
MESALAZIN IN DER BEHANDLUNG DES MORBUS CROHN: TÄGLICHE PRAXIS UND LEITLINIENEMPFEHLUNGEN

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Theresa Wehnemann
geboren am 10.08.1995 in Sondershausen

Gutachter

1. Herr Prof. Dr. med. Andreas Stallmach, Universitätsklinikum Jena
2. Frau PD Dr. med. Silke Schüle, Universitätsklinikum Jena
3. Herr Prof. Dr. med. Torsten Kucharzik, Klinikum Lüneburg

Tag der öffentlichen Verteidigung: 01. März 2022

I Inhaltsverzeichnis

II	Abkürzungsverzeichnis	5
1	Zusammenfassung.....	7
2	Einleitung	9
2.1	Morbus Crohn.....	9
2.1.1	Epidemiologie und Ätiologie	9
2.1.2	Klinik	10
2.1.3	Diagnostik	13
2.1.4	Therapie	15
2.2	Aminosalicylate/Mesalazin	16
2.3	Studienlage zur Wirksamkeit von 5-ASA/Mesalazin	18
2.4	Leitlinien	20
3	Ziele der Arbeit	21
4	Methodik.....	22
4.1	Patientenkollektiv	22
4.1.1	Gastroenterologische Zentren.....	22
4.1.2	Studienpopulationen	23
4.2	Leitlinienrecherche	24
5	Ergebnisse	25
5.1	Mesalazinanteil in täglicher Praxis: Gastroenterologische Zentren	25
5.1.1	Patientendaten der Klinik für Innere Medizin IV des UKJ (adulte Patienten).....	30
5.1.2	Patientendaten der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig (adulte Patienten).....	38
5.1.3	Patientendaten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKJ (pädiatrische Patienten)	47

5.2 Mesalazinanteil in täglicher Praxis: Studienpopulationen	56
5.2.1 Studieneintrittsmedikationen	59
5.2.2 Postoperative Studienmedikationen	62
5.3 Leitlinien im Vergleich	64
5.3.1 Vergleich im Management bei leichter bis moderater Entzündungsaktivität	64
5.3.2 Vergleich im Management des Remissionserhalts	69
6 Diskussion	74
7 Schlussfolgerung	83
8 Literatur- und Quellenverzeichnis	85
9 Anhang	93
9.1 Danksagung	93
9.2 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	94
9.3 Ehrenwörtliche Erklärung	97

II Abkürzungsverzeichnis

5-ASA	5-Aminosalicylsäure
APAGE	Asian Pacific Association of Gastroenterologie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
CED	chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
CDAI	Crohn´s Disease Activity Index
CI	confidence interval
CU	Colitis Ulcerosa
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
ECCO	European Crohn´s and Colitis Organization
FGF	Fibroblast growth factor
HBI	Harvey-Bradshaw Index
Hkt	Hämatokrit
IBD	Inflammatory bowel disease
ICR	Ileozökalresektion
IL	Interleukin
KASID	Korean Association for the Study of Intestinal Diseases
MC	Morbus Crohn
NF-κB	nuclear factor `kappa-light-chain-enhancer´
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	Number needed to treat
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
OR	Odds Ratio
PANCCO	Pan American Crohn´s and Colitis Organization
PCDAI	Pediatric Crohn´s Disease Activity Index
PSG	Philippine Society of Gastroenterology

RCT	randomized controlled trial
ROS/RNS	reactive oxygen species / reactive nitrogen-containing species
SASP	Sulfasalazin
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
UKJ	Universitätsklinikum Jena
v.a.	vor allem

1 Zusammenfassung

Der Morbus Crohn (MC) ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, die das Leben eines Patienten dauerhaft beeinflussen kann. Um den Erkrankten eine gute Lebensqualität zu gewährleisten sind individualisierte Therapien notwendig. Dafür gibt es zahlreiche konservative, medikamentöse oder operative Ansätze. Für eine optimale Versorgung sollten klare Indikationsstellungen für einzelne Therapiemöglichkeiten bestehen. Dabei sind Evidenz-basierte nationale und internationale Leit- und Richtlinien hilfreich. Diese erleichtern die ärztliche Handlungsentscheidung und die Behandlung von Patienten. Da der Einsatz von Mesalazin beim Morbus Crohn kontrovers diskutiert wird und dessen Einsatz umstritten ist, zielt diese Arbeit darauf ab, den Stellenwert von Mesalazin in der täglichen Praxis anhand eigener Patientendaten sowie Daten aus internationalen Therapiestudien darzulegen. Dabei zielt die Betrachtung v.a. auf den Einsatz im akuten Schub, zur Verwendung in der Remissionserhaltung sowie zur postoperativen Rezidivprophylaxe ab. Desweiteren soll ein Vergleich dieser Daten mit den Empfehlungen aus nationalen und internationalen Leitlinien in diesen Indikationsbereichen erfolgen.

Für die Verwendung in der täglichen Praxis wurde zum einen der Einsatz von Mesalazin am Universitätsklinikum Jena (Innere Medizin und Pädiatrie) und einer gastroenterologischen Schwerpunktpraxis in Leipzig eruiert. Dafür wurden Daten von insgesamt 553 Patienten per Akteneinsicht erhoben. Die Ergebnisse zeigen, dass der Einsatz von Mesalazin in der täglichen Praxis in diesen Patientenkollektiven gängig ist. Neben Steroiden, Immunsuppressiva, TNF-Antikörpern oder anderen neuen Substanzen wurde Mesalazin bei insgesamt 17,4% (96/553) der Patienten verwandt. Bei Patienten, die sich zum Erhebungszeitpunkt im akuten Schub befanden, wurde Mesalazin zu 24,8% (38/153) eingesetzt. Für eine Remissionserhaltung kam Mesalazin bei 15,6% (59/377) der Patienten zum Einsatz. In einer postoperativen Rezidivprophylaxe fand Mesalazin bei 14,2% (28/197) der Patienten Anwendung.

Zum zweiten Ansatz wurden Daten aus publizierten internationalen Therapiestudien zum Einsatz innovativer Substanzen (2004-2019) bei Morbus Crohn-Patienten, in denen Angaben zur Vormedikation der Studienpopulationen aufgeführt waren, untersucht. Da diese Studien teilweise global Patienten rekrutierten, können aus den Ergebnissen Schlüsse zum weltweiten Einsatz von Mesalazin gezogen werden. Es

wurden insgesamt Charakteristika von 3700 Patienten extrahiert. Die Auswertung zeigte, dass Mesalazin bei 49,9% der im Schub befindlichen Patienten eingesetzt wurde. Patienten in Remission zeigten einen Anteil von 58,5% Mesalazineinsatz. Weiterhin sind publizierte Studien zu postoperativen Therapieregimen bei Patienten mit Morbus Crohn analysiert wurden. Zur postoperativen Rezidivprophylaxe erhielten dabei 32,8% der Patienten Mesalazin.

Im dritten Ansatz wurden die Daten in Bezug zu den nationalen und internationalen Leitlinien zu Mesalazin gesetzt. Dafür wurden drei europäischen (darunter eine nationale) und sechs außereuropäische Leitlinien ausgearbeitet. Schwerpunkte bei der Betrachtung waren die Empfehlungen für den Einsatz von Mesalazin bei einer leichten bis milden Entzündungsaktivität, einer Remissionserhaltung sowie einer postoperativen Rezidivprophylaxe. Für einen Einsatz von Mesalazin im akuten Schub sind dabei eine Negativempfehlung (ECCO) und zwei Positivempfehlungen (Japan und Taiwan) zu finden. Die übrigen sechs Leitlinien halten den Einsatz von Mesalazin in dieser Situation für möglich (Deutschland, England und Korea) oder formulieren keine direkte Empfehlung (Asien, Lateinamerika und Amerika). Ähnlich verhält es sich mit den Empfehlungen zum Einsatz von Mesalazin zum Remissionserhalt. Dabei wird ebenfalls eine Negativempfehlung (ECCO) ausgesprochen. Drei Leitlinien ziehen einen Einsatz von Mesalazin in Betracht (Japan, Taiwan und Korea), es gibt jedoch keine Leitlinie mit einer Positivempfehlung. Auch in der Betrachtung der postoperativen Rezidivprophylaxe mit Mesalazin findet sich eine Negativempfehlung (England) und zwei Positivempfehlungen (Deutschland und Japan). Die anderen Leitlinien halten erneut den Einsatz in dieser Situation für möglich oder geben keine Empfehlung.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Mesalazin im akuten Schub in der täglichen Praxis in einem relevanten Anteil Anwendung findet. Dabei ist die Häufigkeit am Universitätsklinikum Jena bzw. der gastroenterologischen Schwerpunktpraxis in Leipzig niedriger als aus dem Anteil internationaler Therapiestudien abzuleiten ist. Dieses Therapiekonzept ist nicht durch übereinstimmende Empfehlungen aus nationalen und internationalen Leitlinien begründet. Es ist überraschend wie doch bei gleicher Datenlage unterschiedliche Leitlinien zu differenten Empfehlungen führen. Der Einsatz von Mesalazin beim Morbus Crohn in verschiedenen Indikationen bleibt somit das Ergebnis einer individuellen Entscheidung.

2 Einleitung

2.1 Morbus Crohn

Der Morbus Crohn zählt mit der Colitis ulcerosa zu den häufigsten chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Die Prävalenz dieser Zivilisationserkrankungen steigt stetig an (Jeong et al. 2019). Als lebenslange Erkrankungen mit variablen Krankheitsverläufen im Wechsel von akuten Schüben und Remissionen können sie eine erhebliche Auswirkung auf die Lebensqualität der Patienten haben. Vor allen bei Manifestationen im jungen Lebensalter sind starke Auswirkungen in den Bereichen Ausbildung, Beruf, Partnerschaft und Sexualität möglich (Stallmach et al. 2012). Das primäre Ziel ist daher eine individualisierte Therapie der Patienten mit dem Erreichen einer guten Lebensqualität.

2.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Genauere Zahlen zur Prävalenz und Inzidenz von Betroffenen in Deutschland liegen nicht vor. Die Schätzungen beruhen in der Regel auf Studienergebnissen. Dabei zeigt sich in Deutschland eine Inzidenz von etwa 7 je 100.000 Einwohner pro Jahr (Stallmach et al. 2012) und eine Prävalenz von 322 je 100.000 Einwohner (Ng et al. 2018). In Industrieländern haben CED schon lange einen hohen Stellenwert. Schätzungen ergeben in den USA Inzidenzzahlen von 6 je 100.000 Einwohner pro Jahr und eine Prävalenz von 96 je 100.000 Einwohner (Ng et al. 2018). Auch in Ländern Asiens sind steigende Tendenzen der Inzidenz und Prävalenz zu verzeichnen. Australien und Neuseeland gehören mit ihren Inzidenzraten von ca. 20 pro 100.000 Einwohnern zu den höchsten der Welt (Ooi et al. 2016). In den Schwellenländern steigen die Zahlen mit Neuerkrankungen in den letzten Jahren stetig. Angaben für Inzidenzraten in Entwicklungsländern in Afrika, Zentralasien und Lateinamerika sind jedoch wenig bekannt (Ng et al. 2018).

Gründe für die steigenden Inzidenzraten sind nicht eindeutig. Interessanterweise findet man sie vor allen in Ländern, in denen die Industrialisierung in den letzten Jahren ihren Aufschwung genommen hat (Kucharzik et al. 2018). Es könnten Umwelteinflüsse wie das Rauchen, der Gebrauch von Antibiotika oder eine übertriebene Hygiene zur Krankheitsentstehung beitragen. Diese Faktoren stellen zudem einen Teil der vermuteten multifaktoriellen Genese dar. Zusammen mit der

genetischen Disposition und gastrointestinalen Barrierestörung könnten sie eine fehlerhafte Regulation des Immunsystems begünstigen.

Ein Morbus Crohn kann in jedem Lebensalter auftreten. Ein Häufigkeitsgipfel ist zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr zu verzeichnen. Es sind vor allem Kinder und junge Erwachsene, die von schwerwiegenden Verläufen betroffen sind (Herold 2017). Darüber hinaus können Wachstumsstörungen und verzögerte Pubertätsentwicklung auftreten, welche im Einzelfall einen hohen psychologischen Belastungsfaktor darstellen können.

2.1.2 Klinik

Das klinische Bild eines Morbus Crohn kann sehr unterschiedlich ausgeprägt sein. Je nach Lokalisation und Schweregrad verzeichnen sich Symptome wie abdominelle Schmerzen, Durchfälle, Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit, Anämie oder Vitaminmangelerkrankungen. Charakteristisch ist eine transmurale entzündliche Erkrankung, welche den gesamten Magen-Darm-Trakt vom Mund bis zum Anus befallen kann. Weiterhin können Komplikationen wie Stenosen (strikturierender Verlaufstyp) oder Abszesse und Fistelbildungen (penetrierender Verlaufstyp) auftreten. Im Verlauf der Erkrankung kann es ebenfalls zur Ausbildung extraintestinaler Manifestationen an vor allem Gelenken (z.B. Arthritis), der Haut (z.B. Erythema nodosum) oder den Augen (z.B. Uveitis) kommen.

Wie sich der Krankheitsverlauf bei den Patienten gestaltet ist individuell. Zum einen können rezidivierende Verläufe mit einem Wechsel von Schub- und Remissionsphasen auftreten. Zum anderen sind auch chronisch aktive oder inaktive Verläufe möglich. Schübe zeichnen sich durch das Auftreten von klinischen oder paraklinischen Symptomen aus. In einer Remission fehlen entsprechende Symptome.

Die folgende Abbildung 1 verbildlicht solch unterschiedliche Verlaufsformen. Die Kurven 1 und 2 zeigen Verläufe mit einer stetigen Ab- oder Zunahme der Symptomintensität. Während die Kurve 3 einen chronisch aktiven Verlauf verdeutlicht, zeigt die Kurve 4 einen zyklischen Verlauf mit einem Wechsel von symptomatischen und asymptomatischen Phasen. Den häufigsten Verlauf stellt die Kurve 1 dar. Ihr folgen die Kurven 3 und 4. Einen Krankheitsverlauf wie in Kurve 2 dargestellt ist nur selten zu finden (Henriksen et al. 2007).

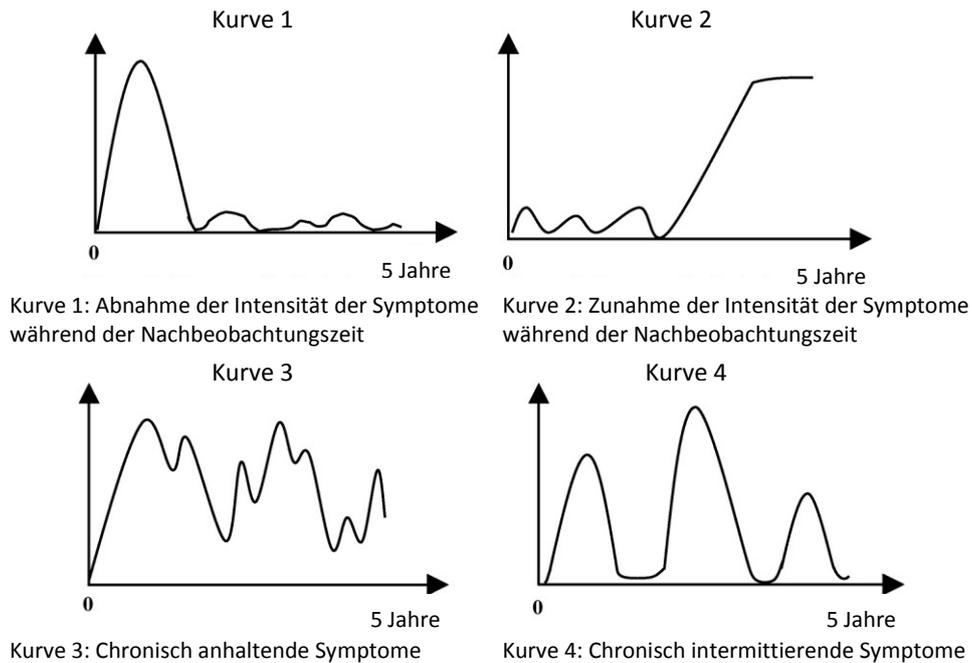


Abbildung 1 Krankheitsverläufe bei Morbus Crohn-Patienten
 Quelle: modifiziert nach Henriksen et al. (2007)

Um die Krankheitsaktivität zu beurteilen, kann beispielsweise der Crohn's Disease Activity Index (CDAI) verwendet werden. Die nachstehende Tabelle 1 zeigt die Einteilung der Krankheitsaktivität des Morbus Crohn nach CDAI. Der Index wird meist in klinischen Studien verwendet, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Bei Kindern und Jugendlichen ist in ähnlicher Weise eine Einteilung mit dem Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) möglich. Da der CDAI für den klinischen Alltag sehr aufwendig ist, findet man dort die vereinfachte Version als HBI (Harvey-Bradshaw-Index) häufig in der Anwendung. Die detaillierte Ermittlung des CDAI sei in Tabelle 2 verdeutlicht. Darüber hinaus erfolgt in der Praxis eine Behandlung anhand klinischer Symptomatik, Laborparameter und Ergebnissen der bildgebenden Verfahren.

Tabelle 1 CDAI (Crohn Activity Index)

Wert	Krankheitsaktivität
<150	Remission
150-219	Milde Aktivität
220-450	Mäßige Aktivität
>450	Schwere Aktivität

Quelle: Hoffmann et al. (2009)

Tabelle 2 CDAI nach Best et al.

Variable	Multiplikations- koeffizient
1. Anzahl der weichen Stühle in der letzten Woche	2
2. Grad der Bauchschmerzen (Summe über 1 Woche) (keine = 0; gering = 1; mäßig = 2; schwer bis unerträglich = 3)	5
3. Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens (Summe über 1 Woche) (keine = 0; gering = 1; mäßig = 2; erheblich = 3; unerträglich = 4)	7
4. Anzahl aktueller mit Morbus Crohn assoziierter Symptome (als assoziierte Symptomkategorien gelten: - Gelenkschmerzen/Arthritis - Erythema nodosum; Stomatitis aphthosa - Temperatur > 37,5 °C in der letzten Woche - Iritis/Uveitis; Pyoderma gangraenosum; Analfissur/Analfistel/Analabszess; andere Fisteln)	20
5. Durchfallbehandlung mit Antidiarrhoika in den letzten 7 Tagen (ja = 1; nein = 0)	30
6. Resistenz im Abdomen (nein = 0; fraglich = 2; sicher = 5)	10
7. Hämatokrit (Frauen: 42-aktueller Hkt; Männer: 47-aktueller Hkt)	6
8. Körpergewicht (Abweichung vom Standardgewicht in %)	1

Der Wert jeder Variablen (1-8) wird mit dem Koeffizienten multipliziert. Der Aktivitätsindex ergibt sich aus der Gesamtsumme der einzelnen Endwerte.

Quelle: (Groß 2010, Kucharzik et al. 2018)

2.1.3 Diagnostik

Ein Goldstandard in der Diagnostik des Morbus Crohn ist nicht vorhanden. Entscheidende einfließende Parameter sind das klinische Erscheinungsbild, der Krankheitsverlauf und eine Kombination aus laborchemischen, endoskopischen, histologischen und radiologischen Methoden.

Einen elementaren Bestandteil der primären Diagnostik bildet die Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung. Patienten sollten über Art, Schwere und Verlauf der Symptomatik, bestehende Vorerkrankungen, Familienanamnese, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Medikamenteneinnahme, Raucherstatus, Reiseanamnese und infektiöse Durchfallerkrankungen befragt werden. Letzteres verweist zudem auf einen wichtigen Punkt der Differenzialdiagnostik. Gastrointestinale Infektionen stellen eine der häufigsten Ursachen für akut auftretende Durchfallerkrankungen dar und sollten mittels Stuhluntersuchungen ausgeschlossen werden. Zu klassischen Erregern zählen z.B. Yersinien, Salmonellen, Shigellen, Campylobacter und andere. Neben den Stuhluntersuchungen sollte die Labordiagnostik bei Morbus Crohn die Bestimmung von Entzündungsparametern umfassen und darüber hinaus Hinweise auf Komplikationen, wie z.B. Mangelerscheinungen oder Anämie geben. Zu wichtigen Mangelparametern gehören Eisen, Vitamin B₁₂ sowie Vitamin D. Fäkale Inflammationsmarker wie beispielsweise Calprotectin können einen weiterführenden diagnostischen Hinweis geben.

Weiterhin sind bildgebende Verfahren von zentraler Bedeutung. Da Morbus Crohn einen segmentalen diskontinuierlichen Befall mit einem Wechsel von gesunden unveränderten und erkrankten Darmsegmenten charakterisiert, sollte eine Untersuchung des gesamten Gastrointestinaltrakts erfolgen. Neben einer Ileokoloskopie mit Biopsieentnahmen ist zur Komplettierung der Ausbreitungs- und Lokalisationsdiagnostik bei neu diagnostizierten Morbus Crohn Patienten eine Dünndarmdiagnostik empfohlen (Maaser et al. 2019). Zur Darstellung des Dünndarms erfolgen primär Schnittbildverfahren wie die transabdominelle Sonographie oder ein MRT (Enterografie oder Enteroklysma) (Groß 2014). Daneben besteht noch die Möglichkeit der Kapselendoskopie. Eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) ist nur bei Symptomen des oberen Gastrointestinaltrakts

empfohlen. Die Diagnostik dient der Einschätzung des Schweregrades der entzündlichen Aktivität sowie der Feststellung des Befallsmuster (Müller et al. 2018).

Um die Lokalisation und Ausbreitung des Morbus Crohn zu definieren, kann die Montreal-Klassifikation genutzt werden. Sie beschreibt das Diagnosealter, die Lokalisation der Erkrankung sowie das Krankheitsverhalten. Damit hat sie auch einen entscheidenden Einfluss auf die Wahl der Therapie, denn je nach Lokalisation können beispielsweise topische oder systemische Medikamente zum Einsatz kommen. Die folgende Tabelle 3 veranschaulicht diese Klassifikation.

Tabelle 3 Montreal - Klassifikation

Alter bei Diagnose	
A1	<16 Jahre
A2	17-40 Jahre
A3	>40 Jahre
Lokalisation	
L1	terminales Ileum
L2	Kolon
L3	Ileokolon
L4	oberer GI-Trakt
Verhalten	
B1	nicht strikturierend, nicht penetrierend
B2	strikturierend
B3	penetrierend
p	perianaler Befall

Quelle: Kucharzik et al. (2018)

2.1.4 Therapie

Da ein genauer Pathomechanismus des Morbus Crohn noch nicht bekannt ist, gibt es bislang auch keine kausale Therapie. Der unterschiedliche Krankheitsverlauf und das Auftreten potentieller Komplikationen begründen die Notwendigkeit einer individualisierten Therapiebetrachtung.

In der klinischen Praxis stehen verschiedene therapeutische Substanzen zur Verfügung. Das Ziel dabei ist eine Remission zu induzieren oder aufrechtzuerhalten und v.a. eine Normalisierung der Lebensqualität zu erreichen. Zu vorrangigen konservativen Maßnahmen zählt Rauchverzicht. Eine Nikotinabstinenz halbiert bei Rauchern die Rezidivrate (Groß 2010). Weiterhin kann für manche Patienten eine psychologische bzw. psychosomatische Unterstützung von großem Belangen sein. Der wesentliche Bestandteil der Behandlung von Morbus Crohn Patienten ist die medikamentöse Therapie. Für die Wahl der Medikation sind Krankheitsaktivität, Befallsmuster, extraintestinale Komplikationen, das Ansprechen auf vorherige Therapien und potentielle Nebenwirkungen derer von Entscheidung (Bokemeyer und Stallmach 2009). Beim Versagen einer solchen medikamentösen Therapie oder auftretenden Komplikationen sind chirurgische Maßnahmen indiziert. Beim pädiatrischen Morbus Crohn steht vor allem die enterale Ernährungstherapie im Vordergrund. Formelnahrung auf Milcheiweiß- oder Aminosäurebasis sei mit der Effektivität von Steroiden vergleichbar (Schwerd und Koletzko 2014). Grundsätzlich bestehen für Kinder und Jugendliche die gleichen Therapieoptionen wie für Erwachsene, jedoch müssen Auswirkungen auf Wachstum und psychosoziale Entwicklung besonders berücksichtigt werden.

In der medikamentösen Therapie des Morbus Crohn finden 5-Aminosalicylate (z.B. Mesalazin), Corticosteroide (z.B. Budesonid oder Prednisolon), Immunsuppressiva (z.B. Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Methotrexat), TNF-Antagonisten (z.B. Adalimumab oder Infliximab) oder neuere Medikamente wie z.B. der Integrin-Hemmer Vedolizumab oder der Interleukin-12/23-Antikörper Ustekinumab Anwendung. Für eine Remissionsinduktion bei akutem Schub oder postoperativ, eine Remissionserhaltung, eine Behandlung von Fisteln und Abszessen oder extraintestinale Manifestationen gibt es jeweils gesonderte Therapiekonzepte.

Für eine Therapie des akuten Schubes stehen dabei v.a. Mesalazin, Budesonid, systemische Glukokortikoide sowie Biologika im Vordergrund.

In der Einleitung einer remissionserhaltenden Therapie sind der individuelle Krankheitsverlauf und das spezifische Risikoprofil des Patienten zu berücksichtigen. Auch wenn kein komplexer Verlauf vorliegt, kann aufgrund der häufigen Rezidive bei Patienten mit Morbus Crohn eine Remissionserhaltung nützlich sein. Budesonid und systemische Glukokortikoide sind aufgrund fehlender Langzeitwirkung und zahlreichen Nebenwirkungen nicht für eine Remissionserhaltung geeignet (Kucharzik et al. 2018). Hierbei stehen Immunsuppressiva und Biologika (TNF-Blocker, Integrin- oder Interleukin-Antikörper) zur Verfügung. Der Einsatz von Mesalazin ist dabei umstritten. Bei Patienten mit therapierefraktären Verlauf oder hoher Krankheitsaktivität an isolierten Darmabschnitten, sollte eine Operationsintervention frühzeitig geprüft werden, denn sie stellt eine Alternative im Management des Morbus Crohn dar. Die chirurgische Intervention/ Darmresektion kann zu einer vorübergehenden Symptomlinderung und Remission führen. Da aber auch sie keine Heilung der Erkrankung ermöglicht und demzufolge danach das Risiko für ein postoperatives Rezidiv mit erneuter Krankheitsaktivität besteht, wird von vielen Leitlinien die Durchführung einer postoperativen Rezidivprophylaxe empfohlen.

2.2 Aminosalicylate/Mesalazin

Mesalazin oder auch 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) gehört zu den Aminosalicylaten und wird in der Behandlung von chronisch entzündlichen Erkrankungen eingesetzt. Während es bei der Colitis ulcerosa zum primären Behandlungsmanagement zählt, ist dessen Einsatz für Morbus Crohn oft umstritten. Beim Morbus Crohn findet es vor allem Anwendung in der Therapie von akuten Schüben mit leichter bis moderater Entzündungsaktivität sowie einer postoperativen Remissionserhaltung.

Der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt, jedoch wird eher ein Zusammenhang mit einem lokalen Effekt auf die gastrointestinale Mukosa als eine systemische Wirkung vermutet. Mesalazin weist eine Reihe entzündungshemmender und antiinflammatorischer Wirkungen auf. Der Eingriff von Mesalazin in die verschiedensten zellulären Regulationsmechanismen ist im Folgenden in der Abbildung 2 verbildlicht.

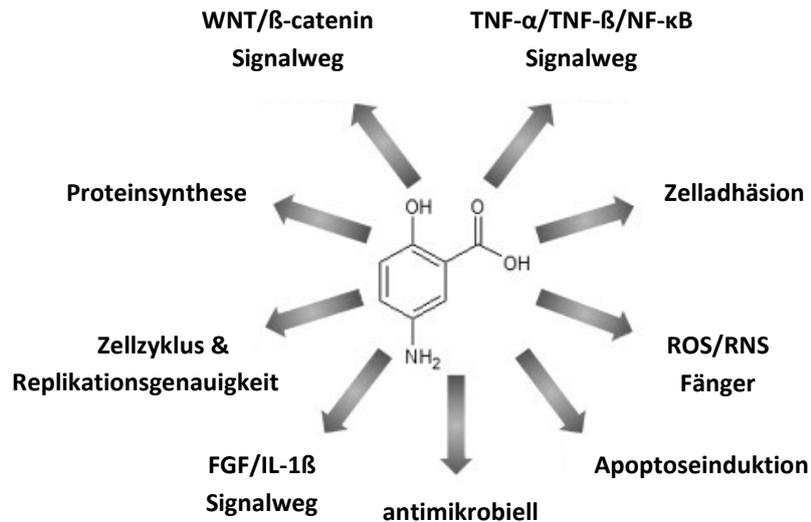


Abbildung 2 Eingriff von 5-ASA auf unterschiedliche Regulationsmechanismen
 Quelle: modifiziert nach Campregher und Gasche (2011)

Mesalazin hemmt die Produktion von Prostaglandinen und Leukotrienen, wirkt als Radikalfänger (Abfangen reaktiver Sauerstoffverbindungen) und hat antioxidative Eigenschaften (Lim et al. 2016). Darüber hinaus erfolgt eine Hemmung der Zytokinsynthese, v.a. von IL-1, TNF- α und NF- κ B. Auch Antigenpräsentation oder -produktion von B-Zellen sowie Lymphozyten- und Makrophagenfunktionen, wie die Adhäsion, Chemotaxis und Phagozytose werden blockiert (Hoffmann et al. 2009, Lim et al. 2016). Da die systemische immunsuppressive Potenz jedoch gering ist, wird Mesalazin nicht zur Gruppe der Immunsuppressiva zugeordnet.

Die pharmakokinetische Wirkung ist abhängig von der galenischen Darreichungsform. Alleiniges orales 5-ASA würde rasch im Jejunum resorbiert werden und daher keine Effektivität für Erkrankungen im Ileum und Kolon aufweisen. Daher werden 5-ASA-Moleküle in Ethylcellulose oder Acrylharze verkapselt und als magensaftresistente Tabletten, Retardtabletten oder Retardgranula eingenommen. Man unterscheidet zwischen einer pH-abhängigen und einer pH-unabhängigen Freisetzung. Während bei der pH-unabhängigen Form (z.B. Pentasa) eine relativ gleichmäßige Freisetzung vom Duodenum bis Rektum erfolgt, kommt es bei der pH-abhängigen Form hauptsächlich zu einer Freisetzung im terminalen Ileum (z.B. Claversal oder Salofalk) oder vom terminalen Ileum bis Rektum (z.B. Salofalk Gran-Stix) (Hoffmann et al. 2009). Sind vor allem der Enddarm bzw. das Rektum von der

Erkrankung betroffen, kann auch eine topische Therapie in Form von Zäpfchen, Rektalschaum oder Klysmen angewendet werden.

Bei der Einnahme von Mesalazin sind einige Arzneimittelinteraktionen möglich. Neben einer Verstärkung der Wirkung von Antikoagulanzen kann es auch die Wirkung und damit die Toxizität von Immunsuppressiva wie Azathioprin oder 6-Mercaptopurin verstärken. Im Allgemeinen zeigt eine Behandlung mit Mesalazin eine geringe Nebenwirkungsrate. Am häufigsten treten hierbei Übelkeit, Müdigkeit und abdominale Schmerzen auf. Ebenso ist das Auftreten allergischer Reaktionen möglich (Hoffmann et al. 2009).

2.3 Studienlage zur Wirksamkeit von 5-ASA/Mesalazin

5-Aminosalicylate werden seit Jahrzehnten in der klinischen Praxis bei Patienten mit Morbus Crohn in leichten bis mittelschweren Erkrankungsschüben eingesetzt. Viele Studien liefern jedoch widersprüchliche Ergebnisse im Hinblick auf die Wirksamkeit.

Während ältere Studien über eine geringere Wirksamkeit von Mesalazin gegenüber Budesonid berichten (Thomsen et al. 1998), zeigen neuere Studien eine vergleichbare Wirksamkeit von Mesalazin zu Budesonid (Tromm et al. 2011, Lim et al. 2016). Damit wäre es gerechtfertigt bei einem leichten bis mäßigen Krankheitsschub, bevorzugt in der Ileozökalregion, einen Therapieversuch mit Mesalazin durchzuführen. Empfohlen wird dabei eine Dosierung von 4,5 g/Tag. Aktuelle Studien geben ebenfalls konträre Angaben zur Wirksamkeit von Mesalazin gegenüber Placebo. Einerseits zeigte Mesalazin keine Überlegenheit gegenüber Placebo in der Induktion einer Remission (Moja et al. 2015, Lim et al. 2016) andererseits wird in Studien von Coward et al. (2017) und Jeong et al. (2019) von einer besseren Wirksamkeit von hochdosierten Mesalazin gegenüber Placebo bei der Induktion einer Remission berichtet.

Die Effektivität von Mesalazin in der Remissionserhaltung zeigt ebenso eine uneinheitliche Datenlage. Metaanalysen von Akobeng (Akobeng 2008, Akobeng und Thomas 2007, Akobeng et al. 2016) oder Ford (Ford et al. 2011) sprechen davon, dass Mesalazin keinen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo bei der Aufrechterhaltung einer medizinisch induzierten Remission hat. Die systematische

Übersicht von Steinhart et al. (2007) weist ebenso auf die umstrittene Rolle von Mesalazin in der Remissionserhaltung hin, gibt aber Hinweise auf einen signifikanten Nutzen von Mesalazin in der Aufrechterhaltung der medizinisch induzierten Remission. Die Analyse der eingeschlossenen Arbeiten verweist auf einen signifikanten Vorteil von Mesalazin gegenüber Placebo (OR=0,7 [CI 0,52-0,93]) mit einer NNT von 16. Die in der Übersicht einbezogenen RCTs wurden auch im Hinblick auf unterschiedliche galenische Darreichungsformen von Mesalazin untersucht. Dabei wird die Bedeutung der Galenik in der Remissionserhaltung ersichtlich. Während pH 7-abhängiges Mesalazin (z.B. Asacol) das Risiko eines Rezidivs signifikant verringern konnte, zeigen pH 6-abhängiges Mesalazin (z.B. Salofalk) und Mesalazin mit kontrollierter Freisetzung (z.B. Pentasa) keinen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo (Steinhart et al. 2007). Die Darreichungsform scheint daher eine entscheidende Ursache für die unterschiedlichen Studienergebnisse zu sein. Weiterhin könnten Faktoren wie das Rauchen, das Befallsmuster des Morbus Crohn, das Studiendesign, die Dosis und weitere Patientenfaktoren die Ergebnisse beeinflussen.

Die derzeit unterschiedlichen verfügbaren Mesalazine können also nicht als therapeutische Äquivalente angesehen werden, da wie oben beschrieben, die Freisetzung von 5-ASA an verschiedenen Stellen erfolgt und damit unterschiedliche anatomische Wirkorte aufweist (Steinhart et al. 2007).

Die Wirksamkeit von Mesalazin in der postoperativen Remissionserhaltung kann in mehreren randomisierten kontrollierten Studien bewiesen werden (Sutherland und Steinhart 1998, Kucharzik et al. 2018). Demzufolge ist die Datenlage hierbei weniger umstritten und es werden direkte Empfehlungen in Leitlinien ausgesprochen. Es erwies sich eine tägliche Dosis von 3-4g/d über einen Zeitraum von bis zu drei Jahren als signifikant wirksam. Darüber hinaus scheint auch hier die Art der Mesalazin-Galenik eine entscheidende Rolle für den Therapieerfolg zu spielen (Groß 2014).

2.4 Leitlinien

Leitlinien sollen zu einer optimierten Patientenversorgung und -behandlung beitragen. Sie erfassen den aktuellen medizinischen Wissensstand und geben auf dessen Basis Empfehlungen zum Vorgehen. Sie können für Ärzte einen Handlungskorridor vorgeben oder eine Entscheidungshilfe darstellen. Im Gegensatz zu Richtlinien sind sie nicht rechtlich bindend. Demzufolge kann von empfohlenen Behandlungen abgewichen werden, wenn aus ärztlicher Sicht ein Patient für bestimmte Interventionen nicht geeignet ist. Wie gut die Empfehlungen wissenschaftlich belegt sind, sollte mithilfe von Evidenzgraden und Empfehlungsstärken gezeigt werden. Da Leitlinien in ihrer zeitlichen Gültigkeit häufig begrenzt sind, muss regelmäßig eine Aktualisierung stattfinden. Herausfordernd dabei ist eine transparente und methodisch hochwertige Auswertung sowie gleichzeitig ein personal- und kostenschonendes Arbeiten (Jansen et al. 2017).

Die Entwicklung oder Aktualisierung einer Leitlinie erfolgt durch ein systematisches Vorgehen. Beispielhaft sei dies durch die DGVS (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) dargestellt. Hierbei erfolgt zunächst ein Ausschreibungsverfahren für die notwendige Aktualisierung einer Leitlinie, bei dem sich interessierte Mitglieder bewerben können. Nach einem initialen Treffen zur Festlegung der Organisationsstruktur und inhaltlichen Schwerpunkten, erfolgt auf der Basis von Schlüsselfragen eine systematische Literaturrecherche und Empfehlungserarbeitung. Im Anschluss finden "strukturierte Konsensfindungen" statt, in denen die Einschätzungen der Mitglieder diskutiert und Empfehlungen bearbeitet werden. Nach Erstellung eines Leitlinienreportes durch die Koordination der Geschäftsstelle wird dieser von der AWMF auf Kriterien für die Klassifikationsstufe der Leitlinie geprüft. Anschließend erfolgt die Publikation durch die Geschäftsstelle der DGVS.

3 Ziele der Arbeit

Als chronisch entzündliche Darmerkrankung stellt der Morbus Crohn eine dauerhafte, das Leben und die Lebensqualität beeinflussende Krankheit dar. Um den Patienten einen möglichst guten Lebensstandard zu bieten, sind individualisierte Therapien von großer Bedeutung. Unter den zahlreichen Behandlungsmöglichkeiten, je nach Krankheitsaktivität, soll in dieser Arbeit die Bedeutung von Mesalazin bzw. 5-ASA in der täglichen Praxis sowie der Stellenwert in verschiedenen Leitlinienempfehlungen dargestellt werden.

Somit sind die unterschiedlichen internationalen Leitlinien zur Behandlung des Morbus Crohn mit dem Schwerpunkt der Stellung von Mesalazin zu eruieren und zum anderen der Stellenwert von Mesalazin in der täglichen Praxis/Anwendung zu erfassen.

Aus diesen Arbeitszielen ergeben sich folgende Fragestellungen:

- Wie oft wird Mesalazin in der täglichen Praxis eingesetzt?
- Welchen Stellenwert hat Mesalazin in den unterschiedlichen Leitlinien? Sind dabei Gemeinsamkeiten zu finden oder inwiefern unterscheiden sich diese?
- Ergeben sich zwischen dem Einsatz von Mesalazin in der Praxis und den Leitlinienempfehlungen Übereinstimmungen oder können gar deutliche Differenzen aufgedeckt werden?

4 Methodik

4.1 Patientenkollektiv

Um den Einsatz von Mesalazin in der täglichen Praxis zu erfassen, wurden zwei unterschiedliche Strategien verfolgt. Zum einen erfolgte die Auswertung von erhobenen Patientendaten an drei gastroenterologischen Zentren. Zum Anderen wurde in publizierten Therapiestudien aus der Beschreibung des Patientenkollektivs der Anteil der Patienten mit einer Mesalazinvortherapie extrahiert.

4.1.1 Gastroenterologische Zentren

Um einen Überblick über die Nutzung von Mesalazin zu erhalten, erfolgte eine Datenerhebung an drei gastroenterologischen Zentren via Akteneinsicht. Diese waren die gastroenterologischen Ambulanzen der Klinik für Innere Medizin IV sowie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Jena und die Internistische Gemeinschaftspraxis für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen mit Standorten in Leipzig und Schkeuditz. Alle Zentren repräsentieren Schwerpunktambulanzen für CED, welche eine hohe Patientenzahl mit jeweils langen Beobachtungsverläufen aufwiesen. Im Zeitraum vom Oktober 2018 bis Juni 2019 wurden Patientenakten von insgesamt 553 Morbus Crohn-Kranken in drei unterschiedlichen gastroenterologischen Zentren untersucht. Für die Auswertung erfolgte eine Eintragung der Patientencharakteristika in eine SPSS-Datenbank. Dabei wurde für jede Patientengruppe ein separater Datensatz im Statistik-Programm generiert. Somit entstanden Datensammlungen für die Patientengruppe der Klinik für Inneren Medizin IV, die Patientengruppe der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und die Patientengruppe der Internistischen Gemeinschaftspraxis.

Einschlusskriterien und Patientencharakteristika

Zu den Einschlusskriterien in die retrospektive Datenerhebung zählte vorrangig die endoskopisch, radiologisch oder histologisch gesicherte Diagnose Morbus Crohn. Patienten mit fehlender eindeutiger Diagnosesicherung oder der Diagnose Colitis ulcerosa wurden nicht einbezogen. Alle Patienten wurden zunächst mit Vornamen,

Nachnamen und Geburtsdatum registriert, um doppelte Datenerhebungen zu vermeiden. Im Rahmen der Auswertung wurden die Daten anonymisiert. Darüber hinaus wurden folgende Angaben erhoben: Alter, Geschlecht, Jahr der Erstdiagnose, Befallsmuster entsprechend Montreal-Klassifikation, zum Erhebungszeitpunkt aktuelle Medikation und Krankheitsaktivität, stattgehabte Operationen und postoperative Remissionserhaltung sowie eventuelle Informationen zu einer Vorbehandlung mit Mesalazin. Die Krankheitsaktivität sowie das Befallsmuster wurden dem zum Zeitpunkt der Datenerhebung aktuellstem Arztbrief bzw. dem aktuellsten vorliegenden Endoskopiebefund entnommen. Dabei wurden nur Befunde mit einer maximalen Rückdatierung von einem Monat berücksichtigt. Alle Angaben wurden im Hinblick auf die statistische Auswertung als Variablen stets numerisch codiert.

4.1.2 Studienpopulationen

Weiterhin wurden für einen internationalen Vergleich Patientendaten aus Therapiestudien ausgewertet. Die Suche nach passenden Studien fand über Pubmed statt. Unter der Verwendung folgender Suchkriterien: "crohn's disease", "treatment", "mesalazine" oder "randomised" wurden passende Publikationen gesucht. Einbezogen wurden primär Interventionsstudien zum Morbus Crohn. Der Schwerpunkt wurde auf randomisierte kontrollierte Studien gelegt, da hier aufgrund des Studiendesigns von einer guten Qualität der Datenlage auszugehen ist. Wenn Titel und Abstrakt geeignet waren, wurde im Volltext geprüft, ob notwendige Aussagen zu Patientencharakteristika vorlagen. Entscheidende Angaben waren z. B. die Einschlusskriterien der Patienten in die jeweilige Studie sowie eine sorgfältige Beschreibung des Patientenkollektivs. Für die Berücksichtigung bei der Auswertung war dabei ausschlaggebend, ob zu Studieneintritt eine bestimmte Krankheitsaktivität (angegeben mittels CDAI) oder eine stattgehabte Operation vorlag. Weiterhin sollten die Patientencharakteristika Angaben zur Medikation beim Studieneintritt enthalten und spezifisch eine Aufschlüsselung in die Gruppen Mesalazin, Steroide und Immunsuppressiva ermöglichen. Dadurch konnte der Gesamtpatientenzahl auch der jeweilige Patientenanteil verschiedener Medikamente zugeordnet werden.

4.2 Leitlinienrecherche

Zum Auffinden verschiedener Leitlinien zur Behandlung von Morbus Crohn erfolgte eine Online-Literaturrecherche. Dafür wurden die elektronische Datenbank Pubmed sowie Internetseiten spezieller Organisationen der Länder durchsucht. In Pubmed wurde unter der Verwendung folgender Suchkriterien-Kombinationen: "crohn´s disease", "guideline", "management" oder "treatment" nach Publikationen zu nationalen und internationalen Leitlinien gesucht. Um die für die vorliegende Arbeit entscheidende Stellung von Mesalazin in der Behandlung zu ermitteln, wurde im Extraktionsprozess zu den Empfehlungen in den Leitlinien die Schwerpunkte auf die Behandlung bei leichter bis moderater Entzündungsaktivität des Morbus Crohn und dem Remissionserhalt nach akutem Schub sowie der postoperativen Rezidivprophylaxe gesetzt. Wenn in verschiedenen Publikationen keine ausreichenden Informationen zu finden waren, sind die offiziellen Webseiten der Organisationen verschiedener Länder nach ausführlichen Angaben durchsucht worden.

5 Ergebnisse

5.1 Mesalazinanteil in täglicher Praxis: Gastroenterologische Zentren

Für die Erfassung der in der täglichen Praxis behandelten Patienten mit Morbus Crohn wurden von insgesamt 553 Patienten Daten ermittelt, welche sich in drei Patientenkollektive unterteilten.

Die folgende Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Charakteristika der drei Patientengruppen. Dabei sind neben Alter und Geschlecht auch Angaben zum Befallsmuster und Krankheitsverhalten entsprechend der Montreal-Klassifikation zu finden. Von den insgesamt 553 Patienten entstammen 328 Patienten der Klinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums Jena, 161 Patienten der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig und 64 Patienten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Jena. 299 Patienten sind weiblich und 254 Patienten männlich.

Die Tabelle 4 zeigt, dass sich die meisten Patienten zum Erhebungszeitpunkt in Remission befanden (insgesamt 377 von 553, 68,2%). Die Häufigkeitsverteilung des Befallsmusters weist in den Patientengruppen der Klinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums Jena und der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig die häufigste Lokalisation der Krankheitsaktivität im Ileum und Kolon auf (46,4% und 37,3%). Die Patientendaten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Jena zeigen am häufigsten einen kombinierten Befall des oberen und unteren Gastrointestinaltrakt (48,4%). In allen Patientengruppen ist am meisten ein nicht strikturierendes oder penetrierendes Verhalten der Krankheitsaktivität zu finden.

Tabelle 4 **Patientencharakteristika**

	Klinik für Innere Medizin IV des UKJ (n=328)	Internistische Gemeinschaftspraxis in Leipzig (n=161)	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKJ (n=64)
Alter (Mittelwert)	42,08	36,33	14,36
Geschlecht <i>n [%]</i>			
männlich	152 [46,3]	65 [40,4]	37 [57,8]
weiblich	176 [53,7]	96 [59,6]	27 [42,2]
Krankheitsaktivität <i>n [%]</i>			
Schub	74 [22,6]	64 [39,8]	15 [23,4]
Remission	237 [72,3]	91 [56,5]	49 [76,6]
Chronisch	13 [3,9]	6 [3,7]	-
Keine Zuordnung	4 [1,2]	-	-
Befallsmuster <i>n [%]</i>			
L1	49 [14,9]	38 [23,6]	4 [6,3]
L2	69 [21,1]	51 [31,7]	14 [21,9]
L3	152 [46,4]	60 [37,3]	12 [18,7]
L4	2 [0,6]	1 [0,6]	1 [1,6]
Kombinierter Befall	48 [14,6]	8 [4,9]	31 [48,4]
Keine Angabe	8 [2,4]	3 [1,9]	2 [3,1]
Verhalten <i>n [%]</i>			
B1	139 [42,4]	126 [78,2]	58 [90,6]
B2	54 [16,5]	17 [10,6]	1 [1,6]
B3	102 [31,1]	12 [7,4]	3 [4,7]
Kombination	30 [9,1]	3 [1,9]	-
Keine Angabe	3 [0,9]	3 [1,9]	2 [3,1]

n Anzahl der Patienten; *L1* terminales Ileum, *L2* Kolon, *L3* Ileokolon, *L4* oberer Gastrointestinaltrakt, *Kombinierter Befall* Befall des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts; *B1* nicht strikturierend und penetrierend, *B2* strikturierend, *B3* penetrierend, *Kombination* strikturierend und penetrierend

In der nachstehenden Tabelle 5 erfolgte eine Zuordnung der Patientenkollektive zu Krankheitsaktivitäten und erhaltener Medikation. Dabei sind nur Patienten mit zum Erhebungszeitpunkt vorliegenden Schub oder Remission aufgeführt. Patienten mit chronischem Krankheitsverlauf oder fehlender Zuordnung sind nicht mit einbezogen. Darüber hinaus ist wegen möglicher Mehrfachanordnung von Medikamenten keine Addition der einzelnen Medikamentenanteile auf die Gesamtpatientenzahl im entsprechenden Krankheitsstadium ausführbar. Demzufolge ist auch keine Summierung auf 100% möglich. Einzelne Prozentanteile können jedoch dargestellt werden.

Tabelle 5 Patientenmedikationen im akuten Schub und in Remission

Patienten im akuten Schub		Anzahl	Mesalazin	Budesonid	Prednisolon	Immunsuppressiva	TNF-Antikörper
Klinik für Innere Medizin IV	74	14 [18,9]	14 [18,9]	18 [24,3]	11 [14,9]	20 [27,0]	
Internistische Gemeinschaftspraxis	64	17 [26,6]	8 [12,5]	4 [6,3]	16 [25,0]	21 [32,8]	
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	15	7 [46,7]	4 [26,7]	0 [0,0]	9 [60,0]	3 [20,0]	
Gesamt	153	38 [24,8]	26 [17,0]	22 [14,4]	36 [23,5]	44 [28,8]	
Patienten in Remission		Anzahl	Mesalazin	Budesonid	Prednisolon	Immunsuppressiva	TNF-Antikörper
Klinik für Innere Medizin IV	237	24 [10,1]	14 [5,9]	12 [5,1]	67 [28,3]	85 [35,9]	
Internistische Gemeinschaftspraxis	91	25 [27,5]	6 [6,6]	0 [0,0]	24 [26,4]	38 [41,8]	
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	49	10 [20,4]	0 [0,0]	0 [0,0]	34 [69,4]	16 [32,7]	
Gesamt	377	59 [15,6]	20 [5,3]	12 [3,2]	125 [33,2]	139 [36,9]	

[...] = %; Immunsuppressiva (Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat), TNF-Antikörper (Adalimumab, Infliximab, Certolimumab, Golimumab)

Für die im akuten Schub befindlichen Patienten der Patientengruppen der Internistischen Gemeinschaftspraxis sowie der Patientengruppe der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin erfolgte eine Unterteilung in geringe, mäßige und deutliche Krankheitsaktivität mit vorliegendem Befallsmuster. Diese ist in den folgenden Tabellen 6 und 7 ersichtlich. Eine solche Darstellung konnte für die Patientengruppe der Klinik für Innere Medizin IV aufgrund fehlender Selektionskriterien nicht extrahiert werden.

Tabelle 6 Befallsmuster der im akuten Schub befindlichen Patienten der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig

	Geringe Aktivität (n=45)	Mäßige Aktivität (n=6)	Deutliche Aktivität (n=13)
Befallsmuster <i>n [%]</i>			
L1	12 [26,7]	-	-
L2	11 [24,4]	2 [33,3]	6 [46,2]
L3	19 [42,2]	3 [50,0]	7 [53,8]
L4	-	-	-
Kombinierter Befall	3 [6,7]	1 [16,7]	-

n Anzahl der Patienten; L1 terminales Ileum, L2 Kolon, L3 Ileokolon, L4 oberer Gastrointestinaltrakt, *Kombinierter Befall* Befall des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts

Die Tabelle 6 zeigt, dass insgesamt 51 der 64 Patienten der Internistischen Gemeinschaftspraxis eine geringe bis mäßige Krankheitsaktivität aufweisen. Davon haben 34 Patienten (53,1%) ein ileozökales Befallsmuster (terminales Ileum oder Ileokolon).

Tabelle 7 Befallsmuster der im akuten Schub befindlichen Patienten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKJ

	Geringe Aktivität (n=8)	Mäßige Aktivität (n=7)	Deutliche Aktivität (n=0)
Befallsmuster			
n [%]			
L1	-	1 [14,3]	-
L2	3 [37,5]	2 [28,6]	-
L3	2 [25,0]	-	-
L4	-	-	-
Kombinierter Befall	3 [37,5]	4 [57,1]	-

n Anzahl der Patienten; *L1* terminales Ileum, *L2* Kolon, *L3* Ileokolon, *L4* oberer Gastrointestinaltrakt, *Kombinierter Befall* Befall des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts

Wie in Tabelle 7 ersichtlich, ist eine geringe bis mäßige Krankheitsaktivität bei 15 Patienten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin zu finden. Drei dieser Patienten (20,0%) haben ein ileozökales Befallsmuster (terminales Ileum oder Ileokolon).

Im Folgenden sind die erhobenen Daten der drei Patientenkollektive in einzelnen Abschnitten separat betrachtet worden.

5.1.1 Patientendaten der Klinik für Innere Medizin IV des UKJ (adulte Patienten)

Insgesamt wurden 328 Patienten in die Auswertung einbezogen. Die folgende Abbildung 3 illustriert die Verteilung der verschiedenen, zum Zeitpunkt der Erhebung verordneten Medikamentengruppen. Aufgrund von möglichen Doppelmedikationen ist keine Addition aller einzelnen Gruppen auf die Gesamtpatientenzahl möglich.

Die Therapie mit Mesalazin bei 38 Patienten stellt einen Anteil von 11,6% dar (38 von 328). Den größten Anteil erreichen TNF-Antikörper mit 30,8% (101 von 328).

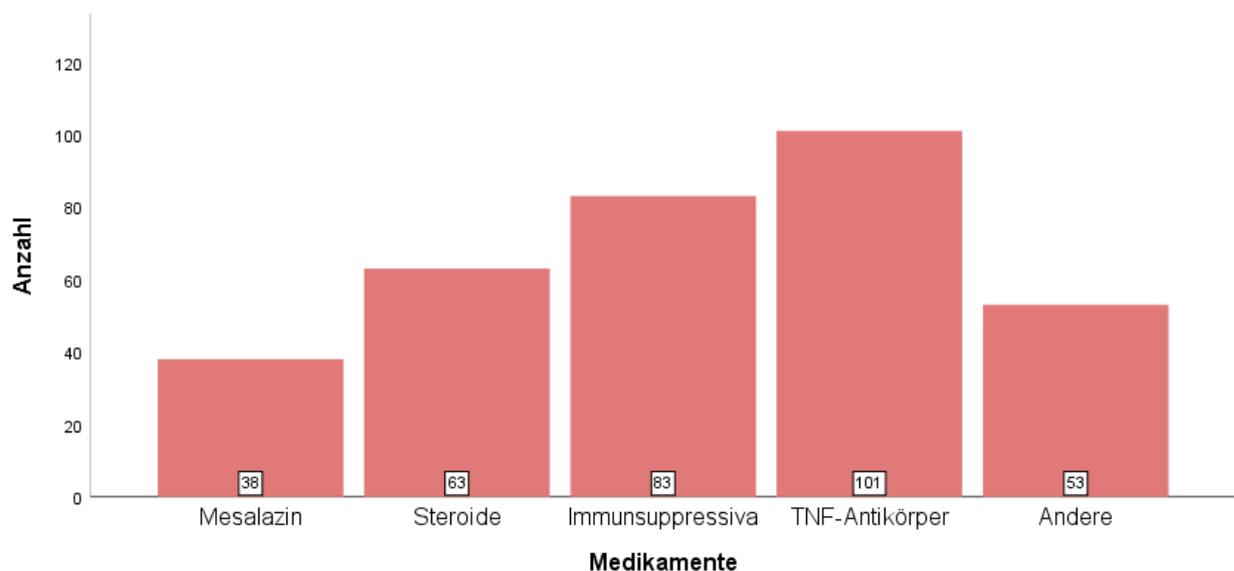


Abbildung 3 Medikationsverteilung bei Patienten der Klinik für Innere Medizin IV des UKJ
Steroide(Budesonid, Budenofalk, Prednisolon), Immunsuppressiva (Azathioprin, Mercaptopurin, Methotrexat), TNF-Antikörper (Adalimumab, Infliximab, Golimumab), andere (Vedolizumab, Certolizumab, Ustekinumab, Filgotinib)

Die nachstehende Abbildung 4 veranschaulicht die Kombinationen mit denen Mesalazin bei den 38 Patienten verordnet wird. Dabei verhalten sich die Anteile der Monotherapie (55,3%) und Kombinationstherapien (47,7%) nahezu gleich. Die häufigste Kombination von Mesalazin erfolgt hierbei mit Steroiden wie Budesonid oder Prednisolon (21,1%).

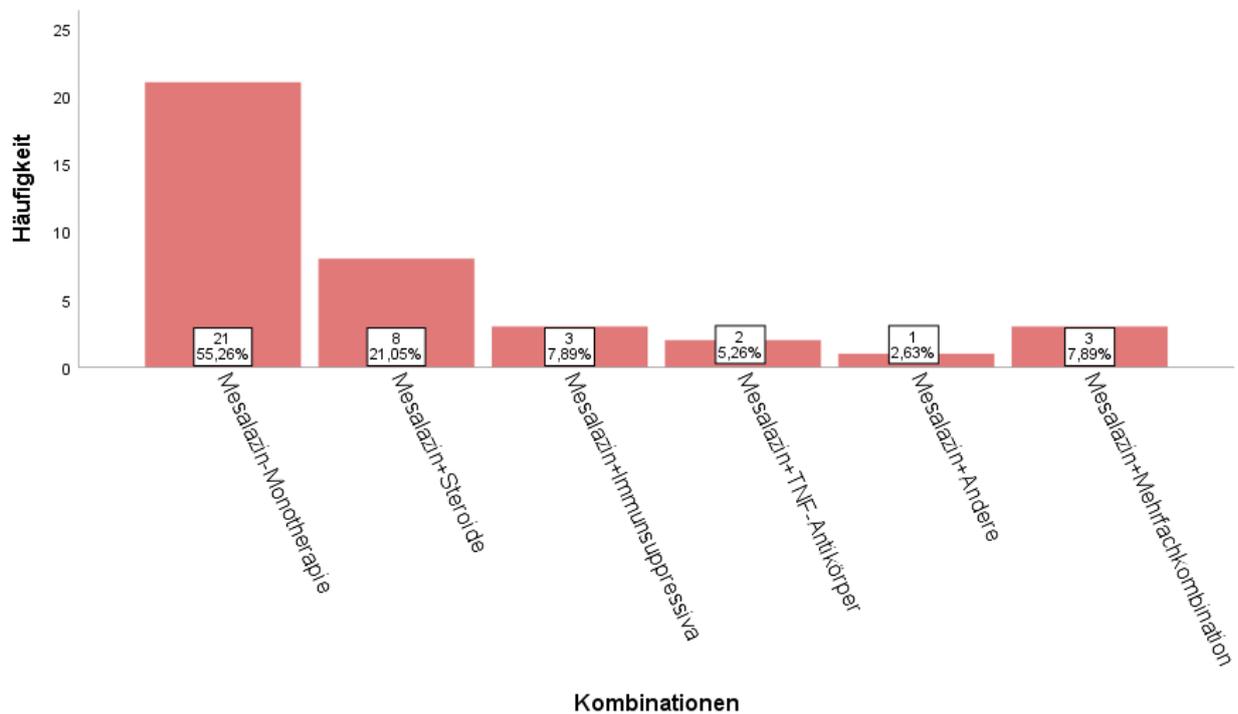


Abbildung 4 Mesalazinverordnung in unterschiedlichen Kombinationen bei Patienten der Klinik für Innere Medizin IV des UKJ

Steroide(Budesonid, Budenofalk, Prednisolon), Immunsuppressiva (Azathioprin, Mercaptopurin, Methotrexat), TNF-Antikörper (Adalimumab, Infliximab, Golimumab), andere (Vedolizumab, Certolizumab, Ustekinumab, Filgotinib)

In den folgenden Abbildungen 5 und 6 zeigt sich, bei welchem Befallsmuster Mesalazin verwendet wurde. 37 der 38 Patienten konnten für diese Darstellung einbezogen werden. Bei einem Patienten konnte keine Informationen zum Befallsmuster erhoben werden.

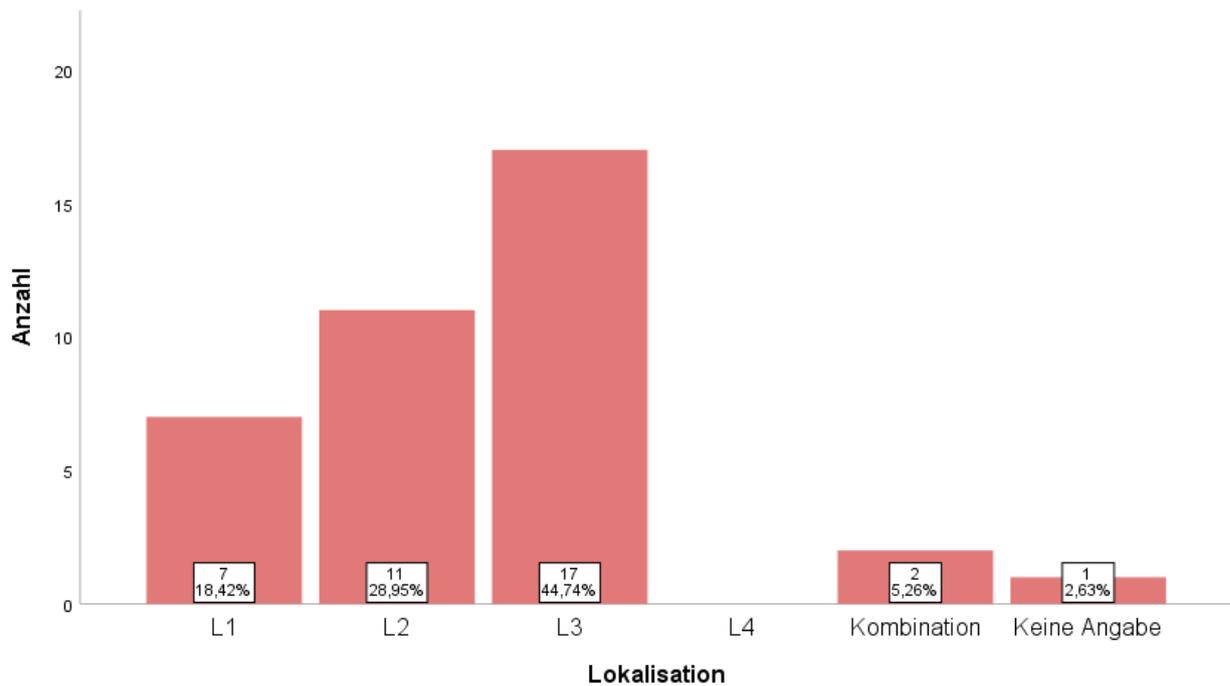


Abbildung 5 Befallsmuster bei Mesalazineinnahme (Lokalisation) bei Patienten der Klinik für Innere Medizin IV des UKJ
L1 terminales Ileum, L2 Kolon, L3 Ileokolon, L4 oberer Gastrointestinaltrakt, Kombination Befall des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts

Die häufigste Lokalisation, wie in Abbildung 5 ersichtlich, stellt das Ileokolon mit 44,7% dar. Danach folgen das Kolon (29,0%) sowie das terminale Ileum (18,4%). Bei einem Befall des oberen Gastrointestinaltrakts fand Mesalazin keine Anwendung.

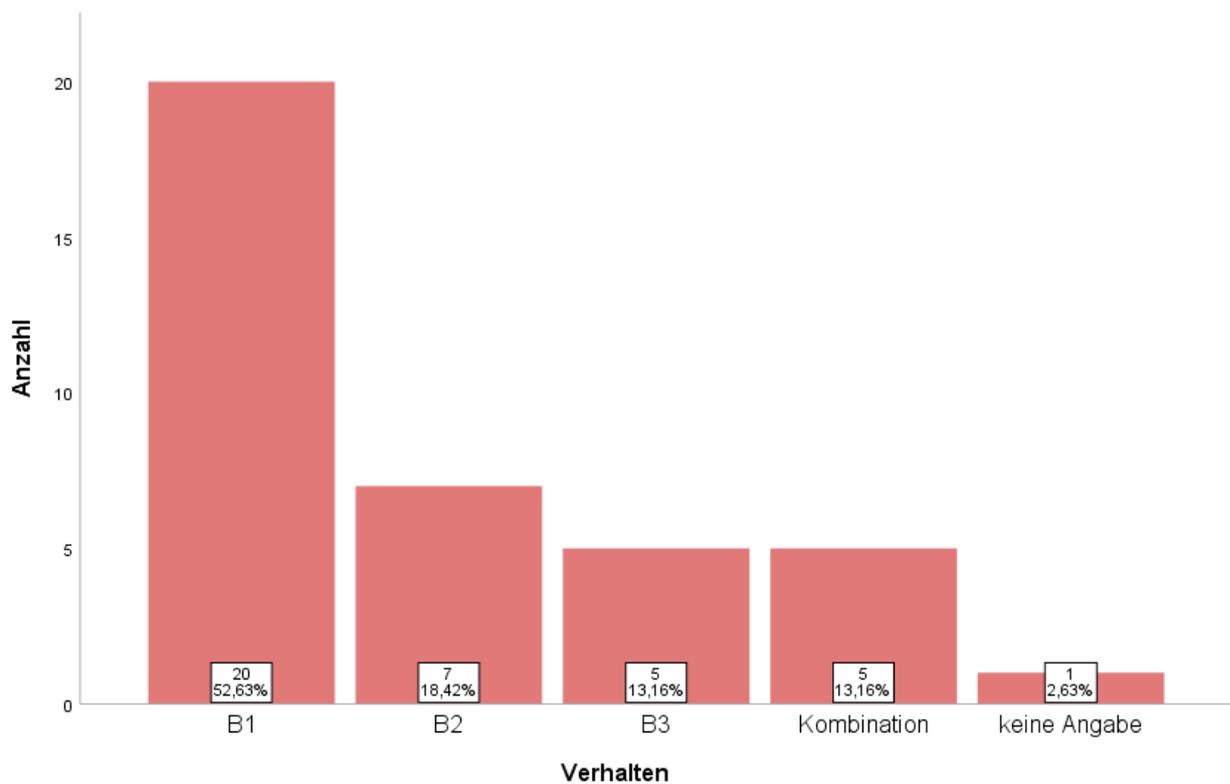


Abbildung 6 Befallsmuster bei Mesalazineinnahme (Verhalten) bei Patienten der Klinik für Innere Medizin IV des UKJ
B1 nicht strikturierend und penetrierend, B2 strikturierend, B3 penetrierend, Kombination strikturierend und penetrierend

Bei der Betrachtung des Verhaltens der Krankheitsaktivität in Abbildung 6 zeigt Mesalazin am häufigsten die Anwendung beim unkomplizierten, nicht strikturierenden oder penetrierenden Befall (52,6%). Eine Anwendung bei Fisteln/Abszessen (13,2%), Stenosen (18,4%) oder einer Kombination beider (13,2%) findet Mesalazin seltener.

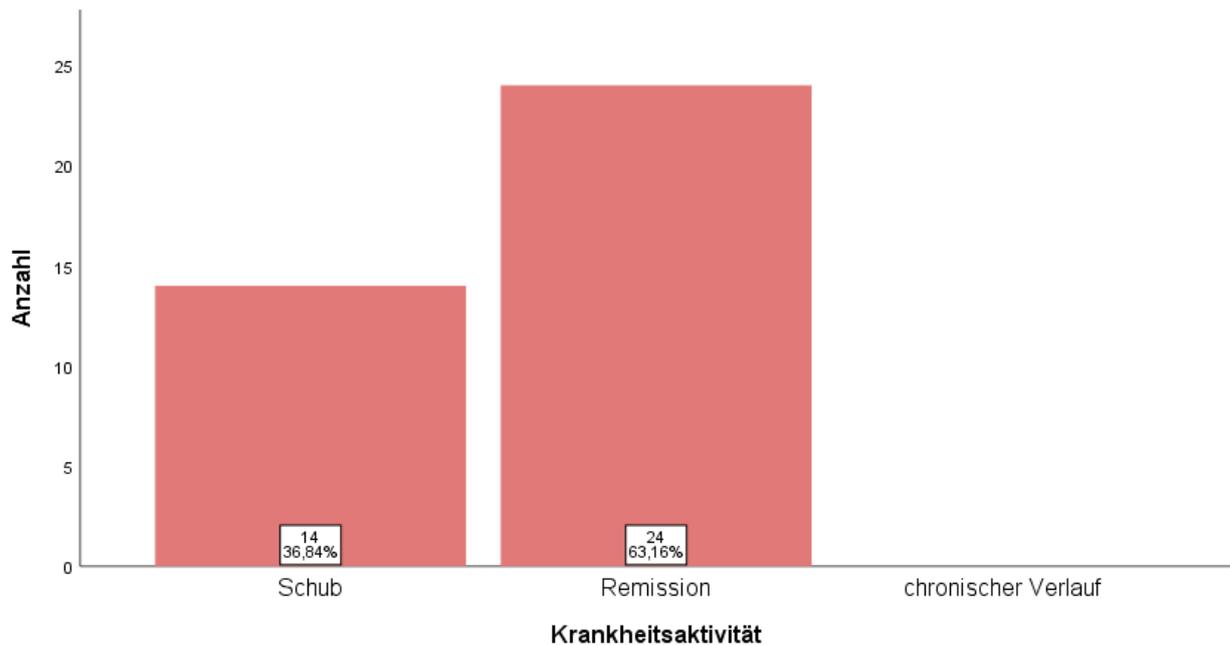


Abbildung 7 Krankheitsaktivität bei Mesalazineinnahme bei Patienten der Klinik für Innere Medizin IV des UKJ

Das Diagramm der Abbildung 7 verdeutlicht den Einsatz von Mesalazin bei unterschiedlichen Krankheitsaktivitäten des Morbus Crohn. 24 der 38 Patienten mit Mesalazinmedikation erhielten Mesalazin zum Erhalt einer Remission. Dies entspricht mit 63,2% dem größeren Anteil. Die anderen Patienten (14 von 38, 36,8%) erhielten Mesalazin im akuten Schub. Eine Verabreichung von Mesalazin im chronischen Krankheitsverlauf ist nicht erfolgt. Eine Unterteilung der Patienten im akutem Schub in die Krankheitsaktivitäten gering, mäßig und deutlich war in dieser Patientengruppe der Klinik für Innere Medizin IV nicht möglich, weil das selektionierende Kriterium Schubstärke in der Datenerhebung nicht extrahiert werden konnte. Somit ist keine Aufschlüsselung der Mesalazinverordnung im akuten Schub bei unterschiedlichen Krankheitsaktivitäten möglich.

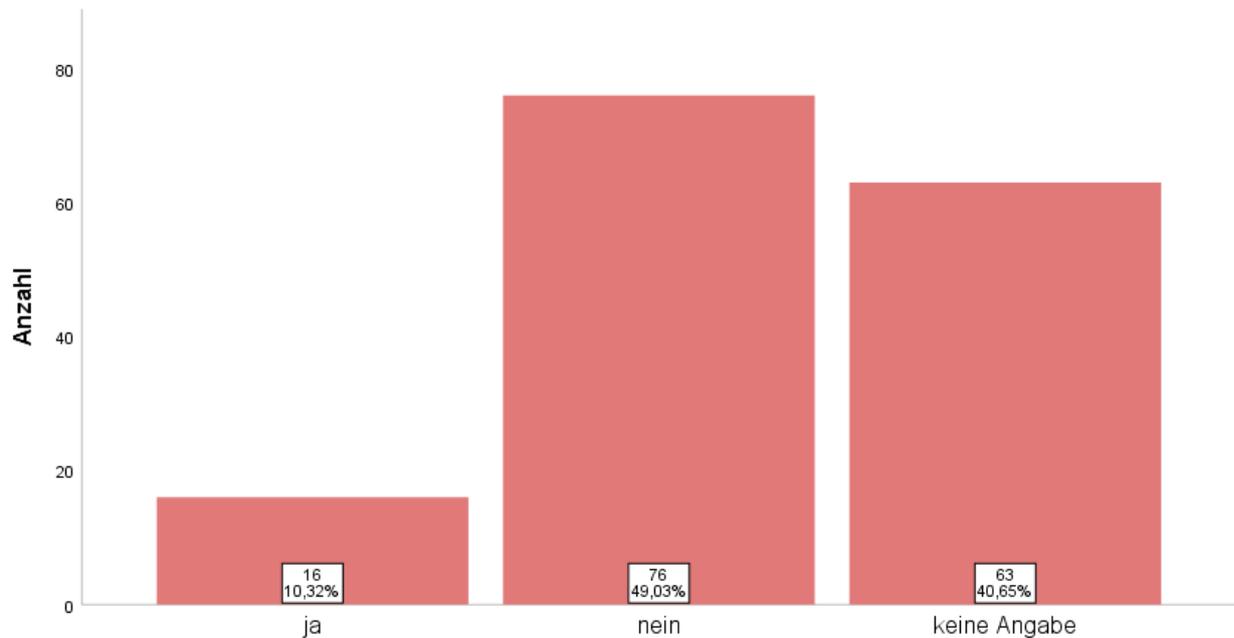


Abbildung 8 Postoperative Gabe von Mesalazin bei Patienten der Klinik für Innere Medizin IV des UKJ

Um zu ermitteln, ob Mesalazin eine Rolle in der postoperativen Remissionserhaltung spielt, wurden die Patientendaten rückblickend analysiert. Von den 328 Patienten erhielten insgesamt 155 (47,3%) im Verlauf ihrer Krankheitsgeschichte eine Operation. Informationen zur postoperativen Gabe von Mesalazin sind in der Abbildung 8 ersichtlich. Bei 63 der 155 Patienten konnte keine Angabe gemacht werden. Von den Übrigen 92 erhielten 16 Patienten (10,3%) Mesalazin zur postoperativen Remissionserhaltung.

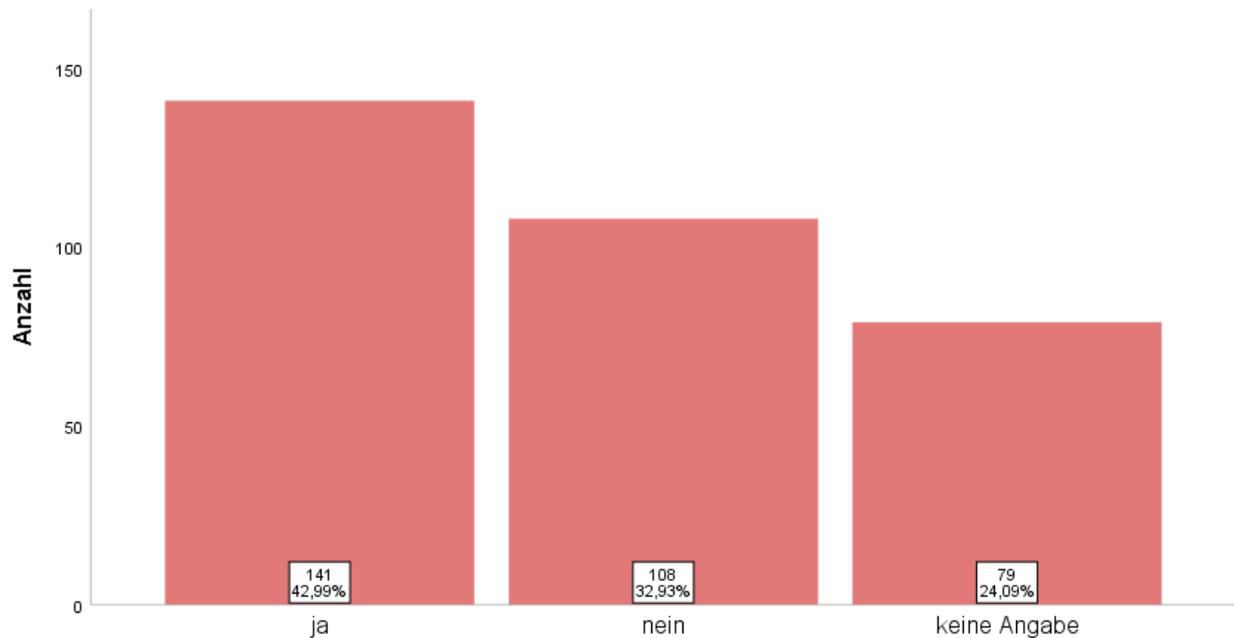


Abbildung 9 Mesalazineinnahme in der Vorgeschichte bei Patienten der Klinik für Innere Medizin IV des UKJ

Ob Patienten im gesamten Verlauf ihrer Erkrankung jemals mit Mesalazin behandelt wurden, wurde retrospektiv in Daten über den gesamten dokumentierten Krankheitsverlauf ermittelt. Wie in Abbildung 9 gezeigt, konnten dabei 79 der 328 Patienten aufgrund fehlender Informationen nicht einbezogen werden. Bei den übrigen 249 Patienten wiesen 141 Patienten (43,0%) eine Mesalazinbehandlung in der Vorgeschichte auf. 17 dieser Patienten (5,2%) erhielten auch zum Zeitpunkt der Datenermittlung Mesalazin.

Warum die Mesalazinverordnung in der Patientenvorgeschichte erfolgte oder weshalb ein Abbruch stattfand, konnte nur in vereinzelten Patientendaten erhoben werden. Die folgende Tabelle 8 gibt einen Überblick über die verfügbar gewesenen Informationen.

Tabelle 8 Gründe für Mesalazinverordnung und -abbruch bei Patienten der Klinik für Innere Medizin IV des UKJ

Gründe für Mesalazinverordnung	Patientenzahl
V.a. CED	6
Patientenwunsch	1
Gründe für Mesalazinabbruch	Patientenzahl
Unerwünschte Nebenwirkung	14
Multimedikation	3
Auslassversuch	1
Unzureichende Wirkung/Beschwerdezunahme	13
Remission	4

Gründe für einen Therapiebeginn oder die Beendigung einer begonnenen Therapie mit Mesalazin waren unterschiedlich. Vereinzelt war bei Symptombeginn die Abgrenzung zu einer Colitis ulcerosa nicht ganz eindeutig und lediglich ein Verdacht auf eine chronische entzündliche Darmerkrankung geäußert. In dieser Situation wurde häufig ein Therapieversuch mit Mesalazin eingeleitet. Teilweise bestand auch über mehrere Jahre zunächst die Diagnose Colitis ulcerosa und es wurde leitliniengerecht mit Mesalazin behandelt. Bei Ausbreitung der Symptomatik auf Darmabschnitte über das Kolon hinaus erfolgte dann die Diagnosestellung Morbus Crohn. Dabei wurde entweder die Medikation mit Mesalazin vorerst weitergeführt oder direkt beendet. Ein weiterer Grund für einen Therapieversuch mit Mesalazin stellte der Patientenwunsch hinsichtlich dieser Medikation dar. Die häufigsten Ursachen für eine Beendigung einer Mesalazintherapie waren Unverträglichkeit und eine nicht ausreichende Effektivität bzw. Beschwerdezunahme unter Therapie. Bei einem Patienten kam es durch Arzneimittelinteraktionen zur nierenschädigenden Wirkung mit resultierender Niereninsuffizienz, welche zum Therapieabbruch führte. Darüber hinaus waren die Umstellung bei Multimedikation, Auslassversuche und Beschwerdefreiheit bzw. Remission Ursachen für ein Absetzen von Mesalazin.

5.1.2 Patientendaten der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig (adulte Patienten)

Insgesamt wurden Daten von 161 Patienten ausgewertet. Die nachstehende Abbildung 10 verdeutlicht die Verteilung der Medikamentengruppen zum Erhebungszeitpunkt. Da Doppelmedikationen vorliegen, ist keine Addition aller einzelnen Medikamentengruppen auf die Gesamtpatientenzahl möglich. Die Therapie mit Mesalazin wurde bei 41 Patienten mit einem Anteil von 25,5% durchgeführt. Den größten Anteil erreichen auch hier Patienten mit einer TNF-Antikörper-Therapie (38,5%, 62 von 161).

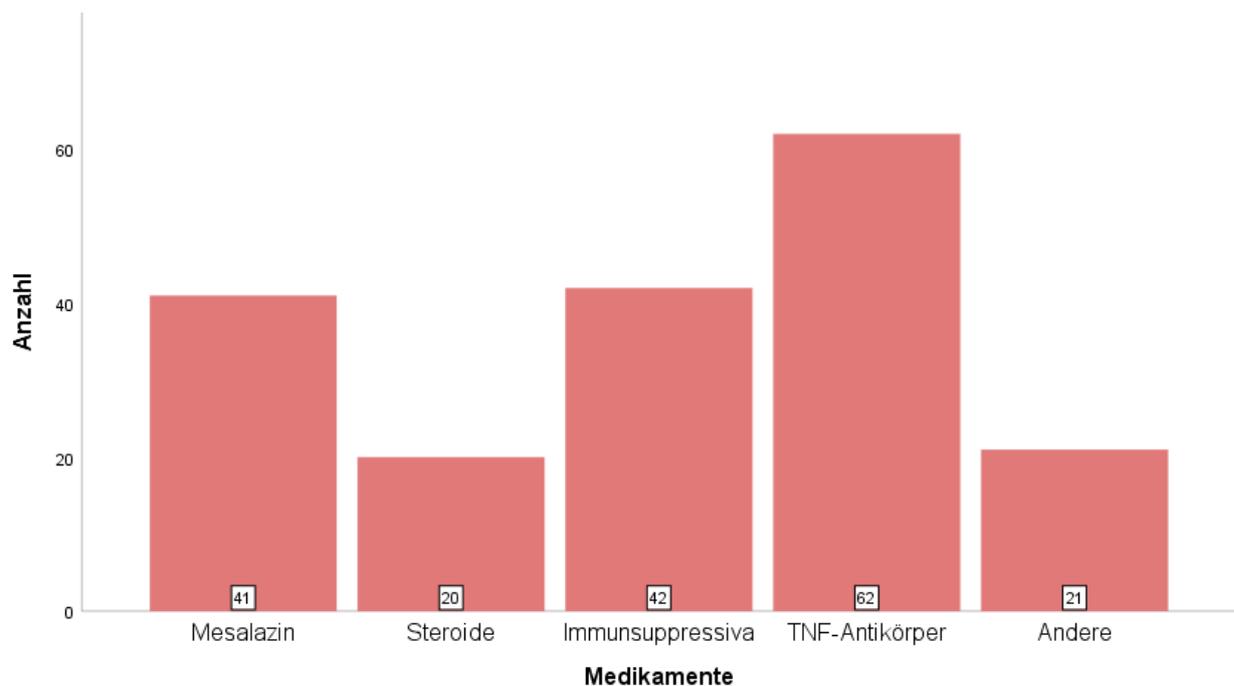


Abbildung 10 Medikationsverteilung bei Patienten der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig

Steroide (Budesonid, Budenofalk, Prednisolon), Immunsuppressiva (Azathioprin, Mercaptopurin, Methotrexat), TNF-Antikörper (Adalimumab, Infliximab, Golimumab), andere (Vedolizumab, Certolizumab, Ustekinumab, Filgotinib)

Die folgende Abbildung 11 veranschaulicht, in welchen Kombinationen Mesalazin bei den 41 Patienten verabreicht wurde. Dabei zeigt sich ein annähernd gleicher Einsatz von Mesalazin als Monotherapie (46,3%) im Vergleich zur Kombinationstherapie (53,7%). Am häufigsten erfolgt eine Kombination mit TNF-Antikörpern wie Adalimumab oder Infliximab (22,0%).

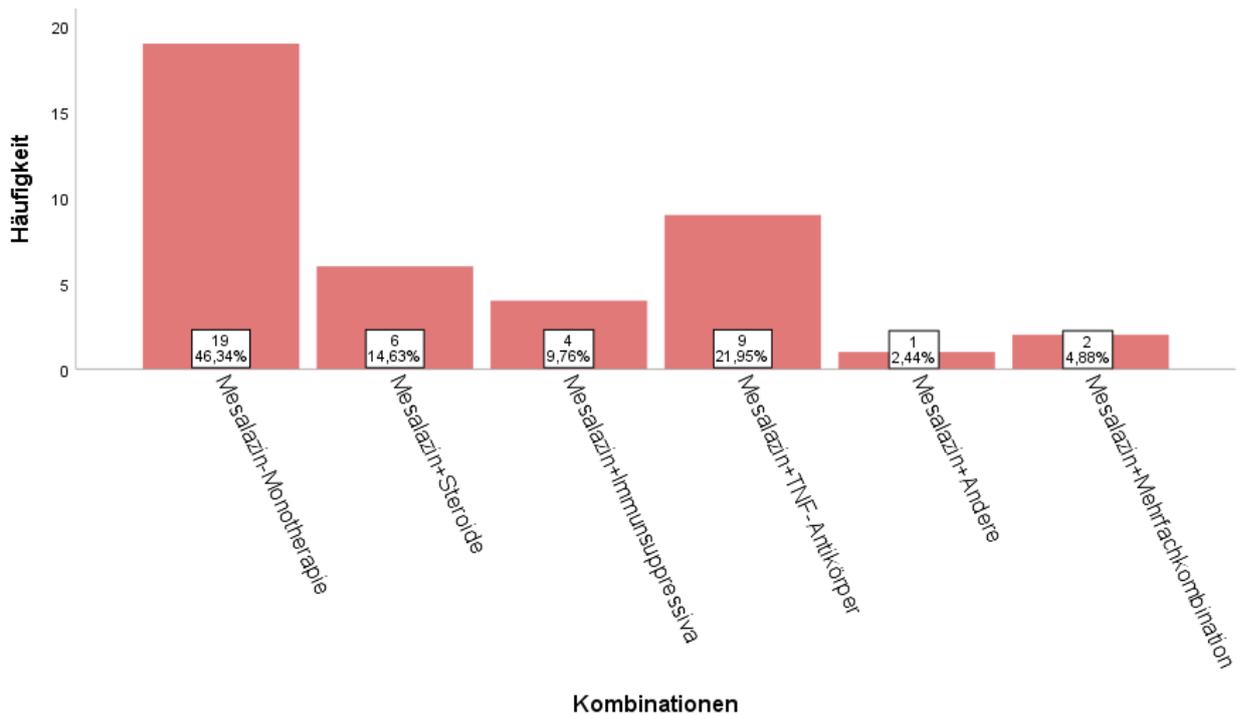


Abbildung 11 Mesalazinverordnung in unterschiedlichen Kombinationen bei Patienten der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig

Steroide(Budesonid, Budenofalk, Prednisolon), Immunsuppressiva (Azathioprin, Mercaptopurin, Methotrexat), TNF-Antikörper (Adalimumab, Infliximab, Golimumab), andere (Vedolizumab, Certolizumab, Ustekinumab, Filgotinib)

Die beiden folgenden Abbildungen 12 und 13 verdeutlichen, bei welchem Befallsmuster Mesalazin bei den 41 Patienten eingesetzt wurde.

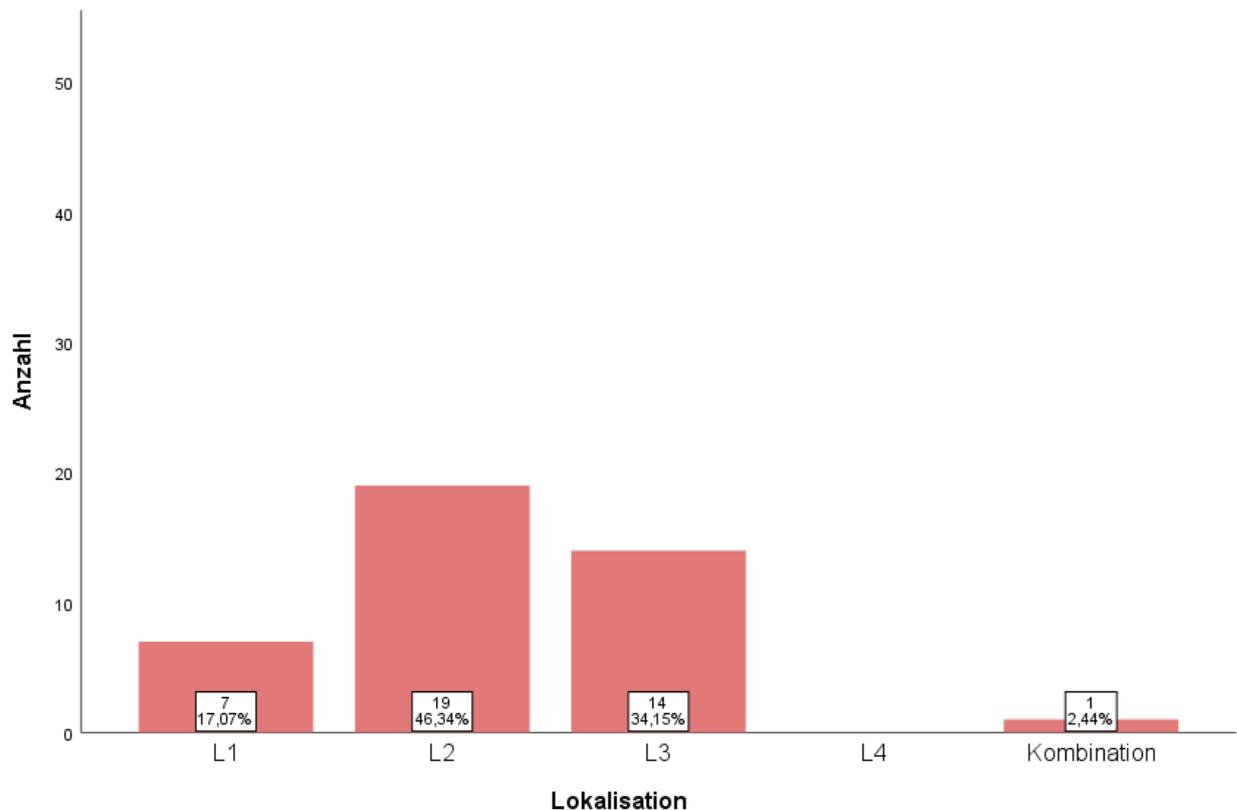


Abbildung 12 Befallsmuster bei Mesalazineinnahme (Lokalisation) bei Patienten der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig
L1 terminales Ileum, L2 Kolon, L3 Ileokolon, L4 oberer Gastrointestinaltrakt, Kombination Befall des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts

Wie in Abbildung 12 zu erkennen, fand die häufigste Verwendung von Mesalazin bei einem isolierten Kolonbefall statt (46,3%). Bei 34,2% lag ein Befall des Ileokolons vor und bei 17,1% des terminalen Ileums. Ein Patient mit Mesalazinmedikation bot eine Kombination aus Befall des Ileokolons und des oberen Gastrointestinaltrakts. Eine Anwendung von Mesalazin bei einem isolierten Befall des oberen Gastrointestinaltrakts fand nicht statt.

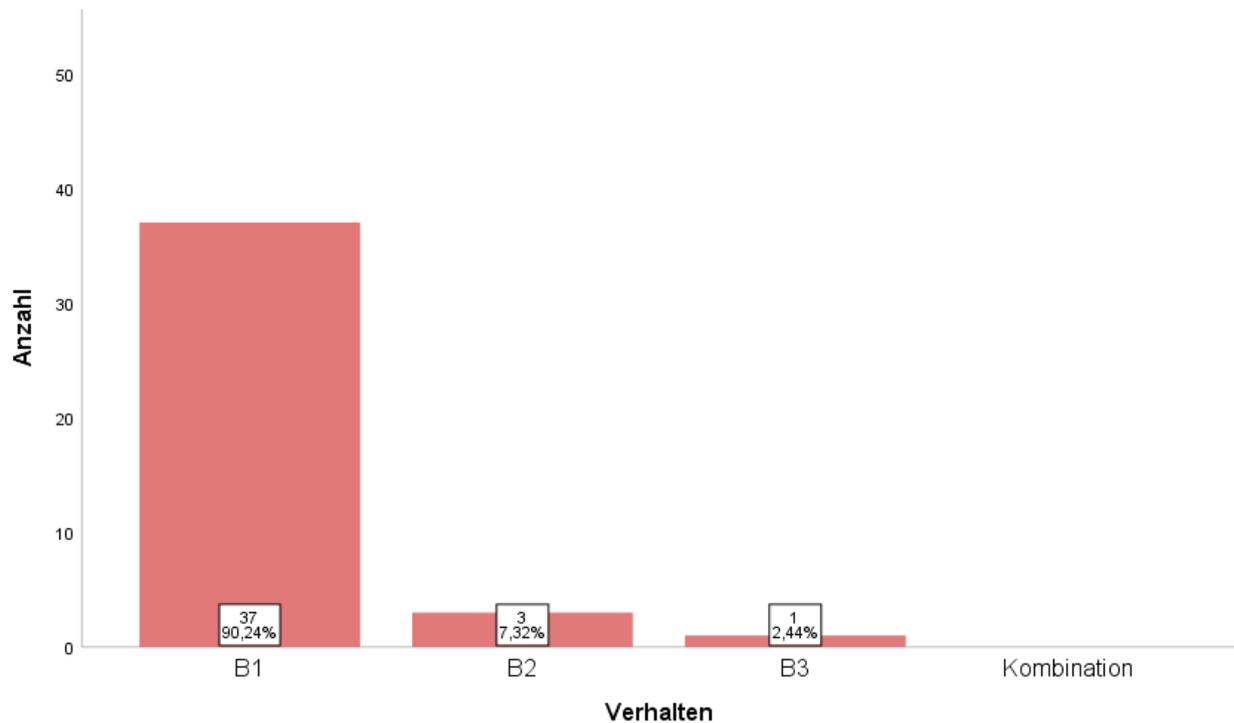


Abbildung 13 Befallsmuster bei Mesalazineinnahme (Verhalten) bei Patienten der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig

B1 nicht strikturierend und penetrierend, B2 strikturierend, B3 penetrierend, Kombination strikturierend und penetrierend

Die Veranschaulichung des Krankheitsverhaltens in Abbildung 13 zeigt erneut die bevorzugte Anwendung von Mesalazin bei einem nicht strikturierenden oder penetrierenden Befall (90,2%). Der Einsatz bei Fisteln (2,4%) oder Stenosen (7,3%) ist eher die Ausnahme.

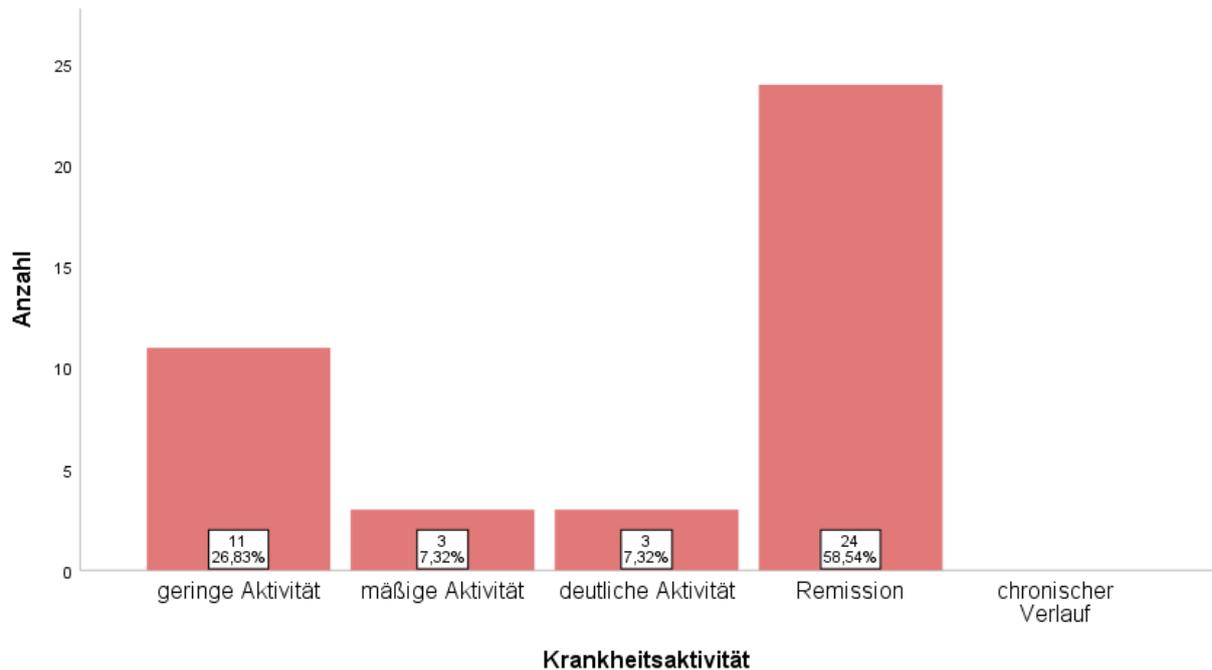


Abbildung 14 Krankheitsaktivität bei Mesalazineinnahme bei Patienten der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig

Die Abbildung 14 zeigt, dass Mesalazin den häufigsten Einsatz zum Erhalt der Remission aufweist (58,5%). 17 der 41 Patienten (41,5%) erhielten Mesalazin im Rahmen eines akuten Schubes. Dabei erfolgte die bevorzugte Anwendung bei einer geringen Aktivität (26,8%). Bei chronisch-aktiven Verlaufsformen fand Mesalazin keine Anwendung.

Für die 17 Patienten im akuten Schub ist in der nachstehenden Tabelle 9 die Anzahl der Mesalazinverordnungen dem Befallsmuster in der jeweiligen Krankheitsaktivität zugeordnet.

Tabelle 9 Befallsmuster der Patienten der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig mit Mesalazinverordnung im akuten Schub

Befallsmuster <i>n</i> [%]	Geringe Aktivität	Mäßige Aktivität	Deutliche Aktivität
	(n=11)	(n=3)	(n=3)
L1	1 [9,0%]	-	-
L2	5 [45,5%]	2 [66,7%]	1 [33,3%]
L3	5 [45,5%]	1 [33,3%]	2 [66,7%]
L4	-	-	-
Kombination	-	-	-

n Anzahl der Patienten; L1 terminales Ileum, L2 Kolon, L3 Ileokolon, L4 oberer Gastrointestinaltrakt, *Kombination* Befall des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts

Die Tabelle 9 dient der Veranschaulichung wie vielen Patienten mit geringer bis mäßiger Krankheitsaktivität und einem ileozökalem Befallsmuster Mesalazin verabreicht wird. Von den 17 Patienten mit Mesalazinverordnung im akuten Schub zeigen 14 Patienten (82,4%) eine geringe bis mäßige Krankheitsaktivität. Aus diesen 14 Patienten konnten 7 (41,2%) ein ileozökales Befallsmuster (Befall des terminalen Ileums oder Ileokolons) aufweisen. Drei Patienten (17,6%) erhielten Mesalazin bei einer deutlichen Krankheitsaktivität.

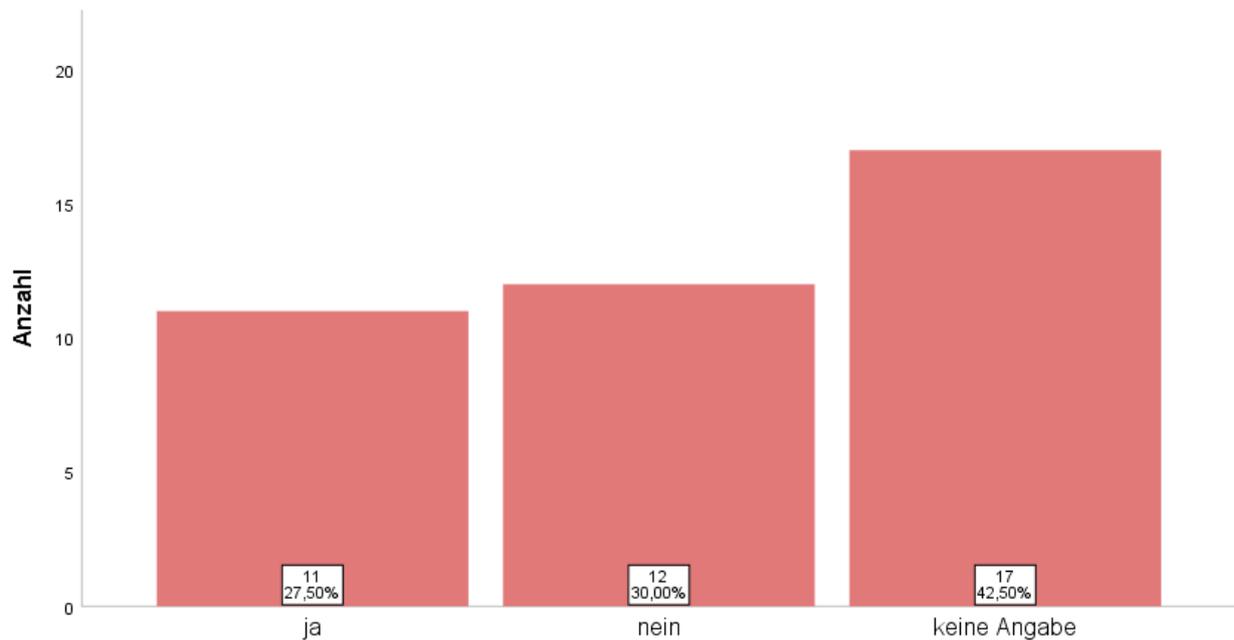


Abbildung 15 Postoperative Gabe von Mesalazin bei Patienten der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig

Die retrospektive Betrachtung der Patientendaten zeigte, dass sich 40 der 161 Patienten (24,8%) in ihrem Krankheitsverlauf einer Operation im Rahmen des Morbus Crohn unterzogen hatten. In Bezug auf eine postoperative Mesalazingabe, wie in Abbildung 15 verdeutlicht, konnte bei 17 der Patienten keine Angabe gefunden werden. Bei den übrigen 23 der 40 Patienten erhielten 11 Patienten (27,5%) postoperativ Mesalazin. Verglichen unter den 23 Patienten mit Informationen zur postoperativen Gabe sind somit die Zahlen für eine postoperative Remissionserhaltung mit oder ohne Mesalazin nahezu gleich.

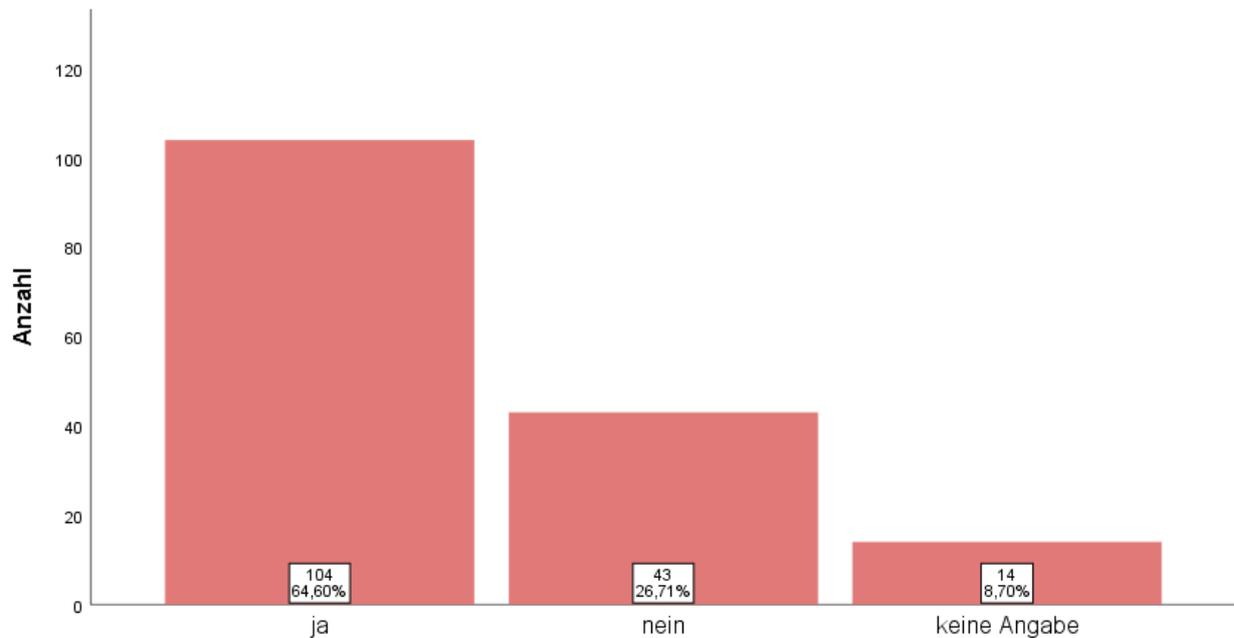


Abbildung 16 Mesalazineinnahme in der Vorgeschichte bei Patienten der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig

Für die Darstellung der Anwendung von Mesalazin während des gesamten Krankheitsverlaufes konnte bei 14 der 161 Patienten keine Angabe erhoben werden. Die Abbildung 16 zeigt bei 104 Patienten (64,6%) ein Einsatz von Mesalazin im Verlauf ihrer Krankheitsgeschichte. Darunter befanden sich 27 Patienten, die auch bei der Datenerhebung mit Mesalazin behandelt wurden.

Mögliche Gründe für eine Verordnung von Mesalazin in der Vorgeschichte oder Ursachen für eine Beendigung der Therapie konnten nur vereinzelt in den Patientendaten erhoben werden. Vorhandene Informationen sind in der folgenden Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10 Gründe für Mesalazinverordnung und -abbruch bei Patienten der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig

Gründe für Mesalazinverordnung	Patientenzahl
V.a. CED	7
Patientenwunsch	-
Gründe für Mesalazinabbruch	Patientenzahl
Unerwünschte Nebenwirkung	6
Multimedikation	1
Auslassversuch	1
Unzureichende Wirkung/Beschwerdezunahme	5
Remission	7

Ursachen für einen Therapieversuch oder einen Therapieabbruch gleichen hierbei der Patientengruppe aus der gastroenterologischen Ambulanz der Klinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums Jena. Es gab ebenso Patienten mit zunächst als Colitis ulcerosa geführter chronisch entzündlicher Darmerkrankung, welche sich im Verlauf als Morbus Crohn darstellte. Dabei wurde Mesalazin als Medikation zum Teil beibehalten oder wegen fehlender Wirksamkeit abgesetzt. Eine unzureichende Effektivität, eine Beschwerdezunahme oder unerwünschte Nebenwirkungen waren auch hier die häufigsten Gründe für ein Absetzen der Mesalazinmedikation. Ebenso häufig wurde auch aufgrund einer Beschwerdefreiheit ein Auslassversuch und damit eine Therapiebeendigung mit Mesalazin durchgeführt.

5.1.3 Patientendaten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKJ (pädiatrische Patienten)

Aus dem Patientenkollektiv der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin wurden insgesamt 64 Patienten in die Auswertung einbezogen. Folgende Abbildung 17 zeigt erneut eine Verteilung der Medikamentengruppen zum Erhebungszeitpunkt. Aufgrund von Doppelmedikationen ist auch hier keine Addition der einzelnen Gruppen auf die Gesamtpatientenzahl möglich. Mesalazin erhält mit 17 Patienten einen Anteil von 26,6%. Den größten Anteil weisen Patienten mit einer immunsuppressiven Therapie mit 67,2% auf (43 von 64).

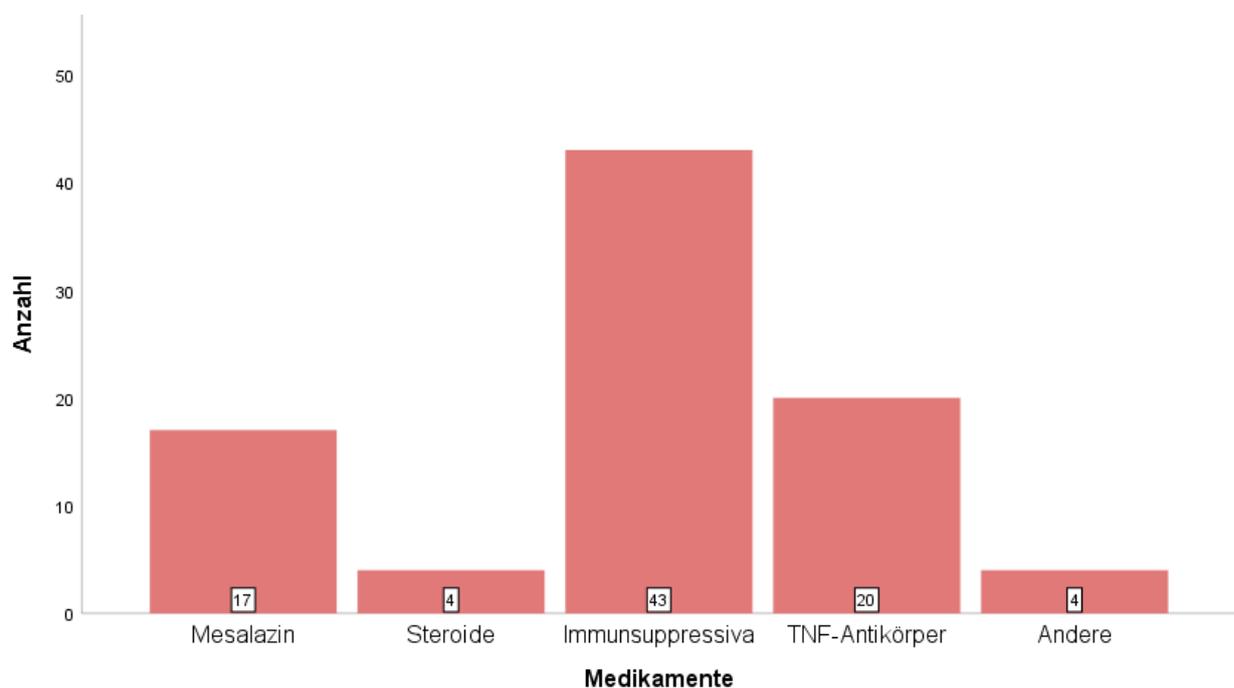


Abbildung 17 Medikationsverteilung bei Patienten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKJ

Steroide (Budesonid, Budenofalk), Immunsuppressiva (Azathioprin, Mercaptopurin, Methotrexat), TNF-Antikörper (Adalimumab, Infliximab), andere (Vedolizumab, Ustekinumab)

Die anschließende Abbildung 18 zeigt, in welchen Kombinationen Mesalazin verabreicht wurde. Die Kombinationstherapien erreichen mit 82,4% den größeren Anteil. Am häufigsten erfolgt eine Verabreichung von Mesalazin in Kombination mit mehreren Medikamenten.

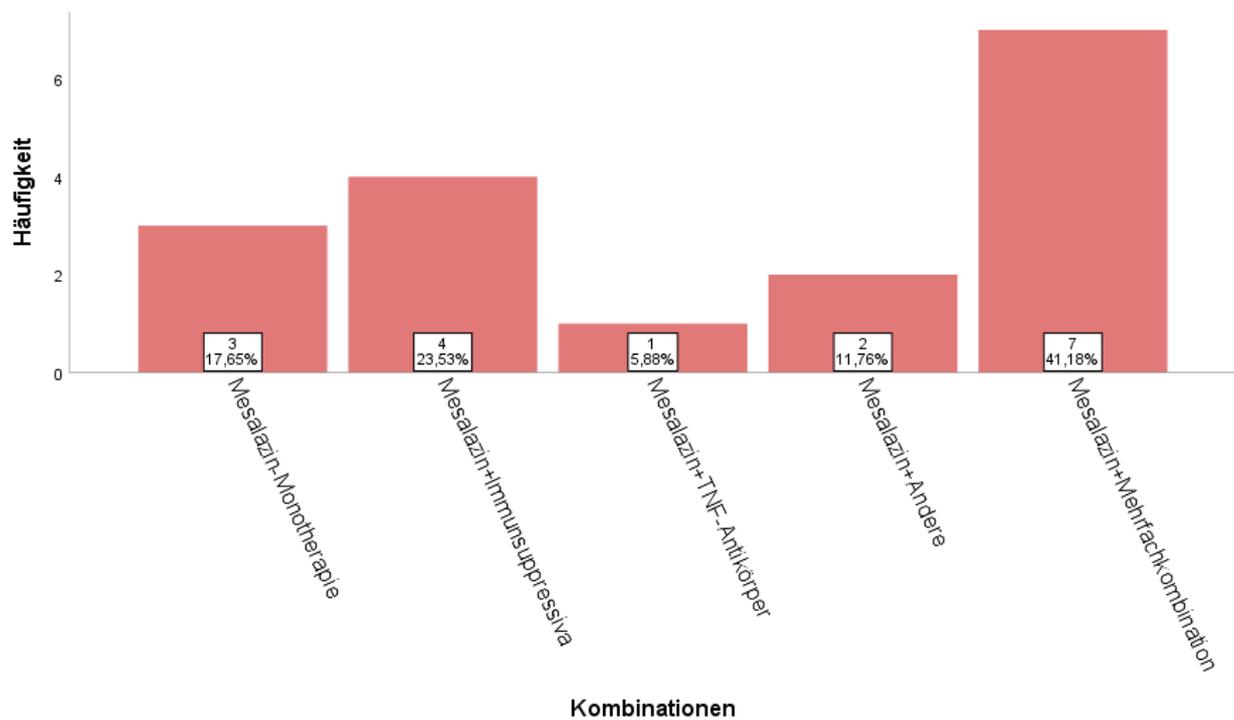


Abbildung 18 Mesalazinverordnung in unterschiedlichen Kombinationen bei Patienten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKJ
 Steroide(Budesonid, Budenofalk), Immunsuppressiva (Azathioprin, Mercaptopurin, Methotrexat), TNF-Antikörper (Adalimumab, Infliximab), andere (Vedolizumab, Ustekinumab)

Die folgenden Abbildungen 19 und 20 stellen von den 17 Patienten mit Mesalazin-
verabreichung den Einsatz in Abhängigkeit zu verschiedenen Befallsmuster dar.

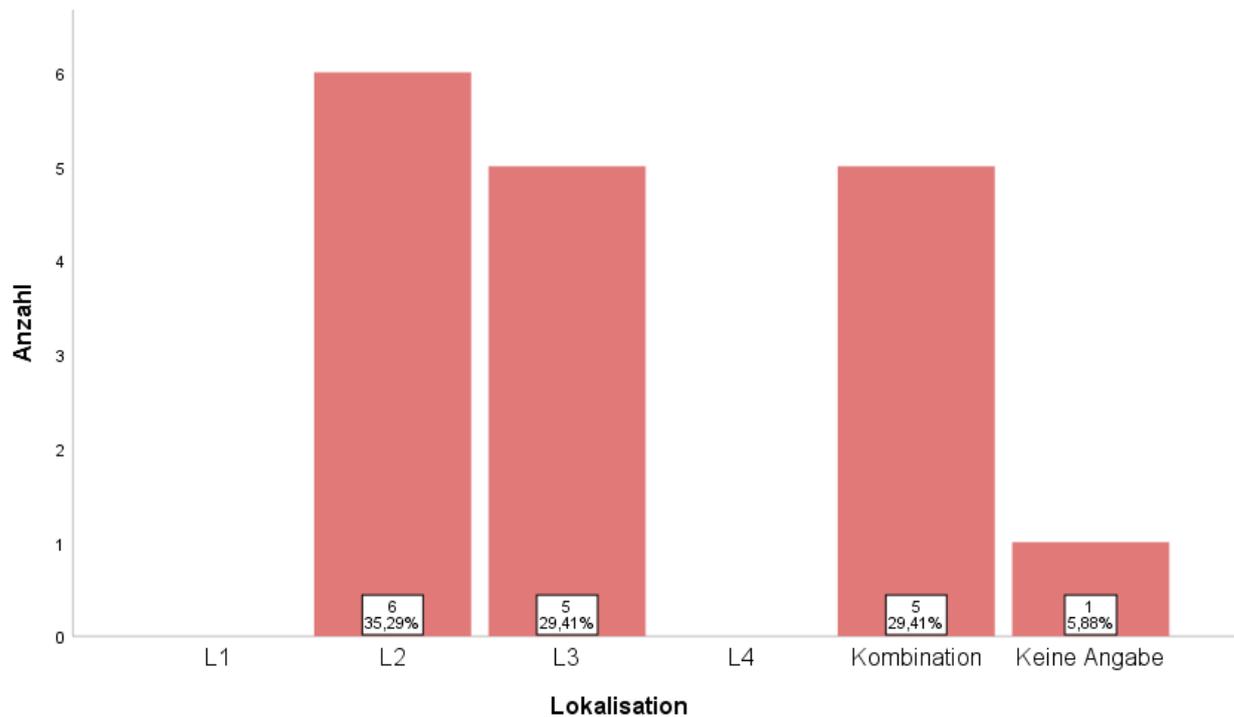


Abbildung 19 Befallsmuster bei Mesalazineinnahme (Lokalisation) bei Patienten der Klinik für
Kinder- und Jugendmedizin des UKJ

*L1 terminales Ileum, L2 Kolon, L3 Ileokolon, L4 oberer Gastrointestinaltrakt,
Kombination Befall des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts*

In dieser Patientengruppe war die bevorzugte Verwendung von Mesalazin bei einer Lokalisation nicht eindeutig zuzuordnen. Wie in Abbildung 19 zu erkennen, zeigen der isolierte Befall des Kolons (35,3%), des Ileokolons (29,4%) oder ein kombinierter Befall von oberem und unterem Gastrointestinaltrakt (29,4%) nahezu gleiche Werte. Eindeutig ist der ebenso fehlende Einsatz bei einem isolierten Befall des oberen Gastrointestinaltrakts. Darüber hinaus fand in dieser Patientengruppe auch kein Einsatz bei Befall des terminalen Ileums statt.

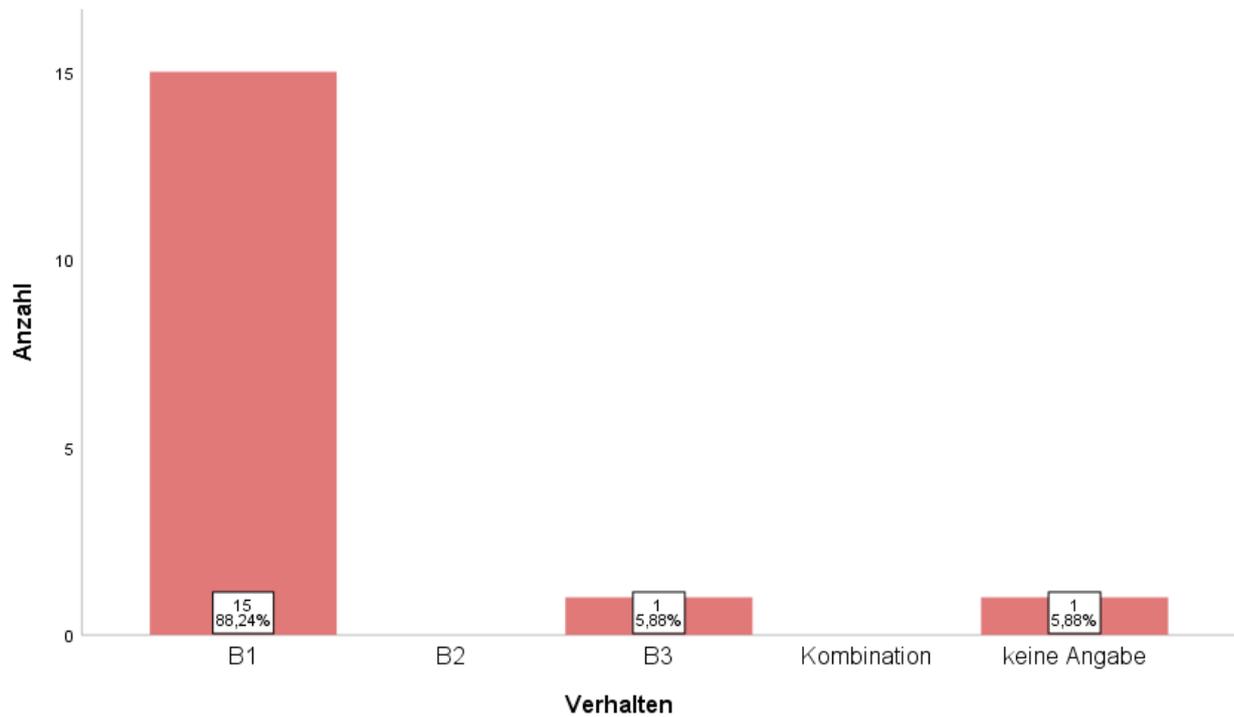


Abbildung 20 Befallsmuster bei Mesalazineinnahme (Verhalten) bei Patienten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKJ
B1 nicht strikturierend und penetrierend, B2 strikturierend, B3 penetrierend, Kombination strikturierend und penetrierend

Bei der Betrachtung des Krankheitsverhaltens in Abbildung 20 zeigt sich wiederum die bevorzugte Anwendung von Mesalazin bei einem nicht strikturierenden und penetrierenden Verlauf (88,2%).

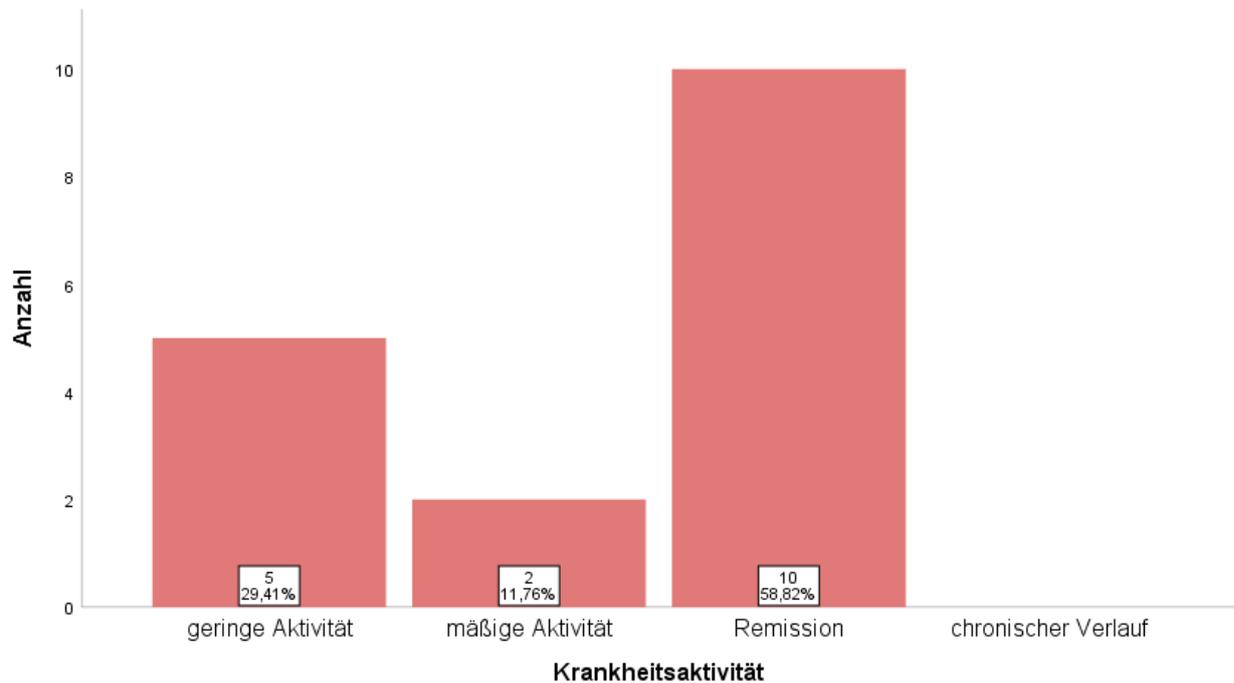


Abbildung 21 Krankheitsaktivität bei Mesalazineinnahme bei Patienten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKJ

Die Abbildung 21 zeigt den Einsatz von Mesalazin bei unterschiedlichen Krankheitsaktivitäten. Wie auch in den anderen Patientengruppen erfolgt der bevorzugte Einsatz von Mesalazin zur Erhaltung einer Remission (58,8%). 41,2% der Patienten mit Mesalazinmedikation erhielten diese im akuten Schub. Eine bevorzugte Verabreichung erfolgte bei einer geringen Aktivität (29,4%). Bei einer deutlichen Aktivität fand Mesalazin in dieser Patientengruppe keine Anwendung. Ebenso keine Verwendung zeigte Mesalazin im chronischen Krankheitsverlauf.

Tabelle 11 Befallsmuster der Patienten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKJ mit Mesalazinverordnung im akuten Schub

Befallsmuster <i>n</i> [%]	Geringe Aktivität	Mäßige Aktivität	Deutliche Aktivität
	(n=5)	(n=2)	(n=0)
L1	-	-	-
L2	2 [40,0%]	-	-
L3	2 [40,0%]	-	-
L4	-	-	-
Kombination	1 [20,0%]	2 [100,0%]	-

n Anzahl der Patienten; L1 terminales Ileum, L2 Kolon, L3 Ileokolon, L4 oberer Gastrointestinaltrakt, *Kombination* Befall des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts

Die Tabelle 11 zeigt für die 7 Patienten im akuten Schub eine Zuordnung der Mesalazinverordnung in unterschiedlichen Krankheitsaktivitäten zum Befallsmuster. Sie dient hierbei ebenso der Veranschaulichung bei wie vielen Patienten mit leichter bis mäßiger Krankheitsaktivität und einem ileozökalem Befallsmuster Mesalazin verabreicht wird. Alle 7 Patienten mit Mesalazinverabreichung im akuten Schub zeigen eine leichte bis mäßige Krankheitsaktivität. Davon wiesen 2 Patienten (28,6%) ein ileozökales Befallsmuster auf.

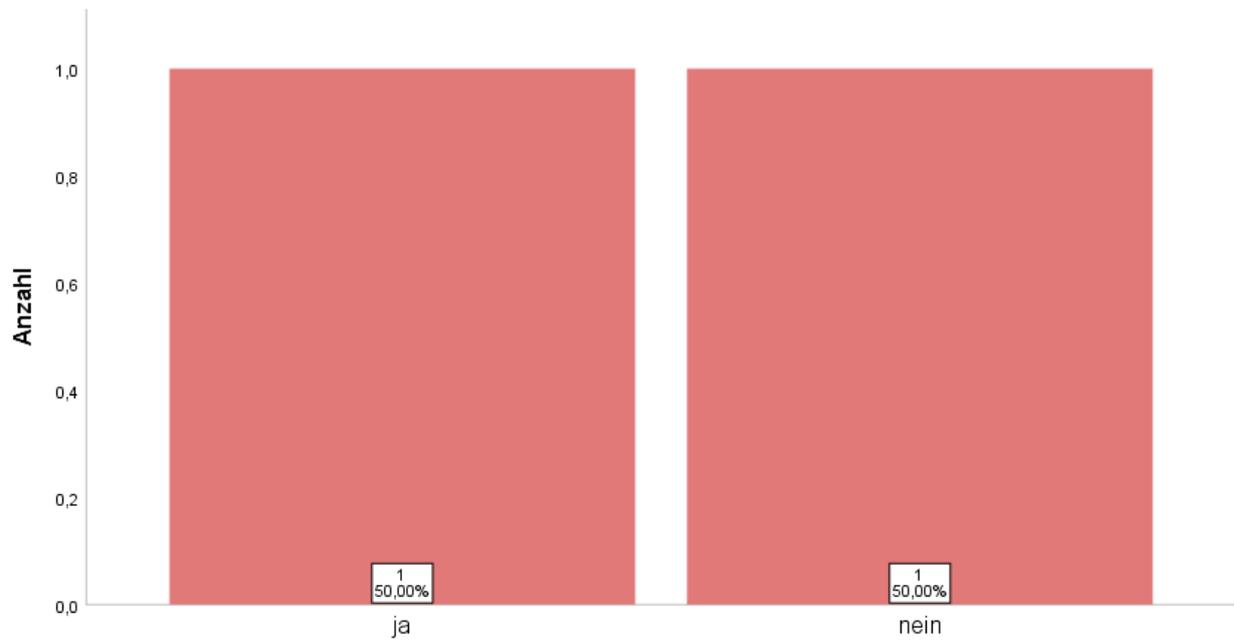


Abbildung 22 Postoperative Gabe von Mesalazin bei Patienten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKJ

2 der 64 Patienten (3,1%) der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikum Jenas unterliefen im Verlauf ihrer Krankheitsgeschichte eine Operation. Die Verteilung ist in Abbildung 22 illustriert. Ein Patient erhielt dabei postoperativ eine Remissionserhaltung mit Mesalazin (50,0%).

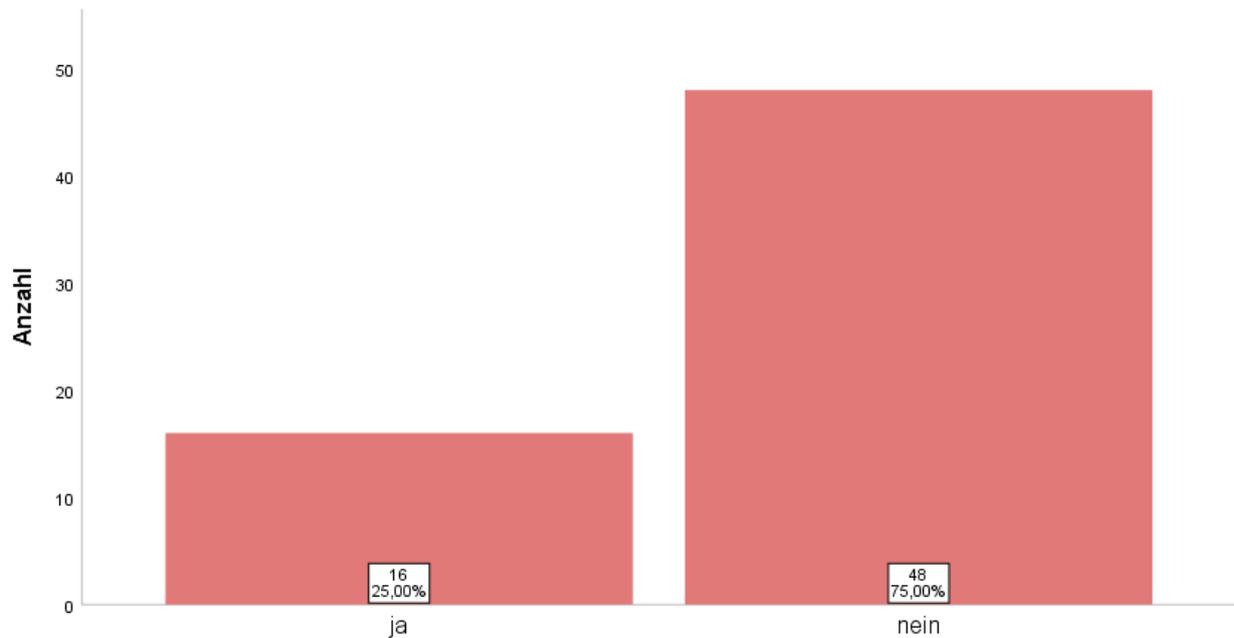


Abbildung 23 Mesalazineinnahme in der Vorgeschichte bei Patienten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKJ

Die Abbildung 23 verdeutlicht den kumulativen Einsatz von Mesalazin während des gesamten Krankheitsverlaufs. Dabei wird deutlich, dass der größere Patiententeil der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin (75,0%) noch keine Mesalazinmedikation erhalten hatte. Von den 16 Patienten (25,0%) mit Mesalazin in der Vorgeschichte, sind 3 Patienten auch im Rahmen der Datenerhebung aktuell mit Mesalazin behandelt worden.

Die Gründe für einen Therapiebeginn oder -abbruch mit Mesalazin ähneln weitestgehend den anderen Patientengruppen und sind in Tabelle 12 ersichtlich.

Tabelle 12 Gründe für Mesalazinverordnung und - abbruch bei Patienten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKJ

Gründe für Mesalazinverordnung	Patientenzahl
V.a. CED	1
Patientenwunsch	-
Erfolglose Ernährungstherapie	2
Gründe für Mesalazinabbruch	Patientenzahl
Unerwünschte Nebenwirkung	4
Multimedikation	1
Auslassversuch	-
Unzureichende Wirkung/Beschwerdezunahme	1
Remission	-
Ablehnung der Eltern	2

Die zunächst geführte Diagnose als Colitis ulcerosa, Unverträglichkeiten oder unzureichende Wirksamkeit finden sich im Zusammenhang mit einer vergangenen Mesalazinmedikation. Durch Arzneimittelinteraktionen resultierte bei einem Patienten eine Panzytopenie, welche zum Therapieabbruch führte. In der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin stellt auch die teilweise nicht ausreichende Ernährungstherapie einen Grund für einen Therapieversuch mit Mesalazin dar.

5.2 Mesalazinanteil in täglicher Praxis: Studienpopulationen

Für die Ermittlung des Mesalazineinsatzes in Studienpopulationen wurde bei Pubmed eine Literaturrecherche durchgeführt. Dabei erfolgten zwei separierte Suchvorgänge. Zum einen wurde nach internationalen Therapiestudien des Morbus Crohn gesucht. Die durchgeführte Suche ergab 917 relevante Artikel in Pubmed (Zeitraum 2004 - 2018). Nach Titel-, Abstrakt- und Volltextüberprüfung konnten 17 Studien für die Auswertung aufgenommen werden. Die Ermittlungsweg ist in der folgenden Abbildung 24 dargestellt.

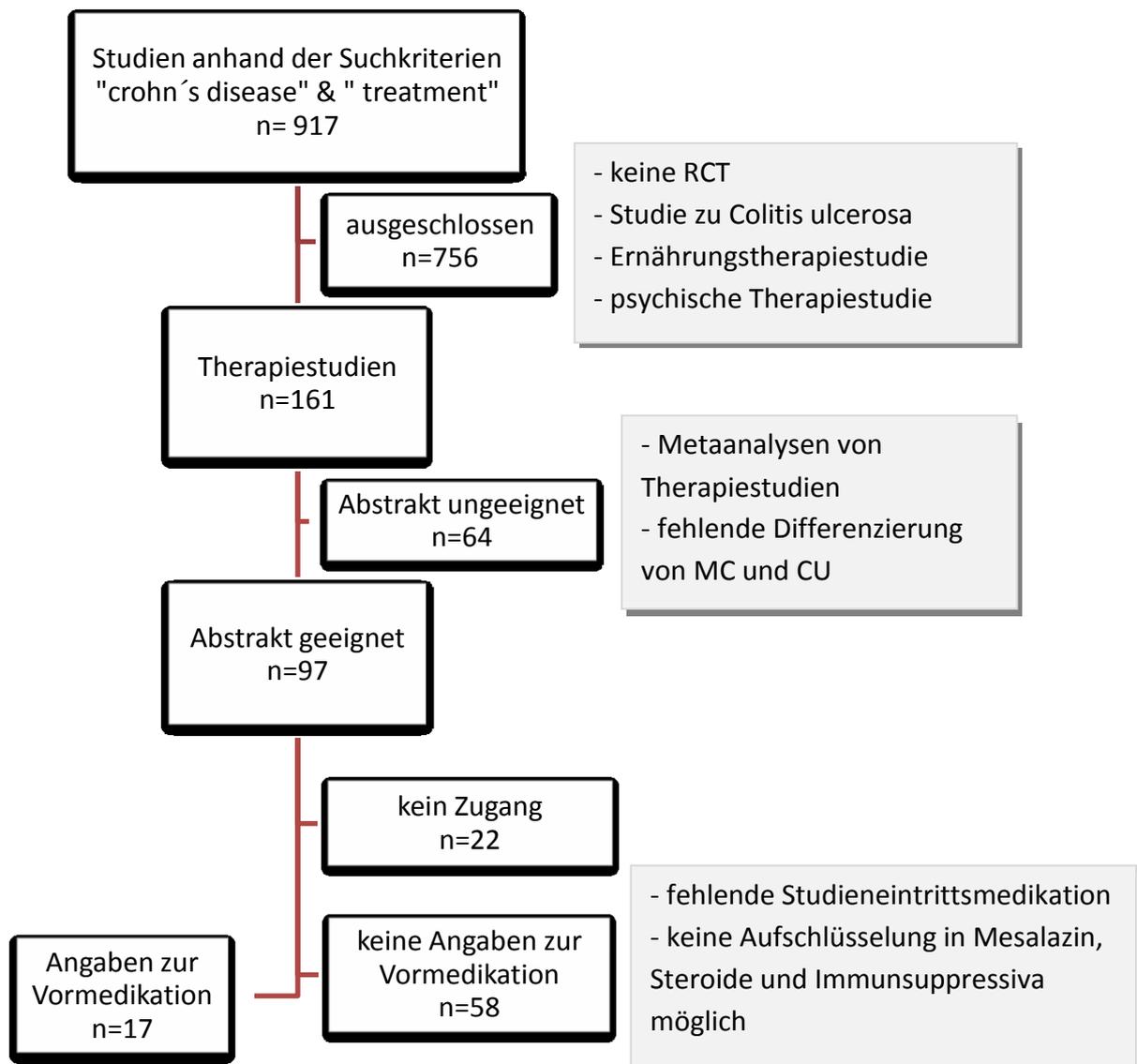


Abbildung 24 Flussdiagramm zur Auswahl der Therapiestudien

Zum anderen erfolgte eine Recherche nach postoperativen Therapiestudien des Morbus Crohn. Die durchgeführte Suche in Pubmed ergab 208 relevante Treffer (Zeitraum 2013 - 2018). Nach Überprüfung von Titel, Abstrakt und Volltext konnten sechs Studien in die Auswertung aufgenommen werden. Das Flussdiagramm zur Auswahl der postoperativen Therapiestudien ist in der Abbildung 25 dargestellt. Drei der sechs ausgewählten Studien enthielten Informationen zur Medikation zum Studieneintritt jedoch nicht zum postoperativen Medikationseinsatz, daher wurden diese in der Auswertung der internationalen Therapiestudien berücksichtigt.

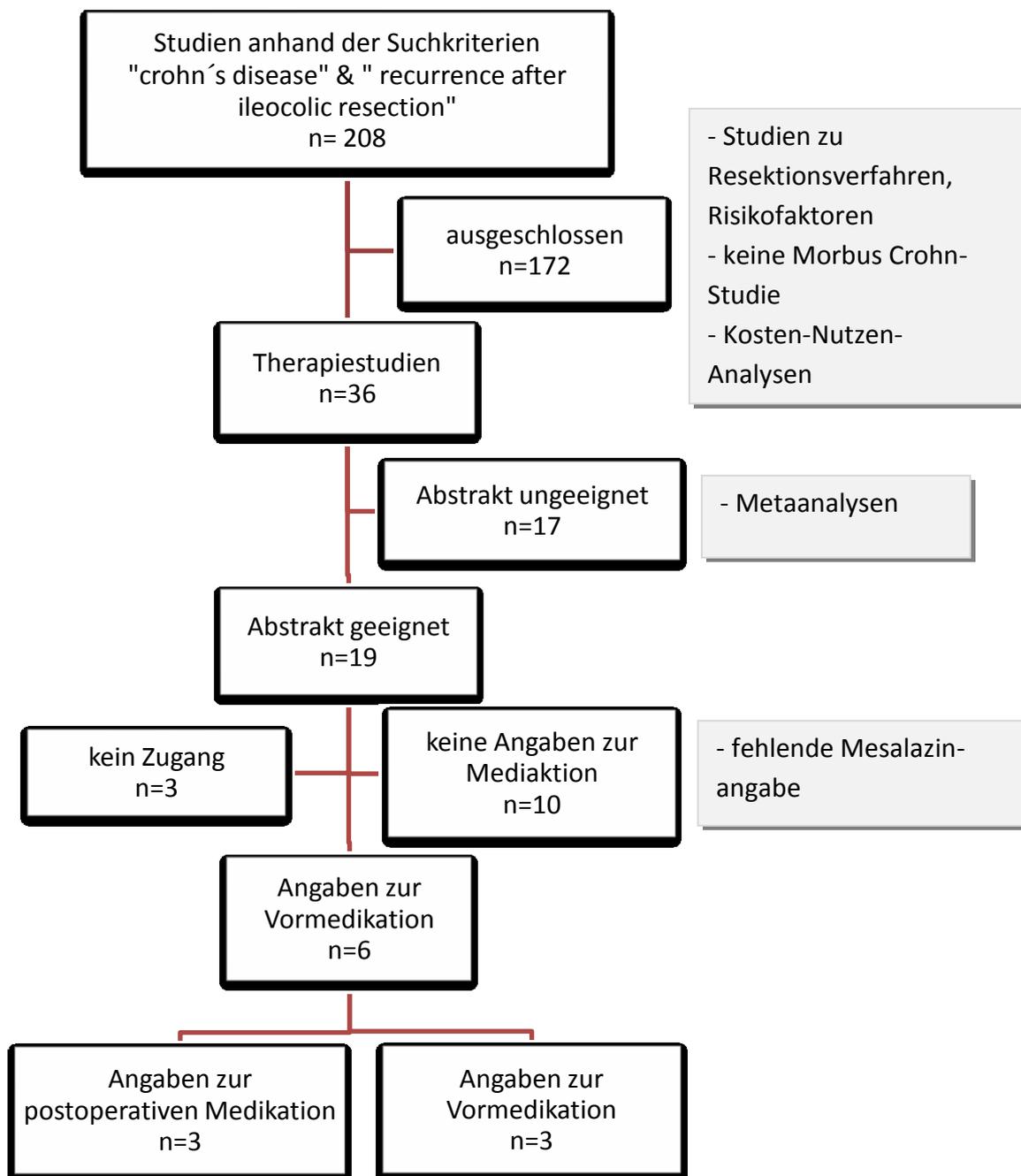


Abbildung 25 Flussdiagramm zur Auswahl der postoperativen Therapiestudien

Um den Mesalazinanteil in Relation zu setzen, sind in den Studien gleichwertig für die Medikationen Steroide und Immunsuppressiva Anteile extrahiert worden. Da die Studie von Fortinsky et al. (2017) sowohl Informationen für die Medikationsverteilung beim Studieneintritt operations-unabhängig sowie einen postoperativen Medikationseinsatz bot, erfolgt deren Nennung doppelt. Dadurch verdeutlichen insgesamt 20 Studien die Medikationsverteilung bei Studieneintritt und 4 Studien beziehen sich speziell auf den postoperativen Einsatz der drei zuvor genannten Medikationsgruppen.

5.2.1 Studieneintrittsmedikationen

In 20 der Studien konnte die Medikation der Patienten bei Rekrutierung für die Studie identifiziert werden. Die folgende Tabelle 13 zeigt eine Auflistung der einbezogenen Studiendaten. Die Ziele und damit die Einschlusskriterien der Studien waren unterschiedlich. Die Studien von Raftery et al. (2015) und Sandborn et al. (2007) rekrutierten in Remission befindliche Patienten (CDAI<150). Der weitaus größte Anteil einbezogener Studien (insgesamt 14) setzt als Einschlusskriterium eine aktive Erkrankung voraus (CDAI= 150-220 für milde Aktivität und 220-450 für moderate Aktivität). Weiterhin sind in dieser Tabelle vier Studien zur operativen Intervention beim Morbus Crohn zu finden. Da präoperative Patientencharakteristika vorlagen, konnten diese Studien in der Betrachtung der operationsunabhängigen Medikationsverteilung einbezogen werden.

Aufgrund von Doppelmedikationen ist keine Aufsummierung auf 100% möglich.

Bei den 14 Studien mit Charakteristika zu in Schub befindlichen Patienten wird ein Einsatz von Mesalazin bei 1280 der insgesamt 2566 Patienten (49,9%) deutlich. Steroide werden bei 947 der 2187 einbezogenen Patienten (43,3%) und Immunsuppressiva bei 869 der insgesamt 2058 Patienten (42,2%) eingesetzt. Für die Berechnungen der Prozentangaben wurden die Studien mit fehlenden Zahlen zur entsprechenden Medikation (Steroide oder Immunsuppressiva) nicht mit einbezogen. In den Studien von Raftery et al. (2015) und Sandborn et al. (2007) mit einer Betrachtung von in Remission befindlichen Patienten, weisen 48 der insgesamt 82 Patienten (58,5%) eine Medikation mit Mesalazin auf. Steroide werden bei 27 von 55 Patienten (49,1%) und Immunsuppressiva bei 30 von 82 Patienten (36,6%) eingesetzt.

Den vier Studien mit der Betrachtung von Patientencharakteristika vor einer elektiven Operation ist nicht zu entnehmen, ob sich die Patienten zum Zeitpunkt in Remission oder einem Schub befanden. Trotzdem ist bei einer Aufsummierung der Patientenzahlen zu erkennen, dass Mesalazin den größten Anteil einnimmt.

Tabelle 13 Therapiestudien

Autor (Jahr)	Einschlusskriterium (Krankheitsaktivität oder Operation)	Patientenzahl n	Mesalazin		Steroide		Immunsuppressiva	
			n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patienten im akuten Schub								
De Cruz et al. (2015)	CDAI >150	174	99	(56,9)	61	(35,1)	144	(82,8)
Benjamin et al. (2011)	CDAI >220	103	47	(45,6)	6	(5,8)	49	(47,6)
Reinisch et al. (2017)	CDAI 220-450	49	7	(14,3)	14	(28,6)	18	(36,7)
Scholmerich et al. (2017)	CDAI 220-450	252	63	(25,0)	-		19	(7,5)
Allez et al. (2017)	CDAI 220-450	78	52	(66,7)	26	(33,3)	39	(50,0)
Colombel et al. (2015)	CDAI 220-450	508	276	(54,3)	211	(41,5)	-	
D'Haens et al. (2015)	CDAI 220-450	180	66	(36,7)	53	(29,4)	57	(31,7)
Sands et al. (2013)	CDAI 220-450	235	87	(37,0)	88	(37,4)	77	(32,8)
Hueber et al. (2012)	CDAI 220-450	59	21	(35,6)	35	(59,3)	19	(32,2)
Dotan et al. (2010)	CDAI 250-400	152	72	(47,4)	62	(40,8)	64	(42,1)
Valentine et al. (2009)	CDAI 150-400	127	92	(72,4)	-		110	(86,6)
Reinisch et al. (2006)	CDAI 250-400	45	15	(33,3)	19	(42,2)	14	(31,1)
Sandborn et al. (2004)	CDAI 220-450	395	233	(59,0)	163	(41,3)	130	(32,9)
Gupta et al. (2016)	Exazerbation mit Hospitalisierung	209	150	(71,8)	209	(100,0)	129	(61,7)
Patienten in Remission								
Raftery et al. (2015)	CDAI <150	27	14	(51,9)	-		18	(66,7)
Sandborn et al. (2007)	CDAI <150	55	34	(61,8)	27	(49,1)	12	(21,8)
präoperative Patienten								
Ge et al. (2019)	Elektive Darmresektion	120	41	(34,2)	6	(5,0)	43	(35,8)
Zhu et al. (2018)	Elektive Darmresektion	163	62	(38,0)	35	(21,5)	51	(31,3)
Fortinsky et al. (2017)	Erste ICR	171	88	(51,5)	113	(66,1)	47	(27,5)
Asada et al. (2018)	Operativer Eingriff	26	22	(84,6)	2	(7,7)	8	(30,8)

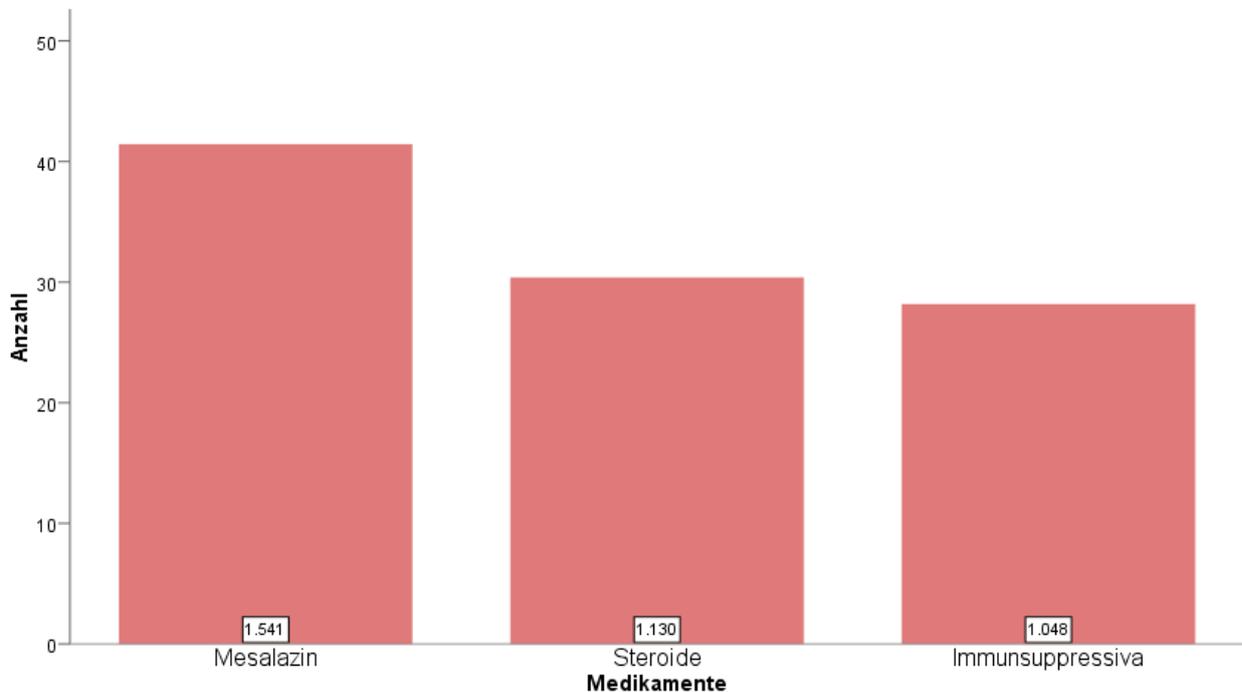


Abbildung 26 Studieneintrittsmedikationen

Die Abbildung 26 zeigt die Gesamtzahlen der Patienten mit Mesalazin, Steroiden oder Immunsuppressiva zum Studieneintritt. Von den insgesamt 3128 Patienten der 20 Studien wiesen 1541 Patienten Mesalazin (49,3%), 1130 Patienten Steroide (36,1%) und 1048 Patienten Immunsuppressiva (33,1%) als Vormedikation bei Aufnahme in die Studie auf. Der aufsummierte Prozentsatz ist größer als 100%, da die Patienten häufig Doppelmedikationen erhalten haben. Der Anteil von Patienten mit Doppelmedikation entspricht 18,5%. Darüber hinaus sind hier die prozentualen Anteile an der Gesamtzahl ermittelt, ohne Studien mit fehlenden Angaben zu einer Medikation auszuschließen. In dieser Abbildung 26 wird deutlich, dass Mesalazin am häufigsten Anwendung findet.

5.2.2 Postoperative Studienmedikationen

Die nachfolgende Tabelle 14 verdeutlicht Therapiestudien mit dem postoperativen Einsatz der drei Medikationsvergleichsgruppen.

Tabelle 14 Postoperative Studien

Autor (Jahr)	Einschlusskriterium (Operation)	Patientenzahl	Mesalazin	Steroide	Immunsuppressiva
		<i>n</i>	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Fortinsky et al. (2017)	Erste ICR	66	25 (37,9)	5 (7,6)	14 (21,2)
Ong et al. (2016)	ICR	400	132 (33,0)	147 (36,8)	115 (28,8)
Savarino et al. (2013)	ICR	51	18 (35,3)	-	17 (33,3)
Fehmel et al. (2018)	Operativer Eingriff	121	34 (28,1)	69 (57,0)	101 (83,5)

Die Verteilung der in den Vergleich einbezogenen Medikationsgruppen wird in Abbildung 27 ersichtlich. Von den insgesamt 638 Patienten erhielten 209 Patienten Mesalazin (32,8%), 221 Patienten Steroide (34,6%) und 247 Patienten Immunsuppressiva (38,7%). Auch hier ist der aufsummierte Prozentsatz aufgrund von Doppelmedikationen größer als 100%. Der Anteil von Patienten mit mindestens zwei Medikamenten beträgt 6,1%.

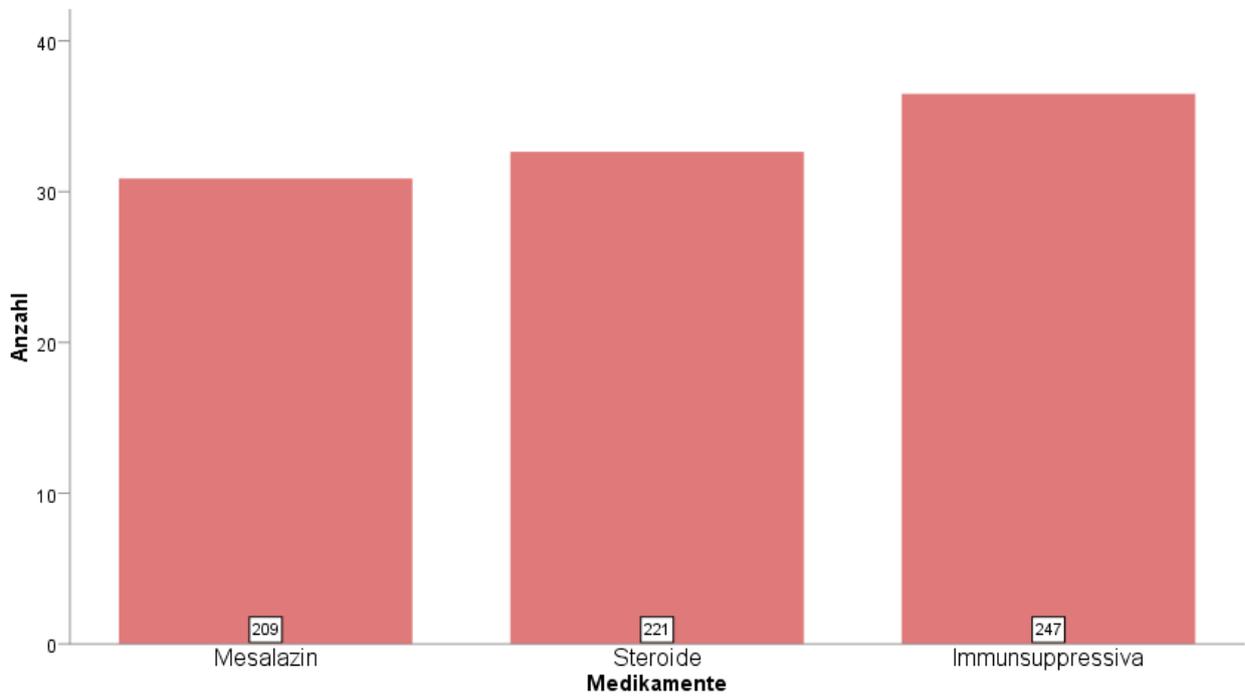


Abbildung 27 Postoperativer Einsatz von Mesalazin, Steroiden und Immunsuppressiva

5.3 Leitlinien im Vergleich

Nach erfolgter Literaturrecherche wurden insgesamt neun Leitlinien in den Vergleich einbezogen. Diese sind durch verschiedene Organisationen verfasst und beziehen sich entweder auf einzelne Länder oder stellen eine Konsenserklärung für mehrere Länder dar. In den Tabellen 15 und 16 befinden sich damit Empfehlungen für Europa sowie spezifisch für Deutschland und England. Weiterhin sind Richtlinien für Asien und spezifisch Korea, Japan und Taiwan sowie für Lateinamerika und Amerika zu finden. Für eine übersichtlichere Darstellung erfolgte eine Separierung in das Management bei leichter bis moderater Entzündungsaktivität (Tabelle 15) und bei Remissionserhalt (Tabelle 16).

5.3.1 Vergleich im Management bei leichter bis moderater Entzündungsaktivität

Tabelle 15 Leitlinienempfehlungen zum Management leichter bis moderater Entzündungsaktivität

Leitlinie	Jahr	Therapieempfehlung
ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation)	2019	Milder aktiver MC mit Ileozökalbefall - Orales Budesonid - von Mesalazin wird abgeraten
S3-Leitlinie - "Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn" der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten)	2014	Ileozökalbefall mit leichter Aktivität - Budesonid - Mesalazin 4g/d bei Kontraindikation gegen Steroide oder Patientenwunsch - generelle Indikation für 5-ASA Präparate besteht nicht Dickdarmbefall mit leichter bis mäßiger Aktivität - Sulfasalazin oder systemische Glukokortikoide - Suppositorien, Klysmen oder Schäume (5-ASA, Steroide) bei distalem Befall

<p>NICE klinische Leitlinie: Das Management von Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen</p>	<p>2019</p>	<p>Erster Schub oder einzelne entzündliche Exazerbation</p> <ul style="list-style-type: none"> - konventionelle Glukokortikosteroide oder Budesonid - 5-ASA wenn Glukokortikoide abgelehnt, nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind (5-ASA weniger Wirksamkeit, weniger Nebenwirkungen)
<p>Asien-Pazifik Konsens der Asia Pacific Working Group on Inflammatory Bowel Disease</p>	<p>2015</p>	<p>Leicht bis mäßig aktiver MC mit Befall des terminalen Ileum oder lokalisiertem Ileozökalfall</p> <ul style="list-style-type: none"> - Budesonid - Mesalazin nur begrenzte Wirksamkeit <p>Milde, auf Dickdarm begrenzter MC</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sulfasalazin - kein Hinweis auf Wirksamkeit von Mesalazin
<p>Überarbeitete Richtlinien der IBD Study Group der Koreanischen Gesellschaft für die Erforschung von Darmerkrankungen KASID (Korean Association for the Study of Intestinal Diseases)</p>	<p>2017</p>	<p>Leichte bis moderate Entzündungsaktivität im terminalen Ileum oder Ileozökalfall</p> <ul style="list-style-type: none"> - Budesonid - 5-ASA kann wegen geringer Nebenwirkungen und leichter Verabreichung in Betracht gezogen werden - systemische Kortikosteroide bei Resistenz gegenüber 5-ASA <p>Kolonbefall</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sulfasalazin
<p>Evidenzbasierte Leitlinien der klinischen Praxis für Morbus Crohn, integriert mit formellen Konsens der Experten in Japan</p>	<p>2013</p>	<p>Milde bis moderate Aktivität</p> <ul style="list-style-type: none"> - SASP (Salazosulfapyridin) bei Dickdarmbefall - 5-ASA (keine schwerwiegenden Nebenwirkungen und leicht zu verabreichen) in Praxis oft First-Line-Medikament - Steroide bei Resistenz gegen 5-ASA

Konsensrichtlinie der Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease	2017	Milde Aktivität - orales 5-ASA - konventionelle Steroide oder Budesonid (<i>Budesonid in Taiwan nicht erhältlich</i>)
Lateinamerikanischer Konsens der PANCCO (Pan American Morbus Crohn und Colitis Organisation)	2017	Leichte Aktivität mit Ileozökalbefall - Budesonid - nur begrenzter Nutzen von Mesalazin
American Gastroenterological Association	2017	Geringe Entzündungsaktivität - Budesonid mit oder ohne Azathioprin

Die ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) veröffentlicht Richtlinien zur Behandlung von CED in Europa, speziell auch zum Management von Morbus Crohn. Dabei sollen Richtlinien aus europäischen Ländern wie Deutschland und England nicht ersetzt werden, sondern lediglich die Perspektive für die Behandlung von Morbus Crohn gefördert werden. Wie die Tabelle 15 zeigt, ist für eine leichte Aktivität einer ileozökalen Crohn-Krankheit Budesonid die bevorzugte Behandlung. Der Mesalazin-Nutzen ist laut ECCO-Leitlinie 2016 unklar und es werden keine generellen Empfehlungen ausgesprochen (Gomollon et al. 2017). Eine Überarbeitung der Leitlinie 2019 trifft neue Aussagen und rät gar von der Verwendung von Mesalazin ab (Torres et al. 2020).

In der S3-Leitlinie-"Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn" der DGVS, die sich zurzeit in Überarbeitung befindet, wird zwar ebenso Budesonid bei leichter Entzündungsaktivität bei Ileozökalbefall initial empfohlen, jedoch kann Mesalazin "bei Kontraindikationen gegen Steroide oder Patientenwunsch" (Preiß et al. 2014) ebenfalls eingesetzt werden. Auch wenn keine generelle Indikation für 5-ASA-Präparate ausgesprochen wird, wird Mesalazin als Alternative angegeben. Diese Verwendung wird gleichermaßen in einer Leitlinie des NICE (National Institute for Health and Care Excellence) für die Behandlung von Morbus Crohn in England

dargelegt. Für Patienten, welche eine Behandlung mit Glukokortikoiden ablehnen, sie nicht vertragen oder Kontraindikationen aufweisen, kann 5-ASA in Betracht gezogen werden (Mayberry et al. 2013). Darüber hinaus soll man Patienten aufklären, dass 5-ASA eine geringere Wirksamkeit als Budesonid hat, aber auch ein geringeres Nebenwirkungsprofil aufweist. Bei leichter oder mäßiger Entzündungsaktivität mit Dickdarmbefall empfiehlt die S3-Leitlinie eine Behandlung mit Sulfasalazin oder systemischen Glukokortikoiden. Sollte ein reiner distaler Befall vorliegen, können auch Suppositorien, Schäume oder Klysmen von 5-ASA-Präparaten Anwendung finden. Im europäischen Raum wird somit eine alternative Behandlung mit Mesalazin zurückhaltend in Betracht gezogen. Die primäre Therapie eines akuten Schubes mit leichter bis mäßiger Entzündungsaktivität soll mit Budesonid erfolgen.

In einer ähnlichen Weise zu den Richtlinien der ECCO für Europa hat eine asiatisch-pazifische Arbeitsgruppe Empfehlungen zur Diagnose und Behandlung von Morbus Crohn für den asiatisch-pazifischen Raum veröffentlicht. Diese "Asia Pacific Working Group on Inflammatory Bowel Disease" wurde auf dem alle zwei Jahre stattfindenden klinischen Forum zu entzündlichen Darmerkrankungen, welches durch die APAGE (Asian Pacific Association of Gastroenterologie) in Zusammenarbeit mit der PSG (Philippine Society of Gastroenterology) organisiert wird, gegründet. Das Ziel dabei soll eine Bündelung der umfassenden Literatur und eine Hervorhebung relevanter Parameter und Bedingungen für den asiatisch-pazifischen Raum sein. Für die Behandlung einer leichten bis mäßigen Entzündungsaktivität des Morbus Crohn mit Befall des terminalen Ileums oder einem lokalisierten Ileozökalbefall soll initial Budesonid verwendet werden. Bei einem milden, auf den Dickdarm begrenzten Befall kann Sulfasalazin angewendet werden. Die Wirksamkeit von Mesalazin wird als eingeschränkt beurteilt und es werden keine Empfehlungen ausgesprochen (Ooi et al. 2015).

Bei der Erarbeitung der Richtlinien einzelner Länder im asiatisch-pazifischen Raum wie z.B. Korea, Japan und Taiwan sind in der Behandlungsempfehlung auch andere Aussagen anzutreffen. Dies ist auch vergleichend in der Tabelle 15 aufgelistet. Die koreanische Richtlinie für die Behandlung von Morbus Crohn empfiehlt ebenfalls für die Induktionstherapie einer leichten bis mittleren Entzündungsaktivität mit terminalem Ileum- oder Ileozökalbefall die Verwendung von Budesonid. Zur Remissionsinduktion bei mildem Dickdarmbefall kann Sulfasalazin verwendet

werden. Darüber hinaus wird aber ebenso die Anwendung von 5-ASA in Betracht gezogen. Wegen geringer Nebenwirkungen und einer leichten Verabreichung wird 5-ASA, trotz einer begrenzt-benannten Wirksamkeit für eine Remissionsindikation milder Entzündungsaktivität, bei der Behandlung häufig eingesetzt. Der Empfehlungsgrad wird jedoch schwach betitelt. Die Verabreichung systemischer Kortikosteroide sei erst bei Resistenz gegen 5-ASA angezeigt (Park et al. 2017).

In Japan zeigen sich hierbei Parallelen. In evidenzbasierten Leitlinien von 2013 wird von einem häufigen Einsatz von Mesalazin wegen seines Sicherheitsprofils und einer leichten Verabreichung berichtet. Bei einer leichten bis moderaten Entzündungsaktivität wird für 5-ASA-Präparate hier aber eine starke Empfehlung ausgesprochen. Sie seien bei aktivem Morbus Crohn wirksam, auch wenn nur begrenzt, und werden in der Praxis häufig als First-Line-Medikament gewählt. Bei leichter bis moderater Entzündungsaktivität mit alleinigem Dickdarmbefall soll SASP (Salazosulfapyridin) verabreicht werden. Steroide sind erst bei einer Resistenz gegenüber 5-ASA bzw. bei moderater bis schwerer Entzündungsaktivität indiziert (Ueno et al. 2013).

Auch eine Konsensrichtlinie der Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease von 2017 sieht eine Verwendung von 5-ASA-Präparaten bei der Behandlung von milder Krankheitsaktivität vor. Die Wirksamkeit sei begrenzt, jedoch werden sie gut vertragen. Für die Auslösung einer Remission sind konventionelle Steroide oder Budesonid wirksamer, jedoch sei Budesonid zurzeit in Taiwan nicht erhältlich (Wei et al. 2017).

Die American Gastroenterological Association veröffentlicht ein Crohn's Disease Care Pathway, in denen man eine Übersicht zur Erstbehandlung von Morbus Crohn findet. Hierbei wird für die Behandlung einer geringen Entzündungsaktivität Budesonid mit möglicher Kombination zu Azathioprin empfohlen¹. Aussagen zu Mesalazin sind nicht zu finden. Ein lateinamerikanischer Konsens der PANCCO (Pan American Crohn's and Colitis Organisation) von 2017 empfiehlt ebenfalls Budesonid als initiale Therapie. Der Nutzen von Mesalazin sei begrenzt und zeigt in Studien keine signifikante klinische Wirksamkeit (Yamamoto-Furusho et al. 2017).

¹ <https://s3.amazonaws.com/agaassets/pdf/guidelines/IBDCarePathway.pdf> [Stand 03.06.2018, 15:51]

5.3.2 Vergleich im Management des Remissionserhalts

Tabelle 16 Leitlinienempfehlungen zum Management des Remissionserhalts

Leitlinie	Jahr	Therapieempfehlung
ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation)	2019	Remissionserhaltung nach Schub - Azathioprin, Mercaptopurin oder Methotrexat - keine Belege, dass Mesalazin zur Aufrechterhaltung einer Remission nützlich ist - Empfehlung gegen Mesalazin
	2016	Postoperative Remissionserhaltung - 1.Wahl: Thiopurine oder TNF-Antikörper - hochdosiertes Mesalazin als Option bei isolierter Ileumresektion
S3-Leitlinie - "Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn" der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten)	2014	Remissionserhaltung nach Schub - Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin, Methotrexat oder TNF-Antikörper - Aminosalicylate werden häufig verwendet, aber Datenlage nicht einheitlich Postoperative Remissionserhaltung - Mesalazin - bei kompliziertem Verlauf Azathioprin oder 6-Mercaptopurin
NICE klinische Leitlinie: Das Management von Morbus Crohn bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen	2019	Remissionserhaltung nach Schub - Azathioprin oder Mercaptopurin Postoperative Remissionserhaltung - Azathioprin oder Mercaptopurin bei schlechter Prognose - 5-ASA nicht mehr empfohlen

<p>Asien-Pazifik Konsens der Asia Pacific Working Group on Inflammatory Bowel Disease</p>	<p>2015</p>	<p>Remissionserhaltung nach Schub</p> <ul style="list-style-type: none"> - Thiopurine oder Methotrexat - 5-ASA-Präparate sind Placebo nicht überlegen <p>Postoperative Remissionserhaltung</p> <ul style="list-style-type: none"> - keine Angaben
<p>Überarbeitete Richtlinien der IBD Study Group der Koreanischen Gesellschaft für die Erforschung von Darmerkrankungen KASID (Korean Association for the Study of Intestinal Diseases)</p>	<p>2017</p>	<p>Remissionserhaltung nach Schub</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5-ASA mit begrenzter Wirkung, wenig Nebenwirkungen - Thiopurine, Methotrexat oder TNF-Antikörper <p>Postoperative Remissionserhaltung</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5-ASA kann hilfreich sein - Thiopurine bei hohem Rezidivrisiko - TNF-Antikörper
<p>Evidenzbasierte Leitlinien der klinischen Praxis für Morbus Crohn, integriert mit formellen Konsens der Experten in Japan</p>	<p>2013</p>	<p>Remissionserhaltung nach Schub</p> <ul style="list-style-type: none"> - Azathioprin, 6-Mercaptopurin, TNF-Antikörper - 5-ASA-Präparate begrenzte Wirksamkeit, Schaden jedoch minimal <p>Postoperative Remissionserhaltung</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5-ASA, 6-Mercaptopurin* und Metronidazol* <p><i>(* von japanischen gesetzlichen Krankenkasse für Morbus Crohn-Behandlung nicht abgedeckt)</i></p>
<p>Konsensrichtlinie der Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease</p>	<p>2017</p>	<p>Remissionserhaltung nach Schub</p> <ul style="list-style-type: none"> - Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat, Biologika - 5-ASA bei erfolgreicher Remissionsinduktion <p>Postoperative Remissionserhaltung</p> <ul style="list-style-type: none"> - TNF-Antikörper wirksamer als Thiopurine oder 5-ASA

Lateinamerikanischer Konsens der PANCCO (Pan American Morbus Crohn und Colitis Organisation)	<p>2017 Remissionserhaltung nach Schub</p> <ul style="list-style-type: none"> - Thiopurine, Methotrexat, TNF-Antikörper <p>Postoperative Remissionserhaltung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Metronidazol senkt Risiko für kurzfristiges Rezidiv - Azathioprin wirksamer als Placebo und Mesalazin - TNF-Antikörper bei hohem Rezidivrisiko
American Gastroenterological Association	<p>2013 Remissionserhaltung nach Schub</p> <ul style="list-style-type: none"> - Thiopurine, Methotrexat, TNF-Antikörper <p>2017 Postoperative Remissionserhaltung</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1. Wahl: TNF-Antikörper oder Thiopurine - 5-ASA, Budesonid oder Probiotika

Die remissionserhaltende Therapie nach einem Schub ist in Grundzügen in allen, in Tabelle 16 in Vergleich einbezogenen Leit- oder Richtlinien gleich bewertet. Hierbei werden vor allen Thiopurine (Azathioprin und 6-Mercaptopurin), Methotrexat und TNF-Antikörper an erster Stelle genannt. Die Rolle von 5-ASA-Präparaten bzw. Mesalazin wird unterschiedlich bewertet. Während in der klinischen Leitlinie des NICE (National Institute for Health and Care Excellence) und den Richtlinien der American Gastroenterological Association sowie dem Lateinamerikanischen Konsens Mesalazin nicht erwähnt wird, positionieren sich die anderen Leitlinien zum Einsatz von 5-ASA in der Remissionserhaltung. Diese fällt jedoch konträr aus. Zum einen wird davon gesprochen, dass Mesalazin keinen Nutzen zur Aufrechterhaltung nach einer medizinisch induzierten Remission hat (Gomollon et al. 2017, Ooi et al. 2015). Darunter fallen die Leitlinie der ECCO und des Asien-Pazifik-Konsens. Darüber hinaus gibt die ECCO in ihrer Überarbeitung 2019 eine Negativempfehlung für die Remissionserhaltung mit Mesalazin (Torres et al. 2020).

Zum anderen wird eine Remissionserhaltung mit 5-ASA-Präparaten in Betracht gezogen, z.B. in Korea, Japan und Taiwan. Die IBD Study Group der KASID (Korean Association for the Study of Intestinal Diseases) beschreibt in den überarbeiteten Richtlinien die begrenzte Wirksamkeit von 5-ASA bei der Aufrechterhaltung einer Remission. Trotz widersprüchlicher Studienlage sei eine 5-ASA-Erhaltungstherapie

nach einer 5-ASA-induzierten Remission hier zu erwägen (Park et al. 2017). Diese Aussage wird gleichermaßen in der Leitlinie von Japan getroffen. 5-ASA-Präparate zeigen eine begrenzte Wirksamkeit, der Schaden ist aber minimal und sie finden in der japanischen Praxis häufig eine langfristige Anwendung (Ueno et al. 2013). Auch in der Konsensrichtlinie von der Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease kann man dem für die Behandlung des Morbus Crohn empfohlenen Algorithmus entnehmen, dass nach einer 5-ASA-induzierten Remission eine Erhaltungstherapie mit 5-ASA fortgeführt werden kann (Wei et al. 2017).

Ebenso wie bei der Remissionserhaltung nach einem Schub werden für die postoperative Remissionserhaltung in nahezu allen Leitlinien Empfehlungen ausgesprochen. Dabei erhalten Thiopurine und TNF-Antikörper einen ebenso hohen Stellenwert, teilweise auch als First-Line-Medikamente. Die Bewertung von Mesalazin bzw. 5-ASA-Präparaten ist im Gegensatz zur Behandlung des akuten Schubes, in der Betrachtung der postoperativen Remissionserhaltung einheitlicher. Laut der ECCO stellt Mesalazin eine Option für Patienten nach isolierter Ileumresektion dar (Gionchetti et al. 2017). Die S3-Leitlinie der DGVS sieht den Einsatz von Mesalazin bei einem unkomplizierten Krankheitsverlauf gar als primäre Empfehlung und äußert, Azathioprine bzw. 6-Mercaptopurin erst bei einem komplizierten Verlauf einzusetzen (Preiß et al. 2014). Relevante Risikofaktoren dafür wären eine präoperative hohe Krankheitsaktivität, ein ausgedehntes oder penetrierendes Befallsmuster, junges Alter oder Nikotinkonsum. Auch die Richtlinien der IBD Study Group der KASID sprechen von einem möglichen Einsatz von 5-ASA um eine Remission postoperativ aufrechtzuerhalten (Preiß et al. 2014, Park et al. 2017). Die American Gastroenterological Association spricht nur eine eingeschränkte Empfehlung von 5-ASA-Präparaten aus. Es bestehe ein Risiko "im Wiederauftreten der Krankheit durch [einen] Verzicht auf wirksamere Therapien" wie TNF-Antikörper oder Thiopurine (Nguyen et al. 2017). In ähnlicher Weise erfolgt die Bewertung auch in der Konsensrichtlinie von Taiwan und dem lateinamerikanischen Konsens der PANCCO. Es wird betont, dass TNF-Antikörper oder Thiopurine wirksamer sind als Mesalazin (Wei et al. 2017, Yamamoto-Furusho et al. 2017). Eine separate Empfehlung zum Einsatz von Mesalazin ist hier jedoch nicht zu finden. Diesen schwachen Empfehlungen steht die etwas ältere evidenzbasierte Leitlinie von Japan aus dem Jahr 2013 gegenüber. Hier wird für 5-ASA eine moderate Empfehlung ausgesprochen, da es einen Rückfall wirksam verhindern könnte. Dort aufgezeigt

Alternativen wie 6-Mercaptopurin oder Metronidazol würden auch für die Morbus Crohn-Behandlung von der japanischen gesetzlichen Krankenkasse nicht abgedeckt werden (Ueno et al. 2013). In der klinischen Leitlinie des NICE von 2017 wurde für 5-ASA noch eine Empfehlung zum postoperativen Remissionserhalt ausgesprochen. Die Überarbeitung der Leitlinie im Jahr 2019 zeigt hingegen keine Erwähnung (Martins et al. 2019).

6 Diskussion

Der Einsatz und die Anwendung von Mesalazin bei Morbus Crohn ist schon lange umstritten und wirft immer wieder Diskussionen auf. Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Mesalazin in der Therapie des Morbus Crohn in der täglichen Praxis bei insgesamt 44,5% (eigene Patientendaten der Universitätsklinik Jena und der Gemeinschaftspraxis Leipzig plus Daten aus Therapiestudien) in einen relevanten Anteil der Patienten Anwendung findet. Somit wird Mesalazin im akuten Schub oder zur Remissionserhaltung häufig eingesetzt, obwohl keine übereinstimmenden Empfehlungen aus nationalen und internationalen Leitlinien dies begründen.

Akuter Schub

Betrachtet man den Einsatz von Mesalazin differenziert nach Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsphase zeigt sich, dass im akuten Schub Mesalazin bei insgesamt 24,8% der 153 im Schub befindlichen Patienten aus dem Universitätsklinikums Jena (Innere Medizin und Pädiatrie) und der gastroenterologischen Schwerpunktpraxis in Leipzig eingesetzt wurde. Bei Erwachsenen im akuten Schub fand es in der Klinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums Jena bei 18,9% der Patienten und in der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig bei 26,6 % Patienten Anwendung. In der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Jena wurde Mesalazin häufiger, d.h. bei 46,7% im akuten Schub eingesetzt.

Aus diesen Ergebnissen lassen sich Unterschiede zwischen Patienten, die stationär und ambulant betreut werden, ablesen. Die Studie von Blumenstein et al. (2008) zeigte, dass bei ambulant betreuten Patienten in der Behandlung des akuten Schubes Mesalazin oder Steroide bevorzugt werden. Dieses kann mit den Ergebnissen der Patientenkollektive der Internistischen Gemeinschaftspraxis für den ambulanten Bereich gestützt werden. Mesalazin findet dort im Vergleich zur Klinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums Jena einen höheren Anteil (26,6% ambulant vs. 18,9% stationär). Ursächlich für den vermehrten Einsatz im ambulanten Bereich könnten die geringe Krankheitsaktivität im akuten Schub ("milder Schub") in ambulanter Behandlung sein. Die Hypothese kann aber aus den vorliegenden Daten nicht eindeutig belegt werden, da bei retrospektiven Auswertungen der Krankenakten keine einheitliche und systematische Dokumentation der Krankheitsaktivität, z.B. durch CDAI oder HBI erfolgte.

Überraschend ist der hohe Anteil von Mesalazinverordnungen im akuten Schub in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Jena. Hier spielen sicher die häufige Abneigung der Eltern gegen Steroide oder immunsuppressive Therapien eine entscheidende Rolle, obwohl leitliniengemäß Mesalazin nicht zur Remissionsinduktion bei Kindern eingesetzt werden sollte (Preiß et al. 2014).

Insgesamt zeigen die Patientendaten somit eine relevante Häufigkeit zum Einsatz von Mesalazin in der Behandlung des akuten Schubes bei Morbus Crohn auf. Die Häufigkeit ist jedoch deutlich geringer als die, die aus internationalen Therapiestudien abzuleiten ist. Dort zeigt Mesalazin einen Einsatz bei 49,9% der im Schub befindlichen Patienten. Es wurden hier Patienten aus unterschiedlichen Ländern betrachtet. Neben Europa, Kanada und USA sind auch Studien aus China, Japan und Australien einbezogen. Da in den Staaten unterschiedliche Gesundheitssysteme etabliert sind, könnten die niedrigen Kosten von Mesalazin und die möglicherweise fehlende Verfügbarkeit von Alternativen Ursachen für den hohen Einsatz von Mesalazin sein. So werden die Kosten für Erkrankungen nicht in allen Ländern durch Krankenkassen bzw. Versicherungen getragen. Müssen Patienten selbst dafür aufkommen, kann es attraktiver sein, Medikamente mit niedrigen Kosten zu verwenden.

Der hohe Einsatz von Mesalazin im akuten Schub bei Patienten der Universitätsklinik Jena und der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig sowie der noch höhere Anteil in internationalen Therapiestudien lässt sich nicht insgesamt durch Positivempfehlungen durch nationale oder internationale Leitlinien begründen. Positivempfehlungen für Mesalazin im akuten Schub finden sich lediglich in Leitlinien der Länder Japan und Taiwan. Von einem Einsatz im akuten Schub bei z.B. Kontraindikationen gegen Steroide oder einem Patientenwunsch wird in den Leitlinien von Korea, Großbritannien und Deutschland gesprochen. Die in Asien, Lateinamerika und Amerika gültigen Leitlinien geben gar keine Empfehlungen für den Einsatz von Mesalazin aus. Eine klare Negativempfehlung zum Einsatz von Mesalazin im akuten Schub findet sich in der 2019 überarbeiteten Leitlinie der ECCO, welche auch in Deutschland Gültigkeit haben sollte. Hier wird von einer Verwendung abgeraten. Der Unterschied zur S3-Leitlinie aus Deutschland, die eine Behandlung mit Mesalazin in Betracht zieht, liegt darin, dass diese S3-Leitlinie seit

über sechs Jahren nicht überarbeitet wurde und somit nicht mehr dem aktuellen Wissenstand entspricht.

Nahezu alle Leitlinien empfehlen übereinstimmend eine primäre Behandlung des leichten bis mäßigen Schubes mit Budesonid. Budesonid wurde im akuten Schub lediglich bei insgesamt 17,0% der Patienten der Universitätsklinik Jena und der Internistischen Gemeinschaftspraxis eingesetzt. Damit zeigte Mesalazin mit 24,8% in der täglichen Praxis eine bevorzugte Anwendung gegenüber den in Leitlinien empfohlenen Einsatz von Budesonid und es verifiziert sich hierbei eine sichtbare Differenz zwischen Leitlinien und täglicher Praxis.

Übereinstimmend zu den vorgelegten Ergebnissen weisen auch Studien von Ma et al. (2018) und Kredel et al. (2019) einen häufigeren Einsatz von Mesalazin in der Behandlung des Morbus Crohn aus. Argumente der behandelnden Ärzte sind die häufig niedrigen Kosten, ein geringes Nebenwirkungsprofil sowie eine einfache orale Anwendung von Mesalazin. Weiterhin unterscheiden sich die klinischen Erfahrungen von den aus Studien abgeleiteten Evidenzen zur Wirksamkeit von Mesalazin bei Morbus Crohn (Ma et al. 2018). Patienten geben häufig Symptomlinderungen unter Mesalazin an und sind mit dem Therapieansatz zufrieden. Bei nur leichter Krankheitsaktivität ist es auch für Ärzte einfacher, den Patienten eine Behandlung mit Mesalazin anzubieten (auch wenn sie Zweifel an der Wirksamkeit haben, "schaden wird es nicht") als gar keine Therapie. Häufig ist eine Verordnung von Mesalazin damit eine Patientenentscheidung. Möglicherweise kann auch eine anfänglich nicht eindeutig differenzierbare chronisch entzündliche Darmerkrankung ein Grund für ein Therapieansatz von Mesalazin sein. Dies konnte auch den retrospektiv gewonnenen Patientendaten entnommen werden. Weitere Rechtfertigungen für Ärzte zum Mesalazineinsatz lassen sich aus älteren Studien ableiten, die dessen Wirksamkeit beim Morbus Crohn in begrenzter Weise aufzeigen. Ein Einsatz von Mesalazin wäre bei leichtem bis milden Schub gerechtfertigt, da eine gleichwertige Wirkung gegenüber Budesonid bestehe (Tromm et al. 2011). Weiterhin konnten Studien von Coward et al. (2017) und Jeong et al. (2019) eine bessere Wirksamkeit gegenüber Placebo aufweisen. Ein Einsatz sei hier vor allem bei leichter bis milder Krankheitsaktivität mit ileozökalem Befall möglich.

Um zu verdeutlichen, inwiefern in der täglichen Praxis ein Mesalazineinsatz nur bei leichter bis milder Krankheitsaktivität mit ileozökalem Befall erfolgt, sind in dieser

Arbeit die Abbildungen 14 und 21 sowie die Tabellen 6, 7, 9 und 11 von besonderem Interesse. Für diese Auswertungen konnten nur die Daten der Patienten der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig sowie die Patientendaten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Jena einbezogen werden. Bei der Datenerhebung der Klinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums Jena konnte das selektionierende Kriterium "Schwere des Schubes" nicht erhoben werden, womit sich eine deutlich Schwäche in der Dokumentation abbildet. Das Patientenkollektiv der adulten Patienten wird somit nur durch Daten der Internistischen Gemeinschaftspraxis repräsentiert.

Im adulten Patientenkollektiv erfüllen 34 der 64 Patienten im Schub die Kriterien einer leichten bis mäßigen Krankheitsaktivität sowie eines ileozökalen Befallsmusters. Somit könnte bei ca. 53% der Patienten im akuten Schub eine Behandlung mit Mesalazin erfolgen. Insgesamt erhielten von den 64 im Schub befindlichen Patienten 17 Betroffene Mesalazin. Die Tabelle 9 zeigt, dass von den 17 Patienten mit Mesalazinverordnung nur 7 die Kriterien der leichten bis milden Krankheitsaktivität sowie dem ileozökalem Befallsmuster erfüllen. Demzufolge wurde lediglich bei 10,9% (7 von 64) der Patienten im akuten Schub Mesalazin im entscheidenden Wirkungsbereich eingesetzt. Dies offenbart zwei Aspekte. Zum einen ist ein häufigerer Einsatz von Mesalazin im entsprechenden Bereich möglich, zum anderen wird deutlich, in welchem Ausmaß Mesalazin in Bereichen ohne Wirknachweis eingesetzt wird. 15,6 % (10 von 64) der Patienten erfuhren eine Behandlung mit Mesalazin in einer deutlichen Krankheitsaktivität („schwerer Schub“) und einem Befallsmuster ohne Wirknachweis (z.B. isolierter Kolonbefall). Die Abbildung 12 zeigt sogar, dass Mesalazin bevorzugt bei Patienten mit einem isolierten Befall des Kolons eingesetzt wurde.

Im pädiatrischen Patientenkollektiv zeigte sich ein passendes Befallsmuster sowie eine leichte bis mäßige Krankheitsaktivität bei 3 der 15 im Schub befindlichen Patienten. Dadurch würden 20% der Patienten im akuten Schub einen passenden Indikationsbereich für Mesalazin aufzeigen. Mesalazin wurde bei 7 der im Schub befindlichen Patienten eingesetzt. Jedoch erfüllten nur 2 der 7 Patienten mit Mesalazinverordnung die Kriterien einer leichten bis mäßigen Krankheitsaktivität sowie einem ileozökalem Befall. Demzufolge erhielten lediglich 13,3% (2 von 15) eine dem Wirknachweis gerechte Behandlung mit Mesalazin. Auch hier wäre ein

häufigerer Einsatz von Mesalazin im entsprechenden Bereich möglich. Demgegenüber wird jedoch mit 33,3 % (5 von 15) ein noch häufiger Einsatz von Mesalazin bei deutlicher Krankheitsaktivität und Befallsmustern ohne Wirknachweis deutlich. Auch im pädiatrischen Patientenkollektiv wird ein bevorzugter Einsatz von Mesalazin bei Patienten mit isolierten Befall des Kolons aber auch bei einem kombinierten Befall des oberen und unteren Gastrointestinaltraktes deutlich (Vergleich Abbildung 19).

Beide Patientenkollektive weisen somit auf einen ebenso häufigen Einsatz von Mesalazin bei deutlicher Krankheitsaktivität ("schwerer Schub") und außerhalb eines ileozökalem Befallsmusters auf. Da aber keine Studien und Leitlinienempfehlung für einen Einsatz bei Crohn-Colitis oder deutlicher Krankheitsaktivität sprechen, erfolgt hier eine Therapie, die sich auch als "Übertherapie" bezeichnen lässt. Für Behandlungen der Crohn-Colitis mit Mesalazin gibt es keinen Wirknachweis. Darüber hinaus wird Mesalazin häufig als magensaftresistentes Retardgranula mit lokaler Wirkung im Darmtrakt verabreicht und hätte somit keinen Wirkeinfluss auf den oberen Gastrointestinaltrakt. Es stellt sich die Frage, warum in der täglichen Praxis trotzdem in diesen Bereichen Mesalazin eingenommen wird. Zu vermuten wäre, dass hier eine Verabreichung auf persönlichen Erfahrungen der Ärzte beruht. Weiterhin könnten die bereits erwähnte niedrige Nebenwirkungsrate, die einfache orale Verabreichung oder auch die Abneigung von Patienten gegenüber Steroiden eine entscheidende Rolle bei der Therapieplanung sein. Als Limitation der Arbeit muss hier jedoch beachtet werden, dass nicht genau gesagt werden kann, ob eine Medikation mit Mesalazin im akuten Schub in den entsprechenden Krankheitsaktivitäten neu begonnen (neu rezeptiert) wurde oder die Medikation schon vorher bestand. Damit könnte beispielsweise bei einem schweren Schub eine Mesalazinmedikation bestanden haben und durch eine Kombination mit Steroiden oder Immunsuppressiva erweitert worden sein.

Zusammenfassend wird deutlich, dass Mesalazin in der täglichen Praxis im akuten Schub häufig angewandt wird. Dieses begründet sich nicht aus den aktuell gültigen Leitlinien; hier gibt es keine entsprechenden Empfehlungen, die den Einsatz begründen. Offensichtlich nutzen Ärzte eigenen Erfahrungen und weichen von den Handlungskorridoren der Leitlinien ab. Die Gründe sind vielfältig. Ohne Frage besteht ein weiterer Bedarf an randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei

Patienten mit Morbus Crohn und leichter Krankheitsaktivität, um eine positive oder negative Evidenz zu schaffen.

Remissionserhaltung

Betrachtet man die Anwendung von Mesalazin zur Remissionserhaltung, zeigt Mesalazin bei insgesamt 15,6% der 377 in Remission befindlichen Patienten des Universitätsklinikums Jena (Innere Medizin und Pädiatrie) und der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig Einsatz. Bei den Erwachsenen erhielten in der Klinik für Innere Medizin IV am Universitätsklinikum Jena 10,1% der Patienten Mesalazin und in der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig 27,5% der Patienten. In der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin wurde Mesalazin bei 20,4% der Patienten eingesetzt.

Ebenso wie im akuten Schub zeigt sich hier ein Unterschied von ambulant und stationär behandelten Patienten. Mesalazin wird häufiger bei Patienten mit ambulanter Betreuung, repräsentiert durch Patienten der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig, eingesetzt. Es könnte auch hier ein milderer Krankheitsverlauf ursächlich sein oder die niedrigeren Kosten von Mesalazin gegenüber Immunsuppressiva eine Behandlung mit Mesalazin attraktiver machen.

Die Anwendung von Mesalazin zur Remissionserhaltung ist in den erhobenen Patientendaten mit 15,6% wesentlich geringer als die, die aus internationalen Therapiestudien abzuleiten ist. Dort fand Mesalazin bei 58,5% der in Remission befindlichen Patienten Einsatz. Ein Grund für die starke Differenz könnte die geringe Zahl der in den Vergleich einbezogenen Therapiestudien sein. Da hier nur Patientendaten von zwei Studien mit insgesamt 82 Patienten erfasst wurden, ergibt sich eine Schwäche in der Datenauswertung und führt zu einem möglicherweise nicht aussagekräftigen Vergleich.

Trotzdessen zeigen die erhobenen Daten, dass Mesalazin in der Remissionserhaltung Anwendung erfährt, obwohl sich dies nicht durch nationale oder internationale Leitlinien begründen lässt. Keine Leitlinie spricht eine Positivempfehlung zum Einsatz von Mesalazin zur Remissionserhaltung aus. Leitlinien in Korea, Japan und Taiwan, welche bereits einen Einsatz von Mesalazin im akuten Schub befürworteten, ziehen auch den Einsatz von Mesalazin in der Remissionserhaltung in Betracht. Die in Asien, Amerika und Lateinamerika gültigen

Leitlinien geben auch für den Remissionserhalt (wie im akuten Schub) keine Empfehlungen zum Einsatz von Mesalazin. Auch Großbritannien und Deutschland sprechen keine Empfehlungen aus. Eine direkte Negativempfehlung ist nur in der Leitlinie der ECCO zu finden.

Alle Leitlinien empfehlen in der Remissionserhaltung primär den Einsatz von Immunsuppressiva oder TNF-Antikörpern. Die Patientendaten des Universitätsklinikums Jena und der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig zeigten einen Einsatz von Immunsuppressiva bei 33,2% der Patienten und einen Einsatz von TNF-Antikörpern bei 36,9% der in Remission befindlichen Patienten. Da der Anteil von Mesalazin mit 15,6% vergleichsweise niedriger ist, kann man hier von einem eher leitliniengemäßen Handeln ausgehen. Trotzdem bleibt die Frage offen, warum Mesalazin bei durchweg fehlenden oder gar negativen Empfehlungen eingesetzt wird.

Wie bereits beschrieben sind die häufig niedrigen Kosten, das geringe Nebenwirkungsprofil und die einfache orale Verabreichung befürwortende Argumente zum Mesalazineinsatz. Die Studie von Ma et al. (2018) erwähnt auch, dass Patienten lieber eine Mesalazintherapie in Remission fortführen würden, als auf ein Immunsuppressivum oder Biologikum zu wechseln. Darüber hinaus wäre es eine mögliche Alternative bei Kontraindikationen für eine immunsuppressive Therapie. Ärzte halten auch eine Kombination von Mesalazin mit Immunsuppressiva oder Biologika für möglich. Aminosalicylate seien außerdem indiziert bei assoziierter Arthropathie und eine mögliche Prophylaxe gegenüber einem Kolorektalen Karzinom (Ma et al. 2018). Daher ist es möglich, dass eine Medikation mit Mesalazin zur Remissionserhaltung aufgrund des Patientenwunsches belassen wird und die Ärzte dem aufgrund von möglichen Zusatznutzen nicht widersprechen. Eine Schwäche der retrospektiven Datenerhebung ist hierbei, dass nicht eruiert werden kann, aus welchem Grund der Mesalazineinsatz bei Patienten in der Remissionserhaltung stattgefunden hat.

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich der Einsatz, der von Mesalazin zur Remissionserhaltung in der täglichen Praxis stattfindet, nicht durch aktuell gültigen Leitlinien begründen lässt. Ebenso wie im akutem Schub nutzen wahrscheinlich Ärzte eigene Erfahrungen und weichen daher von vorgegebenen Handlungskorridoren ab. Zudem fehlen beispielsweise aussagekräftige Studien zu spezifischen Subgruppen,

in denen eine Remission mit Mesalazin induziert wurde und dann gegebenenfalls eine weitere Erhaltungstherapie möglich wäre. Patienten in klinischen Studien repräsentieren häufig nicht die Bevölkerung in der Gemeinde (Ma et al. 2018). Weiterhin wäre der von Steinhart et al. (2007) betrachtete Aspekt, der signifikanten Vorteile von bestimmten galenischen Darreichungsformen des Mesalazins gegenüber Placebo zur Remissionserhaltung, ein Anhaltspunkt für neuere größere randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien, welche möglicherweise den auf Erfahrungen der Ärzte beruhenden Einsatz begründet.

Postoperative Rezidivprophylaxe

Auch die Betrachtung der postoperativen Rezidivprophylaxe mit Mesalazin zeigt in der täglichen Praxis eine Anwendung. Von den insgesamt 553 Patienten des Universitätsklinikums Jena und der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig konnten in der retrospektiven Datenbetrachtung bei 197 Patienten Informationen zu einem operativen Eingriff gefunden werden. Bei 14,2% der Patienten wurde eine postoperative Rezidivprophylaxe mit Mesalazin begonnen.

Die Häufigkeit ist jedoch erneut deutlich geringer, als die, die den Therapiestudien zu entnehmen ist. Dort wird Mesalazin bei 32,8% der Patienten zur postoperativen Rezidivprophylaxe eingesetzt.

Im Gegensatz zur Anwendung im akuten Schub und zur Remissionserhaltung lässt sich ein Einsatz von Mesalazin zur postoperativen Rezidivprophylaxe mit nationalen und internationalen Leitlinien begründen. Fachgesellschaften aus Deutschland und Japan sprechen direkte Positivempfehlungen aus. Auch die ECCO empfiehlt einen Einsatz bei isolierter Ileozökalresektion. Die Leitlinien der Länder Korea, Taiwan und Amerika ziehen ebenso einen Einsatz von Mesalazin in Betracht. Die für Asien und Lateinamerika gültigen Leitlinien geben keine Empfehlungen und lediglich die für Großbritannien gültige Leitlinie spricht in der Überarbeitung 2019 eine Negativempfehlung aus. Demgegenüber wurde der Einsatz in der vorbestehenden Leitlinie von 2017 noch in Betracht gezogen. Neben Mesalazin werden in den Leitlinien Immunsuppressiva oder TNF-Antikörper zur möglichen postoperativen Rezidivprophylaxe empfohlen.

Vergleicht man die Leitlinienempfehlungen zum postoperativen Management mit dem Einsatz von Mesalazin in der täglichen Praxis lässt sich eine größere

Übereinstimmung finden als bei Behandlungen im akuten Schub und der Remissionserhaltung. Mesalazin wird in den Leitlinien häufig als Alternative in Betracht gezogen und ein Einsatz ist damit gerechtfertigt. Verwunderlich ist jedoch die geringere Häufigkeit der Patientendaten des Universitätsklinikum Jena und der Internistischen Gemeinschaftspraxis Leipzig gegenüber den internationalen Therapiestudien. Da die für Deutschland gültige S3-Leitlinien eine primäre Therapie mit Mesalazin empfiehlt und Azathioprine bzw. 6-Mercaptopurin erst bei komplizierten Verläufen einsetzen würde, wäre bei den Patientendaten eine prozentual höhere Häufigkeit zu erwarten. Man könnte daher sagen, dass ein häufigerer Einsatz von Mesalazin indiziert wäre. Jedoch muss beachtet werden, dass bei der Datenerhebung bei 40,6% der operierten Patienten keine Angaben zum postoperative Procedere erhoben werden konnten. Damit bleibt die Aussage beschränkt.

Schlussfolgernd wird deutlich, dass der Einsatz von Mesalazin in der täglichen Praxis deutliche Differenzen zu den vorgegebenen Handlungskorridoren in Leitlinienempfehlungen aufweist. Sowohl in der Betrachtung des akuten Schubes als auch zur Remissionserhaltung fehlen eindeutige Vorgaben. Trotzdem wird Mesalazin in der täglichen Praxis häufig eingesetzt. Auch Studien weisen immer wieder auf diesen häufigen Einsatz von Mesalazin in der Routinepraxis hin (Henriksen et al. 2007, Kruis et al. 2013). Die retrospektive Betrachtung der Krankengeschichten der Patienten der Universitätsklinik Jena und der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig zeigte auch, dass insgesamt 47,2% der 553 Patienten im Verlauf ihrer Krankengeschichte einmal mit Mesalazin behandelt wurden. Da der Einsatz von Mesalazin trotz fehlender einheitlicher Leitlinien in der täglichen Praxis stattfindet, sollten weitere randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien mit spezifischen Subgruppen, wie beispielsweise Morbus Crohn Patienten mit sehr milder Krankheitsaktivität, durchgeführt werden und für eine bessere Evidenz sorgen.

7 Schlussfolgerung

Dass die Verwendung von Mesalazin im Management des Morbus Crohn immer wieder Diskrepanzen aufwirft, konnte mit der vorliegenden Arbeit verdeutlicht werden. Es ist häufig nicht möglich, eindeutige Wirknachweise oder gleichgerichtete Leitlinien zu eruieren. Während zum einen Studien vorliegen mit vergleichbarer Wirksamkeit von Mesalazin gegenüber Budesonid oder besserer Wirkung als Placebo, wird in anderen Studien von keinem signifikanten Effekt von Mesalazin in der Remissionsinduktion gesprochen. Zu beachten ist vor allem, dass Studien häufig nur mit kleinen Fallzahlen eruiert wurden und daher größere, randomisierte kontrollierte Studien für eine ausreichende Aussagekraft notwendig sind. Weiterhin werden in Studien oft Morbus Crohn Patienten mit allen unterschiedlichen Krankheitsaktivitäten eingeschlossen. Würde man beispielsweise nur leichte Krankheitsverläufe betrachten, könnte eine Wirksamkeit von Mesalazin deutlicher herausgearbeitet werden (Kucharzik et al. 2018).

Darüber hinaus sind häufig keine eigenen Studien mit pädiatrischen Morbus Crohn Patienten vorhanden. Die Ergebnisse aus kontrollierten Studien werden von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche übertragen. Da hier jedoch Auswirkungen auf Wachstum und psychosoziale Entwicklung einer besonderen Betrachtung bedürfen, wären separierte Studien von großer Bedeutung.

Durch das Fehlen eindeutiger Wirknachweise vor allem im Bereich einer Remissionsinduktion sind vermutlich auch keine kongruenten Leit- bzw. Richtlinien zu finden. Im Verlauf der Arbeit wird deutlich, dass sowohl im Management einer leichten bis moderaten Entzündungsaktivität sowie im Management einer Remissionserhaltung nach medikamentös oder operativ induzierter Remission keine einheitlichen Empfehlungen zum Umgang mit Mesalazin formuliert werden. In allen Bereichen werden zugleich Positiv- und Negativempfehlungen durch unterschiedliche Länder ausgesprochen. Der folglich fehlende einheitliche Handlungskorridor verursacht differenzielles Verhalten im Umgang mit Patienten. Auch wenn neue Konzepte einer zielgerichteten personalisierten Therapie in der Morbus Crohn Behandlung in Diskussion stehen, sollte ein grundlegend einheitliches Therapiekonzept vorhanden sein.

Die Auswertung der Patientendaten des Universitätsklinikums Jena und der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig sowie die Patientendaten aus internationalen Therapiestudien zeigen, welchen großen Stellenwert Mesalazin in der täglichen Praxis einnimmt. Auffällig ist vor allem der häufige Einsatz von Mesalazin in der Remissionserhaltung. Die nationalen und internationalen Leitlinien sprechen keine Empfehlungen für diesen Bereich aus. Ebenso fehlen eindeutige Studien mit einem Wirknachweis. Es findet eine umfangreiche Therapie ohne ausreichende Indikation statt. Daher bleibt die Frage, ob langjährige Erfahrungen der Ärzte oder ein unzureichend vorgeschriebener Handlungskorridor die Ursache darstellt. Ähnlich verhält sich dies für die Verwendung von Mesalazin zur Remissionsinduktion. Am häufigsten empfehlen Leitlinien eine primäre Therapie mit Budesonid. Doch die Auswertung der Patientendaten zeigte eine häufigere Verwendung von Mesalazin. Studien zufolge wäre ein Einsatz bei leichter bis milder Entzündungsaktivität mit ileozökalem Befall möglich. Für diesen Indikationsbereich ist entsprechend der Patientendaten eine Ausweitung möglich. Demgegenüber zeigt sich jedoch bei einem isoliertem Befall des Kolons oder schweren Krankheitsschüben eine zu häufige Verwendung von Mesalazin.

Eine neue Leitlinie der ECCO vom November 2019 spricht von einer Negativempfehlung bezüglich des Einsatzes von Mesalazin zur Remissionsinduktion und zum Remissionserhalt und rät von der Verwendung ab. Da diese Neuerung nach Abschluss der Datenerhebung erfolgte, bleibt es offen, ob nun ein Rückgang in der Verwendung von Mesalazin in der täglichen Praxis eintritt. Zudem ist eine Überarbeitung der S3-Leitlinie von Deutschland noch nicht abgeschlossen und entspricht daher nicht dem aktuellsten Wissenstand.

Da die Inzidenzzahlen für Morbus Crohn weiter steigen, ist es notwendig effektive Leitlinien und Behandlungsempfehlungen aufzuzeigen, damit kann den Patienten eine ausreichende Lebensqualität ermöglicht werden und den Ärzten die Therapieentscheidung erleichtert werden.

8 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Akobeng AK. 2008. Review article: the evidence base for interventions used to maintain remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 27 (1):11-18.
- Akobeng AK, Thomas AG. 2007. Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, (3):CD005984.
- Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, MacDonald JK. 2016. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 9:CD003715.
- Allez M, Skolnick BE, Wisniewska-Jarosinska M, Petryka R, Overgaard RV. 2017. Anti-NKG2D monoclonal antibody (NNC0142-0002) in active Crohn's disease: a randomised controlled trial. *Gut*, 66 (11):1918-1925.
- Asada T, Nakayama G, Tanaka C, Kobayashi D, Ezaka K, Hattori N, Kanda M, Yamada S, Koike M, Kodera Y. 2018. Postoperative adalimumab maintenance therapy for Japanese patients with Crohn's disease: a single-center, single-arm phase II trial (CCOG-1107 study). *Surg Today*, 48 (6):609-617.
- Benjamin JL, Hedin CR, Koutsoumpas A, Ng SC, McCarthy NE, Hart AL, Kamm MA, Sanderson JD, Knight SC, Forbes A, Stagg AJ, Whelan K, Lindsay JO. 2011. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease. *Gut*, 60 (7):923-929.
- Blumenstein I, Bock H, Weber C, Rambow A, Tacke W, Kihn R, Pfaff R, Orlemann S, Schaeffer R, Schroder O, Dignass A, Hartmann F, Stein J. 2008. Health care and cost of medication for inflammatory bowel disease in the Rhein-Main region, Germany: a multicenter, prospective, internet-based study. *Inflamm Bowel Dis*, 14 (1):53-60.
- Bokemeyer B, Stallmach A. 2009. CED in der Praxis, Therapie. Schopfheim: ComMed Medizinischer Verlag.
- Campregher C, Gasche C. 2011. Aminosalicylates. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 25 (4-5):535-546.
- Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rutgeerts P, Tang KL, Oortwijn A, Bevelander GS, Cornillie FJ, Sandborn WJ. 2015. Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naive patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther*, 41 (8):734-746.

- Coward S, Kuenzig ME, Hazlewood G, Clement F, McBrien K, Holmes R, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, Rezaie A, Kaplan GG. 2017. Comparative Effectiveness of Mesalamine, Sulfasalazine, Corticosteroids, and Budesonide for the Induction of Remission in Crohn's Disease: A Bayesian Network Meta-analysis: Republished. *Inflamm Bowel Dis*, 23 (5):E26-E37.
- D'Haens G, Sandborn WJ, Colombel JF, Rutgeerts P, Brown K, Barkay H, Sakov A, Haviv A, Feagan BG, Laquinimod for Crohn's Disease I. 2015. A phase II study of laquinimod in Crohn's disease. *Gut*, 64 (8):1227-1235.
- De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, Liew D, Prideaux L, Lawrance IC, Andrews JM, Bampton PA, Gibson PR, Sparrow M, Leong RW, Florin TH, Garry RB, Radford-Smith G, Macrae FA, Debinski H, Selby W, Kronborg I, Johnston MJ, Woods R, Elliott PR, Bell SJ, Brown SJ, Connell WR, Desmond PV. 2015. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet*, 385 (9976):1406-1417.
- Dotan I, Rachmilewitz D, Schreiber S, Eliakim R, van der Woude CJ, Kornbluth A, Buchman AL, Bar-Meir S, Bokemeyer B, Goldin E, Maaser C, Mahadevan U, Seidler U, Hoffman JC, Homoky D, Plasse T, Powers B, Rutgeerts P, Hommes D, Semapimod CDCDI. 2010. A randomised placebo-controlled multicentre trial of intravenous semapimod HCl for moderate to severe Crohn's disease. *Gut*, 59 (6):760-766.
- Fehmel E, Teague WJ, Simpson D, McLeod E, Hutson JM, Rosenbaum J, Oliver M, Alex G, King SK. 2018. The burden of surgery and postoperative complications in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Surg*, 53 (12):2440-2443.
- Ford AC, Kane SV, Khan KJ, Achkar JP, Talley NJ, Marshall JK, Moayyedi P. 2011. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 106 (4):617-629.
- Fortinsky KJ, Kevans D, Qiang J, Xu W, Bellolio F, Steinhart H, Milgrom R, Greenberg G, Cohen Z, Macrae H, Stempak J, McLeod R, Silverberg MS. 2017. Rates and Predictors of Endoscopic and Clinical Recurrence After Primary Ileocolic Resection for Crohn's Disease. *Dig Dis Sci*, 62 (1):188-196.
- Ge X, Tang S, Yang X, Liu W, Ye L, Yu W, Xu H, Cao Q, Zhou W, Cai X. 2019. The role of exclusive enteral nutrition in the preoperative optimization of

- laparoscopic surgery for patients with Crohn's disease: a cohort study. *Int J Surg*.
- Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, Adamina M, Ardizzone S, Buskens CJ, Sebastian S, Laureti S, Sampietro GM, Vucelic B, van der Woude CJ, Barreiro-de Acosta M, Maaser C, Portela F, Vavricka SR, Gomollon F, Ecco. 2017. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis*, 11 (2):135-149.
- Gomollon F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P, Ecco. 2017. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*, 11 (1):3-25.
- Groß V. 2010. Morbus Crohn - Update Falk Gastro-Kolleg.
- Groß V. 2014. Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn - Update 2014 Falk Gastro-Kolleg.
- Gupta V, Rodrigues R, Nguyen D, Sauk J, Khalili H, Yajnik V, Ananthakrishnan AN. 2016. Adjuvant use of antibiotics with corticosteroids in inflammatory bowel disease exacerbations requiring hospitalisation: a retrospective cohort study and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*, 43 (1):52-60.
- Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Aadland E, Schulz T, Vatn MH, Moum B, Ibsen Study G. 2007. Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol*, 42 (5):602-610.
- Herold G. 2017. Innere Medizin. Köln: Gerd Herold.
- Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B. 2009. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Handbuch für Klinik und Praxis. Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag.
- Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD, Wehkamp J, Feagan BG, Yao MD, Karczewski M, Karczewski J, Pezous N, Bek S, Bruin G, Mellgard B, Berger C, Londei M, Bertolino AP, Tougas G, Travis SP, Secukinumab in Crohn's Disease Study G. 2012. Secukinumab, a

- human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*, 61 (12):1693-1700.
- Jansen PL, Siegmund B, Nothacker M, Zeuzem S. 2017. Das Leitlinienprogramm der DGVS 2017. *Z Gastroenterol* 55:39-49.
- Jeong DY, Kim S, Son MJ, Son CY, Kim JY, Kronbichler A, Lee KH, Shin JI. 2019. Induction and maintenance treatment of inflammatory bowel disease: A comprehensive review. *Autoimmun Rev*.
- Kredel LI, Schneidereit O, Hoffmann JC, Siegmund B, Preiss JC. 2019. Guideline recommendations for treatment of patients with inflammatory bowel diseases are not implemented in clinical practice-results of a non-representative survey. *Int J Colorectal Dis*, 34 (3):431-440.
- Kruis W, Katalinic A, Klugmann T, Franke GR, Weismuller J, Leifeld L, Cepelis-Kastner S, Reimers B, Bokemeyer B. 2013. Predictive factors for an uncomplicated long-term course of Crohn's disease: a retrospective analysis. *J Crohns Colitis*, 7 (7):e263-270.
- Kucharzik T, Rijcken E, Bettenworth D, Senninger N. 2018. Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. Berlin/Boston: De Gruyter.
- Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. 2016. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 7:CD008870.
- Ma C, Ascoytia C, McCarrier KP, Martin M, Feagan BG, Jairath V. 2018. Physicians' Perspectives on Cost, Safety, and Perceived Efficacy Determine Aminosalicylate Use in Crohn's Disease. *Dig Dis Sci*, 63 (10):2555-2563.
- Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, Calabrese E, Baumgart DC, Bettenworth D, Borralho Nunes P, Burisch J, Castiglione F, Eliakim R, Ellul P, Gonzalez-Lama Y, Gordon H, Halligan S, Katsanos K, Kopylov U, Kotze PG, Krustins E, Laghi A, Limdi JK, Rieder F, Rimola J, Taylor SA, Tolan D, van Rheenen P, Verstockt B, Stoker J, European Cs, Colitis O, the European Society of G, Abdominal R. 2019. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*, 13 (2):144-164.

- Martins R, Carmona C, George B, Epstein J, Guideline C. 2019. Management of Crohn's disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ*, 367:l5940.
- Mayberry JF, Lobo A, Ford AC, Thomas A. 2013. NICE clinical guideline (CG152): the management of Crohn's disease in adults, children and young people. *Aliment Pharmacol Ther*, 37 (2):195-203.
- Moja L, Danese S, Fiorino G, Del Giovane C, Bonovas S. 2015. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and safety of budesonide and mesalazine (mesalamine) for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 41 (11):1055-1065.
- Müller L, Neurath MF, Atreya R. 2018. Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa: Frühzeitige Therapie kann Komplikationen vermeiden. *Der Allgemeinarzt* 2/2019:16-19.
- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG. 2018. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*, 390 (10114):2769-2778.
- Nguyen GC, Loftus EV, Jr., Hirano I, Falck-Ytter Y, Singh S, Sultan S, Committee AGAICG. 2017. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Management of Crohn's Disease After Surgical Resection. *Gastroenterology*, 152 (1):271-275.
- Ong MS, Grand RJ, Mandl KD. 2016. Trends in Pharmacologic Interventions for Preventing Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolonic Surgery. *Inflamm Bowel Dis*, 22 (10):2432-2441.
- Ooi CJ, Makharia GK, Hilmi I, Gibson PR, Fock KM, Ahuja V, Ling KL, Lim WC, Thia KT, Wei SC, Leung WK, Koh PK, Garry R, Goh KL, Ouyang Q, Sollano J, Manatsathit S, De Silva HJ, Rerknimitr R, Pisespongsa P, Abu Hassan MR, Sung J, Hibi T, Boey CC, Moran N, Leong RW. 2015. Asia-Pacific consensus statement on Crohn's disease. Part 2: Management. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 31 (1):56-68.
- Ooi CJ, Makharia GK, Hilmi I, Gibson PR, Fock KM, Ahuja V, Ling KL, Lim WC, Thia KT, Wei S, Leung WK, Koh PK, Garry R, Goh KL, Ouyang Q, Sollano J, Manatsathit S, De Silva HJ, Rerknimitr R, Pisespongsa P, Hassan MRA, Sung J, Hibi T, Boey CC, Moran N, Leong RW. 2016. Asia Pacific Consensus

- Statements on Crohn's disease. Part 1: Definition, diagnosis, and epidemiology. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 31 (1):45-55.
- Park JJ, Yang SK, Ye BD, Kim JW, Park DI, Yoon H, Im JP, Lee KM, Yoon SN, Lee H, Diseases IBDSGotKAftSol. 2017. Second Korean guidelines for the management of Crohn's disease. *Intest Res*, 15 (1):38-67.
- Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignass A, Häuser W, Hartmann F, Herrlinger KR, Kaltz B, Kienle P, Kruis W, Kucharzik T, Langhorst J, Schreiber S, Siegmund B, Stallmach A, Stange EF, Stein J, Hoffman JC. 2014. Aktualisierte S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des M. Crohn" 2014. *Z Gastroenterol*, 52:1431-1484.
- Rafferty T, Martineau AR, Greiller CL, Ghosh S, McNamara D, Bennett K, Meddings J, O'Sullivan M. 2015. Effects of vitamin D supplementation on intestinal permeability, cathelicidin and disease markers in Crohn's disease: Results from a randomised double-blind placebo-controlled study. *United European Gastroenterol J*, 3 (3):294-302.
- Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Geboes K, Petersson J, Eichner S, Zhou Q, Robinson AM, Read HA, Thakkar R. 2017. Characterisation of Mucosal Healing with Adalimumab Treatment in Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results from the EXTEND Trial. *J Crohns Colitis*, 11 (4):425-434.
- Reinisch W, Hommes DW, Van Assche G, Colombel JF, Gendre JP, Oldenburg B, Teml A, Geboes K, Ding H, Zhang L, Tang M, Cheng M, van Deventer SJ, Rutgeerts P, Pearce T. 2006. A dose escalating, placebo controlled, double blind, single dose and multidose, safety and tolerability study of fontolizumab, a humanised anti-interferon gamma antibody, in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut*, 55 (8):1138-1144.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Radford-Smith G, Kovacs A, Enns R, Innes A, Patel J. 2004. CDP571, a humanised monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha, for moderate to severe Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut*, 53 (10):1485-1493.
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, Panaccione R, Wolf D, Kent JD, Bittle B, Li J, Pollack PF. 2007. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*, 56 (9):1232-1239.

- Sands BE, Katz S, Wolf DC, Feagan BG, Wang T, Gustofson LM, Wong C, Vandervoort MK, Hanauer S. 2013. A randomised, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for moderate to severe Crohn's disease. *Gut*, 62 (9):1288-1294.
- Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, Assandri L, Bruzzone L, Mazza F, Frigo AC, Fazio V, Marabotto E, Savarino V. 2013. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*, 108 (11):1731-1742.
- Scholmerich J, Fellermann K, Seibold FW, Rogler G, Langhorst J, Howaldt S, Novacek G, Petersen AM, Bachmann O, Matthes H, Hesselbarth N, Teich N, Wehkamp J, Klaus J, Ott C, Dilger K, Greinwald R, Mueller R, International T-SG. 2017. A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial of *Trichuris suis ova* in Active Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*, 11 (4):390-399.
- Schwerd T, Koletzko S. 2014. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen in der Pädiatrie Falk Gastro-Kolleg.
- Stallmach A, Häuser W, L'hoest H, Marschall U. 2012. Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa: Herausforderungen an die Versorgung. *BARMER GEK Gesundheitswesen aktuell* 2012:286-309.
- Steinhart AH, Forbes A, Mills EC, Rodgers-Gray BS, Travis SP. 2007. Systematic review: the potential influence of mesalazine formulation on maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 25 (12):1389-1399.
- Sutherland LR, Steinhart AH. 1998. Mesalazine as a maintenance treatment in Crohn's disease. *Gut*, 42 (1):143-144.
- Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, Wright JP, Winter T, Veloso FT, Vatn M, Persson T, Pettersson E. 1998. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. *N Engl J Med*, 339 (6):370-374.
- Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, Adamina M, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, El-Hussuna A, Ellul P, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C, Gionchetti P, Gomollon F, Gonzalez-Lorenzo M, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins E, Lytras T, Maaser C, Magro F, Marshall JK, Myrelid P, Pellino G, Rosa I, Sabino J, Savarino E, Spinelli A,

- Stassen L, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Warusavitarne J, Zmora O, Fiorino G. 2020. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*, 14 (1):4-22.
- Tromm A, Bunganic I, Tomsova E, Tulassay Z, Lukas M, Kykal J, Batovsky M, Fixa B, Gabalec L, Safadi R, Kramm HJ, Altorjay I, Lohr H, Koutroubakis I, Bar-Meir S, Stimac D, Schaffeler E, Glasmacher C, Dilger K, Mohrbacher R, Greinwald R, International Budenofalk Study G. 2011. Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalamine 4.5 g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology*, 140 (2):425-434 e421; quiz e413-424.
- Ueno F, Matsui T, Matsumoto T, Matsuoka K, Watanabe M, Hibi T, Guidelines Project Group of the Research Group of Intractable Inflammatory Bowel Disease subsidized by the Ministry of Health L, Welfare of J, the Guidelines Committee of the Japanese Society of G. 2013. Evidence-based clinical practice guidelines for Crohn's disease, integrated with formal consensus of experts in Japan. *J Gastroenterol*, 48 (1):31-72.
- Valentine JF, Fedorak RN, Feagan B, Fredlund P, Schmitt R, Ni P, Humphries TJ. 2009. Steroid-sparing properties of sargramostim in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Gut*, 58 (10):1354-1362.
- Wei SC, Chang TA, Chao TH, Chen JS, Chou JW, Chou YH, Chuang CH, Hsu WH, Huang TY, Hsu TC, Lin CC, Lin HH, Lin JK, Lin WC, Ni YH, Shieh MJ, Shih IL, Shun CT, Tsang YM, Wang CY, Wang HY, Weng MT, Wu DC, Wu WC, Yen HH, Wong JM. 2017. Management of Crohn's disease in Taiwan: consensus guideline of the Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease. *Intest Res*, 15 (3):285-310.
- Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano MT, Ibanez P, Juliao F, Kotze PG, Rocha JL, Steinwurz F, Veitia G, Zaltman C. 2017. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex*, 82 (1):46-84.
- Zhu Y, Xu H, Liu W, Qi W, Yang X, Ye L, Cao Q, Zhou W. 2018. Glasgow prognostic score is a practical predictive index for postoperative intra-abdominal septic complications after bowel resection in Crohn's disease patients. *Int J Colorectal Dis*, 33 (7):947-953.

9 Anhang

9.1 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. A. Stallmach, Direktor der Klinik für Innere Medizin IV am Universitätsklinikum Jena, für die Übergabe des Promotionsthemas sowie die hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung dieser Dissertation bedanken.

Weiterhin gilt mein Dank Dr. med. S. Reinsch und Prof. Dr. med. N. Teich, die mir die Datenerhebung an unterschiedlichen Schwerpunktambulanzen ermöglichten und stets für Fragen offen waren.

Ebenso danke ich den Schwestern der gastroenterologischen Spezialambulanz der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Jena und der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Schkeuditz sowie Frau Hopf und Frau Diepold für die freundliche Zusammenarbeit bei der Datenerfassung. Zusätzlich möchte ich mich für die statistische Beratung bei Frau Settke bedanken.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und Freunden bedanken, die durch ihre Unterstützung nicht unerheblich zum Abschluss dieser Arbeit beigetragen haben.

9.2 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

	Seite
Tabelle 1	CDAI (Crohn Activity Index) 11
Tabelle 2	CDAI nach Best et al. 12
Tabelle 3	Montreal - Klassifikation 14
Tabelle 4	Patientencharakteristika 26
Tabelle 5	Patientenmedikationen im akuten Schub und in Remission 27
Tabelle 6	Befallsmuster der im akuten Schub befindlichen Patienten der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig 28
Tabelle 7	Befallsmuster der im akuten Schub befindlichen Patienten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKJ 29
Tabelle 8	Gründe für Mesalazinverordnung und -abbruch bei Patienten der Klinik für Innere Medizin IV des UKJ 37
Tabelle 9	Befallsmuster der Patienten der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig mit Mesalazinverordnung im akuten Schub 43
Tabelle 10	Gründe für Mesalazinverordnung und -abbruch bei Patienten der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig 46
Tabelle 11	Befallsmuster der Patienten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKJ mit Mesalazinverordnung im akuten Schub 52
Tabelle 12	Gründe für Mesalazinverordnung und -abbruch bei Patienten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKJ 55
Tabelle 13	Therapiestudien 60
Tabelle 14	Postoperative Studien 62
Tabelle 15	Leitlinienempfehlungen zum Management leichter bis moderater Entzündungsaktivität 64
Tabelle 16	Leitlinienempfehlungen zum Management des Remissionserhalts 69

		Seite
Abbildung 1	Krankheitsverläufe bei Morbus Crohn-Patienten	11
Abbildung 2	Eingriff von 5-ASA auf unterschiedliche Regulationsmechanismen	17
Abbildung 3	Medikationsverteilung bei Patienten der Klinik für Innere Medizin IV des UKJ	30
Abbildung 4	Mesalazinverordnung in unterschiedlichen Kombinationen bei Patienten der Klinik für Innere Medizin IV des UKJ	31
Abbildung 5	Befallsmuster bei Mesalazineinnahme (Lokalisation) bei Patienten der Klinik für Innere Medizin IV des UKJ	32
Abbildung 6	Befallsmuster bei Mesalazineinnahme (Verhalten) bei Patienten der Klinik für Innere Medizin IV des UKJ	33
Abbildung 7	Krankheitsaktivität bei Mesalazineinnahme bei Patienten der Klinik für Innere Medizin IV des UKJ	34
Abbildung 8	Postoperative Gabe von Mesalazin bei Patienten der Klinik für Innere Medizin IV des UKJ	35
Abbildung 9	Mesalazineinnahme in der Vorgeschichte bei Patienten der Klinik für Innere Medizin IV des UKJ	36
Abbildung 10	Medikationsverteilung bei Patienten der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig	38
Abbildung 11	Mesalazinverordnung in unterschiedlichen Kombinationen bei Patienten der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig	39
Abbildung 12	Befallsmuster bei Mesalazineinnahme (Lokalisation) bei Patienten der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig	40
Abbildung 13	Befallsmuster bei Mesalazineinnahme (Verhalten) bei Patienten der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig	41

		Seite
Abbildung 14	Krankheitsaktivität bei Mesalazineinnahme bei Patienten der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig	42
Abbildung 15	Postoperative Gabe von Mesalazin bei Patienten der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig	44
Abbildung 16	Mesalazineinnahme in der Vorgeschichte bei Patienten der Internistischen Gemeinschaftspraxis in Leipzig	45
Abbildung 17	Medikationsverteilung bei Patienten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKJ	47
Abbildung 18	Mesalazinverordnung in unterschiedlichen Kombinationen bei Patienten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKJ	48
Abbildung 19	Befallsmuster bei Mesalazineinnahme (Lokalisation) bei Patienten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKJ	49
Abbildung 20	Befallsmuster bei Mesalazineinnahme (Verhalten) bei Patienten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKJ	50
Abbildung 21	Krankheitsaktivität bei Mesalazineinnahme bei Patienten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKJ	51
Abbildung 22	Postoperative Gabe von Mesalazin bei Patienten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKJ	53
Abbildung 23	Mesalazineinnahme in der Vorgeschichte bei Patienten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKJ	54
Abbildung 24	Flussdiagramm zur Auswahl der Therapiestudien	56
Abbildung 25	Flussdiagramm zur Auswahl der postoperativen Therapiestudien	57
Abbildung 26	Studieneintrittsmedikationen	61
Abbildung 27	Postoperativer Einsatz von Mesalazin, Steroiden und Immunsuppressiva	63

9.3 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. A. Stallmach, Dr. med. S. Reinsch, Prof. Dr. med. N. Teich,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers