

S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen und des Kompetenznetzes chronisch entzündliche Darmerkrankungen zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa

Ein Update

Jörg C. Hoffmann, Martin Zeitz^{1*}, **

Die Colitis ulcerosa (CU) stellt eine chronische Erkrankung besonders jüngerer Patienten dar. Ihre Prävalenz wird in Deutschland auf bis zu 170 000 Betroffene geschätzt. An Gesamtkosten wurden am Universitätsklinikum Ulm knapp 17 000 € pro Jahr für einen Patienten mit CU errechnet, davon etwa ein Drittel für direkte Kosten und zwei Drittel für indirekte Kosten wie Arbeitsausfall, Erwerbs- bzw. Berufsunfähigkeit [1]. Bei diesen Berechnungen ist zu berücksichtigen, dass sie aus einer Universitätssambulanz stammen und somit die Kosten tendenziell überschätzen. Insgesamt werden bis zu 3 Mrd. € jährlich für Patienten mit CU ausgegeben, davon bis zu 400 Mio. € allein für Medikamente. Der Versuch, die Versorgung von Patienten mit CU durch eine aktualisierte Leitlinie zu verbessern, hat damit nicht nur eine medizinische, sondern auch eine gesundheitsökonomische Dimension.

Im Februar 2004 wurde zur Diagnostik und Therapie der CU in Berlin eine Konsensuskonferenz veranstaltet, die auf eine frühere Konferenz (Lübeck, 1999) aufbaute [2]. Es nahmen über 80 Experten aus Österreich, der Schweiz und Deutschland teil (Ärzte aus allen Versorgungsstufen und allen beteiligten Fächern). Patientenvertreter der Deutschen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa-Vereinigung e.V. (DCCV) und Methodiker (Institut für Medizinische Informatik, Universität Tübingen) spielten eine besondere Rolle. Die Konferenz sowie die Vor- und Nachbereitung wurden vom Kompetenznetz chronisch entzündliche Darmerkrankungen, von der Deutschen Gesellschaft für Verdau-

Tabelle 1. Bisheriger Zusammenhang von Evidenz- und Empfehlungsstärke.

Evidenzstärke	Bedingung	Empfehlung
Ia	Systematischer Review oder Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien	A
Ib	Mindestens <i>eine</i> gut geplante randomisierte, kontrollierte Studie	B
Ila	Mindestens <i>eine</i> gut geplante, kontrollierte Studie ohne Randomisierung	
IIb	Mindestens <i>eine</i> gut geplante, quasi experimentelle Studie (z.B. Fall-Kontroll-Studie oder historischer Vergleich)	B
III	Gut geplante, nicht experimentelle deskriptive Studien (Fallserien, Korrelationsstudien) und Ila- bzw. IIb-Studien mit mäßiger Qualität	
IV	Berichte/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und/oder klinische Erfahrung ohne explizite kritische Bewertung	C

ungs- und Stoffwechselerkrankungen und der Werner-Otto-Stiftung unterstützt.

Im Folgenden werden die Empfehlungen in der Regel ohne Erläuterungen dargestellt, eine ausführliche Version ist in der *Zeitschrift für Gastroenterologie* erschienen [3]. Die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) präsentiert diese Leitlinie auf ihrer Internetseite (www.uni-duesseldorf.de, www.awmf.de). Wie die Leitlinie überarbeitet wurde, wird im folgenden Abschnitt erläutert. Basis waren eine Methodik der Zentralstelle für Ärztliche Qualitätssicherung (ÄZQ) sowie eine enge Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Selbmann, Universität Tübingen, dem Leitlinienbeauftragten der AWMF [4]. Damit erfüllt die Leitlinie die Qualitätsanforderungen einer evidenzbasierten Leitlinie der höchsten Stufe (S3).

Wie kommt es zu Empfehlungsstärken in einer Leitlinie?

Der Leitgedanke der evidenzbasierten Medizin ist, dass Entscheidungen auf objektiven, publizierten Daten basieren sollten. Aus der Bewertung relevanter Veröffentlichungen wurden daher bisher direkt Empfehlungsstärken abgeleitet (Algorithmus in Tabelle 1).

Für eine Bewertung von Empfehlungen (Empfehlungsstärken) in einer Leitlinie gibt es jedoch auch andere wichtige Parameter. So ist es von entscheidender Bedeutung, ob eine Studie überhaupt direkt auf den Konsens angewendet werden kann (z.B. gilt eine Studie aus China auch für Europa?) und ob die Experten diesem Konsens zustimmen. Damit diese Punkte, d.h. die **Anwendbarkeit** (direkt oder indirekt) und die **Konsensstärke**, in der Empfehlungsstärke Berücksichtigung finden, wurde der ursprüngliche Algorithmus überarbeitet. Es handelt sich jetzt um einen fünfstufigen Prozess, in dem als Erstes geprüft wird, ob eine Publikation eine gute Studie ist (z.B. anerkannte Statistik). Im zweiten Schritt wird die Evidenzstärke ermittelt (s.o.). Eine neue Evidenzstärke Ic spiegelt das „Alles-oder-nichts-Prinzip“ wider (Beispiel: auch ohne randomi-

*für die Konsensuskonferenz Colitis ulcerosa.

** mitgetragen durch die Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin, die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, die Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie, die Deutsche Gesellschaft für Pathologie, die Deutsche Röntgengesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Viszeralchirurgie, das Deutsche Kolloquium für psychosomatische Medizin und die Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung.

¹ Medizinische Klinik I mit Schwerpunkt Gastroenterologie/Infektiologie/Rheumatologie, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin.

LEITLINIEN

Tabelle 2. Neuer Algorithmus zur Ermittlung von Empfehlungsstärken.

Einstufung	Bedingung
A	Sehr empfehlenswert Evidenzstärke Ia + Ib + Ic/starker Konsens/direkte Anwendbarkeit Evidenzstärke Ia + Ib + Ic/Konsens/direkte Anwendbarkeit Evidenzstärke IIa/starker Konsens/direkte Anwendbarkeit
B	Empfehlenswert Alle unter A, jedoch mit extrapolierte Anwendbarkeit Evidenzstärke Ia + Ib/mehrheitliche Zustimmung/direkte Anwendbarkeit Evidenzstärke IIa/Konsens/direkte Anwendbarkeit Evidenzstärke IIb/starker Konsens bzw. Konsens/direkte Anwendbarkeit
C	Optional Alle unter B, jedoch mit extrapolierte Anwendbarkeit Evidenzstärke Ia + Ib/kein Konsens/direkte Anwendbarkeit Evidenzstärke IIa + IIb/mehrheitliche Zustimmung/direkte Anwendbarkeit Evidenzstärke III/starker Konsens bis mehrheitliche Zustimmung/direkte Anwendbarkeit Evidenzstärke IV/starker Konsens bzw. Konsens/direkte Anwendbarkeit
D	Keine empfehlende Aussage Alle übrigen

sierte Studie ist die Beatmung bei Apnoe sinnvoll). Im dritten Schritt wird geprüft, ob die Studie direkt oder indirekt auf die Empfehlung anwendbar ist (z.B. Medikamentenstudie aus China nur indirekt für Europa anwendbar). Im vierten Schritt wird die Konsensstärke entsprechend der Expertenabstimmung festgelegt (starker Konsens $\geq 95\%$; Konsens 75–94%; mehrheitliche Zustimmung 50–74%; kein Konsens $< 50\%$). Als Letztes werden die Ergebnisse der Punkte 2–4 zusammengeführt, woraus sich dann die Empfehlungsstärke errechnet (Tabelle 2).

Zusammengefasst ist der neue Algorithmus zwar komplizierter geworden, spiegelt aber viel genauer den Konsensprozess einer Leitlinie wider.

Besondere Gruppen von Patienten mit CU

Als besondere Gruppen sind Kinder, schwangere Frauen und alte Menschen zu nennen. Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen vor und während der Pubertät sollte durch den in der Gastroenterologie spezialisierten Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin erfolgen. In der Behandlung sind insbesondere das Wachstumsverhalten und die Pubertätsentwicklung zu berücksichtigen. Die Dosierung von Me-

dikamenten ist an das Körpergewicht anzupassen.

Während die Fertilität von Patientinnen mit CU normal ist, scheinen Fehlbildungen unabhängig von der Medikamenteneinnahme leicht gehäuft aufzutreten. Das größte Risiko für einen ungünstigen Schwangerschaftsverlauf ist ein akuter Schub bei Beginn der Schwangerschaft [5]. Daher sollte stets eine sorgfältige, individuelle Nutzen- Risiko-Abwägung bezüglich Vor- und Nachteilen einer medikamentösen remissionserhaltenden Therapie erfolgen. Unter den verfügbaren Medikamenten gelten Aminosalicylate als nicht teratogen, Azathioprin/6-Mercaptopurin als vermutlich nicht teratogen und Methotrexat als eindeutig teratogen. Methotrexat ist daher in der Schwangerschaft streng kontraindiziert.

Bei älteren Menschen sollte insbesondere auf die Komorbidität und Medikamentenwechselwirkungen geachtet werden [6]. Darüber hinaus gibt es keine speziellen Empfehlungen.

Klinische und histologische Diagnostik

Anamneseeerhebung und körperliche Untersuchung sollten vor einer weiteren Diagnostik erfolgen (A). Hauptsymptome sind: blutige Diarrhöen, erhöhte Stuhlfrequenz, Stuhldrang, nächt-

liche Defäkation, Tenesmen, Gefühl der inkompletten Stuhleerung, Fieber (B).

In der **Labordiagnostik** initial und im Verlauf wird die Bestimmung von CRP (alternativ BSG) und Blutbild empfohlen, ergänzend der γ -GT und der AP (B). Bei Kindern kann eine Bestimmung von Calprotectin oder Lactoferrin im Stuhl zur Bestimmung der inflammatorischen Aktivität erfolgen [7, 8]. Dies erlaubt aber keine Differenzierung zwischen infektiösen und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (A). **Bakteriologische Stuhluntersuchungen** sind in der Initialdiagnostik und beim fulminanten Schub obligat, ggf. auch bei Rezidiv sinnvoll (B). Insbesondere beim fulminanten Schub ist eine begleitende oder zugrundelie-

gende intestinale Infektion mit pathogenen Keimen, *Clostridium difficile* und CMV durch eine adäquate Diagnostik auszuschließen [9, 10]. Gleiches gilt, wenn es trotz adäquater Therapie zu einer Krankheitsverschlechterung kommt. Die Bestimmung von speziellen Autoantikörpern wie p-ANCA, ASCA und PAB wird nicht allgemein empfohlen (B), kann jedoch evtl. bei Colitis indeterminata helfen [11].

Zur **Initialdiagnostik** gehört eine **komplette Ileokoloskopie** mit Biopsien aus dem terminalen Ileum und jedem Kolonsegment, unabhängig vom Befallsmuster. Für eine adäquate Beurteilung benötigt der Pathologe Angaben zum Endoskopiebefund inkl. Befallsmuster, Therapie, Ausschlussdiagnostik und zur Krankheitsdauer. Bei der akuten schweren initialen Erkrankung kann eine Sigmoidoskopie zunächst ausreichend sein (B). Zur Sicherung der Diagnose ist eine Kontrollendoskopie mit Biopsie in einem Intervall erforderlich (C), wobei die Zeitdauer bis zur Kontrolluntersuchung vom jeweiligen Krankheitsverlauf abhängt (B). Hochauflösende Videoendoskope sind der Standard. Zur Abklärung der Dignität ist bei endoskopisch **nicht passierbaren Stenosen** eine ergänzende Diagnostik erforderlich. Jede Stenose bei CU ist **malignitätsverdächtig** (C).

Die abdominelle Sonographie sollte Bestandteil sowohl der Initial- als auch der Verlaufsdagnostik sowie bei Verdacht auf Komplikationen sein (B). In den Händen von geübten Sonographen stellt die Sonographie eine exzellente und kostengünstige Untersuchungsmethode gerade auch im Verlauf dar. Kolon-Doppelkontrastuntersuchung, Leukozytenszinigraphie, MR-/CT-Kolonographie und die Kapselendoskopie haben keinen Stellenwert in der Diagnostik, ein MR-/CT-/konventioneller Sellink wie auch die Ösophagogastroduodenoskopie können ggf. zur Abgrenzung eines Morbus Crohn sinnvoll sein.

Akuter Schub und Ernährung (s. Abbildungen 1 und 2)

Der Schub **leichter bis mittlerer** Aktivität bei **distaler CU** soll bevorzugt topisch mit 5-Aminosalicylaten (5-ASA) therapiert werden: bei Proktitis mit Zäpfchen, bei Proktosigmoiditis mit Klysmen oder Schäumen. Bei Ausdehnung bis zur linken Flexur ist eine rektal-orale Kombination sinnvoll [12]. Bei topischer Anwendung sind 5-ASA Steroiden überlegen [13–15]. Die ausreichende lokale Dosis zur Erzielung

einer Remission beträgt 1 g 5-ASA pro Tag. Höhere Dosen bis 4 g/Tag sind nicht wirksamer (A) [16, 17]. Bei Kindern muss die Dosis individuell angepasst werden.

Bei Nichtansprechen sollten auf der Basis von Primärtherapiestudien zusätzlich Steroide als Klyisma/Schaum verabreicht werden. Dabei ist Budesonid (2 mg täglich) nebenwirkungsarm und in mehreren Studien mit systemisch wirksamen Steroiden wirkungsgleich [18–20]. Die empfohlene Behandlungsdauer liegt bei mindestens 4 Wochen. Bei Versagen der topischen Therapie sollten systemisch wirksame Steroide oral in einer Dosis von 1 mg Prednisolonäquivalent/kg Körpergewicht verabreicht werden (B).

Die Primärbehandlung des **schweren** Schubes einer **distalen Kolitis** sollte mit oralen systemisch wirksamen Steroiden und 5-ASA erfolgen (A). Zwischen 40 und 60 mg Prednisolonäquivalent täglich besteht vermutlich kein wesentlicher Wirkunterschied (B) [21].

Bei schwerer **therapierefraktärer distaler Kolitis** sollten orale oder intravenöse systemische Steroide eingesetzt werden mit Dosissteigerung (B).

Zur Primärbehandlung des Schubes **leichter bis mittlerer** Aktivität

bei **ausgedehnter Kolitis** werden orale 5-ASA-Präparate eingesetzt (Dosis: 3–4,8 g 5-ASA pro Tag; A) [22–26]. Bei Nichtansprechen auf 5-ASA sollten zusätzlich systemische Steroide oral verabreicht werden.

Der **schwere Schub** einer **ausgedehnten Kolitis** sollte primär mit systemischen Steroiden oral oder i.v. behandelt werden (A) [27–29]. Meist wird von Beginn an mit oralen 5-ASA kombiniert (C).

Liegen harte Kontraindikationen gegen Steroide (z.B. Steroidpsychose) vor, kann primär Ciclosporin A in einer Dosis von 2–4 mg/kg KG/Tag i.v. gegeben werden (A) [29].

Bei Therapieversagen werden systemische Steroide i.v. eingesetzt (C). Ist die intravenöse Behandlung mit Prednisolon wirkungslos, nimmt das Krankheitsbild einen chronisch aktiven oder fulminanten Verlauf (s.u.; A).

Ein Einfluss ernährungstherapeutischer Maßnahmen auf die Krankheitsaktivität in der akuten Phase oder bei chronisch aktiver CU ist nicht belegt (A). Trotzdem kann die total-parenterale oder enterale Ernährung insbesondere bei fulminanter CU indiziert sein (C).

Für die Wirksamkeit einer speziellen Diät oder Ernährungstherapie zur Remissionserhaltung liegen keine gesicherten Daten vor (A). Spezielle Ernährungsempfehlungen nach Kolektomie mit oder ohne Pouchanlage können nicht gegeben werden (B/A).

Als Folge der CU können eine globale Malnutrition wie auch spezifische Mangelzustände auftreten. An spezifischen **Mangelzuständen** sind Anämie, Eisenmangel, Folsäuremangel und Osteopenie beschrieben. Zur Diagnose von etwaigen Mangelzuständen sollten das Körpergewicht, der Bodymass-Index (BMI) bzw. bei Kindern die Gewichts- und Längenperzentilen erhoben und das Blutbild bestimmt werden. Eine Messung von Vitaminen und Spurenelementen sollte in Abhängigkeit vom klinischen Bild erfolgen.

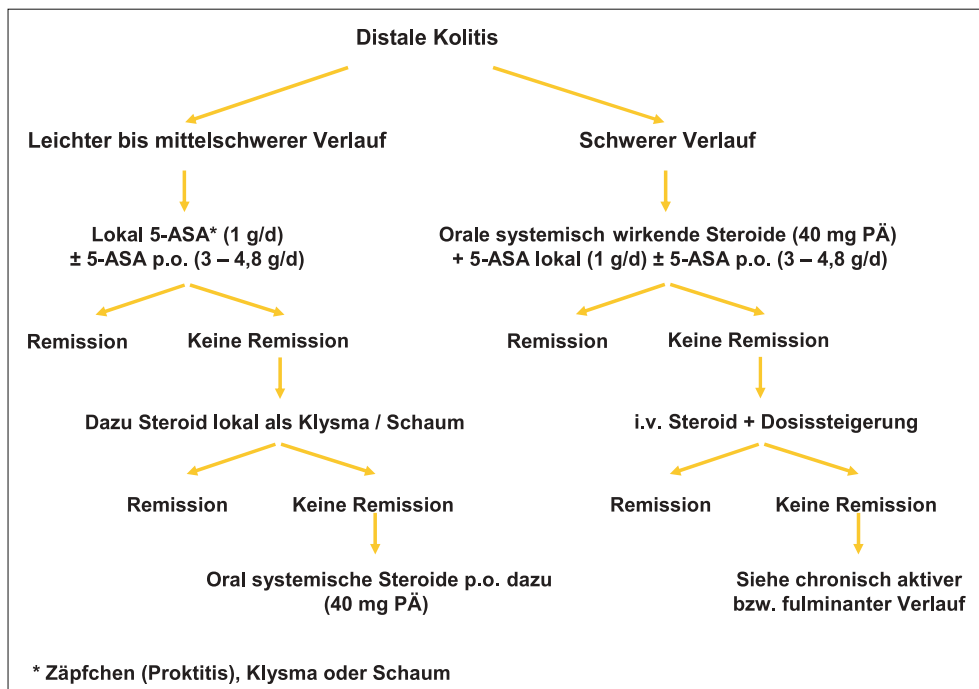


Abbildung 1. Schubtherapie bei distaler Colitis ulcerosa. 5-ASA: 5-Aminosalicylate; PÄ: Prednisolonäquivalent.

LEITLINIEN

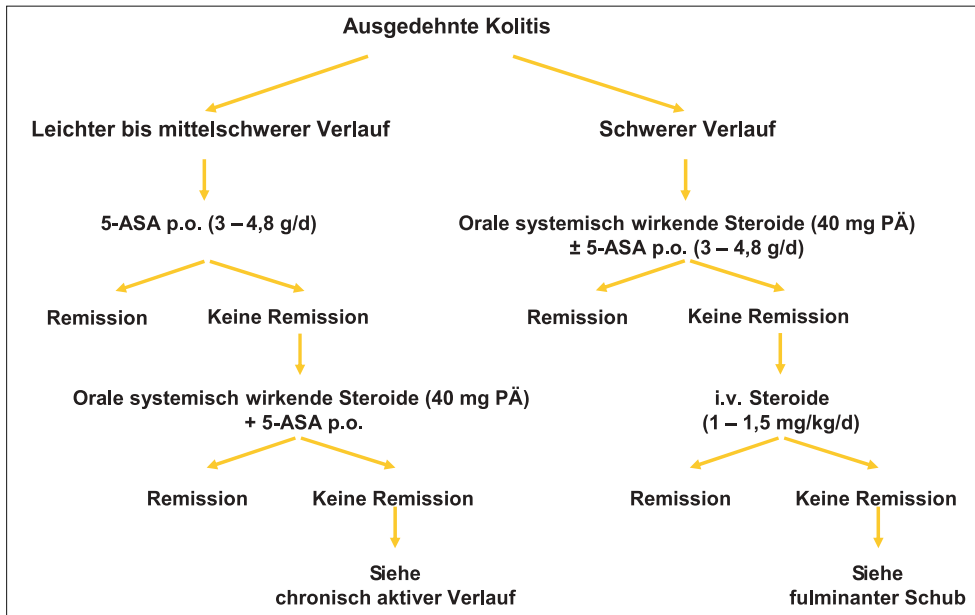


Abbildung 2. Schubtherapie bei ausgedehnter, d.h. totaler oder subtotaler Colitis ulcerosa. Abkürzungen s. Abbildung 1.

Insbesondere bei Verschlechterung des Krankheitsbildes, Gewichtsverlust und Verdacht auf selektive Mangelzustände sollte zusätzlich eine Ernährungsanamnese durchgeführt werden, vor allem, um einseitige Ernährungsweisen durch diätetische Maßnahmen auszuschließen (A).

Bei **Kindern** liegt eine Indikation zur Ernährungstherapie bei einem Perzentilensprung vor.

Eine orale bzw. ggf. intravenöse Substitution von Eisen ist bei nachgewiesenem Eisenmangel und Anämie indiziert (A). Gerade im Rahmen eines Schubes oder bei einem chronisch aktiven Verlauf wird die orale Gabe von Eisen häufig nicht toleriert oder ist ineffektiv. Dann sollte eine intravenöse Substitution eingeleitet werden, z.B. in einer Dosierung von Eisen-Saccharat 200 mg in 250 ml NaCl 0,9% zweimal pro Woche [30].

Darüber hinaus gibt es keinen Nachweis für die Wirksamkeit einer spezifischen Ernährungstherapie im Rahmen der Schubtherapie, Remissionserhaltung oder Therapie des chronisch aktiven Verlaufs [31]. Auf die Wirksamkeit von Probiotika wird unter den Rubriken Remissionserhaltung und Pouchitis eingegangen.

Fulminanter Schub (s. Abbildung 3)

Der fulminante Schub ist durch folgende Konstellation definiert: Fieber

(> 38,5 °C), Tachykardie, Anämie und erhöhte Entzündungsparameter (C). Eine Abdomenübersicht sollte zur Frage eines toxischen Megakolons erfolgen (Durchmesser ≥ 6 cm; B). Da eine fulminante Kolitis auch bei **intestinalen Infektionen** auftreten kann, sollten Stuhlkulturen auf pathogene Keime und *Clostridium-difficile*-Toxin A sowie eine adäquate CMV-Diagnostik initial erfolgen (B; s. klinische Diagnostik). Das toxische Megakolon sowie die akute untere gastrointestinale Blutung bei CU stellen Sonderformen des fulminanten Schubes dar (A). Fehlen einzelne Parameter, schließt dies einen fulminanten Schub nicht aus (C). Die Prognose lässt sich nach 3 Tagen anhand der Stuhlfrequenz, des CRP und der Temperatur abschätzen (B) [32, 33].

Die **Behandlung** erfolgt in enger **interdisziplinärer** Abstimmung zwischen Internisten bzw. Pädiatern und Chirurgen. Eine konservative Schubtherapie wird nur dann eingeleitet, wenn keine Indikation zu einer Operation besteht (C). Der fulminante Schub wird mit intravenösen systemischen Steroiden behandelt (A) [28, 34–36]. Die Dosis sollte 1–1,5 mg Prednisolonäquivalent/kg KG/Tag betragen (B). Bei einer Kontraindikation (z.B. anamnestisch Steroidpsychose) kann primär intravenös Ciclosporin A eingesetzt werden (C) [29]. Zusätz-

lich sollte eine parenterale Ernährung erfolgen (C). 5-ASA oral oder rektal sind nicht sinnvoll (C). Nach **Versagen der Primärtherapie mit Steroiden** sollte, nach Abwägen einer Operationsindikation, eine additive immunsuppressive Therapie mit Ciclosporin A eingeleitet werden (2–4 mg/kg pro die; B) [29, 35, 37]. Alternativ kommt Tacrolimus (0,01 mg/kg KG pro die i.v.) in Frage (B) [38–40]. Nach Überwinden der Akutphase erfolgt ein Umsetzen auf orales Ciclosporin A bzw. Tacrolimus für 3–6 Monate (C). **Nach dem Ansprechen** sollte **Azathioprin** als remissionserhaltende Therapie

(2–2,5 mg/kg) begonnen werden (A) [41–43]. Bei Therapieversagen ist die Operation indiziert (A). Infliximab ist nicht indiziert (A). Zu alternativen Verfahren wie Leukapherese liegen keine ausreichenden Daten vor.

Remissionserhaltung und chronisch aktiver Verlauf (s. Abbildung 4)

Eine remissionserhaltende Therapie nach erfolgreicher Schubtherapie sollte mit 5-ASA bei Schubfreiheit über mindestens 2 Jahre erfolgen: bei distalem Befall mit Zäpfchen, Klysmen oder Schaum (1 g/d oder 2×4 g/Woche); bei ausgedehnter Kolitis mit 5-ASA p.o. in einer Dosierung von 1,5 g/d [44–46].

Steroide sind zur Dauertherapie nicht geeignet (A). Bei **Unverträglichkeit** von 5-ASA sollte der apathogene *Escherichia-coli*-Stamm Nissle 1917 eingesetzt werden (A) [47–49].

Ein chronisch aktiver Verlauf ist gekennzeichnet durch eine Persistenz der klinischen Symptome trotz einer adäquaten medikamentösen Therapie (s. akuter Schub), die zwar eine Besserung, jedoch keine vollständige und dauerhafte (< 2 Rezidive pro Jahr) Remission bewirkt. Wichtig sind der Ausschluss einer bakteriellen Superinfektion (inkl. Clostridien) und bei einem steroidrefraktären Verlauf eine adäquate CMV-Diagnostik.

Bei chronisch aktivem Verlauf ist neben der Option einer Kolektomie die

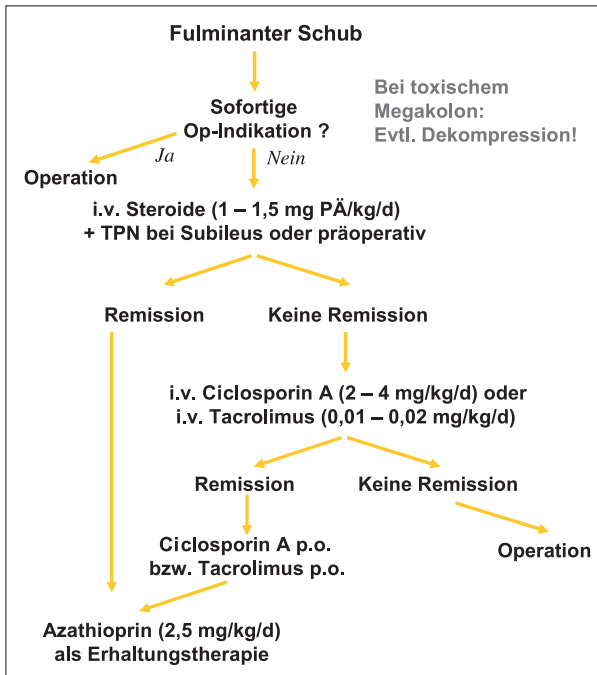


Abbildung 3. Therapie des fulminanten Schubes. PÄ: Prednisolonäquivalent; TPN: total-parenterale Ernährung.

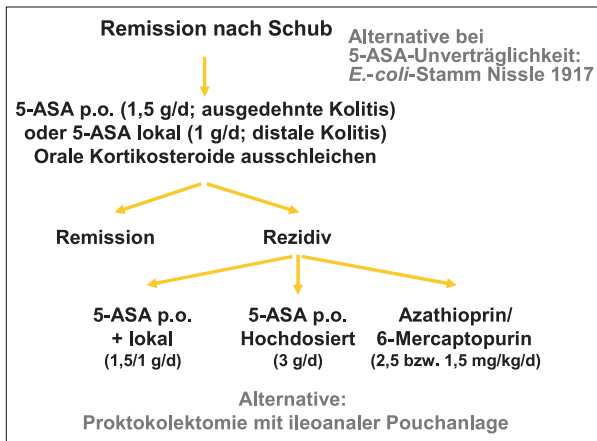


Abbildung 4. Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa.

Gabe von **Azathioprin/6-Mercaptopurin** als Therapie etabliert [50, 51]. Die Azathioprinosis liegt bei 2–2,5 mg/kg/Tag, für 6-Mercaptopurin bei 1,5 mg/kg/Tag. Ein eventuelles Therapieversagen kann frühestens nach 6 Monaten bewertet werden (B). Bei **Azathioprinnebenwirkungen** kann außer im Fall einer azathioprininduzierten Pankreatitis oder Leukopenie ein Therapieversuch mit 6-Mercaptopurin durchgeführt werden (C) [52, 53]. Die **Therapiedauer** sollte **mindestens 4 Jahre** betragen (C). Unter Azathioprin/6-

analen Pouchs eine wichtige Alternative zur medikamentösen Dauertherapie darstellt (C). **Wachstumsstörungen** bei Kindern und Jugendlichen trotz adäquater konservativer Therapie sind eine weitere Operationsindikation (B).

Karzinomprophylaxe und Chirurgie

Das kolorektale Karzinomrisiko ist bei der CU im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant erhöht [54]. Es steigt mit der Ausdehnung und Dauer der Erkrankung an und wird durch das

Mercaptopurin sollten das Blutbild und die GPT nach 1, 2, 4, 8, 12 Wochen, danach alle 12 Wochen kontrolliert werden, bei Bauchschmerz zusätzlich die Lipase (A) (www.kompetenznetz-cd.de). Orale systemische Steroide sind aufgrund ihrer Nebenwirkungen zur Dauertherapie nicht indiziert (C).

Bei Versagen der Azathioprin/6-Mercaptopurin-Therapie kann im Einzelfall eine Therapie mit Methotrexat (C), Tacrolimus (C) oder Leukapherese (B) erwogen werden.

Die Anwendung von Infliximab, Ciclosporin A und pegyliertem Interferon α ist zurzeit nicht indiziert (A). Antibiotika sowie Ernährungstherapie haben keinen eindeutigen Stellenwert in der Dauertherapie bei CU (C/A).

Die Therapie des chronisch aktiven Verlaufes wie auch des fulminanten Schubes sollte stets in enger Absprache zwischen Viszeralchirurgie und Innerer Medizin bzw. Pädiatrie erfolgen, da die Proktokolektomie mit Anlage eines ileo-

Vorhandensein einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) erhöht (A) [55, 56]. Mit Ausnahme des Cholangiokarzinoms treten extraintestinale Karzinome nicht gehäuft auf (B).

Zur **medikamentösen Karzinomprophylaxe** sind 5-ASA-Präparate effektiv (B), bei gleichzeitig bestehender PSC auch Ursodeoxycholsäure (A) [57, 58]. Die Supplementation von Folsäure hat keinen eindeutigen Stellenwert in der Karzinomprophylaxe (B).

Da die kolitisassoziierte Karzinom mortalität durch eine **endoskopische Überwachung** gesenkt werden kann, sind regelmäßige Koloskopien mit Stufenbiopsien angezeigt. Bei Patienten mit (sub)totaler CU sollte ab dem **8. Jahr** bzw. bei **linksseitiger Kolitis** ab dem **15. Jahr** nach Diagnosestellung eine komplette Koloskopie mit Stufenbiopsien jährlich erfolgen (B) [55, 59]. Nach subtotaler Kolektomie mit Rektumstumpf sollte analog eine jährliche Rektoskopie erfolgen (B).

Stufenbiopsien sollten in der **Remission** gewonnen werden, da die histomorphologische Abgrenzung von entzündlichen gegenüber neoplastischen Veränderungen schwierig sein kann. Aus allen Abschnitten des Kolons sind **Biopsien** zu entnehmen, **insgesamt 40–50** [60]. Die Biopsien sollten aus allen auffälligen Arealen sowie unauffälliger Schleimhaut entnommen werden (B). Der Nachweis von intraepithelialen Neoplasien (IEN) sollte stets durch einen Referenzpathologen bestätigt werden [59, 61]. Bei **fraglichen IEN** ist eine **endoskopische Kontrolle** nach Intensivierung der antiinflammatorischen Therapie innerhalb von 3–6 Monaten durchzuführen (B). Ein kolorektales Karzinom und/oder Nachweis einer hochgradigen IEN stellen eine absolute Indikation zur **elektiven Operation** dar (A). Bei **niedriggradiger IEN** scheint eine Proktokolektomie nicht zwingend erforderlich zu sein (**relative Operationsindikation**; B), da bei diesen Patienten eine Häufung von Karzinomen nicht eindeutig belegt ist [62–64]. Eine in ihrer Dignität nicht klärbare Stenose muss elektiv operiert werden (C). Der Nachweis einer „dysplasia-associated lesion or mass“ (DALM), d.h. meist eine erhabene Schleimhautläsion mit IEN, stellt immer eine Indikation zur Proktokolektomie dar (C).

LEITLINIEN

Bei Nachweis eines **adenomatösen Polypen** im Kolon bei einem Patienten mit bekannter CU reicht als therapeutische Intervention die Polypektomie aus, wenn im Restkolon durch multiple Stufenbiopsien eine IEN nicht nachgewiesen wird (B) [65, 66].

Die **freie oder gedeckte Perforation** oder eine **vital bedrohliche Blutung** stellt eine Notfallindikation dar (A). Der medikamentös **therapierefraktäre fulminante Schub**, das **therapierefraktäre toxische Megakolon** und die **anhaltend terapierefraktäre Blutung** stellen eine Indikation zur **dringlichen chirurgischen Intervention** dar (C).

Kontraindikationen für eine primäre restaurative Proktokolektomie sind eine Inkontinenz oder ein Rektumkarzinom des Stadiums cT4 (A). Ein neoadjuvantes Vorgehen bei einem solchen Rektumkarzinom erlaubt eine gleichzeitige Proktokolektomie und Pouchanlage (A).

Die persistierende **perianale Hautreizung** kann mit zinkhaltigen Salben, Chiron-Salbe, oder Colestyramin behandelt werden. Bei persistierend hoher Stuhlfrequenz ohne Nachweis einer Pouchitis oder einer chirurgischen Komplikation empfiehlt sich die Gabe von Loperamid oder Tinctura opii, alternativ Quellsubstanzen (Pektine, Flohsamen). Budesonid kann die Stuhlfrequenz durch Sekretionshemmung senken (C).

Pouchitis

Die Pouchitis wird definiert als Entzündung im Pouch nach Ausschluss operativer Komplikationen oder anderer sekundärer Ursachen. Die Diagnose basiert auf der Symptomatik (Stuhlfrequenz, Blutung, Fieber), Endoskopie (Rötung, Ödem, Erosionen, Ulzerationen, Spontaneinblutungen, Fibrinbeläge) und Histologie (Ulzerationen, Kryptenabszesse, Infiltration durch Granulozyten) [67].

Zur Therapie der akuten Pouchitis bzw. eines akuten Schubes einer rezidivierenden Pouchitis sind **primär Antibiotika** (in erster Linie Metronidazol oder Ciprofloxacin) einzusetzen (A) [68, 69]. Bei Versagen der Primärtherapie ist ein Antibiotikawechsel vorzunehmen (A). Alternativ kann mit einer Antibiotikakombination therapiert

werden (B). Wirksam sind auch Budesonidklysmen (A) [70]. Eine antiinflammatorische Therapie mit 5-ASA-Klysmen bzw. -Suppositorien kann versucht werden (C).

Eine Primärprophylaxe der Pouchitis erscheint bisher nicht sinnvoll (C). Zur Therapie der **chronischen rezidivierenden/refraktären Pouchitis** kann das Probiotikum VSL#3 eingesetzt werden (A) [68]. Indikationen zum Deviationsstoma oder zur Pouchexstirpation sind nicht beherrschbare Komplikationen, nicht beherrschbare Entzündung und der Patientenwunsch (A).

Nach etwa 3 Jahren sollte auch bei asymptomatischen Patienten eine Pouchoskopie mit Histologie durchgeführt werden (C).

Extraintestinale Manifestationen bei CU

Die **Gelenkbeteiligung** stellt die häufigste extraintestinale Manifestation bei der CU dar (C). Es wird zwischen dem Befall des Achsen skeletts und dem peripheren Gelenkbefall, der meist in Form von Arthralgien imponiert, unterschieden (C). Bei schubassoziierter Gelenkbeteiligung erfolgt die Therapie im Rahmen der Behandlung der Grunderkrankung mit 5-ASA-haltigen Präparaten, Kortikosteroiden bzw. Immunsuppressiva. Bei peripherer Gelenkbeteiligung sollte primär Sulfasalazin, alternativ Methotrexat eingesetzt werden (B).

Klinisch ist die **primär sklerosierende Cholangitis (PSC)** die bedeutendste hepatobiliäre Erkrankung, die mit einer CU assoziiert sein kann. Für die Diagnostik einer PSC sollte eine ERC erfolgen (B). Ab Diagnosestellung einer PSC wird eine Dauertherapie mit Ursodeoxycholsäure (15–30 mg/kg KG p.o.) empfohlen (A) [71, 72]. Zusätzlich ist eine endoskopische Therapie einer funktionell wirksamen und erreichbaren Stenose (Dilatation, ggf. passagere Plastikstentimplantation) indiziert (C) [73, 74]. In fortgeschrittenen Stadien der PSC ist die Lebertransplantation Therapie der Wahl (A). Das deutlich erhöhte Risiko für Gallengangkarzinome bei Vorliegen einer PSC muss dabei berücksichtigt werden.

Typische **Hautmanifestationen** sind Erythema nodosum und seltener Pyoderma gangraenosum. Die medika-

mentöse Therapie entspricht der Therapie der Grunderkrankung (C).

Bei Verdacht auf eine **Augenmanifestation** bei CU ist eine fachärztliche ophthalmologische Untersuchung erforderlich (A). Bei der akuten anterioren Uveitis werden topische Steroide empfohlen. Zusätzlich wird eine Pupillenerweiterung zur Therapie des Spasmus sowie zur Prophylaxe von Synchien durchgeführt (C).

Die Methode der Wahl zum Nachweis einer **Osteoporose** ist die Knochendichtemessung (DEXA) der LWS (B). Eine Knochendichtemessung sollte bei Patienten mit systemischer Steroidtherapie und/oder einer chronischen Entzündungsaktivität erfolgen (C).

Im Rahmen einer systemischen Steroidmedikation sollte eine Substitution mit Calcium und Vitamin D erfolgen (B).

Die Therapie der Osteopenie und der Osteoporose erfolgt durch die Substitution von Calcium und Vitamin D (A) bzw. Aminobisphosphonaten bei Frakturnachweis (B; www.lutherhaus.de/osteo/leitlinien-dvo).

Psychosomatik

Der Einfluss psychosozialer Faktoren auf die CU-Entstehung scheint gering zu sein, es wird aber ein mäßiger Einfluss psychosozialer Faktoren auf den Verlauf der CU angenommen (B) [75, 76].

Stressbelastungen können zu einer Krankheitsaktivierung führen (B).

Die Krankheit hat einen Einfluss auf die psychische Situation der Patienten, wobei psychische Störungen ebenfalls den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität beeinflussen.

Die betreuenden Ärzte/Ärztinnen sollten in einem Gespräch selbst die Indikation zur **Psychotherapie** stellen können. In CED-Schwerpunktzentren und spezialisierten Praxen soll die Möglichkeit einer integrierten medizinisch-psychosomatischen Betreuung der Patienten bestehen. Die Patienten sollen auf Möglichkeiten der **Selbsthilfe** hingewiesen werden (C).

Die Psychotherapie hat einen positiven Effekt auf die Krankheitsbewältigung, das psychische Befinden und die Schmerzreduktion. Die Diagnose CU stellt an sich keine Indikation für eine Psychotherapie dar, es wird aber bei bestimmten Indikationen eine psycho-

therapeutische bzw. psychosomatische (Mit-)Behandlung empfohlen (z.B. Belastungssituationen oder Komorbidität). Die Indikation und Wahl der adäquaten Psychotherapie sollten je nach der vorhandenen Störung bzw. nach Einholung einer Fachmeinung erfolgen (A). Entspannungsübungen werden als sinnvoll erachtet.

Komplementäre Therapien

Komplementärmedizinische Verfahren (z.B. Homöopathie, Naturheilverfahren, traditionelle chinesische Medizin [TCM] inkl. Akupunktur, Anthroposophische Therapieverfahren und Ayurvedische Medizin) können ggf. als **Ergänzung zu konventionellen Standardtherapien** angewendet werden. Verfahren, die die konventionellen Standardtherapien ausschließen, werden als alternative Therapieverfahren bezeichnet und sind abzulehnen (A).

Mindestens die Hälfte der CED-Patienten wendet komplementäre Heilmethoden an. Unzufriedenheit mit der konventionellen Therapie, (relatives) Therapieversagen, Ängste und subjektiver Benefit (durch komplementärmedizinische Verfahren) werden als häufigste Gründe für die Anwendung komplementärmedizinischer Verfahren beschrieben.

Für viele komplementäre Therapieverfahren fehlt bisher ein Wirksamkeitsnachweis bei CU, so dass die CU bisher keine Therapieindikation für diese Medikamente darstellt. Wirksam sind Probiotika, die bisher in der Komplementärmedizin geführt wurden (s. Remissionserhaltung).

Für das Phytopharmakon Jiang Pi Ling aus der TCM (Tabletten), Akupunktur mit Moxibustion und *Plantago ovata* hat sich eine Wirksamkeit bei leichtem bis mittelgradigem Schub der CU gezeigt (B) [77–79]. Außerhalb der TCM sollten Jiang-Pi-Ling-Tabletten nicht gegeben werden, weil wenig Erfahrungen in Europa vorliegen.

Danksagung

Die Überarbeitung der Leitlinie wurde durch das Kompetenznetz chronisch entzündliche Darmerkrankung (DLR/BMBF), die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen und die Werner-Otto-Stiftung unterstützt.

Literatur

1. Rosch M, Leidl R, Tirpitz C, et al. [Cost measurement based on a cost diary in patients with inflammatory bowel disease.] *Z Gastroenterol* 2002;40:217–28.
2. Stange EF, Riemann J, Herbay A von, et al. Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa: Ergebnisse einer Evidenz-basierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen. *Z Gastroenterol* 2001;39:19–72.
3. Hoffmann JC, Zeitz M, Bischoff SC, et al. Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa: Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen zusammen mit dem Kompetenznetz chronisch entzündliche Darmerkrankungen. *Z Gastroenterol* 2004;42:979–1042.
4. Das Leitlinien Manual. Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2001;95:Suppl 1:1–84.
5. Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, et al. Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:735–42.
6. Gurudu S, Fiocchi C, Katz JA. Inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002;16:77–90.
7. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1309–14.
8. Carroccio A, Iacono G, Cottone M, et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin Chem* 2003;49:861–7.
9. Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, et al. Fulminant *Clostridium difficile*: an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg* 2002;235:363–72.
10. Kaufman HS, Kahn AC, Iacobuzio Donahue C, et al. Cytomegaloviral enterocolitis: clinical associations and outcome. *Dis Colon Rectum* 1999;42:24–30.
11. Joossens S, Reinisch W, Vermeire S, et al. The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology* 2002;122:1242–7.
12. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalazine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1867–71.
13. Danish 5-ASA Group. Topical 5 aminosalicylic acid versus prednisolone in ulcerative proctosigmoiditis. A randomized, double-blind multicenter trial. *Dig Dis Sci* 1987;32:598–602.
14. Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, et al. Efficacy of 5-aminosalicylic acid enemas versus hydrocortisone enemas in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1987;32:675–705.
15. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:293–300.
16. Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, et al. Optimum dosage of 5-aminosalicylic acid as rectal enemas in patients with active ulcerative colitis. *Gut* 1991;32:929–31.
17. Hanauer SB. Dose ranging study of mesalazine (PENTASA) enemas in the treatment of acute ulcerative proctosigmoiditis: results of a multicentered placebo-controlled trial. The U.S. PENTASA Enema Study Group. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:79–83.
18. Danielsson A, Hellers G, Lyrenas E, et al. A controlled randomized trial of budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:987–92.
19. Danielsson A, Lofberg R, Persson T, et al. A steroid enema, budesonide, lacking systemic effects for the treatment of distal ulcerative colitis or proctitis. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:9–12.
20. Lofberg R, Ostergaard Thomsen O, Langholz E, et al. Budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:623–9.
21. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, et al. Outpatient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J* 1962;5302:441–3.
22. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317:1625–9.
23. Hanauer S, Schwartz J, Robinson M, et al. Mesalazine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. Pentasa Study Group. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1188–97.
24. Sninsky CA, Cort DH, Shanahan F, et al. Oral mesalazine (Asacol) for mildly to moderately active ulcerative colitis. A multicenter study. *Ann Intern Med* 1991;115:350–5.
25. Meyers S, Sachar DB, Present DH, et al. Olsalazine sodium in the treatment of ulcerative colitis among patients intolerant of sulfasalazine. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging clinical trial. *Gastroenterology* 1987;93:1255–62.
26. Feurle GE, Theuer D, Velasco S, et al. Olsalazine versus placebo in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis: a randomized double blind trial. *Gut* 1989;30:1354–61.
27. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955:1041–8.
28. Oshitani N, Kitano A, Matsumoto T, et al. Corticosteroids for the management of ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 1995;30:Suppl 8:118–20.
29. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:1323–9.
30. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, et al. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004;53:1190–7.
31. Luebbe H, Meier R, Lochs H, et al. DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung: Gastroenterologie. *Akt Ernähr Med* 2003;Suppl 1:69–86.
32. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996;38:905–10.
33. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, et al. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:831–5.
34. Meyers S, Lerer PK, Feuer EJ, et al. Predicting the outcome of corticoid therapy for acute ulcerative colitis. Results of a prospective, randomized, double blind clinical trial. *J Clin Gastroenterol* 1987;9:50–4.
35. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841–5.
36. Meyers S, Sachar DB, Goldberg JD, et al. Corticotropin versus hydrocortisone in the intravenous treatment of ulcerative colitis. A prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Gastroenterology* 1983;85:351–7.
37. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, et al. Randomized, double blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1025–31.
38. Baumgart DC, Wiedenmann B, Dignass AU. Rescue therapy with tacrolimus is effective in patients with severe and refractory inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1273–81.
39. Fellermann K, Ludwig D, Stahl M, et al. Steroid unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus (FK506). *Am J Gastroenterol* 1998;93:1860–6.
40. Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR, et al. Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506). *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:317–24.
41. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1587–92.
42. Fernandez Banares F, Bertran X, Esteve Comas M, et al. Azathioprine is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid refractory severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2498–9.
43. Sood A, Kaushal V, Midha V, et al. The beneficial effect of azathioprine on maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2002;37:270–4.
44. Ardizzone S, Pettillo M, Imbesi V, et al. Is maintenance

LEITLINIEN

- therapy always necessary for patients with ulcerative colitis in remission? *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:373–9.
45. Kornbluth AA, Salomon P, Sacks HS, et al. Meta-analysis of the effectiveness of current drug therapy of ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1993;16: 215–8.
 46. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1993;118:540–9.
 47. Kruijs W, Schutz E, Fric P, et al. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:853–8.
 48. Kruijs W, Fric P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *E. coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004;53:1617–23.
 49. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:635–9.
 50. Kirk AP, Lennard Jones JE. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *Br Med J [Clin Res]* 1982;284:1291–2.
 51. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *Br Med J* 1992;305:20–2.
 52. Boulton Jones JR, Pritchard K, Mahmoud AA. The use of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease after failure of azathioprine therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1561–5.
 53. Bowen DG, Selby WS. Use of 6 mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease previously intolerant of azathioprine. *Dig Dis Sci* 2000;45: 1810–3.
 54. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526–35.
 55. Ekobom A, Helmick C, Zack M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population based study. *N Engl J Med* 1990;323:1228–33.
 56. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:48–54.
 57. Moody GA, Jayanthi V, Probert CS, et al. Long-term therapy with sulphasalazine protects against colorectal cancer in ulcerative colitis: a retrospective study of colorectal cancer risk and compliance with treatment in Leicestershire. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:1179–83.
 58. Eaden J, Abrams K, Ekobom A, et al. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:145–53.
 59. Melville DM, Jass JR, Shepherd NA, et al. Dysplasia and deoxyribonucleic acid aneuploidy in the assessment of precancerous changes in chronic ulcerative colitis. Observer variation and correlations. *Gastroenterology* 1988;95:668–75.
 60. Rubin CE, Haggitt RC, Burmer GC, et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992;103:1611–20.
 61. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994;343:71–4.
 62. Befrits R, Ljung T, Jaramillo E, et al. Low grade dysplasia in extensive, long standing inflammatory bowel disease: a follow-up study. *Dis Colon Rectum* 2002;45:615–20.
 63. Lim CH, Dixon MF, Vail A, et al. Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut* 2003;52:1127–32.
 64. Ullman TA. Patients with low grade dysplasia should be advised to undergo colectomy. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:267–9, discussion 273–5.
 65. Engelsgjerd M, Farraye FA, Odze RD. Polypectomy may be adequate treatment for adenoma like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1999;117:1288–94, discussion 1488–91.
 66. Rubin PH, Friedman S, Harpaz N, et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology* 1999;117:1295–300.
 67. Cheifetz A, Itzkowitz S. The diagnosis and treatment of pouchitis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:S44–50.
 68. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:305–9.
 69. Sandborn WJ, McLeod R, Jewell DP. Medical therapy for induction and maintenance of remission in pouchitis: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:33–9.
 70. Sambuelli A, Boerr L, Negreira S, et al. Budesonide enema in pouchitis – a double-blind, double-dummy, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16: 27–34.
 71. Harnois DM, Angulo P, Jorgensen RA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1558–62.
 72. Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, et al. A preliminary trial of high dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001;121: 900–7.
 73. Baluyut AR, Sherman S, Lehman GA, et al. Impact of endoscopic therapy on the survival of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2001;53:308–12.
 74. Stiehl A, Rudolph G, Kloters Plachky P, et al. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *J Hepatol* 2002;36:151–6.
 75. Bitton A, Sewitch MJ, Peppercorn MA, et al. Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2203–8.
 76. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, et al. Psychological stress and disease activity in ulcerative colitis: a multidimensional cross-sectional study. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1219–25.
 77. Chen ZS, Nie ZW, Sun QL. [Clinical study in treating intractable ulcerative colitis with traditional Chinese medicine.] *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 1994;14:400–2.
 78. Chen Z. Treatment of ulcerative colitis with acupuncture. *J Tradit Chin Med* 1995;15:231–3.
 79. Wu HG, Zhou LB, Shi DR, et al. Morphological study on colonic pathology in ulcerative colitis treated by moxibustion. *World J Gastroenterol* 2000;6: 861–5.

Korrespondenzanschrift
 Priv.-Doz. Dr. Jörg C. Hoffmann
 Medizinische Klinik I
 mit Schwerpunkt Gastroenterologie/
 Infektiologie/Rheumatologie
 Charité
 Universitätsmedizin Berlin
 Campus Benjamin Franklin
 Hindenburgdamm 30
 12200 Berlin
 Telefon (+49/30) 8445-3950
 Fax -4481
 E-Mail: joerg.hoffmann@charite.de