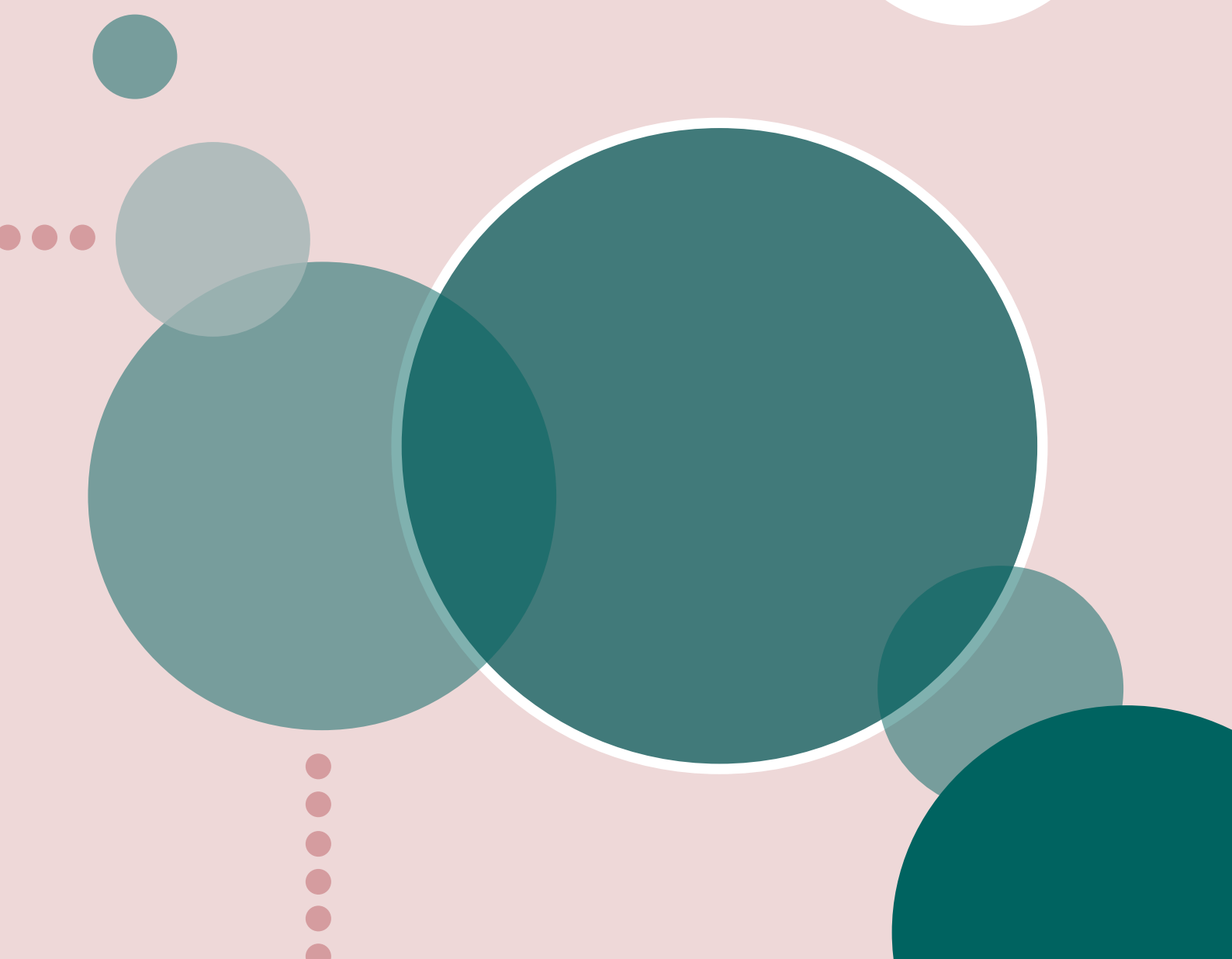


Robert Eehalt

CHRONISCHE POUCHITIS – AKTUELLE THERAPIEFORMEN



CHRONISCHE POUCHITIS – AKTUELLE THERAPIEFORMEN

Prof. Dr. med. Robert Eehalt

Praxis für Gastroenterologie
Bergheimer Str. 59-61
69115 Heidelberg

Gültigkeit: 17.03.2023 – 16.03.2024

1 EINLEITUNG

Die Proktokolektomie hat sich in den letzten Jahrzehnten als Standardoperation zur Behandlung der therapieresistenten Colitis ulcerosa (CU) etabliert [1]. Bei der Proktokolektomie mit ilealer Pouch-Anal-Anastomose (IPAA) wird der Dickdarm entfernt und aus dem letzten Dünndarmabschnitt ein künstliches Stuhlreservoir, der sogenannte „Pouch“ (englisch für „Beutel“), geformt. Der Pouch kann in verschiedenen Weisen geformt werden und wird nach seiner Struktur als J-, W-, S-, K-, D- oder Lateral-Pouch bezeichnet. Nach den aktuellen Empfehlungen ist der J-Pouch die Pouchkonstruktion der Wahl. Die Alternativen haben sich aus technischen und funktionellen Gründen nicht durchgesetzt. Der ileoanale Pouch stellt eine gute Alternative zu einer langjährigen medikamentösen Therapie bei CU dar und hilft die Lebensqualität zu erhalten. So verhilft die IPAA 90 % der therapieresistenten CU-Patient*innen zum Erhalt der Stuhl-Kontinenz [2, 3]. Bei guter Genese nach IPAA können im Durchschnitt sechs bis neun Stuhlgänge täglich von pastöser Konsistenz normal sein, womit den Patient*innen die Teilnahme an normalen Alltagsaktivitäten weitestgehend möglich ist.

Trotz ihres insgesamt positiven Effekts kann eine Proktokolektomie mit IPAA zu verschiedenen Folgekomplikationen führen. Die häufigste davon ist die idiopathische oder primäre Pouchitis, eine Entzündung im Ileus-Reservoir [4], für die verschiedene Entstehungsmechanismen diskutiert werden. Als idiopathische Pouchitis wird eine Entzündung des Pouches definiert, nachdem operative oder andere sekundäre Ursachen wie z. B. ein Morbus Crohn ausgeschlossen werden konnten. Diese Definition entspricht einem neuen internationalen Konsensus zur Differenzierung zwischen idiopathischer Pouchitis und entzündlichen Erkrankungen anderer Genese [5].

Diese Fortbildung gibt einen Überblick über die Epidemiologie, die Pathogenese und die klinischen Beschwerden bei idiopathischer Pouchitis. Darüber hinaus werden die Behandlungsmöglichkeiten zur Therapie der chronischen idiopathischen Pouchitis erörtert.

2 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE

Abhängig von Definition und Nachverfolgungsspanne tritt eine Pouchitis bei bis zu 50 % aller Pouch-Patient*innen auf [4, 6 – 11]. Ein Viertel davon (ca. 25 %) entwickeln diese Pouchitis bereits im ersten Jahr nach IPAA [6]. Der Krankheitscharakter kann sich im Laufe der Zeit individuell verändern: Die Pouchitis weist ein Krankheitsspektrum auf, welches von einer akuten, auf Antibiotika ansprechenden Pouchitis bis hin zu einer chronischen, antibiotikarefraktären Pouchitis reicht. Rund 10 – 20 % der Pouchitis-Patient*innen entwickeln einen chronischen Verlauf [12], der eine langfristige immunsuppressive Behandlung notwendig machen kann. Die genaue Ursache der Pouchitis ist unbekannt, es werden aber verschiedene Auslöser diskutiert [11]. So wird davon ausgegangen, dass bei Menschen mit einer genetischen Suszeptibilität (Empfindlichkeit) eine abnormale Immunantwort auf eine nach Pouchoperation auftretende, veränderte mukosale Bakterienzusammensetzung und/oder ein damit verbundener veränderter mukosaler Stoffwechsel ursächlich sind. Polymorphismen in den Genen für Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten-Protein (IL-1RA), Tumornekrosefaktor-(TNF-)alpha [13], *Toll-Like-Rezeptor*(TLR)9 [14] und NOD2/CARD15 (*Nucleotide-Binding Oligomerization Domain Containing 2/Caspase Recruitment Domain-containing Protein 15*) werden mit einem erhöhten Pouchitis-Risiko assoziiert [15]. Nach der IPAA nimmt das ursprüngliche Dünndarm-Mikrobiom langsam eine dickdarmtypische Zusammensetzung an [16 – 19]. Diese Mikrobiom-Evolution des Pouches stellt einen enormen immunologischen Stimulus für die ursprüngliche Dünndarmmukosa dar [20, 21]. Oft kommt es auch zu einer Abnahme der Diversität der besiedelnden Mikrobiota. Im Zuge dessen können einzelne Stämme die Darmflora überwachsen [22]. Die daraus resultierende bakterielle Dysbiose im Pouch geht mit veränderten metabolischen Eigenschaften einher. So kann z. B. der Anteil von *Lachnospiraceae* und *Ruminococcaceae* abnehmen [23 – 25], welche eine wichtige Rolle bei der Hydrolyse von Stärke und anderen Zuckern zu Butyrat sowie anderen kurzkettigen Fettsäuren (SCFA) spielen. In Übereinstimmung damit konnten bei Patient*innen mit Pouchitis verringerte Mengen von SCFA festgestellt werden [26, 27]. SCFA gelten als Hauptnährstoffe für die Epithelzellen des Dickdarms [28] und tragen zum

Erhalt der Barrierefunktion der Darmmukosa bei. Sie unterstützen die mukosale Immunglobulin-(Ig)A-Antwort und wirken darüber hinaus antiinflammatorisch [29]. Insbesondere fördern sie die Differenzierung von intestinalen regulatorischen T-Zellen sowie die Produktion des entzündungshemmenden Zytokins Interleukin-10 (IL-10). Zudem kann bei Änderungen des Darm-Mikrobioms auch das angeborene mukosale Immunsystem verändert sein. Pouchitis-Patient*innen weisen eine verringerte Expression der *Tight-Junction*-(TJ-)Proteine Claudin-1, -4, -8 und Occludin sowie eine erhöhte Expression von Claudin-2 auf. Dadurch wird die Barrierefunktion der Darmmukosa verändert, sodass es verstärkt zu Wechselwirkungen zwischen luminalen Antigenen und Antigene-präsentierenden Zellen der *Lamina propria* kommen kann [30 – 35]. Dendritische Zellen (DC) in der *Lamina propria* können bakterielles Antigen über angeborene Mechanismen erkennen und tragen so zur entzündlichen Reaktion auf das Pouch-Mikrobiom bei [36]. Dementsprechend wurde gezeigt, dass bei Pouchitis-Patient*innen DC mit erhöhter Expression der Aktivierungsmarker *Cluster of Differentiation* (CD) 40 und TLR-4 vorlagen [37]. Außerdem zeigten diese DC eine reduzierte Expression des intestinalen *Homing*-Chemokins CCR9 bei gleichzeitiger Hochregulierung des intestinalen *Homing*-Integrins $\beta 7$. Ähnlich dem Gradienten in der Zusammensetzung der Mikrobiota zwischen Dün- und Dickdarm gibt es auch ein Gefälle in der Expression von *Homing*-Rezeptoren und deren Liganden [38]. DC im Dünndarm exprimieren verstärkt CCR9 (CCR9⁺) und in nur geringem Maß $\beta 7$ ($\beta 7$), im Dickdarm kehrt sich das Verhältnis von CCR9 zu $\beta 7$ dann um zu CCR9/ $\beta 7$ ⁺ [39]. DC des gesunden Pouch zeigen das *Homing*-Rezeptorprofil des Dünndarms (CCR9/ $\beta 7$ ⁺), bei Pouchitis findet sich das Expressionsmuster des Dickdarms (CCR9⁺/ $\beta 7$) [23, 40]. Interessant ist in diesem Kontext, dass das *Homing*-Rezeptorprofil von DC durch lösliche Faktoren im umgebenden Gewebe gesteuert wird [41], d. h., bei Pouchitis scheinen DC auf das veränderte Mikrobiom zu reagieren. DC induzieren ein eigenes *Homing*-Rezeptorprofil zudem auch bei den T-Zellen, die sie aktivieren [42] und fördern damit die Co-Lokalisation von aktivierten T-Zellen im Zielgewebe, d. h. in der Pouch-Mukosa.

Die Pouch-Mukosa zeigte in verschiedenen Studien

außerdem eine veränderte TLR-Expression. So kommt es neben der Erhöhung von TLR4 und der dadurch verstärkten Detektion von bakteriellem Lipopolysaccharid auch zu einer verstärkten Expression von TLR5 [43], einem Sensor für bakterielles Flagellin [44]. Für TLR3, einem Sensor für virale RNA-Moleküle [45], wurde hingegen eine reduzierte Expression beobachtet. Die verschiedenen durch bakterielle Moleküle induzierten TLR-Signalwege führen schließlich zur Expression von Typ-I-Interferon und proinflammatorischen Zytokinen wie z. B. IL-1, IL-6, IL-12, IL-18 und TNF-alpha [46].

Verschiedene Risikofaktoren werden diskutiert, welche die Pouchitis-Entstehung zu begünstigen scheinen. So können neben genetischen Faktoren auch serologische Marker einen Hinweis auf das Pouchitis-Risiko geben. In Bezug auf serologische Faktoren ist das Vorliegen von Antikörpern wie perinukleäre *Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies* (p-ANCA) und Anti-CBir-Flagellin-

Antikörper mit einem erhöhten Pouchitis-Risiko assoziiert [47 – 53]. Zudem haben Patient*innen, die unter einer *Backwash Ileitis* und/oder einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) leiden, ein erhöhtes Risiko eine Pouchitis nach IPAA zu entwickeln [54]. Die postoperative Einnahme von nichtsteroidalen entzündungshemmenden Medikamenten (NSAID) ist ein Risikofaktor für die chronische Pouchitis [55] und Patient*innen sollten dahingehend entsprechend aufgeklärt werden. Lag als Indikation für die IPAA früher eine fulminante Colitis vor, scheint dieser Umstand hingegen vor der Entwicklung einer chronischen Pouchitis zu schützen [55]. Die Rolle des Rauchens bei der Pouchitis-Entstehung ist nicht eindeutig. Während bei CU ein positiver Effekt des Rauchens gezeigt wurde [56], scheint es bei Pouchitis eine akute Episode zu fördern, das Risiko für die chronische Form jedoch zu verringern [57]. Darüber hinaus können ein junges Alter, Ernährung und Adipositas die Entstehung einer Pouchitis begünstigen.

3 SYMPTOME & DIAGNOSE

Zu den häufigsten Symptomen, unter denen Pouchitis-Patient*innen leiden, gehören ein verstärkter oder auch imperativer Stuhldrang und eine höhere Stuhl-Frequenz, die bei gesundem Pouch normalerweise im Durchschnitt bei 6 – 9 Stuhlgängen pro Tag liegt. Auch nächtliche Stuhlgänge, flüssige Stuhlkonsistenz und Stuhlinkontinenz gehören zu den Symptomen und belasten die Patient*innen mit Pouchitis stark. Zudem kann es zu rektalen Blutungen kommen und die Patient*innen können unter Unterleibsschmerzen, Krämpfen und Beckenschmerzen leiden. Auch Fieber kann als weiteres Symptom auftreten [58, 59]. Die Symptome allein sind jedoch kein sicheres Anzeichen für eine Pouchitis, auch wenn mehrere davon gleichzeitig auftreten [60]. Es wird daher empfohlen, die Pouchitis unter Berücksichtigung der Parameter Klinik, Endoskopie und Histologie zu diagnostizieren (Tabelle 1) [1].

Die Pouchitis lässt sich nach verschiedenen Faktoren klassifizieren (Abbildung 1) [4]. Nach dem zeitlichen Verlauf kann eine akute Form mit einer Dauer von weniger als vier Wochen von einer akut-rezidivierenden Form mit mehr als drei Episoden pro Jahr

sowie einer chronischen Pouchitis mit anhaltenden Symptomen über mehr als vier Wochen unterschieden werden. Daneben kann eine Klassifikation nach dem Ansprechen auf Antibiotika vorgenommen werden. Es können eine antibiotikasensitive, eine antibiotikaabhängige sowie eine antibiotikarefraktäre und damit letztendlich immer chronische Pouchitis (*Chronic Antibiotic-Refractory Pouchitis* [CARP]) vorliegen [61, 62].

3.1 DIAGNOSEPARAMETER UND KRANKHEITSBILD

Das vollständige Krankheitsbild ergibt sich aus der klinischen Symptomatik und den endoskopischen und histologischen Befunden. Bei der Endoskopie wird die Mukosa auf Vorliegen von Rötungen, Ödemen, Erosionen, Ulzerationen, Spontaneinblutungen und Fibrinbelägen hin untersucht. Der Pathologe analysiert insbesondere mikroskopische Kryptenabszesse, Granulationen und die Art und Menge der Infiltrationen durch Entzündungszellen (Tabelle 1) [1].

Pouchitis-Klassifikationen

Anzahl und Dauer der Episoden	<ul style="list-style-type: none"> • Akut (< 4 Wochen) • Wiederkehrend (> 3 Episoden in 12 Monaten) • Chronisch (> 4 Wochen)
Antibiotika-Antwort	<ul style="list-style-type: none"> • Ansprechen • Antibiotika-abhängig • refraktär
Auslöser	<ul style="list-style-type: none"> • konventionell / idiopathisch • sekundär <ul style="list-style-type: none"> • NSAIDS, Pathogen-assoziiert, mechanisch/post-operativ, immun-assoziiert (PSC, Zöliakie, IgG4, Morbus Chron)

Abbildung 1: Klassifikationen der Pouchitis, modifiziert nach [4]

Ig: Immunglobulin, NSAID: *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug*, PSC: Primär sklerosierende Cholangitis

Tabelle 1: Krankheitsbild der Pouchitis anhand klinischer, endoskopischer und histologischer Kriterien, modifiziert nach [1]

Pouchitis-Typ	Symptomatik klinisch	Symptomatik endoskopisch	Symptomatik histologisch
akut	Hohe Stuhlfrequenz, Blutung, Fieber, Schmerzen	Rötung, Ödem, Erosionen, Ulzerationen, Spontaneinblutungen, Fibrinbeläge	Ulzerationen, Kryptenabszesse, Art und Menge der Infiltration durch Entzündungszellen
akut-rezidivierend	wiederholt auftretende akute Schübe der gegebenen Symptome		
chronisch	Anhalten der gegebenen Symptome > 4 Wochen		

Die endoskopischen und histologischen Charakteristika der Pouchitis werden im Vergleich zum gesunden Pouch deutlich (Abbildung 2). Die Diagnoseparameter der akuten Pouchitis werden im *Pouchitis Disease Activity Index* (PDAI) zusammengefasst, welcher zur

Abschätzung des Schweregrades der klinischen Aktivität in klinischen Studien verwendet wird. Der PDAI fragt das Vorliegen der verschiedenen Diagnoseparameter ab (Tabelle 1) und vergibt dafür jeweils Punkte. Eine Gesamtpunktzahl von ≥ 7 zeigt das Vorliegen

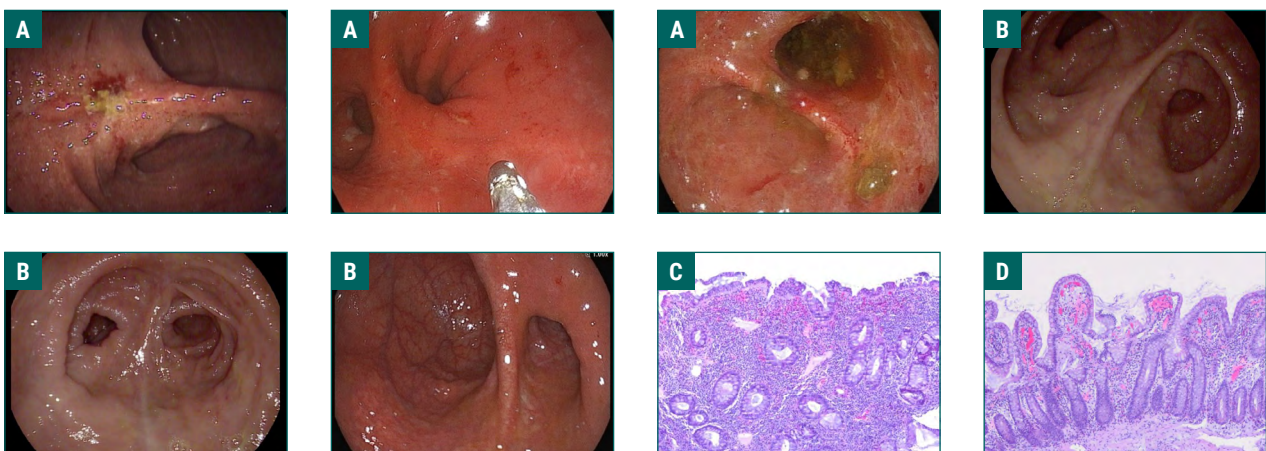


Abbildung 2: A) Erscheinungsbild der Pouchitis bei Endoskopie; B) Endoskopie bei gesundem Pouch; C) Histologie bei hochgradig chronischer, gering florider Pouchitis mit vollständiger Zottenatrophie (40-fache Vergrößerung); D) Histologie der Pouch-Schleimhaut mit weitgehend vitalem intaktem Zottenrelief, sowie minimaler chronisch uncharakteristischer Entzündung (40-fache Vergrößerung); A) und B) mit freundlicher Genehmigung von Prof. Robert Ehehalt und C) und D) mit freundlicher Genehmigung von Prof. Martin Anlauf und Hr. Poniatowski

einer Pouchitis an [63]. Oft wird auch eine modifizierte Version des PDAI verwendet, bei der die Ergebnisse der Histologie nicht berücksichtigt werden.

Bei einer chronischen Pouchitis wird empfohlen, einen Morbus Crohn, eine chirurgische Ursache (z. B. Ischämie, Stenose (anal), Restrektummukosa, Fistel, Pouch torsion,

langer Rektumstumpf) oder eine Infektion auszuschließen. Da sich die Pouch-Schleimhaut im Laufe der Zeit adaptiert (Colonische Metaplasie) und möglicherweise Restrektummukosaanteile vorliegen können, wird nach IPAA-Neuanlage zunächst eine jährliche Endoskopie empfohlen. Je nach klinischem Verlauf können die Beobachtungsintervalle in der Folge ausgedehnt werden.

4 THERAPIE

Die Behandlung der chronischen Pouchitis umfasst zwei Phasen: die Induktions- und die Erhaltungstherapie. Bislang gab es keine zugelassenen Therapien zur Behandlung und Antibiotika, immunmodulierende Biologika und Glukokortikoide kamen auf Grundlage von Studien mit geringen Fallzahlen sowie Erfahrungswerten zum Einsatz. Die Angaben zur Antibiotika- und Glukokortikoidgabe sind nach aktueller Leitlinie evidenzbasiert (Tabelle 2) [1]. Seit Anfang 2022 steht mit dem Antikörper Vedolizumab (VDZ) nun erstmalig eine zugelassene Therapie zur Behandlung der chronischen Pouchitis zur Verfügung.

Zur Behandlung der Pouchitis kann der nachstehende Algorithmus herangezogen werden (Abbildung 3). Patient*innen mit Symptomen, die auf eine Pouchitis hindeuten (vermehrter und weicher bis wässriger Stuhlgang, Stuhldrang, Krämpfe), sollten eine Pouchoskopie und Biopsieentnahme sowie einen Stuhltest auf *Clostridium*

ridium (C.) difficile erhalten. Wird die Diagnose einer aktiven Pouchitis bestätigt, können als Monotherapie Ciprofloxacin oder Metronidazol als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden. Bei einem positiven *C. difficile*-Test sollten Vancomycin, Metronidazol oder auch Fidaxomicin verwendet werden. Je nach Krankheitsverlauf können die Antibiotika bei Bedarf (bei seltenen Episoden einer antibiotikaresistenten Pouchitis) kontinuierlich in niedriger Dosierung oder aber auch zusammen oder alternierend mit Probiotika eingesetzt werden. Letztere können bei häufig wiederkehrenden, antibiotikaabhängigen Pouchitis-Episoden im Intervall versucht werden. Bei Patient*innen mit chronischer antibiotikarefraktärer Pouchitis kann eine längere Gabe einer dualen Antibiotikatherapie versucht werden. Außerdem können hier immunmodulierende Biologika eingesetzt werden, u. a. ist in diesem Fall die Indikation für eine Behandlung mit Vedolizumab, für die eine randomisierte, kontrollierte Studie vorliegt, gegeben.

Tabelle 2: Zusammenfassung der Behandlungsempfehlungen nach Leitlinie [1]

Pouchitisform	Akut		Häufig rekurrend oder chronisch	
	Responsiv	Refraktär	Responsiv	Refraktär
Primärtherapie	Ciprofloxacin oder Metronidazol als Monotherapie	Budesonid oral oder lokal	Ciprofloxacin oder Metronidazol als Monotherapie	Budesonid oral oder lokal
Bei Versagen der Primärtherapie	Ciprofloxacin und Metronidazol in Kombination		Ciprofloxacin und Metronidazol in Kombination	
Weitere Therapien	Vedolizumab, Infliximab, Adalimumab, Ustekinumab, Calcineurininhibitoren oder Tofacitinib		Vedolizumab, Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab, Rifaximin, Calcineurininhibitoren oder Alicaforfen	

4.1 ANTIBIOTIKA-THERAPIE

Verschiedene kleine Studien zeigen einen Nutzen von Ciprofloxacin und Metronidazol bei akuter Pouchitis [65 – 68]. Eine offene Studie mit vierwöchiger Gabe von Metronidazol und Ciprofloxacin zur Behandlung von wiederkehrender oder refraktärer Pouchitis zeigte bei 44 Patient*innen eine gute Wirksamkeit mit einem Rückgang der Entzündungsaktivität bei objektiver Zunahme der Lebensqualität [65]. Eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Crossover-Studie zu Metronidazol mit 13 Patient*innen konnte als positiven Effekt eine Abnahme der Stuhlfrequenz feststellen, jedoch keine signifikante Änderung der Entzündungsparameter [66]. In einer weiteren prospektiven Studie zur Pouchitis-Entwicklung wurden 104 Patient*innen nach IPAA durch den gleichen Chirurgen nachverfolgt. Ca. 50 % der Patient*innen

entwickelten innerhalb eines Jahres nach der Pouch-Operation eine Pouchitis und sprachen in 96 % der Fälle auf eine Behandlung mit Metronidazol und Ciprofloxacin an. Knapp 6 % der Patient*innen entwickelten in dieser Studie eine chronische Pouchitis [68]. Eine verlängerte Gabe mit kombinierten Antibiotika kann zur Behandlung einer Pouchitis eingesetzt werden, die auf Einzelantibiotika nicht anspricht. Neben Ciprofloxacin und Metronidazol gibt es auch Daten, die eine Wirksamkeit in Kombination mit Rifaximin zeigen [65, 69, 70]. Ungefähr 3 – 10 % der Pouchitis-Patient*innen sprechen nicht auf eine Antibiotikatherapie an [71]. In diesen Fällen liegt eine chronische antibiotikarefraktäre Pouchitis (CARP) vor. Insbesondere wenn die zuführende Schlinge von der Entzündung betroffen ist (sog. Präpouch-Ileitis), besteht ein Risiko, dass Patient*innen nicht auf eine Antibiotikatherapie ansprechen [72].

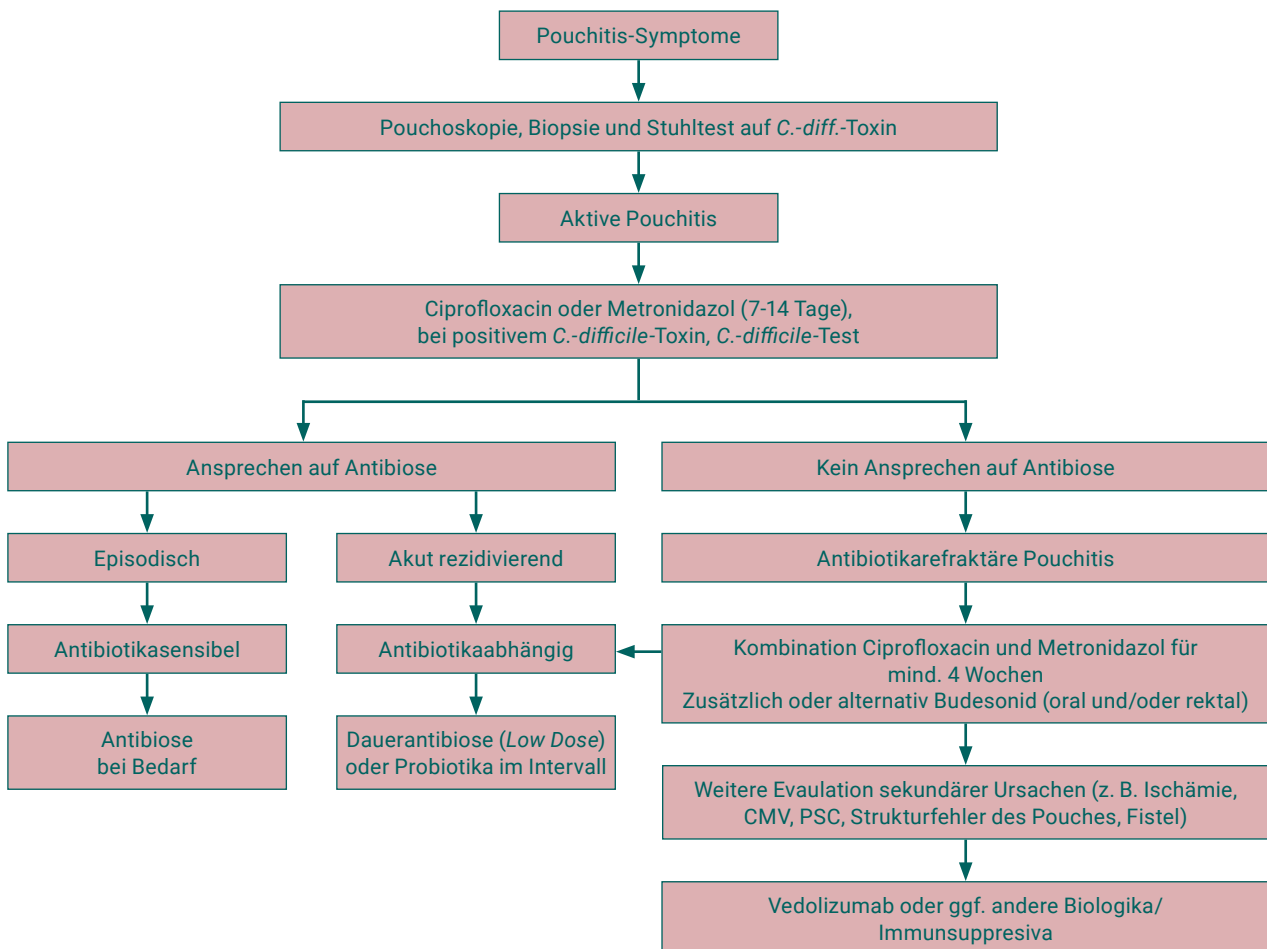


Abbildung 3: Behandlungsalgorithmus bei Pouchitis, modifiziert nach [64]; *C. difficile*: *Clostridium difficile*, CMV: Zytomegalievirus, PSC: primäre sklerosierende Cholangitis

4.2 ZIELGERICHTETE MEDIKAMENTÖSE THERAPIEN BEI CHRONISCHER POUCHITIS

Bei der zielgerichteten medikamentösen Therapie der Pouchitis spielen vor allem Biologika eine maßgebliche Rolle. Dabei umfassen diese drei unterschiedliche Wirkgruppen bzw. Therapiemechanismen: TNF-alpha-Inhibition, IL-12/IL-23-Hemmung und Integrin-Blockade (Abbildung 4). Zudem gibt es Einzelfallberichte zur Anwendung von Januskinase-Inhibitoren (JAKi) [95].

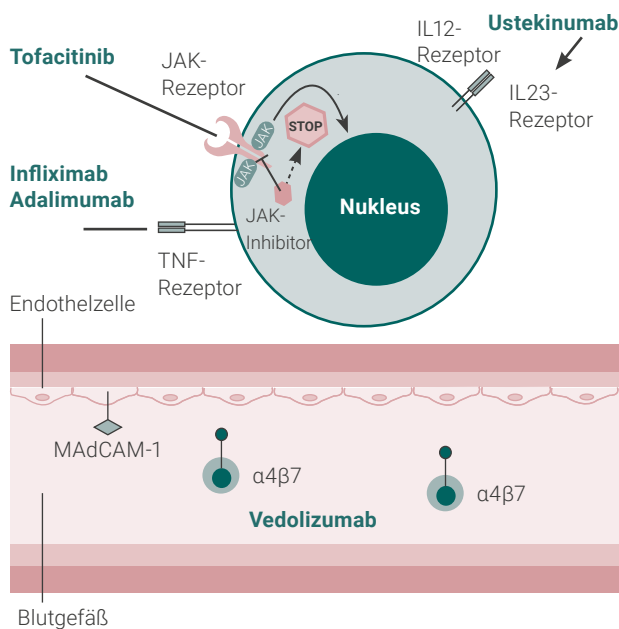


Abbildung 4: spezifische, immunmodulatorische Therapien bei chronischer Pouchitis, modifiziert nach [73].
IL: Interleukin, JAK: Januskinase, TNF: Tumornekrosefaktor

4.2.1 TNF-alpha-Antagonisten

TNF-alpha ist ein proinflammatorisches Zytokin, das über eine Vielzahl von Signalwegen unmittelbare Entzündungsreaktionen hervorruft und dabei besonders die Immunreaktionen des angeborenen Immunsystems reguliert [74]. Es aktiviert das Gefäßendothel, steuert die Rekrutierung von Immunzellen ins Gewebe und kann bei fehlender Regulation die Zerstörung von Gewebe fördern [75]. TNF-alpha ist pyrogen und spielt bei unterschiedlichen inflammatorischen Erkrankungen sowie auch bei entzündlichen Darmerkrankungen eine Rolle [76]. So ist die Konzentration von TNF-alpha in Proben der *Lamina propria* von Patient*innen mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa erhöht [77, 78].

Daher gehören Anti-TNF-alpha-Antikörper wie z. B. Adalimumab, Golimumab und Infliximab zu den Biologika, die bei CU zum Einsatz kommen [1, 73]. Neben Adalimumab kann auch Infliximab bei der Behandlung von Pouchitis eingesetzt werden. Eine Anti-TNF-alpha-Therapie führte laut einer Metaanalyse bei ungefähr der Hälfte aller Pouchitis-Patient*innen zur klinischen Remission, wobei kein Unterschied zwischen Infliximab und Adalimumab festgestellt werden konnte. Bei einem Ansprechen hielt die Remission durch die Anti-TNF-alpha-Therapie lange an, wobei besonders Pouchitis-Patient*innen mit einem Morbus-Crohn-ähnlichen Krankheitsbild profitierten [79].

Dabei ist allgemein festzustellen, dass ein Verlust des Ansprechens auf ein Biologikum vor der Kolektomie und Pouch-OP die Anwendung des gleichen Präparats für die Behandlung einer späteren Pouchitis nicht zwangsläufig ausschließt. Allerdings sollte es zuvor nicht zur Bildung von Antikörpern gegen das Biologikum gekommen sein. Unklar ist bislang, ob primäre Non-Responder, d. h. Patient*innen, die auf ein bestimmtes Biologikum zur Behandlung der präoperativen CU nicht angesprochen haben, auf denselben Wirkstoff zur Behandlung einer Pouchitis ansprechen würden [5].

4.2.2 Integrin-Blockade

Vedolizumab (VDZ) ist ein darmspezifischer monoklonaler Antikörper, der durch Bindung an das Integrin alpha4beta7 die Lymphozyteneinwanderung in den Darm blockiert [80]. VDZ hat sich bei CARP und bei Morbus-Crohn-ähnlicher Entzündung des Pouch als wirksam erwiesen und führte zu einer symptomatischen sowie endoskopisch sichtbaren Verbesserung [81 – 83]. In einer multizentrischen Studie aus Deutschland führte VDZ nach 14-wöchiger Therapie zu einer signifikanten Verbesserung des PDAI bei Patient*innen mit CARP und chronischer antibiotikaabhängiger Pouchitis (CADP) [84]. In die Placebo-kontrollierte, randomisierten EAR-NEST-Studie wurden insgesamt 102 Patient*innen eingeschlossen, um die Wirksamkeit von VDZ bei chronischer Pouchitis zu testen [85]. In dieser Studie erhielten die Patient*innen an Tag 1 und in den Wochen 2, 6, 14, 22 und 30 je 300 mg VDZ intravenös oder Placebo und zudem in den ersten 4 Wochen begleitend Ciprofloxacin. Die Rate der anhaltenden Remissionen (definiert als Remission in Woche 14 und 34), gemessen als modifizierter PDAI sowie als PDAI, war bei VDZ

höher als bei Placebo (um 21,6 bzw. 23,5 %). Die endoskopische Analyse der Ulzerationen zeigte eine stärkere Abnahme der Mukosageschwüre gegenüber dem Ausgangswert bei Gabe von VDZ im Vergleich zu Placebo in Woche 14 (52,4 % bei VDZ vs. 20,0 % bei Placebo) und 34 (53,1 % bei VDZ vs. 12,9 % bei Placebo). Insgesamt waren die Nebenwirkungen bei beiden Gruppen ähnlich und es wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt. Damit zeigte EARNEST als erste und bislang größte randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie zur Biologika-Therapie bei Patient*innen mit chronischer Pouchitis nach IPAA einen signifikanten Nutzen. Auf dieser Grundlage wurde VDZ Anfang 2022 von der *European Medicines Agency* (EMA) zur Behandlung der chronischen mittelschweren bis schweren aktiven antibiotikarefraktären Pouchitis zugelassen [86].

4.2.3 IL-12/IL-23-Hemmung

Ustekinumab ist ein monoklonaler Antikörper, der die Zytokine Interleukin-12 (IL-12) und Interleukin-23 (IL-23) inhibiert. Beide sind proinflammatorische Zytokine aus der IL-12-Familie, haben große strukturelle Ähnlichkeit, aktivieren aber unterschiedliche Signalwege [87].

Ustekinumab ist zur Behandlung der mittelschweren bis schweren CU zugelassen [1, 88] und wurde in kleinen retrospektiven Serien auch zur Behandlung von chronischen antibiotikarefraktären Pouchitiden beschrieben. In der größten Studie mit 24 CARP-Patient*innen führte Ustekinumab bei 50 % der Behandelten zu einer klinischen Verbesserung. Pouchoskopen zeigten eine Verbesserung des PDAI bei ca. 40 % der untersuchten Patient*innen [89].

4.2.4 Weitere Therapieoptionen

Eine weitere Behandlungsoption kann die Gabe des Calcineurin-Inhibitors Tacrolimus sein, der eine stark immunmodulatorische Wirkung hat. Tacrolimus wird auch bei CU angewendet, ist aber im Langzeitverlauf mit vielen schweren Nebenwirkungen verbunden,

sodass es nur noch als Induktionstherapie eingesetzt wird [90, 91]. Laut einer prospektiven Pilotstudie kann die topische Anwendung von Tacrolimus bei der Pouchitis nützlich sein, um klinische Symptome kurzfristig zu lindern [92].

Darüber hinaus stellt der Januskinase-Inhibitor Tofacitinib vielleicht eine Therapiemöglichkeit dar. Tofacitinib war der erste JAK-Inhibitor, der zur Therapie einer mittelschweren bis schweren CU zugelassen wurde. Dass Tofacitinib auch bei Pouchitis zu einer schnellen Symptomverbesserung und Verbesserung im endoskopischen Krankheitsbild führen kann, lässt ein Fallbericht aus Japan vermuten [93]. In einer kleinen Serie mit 6 Patient*innen mit unterschiedlichen Pouch-Komplikationen war Tofacitinib allerdings nur bei einem Patient erfolgreich und wurde im Langzeitverlauf bei allen Patient*innen wieder abgesetzt [94].

Da angenommen wird, dass einer chronischen Pouchitis möglicherweise eine Dysbiose zugrunde liegt, wird als experimenteller Ansatz auch ein Mikrobiomtransfer (Stuhltransplantation, *Fecal Microbiota Transplantation* [FMT]) viel diskutiert. Dieser Ansatz ist eventuell im individuellen Fall interessant, insbesondere wenn eine *Clostridium-difficile*-Infektion vorliegt [95]. Es konnte gezeigt werden, dass die FMT bei einer Etablierung des Donor-Mikrobioms beim Empfänger mit einer klinischen Verbesserung der Pouchitis korrelieren kann [96, 97]. Allerdings ist das Ergebnis der Behandlung abhängig von vielen, bisher nicht geklärten Faktoren. So spielen u. a. die Mikrobiom-Zusammensetzung des Donors, die Genetik des Empfängers, die Aufarbeitung des Transplantationspräparats und die Art und Häufigkeit der Darreichungsrouten wahrscheinlich eine nicht unerhebliche Rolle [84, 98, 99]. Trotz verschiedener positiver Fallberichte musste eine randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Studie zur FMT bei Pouchitis aufgrund geringer Besiedlung der Pouchmukosa mit dem Spendermikrobiom und mangelndem klinischen Ansprechen vorzeitig beendet werden [100].

5 FAZIT

Die IPAA mit Anlage eines J-Pouches stellt für Patient*innen mit therapierefraktärer CU eine Möglichkeit dar, die Stuhlkontinenz und einen natürlichen Darmausgang zu erhalten. Ungefähr die Hälfte aller Pouch-Träger*innen entwickelt jedoch im Laufe der Zeit eine Pouchitis, ein Viertel bereits im ersten Jahr nach der Operation. Bei bis zu 20 % der Pouchitis-Patient*innen entwickelt sich daraus eine chronische Verlaufsform. Die Ursachen für die idiopathische chronische Pouchitis sind nicht abschließend geklärt, Veränderungen in der bakteriellen Besiedlung der Pouchmukosa und damit einhergehende immunregulatorische Stimuli spielen aber vermutlich eine maßgebliche Rolle. Zur Therapie kommen zunächst Antibiotika (Ciprofloxacin,

Metronidazol) zum Einsatz. Spricht die Pouchitis nicht auf Antibiotika an, liegt nicht nur eine chronische, sondern auch eine Verlaufsform als CARP vor. Neben Antibiotika können dann auch immunmodulierende Biologika zum Einsatz kommen. So gibt es positive Beschreibungen zu Infliximab und Adalimumab (gegen TNF-alpha gerichtet), Ustekinumab (gegen IL12/IL-23 gerichtet) und Vedolizumab (gegen $\alpha 4\beta 7$ gerichtet). Dabei ist Vedolizumab bislang das einzige Therapeutikum, welches in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie eine signifikante Wirkung gezeigt hat und daher spezifisch für die Behandlung der chronischen mittelschweren bis schweren aktiven antibiotikarefraktären Pouchitis zugelassen ist.

7 LITERATUR

- [1] **Kucharzik T**, Dignass AU, Atreya R, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa – Living Guideline. *Z Gastroenterol* 2020;58(12):e241-e326
- [2] **Heuschen UA**, Heuschen G, Rudek B, et al. Long-term quality of life after continence-preserving proctocolectomy for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Chirurg* 1998;69(10):1052 – 8
- [3] **Lichtenstein GR**, Cohen R, Yamashita B, et al. Quality of life after proctocolectomy with ileoanal anastomosis for patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(8):669 – 77
- [4] **Dalal RL**, Shen B, Schwartz DA. Management of pouchitis and other common complications of the pouch. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24(5):989 – 96
- [5] **Shen B**, Kochhar GS, Rubin DT, et al. Treatment of pouchitis, Crohn's disease, cuffitis, and other inflammatory disorders of the pouch: consensus guidelines from the International Ileal Pouch Consortium. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7(1):69 – 95
- [6] **Madden MV**, Farthing MJ, Nicholls RJ. Inflammation in ileal reservoirs: ‚pouchitis‘. *Gut* 1990;31(3):247 – 9
- [7] **Oresland T**, Fasth S, Nordgren S, et al. The clinical and functional outcome after restorative proctocolectomy. A prospective study in 100 patients. *Int J Colorectal Dis* 1989;4(1):50 – 6
- [8] **Gemlo BT**, Wong WD, Rothenberger DA, et al. Ileal pouch-anal anastomosis. Patterns of failure. *Arch Surg* 1992;127(7):784-6; discussion 7
- [9] **Fazio VW**, Ziv Y, Church JM, et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995;222(2):120 – 7
- [10] **Penna C**, Dozois R, Tremaine W, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;38(2):234 – 9
- [11] **Ferrante M**, Declerck S, De Hertogh G, et al. Outcome after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(1):20 – 8
- [12] **Quinn KP**, Raffals LE. An Update on the medical management of inflammatory pouch complications. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* 2020;115(9):1439 – 50
- [13] **Carter MJ**, Di Giovine FS, Cox A, et al. The interleukin 1 receptor antagonist gene allele 2 as a predictor of pouchitis following colectomy and IPAA in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;121(4):805 – 11
- [14] **Lammers KM**, Ouburg S, Morré SA, et al. Combined carriership of TLR9-1237C and CD14-260T alleles enhances the risk of developing chronic relapsing pouchitis. *World J Gastroenterol* 2005;11(46):7323 – 9
- [15] **Meier CB**, Hegazi RA, Aisenberg J, et al. Innate immune receptor genetic polymorphisms in pouchitis: is CARD15 a susceptibility factor? *Inflammatory Bowel Diseases* 2005;11(11):965 – 71
- [16] **Weingarden AR**, Vaughn BP. Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. *Gut Microbes* 2017;8(3):238-52
- [17] **Hinata M**, Kohyama A, Ogawa H, et al. A shift from colon- to ileum-predominant bacteria in ileal-pouch feces following total proctocolectomy. *Digestive Diseases and Sciences* 2012;57(11):2965 – 74
- [18] **Kohyama A**, Ogawa H, Funayama Y, et al. Bacterial population moves toward a colon-like community in the pouch after total proctocolectomy. *Surgery* 2009;145(4):435 – 47

- [19] **Segal JP**, Oke S, Hold GL, et al. Systematic review: ileoanal pouch microbiota in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(4):466 – 77
- [20] **Bell AJ**, Nicholls RJ, Forbes A, et al. Human lymphocyte stimulation with pouchitis flora is greater than with flora from a healthy pouch but is suppressed by metronidazole. *Gut* 2004;53(12):1801 – 5
- [21] **Pronio A**, Montesani C, Butteroni C, et al. Probiotic administration in patients with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis is associated with expansion of mucosal regulatory cells. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(5):662 – 8
- [22] **Cheifetz A**, Itzkowitz S. The diagnosis and treatment of pouchitis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(5 Suppl 1):S44 – 50
- [23] **Tannock GW**, Lawley B, Munro K, et al. Comprehensive analysis of the bacterial content of stool from patients with chronic pouchitis, normal pouches, or familial adenomatous polyposis pouches. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(5):925 – 34
- [24] **Reshef L**, Kovacs A, Ofer A, et al. Pouch inflammation is associated with a decrease in specific bacterial taxa. *Gastroenterology* 2015;149(3):718 – 27
- [25] **Palmieri O**, Castellana S, Biscaglia G, et al. Microbiome analysis of mucosal ileoanal pouch in ulcerative colitis patients revealed impairment of the pouches immunometabolites. *Cells* 2021;10(11)
- [26] **Schieffer KM**, Williams ED, Yochum GS, et al. Review article: the pathogenesis of pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44(8):817 – 35
- [27] **De Preter V**, Bulteel V, Suenart P, et al. Pouchitis, similar to active ulcerative colitis, is associated with impaired butyrate oxidation by intestinal mucosa. *Inflammatory Bowel Diseases* 2008;15(3):335 – 40
- [28] **Vacca M**, Celano G, Calabrese FM, et al. The controversial role of human gut Lachnospiraceae. *Microorganisms* 2020;8(4)
- [29] **Corrêa-Oliveira R**, Fachi JL, Vieira A, et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunology* 2016;5(4):e73
- [30] **Prasad S**, Mingrino R, Kaukinen K, et al. Inflammatory processes have differential effects on claudins 2, 3 and 4 in colonic epithelial cells. *Lab Invest* 2005;85(9):1139 – 62
- [31] **Amasheh S**, Dullat S, Fromm M, et al. Inflamed pouch mucosa possesses altered tight junctions indicating recurrence of inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2009;24(10):1149 – 56
- [32] **Zeissig S**, Bürgel N, Günzel D, et al. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut* 2007;56(1):61 – 72
- [33] **Oshima T**, Miwa H, Joh T. Changes in the expression of claudins in active ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23 Suppl 2:S146 – 50
- [34] **Poritz LS**, Harris LR 3rd, Kelly AA, et al. Increase in the tight junction protein claudin-1 in intestinal inflammation. *Dig Dis Sci* 2011;56(10):2802 – 9
- [35] **Das P**, Goswami P, Das TK, et al. Comparative tight junction protein expressions in colonic Crohn's disease, ulcerative colitis, and tuberculosis: a new perspective. *Virchows Arch* 2012;460(3):261 – 70
- [36] **Stagg AJ**, Hart AL, Knight SC, et al. Microbial-gut interactions in health and disease. Interactions between dendritic cells and bacteria in the regulation of intestinal immunity. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18(2):255 – 70
- [37] **Landy J**, Al-Hassi HO, Ronde E, et al. Innate immune factors in the development and maintenance of pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(11):1942 – 9
- [38] **Hart AL**, Ng SC, Mann E, et al. Homing of immune cells: role in homeostasis and intestinal inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(11):1969 – 77
- [39] **Mann E**, Landy JD, Bernardo D, et al. Intestinal dendritic cells: their role in intestinal inflammation, manipulation by the gut microbiota and differences between mice and men. *Immunol Lett* 2013;150(1-2):30 – 40
- [40] **McLaughlin SD**, Walker AW, Churcher C, et al. The bacteriology of pouchitis: a molecular phylogenetic analysis using 16S rRNA gene cloning and sequencing. *Ann Surg* 2010;252(1):90 – 8
- [41] **Dudda JC**, Lembo A, Bachtanian E, et al. Dendritic cells govern induction and reprogramming of polarized tissue-selective homing receptor patterns of T cells: important roles for soluble factors and tissue microenvironments. *Eur J Immunol* 2005;35(4):1056 – 65
- [42] **Stagg AJ**, Kamm MA, Knight SC. Intestinal dendritic cells increase T cell expression of alpha4beta7 integrin. *Eur J Immunol* 2002;32(5):1445 – 54
- [43] **Heuschen G**, Leowardi C, Hinz U, et al. Differential expression of toll-like receptor 3 and 5 in ileal pouch mucosa of ulcerative colitis patients. *International Journal of Colorectal Disease* 2007;22(3):293 – 301
- [44] **Miao EA**, Andersen-Nissen E, Warren SE, et al. TLR5 and Ipaf: dual sensors of bacterial flagellin in the innate immune system. *Seminars in Immunopathology* 2007;29(3):275 – 88
- [45] **Chen Y**, Lin J, Zhao Y, et al. Toll-like receptor 3 (TLR3) regulation mechanisms and roles in antiviral innate immune responses. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B* 2021;22(8):609 – 32
- [46] **Kawai T**, Akira S. TLR signaling. *Cell Death Differ* 2006;13(5):816 – 25
- [47] **Shen B**, Remzi FH, Nutter B, et al. Association between immune-associated disorders and adverse outcomes of ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2009;104(3):655 – 64
- [48] **Hashavia E**, Dotan I, Rabau M, et al. Risk factors for chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a prospective cohort study. *Colorectal Dis* 2012;14(11):1365 – 71
- [49] **Navaneethan U**, Venkatesh PG, Kapoor S, et al. Elevated serum IgG4 is associated with chronic antibiotic-refractory pouchitis. *J Gastrointest Surg* 2011;15(9):1556 – 61
- [50] **Fleshner P**, Ippoliti A, Dubinsky M, et al. Both preoperative perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody and anti-CBir1 expression in ulcerative colitis patients influence pouchitis development after ileal pouch-anal anastomosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(5):561 – 8
- [51] **Fleshner PR**, Vasiliauskas EA, Kam LY, et al. High level perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody (pANCA) in ulcerative colitis patients before colectomy predicts the development of chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Gut* 2001;49(5):671 – 7
- [52] **Kuisma J**, Järvinen H, Kahri A, et al. Factors associated with disease activity of pouchitis after surgery for ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2004;39(6):544 – 8
- [53] **Singh S**, Sharma PK, Loftus EV Jr., et al. Meta-analysis: serological markers and the risk of acute and chronic pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37(9):867 – 75

- [54] **Abdelrazeq AS**, Kandiyl N, Botterill ID, et al. Predictors for acute and chronic pouchitis following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Colorectal Dis* 2008;10(8):805 – 13
- [55] **Achkar JP**, Al-Haddad M, Lashner B, et al. Differentiating risk factors for acute and chronic pouchitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(1):60 – 6
- [56] **Bastida G**, Beltrán B. Ulcerative colitis in smokers, non-smokers and ex-smokers. *World J Gastroenterol* 2011;17(22):2740 – 7
- [57] **Fleshner P**, Ippoliti A, Dubinsky M, et al. A prospective multivariate analysis of clinical factors associated with pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(8):952-8; quiz 887
- [58] **Moskowitz RL**, Shepherd NA, Nicholls RJ. An assessment of inflammation in the reservoir after restorative proctocolectomy with ileoanal ileal reservoir. *Int J Colorectal Dis* 1986;1(3):167 – 74
- [59] **Shen B**, Achkar JP, Lashner BA, et al. Endoscopic and histologic evaluation together with symptom assessment are required to diagnose pouchitis. *Gastroenterology* 2001;121(2):261 – 7
- [60] **Achkar JP**, Shen B. Medical management of postoperative complications of inflammatory bowel disease: pouchitis and Crohn's disease recurrence. *Curr Gastroenterol Rep* 2001;3(6):484 – 90
- [61] **Svaninger G**, Nordgren S, Oresland T, et al. Incidence and characteristics of pouchitis in the Kock continent ileostomy and the pelvic pouch. *Scand J Gastroenterol* 1993;28(8):695 – 700
- [62] **Rauh SM**, Schoetz DJ, Roberts PL, et al. Pouchitis - Is it a wastebasket diagnosis? *Diseases of the Colon & Rectum* 1991;34(8):685 – 9
- [63] **Sandborn WJ**, Tremaine WJ, Batts KP, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. *Mayo Clin Proc* 1994;69(5):409 – 15
- [64] **Shen B**. Acute and chronic pouchitis—pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9(6):323 – 33
- [65] **Mimura T**, Rizzello F, Helwig U, et al. Four-week open-label trial of metronidazole and ciprofloxacin for the treatment of recurrent or refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(5):909 – 17
- [66] **Madden MV**, McIntyre AS, Nicholls RJ. Double-blind crossover trial of metronidazole versus placebo in chronic unremitting pouchitis. *Dig Dis Sci* 1994;39(6):1193 – 6
- [67] **Shen B**, Achkar JP, Lashner BA, et al. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7(4):301 – 5
- [68] **Hurst RD**, Molinari M, Chung TP, et al. Prospective study of the incidence, timing and treatment of pouchitis in 104 consecutive patients after restorative proctocolectomy. *Arch Surg* 1996;131(5):497-500; discussion 1 – 2
- [69] **Shen B**, Fazio VW, Remzi FH, et al. Combined ciprofloxacin and tinidazole therapy in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2007;50(4):498 – 508
- [70] **Gionchetti P**, Rizzello F, Venturi A, et al. Antibiotic combination therapy in patients with chronic, treatment-resistant pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(6):713 – 8
- [71] **Herfarth HH**, Long MD, Isaacs KL. Use of biologics in pouchitis: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2015;49(8):647 – 54
- [72] **Samaan MA**, de Jong D, Sahami S, et al. Incidence and severity of prepouch ileitis: a distinct disease entity or a manifestation of refractory pouchitis? *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(3):662 – 8
- [73] **Segal JP**, LeBlanc JF, Hart AL. Ulcerative colitis: an update. *Clin Med (Lond)* 2021;21(2):135 – 9
- [74] **Holbrook J**, Lara-Reyna S, Jarosz-Griffiths H, et al. Tumour necrosis factor signalling in health and disease. *F1000Res* 2019;8
- [75] **Feldmann M**. Translating molecular insights in autoimmunity into effective therapy. *Annu Rev Immunol* 2009;27:1 – 27
- [76] **Bradley JR**. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 2008;214(2):149 – 60
- [77] **Breese EJ**, Michie CA, Nicholls SW, et al. Tumor necrosis factor alpha-producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994;106(6):1455 – 66
- [78] **Murch SH**, Braegger CP, Walker-Smith JA, et al. Location of tumour necrosis factor alpha by immunohistochemistry in chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1993;34(12):1705 – 9
- [79] **Huguet M**, Pereira B, Goutte M, et al. Systematic review with meta-analysis: anti-TNF therapy in refractory pouchitis and Crohn's disease-like complications of the pouch after ileal pouch-anal anastomosis following colectomy for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24(2):261 – 8
- [80] **Feagan BG**, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369(8):699 – 710
- [81] **Mir F**, Yousef MH, Partyka EK, et al. Successful treatment of chronic refractory pouchitis with vedolizumab. *Int J Colorectal Dis* 2017;32(10):1517 – 8
- [82] **Schmid M**, Frick JS, Malek N, et al. Successful treatment of pouchitis with vedolizumab, but not fecal microbiota transfer (FMT), after proctocolectomy in ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2017;32(4):597 – 8
- [83] **Khan F**, Gao XH, Singh A, et al. Vedolizumab in the treatment of Crohn's disease of the pouch. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2018;6(3):184 – 8
- [84] **Bär F**, Kühbacher T, Dietrich NA, et al. Vedolizumab in the treatment of chronic, antibiotic-dependent or refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(5):581 – 7
- [85] **Koch R**. EARNEST-Studie: intravenöses Vedolizumab bei chronischer Pouchitis. 2022. <https://www.medmedia.at/congress-x-press/ecco/earnest-studie-intravenoeses-vedolizumab-bei-chronischer-pouchitis/>, abgerufen am: 29.11.2022
- [86] **Travis S**, Silverberg M, Danese S, et al. 584: Vedolizumab intravenous is effective across multiple treatment targets in chronic pouchitis: results of the randomized, double blind, placebo-controlled EARNEST trial. *Gastroenterology* 2022;162:S-143
- [87] **Floss DM**, Moll JM, Scheller J. IL-12 and IL-23-close relatives with structural homologies but distinct immunological functions. *Cells* 2020;9(10)
- [88] **Sands BE**, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019;381(13):1201 – 14
- [89] **Ollech JE**, Rubin DT, Glick L, et al. Ustekinumab is effective for the treatment of chronic antibiotic-refractory pouchitis. *Dig Dis Sci* 2019;64(12):3596 – 601

- [90] **van Dieren JM**, Kuipers EJ, Samsom JN, et al. Revisiting the immunomodulators tacrolimus, methotrexate, and mycophenolate mofetil: their mechanisms of action and role in the treatment of IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(4):311 – 27
- [91] **Ogata H**, Matsui T, Nakamura M, et al. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006;55(9):1255 – 62
- [92] **Uchino M**, Ikeuchi H, Matsuoka H, et al. Topical tacrolimus therapy for antibiotic-refractory pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2013;56(10):1166 – 73
- [93] **Okano S**, Yoshimura N, Sako M, et al. A case of refractory chronic pouchitis successfully treated with tofacitinib. *Clin J Gastroenterol* 2020;13(4):560 – 3
- [94] **Dalal RS**, Bains K, Marcus J, et al. Tofacitinib for the treatment of pouch-related disorders: a case series. *Inflamm Bowel Dis* 2022;28(11):1787 – 9
- [95] **Lan N**, Ashburn J, Shen B. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection in patients with ileal pouches. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2017;5(3):200 – 7
- [96] **Stallmach A**, Lange K, Buening J, et al. Fecal microbiota transfer in patients with chronic antibiotic-refractory pouchitis. *Am J Gastroenterol* 2016;111(3):441 – 3
- [97] **Selvig D**, Piceno Y, Terdiman J, et al. Fecal microbiota transplantation in pouchitis: clinical, endoscopic, histologic, and microbiota results from a pilot study. *Dig Dis Sci* 2020;65(4):1099 – 106
- [98] **Wilson BC**, Vatanen T, Cutfield WS, et al. The super-donor phenomenon in fecal microbiota transplantation. *Front Cell Infect Microbiol* 2019;9:2
- [99] **Barnes D**, Ng K, Smits S, et al. Competitively selected donor fecal microbiota transplantation: butyrate concentration and diversity as measures of donor quality. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67(2):185 – 7
- [100] **Herfarth H**, Barnes EL, Long MD, et al. Combined endoscopic and oral fecal microbiota transplantation in patients with antibiotic-dependent pouchitis: low clinical efficacy due to low donor microbial engraftment. *Inflamm Intest Dis* 2019;4(1):1 – 6

NOTIZEN

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. Ehehalt

Praxis für Gastroenterologie
Bergheimer Str. 59-61
69115 Heidelberg

INTERESSENKONFLIKTE

Beratungstätigkeit für und Honorare von: Abbvie, Amgen, Ardeypharm, Biogen, BMS, Celgene, Celltrion, Diasorin, Ethicon, Falk, Ferring, Fresenius, Galapagos, Gilead, Innocur, Janssen, Lilly, Medical Tribune, Microbiotika, MSD, Mundipharma, Mylan/Viatrix, Norgine, Novartis, Pfizer, Recordati, Roche, Sandoz/Hexal, Shield, Streamed Up, Takeda, Thieme-Verlag, Tillotts, Vifor

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Silke Jennrich & Cristina Garrido
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von MedLearning AG, München (cme.medlearning.de) organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Takeda mit insgesamt 20.827 € (KW MEDIPOINT: 7.977 €; MedLearning: 10.350 €) finanziert. Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Bildnachweis: ©Prof. Robert Ehehalt, Prof. Martin Anlauf und Hr. Poniatowski

Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG
Jägerstraße 27
10117 Berlin

www.takeda.com