

J. C. Hoffmann	W. Kruis
M. Zeitz	H. Matthes
S. C. Bischoff	G. Moser
H. J. Brambs	S. Mundt
H. P. Bruch	C. Pox
H. J. Buhr	M. Reinshagen
A. Dignaß	A. Reißmann
I. Fischer	J. Riemann
W. Fleig	G. Rogler
U. R. Fölsch	W. Schmiegel
K. Herrlinger	J. Schölmerich
W. Höhne	S. Schreiber
G. Jantschek	O. Schwandner
B. Kaltz	H. K. Selbmann
K. M. Keller	E. F. Stange
U. Knebel	M. Utzig
A. J. Kroesen	C. Wittekind

Diagnostik und Therapie der Colitis Ulcerosa: Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen zusammen mit dem Kompetenznetz chronisch entzündliche Darmerkrankungen *

Diagnosis and Therapy of ulcerative Colitis: Results of an Evidence Based Consensus Conference by the German Society of Digestive and Metabolic Diseases and the Competence Network on Inflammatory Bowel Disease

Vorbemerkungen

Die Colitis ulcerosa (CU) ist neben dem Morbus Crohn die wichtigste chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED). Ihre Inzidenz liegt in Europa bei 5 bis 25 pro 100 000 Einwohner, wobei in Deutschland zuletzt 6 pro 100 000 Einwohner angegeben wurden [1]. Daraus ergibt sich rechnerisch eine Prävalenz von ca. 2,1/1000 Einwohner und eine Zahl von 168 000 Betroffenen allein in Deutschland. Nach Shivananda liegt in Europa die höchste altersspezifische Inzidenz bei den 20- bis 34-Jährigen vor [2]. Somit haben die meisten Patienten mit CU ihre Erkrankung während ihres gesamten beruflichen Lebens. Daraus folgt, dass durch die Erkrankung nicht nur direkte Kosten (Medikamente, Arztbesuche, Operationen, Krankenhausaufenthalte etc.), sondern auch in erheblichem Umfang indirekte Kosten (Rente, Arbeitsausfälle etc.) entstehen. Neueste Untersuchungen gehen davon aus, dass bei CED 69% der Gesamtkosten den indirekten Kosten zuzuordnen sind [3]. Allein für direkte Kosten im ambulanten Sektor werden jährlich im Mittel 3171 € für Patienten mit CU ausgeben [4]. An Gesamtkosten wurden am Universitätsklinikum

Ulm im Mittel knapp 17 000 € pro Jahr für einen Patienten mit CU errechnet. Im Durchschnitt liegen die tatsächlichen Kosten für Patienten mit CU vermutlich niedriger, weil die Kostenerhebung an einem Patientenkollektiv einer Universitätsambulanz erhoben wurde. Insgesamt entfielen 45% der direkten Kosten allein auf Arzneimittelkosten [3]. Somit werden allein in Deutschland bis zu 3 Milliarden € für die Versorgung von Patienten mit CU aufgewendet, davon 2/3 für Arbeitsausfall und Erwerbs- bzw. Berufsunfähigkeit. Bis zu 400 Millionen € werden allein für Medikamente von Patienten mit CU ausgegeben.

Der Verlauf und die Ausdehnung der Erkrankung sind sehr variabel. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer komplexen Diagnostik und abgestuften Therapie in der klinischen Praxis. Zur CU liegt bisher eine Leitlinie der DGVS vor [5], die mit der vorliegenden evidenzbasierten Form aktualisiert wird. Im Folgenden werden der organisatorische Ablauf sowie Besonderheiten zu einzelnen Patientenuntergruppen dargestellt, da diese Besonderheiten themenübergreifend von Bedeutung sind. Weiterhin betrifft eine mögliche Medikamenteninteraktion mehrere Kapitel und soll

note

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

acknowledgement

Die Konsensuskonferenz wurde durch Mitarbeiter der Medizinischen Klinik I, Campus Benjamin Franklin, Charité Berlin, insbesondere Frau Schönberg unterstützt. Außerdem bedanken wir uns für die finanzielle Unterstützung der Leitlinienüberarbeitung bei der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen, dem Kompetenznetz chronisch entzündliche Darmerkrankungen (BMBF) und der W. Otto-Stiftung.

affiliation

Medizinische Klinik I mit Schwerpunkt Gastroenterologie/Infektiologie/Rheumatologie, Charité, Universitätsmedizin Berlin

correspondence

Priv.-Doz. Dr. J. C. Hoffmann · Medizinische Klinik I mit Schwerpunkt Gastroenterologie/Infektiologie/Rheumatologie, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin · Hindenburgdamm 30 · 12200 Berlin · Tel.: ++ 49/30/84 45 39 50 · Fax: ++ 49/30/84 45 44 81 · E-mail: joerg.hoffmann@charite.de

bibliography

Z Gastroenterol 2004; 42: 979–983 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2004-813510
ISSN 0044-2771

daher hier bereits erwähnt werden. So können 5-Aminosalizylate (Mesalazin, Sulfasalazin, Olsalazin oder Balsalazid) die Verstoffwechslung von Azathioprin und seinem Metaboliten 6-Mercaptopurin hemmen. Daher sollte bei gleichzeitigem Einsatz von 5-Aminosalizylaten und Azathioprin/6-Mercaptopurin besonders auf die Möglichkeit einer Leukopenie geachtet werden [6]. Manche Experten empfehlen sogar eine einschleichende Dosierung von Azathioprin immer dann, wenn ein dadurch spä-

terer Wirkungseintritt klinisch vertretbar ist. Eine Evidenz durch eine entsprechende Studie zu dieser Empfehlung existiert jedoch nicht. Viele andere Experten empfehlen daher direkt die volle Azathioprin/6-Mercaptopurin-Dosis zu geben und sorgfältig das Blutbild zu kontrollieren. Da im Vorfeld die Methodik der Konsensusüberarbeitung neu gestaltet wurde, wird dieser Bereich in einem eigenen Artikel erläutert.

Tab. 1 Suchbegriffe für die Literaturrecherche

Suchebene 1: AG-spezifische Suchebenen 2 – 4: Arbeitsgruppe	alle Arbeitsgruppen: ulcerative colitis proctitis	zusätzlich Chirurgie/Pouchitis: pouchitis	
	Suchebene 2	Suchebene 3	Suchebene 4
klinische Diagnostik	marker clinical radiology endoscopy gene indexes laboratory microbiology		
Histopathologie	histology	pathology criteria dysplasia IEN biopsy	* diagnosis
akuter Schub/Ernährung	acute acute disease activity severe mild acute flare nutrition	definition failure recurrence distal * therapy nutrition therapy treatment moderate	
fulminanter Schub	fulminant severe therapy	definition operation cyclosporine tacrolimus cyclophosphamide azathioprin mercaptopurine refractory fulminant megacolon	severe
chronisch aktiver Verlauf	chronic disease	* therapy surgery refractory infliximab cyclosporine methotrexat azathioprin probiotics antibiotics mycophenolate corticosteroid	
Remissionserhaltung	remission	* prevention probiotics maintenance diagnosis	
Karzinomprophylaxe	dysplasia intraepithelial neoplasm carcinoma dysplasia intraepithelial neoplasm carcinoma chromoendoscopy PSC surveillance prevention backwash ileitis chromoendoscopy	treatment medication risk factor surveillance duration biopsy extraintestinal CT MRT endoscopy cost	
Chirurgie/Pouchitis	surgery pouchitis ileal pouch perforation adenoma polyp	dysplasia carcinoma proctocolectomy ileostomy fulminant disease stenosis * extraintestinal manifestation therapy carcinoma dysplasia surveillance	
extraintestinale Manifestation	extraintestinal manifestation myocarditis cutaneous manifestation pyoderma gangraenosum primary sklerosing cholangitis uveitis iritis arthritis rheumatism thromboembolic complications amyloidosis stone nephrolithiasis cholelithiasis		
Psychosomatik/komplementäre Therapie	live events stress depression psychotherapy homeopathy acupuncture meditation autogenous training complementary	medicine therapy	

Bemerkungen: " | " kennzeichnet alternative Suchbegriffe innerhalb einer Suchebene; "*" Suchbegriff der übergeordneten Suchebene kann allein stehen/muss nicht untersetzt werden.

Organisatorischer Ablauf des Konsensusprozesses

Basierend auf dem Teilnehmerkreis der früheren Konsensuskonferenz erstellte ein Steeringkomitee (W. F., J. H., B. K., E. S. und M. Z.) eine Teilnehmerliste für insgesamt 10 Arbeitsgruppen (siehe Anhang). Dabei erfolgte die Auswahl unter Berücksichtigung folgender Kriterien:

- Teilnehmerart: Ärzte, Methodiker, Patienten;
- für Ärzte: Versorgungsstufe (niedergelassene, Rehabilitationseinrichtung, Krankenhaus der Grund-, Schwerpunkt- und Maximalversorgung für Ärzte: Schlüsseldisziplin (Innere Medizin, Gastroenterologie, Ernährungsmedizin, pädiatrische Gastroenterologie, Pathologie, Psychosomatik, Radiologie, Viszeralchirurgie);
- für Krankenhausärzte: Mitglied einer hierarchischen Stufe (Assistenzärztin/-arzt, Oberärztin/-arzt, Chefarzt, Lehrstuhlinhaber);
- fachliche Expertise.

Als Zielgruppe sind neben allen Schlüsseldisziplinen die Betroffenen, Allgemeinmediziner, Internisten, Kinder- und Jugendmediziner, Chirurgen und Leistungserbringer (Kassen, Politiker, Rentenversicherungsträger) anzusehen. Bei der hier vorliegenden Leitlinie handelt es sich um die ausführliche Version, die neben den Empfehlungen auch Erläuterungen einschließt. Eine separate Darstellung für Betroffene ist in Arbeit.

Im ersten Schritt überarbeiteten die Arbeitsgruppen unter Leitung von jeweils zwei Arbeitsgruppenleitern die relevanten Suchbegriffe für ein Thema. Nach diesen Suchbegriffen erfolgte die systematische Literaturrecherche in Pubmed/Medline und der Cochrane Library bis einschließlich September 2003, wobei in Pubmed/Medline nur Arbeiten ab 1996 berücksichtigt wurden. Literatur vor 1998 war bereits für die vorausgegangene Leitlinie gesammelt worden. Die verwendeten Suchbegriffe finden sich in Tab. 1. Die durch die früheren Referenzen ergänzte Literatur wurde Ende September 2003 allen Arbeitsgruppenmitgliedern als Text-, Endnote- und Referencemanager-Datei zur Verfügung gestellt. Es wurden insgesamt 18 000 Literaturzitate gesichtet und pro Arbeitsgruppe zwischen 126 (Pathologie) und 564 (Fulminanter Schub) Referenzen als Abstract bereitgestellt. Gleichzeitig wurde von den Arbeitsgruppen der frühere Fragebogen der jeweiligen Arbeitsgruppe überarbeitet. Weitere Details zur Befragung und Auswertung mittels „Delphi-Technik“ werden im folgenden Artikel über die

Methodik dieser Leitlinie dargestellt. Zur weiteren Vorbereitung der Konferenz erstellten die Arbeitsgruppen Vorschläge für den Konsensus und ergänzten die systematische Literaturrecherche. Die Bewertung der Literatur nach Evidenzstärken erfolgte nach einer modifizierten Einteilung der Agency for Health Care Policy and Research, wie im nächsten Artikel erläutert. Im Rahmen der eigentlichen Konsensuskonferenz am 20./21. Februar 2004 in Berlin wurde am ersten Tag der Konsensus durch die Arbeitsgruppen endgültig vorbereitet. Dabei wurden die Evidenzstärke (Literatur), die Anwendbarkeit und die Ergebnisse des Fragebogens (nominaler Gruppenprozess) berücksichtigt. Ein methodischer Konsildienst stand für alle Arbeitsgruppen zur Verfügung. Am zweiten Tag wurde der Konsensusvorschlag jeder Arbeitsgruppe vorgetragen, im Plenum diskutiert und ggf. modifiziert verabschiedet. Der Konsensus wurde entsprechend der aufgezeichneten Diskussion von der Zentrale überarbeitet und schließlich durch die Arbeitsgruppenleiter fertig gestellt.

Besondere Untergruppen von Patienten mit CU

Kinder

Auch wenn der Altersgipfel für die Erstmanifestation einer CU bei 25–34 Jahren liegt, treten bei 15–40% der Patienten die ersten Symptome vor dem 20. Lebensjahr auf. Vereinzelt wurde sogar über eine CU im Säuglingsalter berichtet. Bei 70–90% der pädiatrischen Patienten liegt primär eine subtotale oder totale Colitis vor [7–9].

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen vor und während der Pubertät sollte durch den in der Gastroenterologie spezialisierten Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin erfolgen. Die strukturierte Ausbildung zum Kinder-Gastroenterologen wird den altersspezifischen Bedürfnissen dieser Patientengruppe gerecht, zu denen u.a. die mit der CU verbundene, besondere Ernährung, die atraumatische Diagnostik und die psychosoziale Entwicklung (familiäre Interaktionen, schulische und berufliche Förderung) gehören. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass die Definition einer Remission bei Kindern und Jugendlichen das Wachstumsverhalten und die Pubertätsentwicklung einbeziehen muss. Außerdem sollte in der Differenzialdiagnostik berücksichtigt werden, dass im Kinder- und Jugendalter infektiöse, allergische oder angeborene Ursachen (z.B. verschiedene Immundefekterkrankungen) für die blutige Diarrhoe gehäuft verantwortlich sind [10].

Die Dosierungen von einzelnen Medikamenten sind, obwohl hierzu keine systematischen Studien bekannt sind, an das Körpergewicht (Tab. 2) und an den körperlichen Entwicklungsstatus zu adaptieren [11]. Weiterhin sollte die Behandlung von Kindern berücksichtigen, dass überproportional häufig eine Pancolitis vorliegt.

Schwangerschaft

Die Fertilität bei Patientinnen mit CU ist verglichen zur Normalbevölkerung normal [12]. Die Fertilität scheint jedoch vermindert nach Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage, auch wenn die Verminderung partiell mit Adhäsionen im Rahmen der schwer verlaufenen Grunderkrankung zusammenhängen könnte [13]. Missbildungen scheinen bei CU-Patientinnen unab-

Tab. 2 pädiatrische Dosierungen gängiger Medikamente für die Colitis ulcerosa

Substanzgruppe	Substanz	Dosis (p. o., wenn nicht angegeben)
Aminosalizylate	Sulfasalazin	50–75 mg/kg KG/d
	Mesalazi	50–100 mg/kg KG/d
	Olsalazin	30–50 mg/kg KG/d
Kortikosteroide	Prednisolon	1–2 mg/kg KG/d (max. 60 mg/d)
Immunsuppressiva	Azathioprin	2,5 mg/kg KG/d
	6-Mercaptopurin	1–1,5 mg/kg KG/d
	Methotrexat	15 mg/m ² s. c. pro Woche
	Cyclosporin	4 mg/kg KG/d
	Tacrolimus	0,1 mg/kg KG/d

hängig von einer Medikamenteneinnahme leicht gehäuft aufzutreten [14]. Dabei ist die Missbildungsrate insbesondere erhöht, wenn der Konzeptionszeitpunkt im akuten Schub, nicht aber in Remission liegt [15].

Das größte Risiko für einen ungünstigen Schwangerschaftsverlauf ist ein akuter Schub bei Beginn der Schwangerschaft [16]. Daher sollte stets eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung bezüglich Vor- und Nachteilen einer medikamentösen remissionserhaltenden Therapie erfolgen. Dabei muss die Teratogenität von Medikamenten berücksichtigt werden. So sind Methotrexat als eindeutig teratogen, Azathioprin/6-Mercaptopurin als nicht eindeutig teratogen und Aminosalizylate als nicht teratogen einzustufen. Für Schwangerschaftskomplikationen durch Väter, die Azathioprin einnehmen, liegt lediglich eine kleine retrospektive Studie vor, die auf eine Häufung von Frühgeburten und Fehlbildungen bei Feten hindeutet [17]. In einem anderen Kollektiv konnte dies jedoch weder bei Männern noch bei Frauen bestätigt werden [18]. Vielmehr muss beachtet werden, dass das Absetzen von Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zu einer erhöhten Rezidivrate führt [19].

Ältere Menschen

Besonderheiten bei der Diagnostik und Therapie von älteren Patienten mit CU sind kaum beschrieben. Allgemein sind geriatrische Besonderheiten zu beachten, wie häufige Begleitmedikation, der physiologisch niedrigere Analsphinktertonus bei älteren Menschen und die Komorbidität [20]. Bei der Begleitmedikation ist einerseits auf Medikamenteninteraktionen (z. B. Allopurinol wegen Arthritis urica) und andererseits auf erhöhte Nebenwirkungsraten insbesondere unter Kortikosteroiden (Diabetes, Hypertonus, Osteoporose, Katarakt) zu achten. Darüber hinaus sind keine spezifischen Besonderheiten der Therapie bekannt.

Schlussbemerkungen

Die methodische Grundlage für den organisatorischen Ablauf des Konsensusprozesses war das Leitlinien-Manual des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin [21]. Durch den oben beschriebenen organisatorischen Ablauf und die im folgenden Abschnitt dargestellte Methodik zur Ableitung von Empfehlungen erfüllt die Leitlinie die Kriterien einer evidenzbasierten Konsensus-Leitlinie (Stufe 3). Es ist zu betonen, dass die in den einzelnen Abschnitten beschriebenen Empfehlungen nur Entscheidungshilfen für die Diagnostik und Therapie von Patienten mit CU darstellen können. Hiervon kann in begründeten Einzelfällen selbstverständlich abgewichen werden.

Die Gültigkeit dieser überarbeiteten Leitlinie wird auf 5 Jahre geschätzt, so dass die Revision für 2009 geplant ist. Sollten in dieser Zeit relevante neue Erkenntnisse zur Diagnostik und Therapie der CU bekannt werden, wird die Leitlinie zu einem früheren Zeitpunkt revidiert.

Appendix – Teilnehmerliste Konsensuskonferenz 20./21.2.2004

I. Klinische Diagnostik

(Vorsitz: H.-J. Brambs, Ulm, und J. Riemann, Ludwigshafen)
F. Dreher, Rottenburg; H. Herfarth, Regensburg; U. Knebel, Ludwigshafen; D. Ludwig, Lübeck; C. Schmidt, Homburg; H.-J. Schulz, Berlin; F. Seibold, Bern; E. Zillessen, Bad Neuenahr-Ahrweiler

II. Pathologie

(Vorsitz: G. Rogler, Regensburg, und Ch. Wittekind, Leipzig)
F. Bataille, Regensburg; F. Hofstädter, Regensburg; K. Jessen, Kiel; R. Porschen, Bremen; J. Schmidt, Heidelberg; A. v. Herbay, Heidelberg; M. Werner, Freiburg; T. Wiech, Freiburg

III. Akuter Schub inkl. Ernährung

(Vorsitz: S. C. Bischoff, Hannover, und W. Fleig, Halle)
R. Behrens, Nürnberg; H. Jense, Waldshut-Tiengen; B. Küppers, Mannheim; H. Lochs, Berlin; G. Möller, Hanau; A. Reißmann, Halle; J. Stein, Frankfurt; Ch. v. Tirpitz, Ulm

IV. Fulminanter Schub

(Vorsitz: H.-P. Bruch, Lübeck, und J. Hoffmann, Berlin)
S. Buderus, Bonn; K. Fellermann, Stuttgart; V. Groß, Amberg; K.-W. Jauch, München; F. Klebl, Regensburg; A. Raedler, Hamburg; O. Schwandner, Lübeck

V. Chronisch aktiver Verlauf

(Vorsitz: A. U. Dignaß, Berlin, und J. Schölmerich, Regensburg)
Ch. Gasche, Wien; K. Herrlinger, Stuttgart; W. Holtmeier, Frankfurt; K.-M. Keller, Wiesbaden; N. Lügering, Soest; G. Schürmann, Itzehoe; J. Weismüller, Koblenz

VI. Remissionserhaltung

(Vorsitz: W. Kruis, Köln, und S. Schreiber, Kiel)
T. Andus, Bad Cannstadt; B. Franzen, Köln; D. Hüppe, Herne; B. Kretzschmar, Kassel; T. Kucharzik, Münster; G. Oehler, Mölln; G. Pommer, Oldenburg

VII. Karzinomprophylaxe

(Vorsitz: A. Kroesen, Berlin, und W. Schmiegel, Bochum)
P. Armerding, Berlin; F. Autschbach, Heidelberg; B. Bokemeyer, Minden; B. Kaltz, Bremen; B. Klump, Tübingen; G. Moog, Kassel; M. Neurath, Mainz; Ch. Pox, Bochum

VIII. Chirurgie incl. Pouchitis

(Vorsitz: H.-J. Buhr, Berlin, und E. F. Stange, Stuttgart)
F. Hartmann, Frankfurt; U. A. Heuschen, Limburg; E. Jehle, Ravensburg; C. F. Krieglstein, Münster; M. Sarbia, München; A. Stallmach, Essen; M. Utzig, Berlin; L. Wagner, Reutlingen; M. Zeitz, Berlin

IX. Extraintestinale Manifestation

(Vorsitz: U. R. Fölsch, Kiel, und M. Reinshagen, Ulm)
W. Daiss, Waldachtal; R. Duchmann, Berlin; J. Emmrich, Rostock; Ch. Folwaczny, München; M. Göke, Hannover; P. Meier, Hannover; M. Ratzlaff, Reutlingen; M. Strauch, Neubiberg

X. Psychosomatik, komplementäre Therapie

(Vorsitz: G. Jantschek, Lübeck, und G. Moser, Wien)

R. Doßmann, Bad Mergentheim; T. Krummenerl, Münster; H. Matthes, Berlin; J.-D. Schulzke, Berlin; U. Steder-Neukamm, Leverkusen; C. Veltkamp, Heidelberg

XI. Methodik und Zentrale

I. Fischer, Tübingen; W. Höhne, Berlin; S. Mundt, Berlin; H.-K. Selbmann, Tübingen

Literatur

- ¹ Timmer A. Epidemiologie der CED. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B (Hrsg). Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. 1. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme, 2004: 8 – 19
- ² Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39: 690 – 697
- ³ Rosch M, Leidl R, Tirpitz C et al. [Cost measurement based on a cost diary in patients with inflammatory bowel disease]. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 217 – 228
- ⁴ Ebinger M, Leidl R, Thomas S et al. Cost of outpatient care in patients with inflammatory bowel disease in a German University Hospital. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 192 – 199
- ⁵ Stange EF, Riemann J, von Herbay A et al. Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa: Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen. *Z Gastroenterol* 2001; 39: 19 – 20
- ⁶ Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL et al. Leucopenia resulting from a drug interaction between azathioprine or 6-mercaptopurine and mesalamine, sulphasalazine, or balsalazide. *Gut* 2001; 49: 656 – 664
- ⁷ Rajwal SR, Puntis JW, McClean P et al. Endoscopic rectal sparing in children with untreated ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 66 – 69
- ⁸ Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003; 88: 995 – 1000
- ⁹ Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr* 2003; 143: 525 – 531
- ¹⁰ Gremse DA, Crissinger KD. Ulcerative colitis in children: medical management. *Paediatr Drugs* 2002; 4: 807 – 815
- ¹¹ Keller KM. CED Betreuung von Kindern. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B (Hrsg). Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Das CED Manual für Klinik und Praxis. 1st edn. Stuttgart, New York: Thieme, 2004: 205 – 224
- ¹² Korelitz BI. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27: 213 – 224
- ¹³ Olsen KO, Joelsson M, Laurberg S et al. Fertility after ileal pouch-anal anastomosis in women with ulcerative colitis. *Br J Surg* 1999; 86: 493 – 495
- ¹⁴ Norgard B, Puhø E, Pedersen L et al. Risk of congenital abnormalities in children born to women with ulcerative colitis: a population-based, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2006 – 2010
- ¹⁵ Willoughby CP, Truelove SC. Ulcerative colitis and pregnancy. *Gut* 1980; 21: 469 – 474
- ¹⁶ Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S et al. Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 735 – 742
- ¹⁷ Rajapakse RO, Korelitz BI, Zlatanovic J et al. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 684 – 688
- ¹⁸ Francella A, Dyan A, Bodian C et al. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003; 124: 9 – 17
- ¹⁹ Lobel EZ, Korelitz BI, Xuereb MA et al. A search for the optimal duration of treatment with 6-mercaptopurine for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 462 – 465

²⁰ Gurudu S, Fiocchi C, Katz JA. Inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 77 – 90

²¹ Das Leitlinien Manual. Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2001; 95 (Suppl 1): 1 – 84