

Chronisch aktiver Verlauf

Chronic Active Disease

Definition

Empfehlung

Ein chronisch aktiver Verlauf ist gekennzeichnet durch eine Persistenz der klinischen Symptome trotz einer adäquaten medikamentösen Therapie, die zwar eine Besserung, jedoch keine vollständige und dauerhafte (<2 Rezidive pro Jahr) Remission bewirkt. Der Begriff der chronischen Aktivität kann entsprechend einer medikamentösen Stufentherapie auf verschiedene Therapieprinzipien bezogen werden (C).

Erläuterung

Es bestand bei der Konsensuskonferenz Übereinkunft, dass die chronische Aktivität vor allem über die klinische Symptomatik, die trotz einer adäquaten Therapie (s. Abschnitt „Aktiver Schub, Remissionserhaltung und fulminanter Schub“) weiterbesteht, definiert wird. Eine international verbindliche Definition liegt nicht vor, die Angaben zur Häufigkeit variieren [1–3] und die Einschlusskriterien für entsprechende Studien sind unterschiedlich [3–11]. In der Regel werden eine vergebliche Therapie mit Glukokortikoiden (Steroidrefraktärität) oder die Notwendigkeit einer dauerhaften Glukokortikosteroidgabe (Steroidabhängigkeit) gefordert.

Diagnostik

Empfehlung

Die Diagnose eines chronisch aktiven Verlaufs stützt sich auf die Persistenz der klinischen Symptomatik (Diarrhö, Blutbeimengungen zum Stuhl, Schmerzen). Stuhlkulturen einschließlich des Nachweises von Clostridium-difficile-Toxin zum Ausschluss einer bakteriellen Superinfektion und bei einem steroidrefraktären Verlauf eine adäquate CMV-Diagnostik sind notwendig. Die Endoskopie mit Histologie ist im Einzelfall hilfreich. Sonographie und Aktivitätsindizes sind in der Regel nicht erforderlich und nur besonderen Indikationen vorbehalten. Konventionelle Röntgenverfahren (Kolon-Kontrasteinlauf, Abdomenübersicht), Computertomographie und Magnetresonanztomographie haben keine Indikation in diesem Zusammenhang (C).

Erläuterung

Nach Ausschluss von anderen Ursachen der Symptome wie einer Superinfektion, einer Laktoseintoleranz oder einer begleitenden Reizdarmkomponente ist davon auszugehen, dass die Beschwerden durch die bekannte Kolitis verursacht sind und trotz der durchgeführten Therapie persistieren (siehe Abschnitt „klinische Diagnostik“). In Einzelfällen kann die Abgrenzung einer chronisch aktiven Kolitis von einem Reizdarmsyndrom schwierig sein. Hier kann die Endoskopie im Einzelfall sehr nützlich sein. Aufgrund der eingeschränkten Wertigkeit der Sonographie in der Beurteilung von Rektumveränderungen ist der Stellenwert

affiliation

¹ Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin

² Robert-Bosch-Krankenhaus, Zentrum für Innere Medizin, Stuttgart

³ Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Regensburg

correspondence

Prof. Dr. A. U. Dignass · Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie, Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum · Augustenburger Platz 1 · 13353 Berlin · Tel.: ++49/30/450/553022 · Fax: ++49/30/450/553929 · E-mail: axel.dignass@charite.de

bibliography

Z Gastroenterol 2004; 42: 1012–1016 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2004-813495
ISSN 0044-2771

der Sonographie nachgeordnet. Sowohl Histologie als auch Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie vermögen zweifelsfrei Veränderungen der Schleimhaut oder der Darmwand darzustellen, ihre Befunde tragen aber nicht wesentlich zur weiteren Entscheidungsfindung bei. Vor allem bei therapierefraktärem Verlauf unter Immunsuppression muss differenzialdiagnostisch auch an eine CMV-Kolitis gedacht und eine entsprechende Diagnostik (siehe Abschnitt „fulminanter Schub“) veranlasst werden [12, 13].

Therapie

Empfehlung

Orale systemische Steroide sind zur Dauertherapie aufgrund ihrer Nebenwirkungen in der Regel nicht indiziert (C). Bei distaler Kolitis ist die längerfristige rektale Gabe von Steroiden mit geringer systemischer Bioverfügbarkeit möglich (C).

Erläuterung

Bei steroidabhängigem Verlauf der Colitis ulcerosa ist eine systemische Steroidgabe langfristig wegen der Nebenwirkungen nicht zu vertreten und eine immunsuppressive Therapie einzuleiten. Die rektale Gabe von Budesonid oder Hydrokortisonschaum bei distaler Kolitis ist mit wenig systemischen Nebenwirkungen behaftet und kann daher im Gegensatz zu systemischen Steroiden auch längerfristig und rezidivierend gegeben werden. Daten zur Anwendung bei chronisch aktivem Verlauf liegen nicht vor, die Verträglichkeit ist durch Studien zu anderen Indikationen gesichert.

Empfehlung

Bei chronisch aktivem Verlauf ist neben der Option einer Kolektomie die Gabe von Azathioprin/6-Mercaptopurin als Therapie etabliert (A/C). Die Dosis liegt für Azathioprin bei 2–2,5 mg/kg/Tag, für 6-Mercaptopurin bei 1–1,5 mg/kg/Tag (A/C). Für Kinder liegt die Dosis bei 1,5–2,5 mg/kg/Tag für Azathioprin und bei 1–1,5 mg/kg/Tag für 6-Mercaptopurin (C/C).

Ein Therapieversagen kann frühestens nach 6 (4) Monaten bewertet werden (A).

Erläuterung

Es liegen zwei positive kontrollierte Untersuchungen zur Therapie der chronisch aktiven Colitis ulcerosa mit Azathioprin vor [5, 6], eine dritte negative Studie verwendete eine zu niedrige Dosis [4]. 6-Mercaptopurin wurde nur in retrospektiven Serien beurteilt [7, 8]. Ein Steroidspareffekt ist für beide Medikamente gut dokumentiert [5–9]. Angesichts unterschiedlich angewandter Dosen stützt sich die Empfehlung zur Dosis und zur Mindesttherapiedauer auf Langzeitbeobachtungen und Äquivalenzberechnungen bei Patienten mit Colitis ulcerosa [7–10, 14] und Morbus Crohn [15]. Die pädiatrischen Dosisempfehlungen beruhen auf retrospektiven Studien bei Kindern mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [11, 16–18], die Studienlage zu Azathioprin ist dabei sehr beschränkt.

Aus Erfahrungen mit der schnellen intravenösen Aufsättigung mit Azathioprin bei der Colitis ulcerosa [19] und beim Morbus Crohn [20, 21] kann gefolgert werden, dass ein Einschleichen

der Therapie keinen Vorteil bezüglich der Toxizität bietet. Da dadurch eventuell der Wirkungseintritt verzögert wird, wird ein einschleichender Therapiebeginn nicht empfohlen.

Empfehlung

Der Versuch einer Optimierung des Therapieerfolgs von Azathioprin durch Bestimmung der Leukozytenzahl oder des Metaboliten 6-TGN ist klinisch nicht sinnvoll (C).

Erläuterung

Die Datenlage zur Bestimmung des Thiopurin-Metaboliten 6-Thioguanin (6-TGN) zur Optimierung des Therapieerfolgs bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist umstritten [22–25] und für die Colitis ulcerosa isoliert betrachtet bei sehr begrenzter Fallzahl negativ [22]. Zur Dosissteuerung mithilfe der Leukozytenzahlen liegen keine gesicherten Daten vor. Die Beurteilung des MCV kann als ein einfacher Parameter zur Überprüfung der Compliance unter Thiopurintherapie genutzt werden [26]. Bei Zweifel an der Compliance kann auch 6-TGN bestimmt werden.

Empfehlung

Bei Nebenwirkungen von Azathioprin kann außer im Fall einer Azathioprin-induzierten Pankreatitis und Leukopenie ein Therapieversuch mit 6-Mercaptopurin durchgeführt werden (C).

Erläuterung

Einzelfallberichte belegen, dass ein Wechsel von Azathioprin auf 6-Mercaptopurin bei der allergischen Azathioprinunverträglichkeit (allerdings nicht bei der dosisabhängigen Leber- und Knochenmarktoxizität) in einem gewissen Prozentsatz vertragen wird [27, 28]. Für die Azathioprin-induzierte Pankreatitis gibt es diesbezüglich keine gesicherten Daten. Da die Pankreatitis eine ernste Nebenwirkung darstellt, auch unter 6-Mercaptopurin beobachtet wird und hier unter Reexposition obligat rezidiviert [29], sollte ein erneuter Therapieversuch bei Pankreatitis vermieden werden.

Empfehlung

Bei Ansprechen der Therapie soll eine Therapiedauer von 3–5 Jahren angestrebt werden (C).

Erläuterung

Über die notwendige Dauer einer Azathiopringabe liegen für die Colitis ulcerosa keine kontrollierten Daten vor. Die Empfehlung stützt sich auf retrospektive Beobachtungen bei der Colitis ulcerosa [8] und Erfahrungen beim Morbus Crohn [30].

Die Gabe von Azathioprin während der Schwangerschaft wird aufgrund der vorliegenden Daten als sicher eingeschätzt und wird bei therapeutischer Notwendigkeit dem Abbruch der Therapie vorgezogen [31, 32]. Die Datenlage zur paternalen Einnahme von Azathioprin ist kontrovers [32, 33], unter Berücksichtigung der Erfahrungen aus der Transplantationsmedizin und bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen scheint das Risiko sehr gering zu sein [34].

Empfehlung

Bei der Gabe von Azathioprin/6-Mercaptopurin müssen das Blutbild und die Leberwerte regelmäßig kontrolliert werden, bei Bauchschmerz zusätzlich die Lipase (A).

Erläuterung

Nach Beginn der immunsuppressiven Therapie sollten nach 1, 2, 4, 8, 12 Wochen, danach alle 12 Wochen das Blutbild und die GPT kontrolliert werden. Die Angaben zu diesen Kontrolluntersuchungen stützen sich auf Langzeitbeobachtungen bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, teilweise bei Morbus Crohn [18, 30, 35].

Unter Azathioprin kann es zu einer Knochenmarksdepression kommen, die durch die Blutbildbestimmungen rechtzeitig erfasst werden muss. Bei Leukozytenzahlen < 2500 sollte Azathioprin abgesetzt werden. Nach Normalisierung der Werte kann ein Therapieversuch in niedriger Dosis (z. B. 50 mg/d) unter engmaschiger Kontrolle erneut unternommen werden. Eine im späten Verlauf der Therapie auftretende Knochenmarksdepression ist oft durch einen konkomitanten Virusinfekt bedingt und bedarf höchster Aufmerksamkeit.

Eine Pankreatitis tritt meist in den ersten Wochen der Behandlung auf und erfordert das Absetzen der Therapie (s. o.). Geringgradige Pankreasenzym erhöhungen ohne klinische Symptomatik werden häufig bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen beobachtet [36, 37], ihre Relevanz ist unklar, eine beobachtende Haltung ist vertretbar.

Ein progredienter Anstieg der Leberenzyme unter Therapie muss ebenfalls Anlass zur Beendigung der Therapie sein.

Empfehlung

Die Gabe von Methotrexat kann im Einzelfall bei Erwachsenen und auch Kindern erwogen werden (C). Die initiale Dosis beträgt 20–25 mg (oral, i. m., s. c.) je Woche (Kinder: 15 mg/m² KOF) (C). Nach Therapieansprechen sollte eine Dosisreduktion auf 10–15 mg/Woche erfolgen (C).

Erläuterung

Die bisher einzige kontrollierte Studie mit Methotrexat zur Behandlung der Colitis ulcerosa fiel negativ aus [38]. Diese Studie war allerdings mit 12,5 mg Methotrexat pro Woche in oraler Form wahrscheinlich unterdosiert. Im Gegensatz dazu haben mehrere unkontrollierte Studien mit höherer Dosis (15–25 mg/Woche) einen guten Effekt gezeigt [39–44]. Dabei wurde bei den meisten Patienten eine Dosierung von 20–25 mg/Woche verwendet. In Analogie zum Morbus Crohn [45] sollte die Applikation parenteral (i. m. oder s. c.) erfolgen. Nach 12 Wochen kann dann die Therapie unter Dosisreduktion in oraler Applikation weitergeführt werden [39, 46]. Die pädiatrische Dosisempfehlung ergibt sich in Analogie zu Erfahrungen bei Morbus Crohn [47].

In Analogie zu den Empfehlungen in der Rheumatologie [48] sollte unter Methotrexattherapie eine Folsäuresubstitution in einer Dosis von 5 mg/Woche durchgeführt werden. Regelmäßige Blutbildkontrollen müssen auch unter einer Therapie mit Methotrexat erfolgen.

Zum Monitoring der potenziellen Hepatotoxizität sollte eine regelmäßige Kontrolle der Leberenzyme durchgeführt werden. Eine chronische Lebererkrankung und eine vorbestehende chronische Lungenerkrankung stellen Kontraindikationen für die Therapie dar. Ein gleichzeitig bestehender Diabetes mellitus, ein Body-Mass-Index > 30 sowie eine Hypalbuminämie stellen relative Kontraindikationen dar. Im Falle einer sich unter Therapie mit Methotrexat entwickelnden pulmonalen Symptomatik oder von Auffälligkeiten im Röntgen-Thorax sollte wegen der potenziellen pulmonalen Toxizität eine Lungenfunktionsprüfung mit Messung der Diffusionskapazität durchgeführt werden. Empfehlungen zur Therapie bei gleichzeitig bestehender Arthritis sind dem Abschnitt „Extraintestinale Manifestation“ zu entnehmen.

Eine effektive Kontrazeption ist unter einer Therapie mit Methotrexat obligat, bei Schwangerschaft unter Methotrexat muss ein Schwangerschaftsabbruch erwogen werden [34].

Empfehlung

Die Gabe von rektalem Ciclosporin, Faktor XIII und pegyliertem Interferon α ist nicht indiziert (A).

Erläuterung

Die vorliegenden Studien sind eindeutig negativ [49–51].

Empfehlung

Die orale Gabe von Tacrolimus (0,1–0,2 mg/kg Körpergewicht/Tag) (C) und der Einsatz einer Leukozytenapherese (B) können im Einzelfall erwogen werden.

Erläuterung

Zur Gabe von oralem Tacrolimus bei chronisch aktiver Colitis ulcerosa liegen mehrere unkontrollierte Studien mit begrenzten Fallzahlen vor, die therapeutische Effekte zeigten [52–55].

Zur Therapie der chronisch aktiven Colitis ulcerosa durch Leukozytenapherese liegen insbesondere Daten aus Japan, aber auch aus Europa vor [56–59], die die Sicherheit und gute Verträglichkeit sowie die therapeutische Effizienz dieses Verfahrens belegen. Da in den vorliegenden Studien keine Kontrollgruppen mit einer Scheinapherese untersucht wurden, wird die aktuelle Datenlage als derzeit noch nicht ausreichend angesehen, um die Leukozytenapherese generell empfehlen zu können.

Empfehlung

Die Anwendung von Infliximab ist zurzeit nicht indiziert (A).

Erläuterung

Zur Anwendung von Infliximab bei chronisch aktiver Colitis ulcerosa liegen zahlreiche Fallserien und eine prospektive randomisierte Studie vor [60–63]. In der einzigen prospektiv randomisierten Studie von Probert mit kleiner Fallzahl zeigte sich kein signifikanter Effekt, so dass diese Therapie derzeit nicht empfohlen wird.

Empfehlung

Eine Therapie mit Interferon- β (C), Basiliximab, Daclizumab, Visilizumab, Mycophenolat-Mofetil (A/C), 6-Thioguanin, Heparin (C) und DHEA (C) soll nur im Rahmen von Studien erfolgen.

Erläuterung

Kontrollierte und unkontrollierte Beobachtungen an kleinen Patientenzahlen liegen für Mycophenolat [64, 65], Heparin [66, 67], Interferon- β [68] und DHEA [69] vor, rechtfertigen aber keine generelle Therapieempfehlung. Zu den humanisierten Antikörpern Basiliximab, Daclizumab und Visilizumab liegen derzeit nur Ergebnisse aus Phase-I-II-Studien mit geringer Fallzahl in Abstractform vor. Diese rechtfertigen ebenfalls keine generelle Therapieempfehlung.

Empfehlung

Zum Einsatz von Antibiotika kann bisher keine eindeutige Empfehlung gegeben werden (D).

Erläuterung

Die additive Gabe von Ciprofloxacin zu einer Steroidtherapie zeigt in einer kontrollierten Studie über 6 Monate positive Effekte [70]. Diese Datenlage erscheint jedoch nicht für eine allgemeine Empfehlung ausreichend.

Empfehlung

Ernährungstherapeutische Maßnahmen (Diätberatung, Trinknahrung, enterale Ernährung oder parenterale Ernährung) haben keinen Stellenwert (A).

Erläuterung

In zwei Studien konnte gezeigt werden, dass die parenterale Ernährung als Primärtherapie der Entzündung bei Colitis ulcerosa nicht wirksam ist [71, 72].

Empfehlung

Als Alternative zur bzw. bei Versagen einer medikamentösen Dauertherapie ist die Möglichkeit einer Kolektomie zu besprechen (C).

Erläuterung

Bei Versagen einer immunsuppressiven Therapie oder bei Unzufriedenheit des Patienten mit der medikamentösen Dauertherapie stellt die Kolektomie eine sinnvolle Therapieoption dar. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass unter einer Therapie mit Azathioprin in einer retrospektiven Fallkontrollstudie keine erhöhte postoperative Komplikationsrate gefunden wurde [73]. Bei Kindern ist ein Wachstumstopp von über 12 Monaten Dauer ebenfalls Anlass, eine Operation zu diskutieren [74, 75].

Literatur

- 1 Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001; 121: 255–260 (IIb)
- 2 Langholz E, Munkholm P, Davidsen M et al. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107: 3–11 (IIb)
- 3 Kjeldsen J. Treatment of ulcerative colitis with high doses of oral prednisolone. The rate of remission, the need for surgery, and the effect of prolonging the treatment. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 821–826 (III)
- 4 Rosenberg JL, Wall AJ, Levin B et al. A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1975; 69: 96–99 (Ib)
- 5 Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284: 1291–1292 (Ib)
- 6 Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *Bmj* 1992; 305: 20–22 (Ib)
- 7 Adler DJ, Korelitz BI. The therapeutic efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 717–722 (III)
- 8 George J, Present DH, Pou R et al. The long-term outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1711–1714 (III)
- 9 Ardizzone S, Molteni P, Imbesi V et al. Azathioprine in steroid-resistant and steroid-dependent ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 330–333 (III)
- 10 Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002; 50: 485–489 (III)
- 11 Kader HA, Mascarenhas MR, Piccoli DA et al. Experiences with 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in pediatric patients with severe ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 54–58 (III)
- 12 Wada Y, Matsui T, Mataka H et al. Intractable ulcerative colitis caused by cytomegalovirus infection: a prospective study on prevalence, diagnosis, and treatment. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 59–65 (III)
- 13 Cottone M, Pietrosi G, Martorana G et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 773–775 (III)
- 14 Sandborn WJ. Rational dosing of azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2001; 48: 591–592 (IV)
- 15 Sandborn W, Sutherland L, Pearson D et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000545 (Ia)
- 16 Verhave M, Winter HS, Grand RJ. Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 1990; 117: 809–814 (III)
- 17 Markowitz J, Grancher K, Mandel F et al. Immunosuppressive therapy in pediatric inflammatory bowel disease: results of a survey of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Subcommittee on Immunosuppressive Use of the Pediatric IBD Collaborative Research Forum. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 44–48 (III)
- 18 Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 813–821 (III)
- 19 Mahadevan U, Tremaine WJ, Johnson T et al. Intravenous azathioprine in severe ulcerative colitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3463–3468 (III)
- 20 Sandborn WJ, Van OE, Zins BJ et al. An intravenous loading dose of azathioprine decreases the time to response in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995; 109: 1808–1817 (III)
- 21 Sandborn WJ, Tremaine WJ, Wolf DC et al. Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. North American Azathioprine Study Group. *Gastroenterology* 1999; 117: 527–535 (Ib)
- 22 Cuffari C, Hunt S, Bayless T. Utilisation of erythrocyte 6-thioguanine metabolite levels to optimise azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2001; 48: 642–646 (IIb)
- 23 Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL et al. Measurement of thiopurine methyltransferase activity and azathioprine metabolites in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2001; 49: 665–670 (IIb)
- 24 Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 118: 705–713 (IIb)
- 25 Belaiche J, Desager JP, Horsmans Y et al. Therapeutic drug monitoring of azathioprine and 6-mercaptopurine metabolites in Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 71–76 (IIb)
- 26 Thomas CW Jr, Lowry PW, Franklin CL et al. Erythrocyte mean corpuscular volume as a surrogate marker for 6-thioguanine nucleotide concentration monitoring in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 237–245 (III)
- 27 Boulton-Jones JR, Pritchard K, Mahmoud AA. The use of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease after failure of azathioprine therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1561–1565 (III)
- 28 Bowen DG, Selby WS. Use of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease previously intolerant of azathioprine. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1810–1813 (III)

- 29 Haber CJ, Meltzer SJ, Present DH et al. Nature and course of pancreatitis caused by 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1986; 91: 982–986 (III)
- 30 Bouhnik Y, Lemann M, Mary JY et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 1996; 347: 215–219 (III)
- 31 Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE et al. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 443–446 (III)
- 32 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 (IIb)
- 33 Rajapakse RO, Korelitz BI, Zlatanic J et al. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 684–688 (III)
- 34 Connell WR. Safety of drug therapy for inflammatory bowel disease in pregnant and nursing women. *Inflammatory Bowel Diseases* 1996; 2: 33–47 (IV)
- 35 Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP et al. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989; 111: 641–649 (III)
- 36 Bokemeyer B. Asymptomatic elevation of serum lipase and amylase in conjunction with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 5–10 (III)
- 37 Heikius B, Niemela S, Lehtola J et al. Elevated pancreatic enzymes in inflammatory bowel disease are associated with extensive disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1062–1069 (III)
- 38 Oren R, Arber N, Odes S et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology* 1996; 110: 1416–1421 (Ib)
- 39 Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD et al. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1989; 110: 353–356 (IIb)
- 40 Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ et al. A randomized dose-response and pharmacokinetic study of methotrexate for refractory inflammatory Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1597–1604 (IIa)
- 41 Fraser AG, Morton D, McGovern D et al. The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 693–697 (III)
- 42 Baron TH, Truss CD, Elson CO. Low-dose oral methotrexate in refractory inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1851–1856 (III)
- 43 Mate-Jimenez J, Hermida C, Cantero-Perona J et al. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 1227–1233 (IIb)
- 44 Paoluzi OA, Pica R, Marcheggiano A et al. Azathioprine or methotrexate in the treatment of patients with steroid-dependent or steroid-resistant ulcerative colitis: results of an open-label study on efficacy and tolerability in inducing and maintaining remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1751–1759 (III)
- 45 Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 292–297 (Ib)
- 46 Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1627–1632 (Ib)
- 47 Mack DR, Young R, Kaufman SS et al. Methotrexate in patients with Crohn's disease after 6-mercaptopurine. *J Pediatr* 1998; 132: 830–835 (III)
- 48 Ortiz Z, Shea B, Suarez AM et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000951 (Ia)
- 49 Bregenzler N, Caesar I, Andus T et al. Lack of clinical efficacy of additional factor XIII treatment in patients with steroid refractory colitis. The Factor XIII Study Group. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 999–1004 (Ib)
- 50 Tilg H, Vogelsang H, Ludwiczek O et al. A randomised placebo controlled trial of pegylated interferon alpha in active ulcerative colitis. *Gut* 2003; 52: 1728–1733 (Ib)
- 51 Sandborn WJ, Tremaine WJ, Schroeder KW et al. A placebo-controlled trial of cyclosporine enemas for mildly to moderately active left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 1429–1435 (Ib)
- 52 Fellermann K, Ludwig D, Stahl M et al. Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus (FK506). *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1860–1866 (III)
- 53 Baumgart DC, Wiedenmann B, Dignass AU. Rescue therapy with tacrolimus is effective in patients with severe and refractory inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1273–1281 (III)
- 54 Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR et al. Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506). *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 317–324 (III)
- 55 Bousvaros A, Kirschner BS, Werlin SL et al. Oral tacrolimus treatment of severe colitis in children. *J Pediatr* 2000; 137: 794–799 (III)
- 56 Hanai H, Watanabe F, Takeuchi K et al. Leukocyte adsorptive apheresis for the treatment of active ulcerative colitis: a prospective, uncontrolled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 28–35 (IIb)
- 57 Shimoyama T, Sawada K, Hiwatashi N et al. Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: a multicenter study. *J Clin Apheresis* 2001; 16: 1–9 (IIa)
- 58 Sawada K, Muto T, Shimoyama T et al. Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leukocytapheresis column. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 307–321 (IIa)
- 59 Rembacken BJ, Newbould HE, Richards SJ et al. Granulocyte apheresis in inflammatory bowel disease: possible mechanisms of effect. *Ther Apher* 1998; 2: 93–96 (III)
- 60 Actis GC. Infliximab for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 709 (III)
- 61 Chey WY, Hussain A, Ryan C et al. Infliximab for refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2373–2381 (III)
- 62 Probert CS, Hearing SD, Schreiber S et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* 2003; 52: 998–1002 (Ib)
- 63 Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 83–88 (III)
- 64 Fellermann K, Steffen M, Stein J et al. Mycophenolate mofetil: lack of efficacy in chronic active inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 171–176 (III)
- 65 Orth T, Peters M, Schlaak JF et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients with chronic active ulcerative colitis: a 12-month pilot study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1201–1207 (IIa)
- 66 Polwaczny C, Wiebecke B, Loeschke K. Unfractionated heparin in the therapy of patients with highly active inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1551–1555 (III)
- 67 Gaffney PR, Doyle CT, Gaffney A et al. Paradoxical response to heparin in 10 patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 220–223 (III)
- 68 Musch E, Andus T, Malek M. Induction and maintenance of clinical remission by interferon-beta in patients with steroid-refractory active ulcerative colitis-an open long-term pilot trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1233–1239 (III)
- 69 Andus T, Klebl F, Rogler G et al. Patients with refractory Crohn's disease or ulcerative colitis respond to dehydroepiandrosterone: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 409–414 (III)
- 70 Turunen UM, Farkkila MA, Hakala K et al. Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1998; 115: 1072–1078 (Ib)
- 71 Dickinson RJ, Ashton MG, Axon AT et al. Controlled trial of intravenous hyperalimentation and total bowel rest as an adjunct to the routine therapy of acute colitis. *Gastroenterology* 1980; 79: 1199–1204 (IIa)
- 72 McIntyre PB, Powell-Tuck J, Wood SR et al. Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe acute colitis. *Gut* 1986; 27: 481–485 (IIa)
- 73 Mahadevan U, Loftus EV Jr, Tremaine WJ et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complications. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 311–316 (III)
- 74 Berger M, Gribetz D, Korelitz BI. Growth retardation in children with ulcerative colitis: the effect of medical and surgical therapy. *Pediatrics* 1975; 55: 459–467 (IV)
- 75 El-Baba M, Lin CH, Klein M et al. Outcome after surgical intervention in children with chronic inflammatory bowel disease. *Am Surg* 1996; 62: 1014–1017 (IV)