Dis 2013;19:194-204.
367. Issa M, Ananthakrishnan AN, Binion DG. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2008;14:1432-42.
368. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, et al. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:345-51.
369. Jen MH, Saxena S, Bottle A, et al. Increased health burden associated with Clostridium difficile diarrhoea in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:1322-31.
370. Murthy SK, Steinhart AH, Tinmouth J, et al. Impact of Clostridium difficile colitis on 5-year health outcomes in patients with ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2012;36:1032-9.
371. Negron ME, Barkema HW, Rioux K, et al. Clostridium difficile infection worsens the prognosis of ulcerative colitis. Can J Gastroenterol Hepatol 2014;28:373-80.
372. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, et al. A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. Am J Gastroenterol 2008;103:1443-50.

373. Ben-Horin S, Margalit M, Bossuyt P, et al. Combination immunomodulator and antibiotic treatment in patients with inflammatory bowel disease and clostridium difficile infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:981-7.
374. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis 2009;3:47-91.
375. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. Lancet 2010;375:657-63.
376. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis 2016;10:239-54.
377. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. Gut 2011;60:937-43.
378. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. Gastroenterology 2014;146:835-848 e6.
379. Gonzalez-Huix F, Fernandez-Banares F, Esteve-Comas M, et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1993;88:227-32.
380. McIntyre PB, Powell-Tuck J, Wood SR, et al. Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe acute colitis. Gut 1986;27:481-5.
381. Louis E, Schreiber S, Panaccione R, et al. Risankizumab for Ulcerative Colitis: Two Randomized Clinical Trials. Jama 2024;332:881-897.
382. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2019;381:1215-1226.
383. Dignass A, Ainsworth C, Hartz S, et al. Efficacy and Safety of Advanced Therapies in Moderately-to-Severely Active Ulcerative Colitis: a Systematic Review and Network Meta-analysis. Adv Ther 2024;41:4446-4462.
384. Moćko P, Koperny M, Śladowska K, et al. Efficacy and safety of mirikizumab compared with currently approved biologic drugs for the treatment of ulcerative colitis: A systematic review and network meta-analysis. Pharmacotherapy 2024;44:811-821.
385. Ananthakrishnan AN, Murad MH, Scott FI, et al. Comparative Efficacy of Advanced Therapies for Management of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: 2024 American Gastroenterological Association Evidence Synthesis. Gastroenterology 2024;167:1460-1482.
386. Shehab M, Alrashed F, Alsayegh A, et al. Comparative Efficacy of Biologics and Small Molecule in Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2025;23:250-262.
387. Rokkas T, Gisbert JP, Ekmektzoglou K, et al. Comparative maintenance performance of all biologic agents and small molecules in ulcerative colitis: a network meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2024;36:520-533.
388. Chu X, Biao Y, Liu C, et al. Network meta-analysis on efficacy and safety of different biologics for ulcerative colitis. BMC Gastroenterol 2023;23:346.
389. Lu X, Jarrett J, Sadler S, et al. Comparative efficacy of advanced treatments in biologic-naïve or biologic-experienced patients with ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. Int J Clin Pharm 2023;45:330-341.
390. Burr NE, Gracie DJ, Black CJ, et al. Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. Gut 2021.
391. Lasa JS, Olivera PA, Danese S, et al. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022;7:161-170.

392. Jairath V, Chan K, Lasch K, et al. Integrating efficacy and safety of vedolizumab compared with other advanced therapies to assess net clinical benefit of ulcerative colitis treatments: a network meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2021;15:711-722.
393. Trigo-Vicente C, Gimeno-Ballester V, García-López S, et al. Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. Int J Clin Pharm 2018;40:1411-1419.
394. Paschos P, Katsoula A, Salanti G, et al. Systematic review with network meta-analysis: the impact of medical interventions for moderate-to-severe ulcerative colitis on health-related quality of life. Aliment Pharmacol Ther 2018;48:1174-1185.
395. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2018;47:454-465.
396. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, et al. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2018;47:162-175.
397. Lunny C, Higgins JPT, White IR, et al. Risk of Bias in Network Meta-Analysis (RoB NMA) tool. Bmj 2025;388:e079839.
398. Lunny C, Veroniki AA, Higgins JPT, et al. Methodological review of NMA bias concepts provides groundwork for the development of a list of concepts for potential inclusion in a new risk of bias tool for network meta-analysis (RoB NMA Tool). Syst Rev 2024;13:25.
399. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis 2024;18:1531-1555.
400. Barberio B, Black CJ, Savarino EV, et al. Ciclosporin or Infliximab as Rescue Therapy in Acute Glucorticosteroid-Refractory Ulcerative Colitis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Crohns Colitis 2021;15:733-741.
401. García MJ, Riestra S, Amiot A, et al. Effectiveness and safety of a third-line rescue treatment for acute severe ulcerative colitis refractory to infliximab or ciclosporin (REASUC study). Aliment Pharmacol Ther 2024;59:1248-1259.
402. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. Gut 1996;38:905-10.
403. Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, et al. Assessment of severity in colitis: a preliminary study. Gut 1975;16:579-84.
404. Chew CN, Nolan DJ, Jewell DP. Small bowel gas in severe ulcerative colitis. Gut 1991;32:1535-7.
405. Carbonnel F, Gargouri D, Lemann M, et al. Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:273-9.
406. Corte C, Fernandopulle N, Catuneanu AM, et al. Association between the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) and outcomes in acute severe ulcerative colitis. J Crohns Colitis 2015;9:376-81.
407. Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, et al. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:1079-87.
408. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. N Engl J Med 1994;330:1841-5.
409. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. Gastroenterology 2001;120:1323-9.
410. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2003;125:1025-31.

411. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. Lancet 2012;380:1909-15.
412. Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, et al. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016;1:15-24.
413. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. Am J Gastroenterol 1999;94:1587-92.
414. Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:760-5.
415. Bamba S, Tsujikawa T, Inatomi O, et al. Factors affecting the efficacy of cyclosporin A therapy for refractory ulcerative colitis. J Gastroenterol Hepatol 2010;25:494-8.
416. Walch A, Meshkat M, Vogelsang H, et al. Long-term outcome in patients with ulcerative colitis treated with intravenous cyclosporine A is determined by previous exposure to thiopurines. J Crohns Colitis 2010;4:398-404.
417. Ogata H, Matsui T, Nakamura M, et al. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. Gut 2006;55:1255-62.
418. Ogata H, Kato J, Hirai F, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of oral tacrolimus (FK506) in the management of hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2012;18:803-8.
419. Komaki Y, Komaki F, Ido A, et al. Efficacy and Safety of Tacrolimus Therapy for Active Ulcerative Colitis; A Systematic Review and Meta-analysis. J Crohns Colitis 2016;10:484-94.
420. Schmidt KJ, Herrlinger KR, Emmrich J, et al. Short-term efficacy of tacrolimus in steroid-refractory ulcerative colitis - experience in 130 patients. Aliment Pharmacol Ther 2013;37:129-36.
421. Yamamoto T, Shimoyama T, Umegae S, et al. Tacrolimus vs. anti-tumour necrosis factor agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a retrospective observational study. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:705-16.
422. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. Gastroenterology 2005;128:1805-11.
423. Gustavsson A, Jarnerot G, Hertervig E, et al. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis - 3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study. Aliment Pharmacol Ther 2010;32:984-9.
424. Sjoberg M, Magnuson A, Bjork J, et al. Infliximab as rescue therapy in hospitalised patients with steroid-refractory acute ulcerative colitis: a long-term follow-up of 211 Swedish patients. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:377-87.
425. Choy MC, Li Wai Suen CFD, Con D, et al. Intensified versus standard dose infliximab induction therapy for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis (PREDICT-UC): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2024;9:981-996.
426. Singh A, Goyal MK, Midha V, et al. Tofacitinib in Acute Severe Ulcerative Colitis (TACOS): A Randomized Controlled Trial. Am J Gastroenterol 2024;119:1365-1372.
427. Huang CW, Yen HH, Chen YY. Rescue Therapies for Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis: A Systemic Review and Network Meta-analysis. J Crohns Colitis 2024.
428. Steenholdt C, Dige Ovesen P, Brynskov J, et al. Tofacitinib for Acute Severe Ulcerative Colitis: A Systematic Review. J Crohns Colitis 2023;17:1354-1363.
429. Damianos JA, Osikoya O, Brennan G. Upadacitinib for Acute Severe Ulcerative Colitis: A Systematic Review. Inflamm Bowel Dis 2024.
430. Hoffmann P, Wehling C, Krisam J, et al. Performance of tacrolimus in hospitalized patients with steroid-refractory acute severe ulcerative colitis. World J Gastroenterol 2019;25:1603-1617.

431. Carbonnel F, Boruchowicz A, Duclos B, et al. Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short-term and long-term responses. Dig Dis Sci 1996;41:2471-6.
432. Actis GC, Fadda M, David E, et al. Colectomy rate in steroid-refractory colitis initially responsive to cyclosporin: a long-term retrospective cohort study. BMC Gastroenterol 2007;7:13.
433. Tarabar D, El Jurdi K, Traboulsi C, et al. A Prospective Trial with Long Term Follow-up of Patients With Severe, Steroid-Resistant Ulcerative Colitis Who Received Induction Therapy With Cyclosporine and Were Maintained With Vedolizumab. Inflamm Bowel Dis 2022;28:1549-1554.
434. Christensen B, Gibson PR, Micic D, et al. Safety and Efficacy of Combination Treatment With Calcineurin Inhibitors and Vedolizumab in Patients With Refractory Inflammatory Bowel Disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:486-493.
435. Vitali F, Wein A, Rath T, et al. The outcome of patients with inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer is not worse than that of patients with sporadic colorectal cancer-a matched-pair analysis of survival. Int J Colorectal Dis 2022;37:381-391.
436. Veyrard P, Pellet G, Laharie D, et al. Efficacy of Induction Therapy With Calcineurin Inhibitors in Combination With Ustekinumab for Acute Severe Ulcerative Colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2023;21:1354-1355.e2.
437. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. J Crohns Colitis 2022;16:2-17.
438. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2019;68:s1-s106.
439. Lennard-Jones JE, Misiewicz JJ, Connell AM, et al. PREDNISONE AS MAINTENANCE TREATMENT FOR ULCERATIVE COLITIS IN REMISSION. Lancet 1965;1:188-9.
440. Weisshof R, Ollech JE, El Jurdi K, et al. Ciclosporin Therapy After Infliximab Failure in Hospitalized Patients With Acute Severe Colitis is Effective and Safe. J Crohns Colitis 2019;13:1105-1110.
441. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2014;146:85-95; quiz e14-5.
442. Marits P, Landucci L, Sundin U, et al. Trough s-infliximab and antibodies towards infliximab in a cohort of 79 IBD patients with maintenance infliximab treatment. J Crohns Colitis 2014;8:881-9.
443. Mazor Y, Almog R, Kopylov U, et al. Adalimumab drug and antibody levels as predictors of clinical and laboratory response in patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2014;40:620-8.
444. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, et al. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. Gut 2014;63:1721-7.
445. Pouw MF, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, et al. Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration-effect curve. Ann Rheum Dis 2015;74:513-8.
446. Seow CH, Newman A, Irwin SP, et al. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. Gut 2010;59:49-54.
447. Moore C, Corbett G, Moss AC. Systematic Review and Meta-Analysis: Serum Infliximab Levels During Maintenance Therapy and Outcomes in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis 2016;10:619-25.
448. Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, et al. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:80-84 e2.
449. Harzallah I, Rigaill J, Williet N, et al. Golimumab pharmacokinetics in ulcerative colitis: a literature review. Therap Adv Gastroenterol 2017;10:89-100.

450. Afif W, Loftus EV, Jr., Faubion WA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2010;105:1133-9.
451. Frederiksen MT, Ainsworth MA, Brynskov J, et al. Antibodies against infliximab are associated with de novo development of antibodies to adalimumab and therapeutic failure in infliximab-to-adalimumab switchers with IBD. Inflamm Bowel Dis 2014;20:1714-21.
452. Roblin X, Williet N, Boschetti G, et al. Addition of azathioprine to the switch of anti-TNF in patients with IBD in clinical relapse with undetectable anti-TNF trough levels and antidrug antibodies: a prospective randomised trial. Gut 2020;69:1206-1212.
453. O'Meara S, Nanda KS, Moss AC. Antibodies to infliximab and risk of infusion reactions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Inflamm Bowel Dis 2014;20:1-6.
454. Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. Gut 2014;63:1258-64.
455. Steenholdt C, Al-khalaf M, Brynskov J, et al. Clinical implications of variations in anti-infliximab antibody levels in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2012;18:2209-17.
456. Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:522-530 e2.
457. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2013;369:699-710.
458. Sivridaş M, Creemers RH, Wong DR, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease Patients during Maintenance Treatment-TUMMY Study. Pharmaceutics 2023;15.
459. Baumgart DC, Pintoffl JP, Sturm A, et al. Tacrolimus is safe and effective in patients with severe steroid-refractory or steroid-dependent inflammatory bowel disease--a long-term follow-up. Am J Gastroenterol 2006;101:1048-56.
460. Nel JA. [Management of patients with AMS 800 urinary artificial sphincter]. Nurs RSA 1991;6:28-32.
461. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Schroeder KW, et al. A placebo-controlled trial of cyclosporine enemas for mildly to moderately active left-sided ulcerative colitis. Gastroenterology 1994;106:1429-35.
462. Scheppach W. Treatment of distal ulcerative colitis with short-chain fatty acid enemas. A placebo-controlled trial. German-Austrian SCFA Study Group. Dig Dis Sci 1996;41:2254-9.
463. van Dieren JM, van Bodegraven AA, Kuipers EJ, et al. Local application of tacrolimus in distal colitis: feasible and safe. Inflamm Bowel Dis 2009;15:193-8.
464. Gordon M, Sinopoulou V, Akobeng AK, et al. Tacrolimus (FK506) for induction of remission in corticosteroid-refractory ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2022;4:Cd007216.
465. Lie M, Kreijne JE, Dijkstra G, et al. No Superiority of Tacrolimus Suppositories vs Beclomethasone Suppositories in a Randomized Trial of Patients With Refractory Ulcerative Proctitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18:1777-1784.e2.
466. Aruljothy A, Singh S, Narula N, et al. Systematic review with meta-analysis: Medical therapies for treatment of ulcerative proctitis. Aliment Pharmacol Ther 2023;58:740-762.
467. D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, et al. Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2023;388:2444-2455.
468. Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Sands BE, et al. Efficacy and Safety of Etrasimod in Patients with Moderately to Severely Active Isolated Proctitis: Results From the Phase 3 ELEVATE UC Clinical Programme. J Crohns Colitis 2024.
469. Ferrante M, D'Haens G, Jairath V, et al. Efficacy and safety of mirikizumab in patients with moderately-to-severely active Crohn's disease: a phase 3, multicentre, randomised, double-

blind, placebo-controlled and active-controlled, treat-through study. Lancet 2024;404:2423-2436.
470. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005;353:2462-76.
471. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2012;142:257-65 e1-3.
472. Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. Am J Gastroenterol 2014;109:1771-80.
473. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2014;146:96-109 e1.
474. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2019;381:1201-1214.
475. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2021;385:1280-1291.
476. Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Jr., et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2021;397:2372-2384.
477. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2017;376:1723-1736.
478. Zhang B, Gulati A, Alipour O, et al. Relapse From Deep Remission After Therapeutic De-escalation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. J Crohns Colitis 2020;14:1413-1423.
479. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. Bmj 1992;305:20-2.
480. Kobayashi T, Motoya S, Nakamura S, et al. Discontinuation of infliximab in patients with ulcerative colitis in remission (HAYABUSA): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021;6:429-437.
481. Gisbert JP, Donday MG, Riestra S, et al. Withdrawal of antitumour necrosis factor in inflammatory bowel disease patients in remission: a randomised placebo-controlled clinical trial of GETECCU. Gut 2025;74:387-396.
482. Kemp K, Dibley L, Chauhan U, et al. Second N-ECCO Consensus Statements on the European Nursing Roles in Caring for Patients with Crohn's Disease or Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis 2018;12:760-776.
483. Taylor NS, Bettey M, Wright J, et al. The impact of an inflammatory bowel disease nurse-led biologics service. Frontline Gastroenterol 2016;7:283-288.
484. López-Parra M, Moreno-Salas L, Dosal-Galguera A, et al. N010 A review of nursing consultancy to control patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: Analysis and implementation of improvements. Journal of Crohn's and Colitis 2014;8:S358-S358.
485. Belling R, McLaren S, Woods L. Specialist nursing interventions for inflammatory bowel disease. Cochrane Database Syst Rev 2009:Cd006597.
486. Hernández-Sampelayo P, Seoane M, Oltra L, et al. Contribution of nurses to the quality of care in management of inflammatory bowel disease: a synthesis of the evidence. J Crohns Colitis 2010;4:611-22.
487. Price T, Lithgo K, C JM. Cost savings and outpatient clinic appointments saved: A 2 year review of a nurse led telephone advice line
for inflammatory bowel disease. . Gut 2013;62:A34–A34.
488. Mukherjee S, Sloper P, Lewin R. The meaning of parental illness to children: the case of inflammatory bowel disease. Child Care Health Dev 2002;28:479-85.

489. Anderson G, Marsden E. Audit of an inflammatory bowel disease (IBD) telephone helpline set up and managed by IBD specialist nurses. Gastrointestinal Nurs 2012;10:24-30.
490. Louis E, Dotan I, Ghosh S, et al. Optimising the Inflammatory Bowel Disease Unit to Improve Quality of Care: Expert Recommendations. J Crohns Colitis 2015;9:685-91.
491. Hueppe A, Langbrandtner J, Raspe H. Inviting patients with inflammatory bowel disease to active involvement in their own care: a randomized controlled trial. Inflamm Bowel Dis 2014;20:1057-69.
492. Bager P, Hentze R, Markussen T. BD patients in remission strongly prefer annual telephone calls by IBD nurse - compared to outpatient visits. 2011;5.
493. Ananthakrishnan AN, McGinley EL. Infection-related hospitalizations are associated with increased mortality in patients with inflammatory bowel diseases. J Crohns Colitis 2013;7:107-12.
494. Ha CY. Risks of Infection among the Older Inflammatory Bowel Disease Patients. Curr Treat Options Gastroenterol 2014;12:283-91.
495. Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, et al. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology 2018;155:337-346.e10.
496. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? Ann Rheum Dis 2011;70:1914-20.
497. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Cai T, et al. Diabetes and the risk of infections with immunomodulator therapy in inflammatory bowel diseases. Aliment Pharmacol Ther 2015;41:1141-8.
498. Olivera PA, Lasa JS, Zubiaurre I, et al. Opportunistic Infections in Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Advanced Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Crohns Colitis 2023;17:199-210.
499. Din S, Selinger CP, Black CJ, et al. Systematic review with network meta-analysis: Risk of Herpes zoster with biological therapies and small molecules in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2023;57:666-675.
500. Solitano V, Vuyyuru SK, MacDonald JK, et al. Efficacy and Safety of Advanced Oral Small Molecules for Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. J Crohns Colitis 2023;17:1800-1816.
501. Brassard P, Bitton A, Suissa A, et al. Oral corticosteroids and the risk of serious infections in patients with elderly-onset inflammatory bowel diseases. Am J Gastroenterol 2014;109:1795-802; quiz 1803.
502. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. Rev Infect Dis 1989;11:954-63.
503. Dixon WG, Kezouh A, Bernatsky S, et al. The influence of systemic glucocorticoid therapy upon the risk of non-serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control study. Ann Rheum Dis 2011;70:956-60.
504. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, et al. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. Arthritis Rheum 2006;55:19-26.
505. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut 2017;66:839-851.
506. Ghosh S, Gensler LS, Yang Z, et al. Ustekinumab Safety in Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Crohn's Disease: An Integrated Analysis of Phase II/III Clinical Development Programs. Drug Saf 2019;42:751-768.
507. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2022;386:316-326.

508. Solitano V, Vuyyuru SK, MacDonald JK, et al. Efficacy and safety of advanced oral small molecules for inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. J Crohns Colitis 2023.
509. Ma C, Lee JK, Mitra AR, et al. Systematic review with meta-analysis: efficacy and safety of oral Janus kinase inhibitors for inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2019;50:5-23.
510. Xu Q, He L, Yin Y. Risk of herpes zoster associated with JAK inhibitors in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and network meta-analysis. Front Pharmacol 2023;14:1241954.
511. Regueiro M, Siegmund B, Yarur AJ, et al. Etrasimod for the Treatment of Ulcerative Colitis: Analysis of Infection Events from the ELEVATE UC Clinical Programme. J Crohns Colitis 2024;18:1596-1605.
512. Chae K, Seo YS, Yu YM, et al. An indirect comparison of efficacy including histologic assessment and safety in biologic therapy in ulcerative colitis: Systemic review and network meta-analysis. PLoS One 2023;18:e0293655.
513. Solitano V, Facciorusso A, Jess T, et al. Comparative Risk of Serious Infections With Biologic Agents and Oral Small Molecules in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2023;21:907-921.e2.
514. Singh S, Facciorusso A, Dulai PS, et al. Comparative Risk of Serious Infections With Biologic and/or Immunosuppressive Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18:69-81.e3.
515. Sousa H, Barroso J, Tavares R, et al. Managing IBD Patients with Concomitant HIV Infection - a Systematic Review. Curr Gastroenterol Rep 2024;26:1-8.
516. Park SH, Yang SK, Park SK, et al. Efficacy of hepatitis A vaccination and factors impacting on seroconversion in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2014;20:69-74.
517. Lee JM, Wei SC, Lee KM, et al. Clinical Course of Hepatitis B Viral Infection in Patients Undergoing Anti-Tumor Necrosis Factor α Therapy for Inflammatory Bowel Disease. Gut Liver 2022;16:396-403.
518. Cornberg M, Protzer U, Petersen J, et al. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection - the German guideline]. Z Gastroenterol 2011;49:871-930.
519. Claytor JD, Viramontes O, Conner S, et al. TNF-α inhibition in the setting of undiagnosed HIV infection: a call for enhanced screening guidelines. Aids 2021;35:2163-2168.
520. Gallitano SM, McDermott L, Brar K, et al. Use of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors in patients with HIV/AIDS. J Am Acad Dermatol 2016;74:974-80.
521. Fink DL, Hedley L, Miller RF. Systematic review of the efficacy and safety of biological therapy for inflammatory conditions in HIV-infected individuals. Int J STD AIDS 2017;28:110-119.
522. Thorley-Lawson DA. EBV the prototypical human tumor virus--just how bad is it? J Allergy Clin Immunol 2005;116:251-61; quiz 262.
523. Thompson MP, Kurzrock R. Epstein-Barr virus and cancer. Clin Cancer Res 2004;10:803-21.
524. Funch DP, Walker AM, Schneider G, et al. Ganciclovir and acyclovir reduce the risk of post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients. Am J Transplant 2005;5:2894-900.
525. Reddy N, Rezvani K, Barrett AJ, et al. Strategies to prevent EBV reactivation and posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after allogeneic stem cell transplantation in high-risk patients. Biol Blood Marrow Transplant 2011;17:591-7.
526. Krech U. Complement-fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world. Bull World Health Organ 1973;49:103-6.
527. Lv YL, Han FF, Jia YJ, et al. Is cytomegalovirus infection related to inflammatory bowel disease, especially steroid-resistant inflammatory bowel disease? A meta-analysis. Infect Drug Resist 2017;10:511-519.

528. Qin Y, Wang G, Kong D, et al. Risk Factors of Cytomegalovirus Reactivation in Ulcerative Colitis Patients: A Meta-Analysis. Diagnostics. Volume 11, 2021.
529. Diel R, Forssbohm M, Loytved G, et al. Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose. Pneumologie 2007;61:440-55.
530. Schoepfer AM, Flogerzi B, Fallegger S, et al. Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2008;103:2799-806.
531. Stobaugh DJ, Deepak P, Ehrenpreis ED. Hospitalizations for vaccine preventable pneumonias in patients with inflammatory bowel disease: a 6-year analysis of the Nationwide Inpatient Sample. Clin Exp Gastroenterol 2013;6:43-9.
532. Teich N, Klugmann T, Tiedemann A, et al. Vaccination coverage in immunosuppressed patients: results of a regional health services research study. Dtsch Arztebl Int 2011;108:105-11.
533. Borte S, Liebert UG, Borte M, et al. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. Rheumatology (Oxford) 2009;48:144-8.
534. Nguyen DL, Nguyen ET, Bechtold ML. Effect of Immunosuppressive Therapies for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease on Response to Routine Vaccinations: A Meta-Analysis. Dig Dis Sci 2015;60:2446-53.
535. Classen JM, Muzalyova A, Römmele C, et al. Antibody Response to SARS-CoV-2 before and after the Third Vaccination in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Dig Dis 2025;43:19-27.
536. Leong RW, Sakiris A, Arzivian A, et al. Consensus Statements on Assessments and Vaccinations Prior to Commencement of Advanced Therapies for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. Aliment Pharmacol Ther 2025;61:132-144.
537. Hitchon CA, Bowdish DME, Boire G, et al. Methotrexate and Tumor Necrosis Factor Inhibitors Independently Decrease Neutralizing Antibodies after SARS-CoV-2 Vaccination: Updated Results from the SUCCEED Study. Vaccines (Basel) 2024;12.
538. Papadopoulou D, Sipsas NV. Comparison of national clinical practice guidelines and recommendations on vaccination of adult patients with autoimmune rheumatic diseases. Rheumatol Int 2014;34:151-63.
539. Chat VS, Ellebrecht CT, Kingston P, et al. Vaccination recommendations for adults receiving biologics and oral therapies for psoriasis and psoriatic arthritis: Delphi consensus from the medical board of the National Psoriasis Foundation. J Am Acad Dermatol 2024;90:1170-1181.
540. Tobudic S. Impfempfehlungen bei Immunsupprimierten. rheuma plus 2024.
541. Desai A, Hashash JG, Kochhar GS, et al. Recombinant Zoster Vaccine [RZV] is Effective in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A US Propensity Matched Cohort Study. J Crohns Colitis 2024;18:828-835.
542. Caldera F, Spaulding AC, Borah B, et al. Cost-effectiveness of an adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2023;57:1326-1334.
543. Macaluso FS, Orlando A. Editorial: adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with inflammatory bowel disease-time for universal recommendation? Aliment Pharmacol Ther 2023;57:1343-1344.
544. Caldera F, Spaulding AC, Hayney MS, et al. Editorial: adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with inflammatory bowel disease-time for universal recommendation? Authors' reply. Aliment Pharmacol Ther 2023;57:1345-1346.
545. Poppers DM, Scherl EJ. Prophylaxis against Pneumocystis pneumonia in patients with inflammatory bowel disease: toward a standard of care. Inflamm Bowel Dis 2008;14:106-13.
546. Cotter TG, Gathaiya N, Catania J, et al. Low Risk of Pneumonia From Pneumocystis jirovecii Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Immune Suppression. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:850-856.

547. Long MD, Farraye FA, Okafor PN, et al. Increased risk of pneumocystis jiroveci pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2013;19:1018-24.
548. Stern A, Green H, Paul M, et al. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. Cochrane Database Syst Rev 2014:CD005590.
549. Messiaen PE, Cuyx S, Dejagere T, et al. The role of CD4 cell count as discriminatory measure to guide chemoprophylaxis against Pneumocystis jirovecii pneumonia in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients: A systematic review. Transpl Infect Dis 2017;19.
550. Ioannidis JP, Cappelleri JC, Skolnik PR, et al. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of Pneumocystis carinii prophylactic regimens. Arch Intern Med 1996;156:177-88.
551. Axelrad JE, Cadwell KH, Colombel JF, et al. Systematic review: gastrointestinal infection and incident inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2020;51:1222-1232.
552. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Excess hospitalisation burden associated with Clostridium difficile in patients with inflammatory bowel disease. Gut 2008;57:205-10.
553. Das R, Feuerstadt P, Brandt LJ. Glucocorticoids are associated with increased risk of short-term mortality in hospitalized patients with clostridium difficile-associated disease. Am J Gastroenterol 2010;105:2040-9.
554. Schneeweiss S, Korzenik J, Solomon DH, et al. Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. Aliment Pharmacol Ther 2009;30:253-64.
555. Singh H, Nugent Z, Yu BN, et al. Higher Incidence of Clostridium difficile Infection Among Individuals With Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology 2017;153:430-438 e2.
556. Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, et al. Fulminant Clostridium difficile: an underappreciated and increasing cause of death and complications. Ann Surg 2002;235:363-72.
557. Asha NJ, Tompkins D, Wilcox MH. Comparative analysis of prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of antibiotic-associated diarrhea due to Clostridium difficile, Clostridium perfringens, and Staphylococcus aureus. J Clin Microbiol 2006;44:2785-91.
558. Koop AH, Travers PM, Khanna S, et al. Fidaxomicin treatment for Clostridioides difficile infection in patients with inflammatory bowel disease. J Gastroenterol Hepatol 2023;38:1910-1916.
559. Chen JH, Chiu CH, Chen CC, et al. Comparative Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Treating Refractory or Recurrent Clostridioides difficile Infection among Patients with and without Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Cohort Study. Biomedicines 2024;12.
560. Manthey CF, Epple HJ, Keller KM, et al. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Z Gastroenterol 2024;62:1090-1149.
561. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med 2011;364:422-31.
562. Crook DW, Walker AS, Kean Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. Clin Infect Dis 2012;55 Suppl 2:S93-103.
563. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2012;12:281-9.
564. Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, et al. Incidence of Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:339-44.
565. Vitikainen K, Haapamäki J, Färkkilä M, et al. Clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel disease: a case control study. Scand J Gastroenterol 2018;53:947-951.

566. Viazis N, Pontas C, Karmiris K, et al. Prevalence of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients in Greece. Eur J Gastroenterol Hepatol 2019;31:773-776.
567. Lukin DJ, Lawlor G, Hudesman DP, et al. Escalation of Immunosuppressive Therapy for Inflammatory Bowel Disease Is Not Associated With Adverse Outcomes After Infection With Clostridium difficile. Inflamm Bowel Dis 2019;25:775-781.
568. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection. N Engl J Med 2017;376:305-317.
569. Kelly CP, Wilcox MH, Glerup H, et al. Bezlotoxumab for Clostridium difficile Infection Complicating Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology 2018;155:1270-1271.
570. Guery B, Menichetti F, Anttila VJ, et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. Lancet Infect Dis 2018;18:296-307.
571. Cheng F, Huang Z, Li Z, et al. Efficacy and safety of fecal microbiota transplant for recurrent Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Rev Esp Enferm Dig 2022;114:543-549.
572. Nicholson MR, Alexander E, Ballal S, et al. Efficacy and Outcomes of Faecal Microbiota Transplantation for Recurrent Clostridioides difficile Infection in Children with Inflammatory Bowel Disease. Journal of Crohn's & colitis 2022;16:768-777.
573. van Lingen EE, Baunwall S, Lieberknecht SSC, et al. Short- and long-term follow-up after fecal microbiota transplantation as treatment for recurrent Clostridioides difficile infection in patients with inflammatory bowel disease. Therap Adv Gastroenterol 2023;16:17562848231156285.
574. Teich N, Weber M, Stallmach A. First Occurrence of Severe Extraintestinal Manifestations of Crohn's Disease Following Faecal Microbiota Transplantation. J Crohns Colitis 2016;10:1254-5.
575. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. Lancet 2009;374:1617-25.
576. Posthuma EF, Westendorp RG, van der Sluys Veer A, et al. Fatal infectious mononucleosis: a severe complication in the treatment of Crohn's disease with azathioprine. Gut 1995;36:311-3.
577. Garrido Serrano A, Perez Martin F, Guerrero Igea FJ, et al. [Fatal infectious mononucleosis during azathioprine treatment in Crohn's disease]. Gastroenterol Hepatol 2000;23:7-8.
578. N'Guyen Y, Andreoletti L, Patey M, et al. Fatal Epstein-Barr virus primo infection in a 25-year-old man treated with azathioprine for Crohn's disease. J Clin Microbiol 2009;47:1252-4.
579. Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. Am J Gastroenterol 2001;96:773-5.
580. Kambham N, Vij R, Cartwright CA, et al. Cytomegalovirus infection in steroid-refractory ulcerative colitis: a case-control study. Am J Surg Pathol 2004;28:365-73.
581. Tandon P, James P, Cordeiro E, et al. Diagnostic Accuracy of Blood-Based Tests and Histopathology for Cytomegalovirus Reactivation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Inflamm Bowel Dis 2017;23:551-560.
582. Ozdemir B, Atay A, Kayhan MA, et al. Tissue quantitative RT-PCR test for diagnostic significance of cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease and treatment response: Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. Medicine (Baltimore) 2023;102:e34463.
583. Paul M, Gupta E, Jain P, et al. Diagnostic utility of quantitative cytomegalovirus DNA polymerase chain reaction in intestinal biopsies from patients with inflammatory bowel disease. J Lab Physicians 2018;10:38-43.

584. Jones A, McCurdy JD, Loftus EV, Jr., et al. Effects of antiviral therapy for patients with inflammatory bowel disease and a positive intestinal biopsy for cytomegalovirus. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:949-55.
585. Schenk W, Klugmann T, Borkenhagen A, et al. The detection of the cytomegalovirus DNA in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis is associated with increased long-term risk of proctocolectomy: results from an outpatient IBD clinic. Int J Colorectal Dis 2019;34:393-400.
586. Al-Zafiri R, Gologan A, Galiatsatos P, et al. Cytomegalovirus complicating inflammatory bowel disease: a 10-year experience in a community-based, university-affiliated hospital. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2012;8:230-9.
587. Johnson J, Affolter K, Boynton K, et al. CMV Disease in IBD: Comparison of Diagnostic Tests and Correlation with Disease Outcome. Inflamm Bowel Dis 2018;24:1539-1546.
588. Wethkamp N, Nordlohne EM, Meister V, et al. Identification of clinically relevant cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. Mod Pathol 2018;31:527-538.
589. Esen S, Saglik I, Dolar E, et al. Diagnostic Utility of Cytomegalovirus (CMV) DNA Quantitation in Ulcerative Colitis. Viruses 2024;16.
590. Okahara K, Nagata N, Shimada T, et al. Colonic cytomegalovirus detection by mucosal PCR and antiviral therapy in ulcerative colitis. PLoS One 2017;12:e0183951.
591. Henmi Y, Kakimoto K, Inoue T, et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis assessed by quantitative polymerase chain reaction: risk factors and effects of immunosuppressants. J Clin Biochem Nutr 2018;63:246-251.
592. Delvincourt M, Lopez A, Pillet S, et al. The impact of cytomegalovirus reactivation and its treatment on the course of inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2014;39:712-20.
593. Roblin X, Pillet S, Oussalah A, et al. Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2011;106:2001-8.
594. Zidar N, Ferkolj I, Tepes K, et al. Diagnosing cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease--by immunohistochemistry or polymerase chain reaction? Virchows Arch 2015;466:533-9.
595. Thörn M, Rorsman F, Rönnblom A, et al. Active cytomegalovirus infection diagnosed by real-time PCR in patients with inflammatory bowel disease: a prospective, controlled observational study (.). Scand J Gastroenterol 2016;51:1075-80.
596. Romkens TE, Bulte GJ, Nissen LH, et al. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: A systematic review. World J Gastroenterol 2016;22:1321-30.
597. McCurdy JD, Enders FT, Jones A, et al. Detection of Cytomegalovirus in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Where to Biopsy and How Many Biopsies? Inflamm Bowel Dis 2015;21:2833-8.
598. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. N Engl J Med 2018;379:440-453.
599. Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Safety and Side Effects of Rifampin versus Isoniazid in Children. N Engl J Med 2018;379:454-463.
600. Choi MG, Ye BD, Yang SK, et al. The Risk of Tuberculosis in Patients With Inflammatory Bowel Disease Treated With Vedolizumab or Ustekinumab in Korea. J Korean Med Sci 2022;37:e107.
601. Sugiyama Y, Ueno N, Tachibana S, et al. The safety of vedolizumab in a patient with Crohn's disease who developed anti-TNF-alpha agent associated latent tuberculosis infection reactivation: A case report. Medicine (Baltimore) 2023;102:e34331.
602. Choi S, Choi BS, Choe BH, et al. Successful treatment with vedolizumab in an adolescent with Crohn disease who had developed active pulmonary tuberculosis while receiving infliximab. Yeungnam Univ J Med 2021;38:251-257.

603. Cho SI, Kang S, Kim YE, et al. Ustekinumab does not increase tuberculosis risk: Results from a national database in South Korea. J Am Acad Dermatol 2020;82:1243-1245.
604. Robert-Koch-Institut. Tuberkulose. RKI-Ratgeber für Ärzte. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tuberkulose.htm, 2017.
605. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Clin Infect Dis 2017;64:111-115.
606. Alexander JL, Kennedy NA, Ibraheim H, et al. COVID-19 vaccine-induced antibody responses in immunosuppressed patients with inflammatory bowel disease (VIP): a multicentre, prospective, case-control study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022;7:342-352.
607. Alexander JL, Liu Z, Muñoz Sandoval D, et al. COVID-19 vaccine-induced antibody and T-cell responses in immunosuppressed patients with inflammatory bowel disease after the third vaccine dose (VIP): a multicentre, prospective, case-control study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022;7:1005-1015.
608. Edelman-Klapper H, Zittan E, Bar-Gil Shitrit A, et al. Lower Serologic Response to COVID-19 mRNA Vaccine in Patients With Inflammatory Bowel Diseases Treated With Anti-TNFα. Gastroenterology 2022;162:454-467.
609. Macaluso FS, Principi M, Facciotti F, et al. Reduced humoral response to two doses of COVID-19 vaccine in patients with inflammatory bowel disease: Data from ESCAPE-IBD, an IG-IBD study. Dig Liver Dis 2023;55:154-159.
610. Shiga H, Kakuta Y, An K, et al. Response to COVID-19 vaccine is reduced in patients with inflammatory bowel disease, but improved with additional dose. J Gastroenterol Hepatol 2023;38:44-51.
611. Lichtenstein GR, Cohen R, Yamashita B, et al. Quality of life after proctocolectomy with ileoanal anastomosis for patients with ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol 2006;40:669-77.
612. Heuschen UA, Heuschen G, Rudek B, et al. [Long-term quality of life after continence-preserving proctocolectomy for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis]. Chirurg 1998;69:1052-8.
613. Donnelly M, Ryan OK, Ryan É J, et al. Comparison of Restorative Proctocolectomy with and Without Defunctioning Loop Ileostomy in Patients with Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. J Crohns Colitis 2023;17:876-895.
614. Mark-Christensen A, Erichsen R, Brandsborg S, et al. Pouch Failures Following Ileal Pouch-anal Anastomosis for Ulcerative Colitis. Colorectal Dis 2017.
615. Lovegrove RE, Tilney HS, Remzi FH, et al. To divert or not to divert: A retrospective analysis of variables that influence ileostomy omission in ileal pouch surgery. Arch Surg 2011;146:82-8.
616. Mennigen R, Sewald W, Senninger N, et al. Morbidity of loop ileostomy closure after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis: a systematic review. J Gastrointest Surg 2014;18:2192-200.
617. Simillis C, Afxentiou T, Pellino G, et al. A systematic review and meta-analysis comparing adverse events and functional outcomes of different pouch designs after restorative proctocolectomy. Colorectal Dis 2018;20:664-675.
618. Lovegrove RE, Heriot AG, Constantinides V, et al. Meta-analysis of short-term and long-term outcomes of J, W and S ileal reservoirs for restorative proctocolectomy. Colorectal Dis 2007;9:310-20.
619. McCormick PH, Guest GD, Clark AJ, et al. The ideal ileal-pouch design: a long-term randomized control trial of J- vs W-pouch construction. Dis Colon Rectum 2012;55:1251-7.
620. Oresland T, Fasth S, Nordgren S, et al. A prospective randomized comparison of two different pelvic pouch designs. Scand J Gastroenterol 1990;25:986-96.
621. Pal S, Sahni P, Pande GK, et al. Outcome following emergency surgery for refractory severe ulcerative colitis in a tertiary care centre in India. BMC Gastroenterol 2005;5:39.

622. Heppell J, Farkouh E, Dube S, et al. Toxic megacolon. An analysis of 70 cases. Dis Colon Rectum 1986;29:789-92.
623. Fowkes L, Krishna K, Menon A, et al. Laparoscopic emergency and elective surgery for ulcerative colitis. Colorectal Dis 2008;10:373-8.
624. Narula N, Fine M, Colombel JF, et al. Systematic Review: Sequential Rescue Therapy in Severe Ulcerative Colitis: Do the Benefits Outweigh the Risks? Inflamm Bowel Dis 2015;21:1683-94.
625. Ziv Y, Fazio VW, Church JM, et al. Safety of urgent restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for fulminant colitis. Dis Colon Rectum 1995;38:345-9.
626. Heyvaert G, Penninckx F, Filez L, et al. Restorative proctocolectomy in elective and emergency cases of ulcerative colitis. Int J Colorectal Dis 1994;9:73-6.
627. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. Ann Surg 1995;222:120-7.
628. Sheth SG, LaMont JT. Toxic megacolon. Lancet 1998;351:509-13.
629. Croft A, Walsh A, Doecke J, et al. Outcomes of salvage therapy for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis: ciclosporin vs. infliximab. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:294-302.
630. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab. Gut 2018;67:237-243.
631. Kimura H, Kunisaki R, Tatsumi K, et al. Prolonged Medical Therapy Increases the Risk of Surgical Complications in Patients with Severe Ulcerative Colitis. Dig Surg 2016;33:182-9.
632. Neumann PA, Mennigen RB, Senninger N, et al. Timing of restorative proctocolectomy in patients with medically refractory ulcerative colitis: the patient's point of view. Dis Colon Rectum 2012;55:756-61.
633. Feuerstein JD, Akbari M, Tapper EB, et al. Systematic review and meta-analysis of third-line salvage therapy with infliximab or cyclosporine in severe ulcerative colitis. Ann Gastroenterol 2016;29:341-7.
634. van der Valk ME, Mangen MJ, Severs M, et al. Comparison of Costs and Quality of Life in Ulcerative Colitis Patients with an Ileal Pouch-Anal Anastomosis, Ileostomy and Anti-TNFalpha Therapy. J Crohns Colitis 2015;9:1016-23.
635. Alsafi Z, Snell A, Segal JP. Prevalence of 'pouch failure' of the ileoanal pouch in ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2022;37:357-364.
636. Baker DM, Folan AM, Lee MJ, et al. A systematic review and meta-analysis of outcomes after elective surgery for ulcerative colitis. Colorectal Dis 2021;23:18-33.
637. Luo WY, Singh S, Cuomo R, et al. Modified two-stage restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis of observational research. Int J Colorectal Dis 2020;35:1817-1830.
638. Samples J, Evans K, Chaumont N, et al. Variant Two-Stage Ileal Pouch-Anal Anastomosis: An Innovative and Effective Alternative to Standard Resection in Ulcerative Colitis. J Am Coll Surg 2017;224:557-563.
639. Nicholls RJ, Holt SD, Lubowski DZ. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir. Comparison of two-stage vs. three-stage procedures and analysis of factors that might affect outcome. Dis Colon Rectum 1989;32:323-6.
640. Selvasekar CR, Cima RR, Larson DW, et al. Effect of infliximab on short-term complications in patients undergoing operation for chronic ulcerative colitis. J Am Coll Surg 2007;204:956-62; discussion 962-3.
641. Stewart D, Chao A, Kodner I, et al. Subtotal colectomy for toxic and fulminant colitis in the era of immunosuppressive therapy. Colorectal Dis 2009;11:184-90.
642. Ferrante M, D'Hoore A, Vermeire S, et al. Corticosteroids but not infliximab increase short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2009;15:1062-70.
643. Shen B. Impact of preoperative infliximab use on postoperative infectious complications in ulcerative colitis: the price we have to pay? Inflamm Bowel Dis 2008;14:1019-21.

644. Norgard BM, Nielsen J, Qvist N, et al. Pre-operative use of anti-TNF-alpha agents and the risk of post-operative complications in patients with ulcerative colitis - a nationwide cohort study. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:1301-9.
645. Mor IJ, Vogel JD, da Luz Moreira A, et al. Infliximab in ulcerative colitis is associated with an increased risk of postoperative complications after restorative proctocolectomy. Dis Colon Rectum 2008;51:1202-7; discussion 1207-10.
646. Yang Z, Wu Q, Wang F, et al. Meta-analysis: effect of preoperative infliximab use on early postoperative complications in patients with ulcerative colitis undergoing abdominal surgery. Aliment Pharmacol Ther 2012;36:922-8.
647. Selvaggi F, Pellino G, Canonico S, et al. Effect of preoperative biologic drugs on complications and function after restorative proctocolectomy with primary ileal pouch formation: systematic review and meta-analysis. Inflamm Bowel Dis 2015;21:79-92.
648. Lau C, Dubinsky M, Melmed G, et al. The impact of preoperative serum anti-TNFalpha therapy levels on early postoperative outcomes in inflammatory bowel disease surgery. Ann Surg 2015;261:487-96.
649. Hait EJ, Bousvaros A, Schuman M, et al. Pouch outcomes among children with ulcerative colitis treated with calcineurin inhibitors before ileal pouch anal anastomosis surgery. J Pediatr Surg 2007;42:31-4; discussion 34-5.
650. Plietz MC, Kayal M, Rizvi A, et al. Slow and Steady Wins the Race: A Solid Case for a 3-Stage Approach in Ulcerative Colitis. Dis Colon Rectum 2021;64:1511-1520.
651. Gu J, Stocchi L, Remzi F, et al. Intraperitoneal or subcutaneous: does location of the (colo)rectal stump influence outcomes after laparoscopic total abdominal colectomy for ulcerative colitis? Dis Colon Rectum 2013;56:615-21.
652. Trickett JP, Tilney HS, Gudgeon AM, et al. Management of the rectal stump after emergency sub-total colectomy: which surgical option is associated with the lowest morbidity? Colorectal Dis 2005;7:519-22.
653. Karch LA, Bauer JJ, Gorfine SR, et al. Subtotal colectomy with Hartmann's pouch for inflammatory bowel disease. Dis Colon Rectum 1995;38:635-9.
654. Reijntjes MA, de Jong DC, Bartels S, et al. Long-term outcomes after close rectal dissection and total mesorectal excision in ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. Tech Coloproctol 2023;27:297-307.
655. Bartels SA, Gardenbroek TJ, Aarts M, et al. Short-term morbidity and quality of life from a randomized clinical trial of close rectal dissection and total mesorectal excision in ileal pouch-anal anastomosis. Br J Surg 2015;102:281-7.
656. Hicks CW, Hodin RA, Savitt L, et al. Does intramesorectal excision for ulcerative colitis impact bowel and sexual function when compared with total mesorectal excision? Am J Surg 2014;208:499-504 e4.
657. Rink AD, Radinski I, Vestweber KH. Does mesorectal preservation protect the ileoanal anastomosis after restorative proctocolectomy? J Gastrointest Surg 2009;13:120-8.
658. Ota H, Yamazaki K, Endoh W, et al. Adenocarcinoma arising below an ileoanal anastomosis after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: report of a case. Surg Today 2007;37:596-9.
659. Alessandroni L, Kohn A, Capaldi M, et al. Adenocarcinoma below stapled ileoanal anastomosis after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. Updates Surg 2012;64:149-52.
660. Al-Sukhni W, McLeod RS, MacRae H, et al. Oncologic outcome in patients with ulcerative colitis associated with dyplasia or cancer who underwent stapled or handsewn ileal pouch-anal anastomosis. Dis Colon Rectum 2010;53:1495-500.
661. Oresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. J Crohns Colitis 2015;9:4-25.

662. Lovegrove RE, Constantinides VA, Heriot AG, et al. A comparison of hand-sewn versus stapled ileal pouch anal anastomosis (IPAA) following proctocolectomy: a meta-analysis of 4183 patients. Ann Surg 2006;244:18-26.
663. Tekkis PP, Fazio VW, Lavery IC, et al. Evaluation of the learning curve in ileal pouch-anal anastomosis surgery. Ann Surg 2005;241:262-8.
664. Parc Y, Reboul-Marty J, Lefevre JH, et al. Restorative Proctocolectomy and Ileal Pouch-anal Anastomosis. Ann Surg 2015;262:849-53; discussion 853-4.
665. Burns EM, Bottle A, Aylin P, et al. Volume analysis of outcome following restorative proctocolectomy. Br J Surg 2011;98:408-17.
666. Raval MJ, Schnitzler M, O'Connor BI, et al. Improved outcome due to increased experience and individualized management of leaks after ileal pouch-anal anastomosis. Ann Surg 2007;246:763-70.
667. Sriranganathan D, Vinci D, Pellino G, et al. Ileoanal pouch cancers in ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis: A systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis 2022;54:1328-1334.
668. Ganschow P, Treiber I, Hinz U, et al. Residual rectal mucosa after stapled vs. handsewn ileal J-pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis coli (FAP)--a critical issue. Langenbecks Arch Surg 2015;400:213-9.
669. Borjesson L, Willen R, Haboubi N, et al. The risk of dysplasia and cancer in the ileal pouch mucosa after restorative proctocolectomy for ulcerative proctocolitis is low: a long-term term follow-up study. Colorectal Dis 2004;6:494-8.
670. Pachler FR, Brandsborg SB, Laurberg S. Paradoxical Impact of Ileal Pouch-Anal Anastomosis on Male and Female Fertility in Patients With Ulcerative Colitis. Dis Colon Rectum 2017;60:603-607.
671. Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, et al. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. Ann Surg 2013;258:275-82.
672. Bartels SA, D'Hoore A, Cuesta MA, et al. Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. Ann Surg 2012;256:1045-8.
673. Rajaratnam SG, Eglinton TW, Hider P, et al. Impact of ileal pouch-anal anastomosis on female fertility: meta-analysis and systematic review. Int J Colorectal Dis 2011;26:1365-74.
674. Uzzan M, Cosnes J, Amiot A, et al. Long-term Follow-up After Ileorectal Anastomosis for Ulcerative Colitis: A GETAID/GETAID Chirurgie Multicenter Retrospective Cohort of 343 Patients. Ann Surg 2017;266:1029-1034.
675. Borjesson L, Lundstam U, Oresland T, et al. The place for colectomy and ileorectal anastomosis: a valid surgical option for ulcerative colitis? Tech Coloproctol 2006;10:237-41; discussion 241.
676. da Luz Moreira A, Kiran RP, Lavery I. Clinical outcomes of ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. Br J Surg 2010;97:65-9.
677. Soravia C, O'Connor BI, Berk T, et al. Functional outcome of conversion of ileorectal anastomosis to ileal pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis and ulcerative colitis. Dis Colon Rectum 1999;42:903-8.
678. Risto A, Nordenvall C, Deputy M, et al. Colectomy reconstruction for ulcerative colitis in Sweden and England: a multicenter prospective comparison between ileorectal anastomosis and ileal pouch-anal anastomosis after colectomy in patients with ulcerative colitis. (CRUISE-study). BMC Surg 2023;23:96.
679. Bogach J, Pond G, Eskicioglu C, et al. Extent of Surgical Resection in Inflammatory Bowel Disease Associated Colorectal Cancer: a Population-Based Study. J Gastrointest Surg 2021;25:2610-2618.
680. Yilmaz S, Gunter RL, Kanters AE, et al. Segmental Colectomy in Ulcerative Colitis. Dis Colon Rectum 2024.

681. Frontali A, Cohen L, Bridoux V, et al. Segmental Colectomy for Ulcerative Colitis: Is There a Place in Selected Patients Without Active Colitis? An International Multicentric Retrospective Study in 72 Patients. J Crohns Colitis 2020;14:1687-1692.
682. Georganta I, McIntosh S, Boldovjakova D, et al. The incidence of malignancy in the residual rectum of IBD patients after colectomy: a systematic review and meta-analysis. Tech Coloproctol 2023;27:699-712.
683. Nessar G, Fazio VW, Tekkis P, et al. Long-term outcome and quality of life after continent ileostomy. Dis Colon Rectum 2006;49:336-44.
684. Berndtsson I, Lindholm E, Ekman I. Thirty years of experience living with a continent ileostomy: bad restrooms--not my reservoir--decide my life. J Wound Ostomy Continence Nurs 2005;32:321-6; quiz 327-8.
685. Litle VR, Barbour S, Schrock TR, et al. The continent ileostomy: long-term durability and patient satisfaction. J Gastrointest Surg 1999;3:625-32.
686. Lian L, Fazio VW, Remzi FH, et al. Outcomes for patients undergoing continent ileostomy after a failed ileal pouch-anal anastomosis. Dis Colon Rectum 2009;52:1409-14; discussion 4414-6.
687. Uzzan M, Kirchgesner J, Oubaya N, et al. Risk of Rectal Neoplasia after Colectomy and Ileorectal Anastomosis for Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis 2017;11:930-935.
688. Kuiper T, Vlug MS, van den Broek FJ, et al. The prevalence of dysplasia in the ileoanal pouch following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis with associated dysplasia. Colorectal Dis 2012;14:469-73.
689. Maartense S, Dunker MS, Slors JF, et al. Hand-assisted laparoscopic versus open restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a randomized trial. Ann Surg 2004;240:984-91; discussion 991-2.
690. Tilney HS, Lovegrove RE, Heriot AG, et al. Comparison of short-term outcomes of laparoscopic vs open approaches to ileal pouch surgery. Int J Colorectal Dis 2007;22:531-42.
691. Ahmed Ali U, Keus F, Heikens JT, et al. Open versus laparoscopic (assisted) ileo pouch anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD006267.
692. Bartels SA, Gardenbroek TJ, Ubbink DT, et al. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic versus open colectomy with end ileostomy for non-toxic colitis. Br J Surg 2013;100:726-33.
693. Wu XJ, He XS, Zhou XY, et al. The role of laparoscopic surgery for ulcerative colitis: systematic review with meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2010;25:949-57.
694. Flynn J, Larach JT, Kong JCH, et al. Robotic versus laparoscopic ileal pouch-anal anastomosis (IPAA): a systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2021;36:1345-1356.
695. Khawaja Z, Jamal Z, Zafar N, et al. Role of robotic approach in ileal pouch-anal anastomosis (IPAA): A systematic review of the literature. J Robot Surg 2023;17:941-947.
696. Bartels SA, Vlug MS, Henneman D, et al. Less adhesiolysis and hernia repair during completion proctocolectomy after laparoscopic emergency colectomy for ulcerative colitis. Surg Endosc 2012;26:368-73.
697. Indar AA, Efron JE, Young-Fadok TM. Laparoscopic ileal pouch-anal anastomosis reduces abdominal and pelvic adhesions. Surg Endosc 2009;23:174-7.
698. Benlice C, Stocchi L, Costedio M, et al. Laparoscopic IPAA is not associated with decreased rates of incisional hernia and small-bowel obstruction when compared with open technique: long-term follow-up of a case-matched study. Dis Colon Rectum 2015;58:314-20.
699. Holubar SD, Larson DW, Dozois EJ, et al. Minimally invasive subtotal colectomy and ileal pouch-anal anastomosis for fulminant ulcerative colitis: a reasonable approach? Dis Colon Rectum 2009;52:187-92.
700. Chung TP, Fleshman JW, Birnbaum EH, et al. Laparoscopic vs. open total abdominal colectomy for severe colitis: impact on recovery and subsequent completion restorative proctectomy. Dis Colon Rectum 2009;52:4-10.

701. Telem DA, Vine AJ, Swain G, et al. Laparoscopic subtotal colectomy for medically refractory ulcerative colitis: the time has come. Surg Endosc 2010;24:1616-20.
702. Geboes K, Colombel JF, Greenstein A, et al. Indeterminate colitis: a review of the concept--what's in a name? Inflamm Bowel Dis 2008;14:850-7.
703. Pishori T, Dinnewitzer A, Zmora O, et al. Outcome of patients with indeterminate colitis undergoing a double-stapled ileal pouch-anal anastomosis. Dis Colon Rectum 2004;47:717-21.
704. Delaney CP, Remzi FH, Gramlich T, et al. Equivalent function, quality of life and pouch survival rates after ileal pouch-anal anastomosis for indeterminate and ulcerative colitis. Ann Surg 2002;236:43-8.
705. Reese GE, Lovegrove RE, Tilney HS, et al. The effect of Crohn's disease on outcomes after restorative proctocolectomy. Dis Colon Rectum 2007;50:239-50.
706. Malaty HM, Fan X, Opekun AR, et al. Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: a 12-year study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;50:27-31.
707. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, et al. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. Inflamm Bowel Dis 2001;7:301-5.
708. Al-Rashedy M, Mukherjee T, Askari A, et al. A systematic review of outcomes and quality of life after ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. Arab J Gastroenterol 2023;24:79-84.
709. Chaouch MA, Hussain MI, Gouader A, et al. Stapled Anastomosis Versus Hand-Sewn Anastomosis With Mucosectomy for Ileal Pouch-Anal Anastomosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Postoperative Outcomes, Functional Outcomes, and Oncological Safety. Cancer Control 2024;31:10732748241236338.
710. Kotze PG, Avellaneda N, Moretti RAM, et al. Controversies in IPAA for Ulcerative Colitis: A Systematic Review of Different Anastomotic Techniques. Dis Colon Rectum 2024;67:S26-s35.
711. Lincango EP, Dominguez OH, Prien C, et al. Transanal ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of short-term outcomes. Colorectal Dis 2024;26:886-898.
712. Stephens IJB, Byrnes KG, Burke JP. Transanal ileal pouch-anal anastomosis: A systematic review and meta-analysis of technical approaches and clinical outcomes. Langenbecks Arch Surg 2024;409:153.
713. Lincango EP, Dominguez OH, Prien C, et al. Transanal ileal pouch–anal anastomosis for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of short-term outcomes. Colorectal Disease 2024;26:886-898.
714. Functional Outcomes of Transanal Ileal Pouch-Anal Anastomosis Compared to Laparoscopic or Open Ileal Pouch-Anal Anastomosis: a Multi-Center, Randomized, Parallel-Group, Non-Inferiority Trial. In: Cedars-Sinai Medical C, St Mary's Hospital L, Universitaire Ziekenhuizen KUL, eds, 2021.
715. Murphy PB, Khot Z, Vogt KN, et al. Quality of Life After Total Proctocolectomy With Ileostomy or IPAA: A Systematic Review. Dis Colon Rectum 2015;58:899-908.
716. Svaninger G, Nordgren S, Oresland T, et al. Incidence and characteristics of pouchitis in the Kock continent ileostomy and the pelvic pouch. Scand J Gastroenterol 1993;28:695-700.
717. Rauh SM, Schoetz DJ, Jr., Roberts PL, et al. Pouchitis--is it a wastebasket diagnosis? Dis Colon Rectum 1991;34:685-9.
718. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. Mayo Clin Proc 1994;69:409-15.
719. Tiainen J, Matikainen M. Long-term clinical outcome and anemia after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 2000;35:1170-3.
720. Meagher AP, Farouk R, Dozois RR, et al. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. Br J Surg 1998;85:800-3.
721. Hurst RD, Chung TP, Rubin M, et al. The implications of acute pouchitis on the long-term functional results after restorative proctocolectomy. Inflamm Bowel Dis 1998;4:280-4.

722. Tiainen J, Matikainen M, Aitola P, et al. Histological and macroscopic changes in the pelvic pouch: long-term follow up after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis (UC). Colorectal Dis 2001;3:28-32.
723. Tiainen J, Matikainen M. Health-related quality of life after ileal J-pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis: long-term results. Scand J Gastroenterol 1999;34:601-5.
724. Seidel SA, Peach SE, Newman M, et al. Ileoanal pouch procedures: clinical outcomes and quality-of-life assessment. Am Surg 1999;65:40-6.
725. Heuschen UA, Autschbach F, Allemeyer EH, et al. Long-term follow-up after ileoanal pouch procedure: algorithm for diagnosis, classification, and management of pouchitis. Dis Colon Rectum 2001;44:487-99.
726. Stahlberg D, Gullberg K, Liljeqvist L, et al. Pouchitis following pelvic pouch operation for ulcerative colitis. Incidence, cumulative risk, and risk factors. Dis Colon Rectum 1996;39:1012-8.
727. Lohmuller JL, Pemberton JH, Dozois RR, et al. Pouchitis and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease after ileal pouch-anal anastomosis. Ann Surg 1990;211:622-7; discussion 627-9.
728. Nicholls RJ, Banerjee AK. Pouchitis: risk factors, etiology, and treatment. World J Surg 1998;22:347-51.
729. Penna C, Dozois R, Tremaine W, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. Gut 1996;38:234-9.
730. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, et al. Irritable pouch syndrome: a new category of diagnosis for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. Am J Gastroenterol 2002;97:972-7.
731. Thoeni RF, Fell SC, Engelstad B, et al. Ileoanal pouches: comparison of CT, scintigraphy, and contrast enemas for diagnosing postsurgical complications. AJR Am J Roentgenol 1990;154:73-8.
732. Libicher M, Scharf J, Wunsch A, et al. MRI of pouch-related fistulas in ulcerative colitis after restorative proctocolectomy. J Comput Assist Tomogr 1998;22:664-8.
733. Hrung JM, Levine MS, Rombeau JL, et al. Total proctocolectomy and ileoanal pouch: the role of contrast studies for evaluating postoperative leaks. Abdom Imaging 1998;23:375-9.
734. Solomon MJ, McLeod RS, O'Connor BI, et al. Assessment of peripouch inflammation after ileoanal anastomosis using endoluminal ultrasonography. Dis Colon Rectum 1995;38:182-7.
735. Barnes EL, Kochar B, Jessup HR, et al. The Incidence and Definition of Crohn's Disease of the Pouch: A Systematic Review and Meta-analysis. Inflamm Bowel Dis 2019;25:1474-1480.
736. Segal JP, Ding NS, Worley G, et al. Systematic review with meta-analysis: the management of chronic refractory pouchitis with an evidence-based treatment algorithm. Aliment Pharmacol Ther 2017;45:581-592.
737. Sandborn W, McLeod R, Jewell D. Pharmacotherapy for inducing and maintaining remission in pouchitis. Cochrane Database Syst Rev 2000:CD001176.
738. Sandborn WJ, McLeod R, Jewell DP. Medical therapy for induction and maintenance of remission in pouchitis: a systematic review. Inflamm Bowel Dis 1999;5:33-9.
739. Singh S, Stroud AM, Holubar SD, et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2015:CD001176.
740. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Four-week open-label trial of metronidazole and ciprofloxacin for the treatment of recurrent or refractory pouchitis. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:909-17.
741. Madden MV, McIntyre AS, Nicholls RJ. Double-blind crossover trial of metronidazole versus placebo in chronic unremitting pouchitis. Dig Dis Sci 1994;39:1193-6.
742. Hurst RD, Molinari M, Chung TP, et al. Prospective study of the incidence, timing and treatment of pouchitis in 104 consecutive patients after restorative proctocolectomy. Arch Surg 1996;131:497-500; discussion 501-2.

743. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, et al. Combined ciprofloxacin and tinidazole therapy in the treatment of chronic refractory pouchitis. Dis Colon Rectum 2007;50:498-508.
744. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Antibiotic combination therapy in patients with chronic, treatment-resistant pouchitis. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:713-8.
745. Nygaard K, Bergan T, Bjorneklett A, et al. Topical metronidazole treatment in pouchitis. Scand J Gastroenterol 1994;29:462-7.
746. Abdelrazeq AS, Kelly SM, Lund JN, et al. Rifaximin-ciprofloxacin combination therapy is effective in chronic active refractory pouchitis. Colorectal Dis 2005;7:182-6.
747. Gionchetti P, Rizzello F, Poggioli G, et al. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:1231-6.
748. Sambuelli A, Boerr L, Negreira S, et al. Budesonide enema in pouchitis--a double-blind, double-dummy, controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:27-34.
749. Travis S., Silverberg M., Danese S., et al. Efficacy and safety of intravenous vedolizumab for treatment of chronic pouchitis: results of the phase 4 earnest trial. United european gastroenterology journal 2021;9(SUPPL 8):531-532.
750. Herfarth HH, Long MD, Isaacs KL. Use of Biologics in Pouchitis: A Systematic Review. J Clin Gastroenterol 2015;49:647-54.
751. Kelly OB, Rosenberg M, Tyler AD, et al. Infliximab to Treat Refractory Inflammation After Pelvic Pouch Surgery for Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis 2016;10:410-7.
752. Li Y, Lopez R, Queener E, et al. Adalimumab therapy in Crohn's disease of the ileal pouch. Inflamm Bowel Dis 2012;18:2232-9.
753. Barreiro-de Acosta M, Garcia-Bosch O, Gordillo J, et al. Efficacy of adalimumab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis previously treated with infliximab: a case series. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012;24:756-8.
754. Mir F, Yousef MH, Partyka EK, et al. Successful treatment of chronic refractory pouchitis with vedolizumab. Int J Colorectal Dis 2017;32:1517-1518.
755. Tran-Minh ML, Allez M, Gornet JM. Successful Treatment With Ustekinumab for Chronic Refractory Pouchitis. J Crohns Colitis 2017;11:1156.
756. Winter TA, Dalton HR, Merrett MN, et al. Cyclosporin A retention enemas in refractory distal ulcerative colitis and 'pouchitis'. Scand J Gastroenterol 1993;28:701-4.
757. Rocchi C, Soliman YY, Massidda M, et al. Is Ustekinumab Effective in Refractory Crohn's Disease of the Pouch and Chronic Pouchitis? A Systematic Review. Dig Dis Sci 2022;67:1948-1955.
758. Godoy-Brewer G, Salem G, Limketkai B, et al. Use of Biologics for the Treatment of Inflammatory Conditions of the Pouch: A Systematic Review. J Clin Gastroenterol 2024;58:183-194.
759. Ribaldone DG, Testa G, Verstockt B, et al. Treatment of Antibiotic Refractory Chronic Pouchitis With JAK Inhibitors and S1P Receptor Modulators: An ECCO CONFER Multicentre Case Series. J Crohns Colitis 2024;18:720-726.
760. Fang S, Kraft CS, Dhere T, et al. Successful treatment of chronic Pouchitis utilizing fecal microbiota transplantation (FMT): a case report. Int J Colorectal Dis 2016;31:1093-4.
761. Schmid M, Frick JS, Malek N, et al. Successful treatment of pouchitis with Vedolizumab, but not fecal microbiota transfer (FMT), after proctocolectomy in ulcerative colitis. Int J Colorectal Dis 2017;32:597-598.
762. Karjalainen EK, Renkonen-Sinisalo L, Satokari R, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Chronic Pouchitis: A Randomized, Parallel, Double-Blinded Clinical Trial. Inflamm Bowel Dis 2021;27:1766-1772.
763. Zhu H, Wu XR, Queener E, et al. Clinical value of surveillance pouchoscopy in asymptomatic ileal pouch patients with underlying inflammatory bowel disease. Surg Endosc 2013;27:4325-32.

764. Gullberg K, Lindforss U, Zetterquist H, et al. Cancer risk assessment in long-standing pouchitis. DNA aberrations are rare in transformed neoplastic pelvic pouch mucosa. Int J Colorectal Dis 2002;17:92-7.
765. Hata K, Ishihara S, Nozawa H, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis in ulcerative colitis: Diagnosis, management, risk factors, and incidence. Dig Endosc 2017;29:26-34.
766. Hashimoto T, Itabashi M, Ogawa S, et al. Treatment strategy for preventing pouchitis as a postoperative complication of ulcerative colitis: the significance of the management of cuffitis. Surg Today 2014;44:1730-4.
767. Shen B, Lashner BA, Bennett AE, et al. Treatment of rectal cuff inflammation (cuffitis) in patients with ulcerative colitis following restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. Am J Gastroenterol 2004;99:1527-31.
768. Shen B, Sanmiguel C, Bennett AE, et al. Irritable pouch syndrome is characterized by visceral hypersensitivity. Inflamm Bowel Dis 2011;17:994-1002.
769. Gordon H, Burisch J, Ellul P, et al. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis 2024;18:1-37.
770. Glaubitz M. Rheumatic Manifestations in Chronic Inflammatory Bowel Disease: Clinical Features, Diagnosis and Treatment. Aktuelle Rheumatologie 2017;42(06):505-511.
771. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009;68:777-83.
772. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
773. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis 2016;10:239-54.
774. Meserve J, Aniwan S, Koliani-Pace JL, et al. Retrospective Analysis of Safety of Vedolizumab in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:1533-1540 e2.
775. Whittle SL, Richards BL, Husni E, et al. Opioid therapy for treating rheumatoid arthritis pain. Cochrane Database Syst Rev 2011:CD003113.
776. Miao XP, Li JS, Ouyang Q, et al. Tolerability of selective cyclooxygenase 2 inhibitors used for the treatment of rheumatological manifestations of inflammatory bowel disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014.
777. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, et al. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. Am J Gastroenterol 2006;101:311-7.
778. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. Response to: Correspondence on "ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update" by Braun et al. Ann Rheum Dis 2023;82:e206.
779. Narula N, Aruljothy A, Wong ECL, et al. The impact of ustekinumab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease: A post hoc analysis of the UNITI studies. United European Gastroenterol J 2021;9:581-589.
780. Kristensen LE, Danese S, Yndestad A, et al. Identification of two tofacitinib subpopulations with different relative risk versus TNF inhibitors: an analysis of the open label, randomised controlled study ORAL Surveillance. Ann Rheum Dis 2023;82:901-910.
781. Guillo L, D'Amico F, Danese S, et al. Ustekinumab for Extra-intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Literature Review. J Crohns Colitis 2021;15:1236-1243.

782. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Ann Rheum Dis 2021;80:1004-1013.
783. Greuter T, Rieder F, Kucharzik T, et al. Emerging treatment options for extraintestinal manifestations in IBD. Gut 2021;70:796-802.
784. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2011;70:905-8.
785. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2017;76:978-991.
786. Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, et al. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. World J Gastroenterol 2019;25:2162-2176.
787. Deodhar A, Van den Bosch F, Poddubnyy D, et al. Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2022;400:369-379.
788. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. Ann Rheum Dis 2023;82:19-34.
789. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. Lancet 2019;394:2108-2117.
790. van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet 2018;392:2378-2387.
791. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis 2020;14:4-22.
792. De Galan C, Truyens M, Peeters H, et al. The Impact of Vedolizumab and Ustekinumab on Articular Extra-Intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Real-Life Multicentre Cohort Study. J Crohns Colitis 2022;16:1676-1686.
793. Baeten D, Østergaard M, Wei JC, et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. Ann Rheum Dis 2018;77:1295-1302.
794. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, et al. Three Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol 2019;71:258-270.
795. Kristensen LE, Keiserman M, Papp K, et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPsAKE 1 trial. Ann Rheum Dis 2022;81:225-231.
796. Feagan BG, Sandborn WJ, Colombel JF, et al. Incidence of Arthritis/Arthralgia in Inflammatory Bowel Disease with Long-term Vedolizumab Treatment: Post Hoc Analyses of the GEMINI Trials. J Crohns Colitis 2019;13:50-57.
797. Vallez-Valero L, Gasó-Gago I, Marcos-Fendian Á, et al. Are all JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis equivalent? An adjusted indirect comparison of the efficacy of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib. Clin Rheumatol 2023;42:3225-3235.
798. Antonelli E, Bassotti G, Tramontana M, et al. Dermatological Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases. J Clin Med 2021;10.
799. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. Medicine (Baltimore) 2008;87:281-93.
800. Roth N, Biedermann L, Fournier N, et al. Occurrence of skin manifestations in patients of the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study. PLoS One 2019;14:e0210436.

801. Ampuero J, Rojas-Feria M, Castro-Fernández M, et al. Predictive factors for erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. J Gastroenterol Hepatol 2014;29:291-5.
802. Agarwal A, Andrews JM. Systematic review: IBD-associated pyoderma gangrenosum in the biologic era, the response to therapy. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:563-72.
803. Yadav S, Singh S, Edakkanambeth Varayil J, et al. Hidradenitis Suppurativa in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study in Olmsted County, Minnesota. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:65-70.
804. Deckers IE, Benhadou F, Koldijk MJ, et al. Inflammatory bowel disease is associated with hidradenitis suppurativa: Results from a multicenter cross-sectional study. J Am Acad Dermatol 2017;76:49-53.
805. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, et al. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. Inflamm Bowel Dis 2015;21:1794-800.
806. Baranska-Rybak W, Kakol M, Naesstrom M, et al. A retrospective study of 12 cases of pyoderma gangrenosum: why we should avoid surgical intervention and what therapy to apply. Am Surg 2011;77:1644-9.
807. Saunte DML, Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa: Advances in Diagnosis and Treatment. Jama 2017;318:2019-2032.
808. Guerra I, Algaba A, Perez-Calle JL, et al. Induction of psoriasis with anti-TNF agents in patients with inflammatory bowel disease: a report of 21 cases. J Crohns Colitis 2012;6:518-23.
809. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Ann Rheum Dis 2009;68:209-15.
810. Mert A, Kumbasar H, Ozaras R, et al. Erythema nodosum: an evaluation of 100 cases. Clin Exp Rheumatol 2007;25:563-70.
811. Baumgart DC, Grittner U, Steingraber A, et al. Frequency, phenotype, outcome, and therapeutic impact of skin reactions following initiation of adalimumab therapy: experience from a consecutive cohort of inflammatory bowel disease patients. Inflamm Bowel Dis 2011;17:2512-20.
812. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, et al. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2012;143:390-399 e1.
813. Karmiris K, Avgerinos A, Tavernaraki A, et al. Prevalence and Characteristics of Extra-intestinal Manifestations in a Large Cohort of Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis 2016;10:429-36.
814. Vavricka SR, Gubler M, Gantenbein C, et al. Anti-TNF Treatment for Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease in the Swiss IBD Cohort Study. Inflamm Bowel Dis 2017;23:1174-1181.
815. Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Gómez-Ulloa D, et al. Systematic Review of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:25-36.e27.
816. Pérez-Garza DM, Chavez-Alvarez S, Ocampo-Candiani J, et al. Erythema Nodosum: A Practical Approach and Diagnostic Algorithm. Am J Clin Dermatol 2021;22:367-378.
817. Greuter T, Navarini A, Vavricka SR. Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Clin Rev Allergy Immunol 2017;53:413-427.
818. Maverakis E, Ma C, Shinkai K, et al. Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum: A Delphi Consensus of International Experts. JAMA Dermatol 2018;154:461-466.
819. Dissemond J, Marzano AV, Hampton PJ, et al. Pyoderma Gangrenosum: Treatment Options. Drugs 2023;83:1255-1267.
820. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. Gut 2006;55:505-9.

821. Westerdahl JS, Nusbaum KB, Chung CG, et al. Ustekinumab as adjuvant treatment for all pyoderma gangrenosum subtypes. J Dermatolog Treat 2022;33:2386-2390.
822. Ben Abdallah H, Fogh K, Vestergaard C, et al. Pyoderma Gangrenosum and Interleukin Inhibitors: A Semi-Systematic Review. Dermatology 2022;238:785-792.
823. Yamanaka K. New treatment of pyoderma gangrenosum and hidradenitis suppurativa: A review. The Journal of Dermatology 2024;51:172-179.
824. Orfaly VE, Kovalenko I, Tolkachjov SN, et al. Tofacitinib for the treatment of refractory pyoderma gangrenosum. Clin Exp Dermatol 2021;46:1082-1085.
825. Castro LGM. JAK inhibitors: a novel, safe, and efficacious therapy for pyoderma gangrenosum. Int J Dermatol 2023;62:1088-1093.
826. Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou S, et al. Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol 2016;152:52-59.
827. Blok JL, Li K, Brodmerkel C, et al. Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. Br J Dermatol 2016;174:839-46.
828. Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. The Lancet 2015;386:983-994.
829. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29:2277-94.
830. Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, et al. Hepatobiliary Manifestations and Complications in Inflammatory Bowel Disease: A Review. Gastroenterology Res 2018;11:83-94.
831. Lin A, Roth H, Anyane-Yeboa A, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Inflamm Bowel Dis 2020.
832. Gizard E, Ford AC, Bronowicki JP, et al. Systematic review: The epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2014;40:3-15.
833. Sebode M. , Bantel H., Baumann U., et al. S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2025.
834. Manganelli C, Turco S, Balestrazzi E. Ophthalmological aspects of IBD. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2009;13 Suppl 1:11-3.
835. Cury DB, Moss AC. Ocular manifestations in a community-based cohort of patients with inflammatory bowel disease. Inflammatory Bowel Diseases 2009;16:1393-1396.
836. Walldorf J, Twarz M, Schober C, et al. High frequency of secondary, but not primary ocular manifestations of inflammatory bowel disease in patients treated at a tertiary care center. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2018;30:1502-1506.
837. Troncoso LL, Biancardi AL, de Moraes HV, Jr., et al. Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: A review. World J Gastroenterol 2017;23:5836-5848.
838. Gasche C, Berstad A, Befrits R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. Inflamm Bowel Dis 2007;13:1545-53.
839. Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, et al. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in european countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. Inflamm Bowel Dis 2014;20:936-45.
840. Bager P, Befrits R, Wikman O, et al. High burden of iron deficiency and different types of anemia in inflammatory bowel disease outpatients in Scandinavia: a longitudinal 2-year follow-up study. Scand J Gastroenterol 2013;48:1286-93.
841. Voegtlin M, Vavricka SR, Schoepfer AM, et al. Prevalence of anaemia in inflammatory bowel disease in Switzerland: a cross-sectional study in patients from private practices and university hospitals. J Crohns Colitis 2010;4:642-8.

842. Patel D, Trivedi C, Khan N. Management of Anemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD). Curr Treat Options Gastroenterol 2018;16:112-128.
843. Martin J, Radeke HH, Dignass A, et al. Current evaluation and management of anemia in patients with inflammatory bowel disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2017;11:19-32.
844. Bergamaschi G, Castiglione F, D'Incà R, et al. Follow-up evaluation and management of anemia in inflammatory bowel disease: A study by the Italian Group for Inflammatory Bowel Diseases (IG-IBD). Dig Liver Dis 2024.
845. Peyrin-Biroulet L, Bouguen G, Laharie D, et al. Iron Deficiency in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Prospective Multicenter Cross-Sectional Study. Dig Dis Sci 2022;67:5637-5646.
846. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. J Crohns Colitis 2015;9:211-22.
847. Fletcher A, Forbes A, Svenson N, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of iron deficiency in adults (excluding pregnancy) and children. Br J Haematol 2022;196:523-529.
848. Loveikyte R, Bourgonje AR, van der Reijden JJ, et al. Hepcidin and Iron Status in Patients With Inflammatory Bowel Disease Undergoing Induction Therapy With Vedolizumab or Infliximab. Inflamm Bowel Dis 2023;29:1272-1284.
849. Stein J, Aksan A, Farrag K, et al. Management of inflammatory bowel disease-related anemia and iron deficiency with specific reference to the role of intravenous iron in current practice. Expert Opin Pharmacother 2017;18:1721-1737.
850. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7:599-610.
851. Guagnozzi D, Severi C, Ialongo P, et al. Ferritin as a simple indicator of iron deficiency in anemic IBD patients. Inflamm Bowel Dis 2006;12:150-1.
852. Namaste SM, Rohner F, Huang J, et al. Adjusting ferritin concentrations for inflammation: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. Am J Clin Nutr 2017;106:359s-371s.
853. Pavord S, Daru J, Prasannan N, et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. Br J Haematol 2020;188:819-830.
854. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1 Suppl 1:S4-8.
855. Dignass A, Farrag K, Stein J. Limitations of Serum Ferritin in Diagnosing Iron Deficiency in Inflammatory Conditions. Int J Chronic Dis 2018;2018:9394060.
856. Domènech E, Mañosa M, Masnou H, et al. Infliximab for the treatment of chronic anemia in Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2005;100:496.
857. Gordon M, Sinopoulou V, Iheozor-Ejiofor Z, et al. Interventions for treating iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. Cochrane Database Syst Rev 2021;1:Cd013529.
858. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, et al. FERGIcor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2011;141:846-853.e1-2.
859. Weng NP. Aging of the immune system: how much can the adaptive immune system adapt? Immunity 2006;24:495-9.
860. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. Am J Gastroenterol 2008;103:1182-92.
861. Reinisch W, Staun M, Tandon RK, et al. A randomized, open-label, non-inferiority study of intravenous iron isomaltoside 1,000 (Monofer) compared with oral iron for treatment of anemia in IBD (PROCEED). Am J Gastroenterol 2013;108:1877-88.

862. Lindgren S, Wikman O, Befrits R, et al. Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulphate for correcting anaemia and restoring iron stores in IBD patients: A randomized, controlled, evaluator-blind, multicentre study. Scand J Gastroenterol 2009;44:838-45.
863. Erichsen K, Ulvik RJ, Nysaeter G, et al. Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2005;40:1058-65.
864. Schröder O, Mickisch O, Seidler U, et al. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease--a randomized, controlled, open-label, multicenter study. Am J Gastroenterol 2005;100:2503-9.
865. Wells CW, Lewis S, Barton JR, et al. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. Inflamm Bowel Dis 2006;12:123-30.
866. Huguet JM, Cortés X, Boscá-Watts MM, et al. Ferric Carboxymaltose Improves the Quality of Life of Patients with Inflammatory Bowel Disease and Iron Deficiency without Anaemia. J Clin Med 2022;11.
867. Bodemar G, Kechagias S, Almer S, et al. Treatment of anaemia in inflammatory bowel disease with iron sucrose. Scand J Gastroenterol 2004;39:454-8.
868. Koutroubakis IE, Karmiris K, Makreas S, et al. Effectiveness of darbepoetin-alfa in combination with intravenous iron sucrose in patients with inflammatory bowel disease and refractory anaemia: a pilot study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006;18:421-5.
869. Stein RE, Plantz K, Maxwell EC, et al. Intravenous Iron Sucrose for Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;66:e51-e55.
870. Befrits R, Wikman O, Blomquist L, et al. Anemia and iron deficiency in inflammatory bowel disease: an open, prospective, observational study on diagnosis, treatment with ferric carboxymaltose and quality of life. Scandinavian Journal of Gastroenterology 2013;48:1027-1032.
871. Bisbe E, García-Erce JA, Díez-Lobo AI, et al. A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery. Br J Anaesth 2011;107:477-8.
872. Cortes X, Borrás-Blasco J, Molés JR, et al. Safety of ferric carboxymaltose immediately after infliximab administration, in a single session, in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency: a pilot study. PLoS One 2015;10:e0128156.
873. Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B, et al. Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:269-77.
874. Stein J, Aksan A, Klemm W, et al. Safety and Efficacy of Ferric Carboxymaltose in the Treatment of Iron Deficiency Anaemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease, in Routine Daily Practice. J Crohns Colitis 2018;12:826-834.
875. Zoller H, Wolf M, Blumenstein I, et al. Hypophosphataemia following ferric derisomaltose and ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anaemia due to inflammatory bowel disease (PHOSPHARE-IBD): a randomised clinical trial. Gut 2023;72:644-653.
876. Reinisch W, Altorjay I, Zsigmond F, et al. A 1-year trial of repeated high-dose intravenous iron isomaltoside 1000 to maintain stable hemoglobin levels in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2015;50:1226-33.
877. Stein J, Walper A, Klemm W, et al. Safety and efficacy of intravenous iron isomaltoside for correction of anaemia in patients with inflammatory bowel disease in everyday clinical practice. Scand J Gastroenterol 2018;53:1059-1065.
878. Aksan A, Işık H, Radeke HH, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and tolerability of different intravenous iron formulations for the treatment of iron

deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2017;45:1303-1318.
879. Abhyankar A, Moss AC. Iron Replacement in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Inflamm Bowel Dis 2015;21:1976-81.
880. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, et al. Intravenous Versus Oral Iron for the Treatment of Anemia in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Medicine (Baltimore) 2016;95:e2308.
881. Nielsen OH, Ainsworth M, Coskun M, et al. Management of Iron-Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. Medicine (Baltimore) 2015;94:e963.
882. Avni T, Bieber A, Grossman A, et al. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. Mayo Clin Proc 2015;90:12-23.
883. Reddy S, Shore B, Abramson L, et al. Same Day Infusion of Iron Therapy Is Associated With No Increased Risk for Adverse Events Among Patients Receiving Biological Infusions for Inflammatory Bowel Disease. J Clin Gastroenterol 2022;56:e318-e322.
884. Detlie TE, Lindstrøm JC, Jahnsen ME, et al. Incidence of hypophosphatemia in patients with inflammatory bowel disease treated with ferric carboxymaltose or iron isomaltoside. Aliment Pharmacol Ther 2019;50:397-406.
885. Bellos I, Frountzas M, Pergialiotis V. Comparative Risk of Hypophosphatemia Following the Administration of Intravenous Iron Formulations: A Network Meta-Analysis. Transfus Med Rev 2020;34:188-194.
886. Schaefer B, Tobiasch M, Viveiros A, et al. Hypophosphataemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside-a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2021;87:2256-2273.
887. Stratmann K, Hentschel V, Zeuzem S, et al. Eisensupplementation bei Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung: Empfehlungen zur praxisnahen Vorgehensweise. Z Gastroenterol 2024.
888. Gasche C, Ahmad T, Tulassay Z, et al. Ferric maltol is effective in correcting iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results from a phase-3 clinical trial program. Inflamm Bowel Dis 2015;21:579-88.
889. Gasche C, Waldhoer T, Feichtenschlager T, et al. Prediction of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease-associated anemia. Am J Gastroenterol 2001;96:2382-7.
890. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol 2014;166:496-513.
891. Carson JL, Stanworth SJ, Dennis JA, et al. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev 2021;12:Cd002042.
892. Gasché C, Dejaco C, Waldhoer T, et al. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1997;126:782-7.
893. Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, et al. Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. N Engl J Med 1996;334:619-23.
894. Gasche C, Dejaco C, Reinisch W, et al. Sequential treatment of anemia in ulcerative colitis with intravenous iron and erythropoietin. Digestion 1999;60:262-7.
895. García-Erce JA, Gomollón F, Muñoz M. Blood transfusion for the treatment of acute anaemia in inflammatory bowel disease and other digestive diseases. World J Gastroenterol 2009;15:4686-94.
896. Jairath V, Kahan BC, Gray A, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial. Lancet 2015;386:137-44.
897. Triantafyllou K, Gkolfakis P, Gralnek IM, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy 2021;53:850-868.

898. Sgambato D, Gimigliano F, De Musis C, et al. Bone alterations in inflammatory bowel diseases. World journal of clinical cases 2019;7:1908-1925.
899. Klaus J, Armbrecht G, Steinkamp M, et al. High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease. Gut 2002;51:654-8.
900. Vazquez MA, Lopez E, Montoya MJ, et al. Vertebral fractures in patients with inflammatory bowel disease compared with a healthy population: a prospective case-control study. BMC Gastroenterol 2012;12:47.
901. Zhou T, Pan J, Lai B, et al. Bone mineral density is negatively correlated with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. Clinical and Translational Medicine 2020;9:e18.
902. Kärnsund S, Lo B, Bendtsen F, et al. Systematic review of the prevalence and development of osteoporosis or low bone mineral density and its risk factors in patients with inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2020;26:5362-5374.
903. Hidalgo DF, Boonpheng B, Phemister J, et al. Inflammatory Bowel Disease and Risk of Osteoporotic Fractures: A Meta-Analysis. Cureus 2019;11:e5810.
904. Komaki Y, Komaki F, Micic D, et al. Risk of Fractures in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Clinical Gastroenterology 2019;53.
905. Szafors P, Che H, Barnetche T, et al. Risk of fracture and low bone mineral density in adults with inflammatory bowel diseases. A systematic literature review with meta-analysis. Osteoporosis International 2018;29:2389-2397.
906. Serrano-Montalbán B, Arias Á, Friginal-Ruiz AB, et al. The Use of the Fracture Risk Assessment (FRAX®) Tool in Predicting Risk of Fractures in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. Journal of Clinical Densitometry 2017;20:180-187.
907. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. Gastroenterology 2005;129:807-18.
908. Yzet C, Diouf M, Singh S, et al. No Benefit of Concomitant Immunomodulator Therapy on Efficacy of Biologics That Are Not Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2021;19:668-679.e8.
909. Florin TH, Paterson EW, Fowler EV, et al. Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein. Scand J Gastroenterol 2006;41:306-11.
910. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. Lancet 2015;385:1406-17.
911. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2009;15:1295-301.
912. Lo B, Holm JP, Vester-Andersen MK, et al. Incidence, Risk Factors and Evaluation of Osteoporosis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Danish Population-Based Inception Cohort With 10 Years of Follow-Up. J Crohns Colitis 2020;14:904-914.
913. Calvet X, Panés J, Alfaro N, et al. Delphi consensus statement: Quality Indicators for Inflammatory Bowel Disease Comprehensive Care Units. J Crohns Colitis 2014;8:240-51.
914. Hibi T, Panaccione R, Katafuchi M, et al. The 5C Concept and 5S Principles in Inflammatory Bowel Disease Management. J Crohns Colitis 2017;11:1302-1308.
915. e.V. DO. S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr. 2023.
916. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Osteodensitometrie bei Osteoporose - vom: 21.02.2013. BAnz AT 10.05.2013:B3.
917. Thomasius F. DVO Leitlinie 2017 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteo- porose bei postmenopausalen Frauen und Männern. Osteologie 2018;27:154-160.
918. Cravo M, Guerreiro CS, dos Santos PM, et al. Risk factors for metabolic bone disease in Crohn's disease patients. Inflamm Bowel Dis 2010;16:2117-24.

919. Gesellschaften) DDdDWO. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr.
Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. 2023.
920. Bechtold-Dalla Pozza S. Knochendichtemessungen beim wachsenden Skelett und die klinischen Konsequenzen. Z Rheumatol 2011;70:844-52.
921. e.V. DO. Langfassung der Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr, 2023.
922. Aksan A, Tugal D, Hein N, et al. Measuring Vitamin D Status in Chronic Inflammatory Disorders: How does Chronic Inflammation Affect the Reliability of Vitamin D Metabolites in Patients with IBD? Journal of Clinical Medicine 2020;9:547.
923. Levin AD, Wadhera V, Leach ST, et al. Vitamin D deficiency in children with inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 2011;56:830-6.
924. Sentongo TA, Semaeo EJ, Stettler N, et al. Vitamin D status in children, adolescents, and young adults with Crohn disease. Am J Clin Nutr 2002;76:1077-81.
925. Siffledeen JS, Siminoski K, Steinhart H, et al. The frequency of vitamin D deficiency in adults with Crohn's disease. Can J Gastroenterol 2003;17:473-8.
926. Mouli VP, Ananthakrishnan AN. Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases. Aliment Pharmacol Ther 2014;39:125-36.
927. Hao L, Mu S, Yin J, et al. A meta-analysis of the risk of osteoporotic fractures in inflammatory bowel disease. Adv Clin Exp Med 2024;33:327-333.
928. Adami G, Gatti D, Rossini M, et al. Risk of fracture in women with glucocorticoid requiring diseases is independent from glucocorticoid use: An analysis on a nation-wide database. Bone 2024;179:116958.
929. Robinson RJ, Krzywicki T, Almond L, et al. Effect of a low-impact exercise program on bone mineral density in Crohn's disease: a randomized controlled trial. Gastroenterology 1998;115:36-41.
930. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, et al. Vitamin D Deficiency — Is There Really a Pandemic? New England Journal of Medicine 2016;375:1817-1820.
931. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1911-30.
932. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:53-8.
933. Soo I, Siffledeen J, Siminoski K, et al. Risedronate improves bone mineral density in Crohn's disease: a two year randomized controlled clinical trial. J Crohns Colitis 2012;6:777-86.
934. Zhang H, Wang X. Risk Factors of Venous Thromboembolism in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Med (Lausanne) 2021;8:693927.
935. Arvanitakis KD, Arvanitaki AD, Karkos CD, et al. The risk of venous thromboembolic events in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Ann Gastroenterol 2021;34:680-690.
936. Andrade AR, Barros LL, Azevedo MFC, et al. Risk of thrombosis and mortality in inflammatory bowel disease. Clin Transl Gastroenterol 2018;9:142.
937. Cohen JB, Comer DM, Yabes JG, et al. Inflammatory Bowel Disease and Thrombosis: A National Inpatient Sample Study. TH Open 2020;4:e51-e58.
938. McCurdy JD, Israel A, Hasan M, et al. A clinical predictive model for post-hospitalisation venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2019;49:1493-1501.

939. Faye AS, Hung KW, Cheng K, et al. Minor Hematochezia Decreases Use of Venous Thromboembolism Prophylaxis in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory Bowel Diseases 2019;26:1394-1400.
940. Ra G, Thanabalan R, Ratneswaran S, et al. Predictors and safety of venous thromboembolism prophylaxis among hospitalized inflammatory bowel disease patients. Journal of Crohn's and Colitis 2013;7:e479-e485.
941. Sultan K, Shah D, Bhorania K, et al. Increased Transfusion Requirements with Pharmacologic Thromboembolism Prophylaxis During Inflammatory Bowel Disease Exacerbation. Digestive Diseases and Sciences 2019;64:3256-3262.
942. Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. JAMA Intern Med 2013;173:743-52.
943. Lambin T, Faye AS, Colombel J-F. Inflammatory Bowel Disease Therapy and Venous Thromboembolism. Current Treatment Options in Gastroenterology 2020;18:462-475.
944. Hach-Wunderle V, Blättler W, Gerlach H, et al. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie: Arbeitsgemeinschaft der Wissenscahftlichen Medizinischen Fachgesesellschaften., 2010.
945. Lobo JL, Garcia-Fuertes JA, Trujillo-Santos J, et al. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018;30:526-530.
946. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, et al. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. Gastroenterology 2019;157:647-659.e4.
947. Zhao M, Feng R, Ben-Horin S, et al. Systematic review with meta-analysis: environmental and dietary differences of inflammatory bowel disease in Eastern and Western populations. Aliment Pharmacol Ther 2022;55:266-276.
948. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, et al. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr 2009;155:421-6.
949. Klement E, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease. Am J Clin Nutr 2005;82:486.
950. Milajerdi A, Ebrahimi-Daryani N, Dieleman LA, et al. Association of Dietary Fiber, Fruit, and Vegetable Consumption with Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Adv Nutr 2021;12:735-743.
951. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology 2017;152:313-321.e2.
952. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology 2012;142:46-54.e42; quiz e30.
953. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut 2014;63:776-84.
954. Li F, Liu X, Wang W, et al. Consumption of vegetables and fruit and the risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2015;27:623-30.
955. (DGEM) DGfEeV. S3-Leitlinie Klinische Ernährung bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, 2024.
956. Ge J, Han TJ, Liu J, et al. Meat intake and risk of inflammatory bowel disease: A meta-analysis. Turk J Gastroenterol 2015;26:492-7.
957. Nie JY, Zhao Q. Beverage consumption and risk of ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. Medicine (Baltimore) 2017;96:e9070.
958. Wang F, Feng J, Gao Q, et al. Carbohydrate and protein intake and risk of ulcerative colitis: Systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiological studies. Clin Nutr 2017;36:1259-1265.

959. Day AS, Yao CK, Costello SP, et al. Therapeutic Potential of the 4 Strategies to SUlfide-REduction (4-SURE) Diet in Adults with Mild to Moderately Active Ulcerative Colitis: An Open-Label Feasibility Study. J Nutr 2022;152:1690-1701.
960. Day AS, Slater R, Young RB, et al. Functional Profiling Demonstrates That a Sulfide-Reducing Diet Achieves Microenvironmental Targets in Ulcerative Colitis. Inflamm Bowel Dis 2025.
961. Dong C, Chan SSM, Jantchou P, et al. Meat Intake Is Associated with a Higher Risk of Ulcerative Colitis in a Large European Prospective Cohort Studyø. J Crohns Colitis 2022;16:1187-1196.
962. Herrador-López M, Martín-Masot R, Navas-López VM. Dietary Interventions in Ulcerative Colitis: A Systematic Review of the Evidence with Meta-Analysis. Nutrients 2023;15.
963. Chen J, Wellens J, Kalla R, et al. Intake of Ultra-processed Foods Is Associated with an Increased Risk of Crohn's Disease: A Cross-sectional and Prospective Analysis of 187 154 Participants in the UK Biobank. J Crohns Colitis 2023;17:535-552.
964. Day A, Slater R, Marcelino V, et al. P0149 Deep functional analysis of a defined sulphide-reducing diet (4-SURE diet) as a novel therapy for ulcerative colitis (UC) demonstrates all specific luminal micro environmental objectives were achieved. Journal of Crohn's and Colitis 2025;19:i540-i541.
965. Gold SL, Kohler D, Philippou A, et al. Feasibility and impact of a quality improvement initiative to screen for malnutrition in an Inflammatory Bowel Disease clinic. Clin Nutr ESPEN 2022;52:371-376.
966. Massironi S, Vigano C, Palermo A, et al. Inflammation and malnutrition in inflammatory bowel disease. Lancet Gastroenterol Hepatol 2023;8:579-590.
967. Bischoff SC, Ockenga J, Eshraghian A, et al. Practical guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases - Joint ESPEN/UEG guideline. Clin Nutr 2023;42:987-1024.
968. Fatani H, Olaru A, Stevenson R, et al. Systematic review of sarcopenia in inflammatory bowel disease. Clin Nutr 2023;42:1276-1291.
969. Gold SL, Rabinowitz LG, Manning L, et al. High Prevalence of Malnutrition and Micronutrient Deficiencies in Patients With Inflammatory Bowel Disease Early in Disease Course. Inflamm Bowel Dis 2023;29:423-429.
970. Bischoff SC, Bager P, Escher J, et al. ESPEN guideline on Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. Clin Nutr 2023;42:352-379.
971. Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, et al. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. Inflamm Bowel Dis 2015;21:2708-17.
972. Fabisiak N, Fabisiak A, Watala C, et al. Fat-soluble Vitamin Deficiencies and Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Gastroenterol 2017;51:878-889.
973. Li XX, Liu Y, Luo J, et al. Vitamin D deficiency associated with Crohn's disease and ulcerative colitis: a meta-analysis of 55 observational studies. J Transl Med 2019;17:323.
974. Pan Y, Liu Y, Guo H, et al. Associations between Folate and Vitamin B12 Levels and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. Nutrients 2017;9.
975. Zupo R, Sila A, Castellana F, et al. Prevalence of Zinc Deficiency in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients 2022;14.
976. Massironi S, Rossi RE, Cavalcoli FA, et al. Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: therapeutic approaches. Clin Nutr 2013;32:904-10.
977. Han YM, Yoon H, Lim S, et al. Risk Factors for Vitamin D, Zinc, and Selenium Deficiencies in Korean Patients with Inflammatory Bowel Disease. Gut Liver 2017.
978. M'Koma AE. Follow-up results of hematology data before and after restorative proctocolectomy. Clinical outcome. Dis Colon Rectum 1994;37:932-7.
979. Zupo R, Sila A, Castellana F, et al. Prevalence of Zinc Deficiency in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. Volume 14, 2022.
980. Oikonomou IK, Fazio VW, Remzi FH, et al. Risk factors for anemia in patients with ileal pouch-anal anastomosis. Dis Colon Rectum 2007;50:69-74.

981. Pastrana RJ, Torres EA, Arroyo JM, et al. Iron-deficiency anemia as presentation of pouchitis. J Clin Gastroenterol 2007;41:41-4.
982. Kuisma J, Nuutinen H, Luukkonen P, et al. Long term metabolic consequences of ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2001;96:3110-6.
983. Wolman SL, Anderson GH, Marliss EB, et al. Zinc in total parenteral nutrition: requirements and metabolic effects. Gastroenterology 1979;76:458-67.
984. Jeejeebhoy K. Zinc: an essential trace element for parenteral nutrition. Gastroenterology 2009;137:S7-12.
985. Schölmerich J, Freudemann A, Köttgen E, et al. Bioavailability of zinc from zinc-histidine complexes. I. Comparison with zinc sulfate in healthy men. Am J Clin Nutr 1987;45:1480-1486.
986. Rossi RE, Whyand T, Murray CD, et al. The role of dietary supplements in inflammatory bowel disease: a systematic review. Eur J Gastroenterol Hepatol 2016;28:1357-1364.
987. Fessler TA. Trace elements in parenteral nutrition: a practical guide for dosage and monitoring for adult patients. Nutr Clin Pract 2013;28:722-729.
988. Limketkai BN, Godoy-Brewer G, Parian AM, et al. Dietary Interventions for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2023;21:2508-2525.e10.
989. Limketkai BN, Godoy-Brewer G, Parian AM, et al. Dietary Interventions for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2023;21:2508-2525 e10.
990. Sowerbutts AM, Burden S, Sremanakova J, et al. Preoperative nutrition therapy in people undergoing gastrointestinal surgery. Cochrane Database Syst Rev 2024;4:Cd008879.
991. Adamina M, Minozzi S, Warusavitarne J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. J Crohns Colitis 2024.
992. Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. Clin Nutr 2021;40:4745-4761.
993. M'Koma AE, Wise PE, Schwartz DA, et al. Prevalence and outcome of anemia after restorative proctocolectomy: a clinical literature review. Dis Colon Rectum 2009;52:726-39.
994. Stein J, Connor S, Virgin G, et al. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. World J Gastroenterol 2016;22:7908-25.
995. M'Koma AE. Serum biochemical evaluation of patients with functional pouches ten to 20 years after restorative proctocolectomy. Int J Colorectal Dis 2006;21:711-20.
996. Khanna R, Wu X, Shen B. Low levels of vitamin D are common in patients with ileal pouches irrespective of pouch inflammation. J Crohns Colitis 2013;7:525-33.
997. El Hage Chehade N, Ghoneim S, Shah S, et al. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Active Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Double-Blind Randomized Controlled Trials. Inflamm Bowel Dis 2023;29:808-817.
998. Feng J, Chen Y, Liu Y, et al. Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation in the treatment of ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2023;13:14494.
999. Sarbagili Shabat C, Scaldaferri F, Zittan E, et al. Use of Faecal Transplantation with a Novel Diet for Mild to Moderate Active Ulcerative Colitis: The CRAFT UC Randomised Controlled Trial. J Crohns Colitis 2022;16:369-378.
1000. Barnes PM, Bloom B, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. Natl Health Stat Report 2008:1-23.
1001. Bensoussan M, Jovenin N, Garcia B, et al. Complementary and alternative medicine use by patients with inflammatory bowel disease: results from a postal survey. Gastroenterol Clin Biol 2006;30:14-23.
1002. Burgmann T, Rawsthorne P, Bernstein CN. Predictors of alternative and complementary medicine use in inflammatory bowel disease: do measures of conventional health care utilization relate to use? Am J Gastroenterol 2004;99:889-93.

1003. Hilsden RJ, Meddings JB, Verhoef MJ. Complementary and alternative medicine use by patients with inflammatory bowel disease: An Internet survey. Can J Gastroenterol 1999;13:327-32.
1004. Hilsden RJ, Verhoef MJ, Rasmussen H, et al. Use of complementary and alternative medicine by patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2011;17:655-62.
1005. Kong SC, Hurlstone DP, Pocock CY, et al. The Incidence of self-prescribed oral complementary and alternative medicine use by patients with gastrointestinal diseases. J Clin Gastroenterol 2005;39:138-41.
1006. Langhorst J, Anthonisen IB, Steder-Neukamm U, et al. Amount of systemic steroid medication is a strong predictor for the use of complementary and alternative medicine in patients with inflammatory bowel disease: results from a German national survey. Inflamm Bowel Dis 2005;11:287-95.
1007. Naude C, Skvarc D, Knowles S, et al. The effectiveness of mindfulness-based interventions in inflammatory bowel disease: A Systematic Review & Meta-Analysis. J Psychosom Res 2023;169:111232.
1008. Ewais T, Begun J, Kenny M, et al. A systematic review and meta-analysis of mindfulness based interventions and yoga in inflammatory bowel disease. J Psychosom Res 2019;116:44-53.
1009. Elsenbruch S, Langhorst J, Popkirowa K, et al. Effects of mind-body therapy on quality of life and neuroendocrine and cellular immune functions in patients with ulcerative colitis. Psychother Psychosom 2005;74:277-87.
1010. Langhorst J, Mueller T, Luedtke R, et al. Effects of a comprehensive lifestyle modification program on quality-of-life in patients with ulcerative colitis: a twelve-month follow-up. Scand J Gastroenterol 2007;42:734-45.
1011. Jedel S, Beck T, Swanson G, et al. Mindfulness Intervention Decreases Frequency and Severity of Flares in Inactive Ulcerative Colitis Patients: Results of a Phase II, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Inflamm Bowel Dis 2022;28:1872-1892.
1012. Langhorst J, Schöls M, Cinar Z, et al. Comprehensive Lifestyle-Modification in Patients with Ulcerative Colitis-A Randomized Controlled Trial. J Clin Med 2020;9.
1013. Shaw L, Ehrlich A. Relaxation training as a treatment for chronic pain caused by ulcerative colitis. Pain 1987;29:287-93.
1014. Mc Gettigan N, Allen K, Saeidi R, et al. A systematic review of the effect of structured exercise on inflammation and body composition in inflammatory bowel disease. Int J Colorectal Dis 2023;38:143.
1015. Jones K, Kimble R, Baker K, et al. Effects of structured exercise programmes on physiological and psychological outcomes in adults with inflammatory bowel disease (IBD): A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2022;17:e0278480.
1016. Sharma P, Poojary G, Velez DM, et al. Effect of Yoga-Based Intervention in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Int J Yoga Therap 2015;25:101-12.
1017. Yang X, He M, Tang Q, et al. Assessment of anti-inflammatory efficacy of acupuncture in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. Complement Ther Med 2023;74:102946.
1018. Horta D, Lira A, Sanchez-Lloansi M, et al. A Prospective Pilot Randomized Study: Electroacupuncture vs. Sham Procedure for the Treatment of Fatigue in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis 2020;26:484-492.
1019. Cramer H, Schafer M, Schols M, et al. Randomised clinical trial: yoga vs written self-care advice for ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2017.
1020. Schneider A, Streitberger K, Joos S. Acupuncture treatment in gastrointestinal diseases: A systematic review. World J Gastroenterol 2007;13:3417-3424.
1021. Langhorst J, Wulfert H, Lauche R, et al. Systematic review of complementary and alternative medicine treatments in inflammatory bowel diseases. J Crohns Colitis 2015;9:86-106.
1022. Joos S, Wildau N, Kohnen R, et al. Acupuncture and moxibustion in the treatment of ulcerative colitis: a randomized controlled study. Scand J Gastroenterol 2006;41:1056-63.

1023. Ji J, Lu Y, Liu H, et al. Acupuncture and moxibustion for inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Evid Based Complement Alternat Med 2013;2013:158352.
1024. Lee DH, Kim JI, Lee MS, et al. Moxibustion for ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol 2010;10:36.
1025. Fernandez-Banares F, Hinojosa J, Sanchez-Lombrana JL, et al. Randomized clinical trial of Plantago ovata seeds (dietary fiber) as compared with mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). Am J Gastroenterol 1999;94:427-33.
1026. Zeng L, Yang T, Yang K, et al. Curcumin and Curcuma longa Extract in the Treatment of 10 Types of Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of 31 Randomized Controlled Trials. Front Immunol 2022;13:896476.
1027. Yin J, Wei L, Wang N, et al. Efficacy and safety of adjuvant curcumin therapy in ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. J Ethnopharmacol 2022;289:115041.
1028. Iqbal U, Anwar H, Quadri AA. Use of Curcumin in Achieving Clinical and Endoscopic Remission in Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Med Sci 2018;356:350-356.
1029. Goulart RA, Barbalho SM, Rubira CJ, et al. Curcumin therapy for ulcerative colitis remission: systematic review and meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2020;14:1171-1179.
1030. Ebrahimzadeh A, Abbasi F, Ebrahimzadeh A, et al. Effects of curcumin supplementation on inflammatory biomarkers in patients with Rheumatoid Arthritis and Ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. Complement Ther Med 2021;61:102773.
1031. Marton LT, Barbalho SM, Sloan KP, et al. Curcumin, autoimmune and inflammatory diseases: going beyond conventional therapy - a systematic review. Crit Rev Food Sci Nutr 2022;62:2140-2157.
1032. Goulart RA, Barbalho SM, Lima VM, et al. Effects of the Use of Curcumin on Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Systematic Review. J Med Food 2021;24:675-685.
1033. Coelho MR, Romi MD, Ferreira D, et al. The Use of Curcumin as a Complementary Therapy in Ulcerative Colitis: A Systematic Review of Randomized Controlled Clinical Trials. Nutrients 2020;12.
1034. Atefi M, Darand M, Entezari MH, et al. A Systematic Review of the Clinical Use of Curcumin for the Management of Gastrointestinal Diseases. Adv Exp Med Biol 2021;1291:295-326.
1035. Grammatikopoulou MG, Gkiouras K, Theodoridis X, et al. Oral Adjuvant Curcumin Therapy for Attaining Clinical Remission in Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Nutrients 2018;10.
1036. Simadibrata M, Halimkesuma CC, Suwita BM. Efficacy of Curcumin as Adjuvant Therapy to Induce or Maintain Remission in Ulcerative Colitis Patients: an Evidence-based Clinical Review. Acta Med Indones 2017;49:363-368.
1037. Hanai H, Iida T, Takeuchi K, et al. Curcumin Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis: Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2006;4:1502-1506.
1038. Singla V, Pratap Mouli V, Garg SK, et al. Induction with NCB-02 (curcumin) enema for mild-to-moderate distal ulcerative colitis - a randomized, placebo-controlled, pilot study. J Crohns Colitis 2014;8:208-14.
1039. Lang A, Salomon N, Wu JCY, et al. Curcumin in Combination With Mesalamine Induces Remission in Patients With Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2015;13:1444-1449.e1.
1040. Langhorst J, Varnhagen I, Schneider SB, et al. Randomised clinical trial: a herbal preparation of myrrh, chamomile and coffee charcoal compared with mesalazine in maintaining remission in ulcerative colitis--a double-blind, double-dummy study. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:490-500.

1041. Albrecht U, Muller V, Schneider B, et al. Efficacy and safety of a herbal medicinal product containing myrrh, chamomile and coffee charcoal for the treatment of gastrointestinal disorders: a non-interventional study. BMJ Open Gastroenterol 2014;1:e000015.
1042. Langhorst J, Lauche R, Koch AK. Myrrhe, Kamille und Kaffeekohle in der Therapie von Patienten mit Colitis ulcerosa. Eine retrospektive Kohortenstudie mit 5-Jahres-Follow-up. Zeitschrift für Phytotherapie 2016;37:249-253.
1043. Kafil TS, Nguyen TM, MacDonald JK, et al. Cannabis for the treatment of ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2018;11:Cd012954.
1044. Doeve BH, van de Meeberg MM, van Schaik FDM, et al. A Systematic Review With Meta-Analysis of the Efficacy of Cannabis and Cannabinoids for Inflammatory Bowel Disease: What Can We Learn From Randomized and Nonrandomized Studies? J Clin Gastroenterol 2021;55:798-809.
1045. Naftali T, Bar-Lev Schleider L, Sklerovsky Benjaminov F, et al. Medical cannabis for inflammatory bowel disease: real-life experience of mode of consumption and assessment of side-effects. Eur J Gastroenterol Hepatol 2019;31:1376-1381.
1046. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). 2020.
1047. Gupta I, Parihar A, Malhotra P, et al. Effects of gum resin of Boswellia serrata in patients with chronic colitis. Planta Med 2001;67:391-5.
1048. Gupta I, Parihar A, Malhotra P, et al. Effects of Boswellia serrata gum resin in patients with ulcerative colitis. Eur J Med Res 1997;2:37-43.
1049. Tang T, Targan SR, Li ZS, et al. Randomised clinical trial: herbal extract HMPL-004 in active ulcerative colitis - a double-blind comparison with sustained release mesalazine. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:194-202.
1050. Sandborn WJ, Targan SR, Byers VS, et al. Andrographis paniculata extract (HMPL-004) for active ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2013;108:90-8.
1051. Pullan RD, Rhodes J, Ganesh S, et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. N Engl J Med 1994;330:811-5.
1052. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Offord KP, et al. Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1997;126:364-71.
1053. Thomas GA, Rhodes J, Mani V, et al. Transdermal nicotine as maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 1995;332:988-92.
1054. Thomas GA, Rhodes J, Ragunath K, et al. Transdermal nicotine compared with oral prednisolone therapy for active ulcerative colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:769-76.
1055. Summers RW, Elliott DE, Urban JF, Jr., et al. Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. Gastroenterology 2005;128:825-32.
1056. Huang X, Zeng LR, Chen FS, et al. Trichuris suis ova therapy in inflammatory bowel disease: A meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2018;97:e12087.
1057. Scholmerich J, Fellermann K, Seibold FW, et al. A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Trichuris suis ova in Active Crohn's Disease. J Crohns Colitis 2017;11:390-399.
1058. Kamali M, Tavakoli H, Khodadoost M, et al. Efficacy of the Punica granatum peels aqueous extract for symptom management in ulcerative colitis patients. A randomized, placebo-controlled, clinical trial. Complement Ther Clin Pract 2015;21:141-6.
1059. Ben-Arye E, Goldin E, Wengrower D, et al. Wheat grass juice in the treatment of active distal ulcerative colitis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Scand J Gastroenterol 2002;37:444-9.
1060. Greenfield SM, Green AT, Teare JP, et al. A randomized controlled study of evening primrose oil and fish oil in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 1993;7:159-66.

1061. Langmead L, Feakins RM, Goldthorpe S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral aloe vera gel for active ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:739-47.
1062. Rastegarpanah M, Malekzadeh R, Vahedi H, et al. A randomized, double blinded, placebo-controlled clinical trial of silymarin in ulcerative colitis. Chin J Integr Med 2015;21:902-6.
1063. Tong ZQ, Yang B, Chen BY, et al. A multi-center, randomized, single-blind, controlled clinical study on the efficacy of composite sophora colon-soluble capsules in treating ulcerative colitis. Chin J Integr Med 2010;16:486-92.
1064. Biedermann L, Mwinyi J, Scharl M, et al. Bilberry ingestion improves disease activity in mild to moderate ulcerative colitis - an open pilot study. J Crohns Colitis 2013;7:271-9.
1065. Pagoldh M, Hultgren E, Arnell P, et al. Hyperbaric oxygen therapy does not improve the effects of standardized treatment in a severe attack of ulcerative colitis: A prospective randomized study. Scand J Gastroenterol 2013;48:1033-1040.
1066. You L, Guo N, Wang T, et al. Effects of aromatherapy on fatigue, quality of sleep and quality of life in patients with inflammatory bowel disease: A feasibility study. Complement Ther Clin Pract 2022;49:101648.
1067. Nikkhah-Bodaghi M, Maleki I, Agah S, et al. Zingiber officinale and oxidative stress in patients with ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled, clinical trial. Complement Ther Med 2019;43:1-6.
1068. Morshedzadeh N, Shahrokh S, Aghdaei HA, et al. Effects of flaxseed and flaxseed oil supplement on serum levels of inflammatory markers, metabolic parameters and severity of disease in patients with ulcerative colitis. Complement Ther Med 2019;46:36-43.
1069. Morshedzadeh N, Shahrokh S, Chaleshi V, et al. The effects of flaxseed supplementation on gene expression and inflammation in ulcerative colitis patients: An open-labelled randomised controlled trial. Int J Clin Pract 2021;75:e14035.
1070. Morshedzadeh N, Rahimlou M, Shahrokh S, et al. The effects of flaxseed supplementation on metabolic syndrome parameters, insulin resistance and inflammation in ulcerative colitis patients: An open-labeled randomized controlled trial. Phytother Res 2021;35:3781-3791.
1071. Mavroudi A, Hadjimbei E, Giannakou K, et al. The Effect of Mastic Chios Supplementation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Literature Review. J Med Food 2023;26:215-223.
1072. Papada E, Gioxari A, Amerikanou C, et al. Regulation of faecal biomarkers in inflammatory bowel disease patients treated with oral mastiha (Pistacia lentiscus) supplement: A double-blind and placebo-controlled randomised trial. Phytother Res 2019;33:360-369.
1073. Papada E, Forbes A, Amerikanou C, et al. Antioxidative Efficacy of a Pistacia Lentiscus Supplement and Its Effect on the Plasma Amino Acid Profile in Inflammatory Bowel Disease: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Nutrients 2018;10.
1074. Papada E, Amerikanou C, Torović L, et al. Plasma free amino acid profile in quiescent Inflammatory Bowel Disease patients orally administered with Mastiha (Pistacia lentiscus); a randomised clinical trial. Phytomedicine 2019;56:40-47.
1075. Baghizadeh A, Davati A, Heidarloo AJ, et al. Efficacy of Plantago major seed in management of ulcerative colitis symptoms: A randomized, placebo controlled, clinical trial. Complement Ther Clin Pract 2021;44:101444.
1076. Tahvilian N, Masoodi M, Faghihi Kashani A, et al. Effects of saffron supplementation on oxidative/antioxidant status and severity of disease in ulcerative colitis patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Phytother Res 2021;35:946-953.
1077. Moradi S, Bagheri R, Amirian P, et al. Effects of Spirulina supplementation in patients with ulcerative colitis: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. BMC Complement Med Ther 2024;24:109.
1078. Moradi S, Foshati S, Poorbaferani F, et al. The effects of spirulina supplementation on serum iron and ferritin, anemia parameters, and fecal occult blood in adults with ulcerative colitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Clin Nutr ESPEN 2023;57:755-763.

1079. Moradi S, Zobeiri M, Feizi A, et al. The effects of spirulina (Arthrospira platensis) supplementation on anthropometric indices, blood pressure, sleep quality, mental health, fatigue status and quality of life in patients with ulcerative colitis: A randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. Int J Clin Pract 2021;75:e14472.
1080. Vazirian F, Samadi S, Abbaspour M, et al. Evaluation of the efficacy of Thymus kotschyanus extract as an additive treatment in patients with ulcerative colitis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Inflammopharmacology 2022;30:2145-2152.
1081. Kakdiya R, Jha DK, Choudhury A, et al. Indigo naturalis (Qing dai) for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2024;48:102250.
1082. Xu Y, Liu Y, Lu J, et al. Effects of Traditional Chinese Medicine on Serum Cytokines for the Dampness-heat Syndrome of Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Altern Ther Health Med 2023;29:386-395.
1083. Sun YX, Wang X, Liao X, et al. An evidence mapping of systematic reviews and meta-analysis on traditional Chinese medicine for ulcerative colitis. BMC Complement Med Ther 2021;21:228.
1084. Jiabao W, Lishuang Z, Baihan N, et al. Efficacy and safety of Weichang' an pill combined with Western Medicine on gastrointestinal diseases: a systematic review and Meta-analysis. J Tradit Chin Med 2023;43:1057-1067.
1085. Black J, Sweeney L, Yuan Y, et al. Systematic review: the role of psychological stress in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2022;56:1235-1249.
1086. Fairbrass KM, Lovatt J, Barberio B, et al. Bidirectional brain-gut axis effects influence mood and prognosis in IBD: a systematic review and meta-analysis. Gut 2022;71:1773-1780.
1087. Weston F, Carter B, Powell N, et al. Antidepressant treatment in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2024;36:850-860.
1088. Riggott C, Mikocka-Walus A, Gracie DJ, et al. Efficacy of psychological therapies in people with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2023;8:919-931.
1089. Majidova K, Handfield J, Kafi K, et al. Role of Digital Health and Artificial Intelligence in Inflammatory Bowel Disease: A Scoping Review. Genes (Basel) 2021;12.
1090. Davis SP, Ross MSH, Adatorwovor R, et al. Telehealth and mobile health interventions in adults with inflammatory bowel disease: A mixed-methods systematic review. Res Nurs Health 2021;44:155-172.
1091. D'Silva A, Fox DE, Nasser Y, et al. Prevalence and Risk Factors for Fatigue in Adults With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review With Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2022;20:995-1009 e7.
1092. Borren NZ, van der Woude CJ, Ananthakrishnan AN. Fatigue in IBD: epidemiology, pathophysiology and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019;16:247-259.
1093. Farrell D, Artom M, Czuber-Dochan W, et al. Interventions for fatigue in inflammatory bowel disease. Cochrane Database Syst Rev 2020;4:Cd012005.
1094. Davis SP, Bolin LP, Crane PB, et al. Non-pharmacological interventions to manage fatigue in adults with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. Complement Ther Clin Pract 2020;41:101229.
1095. Emerson C, Barhoun P, Olive L, et al. A systematic review of psychological treatments to manage fatigue in patients with inflammatory bowel disease. J Psychosom Res 2021;147:110524.
1096. Vogelaar L, van't Spijker A, Timman R, et al. Fatigue management in patients with IBD: a randomised controlled trial. Gut 2014;63:911-8.
1097. Bredero QM, Fleer J, Smink A, et al. Long-term treatment outcomes of mindfulness-based cognitive therapy for fatigue in patients with inflammatory bowel disease: Results of a randomized controlled trial. J Psychosom Res 2024;187:111949.

1098. Shafer LA, Walker JR, Restall G, et al. Association Between IBD Disability and Reduced Work Productivity (Presenteeism): A Population-Based Study in Manitoba, Canada. Inflamm Bowel Dis 2019;25:352-359.
1099. Scholz KAM, Thomann AK, Teich N, et al. Validation of the German Inflammatory Bowel Disease Fatigue (IBD-F) Questionnaire. Z Gastroenterol 2023;61:164-171.
1100. Skjellerudsveen BM, Skoie IM, Dalen I, et al. The Effect of Biological Treatment on Fatigue in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Drugs 2023.
1101. Farrell D, Artom M, Czuber-Dochan W, et al. Interventions for fatigue in inflammatory bowel disease. Cochrane Database Syst Rev 2020;4:CD012005.
1102. Kreijne JE, Lie MR, Vogelaar L, et al. Practical Guideline for Fatigue Management in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis 2016;10:105-11.
1103. Wilke E, Reindl W, Thomann PA, et al. Effects of yoga in inflammatory bowel diseases and on frequent IBD-associated extraintestinal symptoms like fatigue and depression. Complement Ther Clin Pract 2021;45:101465.
1104. van Erp LW, Roosenboom B, Komdeur P, et al. Improvement of Fatigue and Quality of Life in Patients with Quiescent Inflammatory Bowel Disease Following a Personalized Exercise Program. Dig Dis Sci 2021;66:597-604.
1105. Scheffers LE, Vos IK, Utens E, et al. Physical Training and Healthy Diet Improved Bowel Symptoms, Quality of Life, and Fatigue in Children With Inflammatory Bowel Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2023;77:214-221.
1106. Vogelaar L, Van't Spijker A, Vogelaar T, et al. Solution focused therapy: a promising new tool in the management of fatigue in Crohn's disease patients psychological interventions for the management of fatigue in Crohn's disease. J Crohns Colitis 2011;5:585-91.
1107. Bredero QM, Fleer J, Smink A, et al. Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Fatigue in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Results of a Randomized Controlled Trial. Mindfulness 2023;14:19-32.
1108. Drossman DA, Tack J, Ford AC, et al. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. Gastroenterology 2018;154:1140-1171 e1.
1109. Mikocka-Walus A, Ford AC, Drossman DA. Antidepressants in inflammatory bowel disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2020;17:184-192.
1110. Bager P, Hvas CL, Rud CL, et al. Randomised clinical trial: high-dose oral thiamine versus placebo for chronic fatigue in patients with quiescent inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2021;53:79-86.
1111. Moulton CD, Young AH, Hart AL. Modafinil for Severe Fatigue in Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Case Series. Clin Gastroenterol Hepatol 2024.
1112. Truyens M, Lobaton T, Ferrante M, et al. Effect of 5-Hydroxytryptophan on Fatigue in Quiescent Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Controlled Trial. Gastroenterology 2022;163:1294-1305 e3.
1113. Scholten AM, Vermeulen E, Dhonukshe-Rutten RAM, et al. Surplus vitamin B(12) use does not reduce fatigue in patients with Irritable Bowel Syndrome or inflammatory bowel disease: A randomized double-blind placebo-controlled trial. Clin Nutr ESPEN 2018;23:48-53.
1114. Hüppe A, Langbrandtner J, Lill C, et al. The Effectiveness of Actively Induced Medical Rehabilitation in Chronic Inflammatory Bowel Disease. Dtsch Arztebl Int 2020;117:89-96.
1115. Raspe H, Langbrandtner J, Hüppe A. [Medical Rehabilitation for Inflammatory Bowel Disease: Access, Process, and Results - Further Analyses of a Randomised Controlled Trial]. Rehabilitation (Stuttg) 2021;60:320-329.
1116. Hüppe A, Langbrandtner J, Lill C, et al. Wirksamkeit und Nutzen einer aktivinduzierten medizinischen Rehabilitation bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie (MERCED) Deutsches Ärzteblatt 2020;117.

1117. Raspe H, Langbrandtner J, Hüppe A. Medizinische Rehabilitation bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen: Zugang, Prozess und Ergebnisse: Weitere Analysen einer randomisierten kontrollierten Studie. Die Rehabilitation 2021;60.
1118. Buderus S. Epidemiologie und klinische Besonderheiten der pädiatrischen CED. Monatsschrift Kinderheilkunde 2010;158:745-751.
1119. Roberts SE, Thorne K, Thapar N, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Paediatric Inflammatory Bowel Disease Incidence and Prevalence Across Europe. J Crohns Colitis 2020;14:1119-1148.
1120. Wittig R, Albers L, Koletzko S, et al. Pediatric Chronic Inflammatory Bowel Disease in a German Statutory Health INSURANCE-Incidence Rates From 2009 to 2012. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2019;68:244-250.
1121. Buderus S, Scholz D, Behrens R, et al. Inflammatory bowel disease in pediatric patients: Characteristics of newly diagnosed patients from the CEDATA-GPGE Registry. Dtsch Arztebl Int 2015;112:121-7.
1122. Classen M, Schiller B, Dabritz J, et al. Predicting complications in paediatric ulcerative colitis: A longitudinal multicentre cohort study. Aliment Pharmacol Ther 2024;60:1421-1434.
1123. Ruel J, Ruane D, Mehandru S, et al. IBD across the age spectrum: is it the same disease? Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2014;11:88-98.
1124. Sandberg K, Yarger E, Saeed S. Updates in diagnosis and management of inflammatory bowel disease. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2020;50:100785.
1125. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. JAMA Pediatr 2015;169:1053-60.
1126. Greuter T, Bertoldo F, Rechner R, et al. Extraintestinal Manifestations of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Prevalence, Presentation, and Anti-TNF Treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;65:200-206.
1127. Strisciuglio C, Giannetti E, Martinelli M, et al. Does cow's milk protein elimination diet have a role on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis? Acta Paediatr 2013;102:e273-8.
1128. Koninckx CR, Donat E, Benninga MA, et al. The Use of Fecal Calprotectin Testing in Paediatric Disorders: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2021;72:617-640.
1129. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. BMJ 2010;341:c3369.
1130. Fagerberg UL, Lööf L, Lindholm J, et al. Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;45:414-20.
1131. Walker TR, Land ML, Kartashov A, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker of disease activity in children and young adults with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;44:414-22.
1132. Buderus S, Boone JH, Lentze MJ. Fecal Lactoferrin: Reliable Biomarker for Intestinal Inflammation in Pediatric IBD. Gastroenterol Res Pract 2015;2015:578527.
1133. Heida A, Van de Vijver E, van Ravenzwaaij D, et al. Predicting inflammatory bowel disease in children with abdominal pain and diarrhoea: calgranulin-C versus calprotectin stool tests. Arch Dis Child 2018;103:565-571.
1134. Jimbo K, Hosoi K, Suzuki M, et al. Accuracy of Transperineal Ultrasonography for Assessing Rectal Lesions in Paediatric Ulcerative Colitis: A Prospective Study. J Crohns Colitis 2023;17:1122-1127.
1135. Barber JL, Zambrano-Perez A, Olsen OE, et al. Detecting inflammation in inflammatory bowel disease - how does ultrasound compare to magnetic resonance enterography using standardised scoring systems? Pediatr Radiol 2018;48:843-851.

1136. van Wassenaer EA, de Voogd FAE, van Rijn RR, et al. Diagnostic Accuracy of Transabdominal Ultrasound in Detecting Intestinal Inflammation in Paediatric IBD Patients-a Systematic Review. J Crohns Colitis 2019;13:1501-1509.
1137. Buderus S, Scholz D, Behrens R, et al. Inflammatory bowel disease in pediatric patients: Characteristics of newly diagnosed patients from the CEDATA-GPGE Registry. Dtsch Arztebl Int 2015;112:121-7.
1138. Levine A, de Bie CI, Turner D, et al. Atypical disease phenotypes in pediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. Inflamm Bowel Dis 2013;19:370-7.
1139. Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58:795-806.
1140. Sullivan KJ, Wei M, Chernetsova E, et al. Value of upper endoscopic biopsies in predicting medical refractoriness in pediatric patients with ulcerative colitis. Hum Pathol 2017;66:167-176.
1141. Glickman JN, Bousvaros A, Farraye FA, et al. Pediatric patients with untreated ulcerative colitis may present initially with unusual morphologic findings. Am J Surg Pathol 2004;28:190-7.
1142. Robert ME, Tang L, Hao LM, et al. Patterns of inflammation in mucosal biopsies of ulcerative colitis: perceived differences in pediatric populations are limited to children younger than 10 years. Am J Surg Pathol 2004;28:183-9.
1143. Markowitz J, Kahn E, Grancher K, et al. Atypical rectosigmoid histology in children with newly diagnosed ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1993;88:2034-7.
1144. Villanacci V, Reggiani-Bonetti L, Salviato T, et al. Histopathology of IBD Colitis. A practical approach from the pathologists of the Italian Group for the study of the gastrointestinal tract (GIPAD). Pathologica 2021;113:39-53.
1145. North American Society for Pediatric Gastroenterology H, Nutrition, Colitis Foundation of A, et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;44:653-74.
1146. Bequet E, Sarter H, Fumery M, et al. Incidence and Phenotype at Diagnosis of Very-early-onset Compared with Later-onset Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study [1988-2011]. J Crohns Colitis 2017;11:519-526.
1147. Charbit-Henrion F, Parlato M, Hanein S, et al. Diagnostic Yield of Next-generation Sequencing in Very Early-onset Inflammatory Bowel Diseases: A Multicentre Study. J Crohns Colitis 2018;12:1104-1112.
1148. Posovszky C, Schütz C. Darm außer Kontrolle – wenn das Immunsystem andere Wege geht. Monatsschrift Kinderheilkunde 2024;172:678-687.
1149. Bequet E, Sarter H, Fumery M, et al. Incidence and Phenotype at Diagnosis of Very-early-onset Compared with Later-onset Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study [1988-2011]. J Crohns Colitis 2017;11:519-526.
1150. Levine AE, Mark D, Smith L, et al. Pharmacologic Management of Monogenic and Very Early Onset Inflammatory Bowel Diseases. Pharmaceutics 2023;15.
1151. Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D, et al. Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Approach With a Focus on the Role of Genetics and Underlying Immune Deficiencies. Inflamm Bowel Dis 2020;26:820-842.
1152. Kammermeier J, Lamb CA, Jones KDJ, et al. Genomic diagnosis and care co-ordination for monogenic inflammatory bowel disease in children and adults: consensus guideline on behalf of the British Society of Gastroenterology and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Lancet Gastroenterol Hepatol 2023;8:271-286.
1153. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis

Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;67:257-291.
1154. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;67:292-310.
1155. Hyams JS, Davis S, Mack DR, et al. Factors associated with early outcomes following standardised therapy in children with ulcerative colitis (PROTECT): a multicentre inception cohort study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:855-868.
1156. Turner D, Yerushalmi B, Kori M, et al. Once- Versus Twice-daily Mesalazine to Induce Remission in Paediatric Ulcerative Colitis: A Randomised Controlled Trial. J Crohns Colitis 2017;11:527-533.
1157. Hyams JS, Davis Thomas S, Gotman N, et al. Clinical and biological predictors of response to standardised paediatric colitis therapy (PROTECT): a multicentre inception cohort study. Lancet 2019;393:1708-1720.
1158. Levine A, Yerushalmi B, Kori M, et al. Mesalamine Enemas for Induction of Remission in Oral Mesalamine-refractory Pediatric Ulcerative Colitis: A Prospective Cohort Study. J Crohns Colitis 2017;11:970-974.
1159. Winter HS, Krzeski P, Heyman MB, et al. High- and low-dose oral delayed-release mesalamine in children with mild-to-moderately active ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;59:767-72.
1160. Mansuri I, Wang S, Rufo PA, et al. Efficacy and Safety of Sulfasalazine Suspension in Children With Ulcerative Colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2023;76:460-467.
1161. Zeisler B, Lerer T, Markowitz J, et al. Outcome following aminosalicylate therapy in children newly diagnosed as having ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013;56:12-8.
1162. Miyoshi J, Matsuoka K, Yoshida A, et al. 5-Aminosalicylic acid aggravates colitis mimicking exacerbation of ulcerative colitis. Intest Res 2018;16:635-640.
1163. Vihinen MK, Kolho KL, Ashorn M, et al. Bone turnover and metabolism in paediatric patients with inflammatory bowel disease treated with systemic glucocorticoids. Eur J Endocrinol 2008;159:693-8.
1164. Sidoroff M, Kolho KL. Screening for adrenal suppression in children with inflammatory bowel disease discontinuing glucocorticoid therapy. BMC Gastroenterol 2014;14:51.
1165. Bultman E, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Systematic review: steroid withdrawal in anti-TNF-treated patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2010;32:313-23.
1166. Uchida K, Araki T, Toiyama Y, et al. Preoperative steroid-related complications in Japanese pediatric patients with ulcerative colitis. Dis Colon Rectum 2006;49:74-9.
1167. Sidoroff M, Kolho KL. Glucocorticoids in pediatric inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2012;47:745-50.
1168. Vihinen MK, Kolho K-L, Ashorn M, et al. Bone turnover and metabolism in paediatric patients with inflammatory bowel disease treated with systemic glucocorticoids. European journal of endocrinology 2008;159:693-698.
1169. Croft NM, Faubion WA, Jr., Kugathasan S, et al. Efficacy and safety of adalimumab in paediatric patients with moderate-to-severe ulcerative colitis (ENVISION I): a randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021;6:616-627.
1170. Hyams J, Damaraju L, Blank M, et al. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:391-9.e1.
1171. Dipasquale V, Romano C. Biosimilar infliximab in paediatric inflammatory bowel disease: Efficacy, immunogenicity and safety. J Clin Pharm Ther 2020;45:1228-1234.

1172. Tokita K, Shimizu H, Takeuchi I, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Golimumab for Ulcerative Colitis in a Pediatric Inflammatory Bowel Disease Center in Japan. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2022;25:461-472.
1173. Hyams J, Damaraju L, Blank M, et al. Induction and Maintenance Therapy With Infliximab for Children With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2012;10:391-399.e1.
1174. Church PC, Ho S, Sharma A, et al. Intensified Infliximab Induction is Associated with Improved Response and Decreased Colectomy in Steroid-Refractory Paediatric Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis 2019;13:982-989.
1175. Classen M, de Laffolie J, Classen M, et al. Significant advantages for first line treatment with TNF-alpha inhibitors in pediatric patients with inflammatory bowel disease - Data from the multicenter CEDATA-GPGE registry study. Front Pediatr 2022;10:903677.
1176. Aardoom MA, Veereman G, de Ridder L. A Review on the Use of Anti-TNF in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease. Int J Mol Sci 2019;20.
1177. Wiernicka A, Szymanska S, Cielecka-Kuszyk J, et al. Histological healing after infliximab induction therapy in children with ulcerative colitis. World J Gastroenterol 2015;21:10654-61.
1178. de Ridder L, Assa A, Bronsky J, et al. Use of Biosimilars in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: An Updated Position Statement of the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2019;68:144-153.
1179. Dipasquale V, Cucinotta U, Romano C. Biosimilars in Pediatric IBD: Updated Considerations for Disease Management. Biologics 2022;16:57-66.
1180. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, et al. Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2010;105:1430-6.
1181. Kantasiripitak W, Wicha SG, Thomas D, et al. A Model-Based Tool for Guiding Infliximab Induction Dosing to Maximize Long-term Deep Remission in Children with Inflammatory Bowel Diseases. J Crohns Colitis 2023;17:896-908.
1182. Atia O, Ledder O, Ben-Moshe T, et al. Role of Thiopurines in Pediatric Inflammatory Bowel Diseases: A Real-Life Prospective Cohort Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020;70:825-832.
1183. Abu Hanna F, Atia O, Yerushalmy Feler A, et al. Thiopurines Maintenance Therapy in Children With Ulcerative Colitis: A Multicenter Retrospective Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2023;77:505-511.
1184. Goodhand JR, Tshuma N, Rao A, et al. Do children with IBD really respond better than adults to thiopurines? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;52:702-7.
1185. Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1998;115:813-21.
1186. Miele E, Benninga MA, Broekaert I, et al. Safety of Thiopurine Use in Paediatric Gastrointestinal Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020;71:156-162.
1187. Harris RE, Hegde V, Curtis L, et al. Epstein-Barr Virus Status and Subsequent Thiopurine Exposure Within a Paediatric Inflammatory Bowel Disease Population. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2021;73:358-362.
1188. Klomberg RCW, Hellendoorn AE, Kemos P, et al. Rare and severe adverse events in children with inflammatory bowel disease: analysis of data from the PIBD-SETQuality Safety Registry. Lancet Child Adolesc Health 2024;8:422-432.
1189. Preiss JC, Zeitz M. Use of methotrexate in patients with inflammatory bowel diseases. Clin Exp Rheumatol 2010;28:S151-5.
1190. Aloi M, Di Nardo G, Conte F, et al. Methotrexate in paediatric ulcerative colitis: a retrospective survey at a single tertiary referral centre. Aliment Pharmacol Ther 2010;32:1017-22.
1191. Willot S, Noble A, Deslandres C. Methotrexate in the treatment of inflammatory bowel disease: an 8-year retrospective study in a Canadian pediatric IBD center. Inflamm Bowel Dis 2011;17:2521-6.

1192. Watson S, Pensabene L, Mitchell P, et al. Outcomes and adverse events in children and young adults undergoing tacrolimus therapy for steroid-refractory colitis. Inflamm Bowel Dis 2011;17:22-9.
1193. Navas-López VM, Blasco Alonso J, Serrano Nieto MJ, et al. Oral tacrolimus for pediatric steroid-resistant ulcerative colitis. J Crohns Colitis 2014;8:64-9.
1194. Yang C, Singh P, Singh H, et al. Systematic review: thalidomide and thalidomide analogues for treatment of inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2015;41:1079-93.
1195. Cheng H, Ma Z, Yu B, et al. Quality assessment of clinical guidelines on probiotics therapy in children with IBD using the AGREE II instrument. J Clin Pharm Ther 2021;46:1155-1165.
1196. Scarpato E, Russo M, Staiano A. Probiotics in Pediatric Gastroenterology: Emerging Indications: Inflammatory Bowel Diseases. J Clin Gastroenterol 2018;52 Suppl 1, Proceedings from the 9th Probiotics, Prebiotics and New Foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition & Human and Microbiota Health Meeting, held in Rome, Italy from September 10 to 12, 2017:S7-s9.
1197. Kaur L, Gordon M, Baines PA, et al. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2020;3:Cd005573.
1198. Carmody JK, Plevinsky J, Peugh JL, et al. Longitudinal non-adherence predicts treatment escalation in paediatric ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2019;50:911-918.
1199. Alsous MM, Hawwa AF, Imrie C, et al. Adherence to Azathioprine/6-Mercaptopurine in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Diseases: A Multimethod Study. Can J Gastroenterol Hepatol 2020;2020:9562192.
1200. Limbri LF, Wilson TG, Oliver MR. Prevalence of irritable bowel syndrome and functional abdominal pain disorders in children with inflammatory bowel disease in remission. JGH Open 2022;6:818-823.
1201. Alper A, Rojas-Velasquez D, Pashankar DS. Prevalence of Anti-tissue Transglutaminase Antibodies and Celiac Disease in Children With Inflammatory Bowel Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;66:934-936.
1202. Reasoner SA, Nicholson MR. Clostridioides difficile Infection in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Curr Gastroenterol Rep 2023;25:316-322.
1203. Gasparetto M, Wong-Spracklen V, Torrente F, et al. Early Treatment Response Predicts Outcome in Paediatric Ulcerative Colitis: GASTROENTEROLOGY: INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;67:217-220.
1204. Burgess CJ, Jackson R, Chalmers I, et al. The inexorable increase of biologic exposure in paediatric inflammatory bowel disease: a Scottish, population-based, longitudinal study. Aliment Pharmacol Ther 2022;56:1453-1459.
1205. Yerushalmy-Feler A, Olbjorn C, Kolho KL, et al. Dual Biologic or Small Molecule Therapy in Refractory Pediatric Inflammatory Bowel Disease (DOUBLE-PIBD): A Multicenter Study from the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. Inflamm Bowel Dis 2024;30:159-166.
1206. Croft NM, de Ridder L, Griffiths AM, et al. Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Multi-Stakeholder Perspective to Improve Development of Drugs for Children and Adolescents. J Crohns Colitis 2023;17:249-258.
1207. Lee RB, Gasparetto M. Novel pharmacological developments in the management of paediatric inflammatory bowel disease: Time for guideline update - A narrative review. J Paediatr Child Health 2024;60:168-175.
1208. Däbritz J, Classen M, Krohn K, et al. [Position paper of the Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (GPGE) on the off-label use of biologics and signal inhibitors in children and adolescents with IBD that have already been approved for adults]. Z Gastroenterol 2025;63:255-268.
1209. van Rheenen PF, Aloi M, Assa A, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. J Crohns Colitis 2020.

1210. Hyams JS, Turner D, Cohen SA, et al. Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Intravenous Vedolizumab in Paediatric Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease: Results from the Phase 2 HUBBLE Study. J Crohns Colitis 2022;16:1243-1254.
1211. Dayan JR, Dolinger M, Benkov K, et al. Real World Experience With Ustekinumab in Children and Young Adults at a Tertiary Care Pediatric Inflammatory Bowel Disease Center. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2019;69:61-67.
1212. Hajjat TM, Mosha M, Whaley KG, et al. Vedolizumab Experience in Children and Adolescents With Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Observational Study. Crohns Colitis 360 2021;3:otab039.
1213. Ledder O, Assa A, Levine A, et al. Vedolizumab in pediatric inflammatory bowel disease: a retrospective multi-center experience from the Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. J Crohns Colitis 2017.
1214. Atia O, Shavit-Brunschwig Z, Mould DR, et al. Outcomes, dosing, and predictors of vedolizumab treatment in children with inflammatory bowel disease (VEDOKIDS): a prospective, multicentre cohort study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2023;8:31-42.
1215. Yokoyama K, Yamamoto Y, Nambu R, et al. Safety and efficacy of vedolizumab in pediatric patients with ulcerative colitis: multicenter study in Japan. J Gastroenterol Hepatol 2023;38:1107-1115.
1216. Koudsi M, Martinez-Vinson C, Pigneur B, et al. Ustekinumab Use in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A French Multicenter Study From the Pediatric GETAID. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2023;76:763-770.
1217. Fang S, Zhang S, Zhang C, et al. Effectiveness and Safety of Ustekinumab for Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. Paediatr Drugs 2023;25:499-513.
1218. Dabritz J, Classen M, Krohn K, et al. [Position paper of the Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (GPGE) on the off-label use of biologics and signal inhibitors in children and adolescents with IBD that have already been approved for adults]. Z Gastroenterol 2025.
1219. PK, Efficacy, and Safety of Mirikizumab as Induction Therapy in Pediatric Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Results From the Phase 2 SHINE-1 Study. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2023;19:8-9.
1220. Costaguta GA, Girard C, Groleau V, et al. The Role of Tofacitinib in the Treatment of Acute Severe Colitis in Children. J Can Assoc Gastroenterol 2024;7:196-203.
1221. Constant BD, Baldassano R, Kirsch J, et al. Tofacitinib Salvage Therapy for Children Hospitalized for Corticosteroid- and Biologic-Refractory Ulcerative Colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2022;75:724-730.
1222. Moore H, Dubes L, Fusillo S, et al. Tofacitinib Therapy in Children and Young Adults With Pediatric-onset Medically Refractory Inflammatory Bowel Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2021;73:e57-e62.
1223. Ledder O, Dolinger M, Dubinsky MC, et al. Tofacitinib in Pediatric Ulcerative Colitis: A Retrospective Multicenter Experience. Inflamm Bowel Dis 2024.
1224. Runde J, Ryan K, Hirst J, et al. Upadacitinib is associated with clinical response and steroid-free remission for children and adolescents with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2024.
1225. Spencer EA, Bergstein S, Dolinger M, et al. Single-center Experience With Upadacitinib for Adolescents With Refractory Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis 2024;30:2057-2063.
1226. Bethell GS, Ashton JJ, Adams S, et al. The Influence of the Introduction of Biologic Agents on Surgical Intervention in Paediatric Inflammatory Bowel Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2022;75:308-312.

1227. Atia O, Orlanski-Meyer E, Lujan R, et al. Colectomy Rates did not Decrease in Paediatric- and Adult-Onset Ulcerative Colitis During the Biologics Era: A Nationwide Study From the epi-IIRN. J Crohns Colitis 2022;16:796-803.
1228. Rentea RM, Renaud E, Ricca R, et al. Surgical Management of Ulcerative Colitis in Children and Adolescents: A Systematic Review from the APSA Outcomes and Evidence-Based Practice Committee. J Pediatr Surg 2023;58:1861-1872.
1229. Orlanski-Meyer E, Aardoom M, Ricciuto A, et al. Predicting Outcomes in Pediatric Ulcerative Colitis for Management Optimization: Systematic Review and Consensus Statements From the Pediatric Inflammatory Bowel Disease-Ahead Program. Gastroenterology 2021;160:378-402 e22.
1230. Rentea RM, Renaud E, Ricca R, et al. Surgical Management of Ulcerative Colitis in Children and Adolescents: A Systematic Review from the APSA Outcomes and Evidence-Based Practice Committee. Journal of Pediatric Surgery 2023;58:1861-1872.
1231. Lipskar AM. When and Where Should Surgery Be Positioned in Pediatric Inflammatory Bowel Disease? Gastroenterol Clin North Am 2023;52:579-587.
1232. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, et al. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2008;14:839-49.
1233. Diederen K, Sahami SS, Tabbers MM, et al. Outcome after restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in children and adults. Br J Surg 2017;104:1640-1647.
1234. Runde J, Erondu A, Akiyama S, et al. Outcomes of Ileoanal Pouch Anastomosis in Pediatric Ulcerative Colitis Are Worse in the Modern Era: A Time Trend Analysis Outcomes Following Ileal Pouch-Anal Anastomosis in Pediatric Ulcerative Colitis. Inflamm Bowel Dis 2022;28:1386-1394.
1235. Däbritz J, de Laffolie J. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Gastroenterologie–Hepatologie–Ernährung–Nephrologie–Urologie: Springer, 2024:153-165.
1236. Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. Gastroenterology 2007;133:423-32.
1237. Kerur B, Litman HJ, Stern JB, et al. Correlation of endoscopic disease severity with pediatric ulcerative colitis activity index score in children and young adults with ulcerative colitis. World J Gastroenterol 2017;23:3322-3329.
1238. Turner D, Leach ST, Mack D, et al. Faecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase and S100A12 in severe ulcerative colitis: a prospective multicentre comparison of predicting outcomes and monitoring response. Gut 2010;59:1207-12.
1239. Kim S, Park S, Kang Y, et al. Combining faecal calprotectin and sigmoidoscopy can predict mucosal healing in paediatric ulcerative colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2020;32:17-21.
1240. Diamanti A, Colistro F, Basso MS, et al. Clinical role of calprotectin assay in determining histological relapses in children affected by inflammatory bowel diseases. Inflamm Bowel Dis 2008;14:1229-35.
1241. Walkiewicz D, Werlin SL, Fish D, et al. Fecal calprotectin is useful in predicting disease relapse in pediatric inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2008;14:669-73.
1242. Claßen M, Schiller B, Däbritz J. Predicting complications in paediatric ulcerative colitis: A longitudinal multicentre cohort study. Aliment Pharmacol Ther 2024;60:1421-1434.
1243. Iwanczak B, Ruczka M, Matusiewicz M, et al. Correlation between biomarkers (calprotectin, seromucoid, metalloproteinase-3 and CRP) and clinical and endoscopic activity of ulcerative colitis in children. Adv Med Sci 2020;65:259-264.
1244. Boon GJ, Day AS, Mulder CJ, et al. Are faecal markers good indicators of mucosal healing in inflammatory bowel disease? World J Gastroenterol 2015;21:11469-80.
1245. Everhov Å H, Ludvigsson JF, Järås J, et al. Colorectal Cancer in Childhood-onset Inflammatory Bowel Disease: A Scandinavian Register-based Cohort Study, 1969-2017. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2022;75:480-484.

1246. Oliva S, Thomson M, de Ridder L, et al. Endoscopy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto IBD Group of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;67:414-430.
1247. Everhov AH, Ludvigsson JF, Jaras J, et al. Colorectal Cancer in Childhood-onset Inflammatory Bowel Disease: A Scandinavian Register-based Cohort Study, 1969-2017. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2022;75:480-484.
1248. Noh SY, Oh SY, Kim SH, et al. Fifteen-year-old colon cancer patient with a 10-year history of ulcerative colitis. World J Gastroenterol 2013;19:2437-40.
1249. Kim MJ, Ko JS, Shin M, et al. Colorectal Cancer associated with pediatric inflammatory bowel disease: a case series. BMC Pediatr 2021;21:504.
1250. Jagt JZ, van Schie DA, Benninga MA, et al. Endoscopic Surveillance for Colorectal Cancer in Pediatric Ulcerative Colitis: A Survey Among Dutch Pediatric Gastroenterologists. JPGN Rep 2023;4:e341.
1251. Bottema RWB, de Vries H, Houwen RHJ, et al. Impact of Paediatric Versus Adult Care Setting on Health Care Utilization in Adolescents With Inflammatory Bowel Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2019;69:310-316.
1252. Hussain FS, Setya A, Molina I, et al. Healthcare Utilization Patterns and Excessive Steroid Use in Late Adolescence Age and Young Adults With Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Gastro Hep Adv 2023;2:928-934.
1253. Dabritz J, Gerner P, Enninger A, et al. Inflammatory Bowel Disease in Childhood and Adolescence. Dtsch Arztebl Int 2017;114:331-338.
1254. Thangarajah D, Hyde MJ, Konteti VK, et al. Systematic review: Body composition in children with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2015;42:142-57.
1255. Milo F, Imondi C, D'Amore C, et al. Short-term Psychodynamic Psychotherapy in Addition to Standard Medical Therapy Increases Clinical Remission in Adolescents and Young Adults with Inflammatory Bowel Disease: a Randomised Controlled Trial. J Crohns Colitis 2024;18:256-263.
1256. Kugathasan S, Nebel J, Skelton JA, et al. Body mass index in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease: observations from two multicenter North American inception cohorts. J Pediatr 2007;151:523-7.
1257. Walther F, Fusch C, Radke M, et al. Osteoporosis in pediatric patients suffering from chronic inflammatory bowel disease with and without steroid treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;43:42-51.
1258. Martinelli M, Giugliano FP, Strisciuglio C, et al. Vaccinations and Immunization Status in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Study From the Pediatric IBD Porto Group of the ESPGHAN. Inflamm Bowel Dis 2020;26:1407-1414.
1259. Kappelman MD, Bousvaros A. Nutritional concerns in pediatric inflammatory bowel disease patients. Mol Nutr Food Res 2008;52:867-74.
1260. Miele E, Shamir R, Aloi M, et al. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;66:687-708.
1261. Kugathasan S, Nebel J, Skelton JA, et al. Body mass index in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease: observations from two multicenter North American inception cohorts. J Pediatr 2007;151:523-7.
1262. Sanderson IR. Growth problems in children with IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2014;11:601-10.
1263. Martinelli M, Giugliano FP, Strisciuglio C, et al. Vaccinations and Immunization Status in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Study From the Pediatric IBD Porto Group of the ESPGHAN. Inflamm Bowel Dis 2019.

1264. Cagol L, Seitel T, Ehrenberg S, et al. Vaccination rate and immunity of children and adolescents with inflammatory bowel disease or autoimmune hepatitis in Germany. Vaccine 2020;38:1810-1817.
1265. Gordon M, Sinopoulou V, Lakunina S, et al. Remote care through telehealth for people with inflammatory bowel disease. Cochrane Database Syst Rev 2023;5:Cd014821.
1266. Boerkoel A, Tischler L, Kaul K, et al. Healthcare service use in paediatric inflammatory bowel disease: a questionnaire on patient and parent care experiences in Germany. BMC Gastroenterol 2023;23:378.
1267. Kaul K, Schumann S, Sander C, et al. A Nationwide Survey on Patient Empowerment in Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Germany. Children (Basel) 2023;10.
1268. Kaul K, Schumann S, Sander C, et al. Health Literacy of Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease (IBD) and Parents of IBD Patients-Coping and Information Needs. Children (Basel) 2024;11.
1269. Boerkoel A, Tischler L, Kaul K, et al. Healthcare service use in paediatric inflammatory bowel disease: a questionnaire on patient and parent care experiences in Germany. BMC Gastroenterol 2023;23:378.
1270. Tischler L, Boerkoel A, Krause H, et al. The Care of Children and Adolescents with Chronic Inflammatory Bowel Disease: A Cluster-Randomized Trial on Improving the Guideline Conformity of Treatment by the Use of the CEDATA-GPGE Patient Registry. Dtsch Arztebl Int 2024;121:627-633.
1271. Crandall W, Kappelman MD, Colletti RB, et al. ImproveCareNow: The development of a pediatric inflammatory bowel disease improvement network. Inflamm Bowel Dis 2011;17:450-7.
1272. Crandall WV, Margolis PA, Kappelman MD, et al. Improved outcomes in a quality improvement collaborative for pediatric inflammatory bowel disease. Pediatrics 2012;129:e1030-41.
1273. Tischler L, Boerkoel A, Krause H, et al. The Care of Children and Adolescents With Chronic Inflammatory Bowel Disease: A Cluster-Randomized Trial on Improving the Guideline Conformity of Treatment by the Use of the CEDATA-GPGE Patient Registry. Dtsch Arztebl Int 2024.
1274. Crandall WV, Margolis PA, Kappelman MD, et al. Improved outcomes in a quality improvement collaborative for pediatric inflammatory bowel disease. Pediatrics 2012;129:e1030-41.
1275. Knez R, Francisković T, Samarin RM, et al. Parental quality of life in the framework of paediatric chronic gastrointestinal disease. Coll Antropol 2011;35 Suppl 2:275-80.
1276. Arp L, Jansson S, Wewer V, et al. Psychiatric Disorders in Adult and Paediatric Patients With Inflammatory Bowel Diseases - A Systematic Review and Meta-Analysis. J Crohns Colitis 2022;16:1933-1945.
1277. Cooney R, Barrett K, Russell RK. Impact of mental health comorbidity in children and young adults with inflammatory bowel disease: a UK population-based cohort study. BMJ Open 2024;14:e080408.
1278. Oba J, Sobrado CW, Damião A, et al. HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IS ASSOCIATED WITH REDUCTION IN SCHOOL AND WORK PRODUCTIVITY RATHER THAN PHYSICAL IMPAIRMENT: A MULTIDISCIPLINARY STUDY. Arq Gastroenterol 2021;58:541-547.
1279. Haapamäki J, Roine RP, Sintonen H, et al. Health-related quality of life in paediatric patients with inflammatory bowel disease related to disease activity. J Paediatr Child Health 2011;47:832-7.
1280. Greenley RN, Hommel KA, Nebel J, et al. A meta-analytic review of the psychosocial adjustment of youth with inflammatory bowel disease. J Pediatr Psychol 2010;35:857-69.
1281. Sebastian S, Jenkins H, McCartney S, et al. The requirements and barriers to successful transition of adolescents with inflammatory bowel disease: differing perceptions from a survey of adult and paediatric gastroenterologists. J Crohns Colitis 2012;6:830-44.

1282. Wright EK, Williams J, Andrews JM, et al. Perspectives of paediatric and adult gastroenterologists on transfer and transition care of adolescents with inflammatory bowel disease. Intern Med J 2014;44:490-6.
1283. Sattoe JNT, Peeters MAC, Haitsma J, et al. Value of an outpatient transition clinic for young people with inflammatory bowel disease: a mixed-methods evaluation. BMJ Open 2020;10:e033535.
1284. Whitfield EP, Fredericks EM, Eder SJ, et al. Transition readiness in pediatric patients with inflammatory bowel disease: patient survey of self-management skills. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;60:36-41.
1285. Schütz L, Radke M, Menzel S, et al. Long-term implications of structured transition of adolescents with inflammatory bowel disease into adult health care: a retrospective study. BMC Gastroenterol 2019;19:128.
1286. Cole R, Ashok D, Razack A, et al. Evaluation of Outcomes in Adolescent Inflammatory Bowel Disease Patients Following Transfer From Pediatric to Adult Health Care Services: Case for Transition. J Adolesc Health 2015;57:212-7.
1287. Pearlstein H, Bricker J, Michel HK, et al. Predicting Suboptimal Transitions in Adolescents With Inflammatory Bowel Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2021;72:563-568.
1288. Selinger CP, Eaden J, Selby W, et al. Inflammatory bowel disease and pregnancy: lack of knowledge is associated with negative views. J Crohns Colitis 2013;7:e206-13.
1289. de Lima A, Zelinkova Z, Mulders AG, et al. Preconception Care Reduces Relapse of Inflammatory Bowel Disease During Pregnancy. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:1285-1292.e1.
1290. Abhyankar A, Ham M, Moss AC. Meta-analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:460-6.
1291. Vestergaard T, Julsgaard M, Røsok JF, et al. Predictors of disease activity during pregnancy in women with inflammatory bowel disease-a Danish cohort study. Aliment Pharmacol Ther 2023;57:335-344.
1292. Odufalu FD, Long M, Lin K, et al. Exposure to corticosteroids in pregnancy is associated with adverse perinatal outcomes among infants of mothers with inflammatory bowel disease: results from the PIANO registry. Gut 2022;71:1766-1772.
1293. Hviid A, Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. Cmaj 2011;183:796-804.
1294. Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, et al. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study. Bmj 2005;330:230.
1295. Mahadevan U, Long MD, Kane SV, et al. Pregnancy and Neonatal Outcomes After Fetal Exposure to Biologics and Thiopurines Among Women With Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology 2021;160:1131-1139.
1296. Matro R, Martin CF, Wolf D, et al. Exposure Concentrations of Infants Breastfed by Women Receiving Biologic Therapies for Inflammatory Bowel Diseases and Effects of Breastfeeding on Infections and Development. Gastroenterology 2018;155:696-704.
1297. Chaparro M, Verreth A, Lobaton T, et al. Long-Term Safety of In Utero Exposure to Anti-TNFα Drugs for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Results from the Multicenter European TEDDY Study. Am J Gastroenterol 2018;113:396-403.
1298. Kammerlander H, Nielsen J, Knudsen T, et al. Anti-TNF-α Use During the Third Trimester of Pregnancy in Women with Moderate-severe Inflammatory Bowel Disease and the Risk of Preterm Birth and Low Birth Weight. Inflamm Bowel Dis 2017;23:1916-1923.
1299. Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB, et al. Biologics for Inflammatory Bowel Disease and Their Safety in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2022;20:74-87.e3.

1300. Wils P, Seksik P, Stefanescu C, et al. Safety of ustekinumab or vedolizumab in pregnant inflammatory bowel disease patients: a multicentre cohort study. Aliment Pharmacol Ther 2021;53:460-470.
1301. Harrington LE, Britten JF, Nikitin K, et al. A Synthetic, X-ray, NMR Spectroscopy and DFT Study of β-Naphthil Dihydrazone, Di(β-naphthyl)acetylene, Tetra(β-naphthyl)cyclopentadienone, and Hexa(β-naphthyl)-benzene: C(6) (C(10) H(7))(6) Is a Disordered Molecular Propeller. Chempluschem 2017;82:433-441.
1302. Julsgaard M, Baumgart DC, Baunwall SMD, et al. Vedolizumab clearance in neonates, susceptibility to infections and developmental milestones: a prospective multicentre population-based cohort study. Aliment Pharmacol Ther 2021;54:1320-1329.
1303. Moens A, van der Woude CJ, Julsgaard M, et al. Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease patients treated with vedolizumab, anti-TNF or conventional therapy: results of the European CONCEIVE study. Aliment Pharmacol Ther 2020;51:129-138.
1304. Meyer A, Miranda S, Drouin J, et al. Safety of Vedolizumab and Ustekinumab Compared With Anti-TNF in Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2025;23:144-153.e22.
1305. Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. J Crohns Colitis 2023;17:1-27.
1306. Rüegg L, Pluma A, Hamroun S, et al. EULAR recommendations for use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 update. Ann Rheum Dis 2025;84:910-926.
1307. Kane S, Lemieux N. The role of breastfeeding in postpartum disease activity in women with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2005;100:102-5.
1308. Roy A, Chambers C, Martin C, et al. Exposure to Biologic Therapy and Childhood Development among Offspring of Women with Inflammatory Bowel Disease: Results from the Piano Registry. Gastroenterology 2017;152:S85-S86.
1309. Julsgaard M, Mahadevan U, Vestergaard T, et al. Tofacitinib concentrations in plasma and breastmilk of a lactating woman with ulcerative colitis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2023;8:695-697.
1310. Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, et al. Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy Clinical Care Pathway: A Report From the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. Gastroenterology 2019;156:1508-1524.
1311. Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, et al. Pregnancy and delivery before and after ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease: immediate and long-term consequences and outcomes. Dis Colon Rectum 2004;47:1127-35.
1312. Cornish JA, Tan E, Teare J, et al. The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: a systematic review. Dis Colon Rectum 2007;50:1128-38.
1313. Foulon A, Dupas JL, Sabbagh C, et al. Defining the Most Appropriate Delivery Mode in Women with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. Inflamm Bowel Dis 2017;23:712-720.
1314. Remzi FH, Gorgun E, Bast J, et al. Vaginal delivery after ileal pouch-anal anastomosis: a word of caution. Dis Colon Rectum 2005;48:1691-9.
1315. Selinger CP, Nelson-Piercy C, Fraser A, et al. IBD in pregnancy: recent advances, practical management. Frontline Gastroenterol 2021;12:214-224.
1316. Bröms G, Granath F, Linder M, et al. Complications from inflammatory bowel disease during pregnancy and delivery. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:1246-52.
1317. Kim YH, Pfaller B, Marson A, et al. The risk of venous thromboembolism in women with inflammatory bowel disease during pregnancy and the postpartum period: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2019;98:e17309.
1318. Nguyen GC, Boudreau H, Harris ML, et al. Outcomes of obstetric hospitalizations among women with inflammatory bowel disease in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:329-34.

1319. de Lima A, Kanis SL, Escher JC, et al. Hepatitis B Vaccination Effective in Children Exposed to Anti-Tumour Necrosis Factor Alpha in Utero. Journal of Crohn's and Colitis 2018;12:948-953.
1320. Duricova D, Dvorakova E, Hradsky O, et al. Safety of Anti-TNF-Alpha Therapy During Pregnancy on Long-term Outcome of Exposed Children: A Controlled, Multicenter Observation. Inflamm Bowel Dis 2019;25:789-796.
1321. Weiss B, Ben-Horin S, Lev A, et al. Immune function in newborns with in-utero exposure to anti-TNFα therapy. Front Pediatr 2022;10:935034.
1322. Barenbrug L, Groen MT, Hoentjen F, et al. Pregnancy and neonatal outcomes in women with immune mediated inflammatory diseases exposed to anti-tumor necrosis factor-α during pregnancy: A systemic review and meta-analysis. J Autoimmun 2021;122:102676.
1323. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Martin C, et al. Use of Biologic Therapy by Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease Does Not Affect Infant Response to Vaccines. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:99-105.
1324. Cheent K, Nolan J, Shariq S, et al. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. J Crohns Colitis 2010;4:603-5.
1325. Goulden B, Chua N, Parker E, et al. A systematic review of live vaccine outcomes in infants exposed to biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in utero. Rheumatology (Oxford) 2022;61:3902-3906.
1326. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. Gastroenterology 2016;151:110-9.
1327. Vestergaard T, Kammerlander H, Brock B, et al. Immunoglobulin and Infliximab Concentrations in Dichorionic Twins Exposed to Infliximab in Utero. J Crohns Colitis 2017;11:1152-1153.
1328. Fitzpatrick T, Alsager K, Sadarangani M, et al. Immunological effects and safety of live rotavirus vaccination after antenatal exposure to immunomodulatory biologic agents: a prospective cohort study from the Canadian Immunization Research Network. Lancet Child Adolesc Health 2023;7:648-656.
1329. Gisbert JP, Chaparro M. Vaccines in Children Exposed to Biological Agents In Utero and/or During Breastfeeding: Are They Effective and Safe? J Crohns Colitis 2023;17:995-1009.
1330. Ernest-Suarez K, Murguía-Favela LE, Constantinescu C, et al. Live Rotavirus Vaccination Appears Low-risk in Infants Born to Mothers With Inflammatory Bowel Disease on Biologics. Clin Gastroenterol Hepatol 2025;23:835-845.
1331. Schell TL, Fass L, Hitchcock ME, et al. Safety of Rotavirus Vaccination in Infants That Were Exposed to Biologics In Utero: A Systematic Review. Inflammatory Bowel Diseases 2024:izae220.
1332. Sturm A, Maaser C, Mendall M, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on IBD in the Elderly. J Crohns Colitis 2017;11:263-273.
1333. Hruz P, Juillerat P, Kullak-Ublick GA, et al. Management of the Elderly Inflammatory Bowel Disease Patient. Digestion 2020;101 Suppl 1:105-119.
1334. Khan N, Vallarino C, Lissoos T, et al. Risk of Infection and Types of Infection Among Elderly Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Database Analysis. Inflamm Bowel Dis 2020;26:462-468.
1335. Akerkar GA, Peppercorn MA, Hamel MB, et al. Corticosteroid-associated complications in elderly Crohn's disease patients. Am J Gastroenterol 1997;92:461-4.
1336. Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile--more difficult than ever. N Engl J Med 2008;359:1932-40.
1337. Nordestgaard RLM, Wewer MD, Malham M, et al. Treatment of inflammatory bowel disease with steroid-sparing medications is age-dependent - Results from a Danish nationwide cohort study, 2000-2018. Aliment Pharmacol Ther 2024.
1338. Mease P, Charles-Schoeman C, Cohen S, et al. Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic

arthritis development programmes and from real-world data. Ann Rheum Dis 2020;79:1400-1413.
1339. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. Gut 2005;54:1121-5.
1340. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, et al. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2012;143:390-399.e1.
1341. Colombel JF, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. Gastroenterology 2004;126:19-31.
1342. Desai A, Zator ZA, de Silva P, et al. Older age is associated with higher rate of discontinuation of anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2013;19:309-15.
1343. Cottone M, Kohn A, Daperno M, et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:30-5.
1344. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, et al. Systematic review with meta-analysis: biologics and risk of infection or cancer in elderly patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2020;51:820-830.
1345. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. Circulation 2003;107:3133-40.
1346. Rindi LV, Zace D, Braccialarghe N, et al. Drug-Induced Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML): A Systematic Review and Meta-Analysis. Drug Saf 2024;47:333-354.
1347. Ramos GP, Stroh G, Al-Bawardy B, et al. Outcomes of Treatment for Latent Tuberculosis Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Biologic Therapy. Inflamm Bowel Dis 2018;24:2272-2277.
1348. Ng SC, Hilmi IN, Blake A, et al. Low Frequency of Opportunistic Infections in Patients Receiving Vedolizumab in Clinical Trials and Post-Marketing Setting. Inflamm Bowel Dis 2018;24:2431-2441.
1349. Singh S, Heien HC, Sangaralingham L, et al. Risk of Malignancy with Vedolizumab Versus Tumor Necrosis Factor-alpha Antagonists in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. Dig Dis Sci 2022;67:2510-2516.
1350. Card T, Ungaro R, Bhayat F, et al. Vedolizumab use is not associated with increased malignancy incidence: GEMINI LTS study results and post-marketing data. Aliment Pharmacol Ther 2020;51:149-157.
1351. Khan N, Pernes T, Weiss A, et al. Incidence of Infections and Malignancy Among Elderly Male Patients with IBD Exposed to Vedolizumab, Prednisone, and 5-ASA Medications: A Nationwide Retrospective Cohort Study. Adv Ther 2021;38:2586-2598.
1352. Clement B, De Felice K, Afzali A. Indications and safety of newer IBD treatments in the older patient. Curr Gastroenterol Rep 2023;25:160-168.
1353. Bencardino S, D'Amico F, Faggiani I, et al. Efficacy and Safety of S1P1 Receptor Modulator Drugs for Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. J Clin Med 2023;12.