

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen- Konsentiierte Kriterien zur Beurteilung der Wirtschaftlichkeit der Therapie

Arzneimitteltherapien, die den Vorgaben dieses Therapieleitfadens entsprechen und deren kostengünstige Präparateauswahl, Indikationsstellung, Kontrolle und notwendige Dauer patientenbezogen durch ausreichende Dokumentation nachgewiesen werden, gelten in der Regel als wirtschaftlich.

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit. Falls ein geschlechtsspezifischer Bezug hergestellt werden muss, wird in geeigneter Form an der entsprechenden Stelle darauf hingewiesen.

INHALT

1	Einführung	3
2	Krankheitsbilder	3
2.1	Morbus Crohn (ICD- Code K50.X)	3
2.2	Colitis ulcerosa (ICD- Code K51.x)	4
2.3	Mikroskopische Kolitis (ICD- Code K52.8)	4
2.4	Sonderform: Colitis indeterminata (ICD- Code K52.3).....	4
2.5	Proktitis.....	4
3	Indikationsstellung	5
3.1	Diagnose und Differentialdiagnose	5
3.1.1	Anamnese/Klinik.....	5
3.1.2	Labordiagnostik	5
3.1.3	Sonographie	6
3.1.4	Histologie.....	6
3.1.5	Endoskopie.....	6
3.1.6	Radiologie	7
4	Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	7
4.1	Medikamentöse Therapie/ Behandlungsziele	7
4.2	Wirkstoffprofile.....	8
4.3	Therapieschema der Colitis ulcerosa	10
4.3.1	Behandlung des leichten bis mittelschweren Schubs einer Colitis ulcerosa	10
4.3.2	Behandlung des schweren bzw. fulminanten Schubs einer Colitis ulcerosa.....	11
4.3.3	Erläuterungen zu den einzelnen Wirkstoffklassen:.....	12
4.4	Therapie des Morbus Crohn	14
4.4.1	Akuter Schub des Morbus Crohn	14
4.4.2	Erläuterungen zu den einzelnen Wirkstoffklassen:.....	15
4.5	Darreichungsformen	16
4.6	Operative Maßnahmen	16
4.7	Exkurs: Eisenmangel und Eisenmangelanämien	16
4.8	Exkurs: Ernährungstherapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.....	17
5	Besondere Patientengruppen	17
6	Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise	18

1 Einführung

Bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen handelt sich um wiederkehrende (rezidivierende) oder kontinuierliche entzündliche Erkrankungen des Darms. Charakteristisch ist ein schubförmiger Verlauf, bei dem sich Phasen mit hoher Krankheitsaktivität und beschwerdefreien Phasen (Remission) abwechseln. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa stellen die beiden primären Entitäten der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) dar [1].

Derzeit leben weltweit mind. 6 Millionen Menschen mit einer diagnostizierten CED, davon 2 Millionen in Europa. In Deutschland sind etwa 600 000 Patienten betroffen. Die Pathogenese der CED ist komplex und die genaue Ursache bislang ungeklärt. Nach derzeitigem Kenntnisstand wird von einer inadäquaten Immunreaktion bei genetischer Prädisposition unter Beteiligung der eigenen Darmflora und Umwelteinflüssen ausgegangen.

Die Erstmanifestation erfolgt i.d.R. im jungen Erwachsenenalter, kann aber ab der frühen Kindheit in jedem Altersabschnitt auftreten [2].

2 Krankheitsbilder

2.1 Morbus Crohn (ICD- Code K50.X)

Bei einem Morbus Crohn können alle Abschnitte des Gastrointestinaltrakts – vom Mund bis zum Anus – von der Entzündung betroffen sein. Charakteristisch ist ein diskontinuierlicher, segmentaler und transmuraler Befall der Darmschleimhaut. Da die Entzündung grundsätzlich alle Wandschichten des Darms befällt, besteht das Risiko einer Ausbreitung in angrenzende Strukturen und somit ein erhöhtes Risiko für Abszedierung oder auch Verbindungen des entzündeten Darms zu anderen Organen (Fisteln) [3].

Symptomatisch betrachtet ist das Fehlen von rektalem Blutabgang und/oder Tenesmen insgesamt als möglicher Hinweis auf die Vorlage eines Morbus Crohn zu werten. Als weitere richtungsweisende Symptome gelten Müdigkeit, Gewichtsverlust sowie Schmerzen im rechten Unterbauch.

CAVE: Patienten mit M. Crohn haben ein erhöhtes Risiko für kolorektale, aber auch für Dünndarm-Adenokarzinome.

2.2 Colitis ulcerosa (ICD- Code K51.X)

Die Colitis ulcerosa ist durch eine kontinuierliche Entzündung der Mukosa im Rektum gekennzeichnet, die sich je nach Verlauf variabel nach proximal ausdehnen kann. In schweren Fällen kann auch das terminale Ileum betroffen sein. Bei Beteiligung des terminalen Ileums wird von einer Pancolitis bzw. einer Backwash-Ileitis gesprochen [4].

Leitsymptom ist die blutige Diarrhoe (>90%), oftmals verbunden mit Tenesmen (>70%) im linken Unterbauch. Häufig tritt zudem ein imperativer Stuhldrang auf.

CAVE: Sollte es bei Patienten mit langjähriger Colitis ulcerosa zur Entwicklung einer Kolonstriktur bzw. -stenose kommen, kann dies ein Hinweis auf das Vorliegen eines kolorektalen Karzinoms sein und bedarf einer Abklärung.

2.3 Mikroskopische Kolitis (ICD- Code K52.8)

Die mikroskopische Kolitis lässt sich in zwei Formen unterteilen: die kollagene und die lymphozytäre Kolitis. Das Hauptsymptom ist ein wässriger Durchfall, wobei in der Regel kein Gewichtsverlust auftritt. Da die Veränderungen bei dieser Erkrankung auf zellulärer Ebene stattfinden, kann die Koloskopie oft unauffällig sein. Zur Sicherung der Diagnose ist somit immer eine Stufenbiopsie notwendig [5].

2.4 Sonderform: Colitis indeterminata (ICD- Code K52.3)

Eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, die diagnostisch weder einer Colitis ulcerosa noch einem Morbus Crohn zu zuordnen ist. Ca. 10-15 % der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen können auch nach einer ausgiebigen Diagnostik zunächst keiner eindeutigen Entität zugeordnet werden [6].

2.5 Proktitis

Betroffen ist ausschließlich das Rektum. Zu Grunde liegen können vielfältige Ursachen, wie eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, venerische bzw. infektiöse Erreger, Bestrahlungen sowie mechanisch irritative Substanzen.

Aufgrund der unspezifischen Symptomatik wie Schmerzen, Brennen, Stuhldrang und Ausfluss ist eine umfangreiche Anamnese und Diagnostik bei der Diagnosestellung unerlässlich [7].

3 Indikationsstellung

3.1 Diagnose und Differentialdiagnose

3.1.1 Anamnese/Klinik

Die Anamnese sollte eine detaillierte Erfragung über Art und Beginn der Symptome, eine kürzliche Reiseanamnese, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Kontakte mit infektiösen Durchfallerkrankungen, Impfstatus, Raucheranamnese, Familienanamnese und die Medikamentenanamnese umfassen. Weiterhin sollte die Anamnese, Fragen bezüglich extraintestinaler Manifestationen (Mund, Haut, Augen und/oder Gelenke) sowie nach perianalen Abszessen, Fisteln und Anal-fissuren beinhalten [3,4].

CAVE: Die Differenzierung infektiöser Colitiden vor der Erstmanifestation einer CED kann schwierig sein. Bei der Erstdiagnostik sind zur Abgrenzung und zur Diagnostik Stuhluntersuchungen hilfreich. Dabei sollte zusätzlich auf die häufigsten Erreger untersucht werden.

3.1.2 Labordiagnostik

Die initiale Labordiagnostik wird neben dem Blutbild mindestens folgende Parameter berücksichtigen: Entzündungsstatus, Eisenhaushalt, Nierenfunktion, Transaminasen und Cholestaseparameter. Für die begleitende laborchemische Diagnostik eines Ansprechens auf die Therapie können der CRP und/oder fäkale Neutrophilenmarker (z.B. Calprotectin) als Verlaufsparemeter herangezogen werden [3,4].

Hinweise die das C-reaktives Protein liefert:

Insgesamt korreliert das CRP mit der Ausdehnung der Erkrankung sowie schwach mit der klinischen Aktivität. Eine Ausnahme stellt die ulceröse Proktitis dar, bei der in der Regel keine auffälligen Laborwerte zu erwarten sind. Auch gilt zu beachten, dass der CRP-Anstieg bei Colitis ulcerosa geringer ausfällt als bei Patienten mit Morbus Crohn.

Hinweise die der Neutrophilenmarker Calprotectin liefert:

Calprotectin ist ein Neutrophilenprotein, dass im Falle einer intestinalen Entzündung im Stuhl ausgeschieden wird. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass das fäkale Calprotectin als Marker für die Früherkennung von Rezidiven mit hoher Sensitivität und Spezifität vor Auftreten einer klinischen Symptomatik herangezogen werden kann. Bei Vorlage einer milden Colitis ulcerosa oder einer reinen Proktitis sind die fäkalen Inflamationsparameter wie Calprotectin sehr viel sensitiver als das CRP und eignen sich bei allen Befallmustern zur Verlaufskontrolle.

3.1.3 Sonographie

Die hochauflösende abdominelle Sonographie sollte Bestandteil der Diagnostik bei der Erstdiagnose und in der Verlaufsdiagnostik sowie beim schweren akuten Schub zur Erfassung von Komplikationen sein. Die Sonographie kann mit einer Sensitivität von 90% Entzündungen im Bereich des Dickdarms detektieren. Die Sonographie hat den Vorteil, preiswert und nicht invasiv zu sein. In der Hand des geübten Untersuchenden kann sowohl die Aktivität der Erkrankung als auch die Krankheitsausdehnung zuverlässig bestimmt werden [3,4].

3.1.4 Histologie

Bei der initialen Diagnosestellung sollten stets Stufenbiopsate aus allen Abschnitten des Dickdarms (einschließlich des Rektums) und auch aus dem terminalen Ileum entnommen werden. [Die histopathologische Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung stützt sich auf die Evaluierung von Schleimhautarchitektur und Zellgehalt im Schleimhautstroma.

Neutrophile Granulozyten im Stroma wie im Epithel sind ein Anzeichen für eine entzündliche Aktivität, ebenso Erosionen und Ulcera [3,4].

3.1.5 Endoskopie

Die Endoskopie gilt als Goldstandard in der Initialdiagnostik chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED). Darüber hinaus sollte eine Endoskopie auch bei neu auftretenden Beschwerden oder Verdacht auf einen Krankheitsschub durchgeführt werden, um Ausdehnung und Aktivität der Entzündung zu beurteilen.

Im Rahmen der Untersuchung lassen sich entzündliche Veränderungen des Dickdarms sowie des terminalen Ileums erfassen. Die endoskopische Beurteilung ist jedoch auf diesen Bereich begrenzt, sodass zur Diagnostik eines möglichen Dünndarmbefalls – insbesondere bei Verdacht auf Morbus Crohn – zusätzliche Verfahren wie die MRT-Enterographie, Kapselendoskopie oder Sonographie erforderlich sein können.

Bereits anhand der endoskopischen Morphologie kann häufig zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn differenziert werden. Während die Colitis ulcerosa typischerweise eine kontinuierliche, vom Rektum ausgehende mukosale Entzündung zeigt, imponiert der Morbus Crohn meist durch segmentale („skip lesions“) und transmurale Entzündungsmuster [3,4].

Im langfristigen Verlauf sind regelmäßige Darmspiegelungen auch bei beschwerdefreien CED-Patienten zur Vorsorge gegen Darmkrebs wichtig.

3.1.6 Radiologie

Die Magnetresonanz-Enterographie ist eine nicht-invasive Untersuchungsform des Darms, mit der sich neben der Darmwand auch extraluminale Veränderungen und Strukturen sowie die übrigen abdominalen Organe darstellen lassen. Sie spielt v.a. für die initiale Ausbreitungsdiagnostik sowie bei der Fistel- und Abszessdarstellung eine wichtige Rolle [3,4].

4 Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

4.1 Medikamentöse Therapie/ Behandlungsziele

Ziele der Therapie sind eine Kontrolle der Krankheitsaktivität, Linderung von Beschwerden, die steroidfreie Remissionserhaltung und eine nachhaltige Verbesserung der Lebensqualität.

Neben den klassischen entzündungshemmenden Medikamenten wie 5-Aminosalicylaten und Corticosteroiden stehen auch Immunmodulatoren und Biologika zur Verfügung. Ergänzend kommen individuell angepasste unterstützende Maßnahmen zum Einsatz. Dazu gehören insbesondere Ernährungsberatung, die Erkennung und Behandlung von Mangelzuständen, beispielsweise von Eisen-, Vitamin-B12- oder Vitamin-D-Mangel, sowie die Berücksichtigung psychosozialer Belastungen. Darüber hinaus sollten der Impfstatus regelmäßig überprüft und erforderliche Impfungen insbesondere vor bzw. unter immunsuppressiver Therapie berücksichtigt werden. Bei Morbus Crohn sollte zudem zur Nikotinkarenz motiviert werden. Bei komplizierten oder therapieresistenten Krankheitsverläufen kann ein chirurgischer Eingriff erforderlich sein. [3,4]

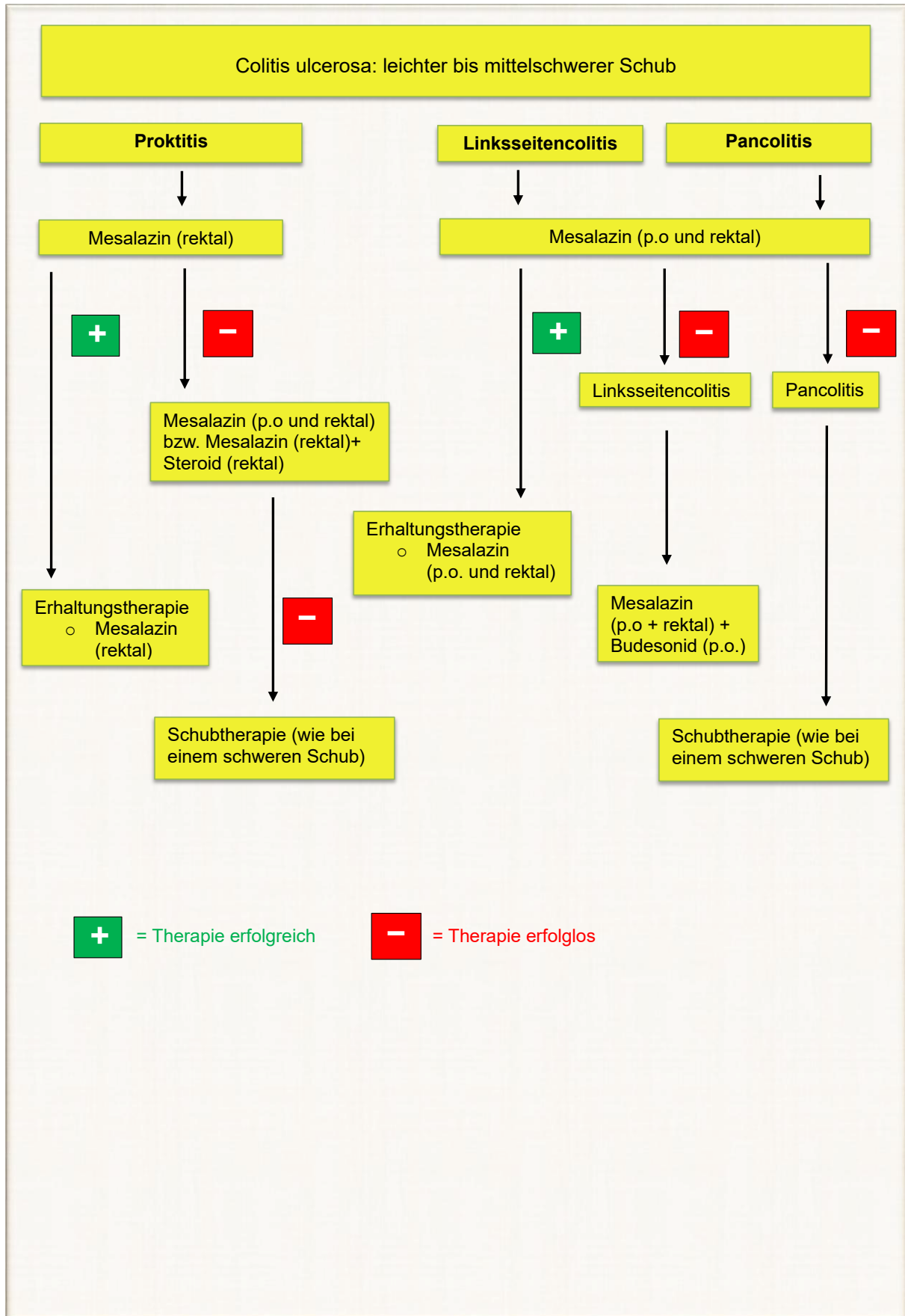
4.2 Wirkstoffprofile

Therapie	Wirkmechanismus	Indikationen ¹	Nebenwirkungen	Kontraindikationen	Bemerkungen
5-Aminosalicylate (z.B. Mesalazin)	Hemmung der Prostaglandin- und Leukotrien-Synthese, Reduktion proentzündlicher Zytokine (TNF α , IL-1, IL-2), Hemmung von NF κ B, Unterdrückung der Zellproliferation von B- und T-Lymphozyten.	CU, milder Schub des MC	GIT-Beschwerden, Kopfschmerzen, Übelkeit, Hautrötung, Thrombozytopenie	Schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen	Belegt bei CU, Daten zu MC widersprüchlich, hauptsächlich lokal wirksam (systemische Aufnahme gering)
Glucocorticoide	Hemmung der Zellproliferation, Migration und Aktivierung von Entzündungszellen; Hemmung der Zytokin Freisetzung.	Akute Schübe von CED	Infektionen, Gewichtszunahme, Hyperglykämie, Osteoporose, GIT-Beschwerden, erhöhte Infektanfälligkeit	Akute Infektionen, Lebererkrankungen	Wirksam bei akuten Schüben, jedoch nicht zur Remissionserhaltung. Risiko für steroidrefraktäre und -abhängige Verläufe.
Immunsuppressiva (z.B. Azathioprin, Methotrexat)	Hemmung der Bildung und Funktionsweise von Abwehrzellen (T-Zellen und B-Zellen).	CU, MC	Magen-Darm-Beschwerden, Leberfunktionsstörungen, Infektionen, Myelosuppression	Impfung mit Lebendimpfstoffen, schwere Leber- und Niereninsuffizienz (MTX)	Azathioprin zugelassen für CU und MC, Methotrexat s.c. oder i.m. nur bei MC (Zulassungsstatus prüfen)
TNF-α-Inhibitoren (Adalimumab, Infliximab, Golimumab)	Hemmung des proinflammatorischen Zytokins TNF- α .	CU und MC, mittelgradig bis schwer aktive Erkrankung	Infektionen (z.B. Pneumonien, Tuberkulose), Hautveränderungen, Neoplasien, Hepatotoxizität	Aktive Infektionen, massive bis schwere HI (NYHA III-IV)	Golimumab ist bisher nur zur Behandlung der CU zugelassen
Integrin-Antagonisten (Vedolizumab)	Hemmung der Migration von T-Lymphozyten in entzündetes Gewebe durch Blockade des Integrin- α 4 β 7-Rezeptors.	CU und MC, mittelgradig bis schwer aktive Erkrankung	Geringe systemische Nebenwirkungen aufgrund der darmspezifischen Wirkung. Möglich sind Infektionen und Kopfschmerzen	Schwere Infektionen	nahezu darmselektive Wirkung, daher wenige systemische Nebenwirkungen, VORSITY-Studie: Vedolizumab überlegen ggü. Adalimumab bei CU
IL-12/23-Antagonisten (Ustekinumab)	Hemmung von IL-12 und IL-23, die unter anderem an der Aktivierung der natürlichen Killerzellen sowie an der T-Zell-Differenzierung und -Aktivierung beteiligt sind	CU und MC, mittelgradig bis schwer aktive Erkrankung	Infektionen, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen, Müdigkeit/Fatigue	schwere Infektionen	günstiges Sicherheitsprofil (Infektionen, Malignome)
IL-23-Antagonisten (Risankizumab, Mirikizumab, Guselkumab)	Hemmung von IL-23, der für die Differenzierung, Proliferation und das Überleben bestimmter T-Zellen verantwortlich ist	CU und MC, mittelgradig bis schwer aktive Erkrankung	Infektionen, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen, Müdigkeit/Fatigue	schwere Infektionen	günstiges Sicherheitsprofil (Infektionen/Malignome), bisher fehlt es an Langzeitdaten

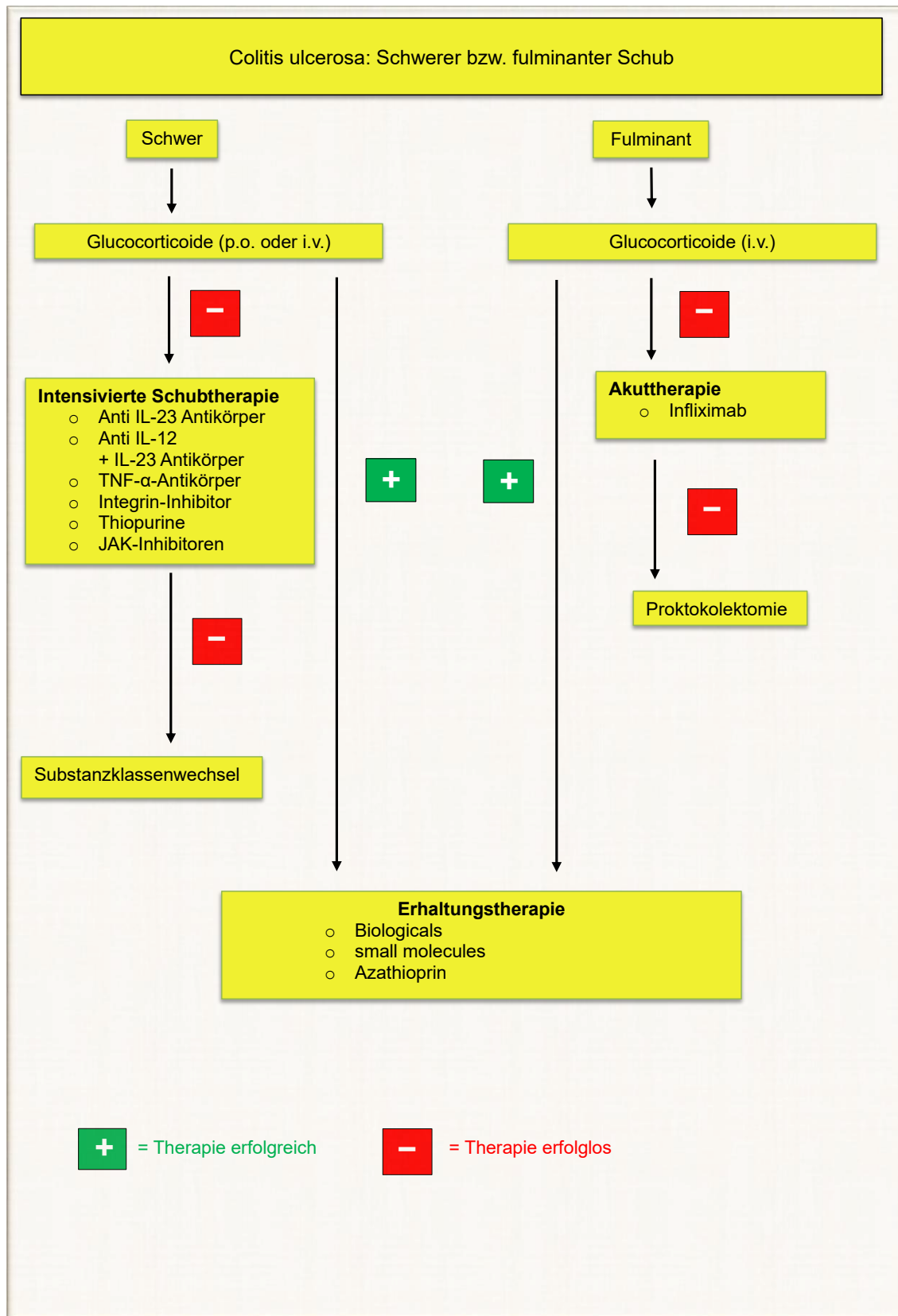
Therapie	Wirkmechanismus	Indikationen ¹	Nebenwirkungen	Kontraindikationen	Bemerkungen
JAK-Inhibitoren (Upadacitinib, Tofacitinib, Filgotinib)	Hemmung der Januskinasen (JAK), die die Signalübertragung von proinflammatorischen Zytokinen regulieren.	CU und MC, mittelgradig bis schwer aktive Erkrankung	Infektionen, erhöhte Leberwerte, Akne, Thrombose-risiko	Schwere Infektionen, Aktive Tuberkulose, schwere Leberinsuffizienz, > 65 Jahre	Orale Einnahme, schneller Wirkeintritt (1-2 d), zählen aufgrund ihrer Wirkweise zu den Immunsuppressiva
Sphingosin-1-Phosphat (S1P1) Rezeptor-modulatoren (Ozanimod)	Bindung an S1P1 und S1PR5-Rezeptoren auf Lymphozyten, Verhinderung ihrer Migration aus den Lymphknoten in die Blutbahn und entzündetes Gewebe.	CU, mittelgradig bis schwer aktive Erkrankung	Infektionen, Kopfschmerzen, erhöhter Blutdruck, Leberfunktionsstörungen	aktive Infektionen, aktive maligne Tumorerkrankungen, schwere Leberfunktionsstörungen, ischämische Ereignisse (< 6 Monate)	Orale Einnahme, langsames Ansprechen (>2 Wochen)

¹ Vor der Verordnung ist auf den jeweiligen Zulassungsstatus des gewählten Präparates zu achten, dies gilt gleichermaßen für den Einsatz von Generika und Biosimilar.

4.3 Therapieschema der Colitis ulcerosa



4.3.1 Behandlung des schweren bzw. fulminanten Schubs einer Colitis ulcerosa



4.3.2 Erläuterungen zu den einzelnen Wirkstoffklassen:

➤ 5-Aminosalicylsäure

Bei der Behandlung der unkomplizierten Colitis ulcerosa stellen die Wirkstoffe Mesalazin und Sulfasalazin den Grundpfeiler der konventionellen medikamentösen Therapie dar. Aufgrund ihres karzinomprotektiven Effektes werden sie auch als Langzeittherapie empfohlen. Angesichts des Nebenwirkungspotentials bei vergleichbarer Effektivität sollte Mesalazin gegenüber Sulfasalazin bevorzugt werden [4].

Je nach Lokalisation der Colitis ulcerosa stehen unterschiedliche Darreichungsformen zur Verfügung:

Proktitis: rektal

Linksseitenkolitis: rektal und oral

Ausgedehnte Colitis: rektal und oral

➤ Glucocorticoide:

Bei einem unzureichenden Ansprechen auf die Induktionstherapie mit 5-Aminosalicylaten, besteht unabhängig vom Befallsmuster, die Indikation zur Steroidtherapie.

Neben dem Einsatz bei Therapieresistenz auf 5-Aminosalicylaten können Glucocorticoide auch bei akuten Schüben sowie schweren Schüben rektal verabreicht werden. Abhängig von Schweregrad und Ausdehnung kommt eine rektale Anwendung (Budesonid) oder systemische orale bzw. parenterale Anwendung (Prednisolon, Prednison) in Betracht. Die rektale Anwendung von Mesalazin soll der topischen Steroidgabe jedoch vorgezogen werden.

Ein schwer verlaufender Schub einer Colitis ulcerosa sollte mit einer systemischen Steroidtherapie behandelt werden. Eine Therapiedauer unter 3 Wochen ist mit einer erhöhten Rückfallquote assoziiert, weiter gelten Dosierungen unter 15 mg Prednisolon/Tag als ineffektiv.

Aufgrund ihrer Nebenwirkungen sollten Glucocorticoide nur kurzfristig eingesetzt werden. Wichtig ist, dass eine konsequente Dosisreduktion mit Absetzen innerhalb von 10-12 Wochen angestrebt wird [4].

Hinweise zu Budesonid: Nur rektale Darreichungsformen von Budesonid haben eine Zulassung zur Behandlung der Colitis ulcerosa. Eine Ausnahme stellt das Präparat Cortiment MMX Retardtablette dar, welches eine Zulassung zur Einleitung der Remission bei erwachsenen Patienten mit leichter bis mäßig schwerer Colitis ulcerosa hat, wenn die Behandlung mit 5-ASA nicht ausreicht.

➤ Immunsuppressiva

Zu den etablierten immunsuppressiven Medikamenten bei Colitis ulcerosa gehört der Wirkstoff Azathioprin [4].

CAVE: die Effektivität einer Azathioprin-Therapie kann erst nach etwa 8-12 Wochen beurteilt werden.

➤ Immunmodulatoren

Immunmodulatoren sind Medikamente, die die einzelnen entzündungsfördernden Botenstoffe im Zell-Zell-Kontakt der Abwehrzellen in die Darmschleimhaut verhindern.

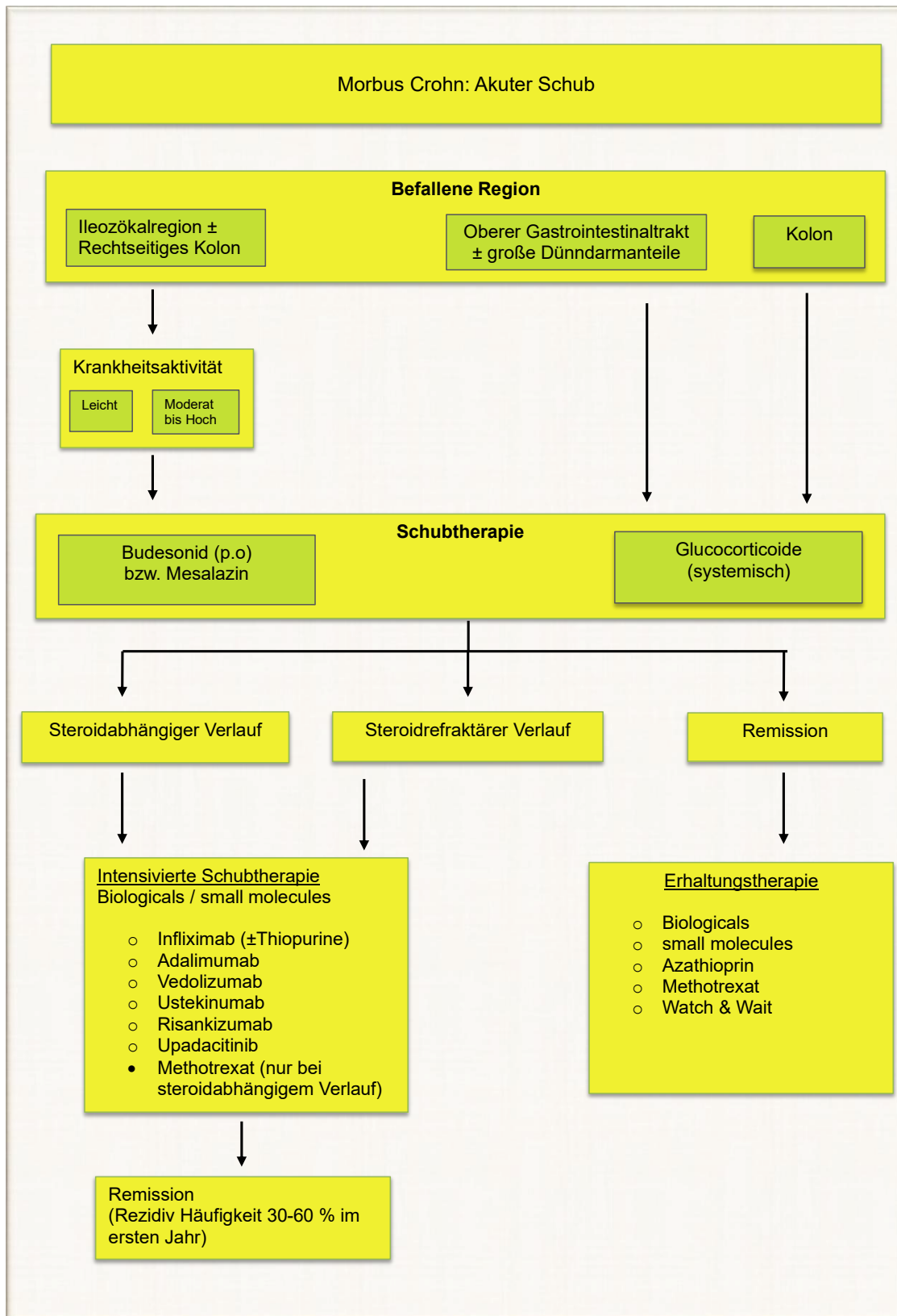
Ziel dieser Medikamente ist es, möglichst nicht alle Abwehrzellen zu unterdrücken oder alle Botenstoffe zu hemmen, sondern durch die gesteuerte Blockade einzelner entzündungsfördernder Bausteine das Gleichgewicht der Darmabwehr wiederherzustellen [4].

Zugelassen für die Behandlung der Colitis ulcerosa sind aktuell folgende Immunmodulatoren [8]:

TNF- α -Inhibitoren	Infliximab, Adalimumab, Golimumab
Integrin-Antikörper	Vedolizumab
IL12/IL 23 Antikörper	Ustekinumab, Guselkumab, Mirikizumab, Risankizumab
JAK-Inhibitoren	Upadacitinib, Tofactinib, Filgotinib
S1P-Rezeptormodulatoren	Ozanimod, Etrasimod

4.4 Therapie des Morbus Crohn

4.4.1 Akuter Schub des Morbus Crohn



4.4.2 Erläuterungen zu den einzelnen Wirkstoffklassen:

➤ Glucocorticoide

Sowohl bei leichter als auch hoher Krankheitsaktivität erfolgt die initiale Schubtherapie mit zugelassenen Glucocorticoiden (Budesonid, Prednisolon, Prednison und Methylprednisolon). Der Einsatz von Rektalschäumen ist dabei nicht vorgesehen und stellt einen Off-Label-Use dar.

Die Standardtherapie für den leichten ileozökalen oder rechtsseitigen Kolonbefall bei Morbus Crohn ist Budesonid (9 mg/d). Ähnlich wie bei der Colitis ulcerosa ist der wiederholte Einsatz von Steroiden zu vermeiden [3].

CAVE: Glucocorticoide sind nicht zur Remissionserhaltung vorgesehen.

➤ 5-Aminosalicylsäure

Auch orale Mesalazinpräparate haben teilweise eine Zulassung zur Behandlung des leichten Schubs des Morbus Crohn. Die Studienlage zu 5-Aminosalicylaten bei der Remissionsinduktion ist inkonsistent. Da nur wenige Studien einen Effekt zeigen, der jedoch als nicht klinisch signifikant gewertet wird, wird Mesalazin in der aktuellen Leitlinie nicht mehr empfohlen [3].

Nur ein geringer Anteil der 5-Aminosalicylsäurepräparate hat eine Zulassung zur Behandlung des Morbus Crohn.

➤ Immunsuppressiva

Zu den etablierten immunsuppressiven Medikamenten bei Morbus Crohn gehören die Wirkstoffe Azathioprin (p.o) und Methotrexat (s.c) [3].

CAVE: die Effektivität einer Azathioprin-Therapie kann erst nach etwa 8-12 Wochen beurteilt werden.

➤ Immunmodulatoren

Zugelassen für die Behandlung des Morbus Crohn sind folgende Immunmodulatoren [8]:

TNF- α -Inhibitoren	Infliximab, Adalimumab
Integrin-Antikörper	Vedolizumab
IL12/IL 23 Antikörper	Ustekinumab, Guselkumab, Mirikizumab, Risankizumab
JAK: Inhibitoren	Upadacitinib

4.5 Darreichungsformen

Die Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen, erfordert eine gezielte Applikation der Wirkstoffe, um eine maximale Wirksamkeit bei minimalen Nebenwirkungen zu erreichen. Die Darreichungsformen richten sich dabei nach Lokalisation und Schweregrad der Erkrankung. Orale Darreichungsformen, wie Tabletten, Kapseln oder Granulate, eignen sich insbesondere für die systemische Behandlung oder die Behandlung des Dün- und Dickdarms. Spezielle Formulierungen, etwa magensaftresistente oder verzögert freisetzende Präparate, ermöglichen eine gezielte Wirkstofffreisetzung auch in tieferen Bereichen, wie dem Ileum oder Kolon. Rektale Darreichungsformen, darunter Suppositorien, Schäume, Suspensionen oder Klysmen, kommen vor allem bei proktalen oder linksseitigen Kolonentzündungen zum Einsatz. Diese lokalen Applikationen erlauben eine hohe Konzentration des Wirkstoffs direkt an der Entzündungsstelle, wodurch systemische Nebenwirkungen reduziert werden. Aufgrund der vielfältigen Wirkweisen wird gebeten, bei der Auswahl eines Präparats immer auf den Zulassungsstatus zu achten [4].

4.6 Operative Maßnahmen

Bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen kann ein chirurgischer Eingriff aus verschiedenen Gründen erforderlich werden. Dazu gehört beispielsweise, wenn Medikamente nicht mehr oder nicht ausreichend wirken. Auch die Diagnose einer Vorstufe von Darmkrebs oder eines bereits bestehenden Darmkrebses kann eine Operation notwendig machen. Weitere Gründe sind Komplikationen wie Stenosen, Fisteln, ein Darmverschluss (Ileus) oder ein toxisches Megakolon. Die chirurgische Therapie erfolgt idealerweise durch einen erfahrenen Viszeralchirurgen. In der operativen CED-Therapie haben Neuerungen wie laparoskopische Operationsverfahren oder der Einsatz von Stammzellen deutliche Verbesserungen mit sich gebracht. Vorteile der minimal-invasiven Eingriffe sind eine verkürzte Liegedauer, eine schnellere Rekonvaleszenz und ein vermindertes Risiko für Briden – und Hernienbildung [3,4].

4.7 Exkurs: Eisenmangel und Eisenmangelanämien

Mit einer Prävalenz von 6-74% ist eine Anämie die häufigste CED-assoziierte systemische Komplikation und extraintestinale Manifestation. Als häufigste Ursache gilt ein Eisenmangel. Wird eine Anämie nachgewiesen, sollte die Notwendigkeit einer Therapieintensivierung der Grunderkrankung überprüft werden und bei nachgewiesener Eisenmangelanämie eine Eisensubstitution eingeleitet werden. Ein Ferritinwert $< 30 \mu\text{g/l}$ bei normwertigem CRP-Wert bzw. $100 \mu\text{g/l}$ bei erhöhtem CRP-Wert oder eine Transferrinsättigung $< 20\%$ stehen diesbezüglich diagnostisch für einen Eisenmangel [3,4].

4.8 Exkurs: Ernährungstherapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Eine krankheitsbedingte Mangelernährung ist nicht selten und lässt sich sowohl im akuten Schub als auch in der Remissionsphase beobachten. Sie tritt bei Morbus Crohn häufiger als bei der Colitis ulcerosa auf. Ursächlich sind etwa eine verminderte orale Aufnahme, ein erhöhter Energiebedarf sowie Resorptionsstörungen im Rahmen der Entzündung und in Folge chirurgischer Resektionen. Bei Mangelernährung kommt es häufiger zu Exazerbationen, zu mehr Hospitalisierungen und einem erhöhten Infektrisiko. Sie sollte daher frühzeitig diagnostiziert und entsprechend der ernährungstherapeutischen Stufentherapie mit Ernährungsberatung-sowie enteraler und parenteraler Ernährung behandelt werden.

In pädiatrischen Studien zeigte die exklusive enterale Ernährung (EEN) eine mit Corticosteroiden vergleichbare Wirkung auf die klinische Krankheitsaktivität. Hinsichtlich der mukosalen Regeneration ist die EEN den Corticosteroiden sogar überlegen. EEN gilt daher heute als Erstlinientherapie bei pädiatrischen Morbus Crohn Patienten mit Remissionsraten von bis zu 80%.

Die Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) erlaubt initial den Verzehr von 14 Lebensmitteln kombiniert mit einer teilenteralen Ernährung [9].

5 Besondere Patientengruppen

Kinder- und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) weisen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung häufig bereits einen ausgedehnten intestinalen Befall sowie eine raschere Krankheitsprogression als Erwachsene auf. Entsprechend der Leitlinien sollte die Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Verdacht auf eine CED durch spezialisierte Kinder- und Jugendgastroenterologen erfolgen. Insbesondere bei einem frühen Erkrankungsbeginn (< 6 Jahre) und atypischer klinischer Präsentation sollte differenzialdiagnostisch stets auch an einen primären Immundefekt gedacht werden.

Bei der Behandlung von Kindern- und Jugendlichen stellen Wachstums- und Entwicklungsstörungen eine besondere Herausforderung dar, da sowohl das Längenwachstum als auch die Knochengesundheit beeinträchtigt sein können. Auch psychosoziale Belastungen sowie die strukturierte Transition in die Erwachsenenmedizin spielen eine wichtige Rolle. Aufgrund der komplexen medizinischen, ernährungsphysiologischen und psychosozialen Anforderungen sollte die Versorgung dieser Patientengruppe stets multidisziplinär erfolgen [3].

Schwangere- und Stillende

Der Einfluss chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED) auf den Schwangerschaftsverlauf und die kindliche Gesundheit wurde in zahlreichen Studien untersucht. Insgesamt zeigen etwa 85 % der Schwangerschaften bei Frauen mit CED einen unkomplizierten Verlauf, während Fehlbildungen nur in etwa 1 % der Fälle auftreten. Auch das Risiko für Fehlgeburten ist im Allgemeinen nicht erhöht. Wichtig ist, dass eine Schwangerschaft idealerweise in einer Remissionsphase oder bei geringer Krankheitsaktivität geplant wird, da dies den Schwangerschaftsverlauf positiv beeinflusst. Aktivitätsphasen der Erkrankung zum Zeitpunkt der Empfängnis können mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen verbunden sein.

Bezüglich der medikamentösen Therapie kann gemäß den Empfehlungen der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) und der AWMF-Leitlinien zum Morbus Crohn die übliche CED-Medikation mit Ausnahme von Methotrexat fortgeführt werden. Dabei gelten 5-ASA-Präparate wie Mesalazin und Sulfasalazin als intensiv untersucht und als gut verträglich. Auch Glucocorticoide können in allen Phasen der Schwangerschaft eingesetzt werden. Unter den Immunmodulatoren ist Azathioprin am besten untersucht und kann bei zwingender Indikation weitergeführt werden. TNF- α -Inhibitoren können bei Notwendigkeit ebenfalls eingesetzt werden, wobei ihre Anwendung in der zweiten Schwangerschaftshälfte nur in begründeten Einzelfällen erfolgen sollte. Die Datenlage zu Vedolizumab und Ustekinumab ist noch begrenzt; diese Medikamente sollten nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und bei Versagen der Standardtherapien eingesetzt werden. Bei stabiler Remission unter Vedolizumab oder Ustekinumab kann eine Fortführung der Therapie laut Embryotox dennoch als vertretbar angesehen werden. Zu beachten ist, dass Methotrexat ein Teratogen ist und vor der Konzeption abgesetzt und umgestellt werden sollte. Da nach Anwendung von JAK-Inhibitoren im Tierversuch, Fehlbildungen beobachtet wurden und keine ausreichenden Erfahrungen beim Menschen vorliegen, sollte auch diese Wirkstoffgruppe bereits präkonzeptionell ab- und umgesetzt werden. Ähnliches gilt für Ozanimod. Akute Krankheitsschübe sollten auch während der Schwangerschaft konsequent behandelt werden, da aktive Entzündungen sowohl mütterliche als auch fetale Risiken erhöhen. Die Fortführung der CED-Medikation ist auch während der Stillzeit ratsam, da Corticosteroide, Thiopurine und Anti-TNF- α -Präparate nur in sehr geringen Mengen (<1 % der maternalen Plasmadosen) in die Muttermilch übergehen und als unbedenklich gelten. Auch hier sollte die Therapie individuell abgestimmt werden, um Mutter und Kind optimal zu schützen [10].

6 Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Achten Sie immer auf eine exakte Verschlüsselung der entsprechenden Diagnose, da in diesem Bereich von den antragstellenden Krankenkassen regelmäßig Prüfanträge gestellt werden.

Der Einsatz bei „anderen“ entzündlichen Darmerkrankungen (z.B. Divertikulitis, Proktitis bei anderer Genese als einer CED usw.) stellt einen Off-Label-Use dar. Eine entsprechende Verordnung setzt eine sorgfältige medizinische Nutzen-Risiko-Abwägung, die Berücksichtigung verfügbarer Therapiealternativen sowie eine nachvollziehbare Dokumentation voraus. Die Anforderungen an

eine Kostenübernahme im Off-label-Bereich sind dabei hoch. In vielen Fällen dürften die Voraussetzungen für eine Kostenübernahme durch die GKV nicht erfüllt sein. Einzelfallprüfanträge sind möglich und liegen vor. Bei Wunsch einer entsprechenden Kostenerstattung ist im Vorfeld der Verordnung ein Antrag auf Kostenübernahme einer Off-Label-Verordnung bei der Krankenkasse zu stellen. Beachten Sie hierzu auch die Veröffentlichung der Kassenärztlichen Vereinigung Baden-Württemberg: <https://www.kvbawue.de/praxis/verordnungen/arzneimittel/off-label-verordnung>

Bei der Verordnung von Biologicals, gilt es zu beachten, dass die Apotheken seit dem 01.04.2026 dazu verpflichtet sind, ärztlich verordnete Biologika durch preisgünstigste wirkstoffgleiche Produkte zu ersetzen. Da Biosimilars im Rahmen des Zulassungsverfahrens den Original-Biologika in Bezug auf Qualität, Biologische Aktivität und Wirksamkeit entsprechen, können sie daher -jeweils innerhalb ihrer zugelassenen Anwendungsgebiete- als gleichwertige Therapieoptionen zum Original-Biologikum angesehen werden. Für die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab, Golimumab und Ustekinumab stehen derzeit Biosimilars zur Verfügung. Beachten Sie bei der Verordnung immer zwingend den jeweiligen Zulassungsstatus des gewählten Biologicals bzw. Biosimilars. Eine Verordnung unter Setzen des aut-idem Kreuzes ist nur in medizinisch-therapeutischen Gründen unter Würdigung patientenindividueller und erkrankungsspezifischer Aspekte im Einzelfall zu erwägen. Dabei gilt, dass die Anforderung an die Begründung und die Dokumentation in der Patientenakte in jedem Fall sehr hoch sind und ein Patientenwunsch hierbei keine Begründung darstellt.

Literatur

1. Herold, G. et al. (2026). *Innere Medizin 2026*. Köln
2. Farrag K, Ulrich-Rückert S, Schulz F, Saeed A, Blumenstein I. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: Status quo und was die Zukunft bringen kann. *Dtsch Arztebl.* 2023;120(27-28):1219-1223
3. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) 2024. Langfassung, Version 4.1.
4. Blumenstein I, Schnoy E, Atreya R, Bettenworth D, de Laffolie J, Kaltz B, et al.: Aktualisierte S3-Leitlinie „Colitis ulcerosa“ der Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) 2025- Langfassung, Version 7.0.
5. Tromm, A. Differenzialdiagnose von Kolitiden: Mikroskopische Kolitis, Strahlenkolitis, ischämische Kolitis. *Gastroenterologie up2date 2008*, 4(3), 249–260.
6. Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol.* 2004;57(12):1233–1244. doi:10.1136/jcp.2003.015214
7. Sterzing D, Loch H. Proktitis – Diagnostik und Therapie. *Aktuelle Dermatologie.* 2016;42(5):173–176. DOI: 10.1055/s-0042-102425.
8. <https://www.fachinfo.de/> (Zugang zu den Fachinformationen mit docCheck Passwort)
9. Bischoff SC, Blumenstein I, In der Smitten S, Jochum F, Krieger-Grübel C, Kroesen AJ, et al. S3-Leitlinie Klinische Ernährung bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen- Langfassung, Version 2.1. 2024
10. <https://www.embryotox.de/erkrankungen/details/ansicht/erkrankung/chronisch-entzuendliche-darmerkrankungen> (letzter Zugriff am 24.08.2026)