

Klinische Charakteristik und ambulante
Therapieoptionen bei Anämie bei Patienten mit chronisch-
entzündlichen Darmerkrankungen:
Eine Praxisstudie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Simona Kvin
aus Frankfurt am Main

Gießen 2025

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Aus den Medizinischen Kliniken II/IV

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Philip Hardt
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner

Tag der Disputation: 07.02.2025

Inhalt

1. Einleitung	1
2. Fragestellung dieser Arbeit	3
3. Literaturübersicht zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED)	4
3.1 Epidemiologie der CED.....	4
3.1.1 Inzidenz und Prävalenz des Morbus Crohn (MC)	5
3.1.2 Inzidenz und Prävalenz der Colitis ulcerosa (CU).....	5
3.2 Ätiologie und Pathogenese der CED	5
3.3 Klinische Symptomatik der CED	7
3.3.1 Klinische Symptomatik des MC	8
3.3.2 Beurteilung der Krankheitsaktivität, des Schweregrades und Risikostratifizierung des schweren Verlaufs des MC	8
3.3.3 Klinische Symptomatik der CU	9
3.3.4 Beurteilung der Krankheitsaktivität, des Schweregrades und Risikostratifizierung des schweren Verlaufs der CU	10
3.4 Intestinale Manifestationen der CED	12
3.4.1 Intestinale Manifestationen des MC	12
3.4.2 Intestinale Manifestationen der CU	13
3.5 Extraintestinale Manifestationen und Komplikationen der CED	13
3.6 Diagnostik der CED.....	14
3.6.1 Anamnese und körperliche Untersuchung.....	16
3.6.1.1 Anamnese und körperliche Untersuchung des MC.....	16
3.6.1.2 Anamnese und körperliche Untersuchung der CU.....	16
3.6.2 Labordiagnostik	17
3.6.2.1 Labordiagnostik des MC	17
3.6.2.2 Labordiagnostik der CU	18
3.6.3 Bildgebende Diagnostik.....	19

3.6.3.1	Sonographische/ radiologische Diagnostik des MC.....	19
3.6.3.2	Sonographische/ radiologische Diagnostik der CU	21
3.6.3.3	Endoskopische Diagnostik	21
3.7	Mikroskopische Kolitis (MK)	22
3.8	Komorbiditäten der CED	23
3.8.1	Komorbiditäten	23
3.8.2	Rolle der Anämie bei CED	24
3.9	Therapie der CED	26
3.9.1	MC-Therapie.....	26
3.9.1.1	MC-Therapie im akuten Schub	27
3.9.1.2	Remissionserhaltende MC-Therapie	28
3.9.2	CU-Therapie	28
3.9.2.1	Therapie bei unkomplizierter CU.....	29
3.9.2.2	Therapie bei CU mit ausgedehntem Befall	29
4.	Material und Methoden	32
4.1	Studiendesign.....	32
4.2	Analyse der Daten	33
5.	Ergebnisse	34
5.1	Deskriptive Analyse der CED-Kohorte	34
5.1.1	Deskriptive Analyse von demographischen Daten	34
5.1.2	Deskriptive Analyse von laborchemischen Daten	36
5.1.3	Deskriptive Analyse der Krankheitsaktivität bei CED-Kohorte.....	43
5.2	Management der Eisenmangelanämie bei CED - Patienten	44
5.3	Analyse von kausalen Therapien bei CED-Patienten.....	47
5.3.1	Analyse von Therapieansätzen bei CED-Patienten	47
5.3.2	Analyse der Verwendung von Medikamenten bei Therapien von CED-Patienten.....	50

5.4 Analyse der Zeitspanne zur Steroidfreiheit bei CED-Patienten: Vergleich vor und nach 2016.....	56
5.5 Analyse der steroidfreien Remission in der CED-Kohorte	57
6. Diskussion	62
7. Zusammenfassung.....	66
8. Summary	67
9. Anhang	68
9.1 Abkürzungsverzeichnis	68
9.2 Abbildungsverzeichnis	78
9.3 Tabellenverzeichnis	80
9.4 Literaturverzeichnis	81
9.5 Ethikantrag.....	105
9.6 Publikations- und Kongressverzeichnis.....	109
9.7 Erklärung zur Dissertation.....	110
9.8 Danksagung	111

1. Einleitung

Die Gruppe der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) wird überwiegend durch zwei Hauptkrankheiten repräsentiert: Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU). MC wurde nach dem amerikanischen Arzt Burrill B. Crohn benannt (1884-1984) (Crohn et al. 1984). MC kann jeden Bereich des Gastrointestinalen (GI)-Traktes vom Mund bis zum perianalen Bereich befallen.

Die Erstbeschreibung der CU erfolgte um die 1850er Jahre (Danese und Fiocchi 2011). Die CU ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung, die durch schubförmige und remittierende Entzündungsepisoden gekennzeichnet ist. Die CU ist auf die Schleimhautschicht des Colons beschränkt. In den meisten Fällen manifestiert sich die Erkrankung im Rektum und kann sich kontinuierlich nach proximal ausdehnen (Silverberg et al. 2005; Satsangi et al. 2006). Eine weitere Entität von CED ist die mikroskopische Kolitis (MK), die vor allem ältere Menschen betrifft und deren klinisches Bild verschiedene gastrointestinale Manifestationen umfasst. Das Hauptsymptom ist chronischer wässriger Durchfall, der nicht blutig ist (AlHussaini 2023).

Die CED (im Folgenden wird diese Abkürzung in pluraler Form verwendet) sind autoimmun-entzündliche Erkrankungen, welche durch eine gewisse Fehlantwort des humanen Immunsystems ausgelöst werden (Moran et al. 2015). Diese Autoimmunerkrankungen sind durch einen unvorhersehbaren Verlauf gekennzeichnet und können verschiedene Körpersysteme als Systemerkrankungen beeinträchtigen. Dabei können nicht nur Veränderungen im GI-Trakt, sondern auch extraintestinale Manifestationen auftreten, (beispielsweise an den Augen, den Nieren, der Leber, der Haut und dem muskuloskelettalen System). Die steigenden Kosten für die Behandlung von CED-Patienten, insbesondere im ambulanten Bereich, weisen auf die zunehmende Belastung durch diese Krankheitsform hin (Schoepfer und Safroneeva 2019).

Eine Anämie stellt eine häufige Komplikation bei CED-Patienten dar, wobei die Eisenmangelanämie die vorherrschende Form darstellt (Dignass et al. 2015). Die genaue Ätiologie ist komplex und umfasst verschiedene Faktoren, wie chronische Darmblutungen, Entzündungen, Ulzerationen, Resorptionsstörungen, Mangelernährung, toxische Wirkungen von Medikamenten sowie chirurgische Eingriffe (Blumenstein et

al. 2014). Die European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) klassifiziert Anämie bei CED-Patienten als Eisenmangelanämie, Anämie chronischer Erkrankung und B12- oder Folsäuremangel-assoziierte Anämie (Maaser et al. 2019).

Trotz zahlreicher Studien bleibt die genaue Prävalenz der Anämie bei CED-Patienten unklar, da viele Studien heterogene Patientengruppen einschließen (Isa et al. 2023; Jabłońska und Mrowiec 2023). Es wird empfohlen, dass CED-Patienten mit Eisenmangelanämie für eine Therapie mit Eisensupplementierung als geeignet erachtet werden sollten, während die intravenöse Verabreichung von Eisen bei Patienten mit klinisch aktiver CED oder bei Patienten, die zuvor orales Eisen nicht vertragen haben, mit Hämoglobinspiegeln unter 10 g/dl und bei Patienten, die Erythropoese-stimulierende Mittel benötigen, empfohlen wird (Dignass et al. 2015). Da das Wiederauftreten einer Anämie nach deren Abklingen häufig zu beobachten ist, ist eine Überwachung auf rezidivierende Anämie während des Therapieverlaufs von essenzieller Bedeutung (Patel et al. 2018).

MC stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Vitamin-B12-Mangels dar, der durch eine häufige Beteiligung des terminalen Ileums bedingt ist. Das konventionelle Screening auf B12-Mangel im Serum misst die Gesamt-B12-Konzentration, von der lediglich eine Minderheit in biologisch aktiver Form vorliegt (Ghishan und Kiela 2017). Vitamin D spielt ebenso eine Rolle in der Pathophysiologie von CED, denn er beeinflusst die intestinale Homöostase, hat immunregulatorische Eigenschaften, stärkt die Epithelbarriere, moduliert Entzündungsreaktionen und beeinflusst auch das Darmmikrobiom. Ein Vitamin-D-Mangel ist bei CED-Patienten weit verbreitet, wobei ein niedriger Serumspiegel sich negativ auf die Krankheitsaktivität auswirken kann (Vernia et al. 2022).

Im ambulanten Bereich ist das Management von CED-Patienten jeden Alters von großer Bedeutung, um einen rechtzeitigen Therapieansatz zu gewährleisten und möglichen Komplikationen, einschließlich Anämie, vorzubeugen. Eine unbehandelte Anämie bei CED kann zu erheblichen gesundheitlichen Komplikationen führen. Daher erfordert jeder CED-Patient eine regelmäßige klinische, laborchemische und endoskopische Überwachung sowie eine individuelle Anpassung der Therapie, um die bestmögliche Versorgung zu gewährleisten.

2. Fragestellung dieser Arbeit

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurde eine "real-world" konsekutive CED-Kohorte charakterisiert und in Bezug auf die klinischen Merkmale sowie der Rolle von Eisenmangelanämie, Vitamin-D und Vitamin-B12-Mangel bei Patienten mit CED untersucht. Die Patientendaten stammen aus einer überörtlichen Berufsausübungsgemeinschaft (Praxis Dr. M. Scholz / Dr. M. Schöfer / S. Kvin / Dr. M. Bürstell) in Langen und Rüsselsheim und umfassen den Zeitraum von Januar 2016 bis November 2023.

Das primäre Ziel dieser Studie ist die Analyse der Prävalenz von Anämie innerhalb der CED-Kohorte, Korrelation zwischen Hämoglobin und Calprotectin bei der Erstvorstellung und bei der letzten Vorstellung sowie die Analyse der Aktivitätsscores (CDAI (Crohn's Disease Activity Index) / Mayo-Score).

Die sekundären Ziele umfassen dabei die folgenden nachstehenden Punkte:

- Management der Eisenmangelanämie bei MC- und CU-Patienten;
- Kausale CED-Therapie, Medikamentenverteilung bei Therapiebeginn und bei Therapiewechsel;
- Analyse der Zeitspanne von der ED bis zur Steroidfreiheit bei CED-Patienten und Vergleich des Erreichens der Steroidfreiheit bei den Patienten mit der ED vor dem Jahr 2016 und nach dem Jahr 2016;
- Differenzierung der steroidfreien Remission nach Geschlecht, Diagnose, Anämie, Eisenmangelanämie, Art der Eisentherapie und CED-spezifischen Therapien.

3. Literaturübersicht zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED)

3.1 Epidemiologie der CED

Die Prävalenz von CED hat weltweit mit gewissen Unterschieden je nach geografischer Region zugenommen (Shivashankar et al. 2017; The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 2020). Die Inzidenz und Prävalenz von MC und CU scheint in Asien und im Nahen Osten niedriger zu sein. In einigen Ländern ist die Inzidenz von CED in den vergangenen Jahren jedoch angestiegen (Molodecky et al. 2012; Ng et al. 2017). Die Prävalenzzahlen können jedoch mit Umwelt- und Lebensstilfaktoren sowie mit zugrunde liegenden genetischen Unterschieden zusammenhängen (Khalili et al. 2012; Damas et al. 2017; Benchimol et al. 2015; Agrawal et al. 2021).

In Deutschland sind zurzeit etwa 400.000 Menschen von CED betroffen, welche bei Männern und Frauen in nahezu gleicher Häufigkeit auftreten (Rubin et al. 2000). Trotz steigender Inzidenz von ca. 15–20/100.000 Einwohnern pro Jahr stellen MC und CU immer noch eine relativ seltene Erkrankungen dar (Burisch 2014; Molodecky et al. 2012).

In Europa liegt der Anteil an Patienten mit CED zwischen 20 und 240 pro 100.000 Einwohner (Loftus 2004). Die populationsbasierten Daten aus der Schweiz zeigen eine CED-Prävalenz von 0.4 % (eine Person auf 250 Einwohner) mit gleicher Häufigkeit für MC und CU (Prävalenz von je 1 Person auf 500 Einwohner). An MC leiden in Deutschland etwa sechs Menschen pro 100.000 Einwohner, an CU etwa vier pro 100.000 Einwohner (Atreya et al. 2015).

Das Erkrankungsalter für viele Patienten mit MC und CU liegt zwischen 15 und 30 Jahren, obwohl CED in jedem Alter auftreten kann (Kappelman et al. 2007; Loftus et al. 2007; Bernstein et al. 2006). Einige Studien deuten auf eine bimodale Altersverteilung für beide Erkrankungen mit einem möglichen zweiten Peak zwischen 50 und 80 Jahren hin (Bernstein et al. 2006; Ekblom et al. 1991). Derzeit besteht noch keine Klarheit darüber, ob dieser zweite Höhepunkt mit einer größeren Anfälligkeit für Krankheiten im höheren Alter, dem späten Ausdruck einer früheren Umweltexposition oder höheren

Inanspruchnahmeraten der Gesundheitsversorgung bei älteren Menschen zusammenhängt (Argollo et al. 2019).

In einer Auswertung, welche Daten des Rochester Epidemiology Projects verwendete, konnte ein Zusammenhang zwischen dem männlichen Geschlecht und einer höheren Inzidenzrate von CU im Vergleich zum weiblichen Geschlecht festgestellt werden (12,8 gegenüber 8,8 Fällen pro 100.000 Personenjahre) (Shivashankar et al. 2017).

3.1.1 Inzidenz und Prävalenz des Morbus Crohn (MC)

In Deutschland sind derzeit rund 150.000 Menschen an MC erkrankt. Die jährliche Inzidenz beträgt fünf bis neun Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern. Der Gipfel der altersspezifischen Inzidenz liegt zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Knapp 20 % der Betroffenen erkranken vor dem 20. Lebensjahr (Fischer und Neurath 2019).

Des Weiteren scheinen auch Unterschiede in der Inzidenz von MC nach Alter zu bestehen. In einer Studie, die Daten aus dem Rochester Epidemiology Project verwendete, war das jüngere Alter mit einer höheren Inzidenz von MC assoziiert (Shivashankar et al. 2017). Junge Erwachsene (die Altersgruppe der 20- bis 29-Jährigen) hatten die höchste Inzidenz von MC (16,6 Fälle pro 100.000 Personenjahre) mit einer leichten weiblichen Dominanz bei MC im Erwachsenenalter.

3.1.2 Inzidenz und Prävalenz der Colitis ulcerosa (CU)

In Deutschland manifestiert sich die Erkrankung an CU mit einer jährlichen Inzidenz von vier Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner. Der Gipfel der altersspezifischen Inzidenz liegt zwischen dem 20. und 35. sowie zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr (Marchukov und Misselwitz 2019).

3.2 Äthiologie und Pathogenese der CED

Die Pathogenese lässt sich als multifaktorielles Zusammenspiel von genetischen, epigenetischen, immunologischen und mikrobiellen Mechanismen beschreiben (Sartor und Wu 2017). Eine gestörte Interaktion zwischen mukosalem Immunsystem, Mikrobiom und umweltbedingten Risikofaktoren bei genetischer Prädisposition wird als ursächlich angenommen (Schwerd und Koletzko 2019; Knights et al. 2013). Eine

unzureichende Immunantwort gegen Bakterien des Magen-Darm-Traktes stellt einen der fundamentalen Mechanismen dar, die zur Entstehung von CED beitragen. Das Risiko für die Entwicklung von CED ist teilweise vererbbar, wobei etwa 12 % der Patienten eine familiäre Anamnese von CED aufweisen (Marchukov und Misselwitz 2019).

Für CED ist charakteristisch, dass das Immunsystem die Toleranz gegenüber der normalen Darmflora verliert. Die möglichen Ursachen dafür sind:

- Genetische Prädisposition: diese hat bei MC eine größere Bedeutung als bei CU (Wehkamp et al. 2016). Bekannt ist, dass mehr als 160 Gene in die Pathogenese der CED involviert sind, die auf komplexen immunologischen Faktoren beruhen (Sartor und Wu 2017). Genetische Variationen, die die intrazelluläre Verarbeitung von bakteriellen Komponenten beeinflussen, sind mit MC, aber nicht mit CU, verbunden, während Variationen in bestimmten Genregionen, wie Interleukin (IL)-23-Rezeptor, IL12B, STAT3 (Signal transducer and activator of transcription) und Homöodomänenproteine (NKX2-3) sowohl mit MC als auch mit CU assoziiert sind (Camus et al. 2014);
- Ungleichgewicht zwischen symbiotischen und pathologischen Mikroorganismen im Darm, sog. Dysbiose (Wallace et al. 2014). Gesteigerte Immunreaktionen können zu einer mukosalen Dysbiose führen (Basso et al. 2018);
- Erhöhte Permeabilität der Darmwand: dies kann genetisch bedingt sein oder durch übermäßige Immunreaktionen verursacht werden (Podolsky 2002; Round und Mazmanian 2009). In der Folge können Mikroorganismen vermehrt das Darmepithel passieren und dort weitere Immunreaktionen auslösen (Podolsky 2002).

Die Ethnizität scheint bei CED eine Relevanz zu haben, sowohl CU als auch MC sind bei Juden häufiger aufzufinden, als bei nichtjüdischen Bevölkerungsgruppen (Mayberry et al. 1986; Karlinger et al. 2000). Die Inzidenz von CED ist in spanischen und schwarzen Populationen niedriger als in weißen Populationen (Sonnenberg et al. 1991; Calkins et al. 1984; Roth et al. 1989).

Ein hoher Prozentsatz der mit CED-assoziierten Signalwege ist mit anderen immunvermittelten Erkrankungen assoziiert und/oder birgt ein Risiko für Immundefekte und für die Anfälligkeit für mykobakterielle Erkrankungen (Jostins et al. 2012). So werden *Mycobacterium avium paratuberculosis* und adhärenzinvasive *Escherichia coli* Infektionen mit CED in Verbindung gebracht (Bosca-Watts et al. 2015).

MC betrifft Patienten mit genetischer Sensibilität, deren Erkrankungsaktivität durch Umweltfaktoren sowie das intestinale Mikrobiom ausgelöst wird. Dies führt zu einer übermäßigen Aktivierung des mukosalen Immunsystems und abweichenden Zytokinreaktionen. Studien haben eine Verbindung zwischen den proinflammatorischen Zytokinen wie IL17 und IL23 und der Pathogenese von MC aufgezeigt, wobei IL23 die Expansion pathogener T-Helferzellen Typ 17 (Th17) durch verschiedene Mechanismen verstärkt und den IL17- und IL23-Signalweg induziert, der eine Kaskade von entzündungsfördernden Molekülen wie Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), Interferon (IFN) γ , IL22, Lymphotoxin, IL1 β und Lipopolysaccharid auslöst. IL17A und TNF vermitteln synergistisch die Signalübertragung und steuern die Expression der Entzündungsgene (Schmitt et al. 2021).

Die bisher bekannten pathogenetischen Abläufe der CU können grundsätzlich in drei Schritte unterteilt werden, wie Aktivierung der T-Lymphozyten in der Darmwand, Bildung von Entzündungsmediatoren sowie Gewebeschädigung mit Entstehung von Ulcerationen (Yamamoto-Furusho et al. 2018).

3.3 Klinische Symptomatik der CED

Das klinische Bild der CED ist vielseitig. Bauchschmerzen, schmerzhafter Stuhldrang (Tenesmen) und (blutige) Diarrhoe sind typische Symptome einer CU (Maaser et al. 2019). Die Symptome bei MC sind häufig unspezifisch und umfassen Bauchschmerzen, einen Leistungsknick, Wachstumsstörungen und eine verzögerte Pubertätsentwicklung sowie Gewichtsverlust und Eisenmangelanämie, welche mit einer verminderten Belastbarkeit, Konzentrationsfähigkeit und Müdigkeit einhergehen können. Bei häufigem Durchfall können Kontinenzprobleme und Drangsymptomatiken auftreten. Fistulierende Verläufe bei MC sind je nach Lokalisation mit Schmerzen und Ausfluss verbunden (Bequet et al. 2017; Buderus et al. 2015).

3.3.1 Klinische Symptomatik des MC

Abdominelle Schmerzen gehören zu den häufigen MC-Manifestationen, unabhängig von dem Befallsmuster. Als Beispiel sei angeführt, dass Patienten mit Beteiligung des distalen Ileums oft Schmerzen im rechten unteren Quadranten des Abdomens aufzeigen. Weiterhin kann eine transmurale Entzündung zu fibrotischen Strikturen (bis zu Fistelbildung und Abszessen) führen, die wiederholten Episoden von abdominalen Schmerzen und Dünndarmileus verursachen können. Einige Patienten zeigen keine Symptome von MC, bis eine Stenose abdominale Krämpfe und Obstipation verursacht (Lichtenstein et al. 2018).

Ogleich Diarrhoe bei CED ein häufig anzutreffendes Symptom ist, können die Symptome über einen längeren Zeitraum variieren. Eine Anamnese, die anhaltenden oder intermittierenden Durchfall ohne Blutbeimengung, aber mit anderen Merkmalen von CED, wie Haut-, Augen- oder Gelenkproblemen umfasst, kann auf MC hindeuten. Diarrhoe im Zusammenhang mit MC kann verschiedene Ursachen haben, darunter übermäßige Flüssigkeitssekretion und gestörte Flüssigkeitsaufnahme durch entzündete Schleimhaut im Dün- und/oder Dickdarm, Gallensäuremalabsorption durch entzündetes terminales Ileum und Diarrhoe im Zusammenhang mit dem Verlust von Gallensäure (Sands 2004).

Systemische Symptome sind bei MC häufig zu beobachten, wobei Müdigkeit besonders ausgeprägt ist. Des Weiteren manifestiert sich bei den Betroffenen häufig ein Gewichtsverlust, welcher mit einer verminderten oralen Aufnahme einhergehen kann. Dies ist dadurch zu erklären, dass die Patienten eine Verbesserung ihres Befindens verspüren, wenn sie weniger essen. Zusätzlich kann der Gewichtsverlust auf eine Malabsorption zurückzuführen sein. Fieber ist in der MC seltener, kann jedoch auf den Entzündungsprozess zurückzuführen sein oder das Ergebnis einer Darmperforation sein, die durch einen intraabdominalen Abszess bedingt wird (Beaugerie et al. 2006).

3.3.2 Beurteilung der Krankheitsaktivität, des Schweregrades und Risikostratifizierung des schweren Verlaufs des MC

Eine populationsbasierte Kohortenstudie konnte zeigen, dass das Risiko, Darmkomplikationen bei Patienten mit MC zu entwickeln, 20 Jahre nach der Diagnose

50 % betrug. Zudem konnte ein Zusammenhang zwischen der Beteiligung des Ileums und einem kürzeren Zeitintervall bis zum Auftreten von Komplikationen festgestellt werden (Thia et al. 2010). Als Risikofaktoren für einen progressiven Krankheitsverlauf bei MC lassen sich ein Alter unter 40 Jahren, Tabakkonsum, perianale oder rektale Beteiligung sowie ein cortisonabhängiger Verlauf identifizieren (Beaugerie et al. 2006; Cosnes et al. 2012).

Das Risiko einer Operation ist bei MC Patienten trotz Fortschritten in der medikamentösen Therapie, insbesondere bei narbigen Stenosen, Abszessen und Perforationen, relativ hoch, wobei das Zehn-Jahres-Risiko für eine chirurgische Resektion fast 50 % beträgt (Frolkis et al. 2013).

Das Risiko von Colonkarzinom bei langjähriger MC, an der der Dickdarm beteiligt ist, ist wahrscheinlich vergleichbar mit CU (Ekblom et al. 1990; Friedman et al. 2001; Maykel et al. 2006). Allerdings gelangten nicht alle Studien zu diesen Schlussfolgerungen, sodass das Ausmaß des Risikos bei Patienten mit MC weiterhin ungeklärt bleibt. Eine Zunahme der Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen des Anus und der Haut, Adenokarzinomen des Dünndarms, Duodenalneoplasien, Hodenkrebs und Leukämie wurden alle bei MC berichtet, wobei das Ausmaß dieser Assoziationen unklar ist (Hemminki et al. 2009). Patienten mit MC hatten jedoch ein höheres Risiko für hämatologische Malignome. Darüber hinaus hatten Patienten, die eine Thiopurintherapie gegen CED erhielten, ein erhöhtes Risiko, lymphoproliferative Störungen zu entwickeln (Beaugerie et al. 2009; Kotlyar et al. 2011).

Patienten mit MC können im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine etwas höhere Gesamtmortalität aufweisen. In einer Meta-Analyse, welche 35 Studien einbezog, wurde eine standardisierte Mortalitätsrate (eine Annäherung an das Sterberisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung) von 1,38 ermittelt (Bewtra et al. 2013).

3.3.3 Klinische Symptomatik der CU

CU ist eine chronische entzündliche Erkrankung, die durch schubförmige und remittierende Entzündungsepisoden gekennzeichnet ist, die auf die Schleimhautschicht des Colons beschränkt ist (Danese und Fiocchi 2011). Es betrifft fast immer das Rektum, und kann sich kontinuierlich nach proximal ausdehnen. Dies bedeutet, dass die

Entzündung normalerweise im unteren Teil des Dickdarms beginnt und sich dann entlang des Colons ausbreitet. Dieser fortschreitende Verlauf kann unterschiedliche Ausmaße annehmen und reicht von begrenzten Abschnitten des Colons bis hin zu einer umfassenden Beteiligung des gesamten Dickdarms. Dabei kann es zu unterschiedlichen Schweregraden der Entzündung kommen, die von leichten Formen bis zu schweren und ausgedehnten Beteiligungen reichen können (Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa der DGVS 2019). Diese Variabilität in der Ausdehnung und Schwere der Entzündung macht die CU zu einer vielschichtigen Erkrankung, die unterschiedliche klinische Präsentationen aufweisen kann (Silverberg et al. 2005; Satsangi et al. 2006).

3.3.4 Beurteilung der Krankheitsaktivität, des Schweregrades und Risikostratifizierung des schweren Verlaufs der CU

Bei der Definition der Krankheitsaktivität werden in den klinischen CU-Studien häufig diverse Bewertungssysteme verwendet, um die Krankheitsaktivität zu beschreiben. Der Schweregrad von CU wird im Allgemeinen als leichte, mittelschwere oder schwere Erkrankung eingestuft. Die Definition der leichten bis mittelschweren Krankheitsaktivität kann jedoch in der Literatur je nach verwendetem spezifischen Index oder Score variieren (z. B. Truelove- und Witts-Schweregradindex (TRUELOVE und WITTS 1955), Mayo Clinic-Score (Schroeder et al. 1987), Montreal-Klassifikation (Silverberg et al. 2005)).

In der klinischen Praxis kommt die folgende Definition der Krankheitsaktivität zur Anwendung:

- **Mild** – Patienten mit einem leichten klinischen Verlauf zeigen typischerweise ≤ 4 Stuhl pro Tag mit oder ohne geringe Blutbeimengung, keine Anzeichen einer systemischen Toxizität wie Tachykardie und normale C-reaktives Protein (CRP)-Werte. Häufige Symptome sind krampfartige abdominelle Schmerzen, Tenesmus und Obstipationsneigung, während starke abdominelle Schmerzen, schwere perianale Blutungen, Fieber und Gewichtsverlust nicht typisch für einen leichten Krankheitsverlauf sind;
- **Mäßig** - Patienten mit mittelschwerer klinischer Erkrankung zeigen typischerweise häufigen Stuhlgang (vier bis sechs Mal pro Tag), der auch blutig sein kann, sowie

eine leichte Anämie mit einem Hämoglobinwert über 10 g/dl. Bauchschmerzen sind vorhanden, aber nicht schwerwiegend, und es gibt keine oder nur minimale Anzeichen einer systemischen Inflammation. In der Regel bleibt die Ernährung ausreichend erhalten, und ein Gewichtsverlust ist nicht typisch für eine mittelschwere klinische Erkrankung;

- **Schwer** – Patienten mit einer schweren klinischen Erkrankung haben typischerweise häufigen, teils blutigen Stuhl (≥ 6 Mal pro Tag) mit schweren Krämpfen und Anzeichen einer systemischen Inflammation, wie Fieber (Temperatur $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), Tachykardie (Herzfrequenz ≥ 90 Schläge pro Minute), Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl) sowie CRP-Erhöhung.

Die bevorzugte Einteilung der CU unterscheidet die Proktitis, die Linksseitencolitis sowie die ausgedehnte Colitis mit Ausdehnung über die linke Flexur hinaus (Montreal Klassifikation) (Satsangi et al. 2006). Eine Koloskopie ist erforderlich, um das Ausmaß der Entzündung und das Befallsmuster zu bestimmen, da sich die Entzündung im Verlauf der Erkrankung nach proximal ausdehnen kann (Langholz et al. 1996; Gower-Rousseau et al. 2009).

Tabelle 1. Ausdehnung der Colitis ulcerosa

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 zur Pancolitis

Abkürzung: E = Einteilung

Quelle: Selbsterstellt, modifiziert nach Silverberg et al (Silverberg et al. 2005).

Die American Gastroenterological Association stratifiziert Patienten mit CU nicht nur anhand klinischer Parameter, sondern auch anhand des Entzündungsstatus, der mittels endoskopischer Beurteilung auf Ulcera und Krankheitsausmaß sowie Laboruntersuchungen wie fäkalem Calprotectin bewertet wird (Ko et al. 2019).

Für Patienten mit leichter bis mittelschwerer CU deuten verschiedene Merkmale auf ein geringeres Risiko für langfristige Folgeerkrankungen, wie eine Kolektomie, hin. Dazu zählen unter anderem leichte oder mittelschwere Symptome (≤ 6 Stuhlgänge täglich mit oder ohne Blut), das Fehlen von systemischen Symptomen wie Fieber und Gewichtsverlust, das Fehlen schwerer endoskopischer Befunde wie tiefe Ulzerationen, normale oder leicht erhöhte Werte von C-reaktivem Protein (CRP) und/oder fäkalem Calprotectin, das Fehlen extraintestinaler Manifestationen und die Diagnose im Alter von über 40 Jahren (Ko et al. 2019; Dassopoulos et al. 2015; Dias et al. 2015).

3.4 Intestinale Manifestationen der CED

3.4.1 Intestinale Manifestationen des MC

Wichtige Merkmale der transmuralen Entzündung bei MC umfassen die Bildung von Fisteln, Sinusbahnen, die in die Serosa eindringen und mit Epithel ausgekleidete Organe, wie das Colon, verbinden können. Diese Fisteln können unterschiedliche Manifestationen aufweisen, abhängig vom betroffenen Bereich des erkrankten Colons (Georgiadou et al. 2019).

Enteroenterische Fisteln können asymptomatisch sein oder als tastbare Masse vorliegen. Enterovesicale Fisteln führen zu wiederkehrenden Harnwegsinfektionen und Pneumaturie. Fisteln zum Retroperitoneum können Psoas-Abszesse oder Harnleiterobstruktion mit Hydronephrose verursachen. Enterovaginale Fisteln können sich durch die Passage von Gas oder Kot durch die Vagina zeigen und enterokutane Fisteln können dazu führen, dass der Darminhalt an die Hautoberfläche abfließt (Dignass 2007).

Abszesse können bei MC auftreten und repräsentieren abgekapselte Entzündungen, die bei der körperlichen Untersuchung des Abdomens palpierbar sind. Ihre Bildung führt zu einer akuten, lokalisierten Peritonitis mit Fieber und abdominellen Schmerzen. Perianalerkrankungen sind bei etwa einem Drittel der MC-Patienten möglich und zeigen unterschiedliche Symptome. Dabei erleben Patienten mit perianalen Fisteln perianale Schmerzen, während Patienten mit perianalem Abszess zusätzlich Fieber und eitrigen Ausfluss entwickeln können (Lichtenstein et al. 2018).

Die klinischen Manifestationen anderer gastrointestinaler Beteiligungen bei MC sind variabel und treten seltener auf als die ileokolische Beteiligung. Beispiele umfassen orale Beteiligung mit aphthösen Geschwüren oder Schmerzen im Mund, Ösophagus-Beteiligung mit Odynophagie oder Dysphagie, und gastroduodenale Beteiligung, die bei bis zu 15 % der Patienten beobachtet werden und mit Oberbauchschmerzen, Übelkeit und/oder postprandialem Erbrechen einhergehen kann (Annunziata et al. 2012).

Die klinischen Merkmale der gastroduodenalen MC ähneln denen von Magengeschwüren oder Magenausgangsstenosen. Das distale Antrum des Magens und des Zwölffingerdarms sind die am häufigsten betroffenen Bereiche im oberen GIT. Einige Patienten mit Beteiligung des oberen GIT können asymptomatisch sein, während andere tiefe Ulzerationen und anhaltende Symptome aufweisen (Annunziata et al. 2012).

3.4.2 Intestinale Manifestationen der CU

CU ist eine Erkrankung, die jeden Aspekt des Colons betreffen kann. Sie beginnt mit einer Schleimhautentzündung im Rektum und breitet sich kontinuierlich von dort nach proximal aus. Typische Symptome bei der Vorstellung sind blutiger Durchfall, Bauchschmerzen, Stuhldrang und Tenesmus. Die Diagnose einer CU wird auf der Grundlage von Symptomen gestellt, die mit CU übereinstimmen, sowie auf der Grundlage endoskopischer Nachweise, die eine kontinuierliche und diffuse Dickdarmentzündung zeigen, die im Rektum beginnt (Feuerstein et al. 2019).

3.5 Extraintestinale Manifestationen und Komplikationen der CED

Extraintestinale Manifestationen, einschließlich Gelenk-, Leber-, Augen- und Hautbeteiligung, erweitern das klinische CED- Bild. Arthritis betrifft etwa 20 % der Patienten ohne Synovialzerstörung, hauptsächlich große Gelenke, und stellt die häufigste extraintestinale Manifestation dar. Sakroiliitis oder ankylosierende Spondylitis können ebenfalls auftreten (Peyrin-Biroulet et al. 2011).

Augenbeteiligung, wie Uveitis, Iritis und Episkleritis, tritt bei etwa 5 % der Patienten auf, während dermatologische Manifestationen wie Erythema nodosum und Pyoderma gangrenosum bei etwa 10 % auftreten. Seltener kann vulvare Beteiligung mit Schmerz, Ödem, Erythem und Ulzeration auftreten (Foo et al. 2011).

Primäre sklerosierende Cholangitis tritt typischerweise bei etwa 5 % der MC-Patienten auf. Hepatobiliäre Störungen hängen oft eher mit CED-Medikamenten als mit der Krankheit selbst zusammen. Sekundäre Amyloidose ist selten, kann aber zu Nierenversagen und anderen Organbeteiligungen führen (Levesque et al. 2010).

Nierensteine, insbesondere Calciumoxalat- und Harnsäure-Nierensteine, können durch Durchfall entstehen (Obialo et al. 1991). Osteoporose als metabolische Knochenerkrankung kann durch den Einsatz von Glukokortikoiden und gestörter Vitamin-D- und Kalziumaufnahme auftreten (Silvennoinen et al. 1995; Semeao et al. 1997).

Zu den pulmonalen Manifestationen von CED zählen Bronchiektasie, chronische Bronchitis, interstitielle Lungenerkrankung, Bronchiolitis obliterans mit organisierender Lungenentzündung, Sarkoidose, nekrobiotische Lungenknötchen und pulmonale Infiltrate mit Eosinophilie-Syndrom (Kilic et al. 2024).

Patienten mit Dünndarm-MC und Gallensäure-Malabsorption können wässrigen Durchfall entwickeln, der zu Protein- und Vitaminmangel sowie metabolischen Knochenerkrankungen führen kann. Bei Dünndarmerkrankungen, die mehr als 100 cm terminales Ileum betreffen, wird die enterohepatische Zirkulation von Gallensäuren stark beeinträchtigt, was zu Fettmalabsorption führt. Bei kürzeren Ileumsegmenten (< 100 cm) kann es zu chronischer Diarrhoe kommen, ohne dass es zu Fettmalabsorption kommt, da nicht absorbierte Gallensäuren im Dickdarm die Wasser- und Elektrolytsekretion stimulieren können (als "chologene Diarrhoe" bekannt) (Argollo et al. 2019).

3.6 Diagnostik der CED

Die Diagnosestellung bei CED kann Monate bis Jahre dauern, wie aus einer Umfrage der Deutschen MC/CU Vereinigung (www.DCCV.de) aus dem Jahr 2012 hervorgeht. Im Median vergingen immer noch sechs Monate zwischen Erstkontakt zum Arzt und Diagnosestellung. Dabei ist bekannt, dass eine verzögerte Diagnose zu einem komplizierten Krankheitsverlauf führen kann (Sjöberg et al. 2014).

Eine gründliche MC-Initialdiagnostik ist entscheidend für die Bewertung des Krankheitsgrades, die Erkennung von Komplikationen, die Prognoseabschätzung und

die Auswahl der Therapie. Dabei spielt die klinische Situation eine entscheidende Rolle, da MC durch ein vielfältiges Bild verschiedener Phänotypen gekennzeichnet ist, wobei alle Teile des Gastrointestinaltrakts betroffen sein können (Stallmach et al. 2014).

Die Diagnose erfolgt durch die Berücksichtigung von klinischen und pathomorphologischen Kriterien, wobei klinische Merkmale auf der körperlichen Untersuchung basieren und bildgebende Diagnostik (Endoskopie, sonografische/radiologische Techniken) verwendet wird. Die pathomorphologischen Kriterien ergeben sich aus Biopsien bei der Endoskopie oder der Analyse von Operationspräparaten, wobei die charakteristischen Merkmale von MC die diskontinuierliche Entzündung und der histologische Nachweis von Granulomen sind (Lennard-Jones und Shivananda 1997).

Die Diagnostik von MC beruht nicht auf einer einzelnen diagnostischen Untersuchung, sondern erfordert oft eine Kombination verschiedener Methoden. Die Ileokoloskopie kann bereits zur Diagnose beitragen, jedoch ist es wichtig, den Befall des Dünndarms oder des oberen Gastrointestinaltrakts zu klären, da klinische Entscheidungen davon abhängen (Regueiro 2002).

Die Diagnose bei CU erfolgt durch die Kombination von Anamnese, klinischer Untersuchung und Befunden aus verschiedenen Untersuchungsmethoden. Die Diagnose kann durch Endoskopie und Histologie bestätigt werden. Bei Zweifeln ist eine erneute Endoskopie mit Biopsieempfehlung ratsam, insbesondere da sich die Diagnose bei etwa 10 % der Patienten innerhalb der ersten fünf Jahre ändert. Der natürliche Verlauf der CU ist charakterisiert durch Episoden von Krankheitsschüben, die sich mit Phasen der Remission abwechseln (Neurath und Schürmann 2000).

Zu Beginn der Diagnose kann die Abgrenzung zu einer infektiösen Colitis schwierig sein, und erst der Verlauf zeigt den chronischen Charakter der Erkrankung (Henriksen et al. 2006). In einigen Fällen ist es auch im Verlauf nicht möglich, eine exakte Zuordnung zu den Entitäten MC und CU vorzunehmen. In diesen Fällen wird der Begriff der sogenannten "indeterminierten Colitis" verwendet (oder nach der Montreal Working Party 2005: Inflammatory Bowel Disease unclassified (IBDu)) (Silverberg et al. 2005; Price 1978).

3.6.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Bei Patienten mit Morbus Crohn können die Symptome bereits Jahre vor der Diagnose auftreten, wobei auch ein akutes Auftreten möglich ist. Dabei können körperliche Untersuchungen unauffällig sein oder unspezifische Anzeichen (z. B. Gewichtsverlust) aufweisen, die auf eine MC hindeuten. Zu den spezifischeren Befunden zählen perianale Hautveränderungen, abdominelle Beschwerden oder tastbare Formation (typischerweise im rechten Unterbauch) (Pimentel et al. 2000; Burgmann et al. 2006).

3.6.1.1 Anamnese und körperliche Untersuchung des MC

Die Anamnese bei einer Erstdiagnose (ED) sollte eine detaillierte Erfragung über Art und Beginn der Symptome, bereits vorhandene Vorbefunde, eine kürzliche Reiseanamnese, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Kontakte mit infektiösen Durchfallerkrankungen, Raucheranamnese, Familienanamnese, die Medikamentenanamnese (insbesondere auch bezüglich Antibiotika und nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR)) und den Impfstatus beinhalten (Beaugerie et al. 2006).

Weiterhin sollte nach extraintestinalen Manifestationen (Mund, Haut, Augen und Gelenke) sowie nach perianalen Abszessen, Fisteln und Analfissuren gefragt werden. Die Unterscheidung zwischen MC und CU kann manchmal schwierig bzw. unmöglich sein. Das Fehlen von rektalem Blutabgang oder Tenesmen lässt eher an einen MC denken. Eine infektiöse oder medikamenteninduzierte Colitis sollte anamnestisch, soweit möglich, abgegrenzt werden (Hommes et al. 2004).

3.6.1.2 Anamnese und körperliche Untersuchung der CU

Wie bereits dargelegt, kann die Unterscheidung zwischen MC und CU herausfordernd sein. Das Fehlen von rektalem Blutabgang oder Symptomen bei aktiven Rauchern deutet eher auf MC hin. Im Rahmen der ED und beim Auftreten spezifischer Symptome sollte eine komplette körperliche Untersuchung inklusive einer oralen und perianalen Inspektion und die Beachtung eventuell vorliegender extraintestinaler Manifestationen erfolgen. Eine rektale Untersuchung sollte spätestens im Rahmen der Koloskopie durchgeführt werden (Allison et al. 2008).

Eine sorgfältige Abgrenzung gegenüber infektiöser oder medikamenteninduzierter Colitis ist anamnestisch wichtig, wobei die Einnahme von NSAR ein signifikantes Risiko für eine bestehende CU-Verschlechterung darstellen kann (Singh et al. 2018).

Die Familienanamnese hat einen besonderen Stellenwert. Dabei zeigt sich, dass erstgradige Verwandte von CU Patienten ein zehnfach bis fünfzehnfach erhöhtes Risiko aufweisen, ebenfalls an einer CU zu erkranken (Vermeire 2006). Es lässt sich beobachten, dass familiäre Fälle von CU eher das weibliche Geschlecht betreffen. Des Weiteren lässt sich ein im Vergleich zu sporadischen Fällen niedrigeres Erkrankungsalter beobachten (Childers et al. 2014).

Die körperliche Untersuchung ist bei Patienten mit CU in Abwesenheit extraintestinaler Manifestationen wenig spezifisch. Die klinische Symptomatik, insbesondere Durchfälle, Tenesmen und rektaler Blutabgang, sind häufig wegweisend. Bei einem schweren Schub können eine Tachykardie, ein Gewichtsverlust, eine abdominelle Abwehrspannung und/oder abgeschwächte Darmgeräusche auftreten. Explizit sollte nach extraintestinalen Manifestationen, insbesondere an Augen, Mund, Gelenken und Haut sowie nach perianalen Manifestationen gefragt werden (Henriksen et al. 2007).

3.6.2 Labordiagnostik

Laborbefunde können unauffällig sein oder eine Anämie, eine Leukozytose, ein erhöhtes C-reaktives Protein, Elektrolytverschiebungen, Eisenmangel, Vitamin-B12-Mangel und Vitamin-D-Mangel aufweisen. Stuhlentzündungsmarker (fäkales Calprotectin oder Lactoferrin) können aufgrund einer Darmentzündung erhöht sein (van Rheenen et al. 2010).

3.6.2.1 Labordiagnostik des MC

Die initiale Labordiagnostik sollte neben dem Blutbild mindestens die folgenden Parameter umfassen: Entzündungsstatus, Eisenhaushalt, Nierenfunktion, Transaminasen und Cholestaseparameter (Fagan et al. 1982; Vermeire et al. 2004; Sands 2015; Henriksen et al. 2008). Eine Anämie und eine Thrombozytose stellen relativ häufige Blutbildveränderungen bei chronischer Entzündung dar. Hinsichtlich des Eisenhaushalts ist Ferritin im Schub als Akutphaseprotein möglicherweise wenig aussagekräftig, weshalb die Transferrinsättigung oder der lösliche Transferrinrezeptor in Betracht

gezogen werden sollten (Bou-Fakhredin et al. 2017; Cappellini et al. 2017; Stein et al. 2010). Bei ausgeprägtem Befall des terminalen Ileums bzw. nach Resektionsoperation sollte an die Bestimmung von Vitamin B12 gedacht werden. Bei schwerem und langjährigem Verlauf kann ebenfalls ein Screening auf weitere Mangelerscheinungen sinnvoll sein (z. B. Eisen, Zink, 25-OH Vitamin D3, Vitamin B12) (Langhorst et al. 2008; Geerling et al. 2000; Filippi et al. 2006).

Calprotectin ist ein Neutrophilenprotein, das im Falle einer intestinalen Entzündung im Stuhl ausgeschieden wird (Aadland und Fagerhol 2002). Die Konzentrationen im Stuhl korrelieren mit der endoskopischen Aktivität bei MC, sind jedoch bei reinem Dünndarmbefall häufig nicht erhöht (Sipponen et al. 2008). Eine intestinale Infektion (inkl. Clostridien difficile) sollte bei der Erstdiagnostik und bei einer Schubsymptomatik im Verlauf ausgeschlossen werden. Dabei sollte auf die häufigen Erreger inklusive Campylobacter spezieis und Escherichia coli 0157:H7 untersucht sowie insbesondere nach Antibiotikaeinnahme auch auf Clostridien difficile getestet werden (Mylonaki et al. 2004).

Eine Therapieintensivierung einer Tumor-Nekrose- Faktor (TNF)- α -Antikörpertherapie auf der Basis eines therapeutischen Drug-Monitorings sollte bei Patienten mit sekundärem Wirkverlust erfolgen. Ein signifikanter Anteil der mit TNF- α -Antikörper behandelten Patienten erlebt während der Therapie einen Verlust der Wirksamkeit. Dies betrifft innerhalb des ersten Therapiejahres bis zu 40 % der Patienten (Ben-Horin und Chowers 2011). Eine Vielzahl von Studien belegt den Zusammenhang zwischen höheren Wirkstoffspiegeln und einem besseren Ansprechen (Moore et al. 2016; Karmiris et al. 2009). Für die neueren Biologika Ustekinumab und Vedolizumab liegen derzeit nur kleinere Observationsstudien vor (Battat et al. 2017).

3.6.2.2 Labordiagnostik der CU

Bei jedem Patienten mit aktiver CU sollten als minimale Labordiagnostik ein Blutbild, inflammatorische Marker, Parameter des Eisenhaushalts, Nierenretentionsparameter, Transaminasen und Cholestaseparameter erhoben werden. Im Rahmen der initialen Diagnostik sollten die Stuhlproben auf die häufigsten Erreger, einschließlich Campylobacter spezieis, Escherichia coli 0157:H7 und Clostridium-difficile-Toxin A und B, untersucht werden. Vor einer Intensivierung einer immunsuppressiven Therapie

ist zudem eine mikrobiologische Diagnostik, inklusive Untersuchungen auf Cytomegalievirus, zu empfehlen (Brown et al. 1992; Weber et al. 1992).

Mit Ausnahme der Proktitis, bei der in der Regel keine auffälligen Laborwerte zu erwarten sind, korreliert das CRP mit der Ausdehnung der Erkrankung sowie schwach mit der klinischen Aktivität (Rodgers und Cummins 2007; Vermeire et al. 2004). Der CRP-Anstieg bei CU-Patienten ist generell geringer als bei MC, kann jedoch als Marker für die klinische und endoskopische Krankheitsaktivität dienen, insbesondere bei CRP-positiven Patienten (Prantera et al. 1988).

Bei schwerer Krankheitsaktivität zeigen Patienten in der Regel eine erhöhte humorale Aktivität inkl. Calprotectin sowie Anämie (Røseth et al. 2004; Schoepfer et al. 2009; Mao et al. 2012; Lin et al. 2014). Calprotectin und Lactoferrin scheinen die höchste Sensitivität für eine intestinale Entzündung aufzuweisen und korrelieren mit dem klinischen und endoskopischen Entzündungsgrad der CU (D'Inca et al. 2008; Costa et al. 2007).

Bezüglich des Eisenhaushalts ist das Ferritin nur bedingt hilfreich, da es im Schub als Akutphaseprotein erhöht sein kann und damit keinen Rückschluss auf die Eisenspeicher zulässt. Daher sollte im Zweifel die Bestimmung der Transferrinsättigung bzw. des löslichen Transferrinrezeptors hinzugezogen werden (Bou-Fakhredin et al. 2017; Stein und Dignass 2013; Cappellini et al. 2017; Stein et al. 2010).

3.6.3 Bildgebende Diagnostik

Zu der bildgebenden Diagnostik gehören sonographische Untersuchungen und radiologische Untersuchungen.

3.6.3.1 Sonographische/ radiologische Diagnostik des MC

Bei der Initialdiagnostik soll die Lokalisation und Ausdehnung des MC durch eine Dünndarmdiagnostik evaluiert werden. Für die Dünndarmdiagnostik sollte eine Magnetresonanz-Enterografie (MRE) durchgeführt werden. Alternativ kann bei guter Beurteilbarkeit auch eine Sonografie des Dünndarms erfolgen (Maaser et al 2019).

Zahlreiche Studien und mehrere Metaanalysen belegen die hohe Sensitivität der MR- und Computertomographie (CT)-Enteroskopie wie auch der Darmsonografie bei der initialen Dünndarmdiagnostik zur Detektion bzw. zum Ausschluss von Dünndarmläsionen (Dong et al. 2014). Metaanalysen beschreiben jedoch eine hohe Sensitivität der Darmsonografie bei der Detektion und Beurteilung von entzündlichen Läsionen im Dünndarm, ohne wesentliche Unterschiede zwischen Magnetresonanztomographie (MRT) und Darmsonografie (Panés et al. 2011; Horsthuis et al. 2008b).

Die im Jahr 2018 publizierte METRIC-Studie zeigt eine leichtgradige Überlegenheit des MRE bei der Detektion von Dünndarmläsionen gegenüber der Sonografie (Taylor et al. 2018). Es ergab sich eine Sensitivität von 92 % für den Darmultraschall und 97 % für die MRE (Calabrese et al. 2016). Mehrere Metaanalysen dokumentieren, dass sowohl die MR-Diagnostik als auch die Darmsonografie zur Detektion von extramuralen Komplikationen wie Abszessen und Fisteln mit hoher Sensitivität und Spezifität eingesetzt werden können (Panés et al. 2011).

Die Sonografie weist in der Metaanalyse bei der Detektion von Abszessen eine Sensitivität von 84 % bei einer Spezifität von 93 % auf. Bei der Diagnostik abdomineller Fisteln können ebenfalls MRT und Sonografie mit ähnlicher Sensitivität und Spezifität eingesetzt werden (MRT: Sensitivität: 76 %, Spezifität: 96 %; Darmsonografie: Sensitivität: 74 %, Spezifität: 95 %) (Panés et al. 2011). Bei der Differenzialdiagnostik eines entzündlichen Konglomerattumors von Abszessen kann bei der Verwendung des Darmultraschalls gelegentlich die Verwendung von Kontrastmittel hilfreich sein (Martínez et al. 2019).

Die Videokapselendoskopie stellt ein hochoempfindliches Verfahren zur Detektion einer mukosalen Entzündung des Dünndarms dar, die durch eine Schnittbildgebung nicht erfasst wird (Kopylov et al. 2016). Eine Enteroskopie sollte durchgeführt werden, wenn eine histologische Diagnosesicherung bei Verdacht auf isolierten Dünndarmbefall eines MC erforderlich ist oder wenn eine Dilatation einer Dünndarmstenose durchgeführt werden soll (Vernier-Massouille et al. 2008).

3.6.3.2 Sonographische/ radiologische Diagnostik der CU

Bei einer nicht eindeutig zu klassifizierenden Colitis sollte eine Diagnostik des oberen Gastrointestinaltrakts mittels Ösophagogastroduodenoskopie (mit Biopsien) und des mittleren Gastrointestinaltrakts mittels MRT des Dünndarms und/oder abdomineller Sonografie durchgeführt werden. Dabei sollte bei diagnostischen Unklarheiten (z. B. Aussparung des Rektums, ungewöhnliche Symptome, endoskopische Hinweise für eine Backwash-Ileitis) differenzialdiagnostisch das Vorliegen eines MC bedacht werden. Die hochauflösende abdominelle Sonografie sollte Bestandteil der Diagnostik bei der ED und in der Verlaufsdiagnostik sowie beim schweren akuten Schub zur Erfassung von Komplikationen sein (Parente et al. 2010).

Bei Verdacht auf eine malignitätsverdächtige Kolonstenose bei CU sollte eine umfassende Biopsieentnahme aus dem betroffenen Bereich sowie eine zusätzliche bildgebende Diagnostik (z. B. CT, MRT) durchgeführt werden (Rutter et al. 2006). Eine CT-Kolonografie oder MR-Kolonografie kann die Schleimhautbeschaffenheit und Ausdehnung der Colitis proximal der Striktur identifizieren. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass möglicherweise nicht alle koloskopisch sichtbaren Läsionen dargestellt werden (Andersen et al. 2006; Horsthuis et al. 2008a). In einer retrospektiven Kohortenanalyse bei Patienten mit einer Kolonstenose bei MC und bei CU, die präoperativ keine Malignitätszeichen aufwiesen, wurde in 7,8 % der Fälle postoperativ bei den CU-Patienten ein Kolonkarzinom diagnostiziert (Fumery et al. 2015). Bei unklaren Befunden sollte daher die chirurgische Resektion erfolgen.

3.6.3.3 Endoskopische Diagnostik

Bei Verdacht auf eine CED stellt die Ileokoloskopie einschließlich Biopsien die Methode der Wahl dar. In bis zu 90 % der Fälle kann eine Differenzierung zwischen CU und MC endoskopisch vorgenommen werden. Die Standardisierung der Befunderhebung gewährleistet die Validität und Vergleichbarkeit von CED-Befunden.

Die Push- und Kapselendoskopie sollte auf bestimmte Fragestellungen und Situationen beschränkt werden. Eine CED mit ausgedehnter Kolitis ist mit einem erhöhten Risiko für Darmkrebs verbunden. Die endoskopische Überwachung mit genauer

Biopsieentnahme ist ein wertvolles Instrument zur Prävention von Darmkrebs (Petritsch et al. 2006).

Bei Vorliegen von Beschwerden ist es wichtig, eine Ösophagogastroduodenoskopie mit Biopsien durchzuführen. Im Verlauf der Therapie spielen endoskopische Verlaufsuntersuchungen eine entscheidende Rolle, sowohl zur Beurteilung des Therapieerfolgs als auch vor etwaigen Therapiewechseln. Diese regelmäßigen Untersuchungen bieten nicht nur Einblicke in den aktuellen Zustand des Patienten, sondern sind auch von großer Bedeutung für die präventive Überwachung auf potenzielle Krebsentwicklungen (Fefferman und Farrell 2005).

3.7 Mikroskopische Kolitis (MK)

MK wird zunehmend als entzündliche Darmerkrankung angesehen und ist eine Ursache für chronischen wässrigen, nicht blutigen Durchfall, der vor allem bei älteren Patienten diagnostiziert wird. Histologisch lässt sich die Erkrankung in drei wichtige Subtypen einteilen: kollagene Kolitis, lymphozytäre Kolitis und inkomplette mikroskopische Kolitis (Miehlke et al. 2021). Die neuesten Daten deuten darauf hin, dass die Gesamtinzidenzrate von MK 11,4 (95 % Konfidenzintervall, C.I. 9,2–13,6) pro 100.000 Personenjahre beträgt. Die gepoolte Inzidenz für kollagene Kolitis und lymphozytäre Kolitis beträgt 4,9 (95 % C.I.: 4,2–5,7) bzw. 5,0 (95 % C.I.: 4,0–6,1) Fälle pro 100.000 Personenjahre (Miehlke et al. 2021).

Bis heute gibt es eine Reihe von Studien zu den genetischen Veränderungen bei MK. Es wurde bestätigt, dass es Einzelnukleotid-Polymorphismen auf der genomischen Sequenz von Haplotyp gibt, was auf eine Immunkomponente der Pathogenese des MK hindeutet (Green et al. 2019).

Der wässrige Durchfall ist das Ergebnis eines multifaktoriellen Prozesses, der eine verminderte Expression von Kolonozyten-Aquaporinen, eine Natriummalabsorption durch die Hochregulierung epithelialer Natriumkanäle und einen erhöhten Fluss von Molekülen durch die Herunterregulierung von Epithelverbindungen umfasst (Miehlke et al. 2019).

Zu den aktuellen Behandlungen gehören allgemeine Maßnahmen (zum Beispiel Raucherentwöhnung), Medikamente gegen Durchfall, orale Glukokortikoide,

Immunmodulatoren, Biologika und eine Operation als letzter Ausweg. Budesonid ist ein potentes Glukokortikoid mit einem breiten entzündungshemmenden Spektrum und hoher Affinität zu intrazellulären Glukokortikoidrezeptoren. Immunmodulatoren und biologische Wirkstoffe werden bei ausgewählten Patienten eingesetzt, die nicht auf Glukokortikoide ansprechen oder diese nicht vertragen. Bei Patienten, die trotz medikamentöser Behandlung keine Remission erreichen, kann eine Operation in Betracht gezogen werden (Fărcaș et al. 2022). Patienten mit MK wurden nicht in unsere CED-Patientenkohorte aufgenommen.

3.8 Komorbiditäten der CED

3.8.1 Komorbiditäten

Patienten mit CED leiden häufig an Komorbiditäten, vor allem kardiovaskulären Erkrankungen, rheumatologischen Krankheitsbildern, peptischen Erkrankungen, Schmerzzuständen sowie psychischer Belastung (Petruo et al. 2019). Die CED-Komorbiditäten steigern das Mortalitätsrisiko sowie verlängern die Verweildauer im Krankenhaus. Das gilt vor allem für Patienten, bei denen eine Immuntherapie ansteht. Einmal erkrankt, gilt es, die Begleiterkrankungen aktiv anzugehen: Vitamin-D- oder Kalziumsupplementation, Impfungen, Rauchstopp, Ernährungsumstellung und psychologische Unterstützung sind mögliche Beispiele der Interventionen (Argollo et al. 2019).

Patienten mit CED haben gegenüber somatisch gesunden Probanden ein erhöhtes Risiko für psychische Belastungsreaktionen (Loftus et al. 2011; Mackner et al. 2020). Es existieren diverse Risikofaktoren für psychische Einschränkungen bei CED, darunter ein niedriger sozioökonomischer Status, der Gebrauch von Glukokortikoiden, elterlicher Stress sowie der Beginn der Erkrankung im Jugend- versus Kindesalter (Brooks et al. 2016). Die häufigsten psychischen Komorbiditäten sind Depressionen und Angststörungen. Das Risiko für diese Symptome steigt mit der Krankheitsaktivität an (Brooks et al. 2016; van den Brink et al. 2018).

Obwohl einige CED-Patienten ohne erhebliche Einschränkungen am sozialen und beruflichen Leben teilnehmen können, erleben die meisten mit MC und CU erhebliche körperliche und psychosoziale Belastungen. Einschränkungen der Lebensqualität,

zunehmende psychische Belastung sowie negative Auswirkungen auf das Sozialleben, die Schule und die Berufsbildung können nicht nur die Schwere der Erkrankung, sondern auch den Krankheitsverlauf selbst negativ beeinflussen (Petruo et al. 2019).

Daher ist eine interdisziplinäre Betreuung, die verschiedene Berufsgruppen wie Ärzte, Psychologen, Sozialpädagogen, Ernährungstherapeuten und Pflegepersonal einbezieht, von entscheidender Bedeutung, um diese komplexen Patienten erfolgreich zu behandeln und ihre Familien effektiv zu unterstützen (Wittig et al. 2019).

3.8.2 Rolle der Anämie bei CED

Die Pathophysiologie der Eisendysregulation bei CED, die schließlich zu einer absoluten Eisenmangelanämie während einer Entzündung führen kann, ist komplex. Ursächlich für eine Anämie sind multifaktorielle Faktoren, wie Darmblutung, gestörte Eisenaufnahme, Entzündungen, Medikamente, Vitaminmangel und andere Gründe. Faktoren, wie verminderte Eisenaufnahme im Darm, Eisenretention in Makrophagen, verkürzte Halbwertszeit der Erythrozyten, unzureichende Produktion von Erythropoietin und gestörte Proliferation von erythroiden Vorläuferzellen spielen dabei eine Rolle. Diese Prozesse führen zu Hypoferrämie und eisenrestriktiver Erythropoese (Shah et al. 2021).

Die Auswirkungen einer Anämie betreffen verschiedene Organe und können das Zentralnervensystem, Immunsystem, kardiorespiratorische System, Gefäßsystem, den Genitaltrakt und den Magen-Darm-Trakt beeinträchtigen. Die Anämie, als häufigste metabolische Komplikation bei CED, wird mit Beeinträchtigungen der Lebensqualität und kognitiven Funktion in Verbindung gebracht. Die Europäische Crohn- und Colitis-Assoziation definiert Anämie durch einen Hämoglobinspiegel < 13 g/dl bei Männern oder < 12 g/dl bei nicht schwangeren Frauen (Dignass et al. 2015).

Die Anämierate variiert sehr stark zwischen 9 % und 73 % bei ambulanten und 32 % bis 74 % bei hospitalisierten CED-Patienten. Eisenmangel tritt bei etwa 36–90 % der CED-assoziierten Anämie auf, wobei bei neu diagnostizierten Patienten eine Rate von bis zu 77,53 % beobachtet wurde. In verschiedenen Studien wurde über eine weibliche Dominanz beim Risiko für CED-assoziierte Anämie berichtet, während das Alter auch

mit einem höheren Risiko in Verbindung gebracht wurde, insbesondere bei Patienten über 65 Jahren (Sturm et al. 2017).

Die aktuelle Behandlung von Anämie bei entzündlichen Erkrankungen umfasst Eisenersatztherapie, Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe und Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten. Die Eisensubstitution kann oral oder intravenös erfolgen. Obwohl die orale Eisenbehandlung weit verbreitet ist, hat sie Einschränkungen, die ihre Wirksamkeit bei Patienten mit CED beeinträchtigen können. Intravenös (i.v.) verabreichte Eisenpräparate sind daher eine wertvolle Option, da sie die verminderte Darmresorption umgehen können (Pollock et al. 2022).

Neuere therapeutische Ansätze konzentrieren sich auf die Herunterregulierung der Hcpidinsynthese und -funktion sowie auf die Stabilisierung des Hypoxie-induzierbaren Faktors durch Hemmung der Prolyhydroxylase-Domäne, was potentielle Optionen für die Behandlung von Anämie bei entzündlichen Erkrankungen darstellen kann (Cappellini et al. 2023). Die Eisenmangelbehandlung, unabhängig von einer vorliegenden Anämie, birgt das Potenzial zur Verbesserung der Lebensqualität bei verschiedenen chronischen Erkrankungen. Diesbezüglich stehen jedoch noch definitive Belege aus (Peyrin-Biroulet et al. 2018).

Es ist auch wichtig zu erkennen, dass Ferritin in chronischen Entzündungszuständen erhöht ist und bei Patienten mit aktiver CED der Ferritinspiegel unter 100 als Diagnose für Eisenmangel angesehen wird. Die Kombination des Serumtransferrinrezeptors mit Ferritinkonzentrationen und Entzündungsmarkern ermöglicht eine zuverlässige Beurteilung des Eisenstatus (Stein et al. 2009).

Ein Vitamin-B12-Mangel ist eine häufige Erkrankung, die mit unspezifischen klinischen Merkmalen und in schweren Fällen mit neurologischen oder hämatologischen Anomalien auftreten kann. Obwohl diese Erkrankung klassischerweise durch eine perniziöse Anämie verursacht wird, macht sie heute nur noch eine Minderheit der Fälle aus. Vielmehr zeigt sich ein Vitamin-B12-Mangel am häufigsten als Folge einer nahrungsgebundenen Cobalamin-Malabsorption. Da das Fehlen der Diagnose zu potenziell schweren Komplikationen führen kann, einschließlich Degeneration des Rückenmarks und Panzytopenie, muss ein Vitamin-B12-Mangel frühzeitig diagnostiziert und angemessen behandelt werden (Ghishan und Kiela 2017).

Intramuskuläre Injektionen waren die Hauptstütze der Behandlung, aber die orale Ersatztherapie kann in vielen Fällen wirksam sein. Es häufen sich die Hinweise, dass ein hoher Vitamin-B12-Spiegel (Werte zwischen 350 und 1.200 pmol/l) mit hämatologischen Wert fehlt und Lebererkrankungen, insbesondere mit Malignitäten, in Verbindung gebracht werden (Shipton und Thachil 2015).

3.9 Therapie der CED

3.9.1 MC-Therapie

Die Ziele der Therapie bei MC umfassen nicht nur allein eine klinische Remission, sondern auch eine steroidfreie Remission, eine normale Lebensqualität und eine Reduktion von MC-bedingten Komplikationen, wie zum Beispiel Hospitalisierungen oder Operationen (Peyrin-Biroulet et al. 2015). In diesem Zusammenhang, spielt auch die Mukosaheilung eine wichtige Rolle, da in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte, dass eine Heilung der Mukosa mit geringeren Raten von Hospitalisierung und Operationen einhergeht (Neurath und Travis 2012).

Durch therapeutische Optionen, wie Biologika und Immunsuppressiva, die eine Mukosaheilung ermöglichen können, werden daher zunehmend neue Behandlungsalgorithmen diskutiert, die eine Intensivierung der Therapie mit dem Ziel der Mukosaheilung beinhalten (Colombel et al. 2017; Colombel et al. 2015; Cholapranee et al. 2017; Frøslie et al. 2007; Neurath und Travis 2012; Ungaro et al. 2020).

Der Therapieerfolg wird multimodal anhand von Endoskopie, Sonographie, Laborparametern, Calprotectinbestimmung im Stuhl und klinischen Scores beurteilt („treat-to-target approach“). Langfristig gilt das Ziel einer mukosalen Heilung (Manthey et al. 2021). Weitere Ziele umfassen die Optimierung des Körperwachstums, eine normale Pubertätsentwicklung und eine gesunde psychische Entwicklung sowie eine gute Lebensqualität. Therapienebenwirkungen sollten minimiert werden. Je nach Erkrankung (MC/CU/unklassifizierte CED) unterscheiden sich trotz vieler Gemeinsamkeiten die therapeutischen Möglichkeiten (Turner et al. 2018; Ruemmele et al. 2014; Amil-Dias et al. 2017).

3.9.1.1 MC-Therapie im akuten Schub

Bei persistierender oder erneuter Aktivität eines MC sollte die bisherige Therapie optimiert werden (Prüfung der Adhärenz, der Dosis, der Dosierungsintervalle sowie der Komedikation) bevor eine Umstellung der Therapie erfolgt. Bei Versagen der bisherigen Therapie sollten die Diagnosesicherheit geprüft, eine Re-Evaluierung der Erkrankungsaktivität und ein Ausschluss anderer Ursachen einer klinischen Verschlechterung erfolgen, sowie der Einsatz anderer, bisher nicht verwendeter Wirkprinzipien oder chirurgischer Therapieoptionen interdisziplinär diskutiert werden (Torres et al. 2020).

Mesalazin wird zur Behandlung eines milden akuten MC- Schubes häufig eingesetzt. Bei Patienten mit Befall der Ileozökalregion und/oder des rechtsseitigen Colons und leichter Entzündungsaktivität wird initial Budesonid gegeben. MC-Patienten mit Befall der Ileozökalregion und/ oder des rechtsseitigen Colons und hoher Entzündungsaktivität sollen initial mit systemisch wirkenden Steroiden behandelt werden (Cosnes et al. 2012).

Patienten mit aktiver Colitis-Crohn werden initial mit systemischen Glukokortikoiden behandelt. Bei distalem Colon-Befall können Suppositorien, Klysmen oder Schäume (Mesalazin, Budesonid, Steroide) eingesetzt werden. MC-Patienten mit ausgedehntem Dünndarmbefall und/oder Befall des oberen GI-Traktes werden initial mit systemisch wirkenden Steroiden behandelt (Benchimol et al. 2008). Eine frühzeitige immunsuppressive Therapie oder Therapie mit TNF α -Antikörpern (im Falle von Infliximab ist die Kombination mit Thiopurinen zu erwägen), Ustekinumab oder Vedolizumab sollten erwogen werden (Ungaro und Colombel 2022).

Der steroidrefraktäre MC mit mittlerer bis hoher Krankheitsaktivität sollte primär mit TNF- α -Antikörpern (im Falle von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin) oder Ustekinumab oder Vedolizumab behandelt werden (Sandborn et al. 2013).

Bei einem isolierten Befall der Ileozökalregion, kurzer Anamnese und fehlendem Ansprechen auf Steroide ist das operative Vorgehen (Ileozökalresektion) verglichen mit der Therapie mit Infliximab als gleichwertig anzusehen. Patienten mit einem steroidabhängigen MC sollten mit einem Thiopurinen, Methotrexat (MTX) oder einem

TNF- α -Antikörper (im Falle von Infliximab ggf. kombiniert mit Thiopurinen), Ustekinumab oder Vedolizumab behandelt werden (Sturm et al. 2022).

3.9.1.2 Remissionserhaltende MC-Therapie

Das Ziel einer Langzeittherapie sollte in der Erhaltung der steroidfreien klinischen Remission mit einer Normalisierung der Lebensqualität liegen. Die Indikation zur remissionserhaltenden Therapie, die Wahl des anzuwendenden Medikamentes und die Dauer der Therapie sollten unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufs, des spezifischen Risikoprofils, der Vortherapien und der Patientenpräferenz festgelegt werden. Systemische Steroide sollten nicht zur Remissionserhaltung zum Einsatz kommen (Colombel et al. 2015).

Nach einer Remissionsinduktion sollte in Abhängigkeit von der remissionsinduzierenden Substanz und der Krankheitsvorgeschichte eine remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin, MTX, TNF- α -Antikörpern, Ustekinumab oder Vedolizumab durchgeführt werden. Bei einem milden Verlauf kann ein abwartendes Verhalten ohne remissionserhaltende Therapie in Erwägung gezogen werden (Sturm et al. 2022).

3.9.2 CU-Therapie

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, wie auch Begleiterkrankungen und Patientenpräferenzen eine wichtige Rolle (Raine et al. 2022). Das primäre Ziel der CU-Therapie ist das rasche Erreichen einer klinischen Remission und die Bewahrung einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission.

Das Ziel der CU-Therapie besteht in der Kontrolle der Symptome, der Heilung der intestinalen Entzündung sowie der Vermeidung erkrankungsbedingter Komplikationen. Allerdings erfordert die Behandlung oft eine dauerhafte immunmodulierende oder immunsuppressive Therapie, was mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden sein kann. Die Therapie der CU umfasst hauptsächlich 5-Aminosalicylsäure-Präparate, lokale Budesonidformulierungen und zunehmend Biologika wie Anti-TNF-Antikörper,

Vedolizumab und Ustekinumab. Bei therapierefraktären Verläufen kann auch eine chirurgische Therapie erforderlich sein. Das Therapieziel ist langfristig eine mukosale Heilung, die durch verschiedene Untersuchungen und klinische Bewertungen überwacht wird (Raine et al. 2022).

3.9.2.1 Therapie bei unkomplizierter CU

Eine leichte bis mäßig aktive Proktitis soll zunächst mit Mesalazin ≥ 1.000 mg/d als Suppositorium einmal täglich behandelt werden. Mesalazinschaum und Mesalazineinläufe stellen eine äquivalente therapeutische Alternative dar. Bei Versagen der Monotherapie sollte die rektale Mesalazin Anwendung entweder mit topischen Steroiden oder mit einer oralen Gabe von Mesalazin freisetzenden Präparaten kombiniert werden (Sandborn et al. 2015).

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 freisetzenden Präparaten (≥ 3 g/d) behandelt werden. Eine systemische Steroidtherapie (0,5-1 mg/kg KG/d Prednisolonäquivalent) soll begonnen werden, wenn die Symptome der CU nicht auf die oben genannte Therapie ansprechen. Budesonid MMX (Multi-Matrix) 9 mg/d wird bei leichter bis mäßig aktiver linksseitiger CU bei unzureichendem Ansprechen oder einer Unverträglichkeit von 5-Aminosalizylaten freisetzenden Präparaten eingesetzt (Raine et al. 2022).

3.9.2.2 Therapie bei CU mit ausgedehntem Befall

Bei ausgedehntem Befall sollte 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. Eine systemische Steroidtherapie (0,5-1 mg/kg KG/d Prednisolonäquivalent) sollte begonnen werden, wenn die Symptome der CU nicht auf die oben genannten Therapien ansprechen oder bereits bei Diagnosestellung eine schwere Form der Colitis vorliegt (Marshall und Irvine 1997).

5-Aminosalizylate sollten primär als remissionserhaltende Therapie eingesetzt werden, wenn ein Ansprechen auf Aminosalizylate oder Steroide besteht. Bei Patienten, die unzureichend auf eine remissionserhaltende Therapie mit Aminosalicylaten ansprechen,

sollte eine Dosisescalation einer oralen/rektalen Kombinationstherapie mit Aminosaliylaten erfolgen. Bei Nichtansprechen sollte eine Therapie mit Januskinase (JAK)-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib), Mirikizumab, Ozanimod, Thiopurinen (Azathioprin, Mercaptopurin), TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab), Ustekinumab oder Vedolizumab eingeleitet werden (Ardizzone et al. 2006).

Patienten mit einer CU 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), JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib), Mirikizumab, Ozanimod, TNF-Antikörpern (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) (im Fall von Infliximab vorzugsweise kombiniert mit einem Thiopurin), Ustekinumab oder Vedolizumab behandelt werden. Bei der Therapieentscheidung sollte eine Proktokolektomie mit in Erwägung gezogen werden (Schreiber et al. 2024).

Für die Therapie von CED existieren derzeit mehrere Medikamente mit verschiedenen Applikationsmöglichkeiten intravenös, peroral, subcutan (i.v., p.o., s.c.), weitere Präparate kommen künftig noch dazu. Die Therapie von MC und CU hat sich seit 2003 erheblich weiterentwickelt. Ursprünglich stand nur Infliximab i.v. zur Verfügung, bis im Jahr 2007 die Zulassung von Adalimumab s.c. erfolgte. Im Jahr 2014 wurde mit Vedolizumab eine weitere Option eingeführt. Im Jahr 2016 erfolgte die Zulassung von Ustekinumab i.v. und s.c. für die Behandlung von MC, im Jahr 2018 auch für die Behandlung von CU. Im Jahr 2018 erfolgte die Zulassung von Tofacitinib als erste orale Medikation für CU.

Im Jahr 2021 wurden Ozanimod, Filgotinib und Upacitinib als orale Medikamente eingeführt. Im Jahr 2022 erhielt Risankizumab s.c. die Zulassung für MC, gefolgt von Upacitinib für MC im Jahr 2023. Mirikizumab i.v./s.c. wurde 2023 für CU zugelassen. Diese Fortschritte deuten auf eine vielversprechende Zukunft für die CED-Therapie hin, mit weniger cortisonabhängigen Verläufen und kürzeren Cortisontherapien (Vieujean und Louis 2023).

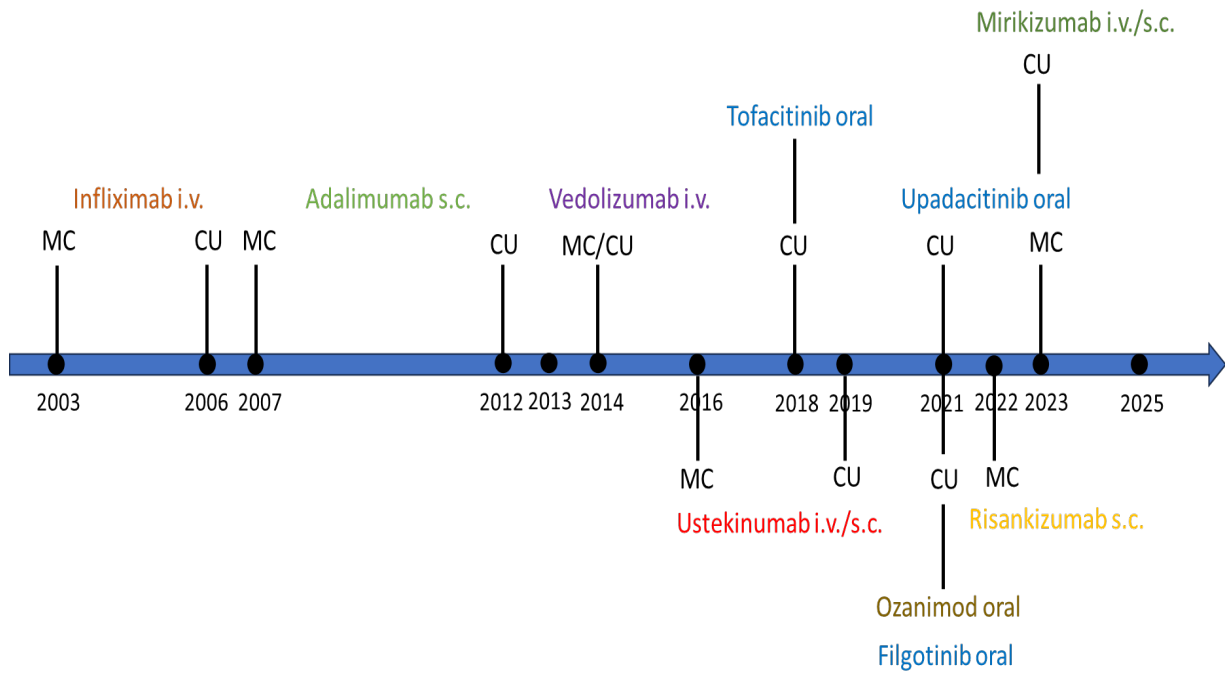


Abbildung 1. Darstellung der zeitlichen Reihenfolge der zugelassenen Medikamente für CED

Abkürzungen: MC = Morbus Crohn, CU = Colitis ulcerosa, i.v. = intravenös, s.c. = subcutan

Abbildung selbsterstellt, angelehnt an K.Farrag Dtsch. Ärzteblatt 2023; 120 (27-28); A-1219/B-1045

4. Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Diese retrospektive Studie basierte ausschließlich auf Daten aus der Patientenkohorte einer überörtlichen Berufsausübungsgemeinschaft (Praxis Dr. M. Scholz / Dr. M. Schöfer / S. Kvin / Dr. M. Bürstell) an den Standorten Langen und Rüsselsheim im Zeitraum von Januar 2016 bis November 2023.

Das Ziel dieser Dissertation war die Untersuchung einer konsekutiven Patientengruppe mit CED hinsichtlich ihres Krankheitsverlaufs von den initialen Symptomen über die ED bis hin zu verschiedenen Therapiezeitpunkten. Bei der Rekrutierung der Patienten war die Diagnose MC oder CU bereits gemäß den damals oder aktuell geltenden Leitlinien gestellt worden (Adamina et al. 2020, 2020; Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) - AWMF-Register-Nr. 021/009 2019; S3-Leitlinie Colitis ulcerosa – Living Guideline: 2021).

Die Studie umfasste insgesamt 307 CED-Patienten, von denen einige bereits vorher eine Therapie erhalten hatten oder unbehandelt geblieben waren, während andere erst kürzlich diagnostiziert sind und somit inzident waren. Die initialen Messungen wurden bei der Erstvorstellung (t₀) der Patienten in der Praxis durchgeführt. Bei allen Patienten wurden bei der Erstvorstellung und bei der letztmaligen Vorstellung Hämoglobin, Eisen, Ferritin, Vitamin B12 und Vitamin D sowie Calprotectin im Stuhl untersucht.

Bis zum Jahr 2022 wurden die Laboranalysen im Labor Bioscientia durchgeführt. Ab dem Jahr 2022 erfolgten die laborchemischen Messungen durch das Labor Rhein-Main. Die Therapien wurden einschließlich etwaiger Therapiewechsel dokumentiert. Die Daten ermöglichten die Erfassung von Therapienebenwirkungen und Veränderungen in der Medikation.

Zusätzlich wurden Ergebnisse von Blut- und Stuhluntersuchungen erfasst. Die Referenzwerte für die Variablen sind wie folgt definiert: Hämoglobin: Männer 13,5-16,9 g/dl, Frauen 12,0-14,8 g/dl; Eisen: 33-193 µg/dl; Ferritin: 13-150 ng/ml; Vitamin D: 20-100 ng/ml; Vitamin B12: 197-771 pg/ml; Calprotectin im Stuhl: < 50 µg/g.

Ebenso wurden der Body-Mass-Index (BMI), der Zeitpunkt der ED, die Manifestation der Beschwerden und die Dauer der Cortisontherapie erhoben. Die Steroidstoßtherapie wurde definiert als die Verabreichung von Prednisolon intravenös oder oral mit einer Dosis von mehr als 0,8 mg/kgKG (Initialdosis) für einen Zeitraum von mehr als zehn Tagen. Die Erfassung einer steroidfreien Remission erfolgte zeitweise unter Therapie ohne Prednisolonpräparate, wobei der Patient eine Remission von Symptomen ohne die Verwendung von Prednisolon erreicht hat. Ein Therapiewechsel (ThW) konnte aus zwei Gründen erfolgen: entweder aufgrund eines starken Nebenwirkungsprofils oder aufgrund der Unwirksamkeit der aktuellen Therapie.

Die Berechtigung zur Führung des Datensatzes geht auf das positive Ethik-Votum der Justus-Liebig-Universität Gießen (Aktenzeichen 77/18) zurück.

4.2 Analyse der Daten

Die Daten der Patienten, die zur Auswertung herangezogen wurden, waren in der Datenbank der überörtlichen Berufsausübungsgemeinschaft (Praxis Dr. M. Scholz / Dr. M. Schöfer / S. Kvin / Dr. M. Bürstell) an den Standorten Langen und Rüsselsheim hinterlegt und wurden pseudonymisiert extrahiert. Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit Microsoft Excel sowie SPSS 29 IBM. Demographische Daten wie Alter, Geschlecht, BMI wurden sowohl in absoluten Zahlen sowie in ihrer relativen Häufigkeit (%) angegeben und tabellarisch dargestellt. Ergebnisse der verschiedenen Parameter konnten mit ihren Mittelwerten und Standardabweichungen dargestellt werden.

Die Analysen der Prävalenz der Anämie innerhalb der CED-Kohorte sowie deren Auswirkung auf die steroidfreie Remission erfolgten durch deskriptive Statistiken und logistische Regression. Die Charakterisierung der Häufigkeit und Verteilung von Eisentherapien bei MC- und CU-Patienten erfolgte durch deskriptive Analysen und Kreuztabellen. Die Analyse der Zeitspannen von der ED bis zur steroidfreien Remission bei CED-Patienten erfolgte mittels Überlebensanalysen mithilfe der Kaplan-Meier-Methode. Die Analyse der steroidfreien Remission, differenziert nach Geschlecht, Diagnose, Anämie, Art der Eisentherapie und medikamentösen Therapien, wurde mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests durchgeführt.

5. Ergebnisse

5.1 Deskriptive Analyse der CED-Kohorte

5.1.1 Deskriptive Analyse von demographischen Daten

Insgesamt wurden Daten von 307 Patienten von Januar 2016 bis November 2023 ausgewertet. Die vorliegenden deskriptiven Statistiken bieten einen Einblick in die Verteilung verschiedener Variablen. Die nachfolgende Tabelle 2 präsentiert demografische Daten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung für Patienten der beiden Kohorten: MC und CU. Die Kohorte mit MC umfasst insgesamt 118 Patienten, wobei das Geschlechterverhältnis 48,31 % männliche und 51,69 % weibliche Patienten beträgt. Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) beträgt $26,4 \pm 4,69 \text{ kg/m}^2$.

Die Kohorte der Patienten mit CU zum Zeitpunkt t0 umfasst insgesamt 189 Patienten, wobei das Geschlechterverhältnis ebenfalls ausgewogen ist mit 50,79 % männlichen und 49,21 % weiblichen Patienten. Der durchschnittliche BMI beträgt $26,6 \pm 3,84 \text{ kg/m}^2$. Bei der Erstvorstellung wiesen 41,3 % CU-Patienten endoskopische Befunde einer Pankolitis auf, während 9,5 % eine linksseitige Kolitis zeigten. Des Weiteren weisen 19,6 % der Patienten eine Proktosigmoiditis, und 29,6 % zeigen endoskopische Befunde einer Proktitis auf. Im Verlauf (unter Therapie) zeigte sich bei den Patienten mit CU eine Zunahme der Pankolitis auf 54 % und der linksseitigen Kolitis auf 14,4 %, während Proktosigmoiditis und Proktitis sich verringerten: Proktosigmoiditis auf 16,1 % und Proktitis auf 15,5 %.

Die Anzahl der Messungen für den initialen Hämoglobin (Hb)-Wert (g/dl) der Gesamtkohorte beträgt 306, wobei der minimal gemessene Wert bei 5,80 g/dl und der maximal gemessene Wert bei 17,30 g/dl liegt. Der Mittelwert beträgt 12,41 g/dl, wobei eine Standardabweichung (SD) von 1,89 g/dl zu verzeichnen ist. Es wurden 289 Messwerte für den Eisenwert initial ($\mu\text{g/dl}$) evaluiert, wobei der minimale Wert bei 5,00 $\mu\text{g/dl}$ und der maximale Wert bei 165,00 $\mu\text{g/dl}$ liegen. Der Mittelwert beträgt 54,22 $\mu\text{g/dl}$, bei einer SD von 34,83 $\mu\text{g/dl}$. Die Ferritinwerte initial (ng/ml) basieren auf 292 Beobachtungen, wobei der Minimalwert bei 3,00 ng/ml und der Maximalwert bei 943,00 ng/ml liegen. Der Mittelwert beträgt hier 69,70 ng/ml, bei einer SD von 86,48 ng/ml.

Für den initialen Vitamin B12-Wert (pmol/l) liegen 175 gültige Messungen der Gesamtkohorte vor, wobei der minimale Wert 8,00 pmol/l und der maximale Wert bei 1002,00 pmol/l liegt. Der Mittelwert beträgt 133,55 pmol/l, wobei eine SD von 156,29 pmol/l zu verzeichnen ist.

Schließlich basieren die Daten für den initialen Vitamin-D-Wert (ng/ml) auf 276 Messungen für die Gesamtkohorte, wobei der minimale Wert 4,80 ng/ml und der maximale Wert 69,40 ng/ml beträgt. Der Mittelwert für Vitamin-D beträgt 18,75 ng/ml, bei einer SD von 9,88 ng/ml.

Die Zeit von der Erstmanifestation (EM) der Beschwerden bis zu ED (Mittelwert) liegt in der MC-Kohorte bei $8,0 \pm 21,0$ Monaten und in der CU-Kohorte bei $7,0 \pm 18,18$ Monaten. In der MC-Gruppe wurden 57,6 % der Patienten vor dem Jahr 2016 diagnostiziert, während in der CU-Gruppe 51,3 % der Patienten vor 2016 diagnostiziert wurden. In der MC-Kohorte wurde die Diagnose bei 42,4 % der Patienten nach 2016 gestellt, in der CU-Kohorte waren 48,7 % der Patienten mit Diagnosestellung nach 2016.

Tabelle 2. Demografische Daten der CED- Kohorte

Parameter zum Zeitpunkt t0	MC	CU
Anzahl der Patienten (n)	118	189
Männliches Geschlecht (%)	48,31 %	50,79 %
Weibliches Geschlecht (%)	51,69 %	49,21 %
BMI (Mittelwert \pm SD (kg/m ²))	26,4 \pm 4,69	26,6 \pm 3,84
Zeit von EM bis zu ED (Mittelwert \pm SD (Monate))	8,0 \pm 21,0	7,0 \pm 18,18
Anzahl der Patienten mit ED vor 2016 (n) (% der Gesamtkohorte)	68 (57,6 %)	97 (51,3 %)
Anzahl der Patienten mit ED nach 2016 (n) (% der Gesamtkohorte)	50 (42,4 %)	92 (48,7 %)
Anzahl der Patienten mit HP induzierter Gastritis (n) (% der Gesamtkohorte)	14 (11,9 %)	27 (14,3 %)

Abkürzungen: n = Anzahl, t0 = Erstvorstellung, BMI = Body Mass Index,

kg = Kilogramm, m² = Quadratmeter, SD = Standardabweichung, EM = Erstmanifestation, ED = Erstdiagnose, CU = Colitis ulcerosa, MC = Morbus Crohn, HP = Helicobacter pylori, CED = Chronische entzündliche Darmerkrankungen

5.1.2 Deskriptive Analyse von laborchemischen Daten

Die vorliegenden Ergebnisse in der Tabelle 3 basieren auf laborchemischen Analysen von Patienten mit MC und CU. Bei der Anzahl der Patienten mit Eisenmangelanämie (gemessen nach Hb-Wert) zeigt sich, dass 35,6 % der MC-Patienten und 39,7 % der CU-Patienten betroffen waren.

In Bezug auf den Hb-Wert bei der Erstvorstellung war dieser bei MC-Patienten durchschnittlich 12,56 g/dl, während er bei CU-Patienten 12,32 g/dl betrug. Bei der letzten Verlaufskontrolle wurde ein Anstieg der Werte auf 13,81 g/dl (MC) bzw. 14,03 g/dl (CU) beobachtet. Die Eisenwerte bei der Erstvorstellung betrugen bei MC 56,65 µg/dl und bei CU 52,68 µg/dl, während sie bei der letzten Verlaufskontrolle auf 87,89 µg/dl (MC) bzw. 86,2 µg/dl (CU) anstiegen. Hinsichtlich des Ferritinwertes bei der Erstvorstellung lag der Durchschnitt bei MC-Patienten bei 75,89 ng/ml und bei CU-Patienten bei 65,63 ng/ml. Bei der letzten Verlaufskontrolle stiegen die Werte auf 94,51 ng/ml (MC) an bzw. stiegen die Werte auf 85,19 ng/ml (CU) an.

Eine ähnliche Tendenz zeigen die Vitamin-B12- und Vitamin-D-Werte, wobei MC-Patienten höhere durchschnittliche Vitamin-B12-Werte aufweisen. Die Calprotectinwerte weisen bei beiden Gruppen eine Abnahme von der Erstvorstellung bis zur letzten Verlaufskontrolle auf, wobei bei MC-Patienten der Rückgang von 886,27 µg/g auf 209,16 µg/g und bei CU-Patienten von 1055,18 µg/g auf 221,35 µg/g festgestellt wurde.

Tabelle 3. Laborchemische Daten der CED- Kohorte

Parameter zum Zeitpunkt t0 und bei letzter Verlaufskontrolle	MC	CU
Anzahl der Patienten (n)	118	189
Anzahl der Patienten mit Eisenmangelanämie (n) (% der Gesamtkohorte)	42 (35,6 %)	75 (39,7 %)
Hämoglobinwert zum Zeitpunkt t0 (Mittelwert ± SD (g/dl))	12,56 ± 1,75	12,32 ± 1,97
Hämoglobinwert zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung (Mittelwert ± SD (g/dl))	13,81 ± 1,39	14,03 ± 1,47
Eisenwert t0 (Mittelwert ± SD (µg/dl))	56,65 ± 34,74	52,68 ± 34,89
Eisenwert bei der letzten Vorstellung (Mittelwert ± SD (µg/dl))	87,89 ± 37,00	86,2 ± 33,75
Ferritinwert t0 (Mittelwert ± SD (ng/ml))	75,89 ± 80,45	65,63 ± 90,22
Ferritinwert bei der letzten Vorstellung (Mittelwert ± SD (ng/ml))	94,51 ± 69,54	85,19 ± 70,50
Vitamin B12-Wert t0 (Mittelwert ± SD (pmol/l))	158,25 ± 200,37	113,69 ± 105,73
Vitamin B12-Wert bei der letzten Vorstellung (Mittelwert ± SD (pmol/l))	220,51 ± 182,11	190,64 ± 207,00
Vitamin D-Wert t0 (Mittelwert ± SD (ng/ml))	17,08 ± 8,82	19,78 ± 10,38
Vitamin D-Wert bei der letzten Vorstellung (Mittelwert ± SD (ng/ml))	26,43 ± 10,14	30,04 ± 15,78
Calprotectinwert t0 (Mittelwert ± SD (µg/g))	886,27 ± 1145,01	1055,18 ± 1094,55
Calprotectinwert bei der letzten Vorstellung (Mittelwert ± SD (µg/g))	209,16 ± 426,99	221,35 ± 362,34

Abkürzungen: n = Anzahl, t0 = Erstvorstellung, BMI = Body Mass Index, g = Gramm, m² = Quadratmeter, µg = Mikrogramm, dl = Deziliter, ng = Nanogramm, pmol = Picomol, SD = Standardabweichung, CU = Colitis ulcerosa, MC = Morbus Crohn, CED = Chronische entzündliche Darmerkrankungen

In der Abbildung 2 ist die Hb-Verteilung bei MC und CU bei der Erstvorstellung dargestellt. Der initiale Hb-Wert zu Beginn der Untersuchung beträgt durchschnittlich 12,56 g/dl, bei einer Standardabweichung von 1,75 g/dl in der Studienkohorte bei Patienten mit MC. Der durchschnittliche Hb-Wert zu Beginn der Untersuchung in der CU-Kohorte beträgt 12,32 g/dl, mit einer SD von 1,97 g/dl.

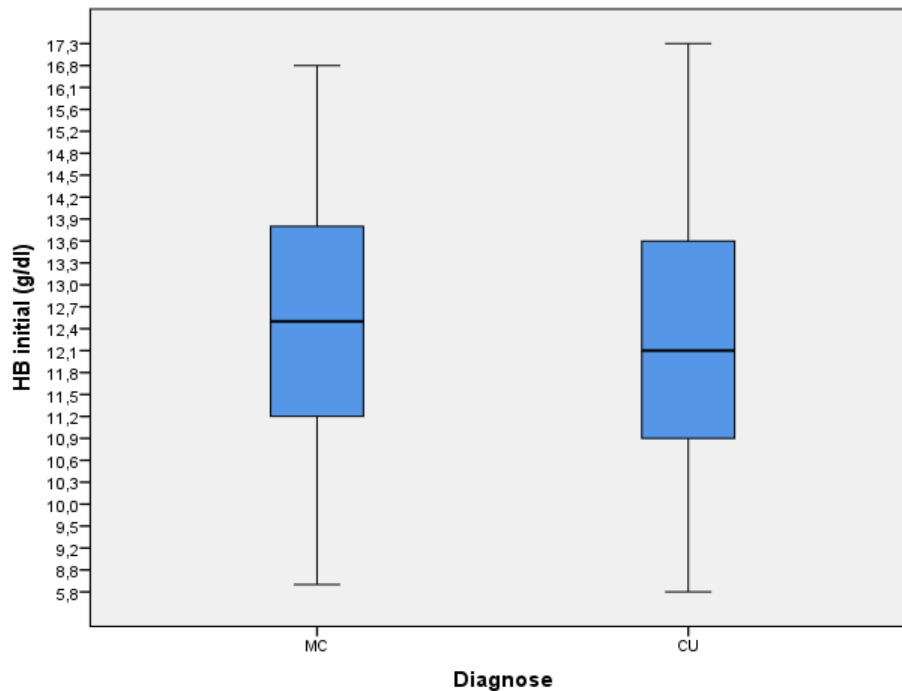


Abbildung 2. Hämoglobinverteilung innerhalb der CED-Studienkohorte bei der Erstvorstellung

Abkürzungen: Hb = Hämoglobin, MC = Morbus Crohn, CU = Colitis ulcerosa, g/dl = Gramm pro Deziliter

Die Abbildungen 3 und 4 zeigen die Hämoglobinverteilung bei der MC-Kohorte. Bei der initialen Untersuchung variierte der Hämoglobinspiegel zwischen 8,3 g/dl und 16,8 g/dl, mit einem Durchschnitt von 12,56 g/dl und einer SD von 1,75 g/dl. Bei der letzten Untersuchung liegt der Hämoglobinspiegel zwischen 8,9 g/dl und 16,8 g/dl, mit einem Durchschnitt von 13,81 g/dl und einer SD von 1,39 g/dl.

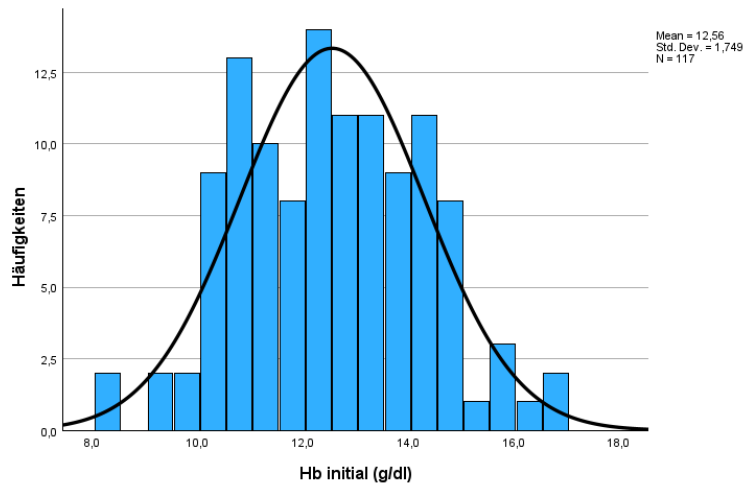


Abbildung 3. Hämoglobinverteilung bei Patienten mit MC bei der Erstvorstellung

Abkürzungen: Hb = Hämoglobin, MC = Morbus Crohn, g/dl = Gramm pro Deziliter

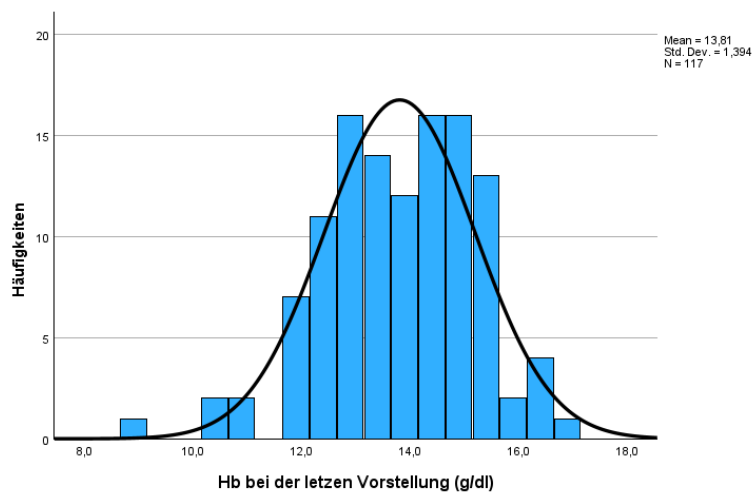


Abbildung 4. Hämoglobinverteilung bei Patienten mit MC bei der letzten Verlaufskontrolle

Abkürzungen: Hb = Hämoglobin, MC = Morbus Crohn, CU = Colitis ulcerosa, g/dl = Gramm pro Deziliter

Die Daten in den Abbildungen 5 und 6 zeigen die Hämoglobinkonzentrationen der CU-Kohorte. Bei der initialen Untersuchung variiert der Hämoglobinspiegel zwischen 5,8 g/dl und 17,3 g/dl, mit einem Durchschnitt von 12,32 g/dl und einer SD von 1,97 g/dl. Bei der letzten Untersuchung liegt der Hämoglobinspiegel zwischen 9,0 g/dl und 17,4 g/dl, mit einem Durchschnitt von 14,03 g/dl und einer SD von 1,47 g/dl.

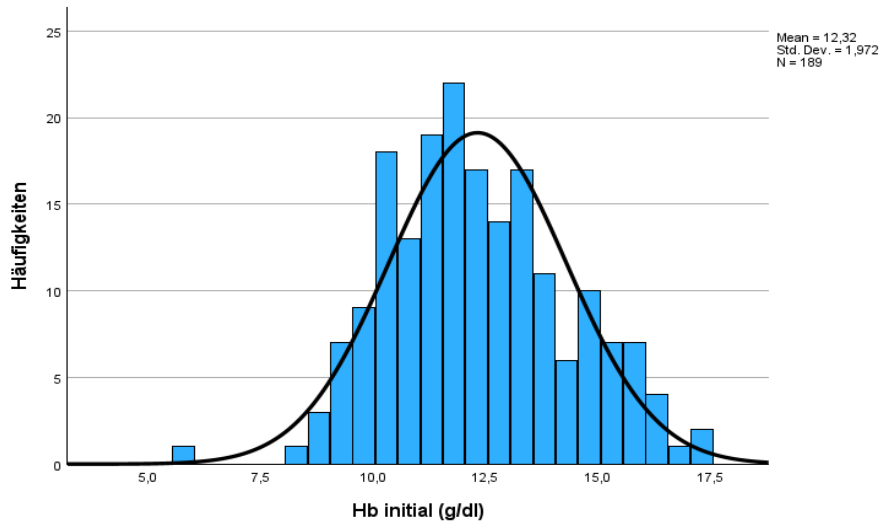


Abbildung 5. Hämoglobinverteilung bei Patienten mit CU bei der Erstvorstellung

Abkürzungen: Hb = Hämoglobin, CU = Colitis ulcerosa, g/dl = Gramm pro Deziliter

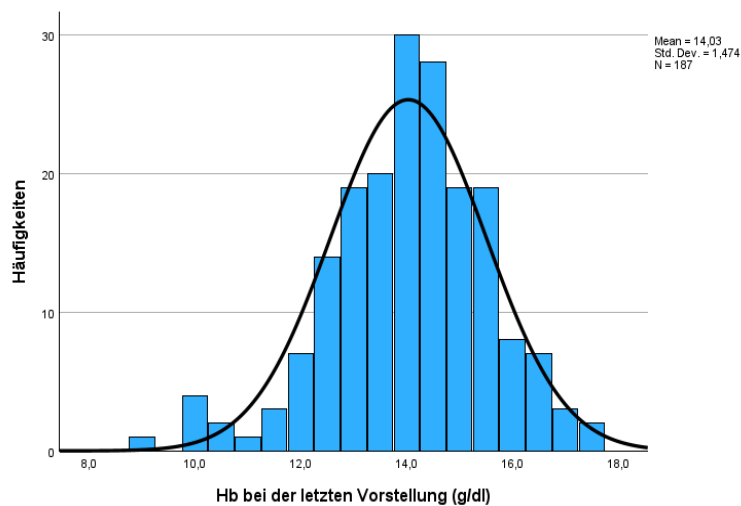


Abbildung 6. Hämoglobinverteilung bei Patienten mit CU bei der letzten Verlaufskontrolle

Abkürzungen: Hb = Hämoglobin, CU = Colitis ulcerosa, g/dl = Gramm pro Deziliter

Die Abbildungen 7 und 8 zeigen die Korrelation zwischen Hämoglobin und Calprotectin bei MC-Patienten sowohl bei der Erstvorstellung als auch bei der letzten Verlaufskontrolle.

Es zeigt bei Patienten mit MC ein Anstieg des Hb-Wertes von durchschnittlich $12,56 \pm 1,75$ g/dl bei der Erstvorstellung auf $13,81 \pm 1,39$ g/dl bei der letzten Verlaufskontrolle.

Gleichzeitig wurde bei denselben Patienten eine Reduktion des Calprotectinwertes von durchschnittlich $886,27 \pm 1145,01 \mu\text{g/g}$ auf $209,16 \pm 426,99 \mu\text{g/g}$ festgestellt.

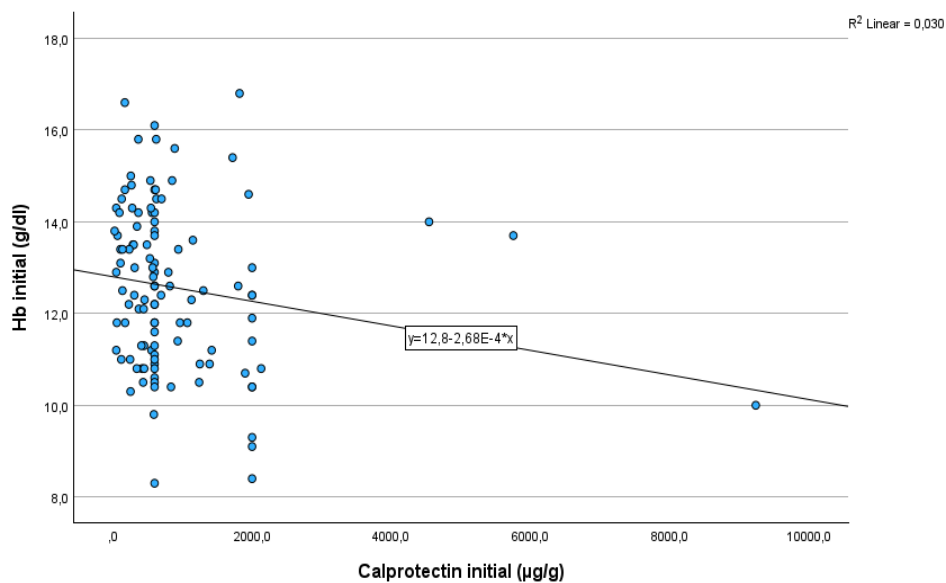


Abbildung 7. Korrelation zwischen Hämoglobin und Calprotectin bei der Erstvorstellung bei MC- Patienten

Abkürzungen: Hb = Hämoglobin, MC = Morbus Crohn, g/dl = Gramm pro Deziliter, $\mu\text{g/g}$ = Mikrogramm pro Gramm

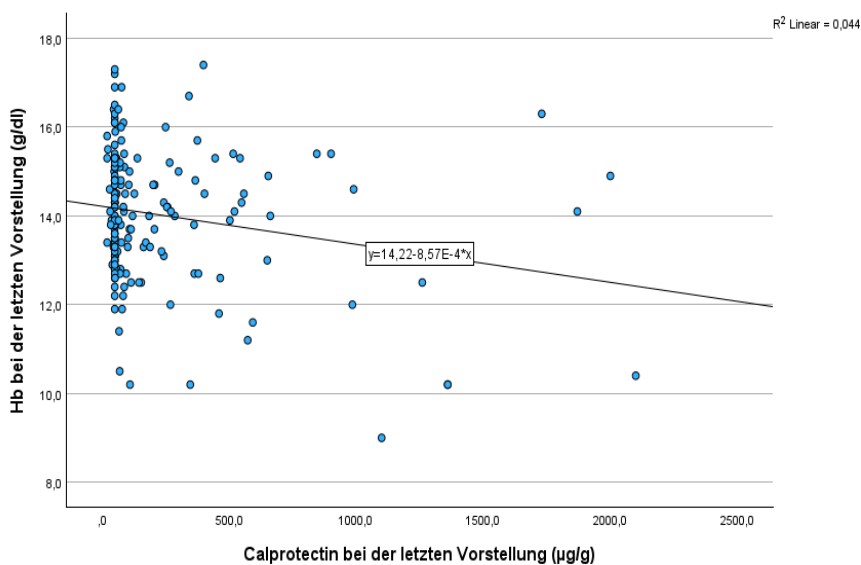


Abbildung 8. Korrelation zwischen Hämoglobin und Calprotectin während der Therapie (bei der letzten Verlaufskontrolle) bei MC-Patienten

Abkürzungen: Hb = Hämoglobin, MC = Morbus Crohn, g/dl = Gramm pro Deziliter, $\mu\text{g/g}$ = Mikrogramm pro Gramm

Bei den Patienten mit CU zeigt sich ein ähnliches Muster, siehe Abbildung 9 und 10. Der Hb-Wert steigt von durchschnittlich $12,32 \pm 1,97$ g/dl zum Zeitpunkt t0 auf $14,03 \pm 1,47$ g/dl bei der letzten Verlaufskontrolle an. Gleichzeitig geht der Calprotectinwert von durchschnittlich $1055,18 \pm 1094,55$ μ g/g auf $221,35 \pm 362,34$ μ g/g zurück.

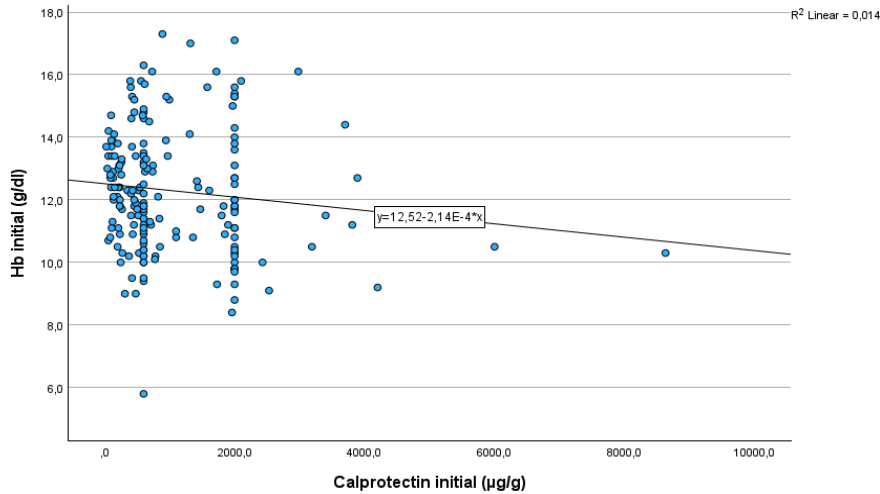


Abbildung 9. Korrelation zwischen Hämoglobin und Calprotectin während der Ertvorstellung bei CU-Patienten

Abkürzungen: Hb = Hämoglobin, CU = Colitis ulcerosa, g/dl = Gramm pro Deziliter, μ g/g = Mikrogramm pro Gramm

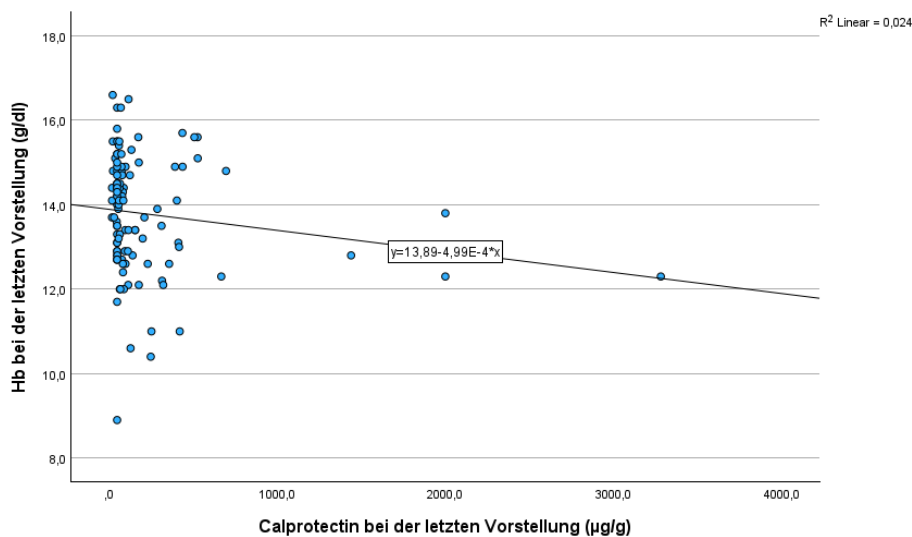


Abbildung 10. Korrelation zwischen Hämoglobin und Calprotectin während der Therapie bei CU- Patienten bei der letzten Vorstellung

Abkürzungen: Hb = Hämoglobin, CU = Colitis ulcerosa, g/dl = Gramm pro Deziliter, μ g/g = Mikrogramm pro Gramm

In Bezug auf die Calprotectinwerte zum Zeitpunkt t0 zeigt die CU-Gruppe einen höheren Wert im Vergleich zu MC.

5.1.3 Deskriptive Analyse der Krankheitsaktivität bei CED-Kohorte

Die Ergebnisse der Analyse zur Krankheitsaktivität bei Patienten mit MC sind in Tabelle 4 dargestellt. Für die 118 MC-Patienten wurde der CDAI bei der Erstvorstellung mit einem Mittelwert von $219,39 \pm 92,49$ Punkten gemessen. Bei der letzten Verlaufskontrolle zeigte sich eine deutliche Verbesserung, wobei der CDAI auf einen Mittelwert von $85,09 \pm 55,74$ Punkten sinkt. Die durchschnittliche Differenz im CDAI-Verlauf beträgt somit $134,41 \pm 79,93$ Punkte.

Bei Patienten mit CU konzentriert sich der Mayo-Score auf verschiedene Parameter, die zwischen dem Zeitpunkt bei der Erstvorstellung und der letzten Verlaufskontrolle erfasst wurden. Für die 189 CU-Patienten wurde der Mayo-Score bei der Diagnose mit einem Mittelwert von $9,07 \pm 1,92$ Punkten gemessen. Bei der letzten Verlaufskontrolle konnte ein signifikanter Rückgang des Mayo-Scores auf einen Mittelwert von $3,83 \pm 1,97$ Punkten beobachtet werden. Die durchschnittliche Differenz im Mayo-Score-Verlauf beträgt somit $5,28 \pm 2,12$ Punkte.

Tabelle 4. Aktivität der MC und CU

Parameter zum Zeitpunkt	MC	CU
Anzahl der Patienten (n)	118	189
Mayo-Score initial bei Patienten mit CU (Mittelwert \pm SD (Punkte))	-----	$9,07 \pm 1,92$
Mayo-Score bei der letzten Vorstellung bei Patienten mit CU (Mittelwert \pm SD (Punkte))	-----	$3,83 \pm 1,97$
Mayo-Score- Differenz im Verlauf bei Patienten mit CU (Mittelwert \pm SD (Punkte))	-----	$5,28 \pm 2,12$
CDAI initial bei Patienten mit MC (Mittelwert \pm SD (Punkte))	$219,39 \pm 92,49$	-----
CDAI bei der letzten Vorstellung bei Patienten mit MC (Mittelwert \pm SD (Punkte))	$85,09 \pm 55,74$	-----
CDAI- Differenz im Verlauf bei Patienten mit MC (Mittelwert \pm SD (Punkte))	$134,41 \pm 79,93$	-----

Anzahl der Patienten mit endoskopisch nachgewiesener Ausdehnung von CU im Verlauf im Vergleich zu ED (n) (% der Gesamtkohorte)	-----	39 (20,6 %)
Anzahl der Patienten mit extraintestinaler Manifestation zum Zeitpunkt letzter Verlaufskontrolle (n) (% der Gesamtkohorte)	11 (9,3 %)	10 (5,3 %)

Mayo Score anwendbar bei CU, CDAI ist anwendbar bei MC

Abkürzungen: n = Anzahl, SD = Standardabweichung, ED = Erstdiagnose, CU = Colitis ulcerosa, MC = Morbus Crohn, CDAI = Crohn's Disease Activity Index, CED = Chronische entzündliche Darmerkrankungen

5.2 Management der Eisenmangelanämie bei CED - Patienten

Die Abbildung 11 zeigt die Prävalenz von Anämie in der MC- Patientenkohorte mit 118 Patienten. 58 Patienten (49,2 %) haben eine Anämie, davon wurde bei 42 Patienten (35,6 %) eine Eisenmangelanämie gesichert.

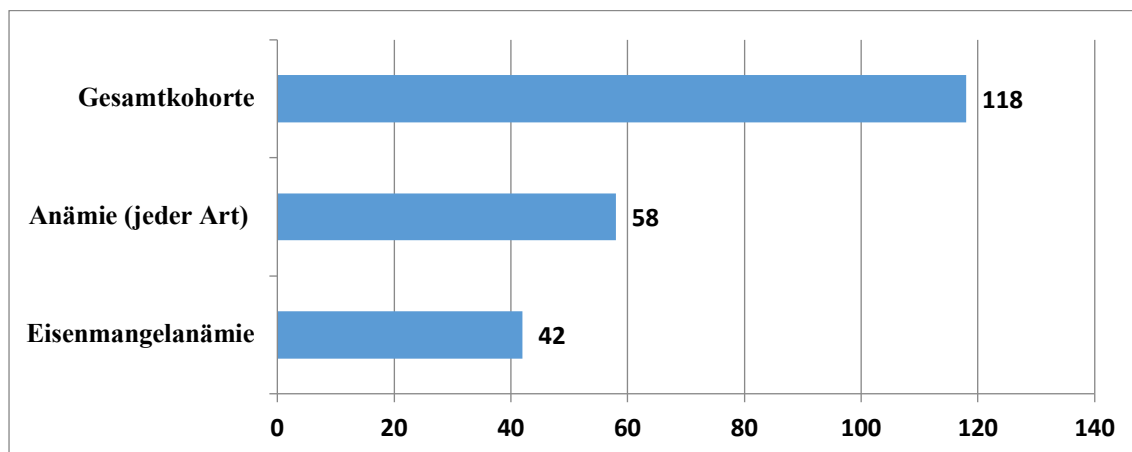


Abbildung 11. Prävalenz von Anämie und Eisenmangelanämie bei Patienten mit MC. Die Daten sind als direkte Patientenzahlen dargestellt

Abkürzungen: MC = Morbus Crohn

Die Daten zur Eisentherapie bei Patienten mit MC sind in der Abbildung 12 dargestellt. Vierzehn Patienten, was 33,3 % der Patientenkohorte mit Eisenmangelanämie entspricht, erhielten eine Eisentherapie i.v., acht Patienten, was 19,0 % der Kohorte ausmacht, erhielten eine Eisentherapie p.o. Einige Patienten hatten eine Anämie, die jedoch nicht auf Eisenmangel zurückzuführen war, sondern auf andere Ursachen. Daher wurde bei diesen Patienten keine Eisentherapie durchgeführt.

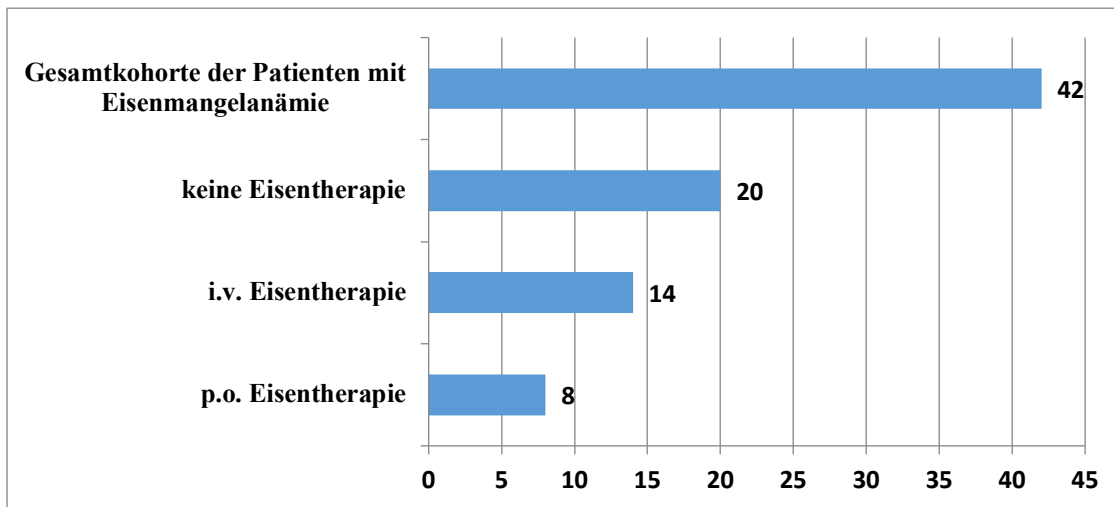


Abbildung 12. Management von Eisenmangelanämie bei Patienten mit MC. Die Daten sind als direkte Patientenzahlen dargestellt

Abkürzungen: MC = Morbus Crohn, i.v. = intravenös, p.o. = oral

Die Abbildung 13 zeigt, dass von insgesamt 189 Patienten mit CU 108 Patienten (57,1 %) eine Anämie hatten, davon litten 75 Patienten (39,7 %) an einer Eisenmangelanämie.

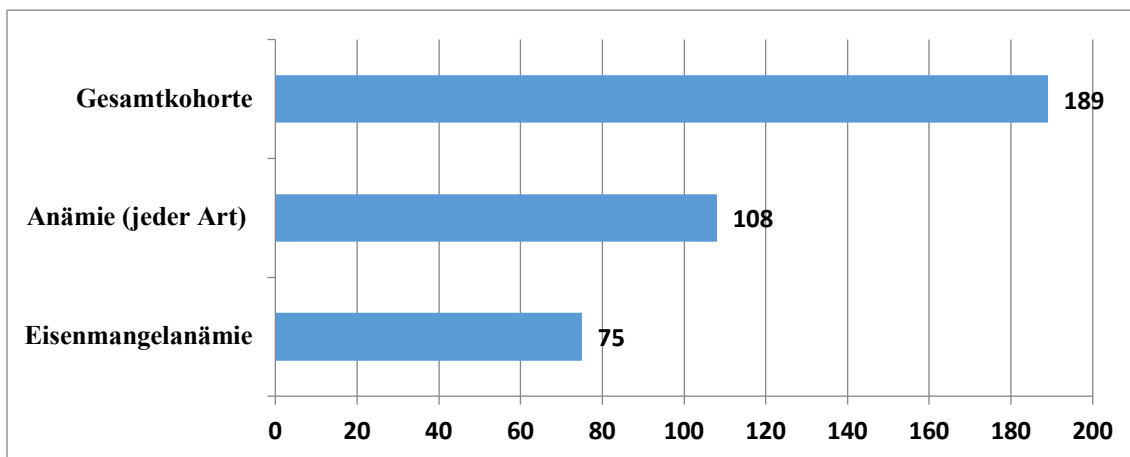


Abbildung 13. Prävalenz von Anämie und Eisenmangelanämie bei Patienten mit CU. Die Daten sind als direkte Patientenzahlen dargestellt

Abkürzungen: CU = Colitis ulcerosa

In der Abbildung 14 wird das Management von Eisenmangelanämie bei Patienten mit CU dargestellt. Bei 24 Patienten (32 %) wurde eine intravenöse Eisentherapie durchgeführt, während 13 Patienten (17,3 %) eine perorale Therapie erhielten.

Die Hälfte der Patienten, nämlich 50,7 %, erhielt keine Eisentherapie. Einige Patienten hatten eine Anämie, die jedoch nicht auf Eisenmangel zurückzuführen war, sondern auf andere Ursachen. Daher wurde bei diesen Patienten keine Eisentherapie durchgeführt.

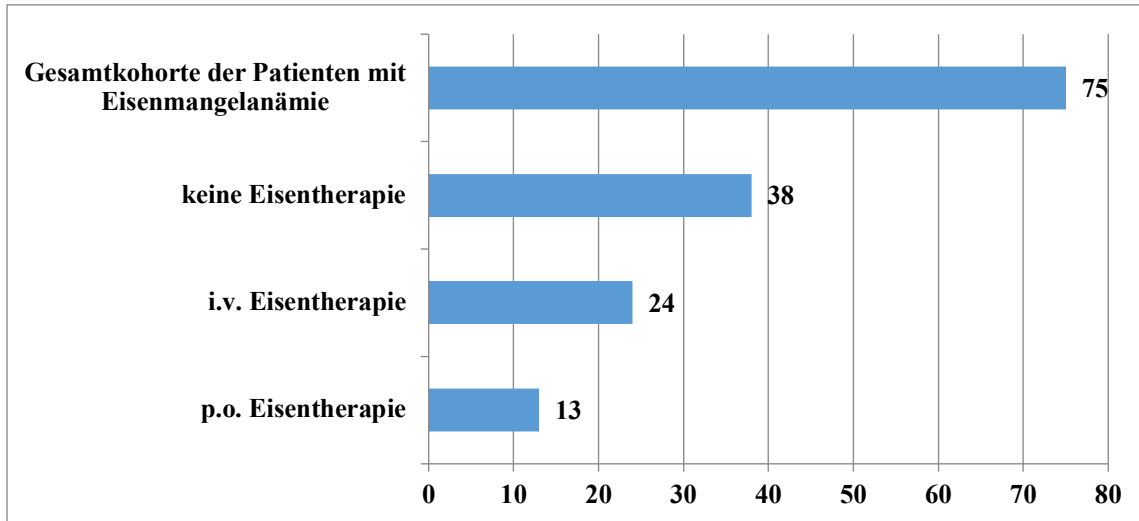


Abbildung 14. Management von Eisenmangelanämie bei Patienten mit CU. Die Daten sind als direkte Patientenzahlen dargestellt

Abkürzungen: CU = Colitis ulcerosa, i.v.- = intravenös, p.o. = oral

Die meisten Patienten wurden aufgrund einer klinischen Symptomatik von anderen niedergelassenen Kollegen (Hausärzte, Gynäkologen) vorthemiert.

Die niedrige Rate der Eisentherapie in unserem ambulanten Setting konnte durch mehrere Faktoren erklärt werden. Die geringe Akzeptanz der Eisentherapie durch die Patienten war vor allem darauf zurückzuführen, dass ihre Symptome als nicht schwerwiegend genug empfunden wurden. Auch Bedenken hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen und Verträglichkeit spielten eine Rolle, insbesondere bei Patienten, die früher Schwierigkeiten mit Eisenpräparaten hatten. Zusätzlich stellte die mangelnde Compliance eine Herausforderung für die Therapie dar, da einige Patienten Schwierigkeiten hatten, die Therapie regelmäßig einzunehmen oder andere Empfehlungen zur Verbesserung ihres Eisenstatus zu befolgen.

5.3 Analyse von kausalen Therapien bei CED-Patienten

5.3.1 Analyse von Therapieansätzen bei CED-Patienten

Die Tabelle 5 zeigt die Therapieansätze und die Zeitspanne bis zur Steroidfreiheit bei Patienten mit MC und CU. Im Bereich MC wurden bei 118 Patienten unterschiedliche Therapieparameter erfasst. In Tabelle 6 wird die Verteilung der medikamentösen Therapie bei CED- Patienten dargestellt. Die Patienten dieser Kohorte wurden mit Kortikosteroiden, Mesalazin, Azathioprin, Infliximab (anti-TNF α), Adalimumab (anti-TNF α), Vedolizumab (Integrin-Antagonist), Golimumab (anti-TNF α) und Ustekinumab (monoklonaler Antikörper gegen IL12 und IL 23) behandelt.

Tabelle 5. Therapie von CED: Behandlungsmuster, Eisentherapie und Zeiträume bis zur Steroidfreiheit

Parameter zum Zeitpunkt	MC	CU
Anzahl der Patienten (n)	118	189
Anzahl der Patienten mit steroidfreier Remission (n) (% der Gesamtkohorte)	46 (39 %)	72 (38 %)
Anzahl der Patienten ohne Steroidtherapie (n) (% der Gesamtkohorte)	46 (39 %)	85 (45 %)
Anzahl der Patienten unter Therapie nur mit Mesalazin (n) (% der Gesamtkohorte)	19 (16,1 %)	95 (50,3 %)
Anzahl der Patienten mit Eisentherapie i.v. (n) (% der Gesamtkohorte)	14 (11,9 %)	23 (12,2 %)
Anzahl der Patienten mit Eisentherapie p.o. (n) (% der Gesamtkohorte)	8 (6,8 %)	13 (6,9 %)
Zeit von der ED bis zu Steroidfreiheit bei Gesamtkohorte (Mittelwert \pm SD (Monate))	73,3 \pm 110,78	62,0 \pm 100,42
Zeit von der ED bis zu Steroidfreiheit bei Patienten mit ED vor 2016 (Mittelwert \pm SD (Monate))	93,9 \pm 119,83	93,7 \pm 115,51
Zeit von der ED bis zu Steroidfreiheit bei Patienten mit ED nach 2016 (Mittelwert \pm SD (Monate))	11,2 \pm 12,72	9,9 \pm 10,25

Abkürzungen: n = Anzahl, SD = Standardabweichung, ED = Erstdiagnose, i.v. = intravenös, p.o. = oral, CU = Colitis ulcerosa, MC = Morbus Crohn, CED = Chronische entzündliche Darmerkrankungen

Die Mehrheit begann die Therapie mit Mesalazin. Bei dem MC- Kollektiv betrug die Anzahl der Mesalazintherapien 28,8 %, bei dem CU- Kollektiv entsprach der Wert 70,4 %, gefolgt von Azathioprin (23,7 % bei MC und 6,3 % bei CU). Die Therapie mit Adalimumab wurde bei 12,7 % der Patienten mit MC und bei 5,8 % der Patienten mit CU durchgeführt. Der Therapiebeginn mit Infliximab wurde bei 10,2 % Patienten mit MC und 5,8 % mit CU dokumentiert. Ustekinumab als Therapiebeginn erfolgte bei 7,6 % Patienten mit MC.

Tabelle 6. Therapie von CED: Therapieverteilung

Parameter zum Zeitpunkt	MC	CU
Anzahl der Patienten (n)	118	189
Anzahl der Patienten mit Mesalazin als Therapiebeginn (n) (% der Gesamtkohorte)	34 (28,8 %)	133 (70,4 %)
Anzahl der Patienten mit Azathioprin als Therapiebeginn (n) (% der Gesamtkohorte)	28 (23,7 %)	12 (6,3 %)
Anzahl der Patienten mit Ustekinumab als Therapiebeginn (n) (% der Gesamtkohorte)	9 (7,6 %)	0
Anzahl der Patienten mit Infliximab als Therapiebeginn (n) (% der Gesamtkohorte)	12 (10,2 %)	11 (5,8 %)
Anzahl der Patienten mit Adalimumab als Therapiebeginn (n) (% der Gesamtkohorte)	15 (12,7 %)	11 (5,8%)
Anzahl der Patienten mit Vedolizumab als Therapiebeginn (n) (% der Gesamtkohorte)	0	11 (5,8 %)
Anzahl der Patienten mit Golimumab als Therapiebeginn (n) (% der Gesamtkohorte)	0	1 (0,5 %)

Abkürzungen: n = Anzahl, CU = Colitis ulcerosa, MC = Morbus Crohn, CED = Chronische entzündliche Darmerkrankungen

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde die Zeitspanne vom Therapiebeginn (ThB) bis zum ersten Therapiewechsel (ThW1) sowie die Gründe für den Therapiewechsel untersucht. Die durchschnittliche Zeitspanne von ThB bis ThW1 belief sich bei MC-

Patienten auf 39,75 Monaten, bei einer SD von 163,28 Monaten, während sie bei CU-Patienten durchschnittlich 21,03 Monate betrug, bei einer SD von 29,33 Monaten.

Unterschiedliche Gründe führten bei verschiedenen Patienten zu Therapieänderungen. Unwirksamkeit war der häufigste Grund für den ersten Therapiewechsel, wobei 34,7 % der MC-Patienten und 28,6 % der CU-Patienten diese Angabe machten. Nebenwirkungen wurden bei einer geringeren Anzahl von Patienten als Grund für den Therapiewechsel genannt, davon bei 5,9 % der MC-Patienten und 2,6 % der CU-Patienten. Insgesamt fand bei 23,7 % der MC-Patienten und 19,0 % der CU-Patienten mindestens ein Therapiewechsel statt. Darüber hinaus hatten 16,9 % der MC-Patienten und 13,2 % der CU-Patienten während des von der Studie erfassten Beobachtungszeitraums zwei oder mehr Therapiewechsel. Die Daten werden in der Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7. Therapie von CED: Zeit von Therapiebeginn bis zu Therapiewechsel

Parameter zum Zeitpunkt	MC	CU
Anzahl der Patienten (n)	118	189
Zeit von ThB bis zu ThW1 (Mittelwert ± SD (Monate))	39,75 ± 163,28	21,03 ± 29,33
Anzahl der Patienten mit Unwirksamkeit als Grund für den erste ThW (n) (% der Gesamtkohorte)	41 (34,7 %)	54 (28,6 %)
Anzahl der Patienten mit NW als Grund für ThW (n) (% der Gesamtkohorte)	7 (5,9 %)	5 (2,6 %)
Anzahl der Patienten mit einem ThW (n) (% der Gesamtkohorte)	28 (23,7 %)	36 (19,0 %)
Anzahl der Patienten mit zwei oder mehr als zwei ThW (n) (% der Gesamtkohorte)	20 (16,9 %)	25 (13,2 %)

Abkürzungen: n = Anzahl, SD = Standardabweichung, ThB = Therapiebeginn, ThW1 = erster Therapiewechsel, NW = Nebenwirkungen, CU = Colitis ulcerosa, MC = Morbus Crohn, CED = Chronische entzündliche Darmerkrankungen

5.3.2 Analyse der Verwendung von Medikamenten bei Therapien von CED-Patienten

Die Daten zur Medikamentenverteilung bei CED-Patienten sind in der Abbildung 15 zusammengefasst und zeigen die Verwendung von Medikamenten zu Beginn der Therapie bei einer Stichprobe von 307 Patienten. Von diesen erhielten 167 (54,4 %) Mesalazin, 40 (13,0 %) Azathioprin, 23 (7,5 %) Infliximab, 26 (8,5 %) Adalimumab, 11 (3,6 %) Vedolizumab, 1 (0,3 %) Golimumab und 9 (2,9 %) Ustekinumab. Es gibt auch 30 fehlende Einträge. Die am häufigsten zum Therapiebeginn verwendeten Medikamente waren Mesalazin, gefolgt von Azathioprin und Infliximab. Die restlichen Medikamente wurden weniger häufig verwendet, wobei Golimumab nur einmal zum Therapiebeginn eingesetzt wurde.

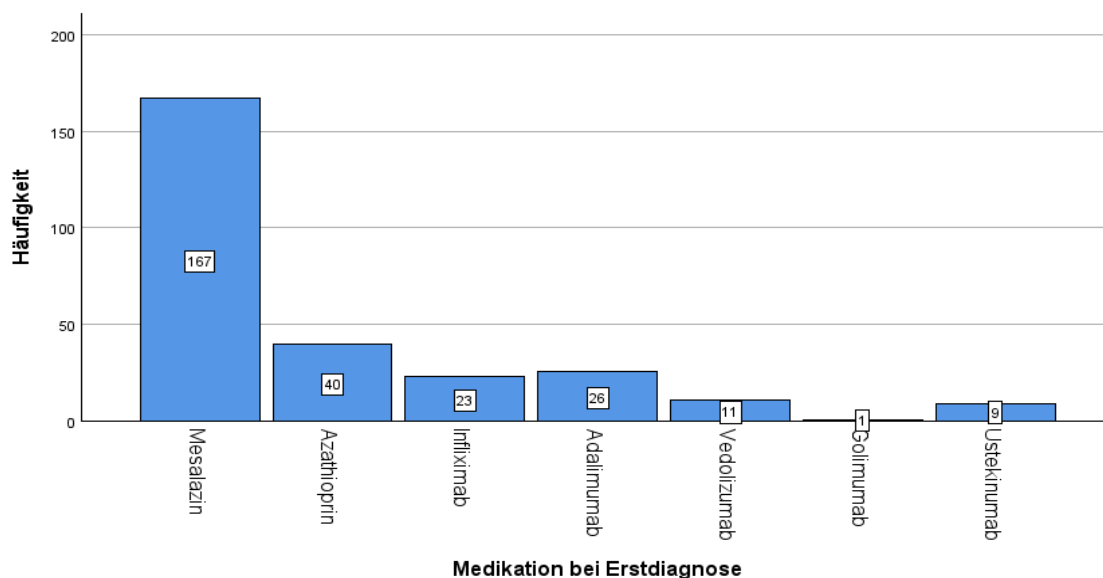


Abbildung 15. Medikamentenverteilung bei gesamter CED-Kohorte

In dem vorliegenden Patientenkollektiv wurden Patienten untersucht, die eine MC-Therapie erhielten. Das stellt die Abbildung 16 dar. Mesalazin wurde bei 34 Patienten als initialer Therapieansatz gewählt, was einem Anteil von 28,8 % an der Gesamtkohorte entspricht. Azathioprin wurde bei 28 Patienten als Therapiebeginn festgestellt, was einem Prozentsatz von 23,7 % der Gesamtkohorte entspricht. Ustekinumab wurde bei neun Patienten als erste Therapieoption verwendet, was einem Anteil von 7,6 % an der Gesamtkohorte entspricht. In zwölf Fällen wurde Infliximab als initialer Therapieansatz gewählt, was 10,2 % der Gesamtkohorte ausmacht.

Adalimumab wurde bei 15 Patienten als Therapiebeginn verzeichnet und repräsentiert somit einen Anteil von 12,7 % an der Gesamtkohorte.

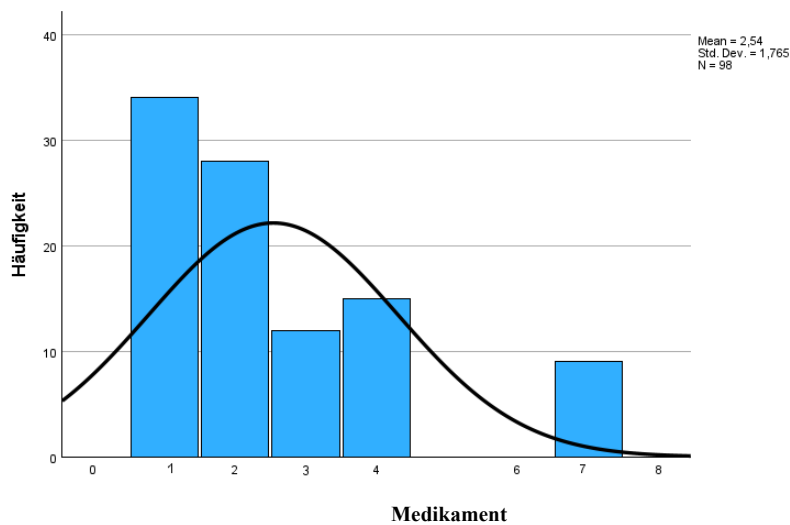


Abbildung 16. Medikamentenverteilung bei MC-Therapiebeginn

1 - Mesalazin, 2 - Azathioprin, 3 - Infliximab, 4 - Adalimumab, 7 - Ustekinumab

Abkürzungen: MC = Morbus Crohn

Die Abbildung 17 zeigt die Verteilung bei dem ersten Medikamentenwechsel bei einem Teil der MC-Patienten, wobei insgesamt 118 Fälle betrachtet wurden. Von diesen Patienten erhielten zehn Patienten (8,5 %) Azathioprin, acht Patienten (6,8 %) Infliximab, 14 Patienten (11,9 %) Adalimumab, drei Patienten (2,5 %) Vedolizumab und 17 Patienten (14,4 %) Ustekinumab. Die meisten Patienten, wechselten entweder zu Adalimumab (26,9 %) oder zu Ustekinumab (32,7 %). In 66 Fällen war kein Therapiewechsel notwendig.

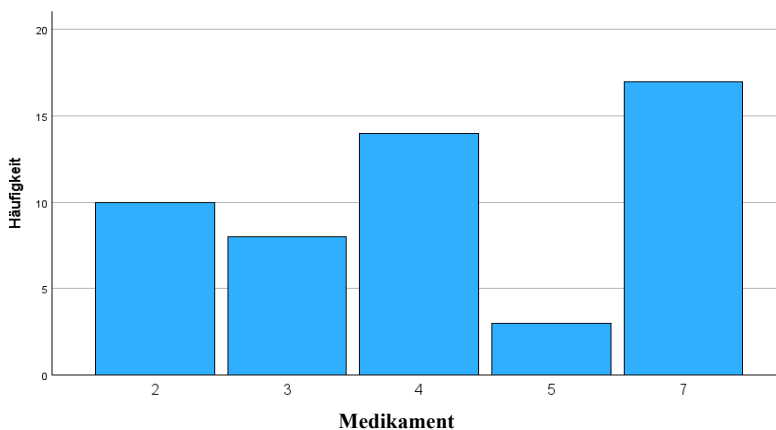


Abbildung 17. Erster Therapiewechsel bei MC-Patienten

2 - Azathioprin, 3 - Infliximab, 4 - Adalimumab, 5 - Vedolizumab, 7 - Ustekinumab

Abkürzungen: MC = Morbus Crohn

Die in der Abbildung 18 vorliegenden Daten zeigen, dass Mesalazin mit 70,4 % weiterhin die am häufigsten verwendete Medikation zur Behandlung von CU in unserem ambulanten Bereich darstellt. Azathioprin, Infliximab, Adalimumab und Vedolizumab werden jeweils von einem ähnlichen Anteil der Patienten eingenommen, etwa 6,3 % bis 5,8 %. Hingegen wird Golimumab nur von 0,5 % der Patienten verwendet.

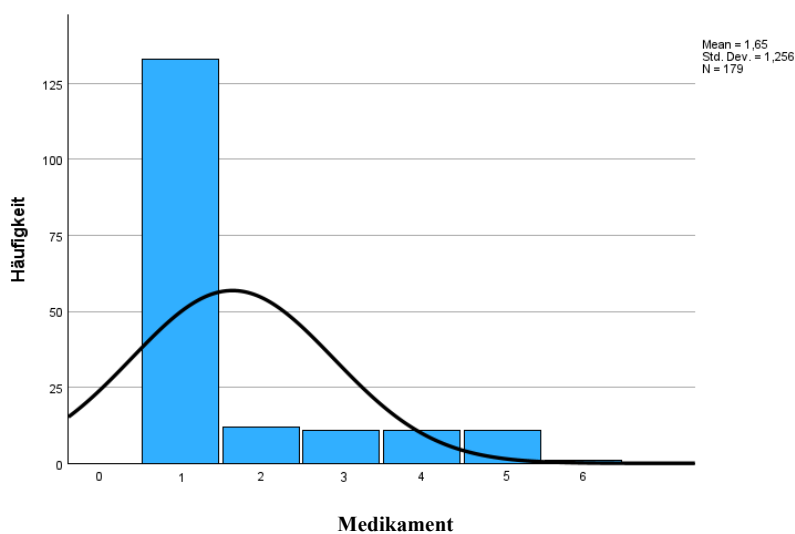


Abbildung 18. Medikamentenverteilung bei CU-Therapiebeginn

Abkürzungen: CU = Colitis ulcerosa

1- Mesalazin, 2 - Azathioprin, 3 - Infliximab, 4 - Adalimumab, 5 - Vedolizumab

Die in der Abbildung 19 dargestellten Daten demonstrieren die Anwendung von Medikamenten bei einem ersten Therapiewechsel bei einer Stichprobe von 189 CU-Patienten. Dabei erhielten drei Patienten (1,6 %) Mesalazin, während 22 Patienten (11,6 %) Azathioprin bekamen. Infliximab wurde bei 17 (9 %) der Patienten verabreicht und Adalimumab bei elf Patienten (5,8 %). Azathioprin, Infliximab, Adalimumab und Vedolizumab wurden am häufigsten verabreicht. Die restlichen Medikamente wurden weniger häufig verwendet.

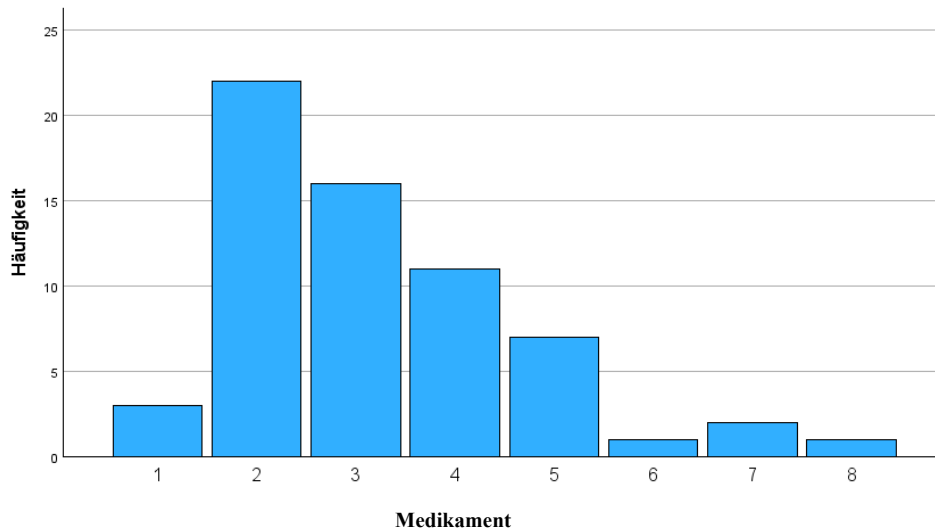


Abbildung 19. Erster Therapiewechsel bei CU-Patienten

Abkürzungen: CU = Colitis ulcerosa

1 - Mesalazin, 2 - Azathioprin, 3 - Infliximab, 4 - Adalimumab, 5 - Vedolizumab, 6 - Golimumab, 7 - Ustekinumab, 8 - Tacrolimus

Die Abbildung 20 zeigt die Verteilung von Medikamenten bei einem zweiten Therapiewechsel bei einem Teil der Patienten mit MC, wobei insgesamt 118 Fälle betrachtet wurden. Von diesen erhielten ein Patient (0,8 %) Azathioprin, sechs Patienten (5,1 %) Infliximab, vier Patienten (3,4 %) Adalimumab, zwei Patienten (1,7 %) Vedolizumab, ein Patient (0,8 %) Golimumab und sechs Patienten (5,1 %) Ustekinumab. In 98 Fällen war kein Therapiewechsel notwendig.

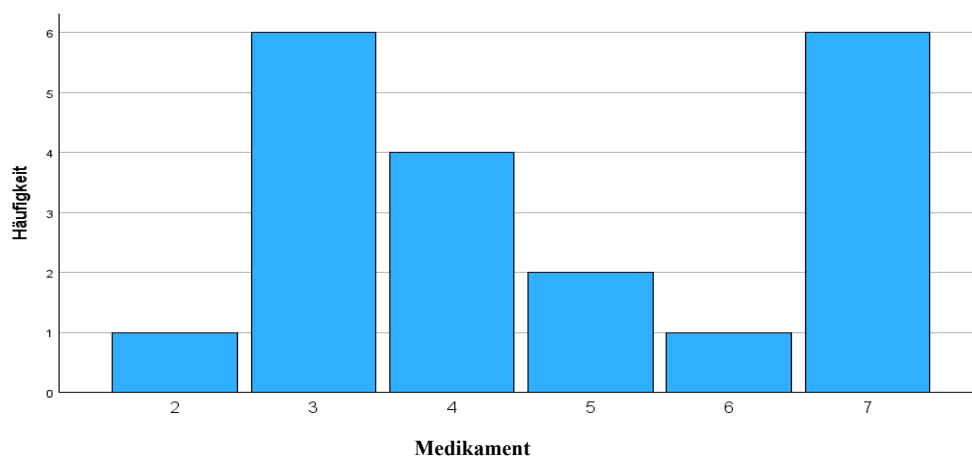


Abbildung 20. Zweiter Therapiewechsel bei MC-Patienten

Abkürzungen: MC = Morbus Crohn

2 - Azathioprin, 3 - Infliximab, 4 - Adalimumab, 5 - Vedolizumab, 6 - Golimumab, 7 - Ustekinumab

Die Abbildung 21 zeigt die Verteilung von Medikamenten bei einem zweiten Therapiewechsel bei einem Teil der Patienten mit CU, wobei insgesamt 189 Fälle betrachtet wurden. Von diesen erhielt ein Patient (0,5 %) Mesalazin, acht Patienten (4,2 %) Infliximab, drei Patienten (1,6 %) Adalimumab, sechs Patienten (3,2 %) Vedolizumab, ein Patient (0,5 %) Golimumab und fünf Patienten (2,6 %) Ustekinumab. In 165 Fällen war kein Therapiewechsel notwendig.

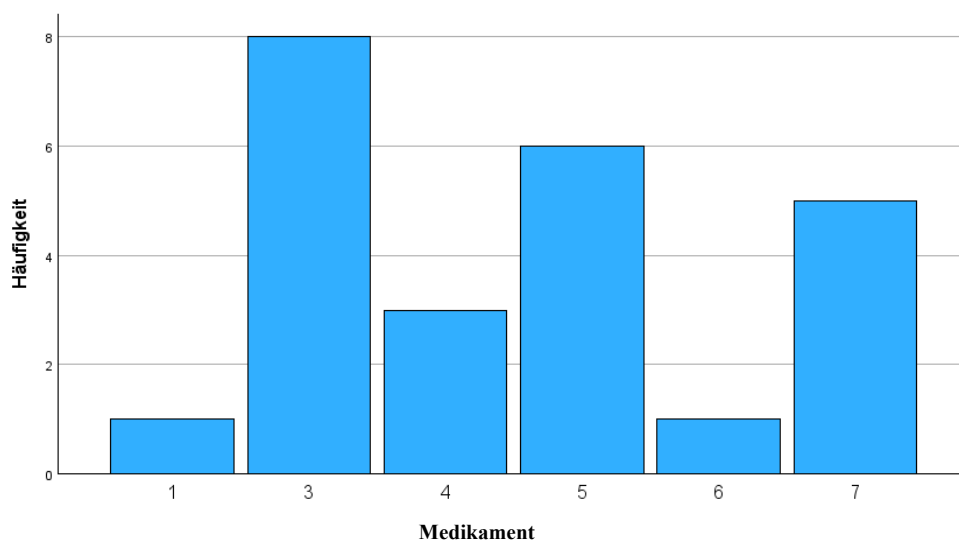


Abbildung 21. Zweiter Therapiewechsel bei CU-Patienten

Abkürzungen: CU = Colitis ulcerosa

1 - Mesalazin, 3 - Infliximab, 4 - Adalimumab, 5 - Vedolizumab, 6 - Golimumab, 7 - Ustekinumab

Die Abbildung 22 zeigt die Verteilung von Medikamenten bei einem dritten Therapiewechsel bei einem Teil der Patienten mit MC, wobei insgesamt 118 Fälle betrachtet wurden. Von diesen wechselten vier Patienten (3,4 %) zu Infliximab, ein Patient (0,8 %) zu Adalimumab und drei Patienten (2,5 %) zu Ustekinumab. In 110 Fällen war kein Therapiewechsel notwendig.

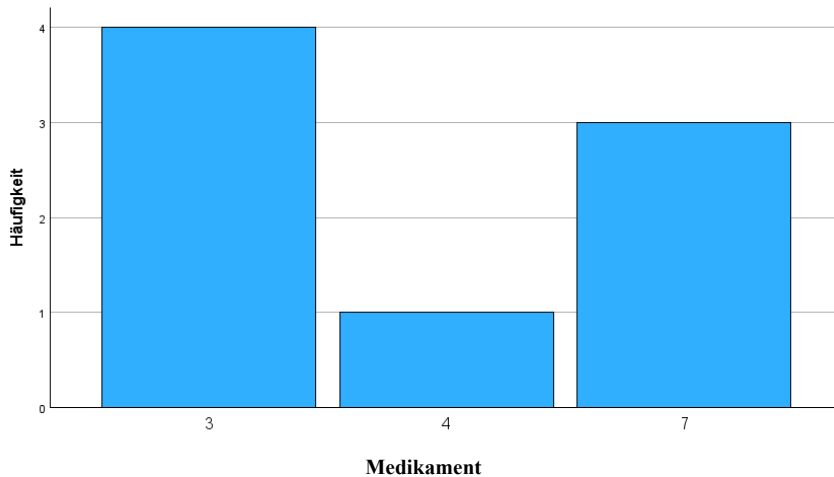


Abbildung 22. Dritter Therapiewechsel bei MC-Patienten

Abkürzungen: MC = Morbus Crohn

3 - Infliximab, 4 - Adalimumab, 7 - Ustekinumab

Die Abbildung 23 zeigt die Verteilung von Medikamenten bei einem dritten Therapiewechsel bei einem Teil der Patienten mit CU, wobei insgesamt 189 Fälle betrachtet wurden. Von diesen wechselte ein Patient (0,5 %) zu Infliximab, ein Patient (0,5 %) zu Adalimumab, zwei Patienten (1,1 %) zu Vedolizumab, ein Patient (0,5 %) zu Golimumab, vier Patienten (2,1 %) zu Ustekinumab und ein Patient (0,5 %) zu Tacrolimus. In 179 Fällen war kein Therapiewechsel notwendig.

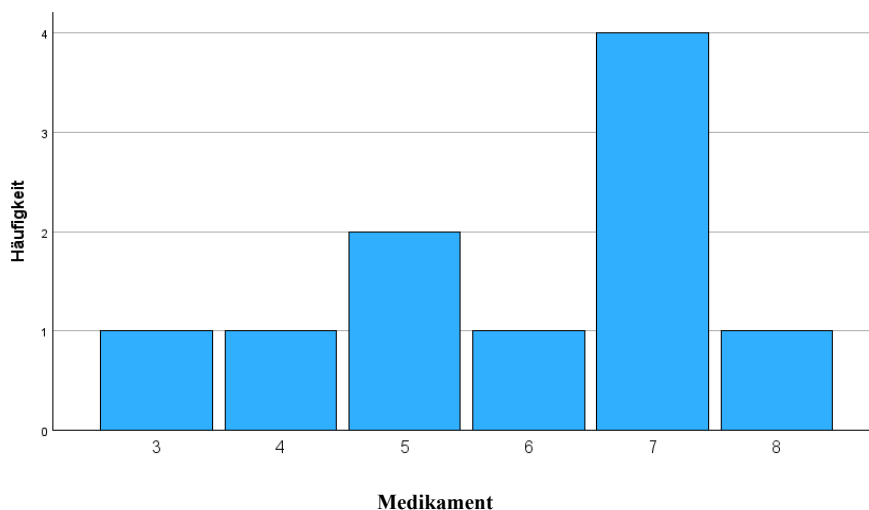


Abbildung 23. Dritter Therapiewechsel bei CU-Patienten

Abkürzungen: CU = Colitis ulcerosa

3 - Infliximab, 4 - Adalimumab, 5 - Vedolizumab, 6 - Golimumab, 7 - Ustekinumab, 8 - Tacrolimus

5.4 Analyse der Zeitspanne zur Steroidfreiheit bei CED-Patienten: Vergleich vor und nach 2016

Eine steroidfreie Remission wurde bei 39 % der MC-Patienten erreicht, wobei 39 % der Patienten ohne eine Steroidtherapie auskamen. Die Zeit von der ED bis zur Steroidfreiheit betrug durchschnittlich $73,3 \pm 110,78$ Monate. Die steroidfreie Remission wurde bei 38 % der CU-Patienten erreicht, 45 % der Patienten erhielten keine Steroidtherapie. Die Zeit von der ED bis zur Steroidfreiheit betrug durchschnittlich $62,0 \pm 100,42$ Monate.

Für Patienten mit MC, bei denen die ED vor dem Jahr 2016 erfolgte, beträgt die durchschnittliche Zeitspanne bis zur Steroidfreiheit $93,9 \pm 119,83$ Monate. Im Vergleich dazu benötigen Patienten mit MC, bei denen die ED nach dem Jahr 2016 gestellt wurde, eine kürzere Zeitspanne von durchschnittlich $11,2 \pm 12,72$ Monaten bis zur Steroidfreiheit. Für Patienten mit CU ergibt die Analyse, dass jene mit einer ED vor dem Jahr 2016 eine ähnliche durchschnittliche Zeitspanne bis zur Steroidfreiheit von $93,7 \pm 115,51$ Monaten aufweisen. Bei denjenigen, bei denen die ED nach 2016 gestellt wurde, wurde eine vergleichsweise kürzere Zeit von $9,9 \pm 10,25$ Monaten bis zur Steroidfreiheit beobachtet.

Die Abbildung 24 umfasst eine Zeitspanne von 93,9 Monaten im Durchschnitt bei Patienten mit MC bis zur Erreichung der Steroidfreiheit bei ED vor dem Jahr 2016 und ähnliche Daten mit 93,7 Monaten bei Patienten mit CU. Hingegen benötigten Patienten mit einer MC - Diagnose nach dem Jahr 2016 im Durchschnitt 11,2 Monate bis zur Erreichung der Steroidfreiheit und Patienten mit CU 9,9 Monate. Die Verbesserung der Situation nach 2016 kann auf die Etablierung einer spezialisierten CED-Praxis zurückgeführt werden.

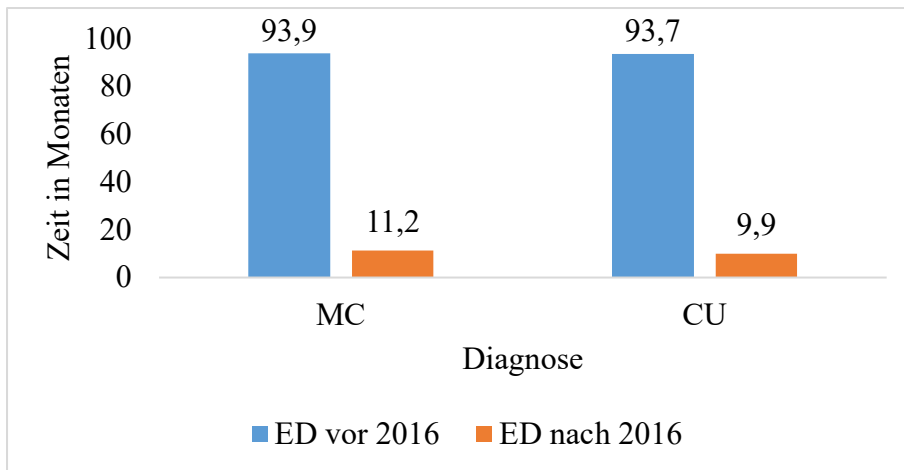


Abbildung 24. Analyse der Zeitspanne (in Monaten) von der ED bis zur Steroidfreiheit bei CED-Patienten: Ein Vergleich vor und nach dem Jahr 2016

Abkürzungen: ED = Erstdiagnose, CU = Colitis ulcerosa, MC = Morbus Crohn, CED = Chronische entzündliche Darmerkrankungen

5.5 Analyse der steroidfreien Remission in der CED-Kohorte

Die Analyse der steroidfreien Remission, differenziert nach Geschlecht, zeigt $p = 0,12$, somit besteht kein signifikanter Unterschied in der steroidfreien Remission zwischen den Geschlechtern. Die Daten sind in der Abbildung 25 dargestellt.

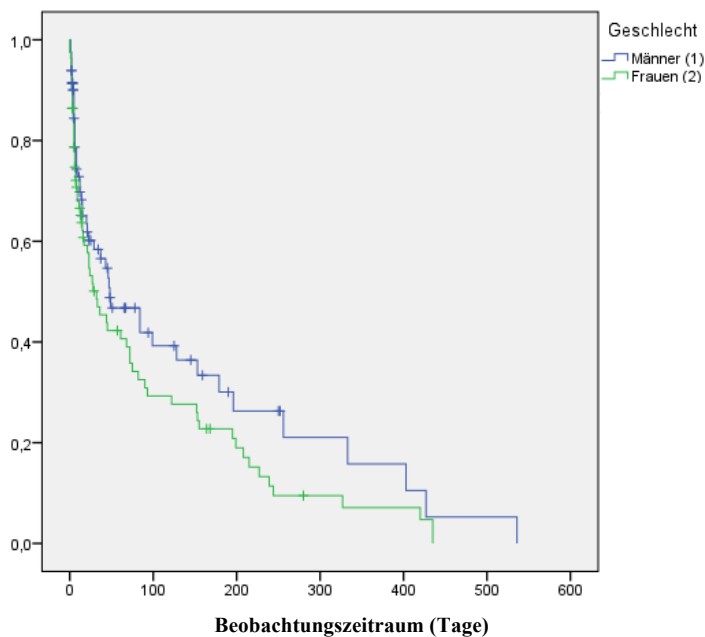


Abbildung 25. Steroidfreie Remission differenziert nach Geschlecht

Patienten mit MC hatten einen durchschnittlichen Wert für steroidfreie Remission von 131,18 Tagen und einen Median von 44 Tagen. Bei Patienten mit CU betrug der durchschnittliche Wert für Steroidfreiheit 102,58 Tage, mit einem Median von 43 Tagen. Insgesamt ergab die Analyse einen durchschnittlichen Wert für Steroidfreiheit von 113,58 Tagen und einen Median von 43 Tagen. Weder der Chi-Quadrat-Test für die Gesamtvergleiche (Chi-Quadrat = 0,541, $p = 0,462$) noch der Log-Rank-Test (Mantel-Cox) zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den Diagnosegruppen, präsentiert in der Abbildung 26.

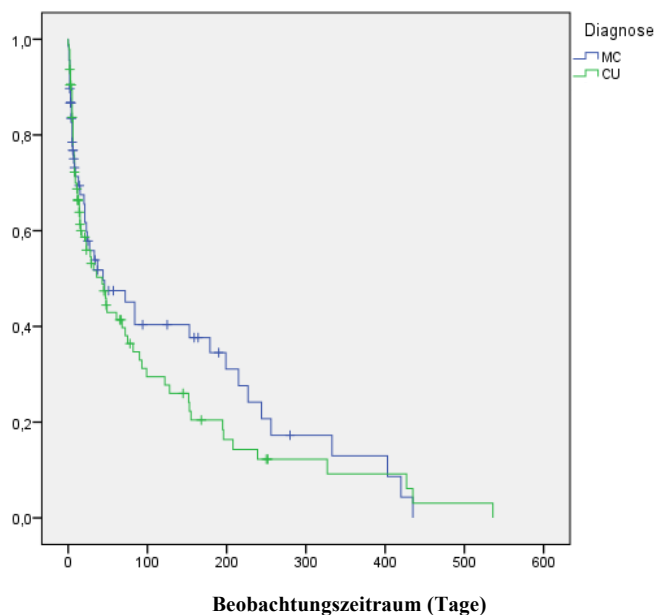


Abbildung 26. Steroidfreie Remission differenziert nach Diagnose (MC und CU)

Patienten mit Anämie weisen einen durchschnittlichen Wert für steroidfreie Remission von 169,45 Tagen und einen Median von 99 Tagen auf. Für Patienten ohne Anämie betrug der durchschnittliche Wert für Steroidfreiheit 111,03 Tage, mit einem Median von 29 Tagen. Insgesamt ergibt die Analyse einen durchschnittlichen Wert für Steroidfreiheit von 138,40 Tagen und einen Median von 48 Tagen. Der Chi-Quadrat-Test für die Gesamtvergleiche zeigt keinen signifikanten Unterschied in den Verteilungen der steroidfreien Remission für die beiden Kurven (Chi-Quadrat = 2,216, $p = 0,137$). Der Log-Rank-Test (Mantel-Cox) ergab ähnliche Ergebnisse, wobei kein signifikanter Unterschied für steroidfreie Remission zwischen den beiden Gruppen festgestellt wurde. Abbildung 27 zeigt diese Ergebnisse.

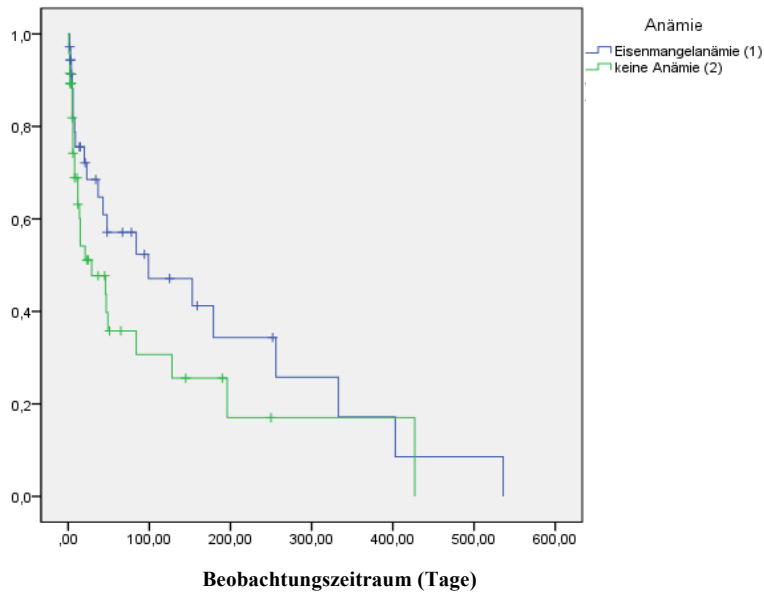


Abbildung 27. Steroidfreie Remission differenziert nach Anämie

Die Analyse des Erreichens einer steroidfreien Remission in Bezug auf die Präsenz einer Eisenmangelanämie ergibt folgende Ergebnisse: weder der Chi-Quadrat-Test für die Gesamtvergleiche ($\text{Chi-Quadrat} = 0,361$, $p = 0,548$) noch der Log-Rank-Test (Mantel-Cox) zeigen einen signifikanten Unterschied bei der steroidfreien Remission zwischen den Gruppen mit und ohne Eisenmangelanämie. Abbildung 28 zeigt diese Ergebnisse.

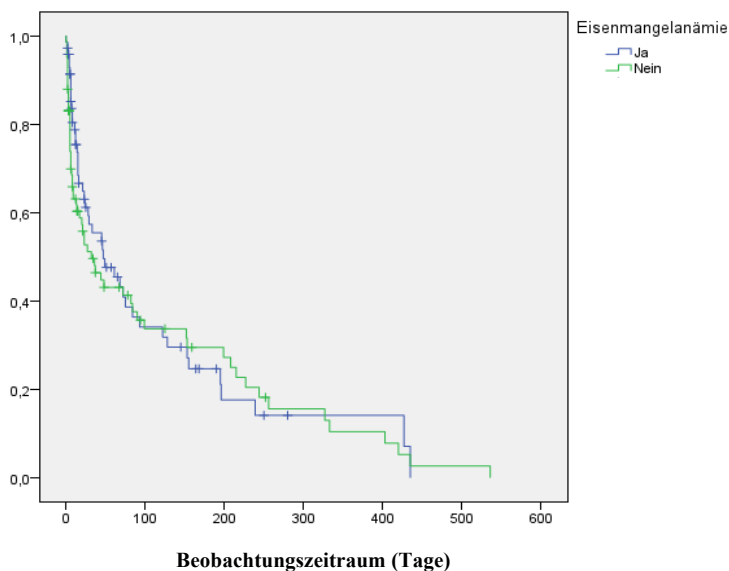


Abbildung 28. Steroidfreie Remission differenziert nach Eisenmangelanämie

Die Korrelationsanalyse (Abbildung 29) in Bezug auf das Erreichen der steroidfreien Remission innerhalb der CED-Eisenmangelanämie zeigt, dass sich je nach Art der Eisentherapie folgende Ergebnisse ergeben: für Patienten, die eine i.v. Eisentherapie erhielten, beträgt der durchschnittliche Wert 104,92 Tage mit einem Median von 47 Tagen. Bei Patienten, die eine orale Eisentherapie erhielten, liegt der durchschnittliche Wert bei 139,28 Tagen mit einem Median von 93 Tagen. Für Patienten, die keine Eisentherapie erhielten, beträgt der durchschnittliche Wert für Steroidfreiheit 113,02 Tage mit einem Median von 32 Tagen.

Insgesamt ergibt die Analyse einen durchschnittlichen Wert für steroidfreie Remission von 113,58 Tagen und einen Median von 43 Tagen. Weder der Chi-Quadrat-Test für die Gesamtvergleiche (Chi-Quadrat = 0,769, $p = 0,681$) noch der Log-Rank-Test (Mantel-Cox) zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Stufen der Eisentherapie.

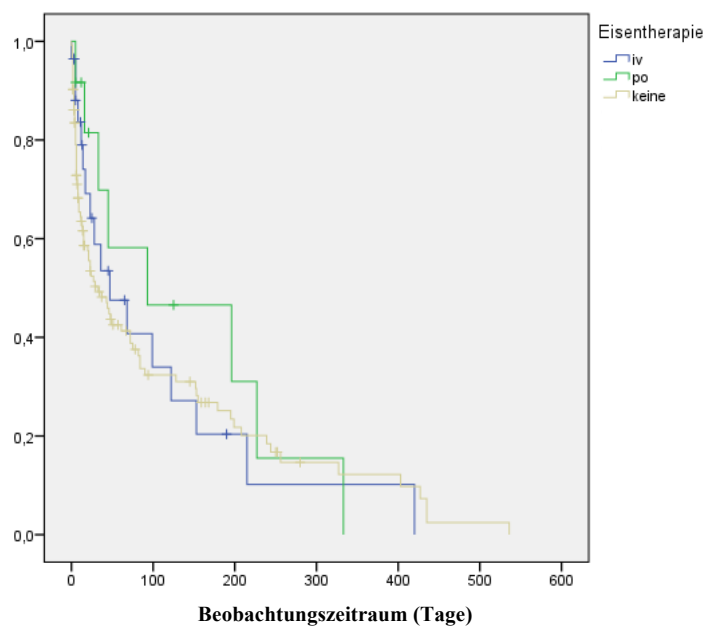


Abbildung 29. Steroidfreie Remission differenziert nach Art der Eisentherapie

Abkürzungen: i.v. = intravenös, p.o. = peroral

Die Abbildung 30 präsentiert Daten in Bezug auf das Erreichen der steroidfreien Remission für verschiedene Medikamente, einschließlich Mesalazin, Azathioprin, Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab, Golimumab und Tacrolimus. Die Ergebnisse zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Medikamenten, da der Chi-Quadrat-Wert für den Log-Rank-Test nicht signifikant ist.

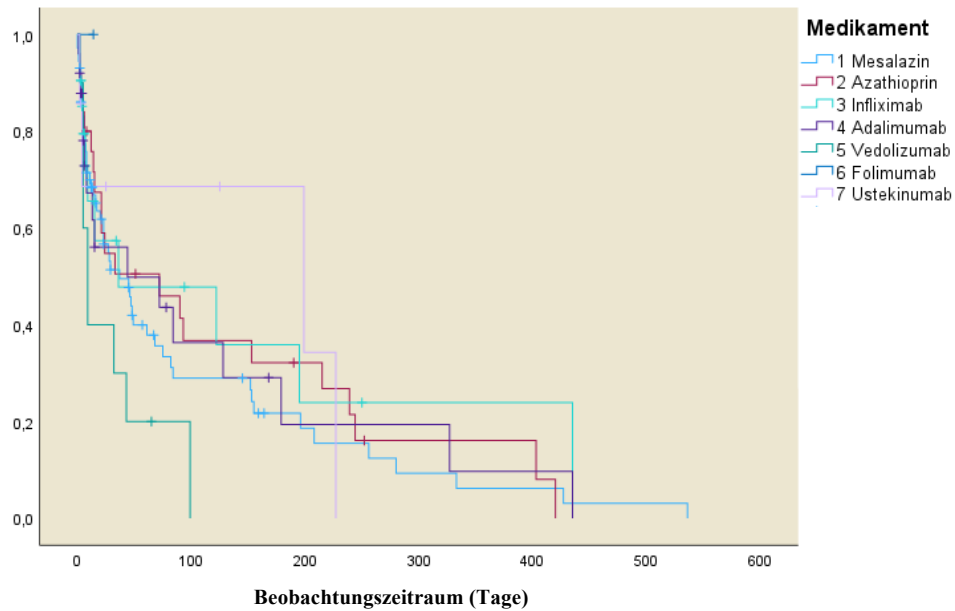


Abbildung 30. Steroidfreie Remission differenziert nach Therapie der CED

6. Diskussion

Die Ergebnisse der Studie zeigen zusammenfassend, dass die Prävalenz von Anämie in der ambulanten CED-Kohorte stark variieren kann und oft von den Ergebnissen der Publikationen aus anderen Zentren abweicht. Die Studie konnte einen Anstieg der Hämoglobinwerte in Verbindung mit einem Rückgang der Calprotectinwerte nachweisen, was auf eine Verringerung der Entzündungsaktivität hinweist. Zudem ergab die Studie keine signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zur steroidfreien Remission zwischen männlichen und weiblichen Patienten, noch wurde diese durch das Vorliegen einer Eisenmangelanämie oder die Art der Eisentherapie beeinflusst.

In klinischen Studien spielen strikte Selektionskriterien je nach Studienzielen und Forschungsfragen eine entscheidende Rolle. In jüngster Zeit gewinnen jedoch Studien mit konsekutiven "real-world" Patienten an Bedeutung, da sie die Vielfalt der Patientenpopulation besser widerspiegeln und somit auf die alltägliche klinische Praxis übertragbar sein können. Dennoch stammen die Forschungsdaten hauptsächlich aus tertiären CED-Zentren, was ihre Anwendbarkeit auf die allgemeine Bevölkerung einschränken und die Generalisierbarkeit der Ergebnisse für alle Patienten fraglich machen könnte.

Die Auswahl einer konsekutiven Kohorte aus einem nicht-tertiären CED-Zentrum ermöglichte eine realistische Repräsentation der alltäglichen klinischen Praxis und trug dazu bei, eine vielfältige CED-Patientenpopulation abzubilden.

Die detaillierte Untersuchung des Krankheitsverlaufs und der begleitenden Manifestationen lieferte wichtige Erkenntnisse über die Dynamik von MC und CU. Eine wichtige Erkenntnis war die Verkürzung der Zeit bis zur Erreichung der Steroidfreiheit bei Patienten, die nach 2016 diagnostiziert wurden. Dies wird auf die Etablierung einer spezialisierten CED-Praxis zurückgeführt, die effektivere Therapien und eine schnellere Kontrolle der Entzündung ermöglicht.

Die nach MC und CU differenzierte Analyse der Therapieparameter lieferte Einblicke in die Behandlungsmuster und -ergebnisse bei den beiden Erkrankungen. Es zeigte sich, dass sich die Therapieansätze und Ergebnisse bei MC und CU deutlich unterscheiden, was wichtige Implikationen für die individuelle Patientenversorgung im ambulanten Setting hat.

Dignass et al. im Europäischen Konsens zur Diagnose und Behandlung von Eisenmangel und Anämie bei CED berichten, dass in den meisten Fällen eine CED-assoziierte Anämie eine Kombination aus chronischem Eisenmangel und Anämie bei chronischen (inflammatorischen) Erkrankungen darstellt. Entzündungen beeinträchtigen den Eisenstoffwechsel, indem sie die Produktion von Hepsidin anregen, das den Eisenexport aus Makrophagen hemmt und so die Erythropoese beeinflusst.

Die Prävalenzzahlen für Eisenmangelanämie variieren erheblich zwischen den verschiedenen Studien und reichen von 9 % bis 74 %, abhängig von der Patientenkohorte. In unserem Patientenkollektiv wurden Prävalenzzahlen von 35,6 % für MC und 39,7 % für CU festgestellt. Diese Bestimmung wurde ausschließlich anhand der Hämoglobinwerte definiert.

Unsere Ergebnisse bezüglich des Hämoglobinwertes bei der Erstvorstellung und bei der letzten Verlaufskontrolle zeigen eine Verbesserung sowohl bei Patienten mit MC als auch bei Patienten mit CU. Bei MC-Patienten stieg der Hämoglobinwert von durchschnittlich 12,56 g/dl zu Beginn auf 13,81 g/dl bei der letzten Vorstellung an, während er bei CU-Patienten von 12,32 g/dl auf 14,03 g/dl anstieg. Dies deutet auf eine Verbesserung der Entzündung hin. Parallel dazu wurde ein Abfall des Calprotectinwertes beobachtet, was ebenfalls auf eine Reduktion der Entzündungsaktivität im Darm hinweist.

Blumenstein et al. berichten in einer Studie über CED-assoziierte Anämien, die in 55 deutschen gastroenterologischen Zentren bis August 2010 durchgeführt wurde. Die Anämie und der Eisenstatus wurden in der Regel durch den Hämoglobingehalt beurteilt. Es wurden von 193 Anämiefällen nur 84 Patienten (43,5 %) behandelt: 47 (56 %) erhielten orales Eisen, 13 (15 %) parenterales Eisen, 16 (19 %) eine Kombination aus oralem und parenteralem Eisen und acht (10 %) Transfusionen (Blumenstein et al. 2014). Kein Patient erhielt erythropoetinstimulierende Mittel.

Die Analyse der steroidfreien Remission ergab, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern sowie zwischen den Diagnosegruppen MC und CU bestehen. Weder der Chi-Quadrat-Test noch der Log-Rank-Test zeigten signifikante Unterschiede bei der steroidfreien Remission zwischen den Gruppen.

Ähnlich ergab die Analyse in Bezug auf das Vorhandensein von Anämie keine signifikanten Unterschiede bei der steroidfreien Remission zwischen den Gruppen mit und ohne Eisenmangelanämie. Auch die Unterschiede in der Zeit bis zum Erreichen einer steroidfreien Remission zwischen den verschiedenen Arten der Eisentherapie waren nicht signifikant.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen nahe, dass das Vorhandensein einer Anämie keinen signifikanten Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapien in der untersuchten Kohorte zu haben scheint. Die fehlenden Unterschiede in der steroidfreien Remission zwischen den Geschlechtern sowie bei Vorliegen einer Eisenmangelanämie oder in Bezug auf die Art der Eisentherapie lassen vermuten, dass diese Faktoren möglicherweise keinen starken Einfluss in der ambulanten CED-Kohorte haben. Stattdessen könnte es sein, dass die Faktoren, die zur Erreichung und Aufrechterhaltung einer Remission führen, individuell und multifaktoriell sind.

Die Diskussion hebt die Relevanz der vorliegenden Studie für das Verständnis und die Behandlung von CED-Patienten im ambulanten Umfeld hervor. Die Ergebnisse verdeutlichen die komplexe Natur der CED-Behandlung und unterstreichen die Bedeutung einer individualisierten und multidisziplinären Herangehensweise.

Die niedrige Rate der Eisentherapie im ambulanten Bereich lässt sich durch die geringe Akzeptanz der Patienten, Bedenken hinsichtlich Nebenwirkungen und mangelnde Compliance erklären. Epidemiologische Daten und unsere Praxiserfahrung bestätigen dieses Problem. Eine verbesserte Aufklärung, Überwachung und individuelle Unterstützung sind entscheidend, um die Versorgung von Patienten mit Eisenmangel zu optimieren.

Die fehlende signifikante Korrelation zwischen Anämie und steroidfreier Remission unterstreicht die Notwendigkeit einer individualisierten Behandlungsstrategie. Ein möglicher Grund könnte in der Heterogenität der Patientenkohorte liegen. Da die Studie ambulante konsekutive Patienten umfasste, war die Population sehr heterogen in Bezug auf Krankheitscharakteristika, Krankheitsdauer und Behandlungsverläufe. Diese Heterogenität könnte dazu führen, dass Effekte bestimmter Variablen auf die Endpunkte nicht deutlich genug hervortreten, um statistisch signifikant zu sein. Weitere Limitationen dieser Studie liegen in der begrenzten Stichprobengröße, was die

Generalisierbarkeit der Befunde auf die Gesamtbevölkerung einschränkt. Obwohl die Studie Daten von insgesamt 307 Patienten umfasst, zeigte sich eine Anzahl von Patienten mit Eisenmangelanämie, 35,6 % in der MC- und 39,7 % in der CU-Gruppe. Diese Patienten unterscheiden sich hinsichtlich des Schweregrads ihrer Anämie sowie anderer Krankheitsmerkmale erheblich, was die Interpretation der Ergebnisse erschweren kann. Zudem könnte eine retrospektive Analyse die Zuverlässigkeit der Daten beeinträchtigen, da wichtige Informationen fehlen oder unvollständig sind.

Des Weiteren könnte die begrenzte Beobachtungsdauer eine Rolle gespielt haben. Obwohl die Patienten über einen Zeitraum von mindestens zwölf Monaten beobachtet wurden, kann dies möglicherweise nicht ausreichen, um langfristige Auswirkungen von Behandlungsstrategien oder anderen Faktoren auf die steroidfreie Remission zu erfassen.

Die Stärken dieser Studie liegen in ihrer Fokussierung auf ambulante konsekutive CED-Patienten, die die Realitätskohorten der niedergelassenen Kollegen und Hausärzte repräsentieren. Durch die Einbeziehung dieser Patientengruppe werden breite epidemiologische Daten aus verschiedenen CED-Kohorten generiert, was für die CED-Forschung von zunehmender Bedeutung ist. Diese Herangehensweise ermöglicht eine Erfassung von Patienten mit unterschiedlichem Krankheitsgrad, da ein Teil der schwerkranken Patienten üblicherweise in einem tertiären CED-Zentrum vorstellig wird und die Patienten mit noch schwereren Krankheitsverläufen stationär eingewiesen werden. Darüber hinaus bietet die Analyse von Patienten im ambulanten Bereich einen praxisnahen Einblick in das Management und die Behandlung von CED in der täglichen klinischen Praxis. Die Fokussierung auf "real-world" Daten verbessert die externe Validität der Studie und erhöht die Relevanz der Ergebnisse für die klinische Praxis.

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse die Bedeutung einer ganzheitlichen Betrachtung der CED-Behandlung, die sowohl die Entzündungsaktivität als auch den Eisenstoffwechsel berücksichtigt. Eine frühzeitige Diagnose und effektive Behandlung von Anämie sowie eine effektive Kontrolle der Entzündung sind entscheidend, um eine Remission zu erreichen, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern und langfristigen Komplikationen vorzubeugen. Weitergehende Forschungsmaßnahmen sind jedoch erforderlich, um die zugrunde liegenden Mechanismen genauer zu verstehen und optimale Behandlungsstrategien zu entwickeln.

7. Zusammenfassung

Hintergrund: Die Behandlung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) erfordert ein umfassendes Verständnis der Krankheitsdynamik sowie eine personalisierte Therapie. Diese Studie hatte zum Ziel, die Rolle der Anämie sowie die Wirksamkeit verschiedener therapeutischer Ansätze bei CED-Patienten in einem konsekutiven ambulanten Setting zu untersuchen.

Ergebnisse: Die Analyse umfasste Daten von insgesamt 307 Patienten mit Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU). Die Prävalenz von Eisenmangelanämie lag bei 35,6 % in der MC-Gruppe und bei 39,7 % in der CU-Gruppe. Bei der Erstvorstellung hatten MC-Patienten im Durchschnitt einen Hämoglobinwert von 12,5 g/dl, während er bei CU-Patienten bei 12,3 g/dl lag. Bei der letzten Verlaufskontrolle stiegen die Werte auf 13,8 g/dl (MC) bzw. 14,0 g/dl (CU) an. Die Eisenwerte erhöhten sich ähnlich, von durchschnittlich 56,6 µg/dl auf 87,9 µg/dl bei MC-Patienten und von 52,7 µg/dl auf 86,2 µg/dl bei CU-Patienten. Auch die Ferritinwerte stiegen an, von durchschnittlich 75,9 ng/ml auf 94,5 ng/ml bei MC-Patienten und von 65,6 ng/ml auf 85,2 ng/ml bei CU-Patienten. Ein Vergleich zwischen dem Anstieg des Hämoglobins und dem Abfall des Calprotectins deutet auf eine signifikante Verringerung der Entzündungsaktivität bei beiden Erkrankungen hin. Die Analyse der steroidfreien Remission ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten sowie keinen Einfluss des Vorliegens einer Eisenmangelanämie oder der Art der Eisentherapie auf die Zeiten bis zur steroidfreien Remission.

Schlussfolgerung: Die Studie zeigt, dass verschiedene therapeutische Ansätze bei CED-Patienten im ambulanten Bereich signifikante Verbesserungen in hämatologischen Markern wie Hämoglobin, Eisen und Ferritin bewirken und eine Reduktion der Entzündungsaktivität unterstützen. Zudem hatte die Art der Eisentherapie keinen Einfluss auf die steroidfreie Remission. Die Ergebnisse der Untersuchungen im Beobachtungszeitraum unterstreichen die Bedeutung einer kontinuierlichen Anpassung und Aktualisierung der Behandlungsstrategien, um den sich wandelnden klinischen Herausforderungen stets gerecht zu werden.

8. Summary

Background: Treating patients with chronic inflammatory bowel diseases (IBD) requires a thorough understanding of disease dynamics and personalized therapy. This study aimed to investigate the role of anemia as well as the effectiveness of various therapeutic approaches in IBD patients in an outpatient consecutive setting and provide valuable insights for clinical practice.

Results: The analysis included data from a total of 307 patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). The prevalence of iron deficiency anemia was 35.6 % in the MC group and 39.7 % in the CU group. At initial presentation, CD patients had an average hemoglobin level of 12.5 g/dl, while UC patients had 12.3 g/dl; at their last visit, levels increased to 13.8 g/dl (CD) and 14.0 g/dl (UC), respectively. Similarly, iron levels increased from an average of 56.6 µg/dl to 87.9 µg/dl in CD patients and from 52.7 µg/dl to 86.2 µg/dl in UC patients. Ferritin levels also rose, from 75.9 ng/ml to 94.5 ng/ml in CD patients and from 65.6 ng/ml to 85.2 ng/ml in UC patients. The comparison between hemoglobin increase and calprotectin decrease indicated a significant improvement in inflammatory activity in both conditions. The analysis of steroid-free remission revealed no significant differences between male and female patients, as well as no influence of iron deficiency anemia or type of iron therapy on survival times, as confirmed by the Chi-square test and the Log-rank test.

Conclusion: This study provides important insights into the effectiveness of various therapeutic approaches in IBD patients in an outpatient setting. The analysis demonstrated significant improvements in key hematological markers such as hemoglobin, iron, and ferritin levels, indicating effective management of iron deficiency anemia in both patient groups. The increase in hemoglobin levels from initial presentation to the last visit, along with the rise in iron and ferritin levels, reflects a positive response to treatment. Additionally, the decrease in calprotectin levels suggests a reduction in inflammatory activity, further supporting the effectiveness of the therapeutic approaches employed. Importantly, the analysis of steroid-free remission revealed no significant differences between male and female patients, nor did iron deficiency anemia or the type of iron therapy impact remission times. These findings underscore the importance of personalized treatment approaches and continuous monitoring to address both hematological and inflammatory aspects in IBD patients.

9. Anhang

9.1 Abkürzungsverzeichnis

μg	Mikrogramm	kg/m^2	Kilogramm pro Quadratmeter
$\mu\text{g/dl}$	Mikrogramm pro Deziliter	l	Liter
$\mu\text{g/g}$	Mikrogramm pro Gramm	m^2	Quadratmeter
BMI	Body- Mass-Index	MC	Morbus Crohn, crohn's disease
C.I.	Konfidenzintervall	mg	Milligramm
CDAI	Crohn's Disease Activity Index	mg/d	Milligramm pro Tag
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	mg/kg KG/d	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht Pro Tag
CRP	C-reaktives Protein	mg/kgKG	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht
CT	Computertomographie	MK	Mikroskopische Kolitis
CU	Colitis ulcerosa	ml	Milliliter
d	Tag	MRE	Magnetresonanztomographie
dl	Deziliter	MRT	Magnetresonanztomographie
ECCO	European Crohn and Colitis Organisation	MTX	Methotrexat
ED	Erstdiagnose	n	Anzahl
EM	Erstmanifestation	ng	Nanogramm
g	Gramm	ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
g/d	Gramm pro Tag	NSAR	nicht steroidale Antirheumatica
g/dl	Gramm pro Deziliter	NW	Nebenwirkungen
GIT	gastrointestinaler Trakt	p.o.	peroral
Hb	Hämoglobin	pg	Pikogramm
HBI	Harvey-Bradshaw-Index	pg/ml	Pikogramm pro Milliliter
HP	Helicobacter pylori	pmol	Pikomol
i.v.	intravenös	PSC	primär sklerosierende Cholangitis
IBD	Inflammatory Bowel Disease	s.c.	subkutan
$\text{IFN}\gamma$	Interferon γ	SD	Standardabweichung
IL	Interleukin	t0	Erstvorstellung
JAK	Janus Kinase Inhibitors	Th17	T-Helferzellen Typ 17
kg	Kilogramm	ThB	Therapiebeginn
KG	Körpergewicht	ThW1	erster Therapiewechsel
		TNF α	Tumor-Nekrose-Faktor α

9.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Darstellung der zeitlichen Reihenfolge der zugelassenen Medikamente für CED.....	31
Abbildung 2. Hämoglobinverteilung innerhalb der CED-Studienkohorte bei der Erstvorstellung	38
Abbildung 3. Hämoglobinverteilung bei Patienten mit MC bei der Erstvorstellung.....	39
Abbildung 4. Hämoglobinverteilung bei Patienten mit MC bei der letzten Verlaufskontrolle.....	39
Abbildung 5. Hämoglobinverteilung bei Patienten mit CU bei der Erstvorstellung	40
Abbildung 6. Hämoglobinverteilung bei Patienten mit CU bei der letzten Verlaufskontrolle.....	40
Abbildung 7. Korrelation zwischen Hämoglobin und Calprotectin bei der Erstvorstellung bei MC- Patienten	41
Abbildung 8. Korrelation zwischen Hämoglobin und Calprotectin während der Therapie (bei der letzten Verlaufskontrolle) bei MC-Patienten	41
Abbildung 9. Korrelation zwischen Hämoglobin und Calprotectin während der Erstvorstellung bei CU-Patienten	42
Abbildung 10. Korrelation zwischen Hämoglobin und Calprotectin während der Therapie bei CU- Patienten bei der letzten Vorstellung	42
Abbildung 11. Prävalenz von Anämie und Eisenmangelanämie bei Patienten mit MC. Die Daten sind als direkte Patientenzahlen dargestellt	44
Abbildung 12. Management von Eisenmangelanämie bei Patienten mit MC. Die Daten sind als direkte Patientenzahlen dargestellt.....	45
Abbildung 13. Prävalenz von Anämie und Eisenmangelanämie bei Patienten mit CU. Die Daten sind als direkte Patientenzahlen dargestellt	45
Abbildung 14. Management von Eisenmangelanämie bei Patienten mit CU. Die Daten sind als direkte Patientenzahlen dargestellt.....	46
Abbildung 15. Medikamentenverteilung bei gesamter CED-Kohorte.....	50
Abbildung 16. Medikamentenverteilung bei MC-Therapiebeginn	51
Abbildung 17. Erster Therapiewechsel bei MC-Patienten.....	51
Abbildung 18. Medikamentenverteilung bei CU-Therapiebeginn.....	52
Abbildung 19. Erster Therapiewechsel bei CU-Patienten	53
Abbildung 20. Zweiter Therapiewechsel bei MC-Patienten.....	53

Abbildung 21. Zweiter Therapiewechsel bei CU-Patienten.....	54
Abbildung 22. Dritter Therapiewechsel bei MC-Patienten.....	55
Abbildung 23. Dritter Therapiewechsel bei CU-Patienten	55
Abbildung 24. Analyse der Zeitspanne (in Monaten) von der ED bis zur Steroidfreiheit bei CED-Patienten: Ein Vergleich vor und nach dem Jahr 2016.....	57
Abbildung 25. Steroidfreie Remission differenziert nach Geschlecht.....	57
Abbildung 26. Steroidfreie Remission differenziert nach Diagnose (MC und CU)	58
Abbildung 27. Steroidfreie Remission differenziert nach Anämie	59
Abbildung 28. Steroidfreie Remission differenziert nach Eisenmangelanämie	59
Abbildung 29. Steroidfreie Remission differenziert nach Art der Eisentherapie	60
Abbildung 30. Steroidfreie Remission differenziert nach Therapie der CED	61

9.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Ausdehnung der Colitis ulcerosa.....	11
Tabelle 2. Demografische Daten der CED- Kohorte	35
Tabelle 3. Laborchemische Daten der CED- Kohorte	37
Tabelle 4. Aktivität der MC und CU.....	43
Tabelle 5. Therapie von CED: Behandlungsmuster, Eisentherapie und Zeiträume bis zur Steroidfreiheit.....	47
Tabelle 6. Therapie von CED: Therapieverteilung	48
Tabelle 7. Therapie von CED: Zeit von Therapiebeginn bis zu Therapiewechsel.....	49

9.4 Literaturverzeichnis

Aadland, Erling; Fagerhol, Magne K. (2002): Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. In: *European journal of gastroenterology & hepatology* 14 (8), S. 823–825. DOI: 10.1097/00042737-200208000-00002.

Adamina, Michel; Bonovas, Stefanos; Raine, Tim; Spinelli, Antonino; Warusavitarne, Janindra; Armuzzi, Alessandro et al. (2020): ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. In: *Journal of Crohn's & colitis* 14 (2), S. 155–168. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz187.

Agrawal, Manasi; Corn, Giulia; Shrestha, Sarita; Nielsen, Nete Munk; Frisch, Morten; Colombel, Jean-Frederic; Jess, Tine (2021): Inflammatory bowel diseases among first-generation and second-generation immigrants in Denmark: a population-based cohort study. In: *Gut* 70 (6), S. 1037–1043. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321798.

Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) - AWMF-Register-Nr. 021/009 (2019). In: *Zeitschrift für Gastroenterologie* 57 (2), S. 162–241.

AlHussaini, Khalid I. (2023): Microscopic Colitis: A Review Article. In: *Cureus* 15 (10), e47150. DOI: 10.7759/cureus.47150.

Allison, James; Herrinton, Lisa J.; Liu, Liyan; Yu, Jenny; Lowder, James (2008): Natural history of severe ulcerative colitis in a community-based health plan. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 6 (9), S. 999–1003. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.05.022.

Amil-Dias, Jorge; Kolacek, Sanja; Turner, Dan; Pærregaard, Anders; Rintala, Risto; Afzal, Nadeem A. et al. (2017): Surgical Management of Crohn Disease in Children: Guidelines From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. In: *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 64 (5), S. 818–835. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001562.

Andersen, Kjel; Vogt, Christoph; Blondin, Dirk; Beck, Andreas; Heinen, Wolfram; Aurich, Volker et al. (2006): Multi-detector CT-colonography in inflammatory bowel disease: prospective analysis of CT-findings to high-resolution video colonoscopy. In: *European journal of radiology* 58 (1), S. 140–146. DOI: 10.1016/j.ejrad.2005.11.004.

Annunziata, Maria Laura; Caviglia, Renato; Papparella, Luigi Giovanni; Cicala, Michele (2012): Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. In: *Digestive diseases and sciences* 57 (6), S. 1618–1623. DOI: 10.1007/s10620-012-2072-0.

Ardizzone, S.; Maconi, G.; Russo, A.; Imbesi, V.; Colombo, E.; Bianchi Porro, G. (2006): Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. In: *Gut* 55 (1), S. 47–53. DOI: 10.1136/gut.2005.068809.

Argollo, Marjorie; Gilardi, Daniela; Peyrin-Biroulet, Carina; Chabot, Jean-Francois; Peyrin-Biroulet, Laurent; Danese, Silvio (2019): Comorbidities in inflammatory bowel disease: a call for action. In: *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 4 (8), S. 643–654. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30173-6.

Atreya, Raja; Neumann, Helmut; Neurath, Markus Friedrich (2015): Update: chronisch entzündliche Darmerkrankungen. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 140 (23), S. 1762–1772. DOI: 10.1055/s-0041-106605.

Basso, Paulo José; Câmara, Niels Olsen Saraiva; Sales-Campos, Helioswilton (2018): Microbial-Based Therapies in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease - An Overview of Human Studies. In: *Frontiers in pharmacology* 9, S. 1571. DOI: 10.3389/fphar.2018.01571.

Battat, Robert; Kopylov, Uri; Bessissow, Talat; Bitton, Alain; Cohen, Albert; Jain, Anjali et al. (2017): Association Between Ustekinumab Trough Concentrations and Clinical, Biomarker, and Endoscopic Outcomes in Patients With Crohn's Disease. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 15 (9), 1427-1434.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.03.032.

Beaugerie, Laurent; Brousse, Nicole; Bouvier, Anne Marie; Colombel, Jean Frédéric; Lémann, Marc; Cosnes, Jacques et al. (2009): Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. In: *Lancet (London, England)* 374 (9701), S. 1617–1625. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61302-7.

Beaugerie, Laurent; Seksik, Philippe; Nion-Larmurier, Isabelle; Gendre, Jean-Pierre; Cosnes, Jacques (2006): Predictors of Crohn's disease. In: *Gastroenterology* 130 (3), S. 650–656. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.12.019.

Benchimol, E. I.; Seow, C. H.; Steinhart, A. H.; Griffiths, A. M. (2008): Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (2), CD006792. DOI: 10.1002/14651858.CD006792.pub2.

Benchimol, Eric I.; Mack, David R.; Guttman, Astrid; Nguyen, Geoffrey C.; To, Teresa; Mojaverian, Nassim et al. (2015): Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: a population-based cohort study. In: *The American journal of gastroenterology* 110 (4), S. 553–563. DOI: 10.1038/ajg.2015.52.

Ben-Horin, S.; Chowers, Y. (2011): Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 33 (9), S. 987–995. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04612.x.

Bequet, E.; Sarter, H.; Fumery, M.; Vasseur, F.; Armengol-Debeir, L.; Pariente, B. et al. (2017): Incidence and Phenotype at Diagnosis of Very-early-onset Compared with Later-onset Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study 1988–2011. In: *Journal of Crohn's & colitis* 11 (5), S. 519–526. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw194.

Bernstein, Charles N.; Wajda, Andre; Svenson, Lawrence W.; MacKenzie, Adrian; Koehoorn, Mieke; Jackson, Maureen et al. (2006): The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. In: *The American journal of gastroenterology* 101 (7), S. 1559–1568. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00603.x.

Bewtra, Meenakshi; Kaiser, Lisa M.; TenHave, Tom; Lewis, James D. (2013): Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis. In: *Inflammatory bowel diseases* 19 (3), S. 599–613. DOI: 10.1097/MIB.0b013e31827f27ae.

Blumenstein, Irina; Dignass, Axel; Vollmer, Stephan; Klemm, Wolfgang; Weber-Mangal, Susanne; Stein, Juergen (2014): Current practice in the diagnosis and management of IBD-associated anaemia and iron deficiency in Germany: the German AnaemIBD Study. In: *Journal of Crohn's & colitis* 8 (10), S. 1308–1314. DOI: 10.1016/j.crohns.2014.03.010.

Bosca-Watts, Marta Maia; Tosca, Joan; Anton, Rosario; Mora, Maria; Minguez, Miguel; Mora, Francisco (2015): Pathogenesis of Crohn's disease: Bug or no bug. In: *World journal of gastrointestinal pathophysiology* 6 (1), S. 1–12. DOI: 10.4291/wjgp.v6.i1.1.

Bou-Fakhredin, Rayan; Halawi, Racha; Roumi, Joseph; Taher, Ali (2017): Insights into the diagnosis and management of iron deficiency in inflammatory bowel disease. In: *Expert review of hematology* 10 (9), S. 801–808. DOI: 10.1080/17474086.2017.1355233.

Brooks, A. J.; Rowse, G.; Ryder, A.; Peach, E. J.; Corfe, B. M.; Lobo, A. J. (2016): Systematic review: psychological morbidity in young people with inflammatory bowel disease - risk factors and impacts. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 44 (1), S. 3–15. DOI: 10.1111/apt.13645.

Brown, W. J.; Hudson, M. J.; Patrick, S.; Matthews, S. C.; Hill, M. J.; Gent, A. E. et al. (1992): Search for enteric microbial pathogens in patients with ulcerative colitis. In: *Digestion* 53 (3-4), S. 121–128. DOI: 10.1159/000200985.

Buderus, Stephan; Scholz, Dietmar; Behrens, Rolf; Classen, Martin; Laffolie, Jan de; Keller, Klaus-Michael et al. (2015): Inflammatory bowel disease in pediatric patients: Characteristics of newly diagnosed patients from the CEDATA-GPGE Registry. In: *Deutsches Arzteblatt international* 112 (8), S. 121–127. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0121.

Burgmann, Twila; Clara, Ian; Graff, Lesley; Walker, John; Lix, Lisa; Rawsthorne, Patricia et al. (2006): The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis--how much is irritable bowel syndrome? In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 4 (5), S. 614–620. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.03.003.

Burisch, Johan (2014): Crohn's disease and ulcerative colitis. Occurrence, course and prognosis during the first year of disease in a European population-based inception cohort. In: *Danish medical journal* 61 (1), B4778.

Buttarello, M. (2016): Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? In: *International journal of laboratory hematology* 38 Suppl 1, S. 123–132. DOI: 10.1111/ijlh.12500.

Calabrese, Emma; Maaser, Christian; Zorzi, Francesca; Kannengiesser, Klaus; Hanauer, Stephen B.; Bruining, David H. et al. (2016): Bowel Ultrasonography in the Management of Crohn's Disease. A Review with Recommendations of an International Panel of Experts. In: *Inflammatory bowel diseases* 22 (5), S. 1168–1183. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000706.

Calkins, B. M.; Lilienfeld, A. M.; Garland, C. F.; Mendeloff, A. I. (1984): Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease. In: *Digestive diseases and sciences* 29 (10), S. 913–920. DOI: 10.1007/BF01312480.

Camus, M.; Esses, S.; Pariente, B.; Le Bourhis, L.; Douay, C.; Chardiny, V. et al. (2014): Oligoclonal expansions of mucosal T cells in Crohn's disease predominate in NKG2D-expressing CD4 T cells. In: *Mucosal immunology* 7 (2), S. 325–334. DOI: 10.1038/mi.2013.51.

Cappellini, Maria D.; Scaramellini, Natalia; Motta, Irene (2023): Iron status in chronic inflammatory disease: therapeutic implications. In: *Polish archives of internal medicine* 133 (2). DOI: 10.20452/pamw.16430.

Cappellini, Maria Domenica; Comin-Colet, Josep; Francisco, Angel de; Dignass, Axel; Doehner, Wolfram; Lam, Carolyn S. et al. (2017): Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. In: *American journal of hematology* 92 (10), S. 1068–1078. DOI: 10.1002/ajh.24820.

Childers, Ryan E.; Eluri, Swathi; Vazquez, Christine; Weise, Rayna Matsuno; Bayless, Theodore M.; Hutfless, Susan (2014): Family history of inflammatory bowel disease among patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. In: *Journal of Crohn's & colitis* 8 (11), S. 1480–1497. DOI: 10.1016/j.crohns.2014.05.008.

Cholapranee, A.; Hazlewood, G. S.; Kaplan, G. G.; Peyrin-Biroulet, L.; Ananthkrishnan, A. N. (2017): Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 45 (10), S. 1291–1302. DOI: 10.1111/apt.14030.

Colombel, Jean-Frederic; Panaccione, Remo; Bossuyt, Peter; Lukas, Milan; Baert, Filip; Vaňásek, Tomas et al. (2017): Effect of tight control management on Crohn's disease

(CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. In: *Lancet (London, England)* 390 (10114), S. 2779–2789. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32641-7.

Colombel, J-F; Reinisch, W.; Mantzaris, G. J.; Kornbluth, A.; Rutgeerts, P.; Tang, K. L. et al. (2015): Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 41 (8), S. 734–746. DOI: 10.1111/apt.13139.

Cosnes, Jacques; Bourrier, Anne; Nion-Larmurier, Isabelle; Sokol, Harry; Beaugerie, Laurent; Seksik, Philippe (2012): Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. In: *Gut* 61 (8), S. 1140–1145. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301971.

Costa, Francesco; Mumolo, Maria Gloria; Marchi, Santino; Bellini, Massimo (2007): Differential diagnosis between functional and organic intestinal disorders: is there a role for non-invasive tests? In: *World journal of gastroenterology* 13 (2), S. 219–223. DOI: 10.3748/wjg.v13.i2.219.

Crohn, B. B.; Ginzburg, L.; Oppenheimer, G. D. (1984): Landmark article Oct 15, 1932. Regional ileitis. A pathological and clinical entity. By Burril B. Crohn, Leon Ginzburg, and Gordon D. Oppenheimer. In: *JAMA* 251 (1), S. 73–79. DOI: 10.1001/jama.251.1.73.

Damas, O. M.; Avalos, D. J.; Palacio, A. M.; Gomez, L.; Quintero, M. A.; Deshpande, A. R. et al. (2017): Inflammatory bowel disease is presenting sooner after immigration in more recent US immigrants from Cuba. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 46 (3), S. 303–309. DOI: 10.1111/apt.14145.

Danese, Silvio; Fiocchi, Claudio (2011): Ulcerative colitis. In: *The New England journal of medicine* 365 (18), S. 1713–1725. DOI: 10.1056/NEJMra1102942.

Dassopoulos, Themistocles; Cohen, Russell D.; Scherl, Ellen J.; Schwartz, Ronald M.; Kosinski, Lawrence; Regueiro, Miguel D. (2015): Ulcerative Colitis Care Pathway. In: *Gastroenterology* 149 (1), S. 238–245. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.036.

Dias, Cláudia Camila; Rodrigues, Pedro Pereira; Da Costa-Pereira, Altamiro; Magro, Fernando (2015): Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. In: *Journal of Crohn's & colitis* 9 (2), S. 156–163. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju016.

Dignass, A. (2007): Chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. In: *Gastroenterologie* 2 (6), S. 440–446. DOI: 10.1007/s11377-007-0118-1.

Dignass, Axel U.; Gasche, Christoph; Bettenworth, Dominik; Birgegård, Gunnar; Danese, Silvio; Gisbert, Javier P. et al. (2015): European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. In: *Journal of Crohn's & colitis* 9 (3), S. 211–222. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju009.

D'Incà, Renata; Dal Pont, Elisabetta; Di Leo, Vincenza; Benazzato, Luca; Martinato, Matteo; Lamboglia, Francesca et al. (2008): Can calprotectin predict relapse risk in inflammatory bowel disease? In: *The American journal of gastroenterology* 103 (8), S. 2007–2014. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01870.x.

Dong, Jianning; Wang, Honggang; Zhao, Jie; Zhu, Weiming; Zhang, Liang; Gong, Jianfeng et al. (2014): Ultrasound as a diagnostic tool in detecting active Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. In: *European radiology* 24 (1), S. 26–33. DOI: 10.1007/s00330-013-2973-0.

Ekbom, A.; Helmick, C.; Zack, M.; Adami, H. O. (1990): Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. In: *Lancet (London, England)* 336 (8711), S. 357–359. DOI: 10.1016/0140-6736(90)91889-i.

Ekbom, A.; Helmick, C.; Zack, M.; Adami, H. O. (1991): The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. In: *Gastroenterology* 100 (2), S. 350–358. DOI: 10.1016/0016-5085(91)90202-v.

Fagan, E. A.; Dyck, R. F.; Maton, P. N.; Hodgson, H. J.; Chadwick, V. S.; Petrie, A.; Pepys, M. B. (1982): Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. In: *European journal of clinical investigation* 12 (4), S. 351–359. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1982.tb02244.x.

Fărcaș, Radu A.; Grad, Simona; Dumitrașcu, Dan L. (2022): Microscopic colitis: an update. In: *Medicine and pharmacy reports* 95 (4), S. 370–376. DOI: 10.15386/mpr-2389.

Fefferman, David S.; Farrell, Richard J. (2005): Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American*

Gastroenterological Association 3 (1), S. 11–24. DOI: 10.1016/s1542-3565(04)00441-0.

Feuerstein, Joseph D.; Moss, Alan C.; Farraye, Francis A. (2019): Ulcerative Colitis. In: *Mayo Clinic proceedings* 94 (7), S. 1357–1373. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.018.

Filippi, Jérôme; Al-Jaouni, Rima; Wiroth, Jean-Baptiste; Hébuterne, Xavier; Schneider, Stéphane M. (2006): Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission. In: *Inflammatory bowel diseases* 12 (3), S. 185–191. DOI: 10.1097/01.MIB.0000206541.15963.c3.

Fischer, S.; Neurath, M. F. (2019): Leitliniengerechte Therapie des Morbus Crohn. In: *Gastroenterologie* 14 (6), S. 423–430. DOI: 10.1007/s11377-019-00392-z.

Foo, Wen-Chi; Papalas, John A.; Robboy, Stanley J.; Selim, Maria A. (2011): Vulvar manifestations of Crohn's disease. In: *The American Journal of dermatopathology* 33 (6), S. 588–593. DOI: 10.1097/DAD.0b013e31820a2635.

Friedman, S.; Rubin, P. H.; Bodian, C.; Goldstein, E.; Harpaz, N.; Present, D. H. (2001): Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. In: *Gastroenterology* 120 (4), S. 820–826. DOI: 10.1053/gast.2001.22449.

Frolkis, Alexandra D.; Dykeman, Jonathan; Negrón, María E.; Debruyn, Jennifer; Jette, Nathalie; Fiest, Kirsten M. et al. (2013): Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. In: *Gastroenterology* 145 (5), S. 996–1006. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.041.

Frøslie, Kathrine Frey; Jahnsen, Jørgen; Moum, Bjørn A.; Vatn, Morten H. (2007): Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. In: *Gastroenterology* 133 (2), S. 412–422. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.05.051.

Fumery, Mathurin; Pineton de Chambrun, Guillaume; Stefanescu, Carmen; Buisson, Anthony; Bressenot, Aude; Beaugerie, Laurent et al. (2015): Detection of Dysplasia or Cancer in 3.5% of Patients With Inflammatory Bowel Disease and Colonic Strictures. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 13 (10), S. 1770–1775. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.04.185.

Geerling, B. J.; Badart-Smook, A.; Stockbrügger, R. W.; Brummer, R. J. (2000): Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. In: *European journal of clinical nutrition* 54 (6), S. 514–521. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601049.

Georgiadou, Elena; Fanter, Lena; Brandes, Alina; Ratsch, Boris A.; Friedel, Heiko; Dignass, Axel (2019): Perianale Fisteln bei erwachsenen Morbus Crohn Patienten in Deutschland – eine retrospektive Querschnittsstudie mit Abrechnungsdaten von Krankenkassen. In: *Zeitschrift für Gastroenterologie* 57 (5), S. 574–583. DOI: 10.1055/a-0857-0778.

Ghishan, Fayez K.; Kiela, Pawel R. (2017): Vitamins and Minerals in Inflammatory Bowel Disease. In: *Gastroenterology clinics of North America* 46 (4), S. 797–808. DOI: 10.1016/j.gtc.2017.08.011.

Gower-Rousseau, Corinne; Dauchet, Luc; Vernier-Massouille, Gwénola; Tilloy, Emmanuelle; Brazier, Franck; Merle, Véronique et al. (2009): The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. In: *The American journal of gastroenterology* 104 (8), S. 2080–2088. DOI: 10.1038/ajg.2009.177.

Green, Harry D.; Beaumont, Robin N.; Thomas, Amanda; Hamilton, Benjamin; Wood, Andrew R.; Sharp, Seth et al. (2019): Genome-Wide Association Study of Microscopic Colitis in the UK Biobank Confirms Immune-Related Pathogenesis. In: *Journal of Crohn's & colitis* 13 (12), S. 1578–1582. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz104.

Hemminki, K.; Li, X.; Sundquist, J.; Sundquist, K. (2009): Cancer risks in Crohn disease patients. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 20 (3), S. 574–580. DOI: 10.1093/annonc/mdn595.

Henriksen, M.; Jahnsen, J.; Lygren, I.; Stray, N.; Sauar, J.; Vatn, M. H.; Moum, B. (2008): C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. In: *Gut* 57 (11), S. 1518–1523. DOI: 10.1136/gut.2007.146357.

Henriksen, Magne; Jahnsen, Jørgen; Lygren, Idar; Sauar, Jostein; Schulz, Tom; Stray, Njål et al. (2006): Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). In: *Scandinavian journal of gastroenterology* 41 (9), S. 1037–1043. DOI: 10.1080/00365520600554527.

Henriksen, Magne; Jahnsen, Jørgen; Lygren, Idar; Vatn, Morten H.; Moum, Bjørn (2007): 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. In: *The American journal of gastroenterology* 102 (9), S. 1955–1963. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01368.x.

Hommel, Daniel W.; Sterringa, Gerben; van Deventer, Sander J. H.; Tytgat, Guido N. J.; Weel, Jan (2004): The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a systematic review and evidence-based recommendations for future research. In: *Inflammatory bowel diseases* 10 (3), S. 245–250. DOI: 10.1097/00054725-200405000-00011.

Horsthuis, Karin; Bipat, Shandra; Bennink, Roelof J.; Stoker, Jaap (2008a): Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. In: *Radiology* 247 (1), S. 64–79. DOI: 10.1148/radiol.2471070611.

Horsthuis, Karin; Stokkers, Pieter C. F.; Stoker, Jaap (2008b): Detection of inflammatory bowel disease: diagnostic performance of cross-sectional imaging modalities. In: *Abdominal imaging* 33 (4), S. 407–416. DOI: 10.1007/s00261-007-9276-3.

Isa, Hasan M.; Alahmed, Fawzeya A.; Mohamed, Masooma; Mohamed, Afaf (2023): The Prevalence of Iron and Vitamin D Deficiencies in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease in Bahrain. In: *Cureus* 15 (4), e37074. DOI: 10.7759/cureus.37074.

Jabłońska, Beata; Mrowiec, Sławomir (2023): Nutritional Status and Its Detection in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. In: *Nutrients* 15 (8). DOI: 10.3390/nu15081991.

Jostins, Luke; Ripke, Stephan; Weersma, Rinse K.; Duerr, Richard H.; McGovern, Dermot P.; Hui, Ken Y. et al. (2012): Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. In: *Nature* 491 (7422), S. 119–124. DOI: 10.1038/nature11582.

Kappelman, Michael D.; Rifas-Shiman, Sheryl L.; Kleinman, Ken; Ollendorf, Dan; Bousvaros, Athos; Grand, Richard J.; Finkelstein, Jonathan A. (2007): The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United

States. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 5 (12), S. 1424–1429. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.07.012.

Karlinger, K.; Györke, T.; Makö, E.; Mester, A.; Tarján, Z. (2000): The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. In: *European journal of radiology* 35 (3), S. 154–167. DOI: 10.1016/s0720-048x(00)00238-2.

Karmiris, Konstantinos; Paintaud, Gilles; Noman, Maja; Magdelaine-Beuzelin, Charlotte; Ferrante, Marc; Degenne, Danielle et al. (2009): Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. In: *Gastroenterology* 137 (5), S. 1628–1640. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.062.

Khalili, Hamed; Huang, Edward S.; Ananthkrishnan, Ashwin N.; Higuchi, Leslie; Richter, James M.; Fuchs, Charles S.; Chan, Andrew T. (2012): Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. In: *Gut* 61 (12), S. 1686–1692. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301574.

Kilic, Yakup; Kamal, Shahed; Jaffar, Farah; Sriranganathan, Danujan; Quraishi, Mohammed Nabil; Segal, Jonathan P. (2024): Prevalence of Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *Inflammatory bowel diseases* 30 (2), S. 230–239. DOI: 10.1093/ibd/izad061.

Knights, Dan; Lassen, Kara G.; Xavier, Ramnik J. (2013): Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. In: *Gut* 62 (10), S. 1505–1510. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303954.

Ko, Cynthia W.; Singh, Siddharth; Feuerstein, Joseph D.; Falck-Ytter, Corinna; Falck-Ytter, Yngve; Cross, Raymond K. (2019): AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. In: *Gastroenterology* 156 (3), S. 748–764. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.009.

Kopylov, Uri; Yung, Diana E.; Engel, Tal; Avni, Tomer; Battat, Robert; Ben-Horin, Shomron et al. (2016): Fecal calprotectin for the prediction of small-bowel Crohn's disease by capsule endoscopy: a systematic review and meta-analysis. In: *European journal of gastroenterology & hepatology* 28 (10), S. 1137–1144. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000692.

Kotlyar, David S.; Osterman, Mark T.; Diamond, Robert H.; Porter, David; Blonski, Wojciech C.; Wasik, Mariusz et al. (2011): A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 9 (1), 36-41.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.09.016.

Langholz, E.; Munkholm, P.; Davidsen, M.; Nielsen, O. H.; Binder, V. (1996): Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. In: *Scandinavian journal of gastroenterology* 31 (3), S. 260–266. DOI: 10.3109/00365529609004876.

Langhorst, Jost; Elsenbruch, Sigrid; Koelzer, Julia; Rueffer, Andreas; Michalsen, Andreas; Dobos, Gustav J. (2008): Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. In: *The American journal of gastroenterology* 103 (1), S. 162–169. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01556.x.

Lennard-Jones, J. E.; Shivananda, S. (1997): Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. In: *European journal of gastroenterology & hepatology* 9 (4), S. 353–359. DOI: 10.1097/00042737-199704000-00007.

Levesque, Barrett G.; Cipriano, Lauren E.; Chang, Steven L.; Lee, Keane K.; Owens, Douglas K.; Garber, Alan M. (2010): Cost effectiveness of alternative imaging strategies for the diagnosis of small-bowel Crohn's disease. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 8 (3), 261-7, 267.e1-4. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.10.032.

Lichtenstein, Gary R.; Loftus, Edward V.; Isaacs, Kim L.; Regueiro, Miguel D.; Gerson, Lauren B.; Sands, Bruce E. (2018): ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. In: *The American journal of gastroenterology* 113 (4), S. 481–517. DOI: 10.1038/ajg.2018.27.

Lin, Jin-Feng; Chen, Jin-Min; Zuo, Jun-Hua; Yu, Allen; Xiao, Zhu-Jun; Deng, Fei-Hong et al. (2014): Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory

bowel disease activity. In: *Inflammatory bowel diseases* 20 (8), S. 1407–1415. DOI: 10.1097/MIB.000000000000057.

Loftus, Conor G.; Loftus, Edward V.; Harmsen, W. Scott; Zinsmeister, Alan R.; Tremaine, William J.; Melton, L. Joseph; Sandborn, William J. (2007): Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. In: *Inflammatory bowel diseases* 13 (3), S. 254–261. DOI: 10.1002/ibd.20029.

Loftus, Edward V. (2004): Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. In: *Gastroenterology* 126 (6), S. 1504–1517. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.01.063.

Loftus, Edward V.; Guérin, Annie; Yu, Andrew P.; Wu, Eric Q.; Yang, Mei; Chao, Jingdong; Mulani, Parvez M. (2011): Increased risks of developing anxiety and depression in young patients with Crohn's disease. In: *The American journal of gastroenterology* 106 (9), S. 1670–1677. DOI: 10.1038/ajg.2011.142.

Maaser, Christian: Intestinale Sonographie bei CED.

Maaser, Christian; Sturm, Andreas; Vavricka, Stephan R.; Kucharzik, Torsten; Fiorino, Gionata; Annese, Vito et al. (2019): ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. In: *Journal of Crohn's & colitis* 13 (2), S. 144–164. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy113.

Mackner, Laura M.; Whitaker, Brandi N.; Maddux, Michele H.; Thompson, Suzanne; Hughes-Reid, Cheyenne; Drovetta, Megan; Reed, Bonney (2020): Depression Screening in Pediatric Inflammatory Bowel Disease Clinics: Recommendations and a Toolkit for Implementation. In: *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 70 (1), S. 42–47. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002499.

Manthey, Carolin F.; Reher, Dominik; Huber, Samuel (2021): Was ist gesichert in der Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. In: *Der Internist* 62 (12), S. 1269–1279. DOI: 10.1007/s00108-021-01207-6.

Mao, Ren; Xiao, Ying-lian; Gao, Xiang; Chen, Bai-li; He, Yao; Yang, Li et al. (2012): Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis

of prospective studies. In: *Inflammatory bowel diseases* 18 (10), S. 1894–1899. DOI: 10.1002/ibd.22861.

Marchukov, Dmitrij; Misselwitz, Benjamin (2019): Einblicke in die Pathogenese der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen: Genetik und Mikrobiota. In: *Therapeutische Umschau. Revue thérapeutique* 75 (5), S. 273–279. DOI: 10.1024/0040-5930/a000999.

Marshall, J. K.; Irvine, E. J. (1997): Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. In: *Gut* 40 (6), S. 775–781. DOI: 10.1136/gut.40.6.775.

Martínez, María Jesús; Ripollés, Tomás; Paredes, Jose María; Moreno-Osset, Eduardo; Pazos, Juan Manuel; Blanc, Esther (2019): Intravenous Contrast-Enhanced Ultrasound for Assessing and Grading Postoperative Recurrence of Crohn's Disease. In: *Digestive diseases and sciences* 64 (6), S. 1640–1650. DOI: 10.1007/s10620-018-5432-6.

Mayberry, J. F.; Judd, D.; Smart, H.; Rhodes, J.; Calcraft, B.; Morris, J. S. (1986): Crohn's disease in Jewish people--an epidemiological study in south-east Wales. In: *Digestion* 35 (4), S. 237–240. DOI: 10.1159/000199374.

Maykel, Justin A.; Hagerman, Gonzalo; Mellgren, Anders F.; Li, Shelby Y.; Alavi, Karim; Baxter, Nancy N.; Madoff, Robert D. (2006): Crohn's colitis: the incidence of dysplasia and adenocarcinoma in surgical patients. In: *Diseases of the colon and rectum* 49 (7), S. 950–957. DOI: 10.1007/s10350-006-0555-9.

Miehlke, Stephan; Guagnozzi, Danila; Zabana, Yamile; Tontini, Gian E.; Kanstrup Fiehn, Anne-Marie; Wildt, Signe et al. (2021): European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. In: *United European gastroenterology journal* 9 (1), S. 13–37. DOI: 10.1177/2050640620951905.

Miehlke, Stephan; Verhaegh, Bas; Tontini, Gian Eugenio; Madisch, Ahmed; Langner, Cord; Münch, Andreas (2019): Microscopic colitis: pathophysiology and clinical management. In: *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 4 (4), S. 305–314. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30048-2.

Molodecky, Natalie A.; Soon, Ing Shian; Rabi, Doreen M.; Ghali, William A.; Ferris, Mollie; Chernoff, Greg et al. (2012): Increasing incidence and prevalence of the

inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. In: *Gastroenterology* 142 (1), 46-54.e42; quiz e30. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001.

Moore, Clare; Corbett, Gillian; Moss, Alan C. (2016): Systematic Review and Meta-Analysis: Serum Infliximab Levels During Maintenance Therapy and Outcomes in Inflammatory Bowel Disease. In: *Journal of Crohn's & colitis* 10 (5), S. 619–625. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw007.

Moran, Christopher J.; Klein, Christoph; Muise, Aleixo M.; Snapper, Scott B. (2015): Very early-onset inflammatory bowel disease: gaining insight through focused discovery. In: *Inflammatory bowel diseases* 21 (5), S. 1166–1175. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000329.

Mylonaki, Maria; Langmead, Louise; Pantos, Athanasios; Johnson, Frith; Rampton, David S. (2004): Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. In: *European journal of gastroenterology & hepatology* 16 (8), S. 775–778. DOI: 10.1097/01.meg.0000131040.38607.09.

Neurath, M. F.; Schürmann, G. (2000): Zur Immunpathogenese der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. In: *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 71 (1), S. 30–40. DOI: 10.1007/s001040050005.

Neurath, Markus F.; Travis, Simon P. L. (2012): Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. In: *Gut* 61 (11), S. 1619–1635. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302830.

Ng, Siew C.; Shi, Hai Yun; Hamidi, Nima; Underwood, Fox E.; Tang, Whitney; Benchimol, Eric I. et al. (2017): Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. In: *Lancet (London, England)* 390 (10114), S. 2769–2778. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.

Obialo, C. I.; Clayman, R. V.; Matts, J. P.; Fitch, L. L.; Buchwald, H.; Gillis, M.; Hruska, K. A. (1991): Pathogenesis of nephrolithiasis post-partial ileal bypass surgery: case-control study. The POSCH Group. In: *Kidney international* 39 (6), S. 1249–1254. DOI: 10.1038/ki.1991.158.

Panés, J.; Bouzas, R.; Chaparro, M.; García-Sánchez, V.; Gisbert, J. P.; Martínez de Guereñu, B. et al. (2011): Systematic review: the use of ultrasonography, computed

tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 34 (2), S. 125–145. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04710.x.

Parente, Fabrizio; Molteni, Mirko; Marino, Barbara; Colli, Agostino; Ardizzone, Sandro; Greco, Salvatore et al. (2010): 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. In: *The American journal of gastroenterology* 105 (5), S. 1150–1157. DOI: 10.1038/ajg.2009.672.

Patel, Dhruvan; Trivedi, Chinmay; Khan, Nabeel (2018): Management of Anemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD). In: *Current treatment options in gastroenterology* 16 (1), S. 112–128. DOI: 10.1007/s11938-018-0174-2.

Petritsch, W.; Tillinger, W.; Vogelsang, H.; Reinisch, W.; Knoflach, P.; Tilg, H. (2006): Endoskopie bei CED. In: *Z Gastroenterol* 44 (11), S. 1183–1192. DOI: 10.1055/s-2006-927134.

Petruo, Vanessa A.; Krauss, Ekaterina; Kleist, Anika; Hardt, Juliane; Hake, Karsten; Peirano, Julia et al. (2019): Stresswahrnehmung, Persönlichkeitsmerkmale, psychosoziale Beeinträchtigungen und Bewältigungsstrategien bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. In: *Zeitschrift für Gastroenterologie* 57 (4), S. 473–483. DOI: 10.1055/a-0838-6371.

Peyrin-Biroulet, L.; Sandborn, W.; Sands, B. E.; Reinisch, W.; Bemelman, W.; Bryant, R. V. et al. (2015): Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. In: *The American journal of gastroenterology* 110 (9), S. 1324–1338. DOI: 10.1038/ajg.2015.233.

Peyrin-Biroulet, Laurent; Loftus, Edward V.; Colombel, Jean-Frederic; Sandborn, William J. (2011): Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. In: *Inflammatory bowel diseases* 17 (1), S. 471–478. DOI: 10.1002/ibd.21417.

Peyrin-Biroulet, Laurent; Lopez, Anthony; Cummings, J. R. Fraser; Dignass, Axel; Detlie, Trond Espen; Danese, Silvio (2018): Review article: treating-to-target for inflammatory bowel disease-associated anaemia. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 48 (6), S. 610–617. DOI: 10.1111/apt.14922.

Pimentel, M.; Chang, M.; Chow, E. J.; Tabibzadeh, S.; Kirit-Kiriak, V.; Targan, S. R.; Lin, H. C. (2000): Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. In: *The American journal of gastroenterology* 95 (12), S. 3458–3462. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03361.x.

Podolsky, Daniel K. (2002): Inflammatory bowel disease. In: *The New England journal of medicine* 347 (6), S. 417–429. DOI: 10.1056/NEJMra020831.

Pollock, Richard F.; Dhar, Anjan; Johnson, Matthew (2022): Economic Analysis of Intravenous Iron in Patients with Iron Deficiency Anemia Due to Inflammatory Bowel Disease: Considerations for Clinicians Letter. In: *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR* 14, S. 163–165. DOI: 10.2147/CEOR.S363642.

Prantera, C.; Davoli, M.; Lorenzetti, R.; Pallone, F.; Marcheggiano, A.; Iannoni, C.; Mariotti, S. (1988): Clinical and laboratory indicators of extent of ulcerative colitis. Serum C-reactive protein helps the most. In: *Journal of clinical gastroenterology* 10 (1), S. 41–45. DOI: 10.1097/00004836-198802000-00010.

Price, A. B. (1978): Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease--'colitis indeterminate'. In: *Journal of clinical pathology* 31 (6), S. 567–577. DOI: 10.1136/jcp.31.6.567.

Raine, Tim; Bonovas, Stefanos; Burisch, Johan; Kucharzik, Torsten; Adamina, Michel; Annese, Vito et al. (2022): ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. In: *Journal of Crohn's & colitis* 16 (1), S. 2–17. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab178.

Regueiro, Miguel (2002): The role of endoscopy in the evaluation of fistulizing Crohn's disease. In: *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America* 12 (3), S. 621–633. DOI: 10.1016/s1052-5157(02)00013-2.

Rodgers, Alexander D.; Cummins, Adrian G. (2007): CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. In: *Digestive diseases and sciences* 52 (9), S. 2063–2068. DOI: 10.1007/s10620-006-9691-2.

Røseth, A. G.; Aadland, E.; Grzyb, K. (2004): Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. In: *Scandinavian journal of gastroenterology* 39 (10), S. 1017–1020. DOI: 10.1080/00365520410007971.

- Roth, M. P.; Petersen, G. M.; McElree, C.; Feldman, E.; Rotter, J. I. (1989): Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. In: *Gastroenterology* 97 (4), S. 900–904. DOI: 10.1016/0016-5085(89)91495-9.
- Round, June L.; Mazmanian, Sarkis K. (2009): The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. In: *Nature reviews. Immunology* 9 (5), S. 313–323. DOI: 10.1038/nri2515.
- Rubin, G. P.; Hungin, A. P.; Kelly, P. J.; Ling, J. (2000): Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 14 (12), S. 1553–1559. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00886.x.
- Ruemmele, F. M.; Veres, G.; Kolho, K. L.; Griffiths, A.; Levine, A.; Escher, J. C. et al. (2014): Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. In: *Journal of Crohn's & colitis* 8 (10), S. 1179–1207. DOI: 10.1016/j.crohns.2014.04.005.
- Rutter, Matthew D.; Saunders, Brian P.; Wilkinson, Kay H.; Rumbles, Steve; Schofield, Gillian; Kamm, Michael A. et al. (2006): Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. In: *Gastroenterology* 130 (4), S. 1030–1038. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.12.035.
- S3-Leitlinie Colitis ulcerosa – Living Guideline: Überprüfung 2021 (2021). In: *Z Gastroenterol* 59 (5), S. 479.
- Sandborn, William J.; Bosworth, Brian; Zakko, Salam; Gordon, Glenn L.; Clemmons, David R.; Golden, Pamela L. et al. (2015): Budesonide foam induces remission in patients with mild to moderate ulcerative proctitis and ulcerative proctosigmoiditis. In: *Gastroenterology* 148 (4), 740-750.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.037.
- Sandborn, William J.; Feagan, Brian G.; Rutgeerts, Paul; Hanauer, Stephen; Colombel, Jean-Frédéric; Sands, Bruce E. et al. (2013): Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. In: *The New England journal of medicine* 369 (8), S. 711–721. DOI: 10.1056/NEJMoa1215739.
- Sands, Bruce E. (2004): From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. In: *Gastroenterology* 126 (6), S. 1518–1532. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.02.072.

Sands, Bruce E. (2015): Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. In: *Gastroenterology* 149 (5), 1275-1285.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.003.

Sartor, R. Balfour; Wu, Gary D. (2017): Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. In: *Gastroenterology* 152 (2), 327-339.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.10.012.

Satsangi, J.; Silverberg, M. S.; Vermeire, S.; Colombel, J-F (2006): The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. In: *Gut* 55 (6), S. 749–753. DOI: 10.1136/gut.2005.082909.

Schmitt, Heike; Neurath, Markus F.; Atreya, Raja (2021): Role of the IL23/IL17 Pathway in Crohn's Disease. In: *Frontiers in immunology* 12, S. 622934. DOI: 10.3389/fimmu.2021.622934.

Schoepfer, Alain; Safroneeva, Ekaterina (2019): Epidemiologie und sozio-ökonomische Aspekte der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in der Schweiz. In: *Therapeutische Umschau. Revue thérapeutique* 75 (5), S. 255–259. DOI: 10.1024/0040-5930/a000997.

Schoepfer, Alain M.; Beglinger, Christoph; Straumann, Alex; Trummel, Michael; Renzulli, Pietro; Seibold, Frank (2009): Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. In: *Inflammatory bowel diseases* 15 (12), S. 1851–1858. DOI: 10.1002/ibd.20986.

Schreiber, Stefan; Danese, Silvio; Dignass, Axel; Domènech, Eugeni; Fantini, Massimo C.; Ferrante, Marc et al. (2024): Defining Comprehensive Disease Control for Use as a Treatment Target for Ulcerative Colitis in Clinical Practice: International Delphi Consensus Recommendations. In: *Journal of Crohn's & colitis* 18 (1), S. 91–105. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad130.

Schroeder, K. W.; Tremaine, W. J.; Ilstrup, D. M. (1987): Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. In: *The New England journal of medicine* 317 (26), S. 1625–1629. DOI: 10.1056/NEJM198712243172603.

- Schwerd, T.; Koletzko, S. (2019): Darmmikrobiom und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. In: *Monatsschr Kinderheilkd* 167 (5), S. 420–425. DOI: 10.1007/s00112-019-0683-7.
- Semeao, E. J.; Stallings, V. A.; Peck, S. N.; Piccoli, D. A. (1997): Vertebral compression fractures in pediatric patients with Crohn's disease. In: *Gastroenterology* 112 (5), S. 1710–1713. DOI: 10.1016/s0016-5085(97)70055-6.
- Shah, Yash; Patel, Dhruvan; Khan, Nabeel (2021): Iron deficiency anemia in IBD: an overlooked comorbidity. In: *Expert review of gastroenterology & hepatology* 15 (7), S. 771–781. DOI: 10.1080/17474124.2021.1900730.
- Shipton, Michael J.; Thachil, Jecko (2015): Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective. In: *Clinical medicine (London, England)* 15 (2), S. 145–150. DOI: 10.7861/clinmedicine.15-2-145.
- Shivashankar, Raina; Tremaine, William J.; Harmsen, W. Scott; Loftus, Edward V. (2017): Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 15 (6), S. 857–863. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.10.039.
- Silvennoinen, J. A.; Karttunen, T. J.; Niemelä, S. E.; Manelius, J. J.; Lehtola, J. K. (1995): A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. In: *Gut* 37 (1), S. 71–76. DOI: 10.1136/gut.37.1.71.
- Silverberg, Mark S.; Satsangi, Jack; Ahmad, Tariq; Arnott, Ian D. R.; Bernstein, Charles N.; Brant, Steven R. et al. (2005): 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. In: *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 19 Suppl A, 5A-36A. DOI: 10.1155/2005/269076.
- Singh, S.; Fumery, M.; Sandborn, W. J.; Murad, M. H. (2018): Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 47 (2), S. 162–175. DOI: 10.1111/apt.14422.

Sipponen, Taina; Savilahti, Erkki; Kolho, Kaija-Leena; Nuutinen, Hannu; Turunen, Ulla; Färkkilä, Martti (2008): Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. In: *Inflammatory bowel diseases* 14 (1), S. 40–46. DOI: 10.1002/ibd.20312.

Sjöberg, Daniel; Holmström, Tommy; Larsson, Märit; Nielsen, Anne-Lie; Holmquist, Lars; Ekblom, Anders; Rönnblom, Anders (2014): Incidence and clinical course of Crohn's disease during the first year - results from the IBD Cohort of the Uppsala Region (ICURE) of Sweden 2005-2009. In: *Journal of Crohn's & colitis* 8 (3), S. 215–222. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.08.009.

Sonnenberg, A.; McCarty, D. J.; Jacobsen, S. J. (1991): Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. In: *Gastroenterology* 100 (1), S. 143–149. DOI: 10.1016/0016-5085(91)90594-b.

Stallmach, A.; Bürger, M.; Weber, M. (2014): Diagnostische Optionen. Indikation und Aussagekraft. In: *Der Internist* 55 (8), S. 898–905. DOI: 10.1007/s00108-013-3441-2.

Stein, J. M.; Hartmann, F.; Cordes, H-J; Dignass, A. U. (2009): Pathophysiologisch-orientierte Diagnostik und Therapie der Eisenmangelanämie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. In: *Z Gastroenterol* 47 (2), S. 228–236. DOI: 10.1055/s-2008-1027876.

Stein, Jürgen; Dignass, Axel U. (2013): Management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease - a practical approach. In: *Annals of gastroenterology* 26 (2), S. 104–113.

Stein, Jürgen; Hartmann, Franz; Dignass, Axel U. (2010): Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. In: *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 7 (11), S. 599–610. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.151.

Sturm, Andreas; Atreya, Raja; Bettenworth, Dominik; Bokemeyer, Bernd; Dignaß, Axel; Eehalt, Robert et al. (2022): Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – August 2021 – AWMF-Registernummer: 021-004. In: *Z Gastroenterol* 60 (3), S. 332–418. DOI: 10.1055/a-1713-3941.

Sturm, Andreas; Maaser, Christian; Mendall, Michael; Karagiannis, Dimitrios; Karatzas, Pantelis; Ipenburg, Nienke et al. (2017): European Crohn's and Colitis

Organisation Topical Review on IBD in the Elderly. In: *Journal of Crohn's & colitis* 11 (3), S. 263–273. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw188.

Taylor, Stuart A.; Mallett, Susan; Bhatnagar, Gauraang; Baldwin-Cleland, Rachel; Bloom, Stuart; Gupta, Arun et al. (2018): Diagnostic accuracy of magnetic resonance enterography and small bowel ultrasound for the extent and activity of newly diagnosed and relapsed Crohn's disease (METRIC): a multicentre trial. In: *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 3 (8), S. 548–558. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30161-4.

The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 (2020). In: *The lancet. Gastroenterology & hepatology* 5 (1), S. 17–30.

Thia, Kelvin T.; Sandborn, William J.; Harmsen, William S.; Zinsmeister, Alan R.; Loftus, Edward V. (2010): Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. In: *Gastroenterology* 139 (4), S. 1147–1155. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.070.

Torres, Joana; Bonovas, Stefanos; Doherty, Glen; Kucharzik, Torsten; Gisbert, Javier P.; Raine, Tim et al. (2020): ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. In: *Journal of Crohn's & colitis* 14 (1), S. 4–22. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz180.

TRUELOVE, S. C.; WITTS, L. J. (1955): Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. In: *British medical journal* 2 (4947), S. 1041–1048. DOI: 10.1136/bmj.2.4947.1041.

Turner, Dan; Ruemmele, Frank M.; Orlanski-Meyer, Esther; Griffiths, Anne M.; Carpi, Javier Martin de; Bronsky, Jiri et al. (2018): 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. In: *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 67 (2), S. 257–291. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002035.

Ungaro, Ryan C.; Colombel, Jean-Frederic (2022): Treat to target with ustekinumab for Crohn's disease. In: *The lancet. Gastroenterology & hepatology*. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00019-X.

Ungaro, Ryan C.; Yzet, Clara; Bossuyt, Peter; Baert, Filip J.; Vanasek, Thomas; D'Haens, Geert R. et al. (2020): Deep Remission at 1 Year Prevents Progression of Early Crohn's Disease. In: *Gastroenterology* 159 (1), S. 139–147. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.039.

van den Brink, G.; Stapersma, L.; Vlug, L. E.; Rizopolous, D.; Bodelier, A. G.; van Wering, H. et al. (2018): Clinical disease activity is associated with anxiety and depressive symptoms in adolescents and young adults with inflammatory bowel disease. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 48 (3), S. 358–369. DOI: 10.1111/apt.14832.

van Rheenen, Patrick F.; van de Vijver, Els; Fidler, Vaclav (2010): Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 341, c3369. DOI: 10.1136/bmj.c3369.

Vermeire, S. (2006): Review article: genetic susceptibility and application of genetic testing in clinical management of inflammatory bowel disease. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 24 Suppl 3, S. 2–10. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03052.x.

Vermeire, Séverine; van Assche, Gert; Rutgeerts, Paul (2004): C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. In: *Inflammatory bowel diseases* 10 (5), S. 661–665. DOI: 10.1097/00054725-200409000-00026.

Vernia, Filippo; Valvano, Marco; Longo, Salvatore; Cesaro, Nicola; Viscido, Angelo; Latella, Giovanni (2022): Vitamin D in Inflammatory Bowel Diseases. Mechanisms of Action and Therapeutic Implications. In: *Nutrients* 14 (2). DOI: 10.3390/nu14020269.

Vernier-Massouille, Gwenola; Balde, Mamadou; Salleron, Julia; Turck, Dominique; Dupas, Jean Louis; Mouterde, Olivier et al. (2008): Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. In: *Gastroenterology* 135 (4), S. 1106–1113. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.06.079.

Vieujean, Sophie; Louis, Edouard (2023): Precision medicine and drug optimization in adult inflammatory bowel disease patients. In: *Therapeutic advances in gastroenterology* 16, 17562848231173331. DOI: 10.1177/17562848231173331.

Wallace, Kori L.; Zheng, Li-Bo; Kanazawa, Yoshitake; Shih, David Q. (2014): Immunopathology of inflammatory bowel disease. In: *World journal of gastroenterology* 20 (1), S. 6–21. DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.6.

Weber, P.; Koch, M.; Heizmann, W. R.; Scheurlen, M.; Jenss, H.; Hartmann, F. (1992): Microbic superinfection in relapse of inflammatory bowel disease. In: *Journal of clinical gastroenterology* 14 (4), S. 302–308. DOI: 10.1097/00004836-199206000-00008.

Wehkamp, Jan; Götz, Martin; Herrlinger, Klaus; Steurer, Wolfgang; Stange, Eduard F. (2016): Inflammatory Bowel Disease. In: *Deutsches Arzteblatt international* 113 (5), S. 72–82. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0072.

Wittig, Regina; Albers, Lucia; Koletzko, Sibylle; Saam, Joachim; Kries, Rüdiger von (2019): Pediatric Chronic Inflammatory Bowel Disease in a German Statutory Health INSURANCE-Incidence Rates From 2009 to 2012. In: *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 68 (2), S. 244–250. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002162.

Yamamoto-Furusho, J. K.; Gutiérrez-Grobe, Y.; López-Gómez, J. G.; Bosques-Padilla, F.; Rocha-Ramírez, J. L. (2018): Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática. In: *Revista de gastroenterología de Mexico (English)* 83 (2), S. 144–167. DOI: 10.1016/j.rgm.2017.08.006.

9.5 Ethikantrag

JUSTUS-LIEBIG



UNIVERSITÄT
GIESSEN

FACHBEREICH 11



MEDIZIN

Ethik-Kommission, Klinikstr. 29 (Alte Chirurgie), D-35385 Gießen

Dr. N. Krauss
Zentrale interdisziplinäre viszeralmedizinische
Endoskopie
Klinikstr. 33
35392 Gießen

ETHIK-KOMMISSION
des FB Medizin

Vorsitzender: Prof. Dr. H. Tillmanns

Klinikstr. 29 (Alte Chirurgie)
D -35385 Gießen

Tel.: (0641)99-42470 / 47660

Fax: (0641)99-42479

E-Mail: ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de

Gießen, den 8. Mai 2018

Dr. Kr./

Votum der Ethik-Kommission AZ 77/18

Sehr geehrter Herr Dr. Krauss, *Lieber Herr Krauss,*

das Projekt (AZ 77/18: *Retrospektive Analyse von Prädiktoren einer endoskopischen, histologischen und klinischen Remission bei volljährigen Patienten mit Morbus Crohn/Colitis ulcerosa.*) wurde außerhalb der Sitzung der Ethikkommission begutachtet.

Es handelt sich um eine retrospektive Untersuchung der Daten von Patienten mit Morbus Crohn oder einer Colitis ulcerosa im Rahmen der endoskopischen Untersuchungen der zentralen interdisziplinären viszeralmedizinischen Endoskopie.

Hintergrund:

Endoskopische Untersuchungen gehören zu den wichtigsten Untersuchungs- und Behandlungsmethoden von gastrointestinalen Erkrankungen, so auch bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Beide Erkrankungen gehören zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED).

Im vorgelegten Projekt soll retrospektiv analysiert werden, welche Faktoren (z.B. Therapieänderung) bei volljährigen Patienten zu einer endoskopischen (in der Endoskopie keine entzündlichen Veränderungen nachweisbar), histologischen (im histologischen Präparat keine typischen Änderungen [Kryptenabszesse] nachweisbar) und klinischen (Fehlen von CED-typischer Klinik) Remission führen. Desweiteren könnten durch die explorative Studie Hinweise für eine mögliche Effizienzsteigerung der Therapie gewonnen werden. Außerdem ist geplant, die Variablenformulierung für ein mögliches CED-Register für Erwachsene zu definieren.

Einschlusskriterien erfüllen volljährige Patienten, die an einem diagnostizierten Morbus Crohn oder einer Colitis ulcerosa erkrankt sind und in der zentralen interdisziplinären viszeralmedizinischen Endoskopie behandelt oder untersucht wurden.

Die Planung der biometrischen Auswertung erfolgt zusammen mit Herrn Hudel, Institut für Med. Informatik, Abt. Med. Statistik.

Ziele des explorativen Vorhabens:

- Aufschluss über die beste Therapieform der letzten 10 Jahre, um möglicherweise die Effizienz der Therapie steigern zu können.

- Grundsteinlegung für ein mögliches CED-Register, Grundlage für weitere Studien.

Belastungen für die Patienten entstehen nicht.

Die erforderlichen Patientendaten zur Beantwortung der Forschungsfragen wurden im Rahmen der Durchführung medizinischer Behandlungen in der Endoskopie im UKGM Gießen erhoben. Die personenbezogenen Daten werden ausschließlich anonymisiert verwendet, sodass keine Rückschlüsse auf Personen möglich sind. Die Datensicherung erfolgt mittels externer Festplatte.

Die Ethikkommission hat keine Einwände gegen die Durchführung des Projektes (2 Promotionsarbeiten: Herr Mustafa Acinkilinc, N. N) nach Art einer Qualitätskontrolle und wünscht gutes Gelingen.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. H. Tillmanns
Vorsitzender der Ethik-Kommission



Ethik-Kommission, Klinikstr. 29 (Alte Chirurgie), D-35385 Gießen

Frau
PD Dr. E. Krauss
Zentrale interdisziplinäre viszeralmedizinische
Endoskopie
Klinikstr. 33
35392 Gießen

ETHIK-KOMMISSION
des FB Medizin

Vorsitzender: Prof. Dr. Dr. H.-P. Howaldt

Klinikstr. 29 (Alte Chirurgie)
D -35385 Gießen

Tel.: (0641)99-42470 / 47660
Fax: (0641)99-42479
E-Mail: ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de

Gießen, den 12. Februar 2024
Dr. Kr./

Votum der Ethik-Kommission AZ 77/18
Amendment vom Dezember 2023

Sehr geehrte Frau PD Dr. Krauss,

das Projekt (AZ 77/18: *Retrospektive Analyse von Prädiktoren einer endoskopischen, histologischen und klinischen Remission bei volljährigen Patienten mit Morbus Crohn/Colitis ulcerosa.*) wurde außerhalb der Sitzung der Ethikkommission begutachtet.

Es handelt sich um eine retrospektive Untersuchung der Daten von Patienten mit Morbus Crohn oder einer Colitis ulcerosa im Rahmen der endoskopischen Untersuchungen der zentralen interdisziplinären viszeralmedizinischen Endoskopie.

Mit Schreiben und Email vom 31.12.2023 sandten Sie uns ein Amendment zur genannten Studie.

Hintergrund:

CED-Patienten zeigen erhebliche Variabilität in den Manifestationen und dem Verlauf ihrer Erkrankungen. Insbesondere in tertiären universitären CED-Zentren werden oft Patienten mit schwerwiegenderen Verläufen behandelt, was das allgemein-epidemiologische Bild der Krankheiten (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) möglicherweise verfälschen kann. Um ein korrektes Verständnis der CED-Epidemiologie zu gewährleisten, ist es von entscheidender Bedeutung, die gesamte Bandbreite der Erkrankungen in Betracht zu ziehen, einschließlich derjenigen Patienten, die ambulant versorgt werden und leichtere Verläufe aufweisen. Die Tatsache, dass jeder CED-Patient eine regelmäßige klinische, laborchemische und endoskopische Überwachung benötigt, unterstreicht die Notwendigkeit einer individualisierten Betreuung. In diesem Zusammenhang wird klar, dass die umfassende Betreuung und Forschung im ambulanten Bereich für CED-Patienten von herausragender Bedeutung ist. Diese gewährleistet nicht nur ein realistisches Bild der unterschiedlichen Formen und Prävalenzen der Erkrankungen, sondern ermöglicht auch die Identifikation von Risikofaktoren, wie beispielsweise Anämie bei CED-Patienten. Darüber hinaus eröffnet sie die Möglichkeit zur Bewertung von Therapieeffekten und zur frühzeitigen Erkennung von Therapiewechseln, um eine optimale Versorgung sicherzustellen.

Im Rahmen der Forschung der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) möchten Sie die Analyse durch Hinzunahme einer „real-world“ konsekutiven CED-Kohorte aus dem ambulanten CED-Zentrum (Gastroenterologische Praxis in Langen und Rüsselsheim)

ergänzen. Die Kohorte wird im Rahmen der Promotionsarbeit Frau Simona Kvin retrospektiv evaluiert, dabei wird Akzent auf Prävalenz und Rolle der Anämien (vor allem Eisenmangelanämie) im CED-Verlauf gesetzt. Die retrospektive Auswertung der Daten wird mit der Statistiksoftware SPSS erfolgen. Personenbezogene Daten werden ausschließlich anonymisiert verwendet. Weitere Eingriffe an den Patienten sind nicht erforderlich.

Die Ethikkommission hat keine Einwände und wünscht gutes Gelingen.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Dr. H.-P. Howaldt
Vorsitzender der Ethik-Kommission

9.6 Publikations- und Kongressverzeichnis

Die Ergebnisse der Studie wurden im Rahmen eines Vortrages während der Sitzung des medizinischen CED Qualitätsnetzes Langen-Dreieich am 06.05.2024 präsentiert.

9.7 Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

9.8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich beim Erstellen dieser Dissertation unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. med. Philip Hardt danke ich herzlich für die Bereitstellung des Themas und die fachkundige Unterstützung. Ohne seine Ideen und Ratschläge wäre diese Arbeit in diesem Umfang nicht zustande gekommen. Ganz herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. med. Norbert Krauss und Frau PD Dr. med. Ekaterina Krauss für die freundliche und hilfsbereite Betreuung. Ihre Geduld und jederzeitige Verfügbarkeit bei Fragen haben wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Die Kollegen und Mitarbeiter aus der überörtlichen Gemeinschaftspraxis mit Standorten in Langen und Rüsselsheim danke ich für die stetige Auskunft- und Hilfsbereitschaft.

Ein Dank auch an meine Freunde, die mich während der gesamten Zeit meines Studiums und der Arbeit an der Dissertation motiviert und auch mal für die notwendige Ablenkung gesorgt haben.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir mein Studium überhaupt erst ermöglicht haben. Sie hatten in jeder Lebenslage ein offenes Ohr für mich und standen mir immer zu Seite. Von ganzem Herzen möchte ich meiner Familie für ihre bedingungslose Unterstützung danken, insbesondere meinem einfühlsamen Ehemann und meinen wundervollen Töchtern. Ihre ermutigenden Worte und ihre Geduld haben es mir ermöglicht, mich voll und ganz der Verfolgung dieser Dissertation zu widmen. Ohne sie wäre dieser Weg weit weniger erreichbar gewesen.

Ein besonderer Dank gebührt meiner liebevollen Mutter, die stets an meiner Seite stand und mir in allen Lebenslagen beigestanden hat. Ihre unerschütterliche Liebe und ihre unermüdliche Unterstützung waren meine ständige Quelle der Stärke und Motivation. Meinem Vater und meiner geliebten Oma möchte ich ebenfalls meine aufrichtige Dankbarkeit aussprechen. Ihre bedingungslose Liebe und ihre unermüdliche Unterstützung haben nicht nur mein Leben bereichert, sondern auch meine Leidenschaft für das Streben nach Wissen und Exzellenz geprägt.

Ich bin zutiefst dankbar für die Möglichkeit, die meine Eltern mir gegeben haben, meine akademischen Träume zu verfolgen, und für ihre unermüdliche Ermutigung, die mich auf diesem Weg begleitet hat. Diese Dissertation ist ihnen allen gewidmet, als Ausdruck meiner tiefen Dankbarkeit und meiner unerschütterlichen Liebe.