

# Therapie der CED bei Steroidversagen

## Immunsuppressiva oder Biologika?

**Ein Teil der Patienten mit aktiver chronisch-entzündlicher Darm-erkrankung (CED) präsentiert sich mit einem primären Nichtansprechen auf Steroide, andere entwickeln nach initialem Ansprechen eine Abhängigkeit von einer bestimmten Steroiddosis oder eine Steroidresistenz. Aufgrund der vielen Nebenwirkungen in der Langzeitanwendung ist der Einsatz von Steroiden über längere Zeiträume zu vermeiden. Nach erfolgter Induktion eines Ansprechens (Response) oder einer klinischen Remission sind daher Immunmodulatoren oder Medikamente gegen Tumorkrosefaktor einzusetzen. Dieser Artikel illustriert die Behandlungsoptionen bei CED-Patienten mit Steroidresistenz (■ Tab. 1).**

### Hintergrund

Steroide werden seit den 1950er Jahren zur Behandlung der aktiven chronisch-entzündlichen Darmerkrankung eingesetzt und bleiben eine der effektivsten Behandlungsoptionen im Falle eines Schubs [8]. Steroide sind erwiesenermaßen wirksam für die Induktion eines Ansprechens, meist definiert als Reduktion des Crohn's Disease Activity Index (CDAI) um >100 Punkte, oder einer klinischen Remission (definiert als CDAI <150 Punkte) bei Patienten mit klinisch mittelschwerer bis schwerer CED.

Steroide wirken durch Hemmung mehrerer inflammatorischer Mechanismen wie z. B. der Hemmung der Inter-

leukintranskription, Induktion von  $\text{I}\kappa\text{B}$ , das den NF- $\kappa\text{B}$ -Komplex stabilisiert, sowie der Suppression des Arachidonsäuremetabolismus und Stimulation der Apoptose von Lymphozyten in der Lamina propria des Darms [19].

Trotz breiter Anwendung von Steroiden gibt es keine placebokontrollierten randomisierten Studien zur besten wirksamen Dosis oder der optimalen Therapiedauer im Schub. Guidelines empfehlen eine orale Startdosis von 40–60 mg (0,75–1 mg/kg) Prednisolon/Tag, gefolgt von einer Dosisreduktion [13, 17]. Eine gebräuchliche Strategie ist die Dosisreduktion oberhalb 30 mg/Tag in wochenweisen 10-mg-Schritten, gefolgt von einer wöchentlichen Reduktion um 5 mg unter 30 mg [17, 20]. Erklärtes Ziel der CED-Therapie ist die steroidfreie Remission. Steroide haben keinen Platz in der Erhaltungstherapie sowohl bei Morbus Crohn (MC) wie auch bei Colitis ulcerosa (CU) [30].

### » Erklärtes Ziel der CED-Therapie ist die steroidfreie Remission

Rund die Hälfte der mit Steroiden behandelten Patienten wird steroidbedingte Nebenwirkungen erleiden. Unter Steroiden sind folgende Nebenwirkungen häufig zu beobachten:

- kosmetische Probleme (z. B. Akne, Vollmondgesicht, Ödeme),
- Diabetes,
- Schlaf- und Gemütsstörungen.

Das Infektionsrisiko ist erhöht. Eine längerdauernde Steroidtherapie ist assoziiert mit der Entstehung von Osteoporose, Myopathien oder Katarakt. Bei Kindern und Adoleszenten kommen Wachstumsstörungen vor. Nach Absetzen der Steroide kann es zu einer Nebenniereninsuffizienz oder einem Steroidentzugssyndrom kommen [19].

Bei Patienten, die erstmals mit Steroiden behandelt wurden, waren über 30 Tage die in ■ Tab. 2 aufgeführten Resultate zu beobachten.

Steroidresistenz wird nicht nur bei CED beobachtet [8]. Mehrere molekulare Mechanismen der Steroidresistenz wurden inzwischen identifiziert, wie z. B. die Aktivierung der „mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways“ durch gewisse Zytokine, eine exzessive Aktivierung des „transcription factor activator protein 1“, eine reduzierte Expression von „histone deacetylase-2“ (HDAC2) sowie eine erhöhte Aktivität des „macrophage migration inhibitory factor“ [2].

### Definition von steroidresistenter und steroidabhängiger CED

CED-Patienten, die trotz Therapie mit Prednisolon oder Äquivalent von 0,75–1 mg/kg/Tag während 4 Wochen immer noch eine aktive Erkrankung aufweisen, werden als *steroidresistent* oder *steroidrefraktär* bezeichnet. CED-Patienten

Dieser Beitrag wurde erstpubliziert in *Der Gastroenterologe* 8:205–210.

**Tab. 1** Behandlungsoptionen bei steroidresistentem Verlauf von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

Option	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn
Aminosalizylate	0	0
Azathioprin/6-Mercaptopurin	2	2
Methotrexat	0	2
Infliximab	2	2
Adalimumab	2	2
Certolizumab pegol	0	2
Ciclosporin	2	0
Tacrolimus	1	0
Chirurgie	2	Bei Komplikationen

0= keine Evidenz, 1= schwache Evidenz für Wirksamkeit, 2= gute Evidenz für Wirksamkeit.

**Tab. 2** Ergebnisse einer 30-tägigen Steroidtherapie bei CED-Patienten

	Morbus Crohn [14, 20]	Colitis ulcerosa [14]
Komplette Remission	48–58%	54%
Partielle Remission	26–32%	30%
Keine Verbesserung	16–20%	16%

ten, welche die Steroiddosis nach Beginn mit 0,75–1 mg/kg oralem Prednisolon oder Äquivalent innerhalb von 4 Monaten nicht unter 10 mg Prednisolon/Tag reduzieren können oder die innerhalb von 3 Monaten nach Steroidstopp ein Rezidiv erleiden, werden als *steroidabhängig* bezeichnet [4, 9, 29, 32].

Steroidresistenz, Steroidabhängigkeit oder primäres Nichtansprechen sollten eine prompte Evaluation bezüglich möglicher Komplikationen auslösen (aufgepfropfter gastrointestinaler Infekt wie z. B. Zytomegalievirus, Stenosen, Abszesse) und nach Ausschluss dieser Faktoren eine Eskalation der medikamentösen Therapie zur Folge haben. Zu jedem Zeitpunkt sollte die Möglichkeit einer operativen Sanierung zumindest diskutiert werden.

### Steroidresistenz bei Colitis ulcerosa

Steroidabhängigkeit bei CU definiert einen Patienten, der die Steroide nicht unter 10 mg pro Tag senken kann innerhalb von 16 Wochen nach Beginn mit 0,75–1 mg/kg oralem Prednisolon oder der innerhalb von 12 Wochen nach Steroidstopp einen klinischen Rückfall erleidet. Ein CU-Patient, der nicht auf 0,75–1 mg/kg oral appliziertes Prednisolon oder Äquivalent innerhalb von 4 Wochen anspricht, gilt wie oben dargestellt als steroidresistent oder steroidrefraktär [9, 10].

Wie auch bei MC ist das erklärte Ziel wenn immer möglich eine vollständige Steroidentwöhnung.

Praktische Behandlungsempfehlungen für das Management von mittelschwerer bis schwerer CU wurden kürzlich in Konsensusempfehlungen publiziert [10, 12, 18, 22].

Bei CU-Patienten mit steroidrefraktärem Verlauf, aber klinischer Stabilität ohne Notwendigkeit einer raschen Induktionstherapie sollten Thiopurine (AZA, 2–2,5 mg/kg, oder 6-MP, 1–1,5 mg/kg) eingesetzt werden [11]. Es ist angezeigt, die Basistherapie zu optimieren, insbesondere durch eine Dosismaximierung von oralen oder topischen 5-Aminosalicylatprodukten [31].

Falls der Patient nach wie vor klinisch stabil ist, aber nach 12–24 Wochen nicht auf Immunmodulatoren und eine Optimierung der Basistherapie anspricht, muss eine Therapie mit Biologika erwogen werden.

Die Wirksamkeit von Infliximab bei CU wurde in 2 großen klinischen Studien gezeigt. In der „Active Ulcerative Colitis Trial“ (ACT)-1 und in der ACT-2-Studie erhielten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU eine Induktionstherapie mit Infliximab in Woche 0, 2 und 6, gefolgt von der Erhaltungstherapie mit einer Infusion alle 8 Wochen. Infliximab war signifikant besser als Placebo im Erreichen eines klinischen Ansprechens, einer klinischen Remission, des „mucosal healing“

sowie bei der erfolgreichen Reduktion der Steroiddosis in Woche 30 und 54 [26].

Die ACT-1- und -2-Fortsetzungsstudien konnten zeigen, dass die Langzeitbehandlung mit Infliximab wirksam war und über bis zu 3 Jahre gut toleriert wurde [25]. Insgesamt 229 von 484 der in der ACT-1- und ACT-2-Studie mit Infliximab behandelten Patienten (47,3%) wurden in die Extension-Studie eingeschlossen. Während der zusätzlichen Therapie-dauer von 3 Jahren wurde Infliximab bei 70 Patienten (30,6%) wegen verschiedener Gründe gestoppt (Nebenwirkungen, Verlust des Ansprechens, Notwendigkeit einer Kolektomie etc.; [24]).

Vor kurzem wurde in einer Studie mit 494 Patienten gezeigt, dass auch Adalimumab wirksamer als Placebo ist für die Erhaltungstherapie und Induktion einer klinischen Remission bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU [27]. Adalimumab wurde in dieser Studie subkutan verabreicht mit 160 mg in Woche 0, 80 mg in Woche 2 und dann 40 mg jede zweite Woche.

Bei schwerkranken hospitalisierten Patienten mit der Notwendigkeit einer schnell wirksamen Induktionstherapie werden Steroide intravenös verabreicht, z. B. 1 mg/kg KG Methylprednisolon oder 400 mg Hydrokortison [11]. Dabei ist eine Ansprechrate von 67% zu erwarten [33]. Die Injektion als Bolus scheint der Dauerperfusion nicht unterlegen zu sein [3]. Ein gut funktionierendes Teamwork zwischen dem behandelnden Gastroenterologen und einem erfahrenen Viszeralchirurgen ist ab Krankenhauseintritt unabdingbar, um den optimalen Zeitpunkt für eine ggf. notwendige Kolektomie nicht zu verpassen.

Im Falle einer Resistenz auf intravenös verabreichte Steroide, speziell bei Patienten, die nicht bereits mit Azathioprin behandelt werden, kann intravenös mit Ciclosporin (2 mg/kg KG) begonnen werden [11]. Im Falle eines Ansprechens kann Azathioprin hinzugefügt werden und Ciclosporin in oraler Form als überbrückende Therapie für mindestens 3 weitere Monate fortgeführt werden. Bei schwerkranken CU-Patienten, die auf eine vorherige Therapie mit AZA/6-MP nicht angesprochen haben (fehlende Exitstrategie), kann eine Therapie mit Infliximab (5 mg/

Hier steht eine Anzeige.



kg) in Woche 0, 2, 6 und dann alle 8 Wochen begonnen werden.

## Steroidresistenz bei Morbus Crohn

Vor jeder Änderung oder Eskalation der medikamentösen Therapie sollten bei steroidresistentem MC Komplikationen (Abszess, Stenose) oder eine gastrointestinale Infektion ausgeschlossen werden (Stuhluntersuchungen, Bildgebung). Auch eine Operation kann erwogen werden, insbesondere bei ileozökalem Befall. Im Folgenden werden verschiedene Behandlungsstrategien aufgeführt, die sich als erfolgreich erwiesen haben.

## Purine

Thiopurine, namentlich Mercaptopurin (6-MP) und seine Vorstufe Azathioprin (AZA), haben zytotoxische und immun-suppressive Eigenschaften. Die empfohlene Erhaltungsdosis bei CED für AZA ist 2–2,5 mg/kg/Tag und für 6-MP 1–1,5 mg/kg/Tag. Diese Medikamente werden bei steroidrefraktären oder steroidabhängigen CED-Patienten angewandt. Beide Substanzen haben eine erwiesene Wirksamkeit für die Induktion einer Remission bei aktivem MC sowie auch für die Erhaltungstherapie. Für beide Medikamente wurde ein steroidsparender Effekt nachgewiesen [23, 24]. In der SONIC-Studie hatten 30% der 170 MC-Patienten, die mit AZA allein behandelt wurden, eine steroidfreie Remission nach 6 Monaten [6]. Gemäß Literatur sind etwa 9% der CED-Patienten resistent auf Thiopurine, und bei 15–28% treten Nebenwirkungen auf [5].

## Methotrexat

Als Alternative zu den Thiopurinen kann Methotrexat in einer Dosis von 25 mg/Woche (oral, subkutan oder intramuskulär) verwendet werden. Methotrexat ist eine etablierte Therapie für die Induktion und Erhaltung einer Remission bei MC [1, 21]. Aufgrund der schwankenden intestinalen Absorption sind Injektionen der oralen Verabreichung vorzuziehen [31].

## Anti-TNF-Therapien

Aktuell sind in der Schweiz und in den USA 3 Biologika für die Behandlung von MC zugelassen:

- Infliximab (Remicade®),
- Adalimumab (Humira®),
- Certolizumab pegol (Cimzia®).

Diese 3 Anti-TNF-Substanzen haben sich in randomisierten placebokontrollierten Studien bei mittelschwerem bis schwerem MC als wirksam erwiesen. In keiner dieser Studien wurde spezifisch die Wirkung bei MC-Patienten mit Steroidresistenz als primärer Endpunkt untersucht. (In der Europäischen Union ist Certolizumab pegol aktuell nicht für die Behandlung von MC zugelassen.)

Die Europäische Crohn's und Colitis Organisation (ECCO) empfiehlt in ihren Guidelines von 2010, dass Patienten mit aktivem steroidrefraktärem MC mit einer Anti-TNF-Therapie behandelt werden sollen, mit oder ohne zusätzlich Thiopurin oder Methotrexat (EL1a, RG B für Infliximab) [13]. Die Guidelines halten fest, dass alle aktuell zugelassenen Anti-TNF-Therapien ein vergleichbares Wirkungsprofil und ähnliche Nebenwirkungen haben. Demzufolge hänge die Wahl des Medikaments von verschiedenen Faktoren ab wie lokaler Verfügbarkeit, Applikationsart, Patientenpräferenzen, Kostenüberlegungen sowie nationalen Richtlinien [13].

## Infliximab

Die SONIC-Studie untersuchte Infliximab kombiniert mit oder ohne Azathioprin doppelblind randomisiert bei 508 Patienten mit moderatem bis schwerem MC, die noch nie mit Biologika oder Immunmodulatoren behandelt wurden. Bei Studienbeginn wurden 27,4% der MC-Patienten mit systemischen Steroiden behandelt. Die Patienten wurden randomisiert in Azathioprin-Monotherapie, Infliximab-Monotherapie oder Kombinationstherapie mit Infliximab und Azathioprin. Infliximab wurde in einer Dosis von 5 mg/kg in Woche 0, 2, 6 und dann alle 8 Wochen verabreicht. Azathioprin wurde mit 2,5 mg/kg täglich dosiert. Der primäre Studienendpunkt war die steroidfreie klinische Remission in Woche 26. Zu diesem Zeitpunkt erreichten 56,8%

coloproctology 2014 · 36:433–438  
DOI 10.1007/s00053-014-0471-8  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

## M. Manz · A.M. Schoepfer Therapie der CED bei Steroidversagen. Immunsuppressiva oder Biologika?

### Zusammenfassung

Trotz oftmals erfolgreichem Einsatz von systemischen Steroiden in der Behandlung von Patienten mit aktiver chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (CED) sind Limitationen vorhanden aufgrund von primärem Nichtansprechen, Steroidabhängigkeit sowie Steroidresistenz. Eine Langzeittherapie mit Steroiden ist im Hinblick auf die bekannten Nebenwirkungen zu vermeiden. Dieser Artikel erläutert Indikationen für den Einsatz von Immunmodulatoren (Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat), Medikamenten gegen Tumornekrosefaktor (Anti-TNF-Therapie) sowie Calcineurininhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus) bei Steroidresistenz.

### Schlüsselwörter

Morbus Crohn · Colitis ulcerosa · Steroidresistenz · Immunmodulatoren · Anti-TNF-Therapie

## Therapy of steroid resistant inflammatory bowel disease. Immunomodulators or biologicals?

### Abstract

Although systemic corticosteroids are often successfully applied for induction of clinical response and remission of inflammatory bowel disease (IBD) patients presenting with a flare, a proportion of these treated patients present with a primary non-response to steroids, resistance or steroid dependence. Long-term therapy with corticosteroids for treatment of IBD should be avoided given the high frequency of adverse treatment effects. This article highlights the indications for the use of immunomodulators (e.g. azathioprine, 6-mercaptopurine and methotrexate), drugs directed against tumor necrosis factor (anti-TNF) as well as calcineurin inhibitors (e.g. cyclosporine and tacrolimus).

### Keywords

Crohn's disease · Ulcerative colitis · Steroid resistance · Immunomodulators · Anti-TNF therapy

der Patienten unter Kombinationstherapie eine steroidfreie klinische Remission verglichen mit 44,4% unter Monotherapie mit Infliximab und 30,0% der Patienten unter Azathioprin alleine [6].

In einer GETAID-Studie wurde der Nutzen einer mit Thiopurinen kombinierten Infliximab-Gabe bei 113 steroidabhängigen MC-Patienten untersucht. Diejenigen mit aktivem MC wurden in 2 Gruppen stratifiziert: AZA/6-MP-Ver-sager und AZA/6-MP-naive Patienten. Die Patienten wurden randomisiert in einen Arm mit Infliximab 5 mg/kg oder Placebo Woche 0, 2 und 6. Alle wurden über 52 Wochen mit einer gleichbleiben-den Dosis AZA/6-MP behandelt. Primärer Endpunkt war die steroidfreie klinische Remission (CDAI <150) in Woche 24. Signifikant mehr Patienten unter Infliximab plus AZA/6-MP erreichten eine steroidfreie klinische Remission in Woche 12 und Woche 24 verglichen mit den Patienten, die AZA-6-MP allein erhielten (Woche 12: 75% vs. 38%,  $p < 0,001$ ; Woche 24: 57% vs. 29%,  $p = 0,003$ ). Die Autoren folgerten, dass die kombinierte Therapie mit Infliximab plus AZA/6-MP besser wirksam war als die AZA/6-MP-Monotherapie [16].

### Adalimumab

In der CLASSIC-I-Studie wurden verschiedene Adalimumab-Dosen mit Placebo verglichen bezüglich der Fähigkeit, eine klinische Remission in einer Kohorte von 229 naiven Anti-TNF-Patienten mit mittelschwerem bis schwerem MC zu erzielen. Die Patienten wurden randomisiert in Arme, die in Woche 0 und 2 subkutan Adalimumab erhielten (Dosis 40 mg/20 mg, 80 mg/40 mg oder 160 mg/80 mg), und Placebo. In der Placebogruppe ( $n = 25$ ) waren 34% der Patienten unter Steroiden und 30% unter Immunmodulatoren (AZA/6-MP oder MTX), verglichen mit 32% unter Steroiden und 29% unter Immunmodulatoren in der Verumgruppe. Die höchste Remissionsrate von 36% ( $p = 0,001$ ) wurde in der 160 mg/80 mg-Gruppe beobachtet im Vergleich zur Placebogruppe mit 12%. Der Prozentsatz von Patienten ohne Steroide in Woche 4 wurde nicht als Endpunkt in dieser Studie erhoben [15].

In der CHARM-Studie erhielten Patienten eine Open-Label-Induktionstherapie mit Adalimumab (80 mg s.c. Woche 0, gefolgt von 40 mg Woche 2). In Woche 4 wurden die Patienten anhand des klinischen Ansprechens (definiert als ein Abfall des CDAI >70 Punkte) eingeteilt und doppelblind randomisiert: Placebo, Adalimumab 40 mg jede 2. Woche oder Adalimumab 40 mg jede Woche bis Woche 56 [7]. Endpunkte waren der Prozentsatz an Respondern in klinischer Remission nach 26 und 56 Wochen. Der Prozentsatz an Respondern in Remission war größer in der Gruppe, die jede 2. Woche oder jede Woche 40 mg Adalimumab erhielt, verglichen mit Placebo. Dies sowohl in Woche 26 (40%, 47%, verglichen mit 17%;  $p < 0,001$ ) wie auch in Woche 56 (36%, 41%, verglichen mit 12%;  $p < 0,001$ ). 44% der Patienten wurden mit Steroiden und 47% mit Immunmodulatoren behandelt. In Woche 26 erreichten folgende Patientengruppen eine steroidfreie Remission: Placebo: 3%, Adalimumab jede 2. Woche: 35%, Adalimumab wöchentlich: 30%. In Woche 56 waren es für Placebo: 6%, Adalimumab jede 2. Woche: 29%, Adalimumab wöchentlich: 23%.

### Certulizumab pegol

In der Precise-II-Studie erhielten Patienten mit mittelschwerem bis schwerem MC eine Induktionstherapie mit 400 mg Certolizumab pegol s.c. in den Wochen 0, 2 und 4 [28]. Patienten, die in Woche 6 ein klinisches Ansprechen zeigten (CDAI-Reduktion >100 Punkte) wurden bei Einschluss anhand ihres CRP-Wertes stratifiziert und randomisiert behandelt: 400 mg Certolizumab pegol oder Placebo alle 4 Wochen bis Woche 24, mit einem Follow-up bis Woche 26. Bei 64% der Patienten gab es ein klinisches Ansprechen in Woche 6. Das bleibende Ansprechen wurde bis Woche 26 bei 62% der Patienten mit einem Ausgangs-CRP von mindestens 10 mg/l in der mit Certolizumab pegol behandelten Gruppe dokumentiert, verglichen mit einem Ansprechen von 34% bei mit Placebo behandelten Patienten ( $p < 0,001$ ). In der Placebogruppe wurden 21% der Patienten mit Steroiden und 25% mit Immunmodulatoren behandelt, verglichen mit 22% der Patienten unter Steroiden und 27% unter Immunmodu-

latoren in der Certolizumab-pegol-Gruppe. Der Prozentsatz von Patienten mit steroidfreier Remission in Woche 26 wurde in dieser Studie nicht aufgeführt.

### Fazit für die Praxis

- Für die Erhaltungstherapie bei M. Crohn nach erfolgter Induktion eines Ansprechens bzw. einer klinischen Remission und/oder im Falle einer Steroidresistenz oder Steroidabhängigkeit bei noch aktiver Erkrankung sind Immunmodulatoren (Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat) oder/und Anti-TNF-Medikamente (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol) einzusetzen.
- Gleiches gilt für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa (mit ungenügendem Ansprechen auf Aminosalicylate) mit den Ausnahmen, dass Methotrexat bisher nicht für die Behandlung empfohlen werden kann und dass es für Certolizumab pegol noch keine Daten für die UC-Behandlung gibt. Calcineurininhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus) sind effektiv in der Behandlung der therapierefraktären CU, allerdings sind die Langzeitdaten limitiert.
- Die Wahl der Medikamentenklasse (Immunmodulatoren, Anti-TNF oder im Falle der CU Calcineurininhibitoren) hängt u. a. von folgenden Kriterien ab: individuelle Verträglichkeit, klinische Stabilität (Zeitraumen, in dem ein klinisches Ansprechen ohne Steroide erzielt werden soll), Komorbiditäten (z. B. Hepatopathie, Niereninsuffizienz), Patientenwünsche.

### Korrespondenzadresse



#### Dr. A.M. Schoepfer

Division de Gastroentérologie et d'Hépatologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois/CHUV, Rue de Bugnon 44, 07/2409, 1011 Lausanne, Schweiz  
Alain.Schoepfer@chuv.ch

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor weist für sich und seinen Koautor auf folgende Beziehungen hin: Beraterhonorare von Abbott Schweiz, MSD Schweiz, UCB Schweiz.

## Literatur

- Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG (2005) Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003459
- Barnes PJ, Adcock IM (2009) Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet* 373: 1905–1917
- Bossa F, Fiorella S, Caruso N et al (2007) Continuous infusion versus bolus administration of steroids in severe attacks of ulcerative colitis: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 102: 601–608
- Caprilli R, Gassull MA, Escher JC et al (2006) European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 55(Suppl 1): i36–i158
- Chouchana L, Narjoz C, Beane P et al (2012) Review article: the benefits of pharmacogenetics for improving thiopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 35: 15–36
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al (2010) Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 362: 1383–1395
- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al (2007) Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 132: 52–65
- Creed TJ, Probert CS (2007) Review article: steroid resistance in inflammatory bowel disease – mechanisms and therapeutic strategies. *Aliment Pharmacol Ther* 25: 111–122
- D'haens G, Sandborn WJ, Feagan BG et al (2007) A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 132: 763–786
- Dignass A ER, Magro F, Maaser CH (2012) Second EUROPEAN evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.003>
- Dignass A LJ, Sturm A (2012) Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: current management. *J Crohns Colitis* <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.002>
- Dignass A, Preiss JC, Aust DE et al (2011) Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011. *Z Gastroenterol* 49: 1276–1341
- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO et al (2010) The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis* 4: 28–62
- Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS et al (2001) The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 121: 255–260
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al (2006) Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 130: 323–333, quiz 591
- Lemann M, Mary JY, Duclos B et al (2006) Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 130: 1054–1061
- Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R et al (2006) American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 130: 940–987
- Manz M, Michetti P, Seibold F et al (2011) Treatment algorithm for moderate to severe ulcerative colitis. *Swiss Med Wkly* 141: w13235
- Mowat C, Cole A, Windsor A et al (2011) Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 60: 571–607
- Munkholm P, Langholz E, Davidsen M et al (1994) Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 35: 360–362
- Patel V, Macdonald JK, McDonald JW et al (2009) Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*: CD006884
- Pola S, Patel D, Ramamoorthy S et al (2012) Strategies for the care of adults hospitalized for active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 10: 1315–1325 e1314
- Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR (2010) Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*: CD000545
- Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK et al (2009) Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*: CD000067
- Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al (2012) Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis* 18: 201–211
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al (2005) Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 353: 2462–2476
- Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W et al (2012) Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 142: 257–265 e251–e253
- Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC et al (2007) Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 357: 239–250
- Stange EF, Travis SP, Vermeire S et al (2006) European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 55 (Suppl 1): i1–i15
- Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM et al (2003) Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*: CD000301
- Taylor KM, Irving PM (2011) Optimization of conventional therapy in patients with IBD. *Nature reviews*. *Gastroenterol Hepatol* 8: 646–656
- Travis SP, Stange EF, Lemann M et al (2006) European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 55 (Suppl 1): i16–i35
- Turner D, Walsh CM, Steinhart AH et al (2007) Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5: 103–110

## Divertikelkrankheit des Kolons

Die Divertikulose des Kolons ist eine der häufigsten gutartigen Veränderung des Gastrointestinaltraktes und zeigt in der westlichen Welt eine ansteigende Inzidenz. Trotz der Häufigkeit der Divertikulose und auch der Divertikelkrankheit ist die Datenlage hinsichtlich Ätiologie, Spontanverlauf und therapeutischen Interventionen unter



dem Aspekt der evidenzbasierten Medizin immer noch schlecht. Das Leitthemenheft „Divertikelkrankheit des Kolons“ von *Der Chirurg* (Ausgabe 4/2014)

bietet Ihnen mit den folgenden Themen einen umfassenden Überblick über den derzeitigen Wissensstand:

- Anatomie und Pathogenese der Divertikelkrankheit
- Divertikelkrankheit - Diagnostik und Klassifikation
- Prophylaxe und konservative Therapie der Divertikelkrankheit
- Sigmadivertikulitis: Indikation und Zeitpunkt zur Operation
- Divertikelkrankheit – operative Verfahrenswahl
- Divertikelblutung

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von 37,- Euro zzgl. Versandkosten bei Springer Customer Service Center Kundenservice Zeitschriften Haberstrasse 7 69126 Heidelberg Tel.: +49 6221-345-4303 Fax: +49 6221-345-4229 E-Mail: [leserservice@springer.com](mailto:leserservice@springer.com)

Suchen Sie noch mehr zum Thema? Mit e.Med, dem Online-Paket von Springer Medizin, können Sie schnell und komfortabel in über 800 medizinischen Fachzeitschriften recherchieren. Weitere Infos unter [springermedizin.de/eMed](http://springermedizin.de/eMed).