

# Update des Addendums zu den S3-Leitlinien Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Betreuung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen in Bezug auf COVID-19 (Version 2.0)

Dezember 2023 – AWMF-Register-Nr. 021-009, 021-004

## Update: Addendum to S3-Guidelines Crohn disease and ulcerative colitis: Management of Patients with Inflammatory Bowel Disease with regard to COVID-19 (version 2.0)

### Autoren

Carsten Schmidt<sup>1,2</sup>, Andreas Stallmach<sup>3</sup>, Andreas Sturm<sup>4</sup>, Oliver Bachmann<sup>5</sup>, Ulf Helwig<sup>6</sup>, Sibylle Koletzko<sup>7</sup>, Petra Lynen<sup>8</sup>, Elisabeth Schnoy<sup>9</sup>, Axel Dignass<sup>10</sup>, Torsten Kucharzik<sup>11</sup>, Irina Blumenstein<sup>12</sup>

### Collaborators

K. Aden, T. Andus, M. Anlauf, R. Atreya, F. Autschbach, G. B. Baretton, D. C. Baumgart, D. Bettenworth, M. Bläker, U. Böcker, B. Bokemeyer, T. Brechmann, S. Buderus, P. Buffer, J. Büning, J. de Laffolie, R. Eehalt, Ph. Esters, K. Fellermann, St. Fichtner-Feigl, C.-T. Germer, M. Götz, C. Gross, F. Hartmann, P. Hartmann, W. Häuser, K. Herrlinger, J. C. Hoffmann, K. Horisberger, M. S. In der Smitten Juchems, B. Kaltz, L. Kanbach, K. Kannengießer, K.-M. Keller, P. Kienle, J. Klaus, A.-J. Kroesen, W. Kruis, T. Kühbacher, J. Langhorst, L. Leifeld, A. Lügering, Ch. Maaser, H. Matthes, G. Moog, J. H. Niess, J. Ockenga, C. Ott, A. Pace, C. Posovszky, J. Preiß, M. Reinshagen, E. Rijcken, S. Schreiber, A. Schreyer, B. Siegmund, J. Stein, N. Teich, A. Thomann, Ch. Treese, C. Veltkamp, J. Walldorf, S. Zeißig, J. Zemke

### Institute

- 1 Medizinischen Klinik II (Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Diabetologie und Infektiologie), Klinikum Fulda, Universitätsmedizin Marburg-Campus Fulda, Fulda
- 2 Medizinische Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität, Jena
- 3 Klinik für Innere Medizin IV (Gastroenterologie, Infektiologie und Hepatologie), Universitätsklinikum Jena, Jena
- 4 Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Gastroenterologie, DRK Kliniken Berlin | Westend, Berlin
- 5 Klinik für Innere Medizin 1, Siloah St. Trudpert Klinikum, Pforzheim
- 6 Internistische Praxengemeinschaft Oldenburg, Oldenburg
- 7 Ehem. Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Hauner Kinderspital, LMU Klinikum der Universität München, München
- 8 Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Berlin
- 9 III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg
- 10 Medizinischen Klinik I, Agaplesion Markus Krankenhaus, Frankfurt
- 11 Klinik für Innere Medizin & Gastroenterologie, Klinikum Lüneburg, Lüneburg
- 12 Goethe-Universität Frankfurt, Universitätsklinikum, Medizinische Klinik 1, Frankfurt am Main

### Schlüsselwörter

SARS-CoV-2-Infektionen, Chronisch-entzündliche Darmerkrankung, CED, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa

eingereicht 11.1.2024

akzeptiert 26.1.2024

### Bibliografie

Z Gastroenterol 2024; 62: 517–534

DOI 10.1055/a-2255-7184

ISSN 0044-2771

© 2024, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Carsten Schmidt, MA, FEBGH  
Medizinische Klinik II, Klinikum Fulda, Universitätsmedizin Marburg – Campus Fulda, Pacelliallee 4, 36043 Fulda, Deutschland  
carsten.schmidt@klinikum-fulda.de

 Zusatzmaterial finden Sie unter  
<https://doi.org/10.1055/a-2255-7184>.

Inhaltsverzeichnis		Seite
Tabellenverzeichnis		518
Abbildungsverzeichnis		518
Zusammenfassung		518
1	Informationen zur Leitlinie	518
1.1	Herausgeber	518
1.2	Federführende Fachgesellschaft	518
1.3	Geltungsbereich und Zweck	519
1.4	Zielorientierung der Leitlinie	519
1.5	Versorgungsbereich	519
1.6	Anwenderzielgruppe/Adressaten	519
1.7	Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen	519
1.8	Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften	519
1.9	Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patient*innen	520
2	Methodologisches Vorgehen	520
2.1	Grundlagen der Methodik	520
2.2	Externe Begutachtung und Verabschiedung	520
2.2.1	Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen	520
2.3	Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie	520
2.4	Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten	520
2.5	Verbreitung und Implementierung	521
2.5.1	Konzept zur Verbreitung und Implementierung	521
2.5.2	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	522
3	Redaktioneller Hinweis	522
Geschlechtsneutrale Formulierung		522
Partizipative Entscheidungsfindung		522
Besonderer Hinweis		522
Leitlinie – Kapitel 1: Risiko für eine COVID-19-Erkrankung bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen		522
Leitlinie – Kapitel 2: Diagnostik		526
Leitlinie – Kapitel 3: Therapieanpassung		527
Leitlinie – Kapitel 4: Therapie von COVID-19		529
Leitlinie – Kapitel 5: Impfungen		530
Literatur		531
Anhang		
Interessenerklärungen – Tabellarische Zusammenfassung		

## Tabellenverzeichnis

► <b>Tab. 1:</b> Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence	521
► <b>Tab. 2:</b> Schema zur Graduierung von Empfehlungen	522
► <b>Tab. 3:</b> Einteilung der Konsensstärke	522
► <b>Tab. 4:</b> Auswirkung der medikamentösen Therapie auf den Erkrankungsverlauf von CED-Patienten mit COVID-19	524
► <b>Tab. 5:</b> Schutzausrüstung in der Endoskopie modifiziert nach den Empfehlungen der ESGE	527

## Abbildungsverzeichnis

► <b>Abb. 1:</b> Schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe bei CED-Patienten unter verschiedenen Therapeutika.	528
► <b>Abb. 2:</b> Schematische Darstellung der Erkrankungsphasen von COVID-19	530

## Zusammenfassung

In Deutschland haben sich nach Angaben des RKI seit Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie ca. 38,5 Mio. Menschen mit dem Virus infiziert, über 176 000 Menschen sind an COVID-19 verstorben. Auch nach dem Ende des von der WHO ausgerufenen Gesundheitsnotstandes und dem Übergang in eine endemische Phase besteht trotz einer durch stattgehabte Infektionen und Impfungen verbesserten Immunität ein relevantes gesundheitliches Risiko durch eine SARS-CoV-2-Infektion. In Deutschland leiden ca. 450 000 Patienten an einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED), die in der Regel einer kontinuierlichen und kompetenten Betreuung bedürfen. Vor dem Hintergrund des erheblichen Wissenszuwachses seit der Publikation des ersten Addendums zu den CED-Leitlinien haben 75 Experten, die die aktuell gültigen Leitlinien der DGVS zum Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa erstellten, aktualisierten und praxisnahe Empfehlungen für die Versorgung von CED-Patienten in Bezug auf eine Exposition ggü. bzw. eine Infektion mit SARS-CoV-2 formulierten. Diese adressieren das Infektionsrisiko, die (insbesondere endoskopische) Diagnostik, mögliche Konsequenzen für die Therapie der CED, Empfehlungen für eine Behandlung von COVID-19 sowie die aktualisierten RKI-Impfempfehlungen.

## 1 Informationen zur Leitlinie

### 1.1 Herausgeber

### 1.2 Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

### 1.3 Geltungsbereich und Zweck

Die Infektion mit dem neuen SARS-CoV-2-Virus (bezeichnet als COVID-19 (**CO**rona **VI**rus **D**isease-20**19**)), die erstmalig Anfang 2020 in Deutschland aufgetreten ist, stellt laut der Risikobewertung des Robert-Koch-Instituts (RKI) keine große Gefahr mehr für die Gesundheit der Bevölkerung in Deutschland dar. Für Menschen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) besteht jedoch durch die Grunderkrankung und/oder durch die Therapie ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf [1].

In Deutschland sind etwa 450 000 Einwohner an einer CED erkrankt. Für die meisten Patienten beginnt die Erkrankung während der Schulzeit oder der Berufsausbildung und dauert während des gesamten Lebens an. Neben dem persönlichen Leiden verursacht die Erkrankung beträchtliche Kosten für die Gesellschaft. Für Patienten mit Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa, die insgesamt zu 33–66 % bzw. 11–29 % mit immunsuppressiv wirkenden Medikamenten einschließlich der Biologika behandelt werden [2, 3], aber auch die in die Behandlung eingebunden Personen des Gesundheitssystems, stellen sich viele Fragen.

Diese Fragen sollten mit der neuesten Leitlinie (Juli 2020) beantwortet werden. Da die Publikation bereits drei Jahre zurückliegt, wurden die Empfehlungen überprüft und entsprechend aktualisiert.

### 1.4 Zielorientierung der Leitlinie

Vor diesem Hintergrund ist es das Ziel der Leitlinie, Empfehlungen auszusprechen und Handlungskorridore zu beschreiben. Dabei soll diese Leitlinie in der hausärztlichen, internistischen, chirurgischen, pädiatrischen und gastroenterologischen Praxis einfach anwendbar sein. Die Behandlung besonders schwerer oder komplizierter Fälle kann durch diese Leitlinie nicht abgebildet werden. Betrachtet werden in der Leitlinie Patienten jeden Alters mit einer CED.

### 1.5 Versorgungsbereich

Ambulant und stationär: hausärztlich, pädiatrisch, internistisch, chirurgisch und gastroenterologisch.

### 1.6 Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an alle an der Diagnostik und Therapie von Patienten mit CED beteiligten Berufsgruppen (Internisten, Allgemein- und Viszeralchirurgen, Gastroenterologen, Pathologen, Fachassistenz CED), zudem Betroffene und Angehörige. Sie dient zur Information für Allgemeinmediziner, Kinder- und Jugendmediziner und Leistungserbringer (Krankenkassen, Rentenversicherungsträger). Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) wurde bei den Leitlinienaktualisierungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zur Mitarbeit an den Leitlinien eingeladen, konnte das Leitlinienvorhaben aber aufgrund personeller Engpässe nicht unterstützen. Daher wurde die DEGAM bei dem vorliegenden Addendum nicht beteiligt. Dennoch halten wir die Leitlinie auch für Allgemeinmediziner relevant.

### 1.7 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

Die Leitung des Projektes erfolgte durch Herrn C. Schmidt (Fulda) und Frau I. Blumenstein (Frankfurt am Main). Zur Erstellung des Addendums der bestehenden Leitlinien zum Morbus Crohn [4] und zur Colitis ulcerosa [5] wurden universitäre und nichtuniversitäre Ärzte, Klinikärzte und niedergelassene Ärzte aus dem Kreis aller Teilnehmenden der beiden Leitlinien eingeladen.

### 1.8 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften

- Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)/Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)  
F. Autschbach (Heilbronn), M. Anlauf (Limburg an der Lahn), G. B. Baretton (Dresden)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)  
A. Kroesen (Köln), S. Fichtner-Feigl (Freiburg), C.-T. Germer (Würzburg), K. Horisberger (Mainz), P. Kienle (Mannheim), E. Rijcken (Münster)
- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)  
A. Kroesen (Köln), S. Fichtner-Feigl (Freiburg), C.-T. Germer (Würzburg)
- Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (DGK)  
A. Kroesen (Köln), S. Fichtner-Feigl (Freiburg), K. Horisberger (Mainz), P. Kienle (Mannheim), E. Rijcken (Münster)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)  
J. Ockenga (Bremen)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)  
A. Stallmach (Jena)
- Kompetenznetz Darmerkrankungen (KN-CED)  
B. Bokemeyer (Minden), S. Schreiber (Kiel)
- Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)  
M. Juchems (Konstanz), E. Schnoy (Augsburg), A. Schreyer (Brandenburg an der Havel)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)  
C. Posovszky (Ulm)
- Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)  
S. Buderus (Bonn), P. Bufler (Berlin), J. de Laffolie (Gießen), K. Keller (Wiesbaden), S. Koletzko (München)
- Fachgesellschaft für Assistenzpersonal im Bereich chronisch entzündliche Darmerkrankungen (FACED)  
P. Hartmann (Minden), J. Zemke (Herne)
- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)  
T. Brechmann (Bochum), A. Stallmach (Jena), B. Bokemeyer (Minden), K. Aden (Kiel), T. Andus (Stuttgart), R. Atreya (Erlangen), O. Bachmann (Pforzheim), D. C. Baumgart (Edmonton), D. Bettenworth (Münster), M. Bläker (Hamburg), I. Blumenstein (Frankfurt am Main), U. Böcker (Berlin), J. Büning (Lübeck), A. Dignaß (Frankfurt), R. Eehalt (Heidelberg), P. Esters (Frankfurt), K. Fellermann (Freudenstadt), M. Götz (Böblingen), W. Häuser (Saarbrücken),

F. Hartmann (Frankfurt), U. Helwig (Oldenburg), K. Herrlinger (Hamburg), J. Hoffmann (Ludwigshafen), K. Kannengießer (Lüneburg), J. Klaus (Ulm), W. Krus (Freimersdorf/Pulheim), T. Kucharzik (Lüneburg), T. Kühbacher (Nürtingen), J. Langhorst (Bamberg), A. Lügering (Münster), C. Maaser (Lüneburg), H. Matthes (Berlin), G. Moog (Kassel), J. Niess (Basel), C. Ott (Regensburg), A. Pace (Neumünster), J. Preiß (Berlin), M. Reinshagen (Braunschweig), C. Schmidt (Fulda), B. Siegmund (Berlin), J. Stein (Frankfurt), A. Sturm (Berlin), N. Teich (Leipzig), A. Thomann (Mannheim), C. Treese (Berlin), C. Veltkamp (Heidelberg), J. Walldorf (Halle), S. Zeißig (Dresden)

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) wurde bei den Leitlinienaktualisierungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zur Mitarbeit an den Leitlinien eingeladen, konnte das Leitlinienvorhaben aber aufgrund personeller Engpässe nicht unterstützen. Daher wurde die DEGAM bei dem vorliegenden Addendum nicht beteiligt.

### 1.9 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patient\*innen

Die Erstellung des Addendums erfolgte unter direkter Mitarbeit mehrerer Vertreter der Deutschen Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV) e. V.: C. Groß, S. In der Smitten, B. Kaltz, I. Kanbach

## 2 Methodologisches Vorgehen

### 2.1 Grundlagen der Methodik

Das Leitlinienaddendum enthält insgesamt nur noch 12 Empfehlungen und basiert auf einem Konsensus einer interdisziplinären Expertengruppe. Die Empfehlungen wurden durch ein festgelegtes Autorenteam geprüft und überarbeitet.

Da für das Management von CED-Patienten mit COVID keine randomisierten Studien gemäß der Evidenzlevel 1 oder 2 existieren (s. Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2011, ▶ **Tab. 1**), besteht insgesamt nur eine schwache Evidenz für alle Empfehlungen. Zu vielen Themenbereichen stehen nur Beobachtungsstudien (mit häufig jedoch hohen Fallzahlen) und zum Teil kurzen Beobachtungszeiträumen zur Verfügung, ergänzt um Fallberichte, Expertenmeinungen oder Erfahrungen mit verwandten viralen Erregern. Die Datenbasis ist trotz der o. g. Limitationen im Vergleich zum ersten Addendum zu den Leitlinien jedoch deutlich erweitert, und ist somit robuster geworden, was eine Neuauflage der Empfehlungen für Behandelnde, Patientinnen und Patienten sinnvoll und notwendig erschienen ließ.

Im Anschluss an die Überarbeitung wurden alle Empfehlungen in einem Delphiverfahren von allen Leitlinienmitarbeitern mithilfe einer 3-stufigen Entscheidungsskala abgestimmt (ja, Enthaltung, nein). Zu Empfehlungen, die nicht mit „ja“ abgestimmt wurden, musste ein begründender Kommentar hinterlegt werden. 11 der 12 Empfehlungen wurden mit einem starken Konsens verabschiedet (über 95% mit „ja“ abgestimmt), die Empfehlung 2.2 erreichte einen Konsens (93,55% mit „ja“ abgestimmt). Nach Sichtung

der Kommentare, hielten die Koordinierenden eine erneute Überarbeitung der Empfehlungen nicht für erforderlich.

Die Stärke der Empfehlung ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in

#### ▶ **Tab. 2.**

Die Konsensstärke wurde gemäß ▶ **Tab. 3** festgelegt.

Im Anschluss an die Delphi-Abstimmung erfolgte die finale Überarbeitung der Kommentare sowie die redaktionelle Zusammenstellung der Leitlinie durch das Autorenteam.

## 2.2 Externe Begutachtung und Verabschiedung

### 2.2.1 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

Die vollständige Leitlinie wurde von den Vorständen aller beteiligten Fachgesellschaften begutachtet und konsentiert und stand als Konsultationsfassung für zwei Wochen vom 15. November 2023 bis 29. November 2023 der Fachöffentlichkeit zur Kommentierung auf der DGVS Website zur Verfügung. Über den DGVS Newsletter wurde um Kommentierung gebeten. Es gab keine inhaltlichen Änderungsvorschläge.

### 2.3 Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie

Die Nutzung der CGS Plattform wurde durch die DGVS finanziert. Eine finanzielle Beteiligung Dritter erfolgte nicht. Alle Mandatsträger und Experten arbeiteten ausschließlich ehrenamtlich.

### 2.4 Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Einklang mit dem AWMF-Regelwerk zum Umgang mit Interessenkonflikten gaben alle Teilnehmenden ihre Erklärungen auf dem entsprechenden AWMF-Formular (Formblatt 2018) ab, die im September 2023 aktualisiert wurden. Die Interessenkonflikte wurden von den Koordinierenden der Leitlinie und von Frau P. Lyden gesichtet und gemäß den AWMF-Kriterien als gering, moderat oder hoch kategorisiert.

Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit und bezahlte Autoren-/oder Co-Autorenschaft wurden als geringe Interessenkonflikte gewertet.

Als moderat wurden nachfolgende Interessenkonflikte eingestuft:

- Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)
- Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien: finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

► **Tab. 1** Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence [1].

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
<b>How common is the problem?</b>	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
<b>Is this diagnostic or monitoring test accurate?</b> (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard"***	Mechanism-based reasoning
<b>What will happen if we do not add a therapy?</b> (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
<b>Does this intervention help?</b> (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or <i>n-of-1</i> trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
<b>What are the COMMON harms?</b> (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, <i>n-of-1</i> trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
<b>What are the RARE harms?</b> (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or <i>n-of-1</i> trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
<b>Is this (early detection) test worthwhile?</b> (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

OCEBM Levels of Evidence Working Group\*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

\* OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson.

\* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

\*\* As always, a systematic review is generally better than an individual study.

Als hohe Interessenkonflikte wurden Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft) eingestuft. Hohe Interessenkonflikte wurden nicht identifiziert.

Ein Themenbezug zu den Empfehlungen wurde bei den vorliegenden Interessenkonflikten nicht festgestellt. Die Therapie der CED ist in den AWMF Leitlinien CU und MC festgelegt. Bei den Empfehlungen dieser Leitlinie handelt es sich ausschließlich um die Fragestellung, ob eine Therapie unter einer SARS-CoV-2-Infek-

tion weitergeführt werden kann und ob in die in den genannten Leitlinien empfohlenen Impfungen durchgeführt werden können.

Als schützender Faktor vor Verzerrung wird darüber hinaus die interdisziplinäre, repräsentative Zusammensetzung der Leitlinien-gruppe eingeschätzt.

## 2.5 Verbreitung und Implementierung

### 2.5.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Das Addendum wird neben der Zeitschrift für Gastroenterologie im AWMF-Leitlinienportal ([www.awmf.de](http://www.awmf.de)) und auf der Homepage

► **Tab. 2** Schema zur Graduierung von Empfehlungen.

Beschreibung	Syntax
starke Empfehlung	soll
Empfehlung	sollte
offen	kann

der DGVS ([www.dgvs.de](http://www.dgvs.de)) veröffentlicht. Für die Information von Laien oder Patienten wird auf die Homepage der Deutschen Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung – DCCV – e. V. (<https://www.dccv.de/betroffene-angehoerige/leben-mit-einer-ced/infektionskrankheitenimpfen/coronavirus/>) verwiesen.

### 2.5.2 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeit des Addendums beträgt etwa 3 Jahre (Oktober 2026). Eine Überarbeitung wird durch den Leitlinienbeauftragten der DGVS initiiert werden. Als Ansprechpartner steht Ihnen die DGVS Geschäftsstelle ([leitlinien@dgvs.de](mailto:leitlinien@dgvs.de)) zur Verfügung. Sollte es zwischenzeitlich wichtige Neuerungen in der Therapie der COVID-19-Erkrankung geben, die eine kurzfristige Aktualisierung notwendig erscheinen lassen, entscheiden die Koordinierenden (C. Schmidt, I. Blumenstein) gemeinsam mit der Leitlinienbeauftragten der DGVS (U. Denzer) über die Notwendigkeit und die evtl. Inhalte einer Aktualisierung. Diese sollen dann online im Leitlinienportal der AWMF und auf der Homepage der DGVS veröffentlicht werden.

Perspektivisch soll die Leitlinie als Kapitel in die Leitlinie Colitis ulcerosa integriert und im selben Rhythmus aktualisiert werden.

## 3 Redaktioneller Hinweis

### Geschlechtsneutrale Formulierung

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen in diesem Dokument sind somit geschlechtsneutral zu verstehen.

### Partizipative Entscheidungsfindung

Alle Empfehlungen der Leitlinie sind als Empfehlungen zu verstehen, die im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient und ggf. den Angehörigen getroffen werden und umzusetzen sind.

### Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, so dass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert,

► **Tab. 3** Einteilung der Konsensstärke.

Konsens	% Zustimmung
Starker Konsens	> 95
Konsens	> 75–95
Mehrheitliche Zustimmung	> 50–75
Kein Konsens	≤ 50

die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der DGVS Redaktion mitgeteilt werden. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der DGVS unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

## Leitlinie – Kapitel 1: Risiko für eine COVID-19-Erkrankung bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

### EMPFEHLUNG 1.1 (MODIFIZIERT 2023)

Patienten mit einer CED haben generell kein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit SARS-CoV-2. Sie sollten die allgemein empfohlenen persönlichen Schutzmaßnahmen anwenden.

[Evidenzlevel 4, Empfehlung, starker Konsens]

Grundsätzlich sollte zwischen einer Infektion und einer Erkrankung differenziert werden. So können bis 40 % der SARS-CoV-2-Infektionen asymptomatisch verlaufen; es liegt somit keine Erkrankung vor. Angaben zur Inzidenz werden somit durch den methodischen Ansatz (populationsbasiertes Testen vs. Testen von symptomatischen Personen) beeinflusst.

Die SARS-CoV-2-Pandemie führte zu erheblichen Bedenken, dass Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, und insbesondere Patienten mit einer immunsuppressiven Therapie ein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit SARS-CoV-2 haben könnten. Kleinere Studien, insbesondere aus dem Beginn der Pandemie, ergaben widersprüchliche Ergebnisse, so wurden zum Teil ein erhöhtes, zum Teil jedoch auch ein erniedrigtes Infek-

tionsrisiko beschrieben [6–12]. Eine kürzlich erfolgte Auswertung des i-CARE-Registers ergab ein leicht erhöhtes Risiko für eine Infektion mit SARS-CoV-2 (SIR 1,18; CI 1,03–1,34), wobei die Resultate nicht bzgl. möglicher beeinflussender Faktoren kontrolliert wurden [13]. Eine große Registerstudie aus den USA zeigte hingegen, dass die Inzidenz von COVID-19 unter 38 178 CED-Patienten (0,23 %) und 67 433 Patienten ohne CED (0,20 %) vergleichbar war ( $p = 0,29$ ) [14]. Ähnliche Daten wurden auch aus Europa berichtet. In einer niederländischen Kohorte von 34 763 Patienten lag die Inzidenz symptomatisch Erkrankter mit 287,6/100 000 Patienten etwa gleich hoch wie in der Vergleichspopulation (333/100 000 Personen;  $p = 0,15$ ). [15]. In einer dänischen populationsbasierten Studie war das Risiko für SARS-CoV-2-bedingte Erkrankungen unter CED-Patienten (2,5 %) bzw. Patienten mit anderen immun-mediierten inflammatorischen Erkrankungen (IMID) (3,2 %) verglichen mit der Normalbevölkerung (3,7 %) sogar geringer ausgeprägt ( $p < 0,01$ ) [16]. Eine gleiche Tendenz zeigt eine kürzlich erschienene Metaanalyse, in die 17 Studien eingeschlossen wurden. Hier betrug die gepoolte Inzidenzrate pro 1000 Personen bei CED-Patienten 4,02 gegenüber 6,59 in der Vergleichsbevölkerung. Dieser Unterschied war mit einem relativen Risiko von 0,47 statistisch nicht unterschiedlich (CI 0,18–1,26). Auch zeigte sich kein Unterschied zwischen Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (RR 1,03; CI 0,62–1,71) [17].

Diese Inzidenz-Zahlen müssen jedoch mit einer gewissen Vorsicht interpretiert werden, da sich CED-Patienten aus Sorge vor einer SARS-CoV-2-Infektion wahrscheinlich mehr als die Allgemeinbevölkerung geschützt haben. Bei einer Befragung von 504 CED Patienten (davon 86 Kinder und Jugendliche) hatten sich 36 % selbst mit einem hohen Risiko für eine Ansteckung eingestuft ( $> 4$  Punkte auf einer Skala von 1–7), aber 75,5 % rechneten mit einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf im Falle einer Infektion. Dieses war abhängig vom Alter [18]. Patienten, die sich mit einem erhöhten Risiko für Infektion oder Verlauf einstufen, sagten doppelt so häufig ihre Ambulanztermine ab (multivariable logistische Regression: OR 2,0; 95 % CI 1,28–73,10,  $p = 0,0023$ ). Patienten im arbeitsfähigen Alter zwischen 20 und 60 Jahren mit selbst-eingeschätztem hohem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf gaben dreimal häufiger an, die Benutzung von öffentlichen Verkehrsmitteln einzuschränken oder ganz zu meiden im Vergleich zu CED-Patienten mit niedriger Risiko-Selbsteinschätzung. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass für niedrigere Infektionszahlen bei CED Betroffenen auch eine bessere Einhaltung der Hygiene- und Abstandsregeln verantwortlich sein könnte.

### EMPFEHLUNG 1.2 (NEU 2023)

Ein höheres Alter und Komorbiditäten stellen Risikofaktoren für eine Infektion mit SARS-CoV-2 bzw. COVID-19-Erkrankung dar. Alter und Komorbiditäten, eine aktive CED und eine systemische Steroidtherapie stellen Risikofaktoren für einen schweren Erkrankungsverlauf (Hospitalisation, ITS-Therapie, Mortalität) dar. Eine systemische Steroidtherapie sollte unter diesen Aspekten kritisch überdacht werden. Andere Therapeutika waren nicht konsistent mit einem erhöh-

ten Infektions-, Erkrankungs- oder Komplikationsrisiko assoziiert, insbesondere Biologika waren mit einem günstigeren Erkrankungsverlauf assoziiert (► Tab. 4).

[Evidenzlevel 4, Empfehlung, starker Konsens]

Grundsätzlich können sich „Risikofaktoren für eine Infektion“ von „Risikofaktoren für einen schweren Erkrankungsverlauf der COVID-19-Erkrankung“ unterscheiden. Vor diesem Hintergrund erfolgt im Folgenden eine differenzierte Darstellung. Möglicherweise erklären sich Unterschiede in den Risikoprofilen für eine Infektion bzw. eine Erkrankung durch methodische Differenzen in den referenzierten Publikationen

#### Risikofaktoren für eine SARS-CoV-2-Infektion bzw. COVID-19

Wenngleich Patienten mit einer CED per se kein erhöhtes Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion haben, zeigt sich innerhalb der Gruppe der CED-Patienten (wie bei anderen Personen auch), dass ein erhöhtes Lebensalter mit einem gesteigerten Krankheitsrisiko assoziiert ist. Ein cut-off-Wert für diese Risikoerhöhung kann nicht definiert werden. Das Vorhandensein einer oder mehrerer Komorbiditäten (z. B. Übergewicht, kardiovaskuläre Erkrankungen) war zudem mit einem erhöhten Risiko für COVID-19 assoziiert [17, 19, 20].

Gemäß einer frühen Meta-Analyse aus 2020 ist das Risiko für COVID-19 unter einer Mesalazin-Therapie erhöht (RR 1,89; CI 1,23–2,93), nicht aber unter einer Therapie mit Steroiden, Immunsuppressiva, Vedolizumab und Ustekinumab [17]. Auch spätere Studien fanden keine Assoziation des Infektionsrisikos mit Immunsuppressiva oder TNF-Antikörpern, wohingegen ein erhöhtes Infektionsrisiko bei einer Therapie mit Steroiden und Vedolizumab beschrieben wurde [19, 21]. Die Ergebnisse dieser Studien sind oft inkonsistent und meist nicht bzgl. weiterer Risikofaktoren, wie z. B. Aktivität der CED, Nutzung protektiver Maßnahmen kontrolliert, sodass kaum belastbare Aussagen zum Infektionsrisiko unter einer bestimmten Therapie getroffen werden können.

#### Risikofaktoren für einen schweren Erkrankungsverlauf

Eine kürzlich publizierte große britische Studie weist auf der Basis von Behandlungsdaten bei CED-Patienten ( $n = 199 037$ ) gegenüber der Vergleichsbevölkerung ( $n = 16 508 627$ ) ein erhöhtes Risiko für eine stationäre Aufnahme (HR 1,25; CI 1,19–1,32) sowie ein gering erhöhtes Risiko für die Notwendigkeit einer ITS-Aufnahme oder Tod (HR 1,08, CI 1,01–1,16) [22] aus. Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der Erkrankung (Hospitalisierung, intensivmedizinische Therapie, Mortalität) stellen ein erhöhtes Alter, eine zunehmende Anzahl von Komorbiditäten, eine erhöhte CED-Aktivität und der Gebrauch von Steroiden dar [6, 12, 15, 16, 19, 23–27]. Auch im SECURE-IBD-Register konnten genau diese Risikofaktoren bestätigt werden. Insbesondere bei jüngeren Patienten ( $\leq 50$  Jahre) war eine hohe Erkrankungsaktivität unabhängig von anderen Faktoren mit einem Risiko für Hospitalisation (aOR 4,62; CI 2,83–7,55) bzw. ITS-Aufnahme oder Tod (aOR 3,27; CI 1,15–9,3) assoziiert [28].

Eine andere niederländische, propensity score-kontrollierte Studie weist ein anderes Ergebnis aus: Dieser Studie betrug das relative Risiko für die Aufnahme auf eine Intensivstation 0,85 (CI 0,69–1,06) [17, 29, 30]. In dieser Studie unterschieden sich

► **Tab. 4** Auswirkung der medikamentösen Therapie auf den Erkrankungsverlauf von CED-Patienten mit COVID-19 [26].

	Hospitalisation		ITS-Aufnahme		Mortalität	
	RR	CI	RR	CI	RR	CI
Systemische Steroide	1,99	1,64–2,4	3,41	2,28–5,11	2,7	1,61–4,55
Immunsuppressiva	0,89	0,37–2,1	0,71	0,17–3,02	1,18	0,23–6,01
5-ASA	1,02	0,83–1,26	1,03	0,74–1,43	1,09	0,65–1,82
TNF-Antikörper	0,58	0,5–0,69	0,5	0,33–0,78	0,44	0,26–0,76
Integrin-Antikörper	0,66	0,56–0,78	0,72	0,42–1,24	0,5	0,32–0,78
IL-12/-23-Antikörper	0,44	0,36–0,54	0,43	0,26–0,71	0,55	0,28–1,11
JAK-Inhibitoren	0,48	0,3–0,76	0,5	0,14–1,86	0,83	0,1–7,11

die Häufigkeit der Beatmungsnotwendigkeit, des akuten Nierenversagens und einer Nierenersatztherapie nicht von der Vergleichspopulation [29, 30]. Interessanterweise wurden Patienten mit Colitis ulcerosa häufiger als Patienten mit Morbus Crohn hospitalisiert (HR 1,55; 1,22–1,97), wobei die Daten erneut nicht für weitere Risikofaktoren kontrolliert wurden [17].

Gemäß einer Metaanalyse betrug die gepoolte Mortalität für CED-Patienten mit COVID-19 4,3% und war vergleichbar mit der Normalbevölkerung [17, 30]. Auch in der o. g. großen britischen Studie war die Mortalität als singulärer Endpunkt nicht erhöht (HR 1,07; CI 0,99–1,15) [22]. Vereinzelt Studien ließen vermuten, dass die Mortalität bei Patienten mit Colitis ulcerosa höher ist als bei Patienten mit Morbus Crohn sei (RR 1,94, CI 1,22–3,1) [17, 30]. Eine multivariate Analyse des SECURE-IBD-Registers legt jedoch nahe, dass die Assoziation vermutlich durch weitere Risikofaktoren bedingt ist [24, 31, 32].

Kinder und Jugendliche mit CED haben wie gesunde Kinder ein geringes Risiko für einen schweren Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion im Vergleich zu Erwachsenen. In einem systematischen Review von 14 Studien mit insgesamt 4006 pädiatrischen CED-Patienten wurden von 390 Patienten (9,7%) mit nachgewiesener Infektion nur 5,9% hospitalisiert und 0,6% benötigten eine Behandlung auf eine Intensivstation; Todesfälle traten nicht auf [33].

#### Bedeutung der medikamentösen Therapie für den Erkrankungsverlauf

Verschiedene Studien kamen übereinstimmend zu dem Resultat, dass eine Steroidtherapie mit einem erhöhten Risiko für eine Hospitalisierung, ITS-Aufnahme und eine erhöhte Mortalität assoziiert ist [21, 30, 34]. Ausweislich einer aktuellen Auswertung unter Einschluss der Daten des SECURE-IBD-Registers betrug das relative Risiko für eine Hospitalisation 1,99, für eine ITS-Aufnahme 3,41 und hinsichtlich der Mortalität 2,7 (siehe auch ► **Tab. 4**, die auch das relative Risiko weiterer Substanzen zusammenfasst) [26].

Erste Studien erbrachten widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Assoziation von 5-ASA mit einem schweren Erkrankungsverlauf [24, 35–37]. Eine kürzliche propensity score-kontrollierte Kohortenstudie zeigte hingegen, dass keine Assoziation mit einem ungünstigen Verlauf oder einer erhöhten Mortalität besteht [30]. Auch die Daten des mittlerweile abgeschlossenen SECURE-

IBD-Registers wiesen nicht mehr auf eine erhöhte Assoziation von 5-ASA mit einem ungünstigen Verlauf hin, sodass die Ergebnisse früherer Studien am ehesten durch die unvollständige Kontrolle von Risikofaktoren (z. B. Alter) bedingt zu sein scheinen [36, 38].

Immunsuppressiva waren gemäß zweier populationsbasierter Studien aus den USA und Frankreich nicht mit einem erhöhten Risiko für einen ungünstigen Erkrankungsverlauf assoziiert (Hospitalisation: RR 0,94 (CI 0,66–1,35); Beatmung oder Tod: RR 0,34 (CI 0,09–1,43) [19, 39]. Auch in der Meta-Analyse von Singh und Mitarbeitern konnte kein erhöhtes Komplikationsrisiko dokumentiert werden (► **Tab. 4**) [17, 26]. Ebenso war in der Auswertung des SECURE-IBD-Registers eine Therapie mit Methotrexat oder Thiopurinen nicht mit einem ungünstigen Verlauf assoziiert [38].

In drei populationsbasierten Studien aus den USA, Frankreich und Dänemark war eine anti-TNF-Therapie nicht mit einem erhöhten Risiko für Hospitalisation, ITS-Aufnahme, Intubation oder Tod verbunden [7, 17, 36]. In der abschließenden Auswertung des SECURE-IBD-Registers war das relative Risiko für Hospitalisation/Tod, einen schweren Verlauf wie auch die Mortalität signifikant reduziert (► **Tab. 4**) [26, 38]. Eine Kombination einer anti-TNF-Therapie und eines Immunsuppressivums war im SECURE-IBD-Register verglichen mit der anti-TNF-Monotherapie mit einem höheren Risiko einer schweren Erkrankung assoziiert (RR 4,01; CI 1,65–9,78) [37]. In einer Meta-Analyse, die verschiedene Therapien bzgl. des Erkrankungsverlaufes miteinander verglich (neun Studien mit 687 CED-Patienten mit COVID-19), zeigte sich, dass Patienten mit einer anti-TNF-Therapie seltener als Patienten mit einer Steroidtherapie hospitalisiert wurden (RR 0,24; CI 0,16–0,35) und intensivmedizinisch behandelt wurden (RR 0,1; CI 0,03–0,37), nicht aber seltener verstarben (RR 0,16; CI 0,02–1,71). Auch im Vergleich zu Mesalazin-behandelten Patienten wurden anti-TNF-behandelte Patienten seltener hospitalisiert, intensivmedizinisch behandelt und verstarben seltener [36].

Nach initialen, widersprüchlichen Daten zum Verlauf unter einer Therapie mit Vedolizumab ergab das SECURE-IBD-Register ein erniedrigtes Risiko für eine Hospitalisation oder Tod bzw. die Mortalität (als einzelnen Endpunkt), zudem keine Assoziation mit einem schweren Erkrankungsverlauf [38]. Ebenso zeigten Patienten, die mit Ustekinumab behandelt wurden, ein geringes Risiko

von Hospitalisation oder Tod und einen schweren Verlauf, während die Mortalität als singulärer Endpunkt nicht unterschiedlich war. Auch fand sich im Vergleich von Vedolizumab bzw. Ustekinumab mit anti-TNF-Antikörpern kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 [38].

Die finale Auswertung des SECURE-IBD-Registers ergab ein geringes Risiko für Hospitalisation oder Tod bei Patienten, die mit Tofacitinib behandelt wurden (RR 0,48; 0,3–0,76) [38]. In einer Studie mit 62 Patienten, von welchen 32 Patienten Tofacitinib in der Dosierung 2x10 mg am 1. Tag der Infektion, gefolgt von 2x5 mg/Tag für insgesamt 5 Tage erhielten, waren eine signifikante Reduktion der Mortalität, der Einweisung auf eine Intensivstation, der Notwendigkeit einer Beatmungstherapie und der systemischen Inflammation nachweisbar [40]. Allerdings erhielten fast alle Patienten in dieser Studie zeitgleich auch Glucocorticoide. Inwiefern die günstigen Effekte von Baricitinib auch auf die in der CED-Therapie zugelassenen Jak-Inhibitoren Tofacitinib, Upadacitinib und Filgotinib übertragbar sind, ist nicht abschließend geklärt. Die verfügbaren Daten deuten aber nicht auf ein erhöhtes Risiko einer Therapie mit Jak-Inhibitoren hin. In ► **Tab. 4** sind die Daten einer früheren Meta-Analyse und des SECURE-IBD-Registers zusammenfassend dargestellt.

Auswertungen zu bestimmten Medikamenten oder ihren Kombinationen auf den Verlauf einer COVID-19 Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen mit CED bestätigen den günstigen Effekt einer anti-TNF-Therapie. In einer Zusammenstellung von Daten aus zwei großen Registern über 209 SARS-CoV-2 infizierte pädiatrische CED Patienten reduzierte sich bei denjenigen unter anti-TNF Therapie (100/209, 48 %) das Risiko für eine stationäre Aufnahme im Vergleich zu einer Therapie mit Mesalazin und/oder Kortikosteroiden [41]. Aufgrund geringer Zahlen können keine Aussagen zu den Auswirkungen der Krankheitsaktivität als Risikofaktor für einen schweren Verlauf gemacht werden.

### EMPFEHLUNG 1.3 (NEU 2023)

Nach einer COVID-19-Erkrankung sollten Patienten sowohl hinsichtlich eines Erkrankungsschubes der CED als auch möglicher Folgekrankheiten beobachtet werden.

[Evidenzlevel 5, Empfehlung, starker Konsens]

Verschiedene Untersuchungen haben den Einfluss von COVID-19 auf den Verlauf der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung untersucht. Eine retrospektive, propensity score-kontrollierte Kohortenstudie an 855 458 Patienten zeigte, dass das Risiko für einen Erkrankungsschub innerhalb von 3 Monaten nach der Erkrankung ca. 1,3-fach erhöht ist (CI 1,18–1,51) [42]. Interessanterweise wurde in dieser Kohorte nur bei 774 Patienten (0,1 %) die neue Diagnose einer CED gestellt, was geringer war als in der Kontrollgruppe ohne COVID-19 (RR 0,64; CI 0,54–0,65) [32]. Die Ursache dieser Beobachtung ist gegenwärtig unbekannt.

Eine wichtige Frage beschäftigt sich mit der Häufigkeit des Post-COVID-Syndroms bei CED-Patienten nach COVID-19-Erkrankung. Post-COVID-19 ist definiert als „das Fortbestehen oder das Auftreten neuer Symptome drei Monate nach einer SARS-CoV-2-

Infektion, wobei diese Symptome nicht anders zu erklären sind“ [43]. Ein Long-COVID-Syndrom beschreibt Beschwerden und Symptome, die 4 Wochen nach Infektion noch bestehen; der zeitliche Abstand ist somit kürzer, der Anteil von Patienten mit Long-COVID-Beschwerden in der Regel höher als mit Post-COVID. Die Inzidenzen sind variabel und abhängig von der infizierenden SARS-CoV-2 Variante, der Schwere der COVID Erkrankung, dem Alter und Geschlecht, BMI, Rauchen sowie vorliegenden Grunderkrankungen. Die Prävalenz von Long-COVID variiert zwischen 28,5 % (nach Infektion mit Omikron-Varianten) bis 65,8 % (nach Infektionen mit Alpha-Varianten). Die Häufigkeit eines klinisch relevanten Post-COVID-Syndroms wird in einer populationsbasierten Untersuchung aus Deutschland mit 20,7 % angegeben [44]. Die Pathogenese des Post-COVID-Syndroms ist bisher unbekannt, möglicherweise sind Veränderungen der intestinalen Mikrobiota, eine SARS-CoV-2-Antigen-Persistenz, eine persistierende Hyperinflammation mit Autoimmunität oder Mikrozirkulationsstörungen bedeutsam [44, 45].

Die erste Studie, die sich spezifisch mit der Frage zur Häufigkeit von Long- bzw. Post-COVID bei CED Patienten beschäftigt, wurde in Italien vorgelegt. Hier wurden von 53 Patienten (40 %) aufgrund von mehr als 4 Wochen persistierender Symptome nach SARS-CoV-2-Infektion als Long-COVID-Patienten klassifiziert [45]. Gemäß einer prospektiven dänischen Kohortenstudie berichteten nach 5,1 Monaten (Median) 43,7 % der CED-Patienten über persistierende Symptome im Sinne eines Post-COVID-Syndroms. Häufigste Symptome waren Fatigue, Geruchs-/Geschmacksverlust, Kopfschmerz, Dyspnoe und Arthralgien. Kritisch anzumerken ist, dass eine Vergleichsgruppe fehlt. Die Autoren beschreiben eine Assoziation mit der Beendigung einer immunsuppressiven Therapie (OR 1,5; CI 1,07–10,22) und einer schweren COVID-19-Erkrankung (OR 2,76; 1,05–3,9) [43]. Eine retrospektive Auswertung eines amerikanischen Registers zu CED-Patienten gibt mit 7,3 % allerdings eine deutlich niedrigere Prävalenz für Long-COVID (also Beschwerden, die über 4 Wochen nach der Infektion persistieren) an [46]. Insgesamt sind die Daten zur Häufigkeit und Relevanz des Post-COVID-Syndroms bei CED-Patienten noch wenig belastbar; spezifische therapeutische Strategien sind nicht etabliert.

Das sogenannte „Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally associated with SARS-CoV-2“ (PIMS-TS) oder Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS IC) ist eine seltene, aber schwere Komplikation nach einer symptomatischen oder asymptomatischen SARS-CoV-2-Infektion bei Kindern. Sie manifestiert bevorzugt im Kindergarten und Grundschulalter in der Regel 3–4 Wochen nach COVID-19, mit Fieber, gastrointestinalen Symptomen, mit oder ohne Zeichen eines Kawasaki-Syndroms, nicht selten mit einer Schocksymptomatik und einer transienten kardiorespiratorischen Insuffizienz. Seit Beginn der Pandemie bis Ende April 2023 wurden in das deutsche Register der DGPI von 211 meldenden Kinderkliniken 921 Fälle eingeschlossen, davon hatten 19 % Grundkrankheiten [47]. Geimpfte Kinder sind seltener betroffen als ungeimpfte (OR 0,05; 95 % KI 0,02–0,1) [48]. Die meisten Betroffenen in Deutschland mussten intensivmedizinisch behandelt werden, 3,5 % behielten Folgeschäden zurück, kein Kind verstarb, während in anderen Ländern, z. B. den USA, mehrere Todesfälle berichtet wurden.

## Leitlinie – Kapitel 2: Diagnostik

### EMPFEHLUNG 2.1 (NEU 2023)

Medizinisch notwendige Kontakte zu Patienten mit CED sollten grundsätzlich nicht eingeschränkt werden. Bei SARS-CoV-2-positiven Patienten mit CED sollte eine ambulante oder stationäre Vorstellung nur im Notfall oder bei dringlicher Indikation erfolgen.

[Evidenzlevel 5, Empfehlung, starker Konsens]

Die ambulante und stationäre Versorgung von CED-Patienten war in der initialen Lockdownphase der COVID-Pandemie beeinträchtigt, hat sich aber bereits während der Pandemie wieder weitgehend normalisiert. Da auf eine adäquate Versorgung in fachspezifischen Praxen und Zentren nicht verzichtet werden kann, sollte die Behandlung von SARS-CoV-2 positiven CED-Patienten unter Einhaltung der üblichen Hygieneregeln erfolgen [49].

Zum Schutz anderer Patienten, aber auch zum Schutz des „Gesundheitswesens“ kann versucht werden, die Zahl der Besuche von SARS-CoV-2-positiven Patienten in Einrichtungen des Gesundheitswesens zu reduzieren bzw. auf Notfälle und dringliche Indikationen zu beschränken [50]. Eine persönliche Vorstellung von Patienten folgt den Kriterien der medizinischen Dringlichkeit, die der behandelnde Arzt mit dem Patienten individuell festlegen muss. Patienten sollten grundsätzlich über Infektionsschutzmaßnahmen informiert werden und, wie üblich, vor Betreten der Räumlichkeiten telefonischen Kontakt aufnehmen, wenn Infektionszeichen bestehen, oder ein Kontakt SARS-CoV-2-positiven Personen bestanden hat [51]. Räumliche Veränderungen wie Abstände innerhalb von Wartebereichen aber auch die Optimierung der Patientenströme durch Terminverlässlichkeit und Verhinderung von unnötigen Ansammlungen mehrerer Personen, Zusetzen von Rezepten und Formularen können einen Beitrag zur Infektionsprävention leisten.

Ein positives Ergebnis der SARS-CoV-2-Pandemie ist die deutliche Beschleunigung in der Umsetzung telemedizinischer Betreuungskonzepte. Alternativ zu einer persönlichen Vorstellung, insbesondere bei Patienten in Remission, können weiterhin die in der Pandemie etablierten Möglichkeiten der Telemedizin (z. B. Telefon- oder Videosprechstunden) genutzt werden [52, 53].

Ergänzend oder auch alternativ zu einer invasiven Diagnostik können zur Überprüfung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit CED z. B. die Durchführung von Calprotectin-Bestimmungen im Stuhl [54, 55], Darmultraschall-Untersuchungen oder ggf. auch MRT-Untersuchungen genutzt werden. Möglichkeiten zur Calprotectin-Selbstmessung stehen als „home-testing“-Systeme bereits zur Verfügung [56–58].

### EMPFEHLUNG 2.2 (MODIFIZIERT 2023)

Endoskopische Untersuchungen bei CED-Patienten sollten unter Einhaltung entsprechender Hygienemaßnahmen durchgeführt werden. Eine generelle Testung asymptomatischer Patienten auf SARS-CoV-2 vor einer endoskopischen Untersuchung sollte nicht erfolgen.

[Evidenzlevel 5, Empfehlung, Konsens]

Endoskopien stellen einen Ort mit besonders hohem Übertragungsrisiko bakterieller und viraler Infektionen dar, so dass die Mitarbeiter hier in besonderer Weise geschützt werden müssen [59]. Während endoskopischer Untersuchungen kommt es zur Aerosolbildung. Aerosole wurden als wesentliche Transmitter von SARS-CoV-2 beschrieben [60]. Darüber hinaus kommt es im Rahmen der SARS-CoV-2-Infektion bei den meisten Patienten zu einer Ausscheidung von Virus-RNA im Stuhl [61–64]. Das Endoskopie-Personal ist über eine mögliche Inhalation von Tröpfchen und Aerosolen, Kontakt über die Konjunktiven sowie über den Stuhl einem erhöhten Risiko einer Infektion mit SARS-CoV-2 ausgesetzt. Eine vermehrte Transmission der Infektion in Krankenhäusern von infizierten Mitarbeitern wurde in der initialen Lockdownphase beschrieben [65, 66].

Infektionspräventive Maßnahmen haben sich insbesondere im Bereich der Endoskopie als hochgradig effektiv erwiesen [67, 68]. Zu Beginn der Pandemie wurden von verschiedenen Fachgesellschaften Leitlinien für Verhaltensmaßnahmen in Endoskopien verfasst, u. a. von der ESGE [69], der AGA [70, 71] und der Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy [72]. Die initial vorgeschlagene Risikostratifizierung von Patienten in Hoch- und Niedrigrisikogruppen ist bei der Wahl adäquater Hygienemaßnahmen weiterhin sinnvoll. Eine Umfrage in endoskopischen Einrichtungen in Deutschland während der Pandemie ergab allerdings ein heterogenes Bild bzgl. der Einhaltung der von der ESGE vorgeschlagenen Schutzmaßnahmen [70, 71]. Eine eindeutige Definition bzgl. notwendiger Endoskopien sowie die erforderliche Anpassung struktureller Gegebenheiten und die Vereinheitlichung sinnvoller Schutzmaßnahmen scheint daher nach wie vor erforderlich zu sein. Die aktuellen Hygienemaßnahmen sollten sich an den Vorgaben des RKI orientieren [49].

**Allgemeine Maßnahmen**, die bei allen Endoskopien berücksichtigt werden sollten, beinhalten, dass bei allen SARS-CoV-2 positiven Patienten eine strenge Indikationsstellung erfolgen sollte. Wiederholte Hygieneschulungen des medizinischen Personals sind erforderlich und die eingeleiteten Schutzmaßnahmen sollten von Hygienefachkräften begleitet werden. Die Hygieneschulung sollte u. a. allgemeine Hygienemaßnahmen, Risikofaktoren für die Übertragung des SARS-CoV-2-Virus und die korrekte An- und Ablage der Schutzkleidung beinhalten. Eine möglichst komplette Impfung des gesamten medizinischen Personals ist sinnvoll, wengleich die Impfung bekannterweise keinen vollständigen Infektionsschutz bietet. Die Endoskopie-Aufbereitung erfolgt nach den allgemeinen Regeln. Nach jeder endoskopischen Untersuchung erfolgt eine postinterventionelle Flächendesinfektion mit viruziden Substanzen [69].

► **Tab. 5** Schutzausrüstung in der Endoskopie modifiziert nach den Empfehlungen der ESGE [69, 76].

<b>Niedrigrisiko-Patienten</b> (asymptomatische Patienten)	Handschuhe Langärmeliger, wasserdichter Kittel ggf. Mund-Nasenschutz
<b>Hochrisiko-Patienten</b> (gesicherte Infektion)	FFP2 Maske oder FFP3 Maske, falls verfügbar (keine Wiederverwendung) 2 Paar Handschuhe Haarschutz Schutzbrille oder Schutzschild Langärmeliger, wasserdichter Einmalkittel

### Risikomanagement vor der Endoskopie

CED-Patienten, die sich einer endoskopischen Untersuchung unterziehen, bedürfen nicht grundsätzlich einer vorherigen Untersuchung auf SARS-CoV-2, da bei Untersuchungen asymptomatischer Patienten die Infektionsgefahr beim Endoskopiepersonal bei Einhaltung der üblichen Hygienemaßnahmen äußerst gering ist [71].

Mehrere Studien haben die Häufigkeit asymptomatischer SARS-CoV-2-Patienten im Gesamtkollektiv vor endoskopischen Untersuchungen untersucht, die dokumentierte Infektionsrate liegt bei 0–0,5% [73]. Die Rate an Infektionen beim Endoskopiepersonal während einer Endoskopie wurde in mindestens 8 Studien untersucht [71]. Die Infektionsraten variierten zwischen 0–4% unter Endoskopiekräften. Die Studie, die eine hohe Rate an Infektionen mit 4% dokumentierte, wurde in Italien durchgeführt und entstand während der ersten Infektionswelle der Pandemie zwischen Januar und März 2020 [74]. Unter Berücksichtigung der mittlerweile sehr konsequent praktizierten Hygienemaßnahmen wird derzeit von einer sehr geringen Wahrscheinlichkeit einer Virusübertragung während einer endoskopischen Prozedur ausgegangen [71].

Personen, die symptomatisch bzgl. einer SARS-CoV-2-Infektion sind, sollten vor einer endoskopischen Untersuchung durch molekulargenetische Verfahren auf das SARS-CoV-2-Virus und andere respiratorische Viren getestet werden. Wichtiger als die Testung erscheint in solchen Situationen das konsequente Einhalten der Hygienemaßnahmen (siehe oben).

Die Erhebung einer Serologie oder Durchführung einer Antigen-Testung vor einer Endoskopie erscheint aufgrund der fehlenden Bedeutung der Serologie bei asymptomatischen Patienten und der geringeren Testsensitivität der Antigentests nicht sinnvoll [74] und wird auch in den aktuellen ESGE-ESGENA Leitlinien nicht mehr empfohlen [75].

Das Risikomanagement während der Endoskopie beinhaltet den Einsatz der persönlichen Schutzausrüstung bei allen endoskopischen Untersuchungen. Hierbei unterscheiden sich die Schutzmaßnahmen zwischen SARS-Cov-2 positiven Patienten und asymptomatischen Patienten. Grundsätzlich hat sich eine Einteilung in Niedrigrisiko- und Hochrisikopatienten als sinnvoll erwiesen (► **Tab. 5**). Patienten, die auf der Intensivstation liegen, sollten möglichst direkt in dieser Behandlungseinheit endoskopiert werden. Bezüglich der Frage, wie das Risikomanagement nach der Pandemie bezüglich endoskopischer Untersuchungen ausse-

hen soll, haben sich die Fachgesellschaften noch nicht einheitlich festgelegt. Grundsätzlich wird hier eine risikoadaptierte, stufenweise Rückkehr zum Normalbetrieb unter Beibehaltung der nun etablierten Hygienemaßnahmen favorisiert. Da auch in der Post-Pandemiephase von einer dauerhaften Virusexposition ausgegangen werden muss, erscheint es sinnvoll, die während der Pandemie eingeführten Schutzmaßnahmen in der Endoskopie zum Schutz von medizinischem Personal und den Patienten weiterhin fortzuführen. Grundsätzlich ist hier ein bundesweit einheitliches Konzept für Endoskopieeinheiten zu fordern.

Innerhalb des Behandlungsteams sollte untereinander auf eine Einhaltung der Hygiene- und Schutzmaßnahmen geachtet werden. Eine Verminderung der Aerosolbildung sollte angestrebt werden. Dies kann durch vorsichtiges Entfernen von Materialien aus dem Arbeitskanal und insbesondere eine kontinuierliche Absaugung während der Extraktion erreicht werden [75].

## Leitlinie – Kapitel 3: Therapieanpassung

Insbesondere zu Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie standen die betroffenen Patienten und ihre Behandler vor der Frage, welche Rolle die medikamentöse Therapie in Bezug auf eine Infektion mit dem Virus spielt. Es lagen initial keine entsprechenden Daten vor und durch verschiedene Virusvarianten liegen aktuell überwiegend Erkenntnisse mit den initialen Virusvarianten vor der Omikronvariante und auch vor einer entsprechenden SARS-CoV-2-Vakzinierung vor.

Das SECURE-IBD Register, in welches weltweit bis Januar 2022 über 7000 CED Patienten, die eine SARS-CoV-2-Infektion erlitten hatten, eingeschlossen wurden, liefert Daten, die im Hinblick auf Risiken und Komplikationen einer SARS-CoV-2 Infektion, generell ein Management der CED-Therapie wie vor der Pandemie unterstützen [77]. Im Allgemeinen gelten daher heute die Empfehlungen zur Therapie der CED, wie sie in den allgemeinen Leitlinien zur medikamentösen Therapie des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa festgelegt wurden. Ziel der Therapie ist eine steroidfreie klinische Remission. Wie oben bereits ausgeführt, ist einer der bedeutendsten unabhängigen Prädiktoren für einen schweren Verlauf bei CED-Patienten eine hohe Krankheitsaktivität [78].

Im Folgenden werden Empfehlungen zur praktischen Umsetzung der medikamentösen Therapie der CED in einer SARS-CoV-2-Pandemie oder -Endemie gegeben.

**EMPFEHLUNG 3.1 (NEU 2023)**

Eine Therapie mit Sulfasalazin oder Mesalazin ist nicht mit einem schweren Verlauf assoziiert. Die Therapie sollte während einer SARS-CoV-2-Infektion fortgesetzt werden.

[Evidenzlevel 3, Empfehlung, starker Konsens]

Die erste Auswertung des SECURE-IBD-Registers hatte eine leichte Assoziation zwischen einer Mesalazin-/Sulfasalazineinnahme und einem schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung beschrieben [37]. Eine pathophysiologische Erklärung für die Beobachtung lag nicht vor, zumal beide Medikamentengruppen vor allem lokal wirken. Es wurde bereits zu diesem Zeitpunkt diskutiert, ob möglicherweise eine Beeinflussung der Daten durch das Alter der Patientinnen und Patienten und/oder eine mangelnde Entzündungskontrolle unter Mesalazin (im Sinne von Confoundern) zu dem Resultat beigetragen haben könnten. In der Auswertung von Januar 2022 ist keine solche Assoziation mehr zu erkennen, was durch die Auswertung der iCARE-Kohorte vom Juni 2022 bestätigt wurde [13, 38]. Daher können sowohl Mesalazin als auch Sulfasalazin während der COVID-19-Erkrankung fortgesetzt werden.

**EMPFEHLUNG 3.2 (NEU 2023)**

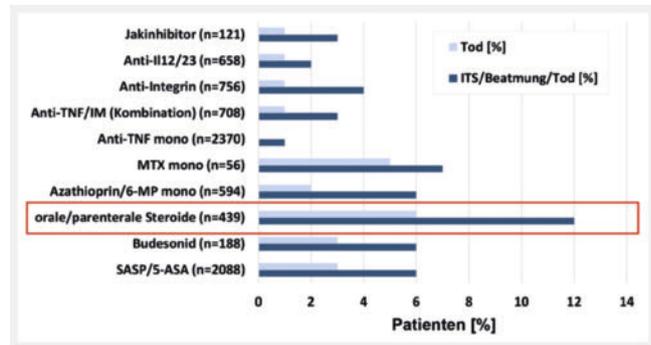
Patienten mit einer CED und einer immunsuppressiven Therapie haben generell kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion. Eine immunsuppressive Therapie (Thiopurin, Methotrexat) sollte deshalb bei einer COVID-19-Erkrankung fortgesetzt und nur im Einzelfall pausiert werden.

Eine längerdauernde (> 14 Tage) Therapie mit systemischen Steroiden, insbesondere in Dosierungen > 10–20 mg Prednisonäquivalent/Tag sollte vermieden werden.

[Evidenzlevel 3, Empfehlung, starker Konsens]

Bereits in der ersten am 13.03.2020 veröffentlichten Einschätzung der ECCO wurde betont, dass ein Absetzen oder eine Dosisreduktion zur Risikoreduktion einer immunsuppressiven Therapie für eine COVID-19-Erkrankung nicht empfohlen werden kann [79]. An dieser Einschätzung hat sich im Verlauf nichts geändert. Die Unterbrechung der Therapie im Einzelfall sollte insbesondere bei zusätzlichen Faktoren als der Infektion mit SARS-CoV-2 erwogen werden (z. B. bei ausgeprägter Lymphozytopenie). Die klinischen Erfahrungen bestätigen, dass eine erhöhte Aktivität der CED den Verlauf einer COVID-Erkrankung eher ungünstig beeinflussen kann [80, 81].

Die verfügbaren Daten zur Therapie mit systemischen Steroiden weisen auf eine erhöhte Mortalität und sekundäre Infektionen bei Influenzapatienten hin, die eine Steroidtherapie erhalten [82]. Eine protektive Wirkung der Steroide wurde hingegen nur in der Phase der Hyperinflammation bei Patienten mit COVID-19-assoziiertem ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) beobachtet [83] (zur Therapie von COVID-19 mit Steroiden s. u.). Die Auswer-



► **Abb. 1** Schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe bei CED-Patienten unter verschiedenen Therapeutika [70, 71]. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patienten, die verstorben sind bzw. den kombinierten Endpunkt (Aufenthalt auf einer ITS-Station/Beatmungspflicht/Tod) erlitten haben, in Abhängigkeit der medikamentösen Behandlung. Insgesamt gingen in die Auswertung die Daten von 7038 Patienten ein; dabei ergibt die Summe der zu den einzelnen Medikamenten aufgelisteten Patienten einen höheren Wert, da auch Kombinationstherapien durchgeführt wurden. Auffällig ist die hohe Sterblichkeitsrate bei Patienten, die mit Steroiden (oral/parenteral) behandelt wurden (rotes Rechteck), im Vergleich zu günstigen Verläufen bei Patienten, die mit TNF-Antikörpern bzw. IL-12-/IL-23-Antikörpern behandelt wurden [77]. [rerif]

tung der Patientenverläufe von Patienten mit CED und gesicherter SARS-CoV-2-Infektion aus den IBD-Registern zeigen, dass die Komplikationsrate (Aufnahme auf die Intensivstation/Notwendigkeit zur Beatmung/Tod) von der Art der Behandlung der Grunderkrankung abhängt [83]. Im SECURE-IBD-Register haben jedoch Patienten mit einer systemischen Steroidtherapie die höchste Mortalität im Vergleich zu Patienten, die mit anderen Substanzen behandelt wurden (► **Abb. 1**). Eine gleiche Tendenz in der Assoziation – aber abgeschwächt – ist für Budesonid zu sehen. In rheumatologischen Registerstudien wurde bereits ab einer Dosis von 10 mg Prednisolon ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf beobachtet. [84, 85] Systemisch wirkende Steroidtherapien, insbesondere in Dosierungen über 10–20 mg/Tag, sollten somit insbesondere bei erhöhtem Risiko für eine Infektion mit SARS-CoV-2 vermieden werden [77].

**EMPFEHLUNG 3.3 (NEU 2023)**

Bei Patienten mit COVID-19 sollte eine Therapie mit Biologika (Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Mirikizumab, Risankizumab, Ustekinumab und Vedolizumab) in der Regel fortgesetzt und nur im Einzelfall pausiert werden.

[Evidenzlevel 3, Empfehlung, starker Konsens]

Die Daten der SECURE-IBD-Studie ergeben auch keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko eines ungünstigen Verlaufs einer COVID-19-Erkrankung (Intensivbehandlung, Mortalität) unter einer Therapie mit TNF-Antikörpern, Ustekinumab und Vedolizumab. TNF-Antikörper könnten sogar möglicherweise eine Verminderung des pulmonalen Organschadens bewirken. Da hohe IFN- $\gamma$ - und TNF- $\alpha$ -Spiegel mit schweren Verläufen einer SARS-CoV-Infektion

assoziiert sind, wird eine Blockade von TNF als mögliche Option zur Behandlung dieses Zytokin-Release-Syndroms bei einigen Patienten postuliert [42]. In einer Metaanalyse aus 24 Studien, welche die Daten aus dem SECURE-IBD Register inkludierte, konnte der protektive Effekt von TNF-Antikörpern für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wie Hospitalisierung, invasive Beatmung, Aufnahme auf eine Intensivstation oder Tod ebenfalls detektiert werden (OR 0,47; 95% KI 0,41–0,53). Risankizumab und Mirikizumab waren während der Zeit, in der die oben genannten Registerstudien durchgeführt wurden, noch nicht zur Therapie der CED zugelassen. Es ist jedoch anzunehmen, dass auch die beiden IL-23p19-Inhibitoren nicht mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf assoziiert sind.

Insbesondere bei Patientinnen und Patienten, die nicht in einer stabilen oder tiefen Remission sind, sollte die Therapie fortgeführt werden, auch um den Einsatz von Kortikosteroiden zu vermeiden.

Gemäß den Daten des SECURE-IBD-Registers scheint die Kombination aus Infliximab und Azathioprin mit einem höheren Risiko für einen schweren Erkrankungsverlauf assoziiert zu sein als die anti-TNF-Monotherapie [77]. Bei Patienten mit dieser Kombinationstherapie sollte daher in Abhängigkeit des individuellen Erkrankungsverlaufes über die Fortsetzung der Kombinationstherapie entschieden werden. Ggf. kann im Einzelfall die Thiopurin-Therapie zwischenzeitlich pausiert werden.

Sollte die Gabe der o. g. Medikamente in die Phase einer schweren COVID-19-Erkrankung fallen, kann die Applikation verschoben werden und nach Ausheilung der Erkrankung wieder aufgenommen werden. Diese Empfehlung trägt den bekanntermaßen teilweise langen Halbwertszeiten der Substanzen jedoch keine Rechnung und erfordert eine individuelle Entscheidung.

#### EMPFEHLUNG 3.4 (NEU 2023)

Die Therapie mit den für die Behandlung der CED zugelassenen JAK-Inhibitoren kann während einer COVID-19-Erkrankung fortgesetzt werden.

[Evidenzlevel 3, Empfehlung offen, starker Konsens]

Daten aus dem SECURE-IBD-Register der IOIBD und dem iCARE-Register zeigen keine Assoziation zu einem schweren Verlauf einer SARS-COV2-Infektion bei Patientinnen und Patienten, die mit JAK-Inhibitoren behandelt wurden. Betrachtet wurde dabei die Therapie mit Tofacitinib, da Filgotinib und Upadacitinib zu dem Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht zugelassen waren [13, 38]. Es ist jedoch anzunehmen, dass auch die beiden neueren, zugelassenen JAK-Inhibitoren nicht mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf assoziiert sind.

JAK-Inhibitoren haben zudem bei COVID-19-Patienten (der Allgemeinbevölkerung) mit schwerem Krankheitsverlauf einen positiven Effekt auf die Mortalität, wie eine Meta-Analyse, die insgesamt 14 Studien umfasste, zeigte (RR 0,52; 95%CI: 0,36–0,76,  $p = 0,0006$ ) [86]. JAK-Inhibitoren wurden für 1–2 Wochen nach der Infektion eingesetzt, um eine überschießende Immunreaktion zu verhindern, wobei in den meisten Studien [82, 86], die in die

Metaanalyse einfließen, Baricitinib in der Dosierung 4 mg/Tag für 14 Tage eingesetzt wurde [86].

Aufgrund der Zulassung von Ozanimod bei der Colitis ulcerosa vor bzw. zum Ende des Observationszeitraumes sind in die Kohorten der IOIBD und iCARE keine Daten eingegangen. Daher kann keine Aussage über den Einfluss auf die SARS-COV 2-Infektion bei Patientinnen und Patienten mit CED gemacht werden. Bei Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose, die mit S1P-Modulatoren behandelt wurden (vornehmlich Fingolimod), wurde hingegen keine Assoziation mit einem schweren Erkrankungsverlauf beobachtet [87].

## Leitlinie – Kapitel 4: Therapie von COVID-19

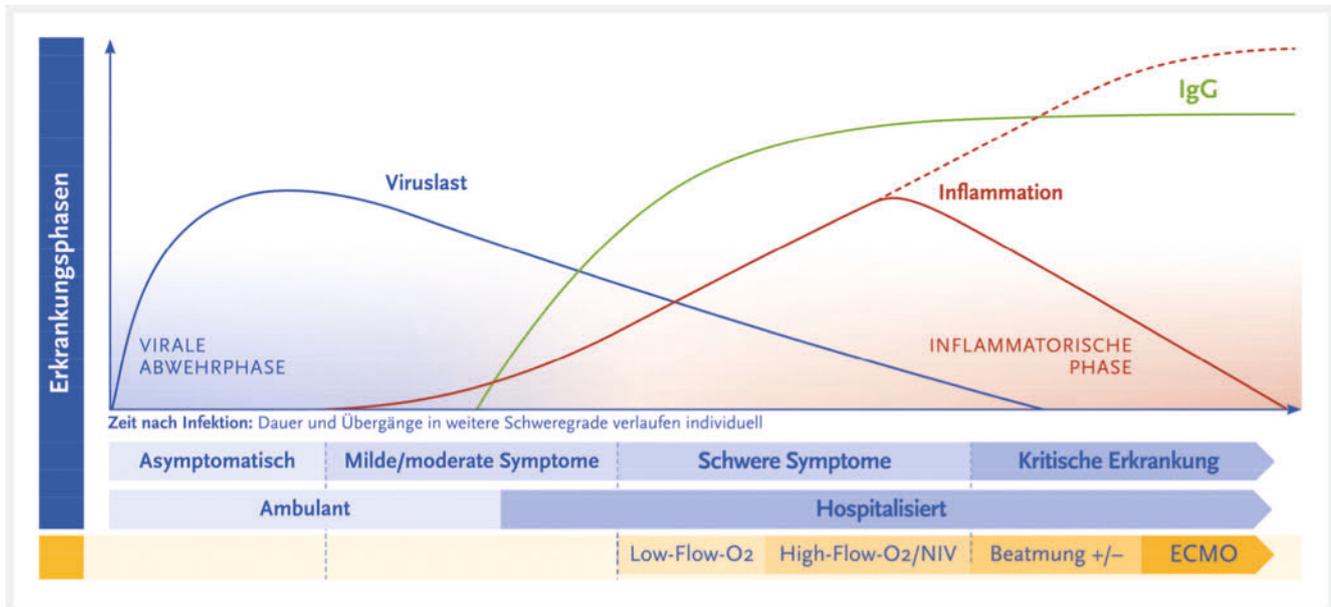
### EMPFEHLUNG 4.1 (NEU 2023)

Die Therapie einer SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten mit CED unterscheidet sich nicht von der Therapie bei Nicht-CED-Patienten und sollte entsprechend den aktuell gültigen Empfehlungen der RKI-Fachgruppe COVRIIN durchgeführt werden.

[Evidenzlevel 4, Empfehlung, starker Konsens]

Die Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin (kurz: Fachgruppe COVRIIN) unterstützt und berät das Robert Koch-Institut bei übergeordneten Fachfragen im Management von COVID-19. Die Fachgruppe COVRIIN hat Übersichten über mögliche Therapeutika zur Behandlung von COVID-19 für die Praxis erstellt, die in auf der Internetseite des RKI („COVID-19-Therapieempfehlungen: Interaktive Orientierungshilfe für Ärztinnen und Ärzte“) abgerufen werden können (<http://www.dgiin.de/covriin/index.html#/>; Stand 08.07.2023). In Abhängigkeit der Erkrankungsphase (► **Abb. 2**), die insbesondere durch die Oxygenierung des Patienten charakterisiert wird, werden in Form eines Algorithmus konkrete Therapieempfehlungen formuliert (etablierte Therapien wie auch weitere Therapieoptionen für Einzelfallentscheidungen). Dabei werden nur Substanzen bzw. Maßnahmen ausgewählt, für die eine positive Empfehlung anhand der vorliegenden oder Expertenmeinung ausgesprochen werden kann [88].

Als **Evidenz-basierte Therapieoptionen** werden bei asymptomatischen Patienten oder Patienten mit mild/moderaten Symptomen (maximal  $\leq 5$ –7 Tagen seit Symptombeginn oder seit vermutetem Infektionszeitpunkt) Nirmatrelvir/Ritonavir oder Remdesivir empfohlen, wobei die Wahl je nach klinischer Situation, Kontraindikationen und der Komedikation erfolgen soll. Remdesivir wird zudem in der Frühphase der Erkrankung bei low-flow-O<sub>2</sub>-Bedarf und einer Symptombdauer  $\leq 7$  Tagen empfohlen. Eine Therapie mit Dexamethason ist bei Notwendigkeit einer O<sub>2</sub>-Substitution indiziert. Bei hospitalisierten Patienten mit schweren Symptomen soll eine Therapie mit Baricitinib vor einer Therapie mit Tocilizumab erwogen werden. Bei Hyperinflammation (CRP  $\geq 75$  mg/l) oder rapider klinischer Verschlechterung wird hingegen Tocilizumab (+ Dexamethason) empfohlen. Grundsätzlich wird eine prophylaktische Antikoagulation mit Heparinen (NMH/



► **Abb. 2** Schematische Darstellung der Erkrankungsphasen von COVID-19 [88] [rerif].

UFH) während des stationären Aufenthaltes empfohlen, sofern keine Indikation für eine therapeutische Antikoagulation besteht.

Als **Einzelfallentscheidung** können bei Patienten aller Schweregrade neutralisierende monoklonale Antikörper (nMAB) mit erhaltener Wirksamkeit gegen nachgewiesene oder wahrscheinliche Virusvarianten appliziert werden, bevorzugt als Kombinationspartner zu einem Virustatikum. Als Monotherapie kann ggf. Sotrovimab gegeben werden, wenn Virustatika keine Option darstellen. Die Therapie mit nMAB sollte bevorzugt bis ≤ 5–7 Tagen seit Symptombeginn, bei immundefizienten Patienten ggf. auch länger. Empfohlen wird in der dieser Situation eine infektiologische Beratung. Bei hospitalisierten Patienten mit schweren Symptomen kann eine antivirale Therapie (z. B. Remdesivir, Nirmatrelvir/ Ritonavir) bei immundefizienten Patienten mit Viruspersistenz auch in späteren Erkrankungsphasen diskutieren werden, bevorzugt nach infektiologischer Beratung. In ausgewählten klinischen Situationen kann nach infektiologischer Beratung eine Kombinationstherapie von Virustatika und nMAB erwogen werden. Eine erweiterte therapeutische Antikoagulation mit Heparinen (NMH/UFH) ist bei hospitalisierten Patienten mit mild/moderater bis schwerer Erkrankung möglich. Diese kann ergänzend zur spezifischen COVID-19-Therapie frühzeitig bei Nicht-ITS-Patienten ohne Kontraindikationen erwogen werden, v. a. bei einem hohen Risiko für venöse Thromboembolien [88].

## Leitlinie – Kapitel 5: Impfungen

### EMPFEHLUNG 5.1 (NEU 2023)

Patientinnen und Patienten mit CED sollen gemäß den aktuellen Empfehlungen der STIKO des Robert-Koch-Instituts Impfungen gegen SARS-CoV-2 erhalten. Die Patientinnen und Pa-

tienten können mit jedem zugelassenen Impfstoff gegen SARS-CoV-2 geimpft werden.

[Evidenzlevel 5, starke Empfehlung/offene Empfehlung, starker Konsens]

Patientinnen und Patienten mit immunsuppressiver Therapie, Biologika oder small molecule-Therapien haben ein Risiko eines reduzierten Impfansprechens [89–91]. In einer Multicenter-Studie mit 483 Patientinnen und Patienten zeigte sich nach nur zwei Impfungen gegen SARS-CoV-2 eine signifikant verminderte Antikörperbildung unter Behandlung mit Infliximab, Infliximab und Azathioprin, sowie Thiopurin-Monotherapie, wenn für das Alter adjustiert wurde, für Tofacitinib hingegen nur vor der Adjustierung [92]. Eine dritte Impfung gegen SARS-CoV-2 ist daher bei Patientinnen und Patienten mit CED zu empfehlen [92–96]. Damit können stabile Serokonversionsraten erzielt werden. Dennoch zeigt sich über die Zeit ein Rückgang der Antikörpertiter bei Patientinnen und Patienten mit CED.

Patientinnen und Patienten mit einer CED können mit jedem Impfstoff gegen SARS-CoV-2, der auch von der STIKO (Ständige Impfkommission) bzw. dem RKI empfohlen und in Deutschland für das jeweilige Alter zugelassen ist, geimpft werden. Das RKI empfiehlt als Grundimmunisierung (Basisimmunität) einen mindestens 3-fachen Antigenkontakt (Impfung oder Infektion), von denen mindestens 2 Impfungen entsprechen sollten.

Bei der COVID-19-Impfserie zur Erreichung der Basisimmunität sollte zwischen der 1. und 2. Impfstoffdosis ein Mindestabstand von 3 Wochen (entsprechend der Fachinformation des jeweils verwendeten Impfstoffs) und zwischen der 2. und 3. Impfstoffdosis ein Mindestabstand von 6 Monaten eingehalten werden. Eine Infektion sollte in der Regel nur dann als ein Ereignis für die angestrebten 3 Antigenkontakte gewertet werden, wenn der Abstand

zur vorangegangenen Impfung mindestens 3 Monate beträgt. Umgekehrt sollte nach einer Infektion eine Grundimmunisierung frühestens 3 Monate später vervollständigt werden [43]. Eine Antikörperbestimmung ist in der Regel nicht indiziert. Gemäß der STIKO des RKI sollen Personen mit einer Grundkrankheit, die mit einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf einhergeht (u. a. chronisch-entzündliche Erkrankungen unter relevanter immunsupprimierender Therapie) nach einer Grundimmunisierung zukünftig weitere Auffrischimpfungen – in der Regel im Mindestabstand von 12 Monaten zur letzten bekannten Antigenexposition – erhalten. Als relevante Immunsuppression sind sicher eine Zwei- oder Dreifachkombination immunsuppressiver Medikamente zu verstehen. Auch unter einer Therapie mit Anti-TNF-Antikörpern, Tofacitinib und vereinzelt Thiopurinen wurden nach einer Impfung erniedrigte Antikörper-Konzentrationen gegen SARS-CoV-2 gemessen (s. o.). Ebenso gilt eine Steroidtherapie > 20 mg als eine immunsuppressive Therapie. Daher sollte unter Verwendung dieser Therapien die Durchführung einer Auffrischimpfung erwogen werden. Sofern die letzte bekannte Antigenexposition bereits mindestens 12 Monate zurückliegt, soll die Auffrischimpfung vorzugsweise im Herbst verabreicht werden [43, 97]. Sie kann mit der für alle CED Patienten (Kinder und Erwachsenen) empfohlenen Influenza-Impfung kombiniert werden.

**Pädiatrische Patienten:** Während das RKI wegen überwiegend milder Krankheitsverläufe bei Säuglingen, (Klein-)Kindern und Jugendlichen ohne Grundkrankheiten keine SARS-CoV-2-Grundimmunisierung oder regelmäßige Auffrischimpfung empfiehlt, besteht die Empfehlung zur Impfung für Patienten ab einem Alter von 6 Monaten bei einer Grundkrankheit mit erhöhtem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf [43]. Dazu gehören auch CED-Patientinnen und -Patienten unter relevanter Immunsuppression, bei Beginn der CED sehr junge Kinder (unter 6 Jahren), mit sehr schwer zu kontrollierender Entzündung oder wiederholtem systemischem Steroidbedarf sowie Patientinnen und Patienten, bei denen als Ursache der CED eine angeborene Immundefizienz nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Für Personen unter 18 Jahren sind nur mRNA-Impfstoffe gegen COVID-19 mit verschiedenen Dosierungen zugelassen. Eine Metaanalyse zur Effektivität und Sicherheit dieser Impfstoffe bei 10 935 541 geimpften Kindern zwischen 5 und 11 Jahren zeigten eine Risikoreduktion für eine symptomatische Infektion auf die Hälfte und für eine Hospitalisierung auf ein Drittel im Vergleich zu Ungeimpften sowie eine gute Verträglichkeit. Die bei männlichen Adoleszenten und jungen Erwachsenen beobachteten Myokarditiden als Nebenwirkung nach einer 2. Impfung wurden bei Kindern unter 12 Jahren mit einer beobachteten Häufigkeit von 1,8 pro 1 Million (95% KI 0–0,001%) nicht als vermehrt eingestuft [48].

#### EMPFEHLUNG 5.2 (NEU 2023)

Impfungen gegen SARS-CoV-2 sollten bei Patienten mit CED unabhängig von der CED-Therapie und Krankheitsphase zum frühestmöglichen Zeitpunkt durchgeführt werden.  
[Evidenzlevel 5, Empfehlung, starker Konsens]

Die Risiken einer SARS-CoV-2-Impfung bei Patientinnen und Patienten mit CED sind gering und vergleichbar mit gesunden Kontrollgruppen [98]. Eine bestehende immunsuppressive Therapie, Therapie mit Biologika oder eine small molecule-Therapie stellen keine Kontraindikation für eine Impfung gegen SARS-CoV-2 dar. Auch eine Verzögerung einer Impfung gegen SARS-CoV-2 sollte aufgrund einer bestehenden Therapie mit Immunsuppressiva, Biologika oder small molecules nicht erfolgen.

Da einige Patientinnen und Patienten mit CED unverändert Bedenken hinsichtlich einer Impfung gegen SARS-CoV-2 haben [99, 100], sollte eine entsprechende Aufklärung und Beratung durch den/die Behandler erfolgen.

#### Interessenkonflikt

Die Übersicht über die Interessenkonflikte der Autorinnen und Autoren sind im Supplement veröffentlicht.

#### Literatur

- [1] RKI. Stellen Autoimmunerkrankungen oder chronisch-entzündliche Erkrankungen Kontraindikationen gegen Impfungen dar? 2020
- [2] Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskas L et al. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut* 2018. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy154
- [3] Burisch J, Katsanos KH, Christodoulou DK et al. Natural Disease Course of Ulcerative Colitis During the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort-An Epi-IBD Study. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 198–208
- [4] Sturm A, Atreya R, Bettenworth D et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – August 2021 – AWMF-Registernummer: 021-004. *Z Gastroenterol* 2022; 60: 332–418
- [5] Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R et al. Updated S3-Guideline Ulcerative Colitis. German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). *Z Gastroenterol* 2019; 57: 162–241
- [6] Allocca M, Chaparro M, Gonzalez HA et al. Patients with Inflammatory Bowel Disease Are Not at Increased Risk of COVID-19: A Large Multinational Cohort Study. *J Clin Med* 2020; 9. doi:10.3390/jcm9113533
- [7] Ardizzone S, Ferretti F, Monico MC et al. Lower incidence of COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease treated with non-gut selective biologic therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36: 3050–3055
- [8] Marafini I, Salvatori S, Sena G et al. Low frequency of COVID-19 in inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis* 2020; 52: 1234–1235
- [9] Norsa L, Cosimo P, Indriolo A et al. Asymptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease Under Biologic Treatment. *Gastroenterology* 2020; 159: 2229–2231 e2
- [10] Rizzello F, Calabrese C, Salice M et al. COVID-19 in IBD: The experience of a single tertiary IBD center. *Dig Liver Dis* 2021; 53: 271–276
- [11] Taxonera C, Sagastagoitia I, Alba C et al. 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) in patients with inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 276–283
- [12] Wetwittayakhleng P, Albader F, Golovics PA et al. Clinical Outcomes of COVID-19 and Impact on Disease Course in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2021; 2021: 7591141

- [13] Amiot A, Rahier JF, Baert F et al. The impact of COVID-19 on patients with IBD in a prospective European cohort study. *J Crohns Colitis* 2022. doi:10.1093/ecco-jcc/jjac091
- [14] Khan N, Patel D, Xie D et al. Are Patients With Inflammatory Bowel Disease at an Increased Risk of Developing SARS-CoV-2 than Patients Without Inflammatory Bowel Disease? Results From a Nationwide Veterans' Affairs Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 808–810
- [15] Derikx L, Lantinga MA, de Jong DJ et al. Clinical Outcomes of Covid-19 in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Cohort Study. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 529–539
- [16] Attaoui M, Poulsen A, Theede K et al. Prevalence and Outcomes of COVID-19 Among Patients With Inflammatory Bowel Disease—A Danish Prospective Population-based Cohort Study. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 540–550
- [17] Singh AK, Jena A, Kumar MP et al. Risk and outcomes of coronavirus disease in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J* 2021; 9: 159–176
- [18] Koletzko L, Klucker E, Le Thi TG et al. Following Pediatric and Adult IBD Patients through the COVID-19 Pandemic: Changes in Psychosocial Burden and Perception of Infection Risk and Harm over Time. *J Clin Med* 2021; 10. doi:10.3390/jcm10184124
- [19] Burke KE, Kochar B, Allegretti JR et al. Immunosuppressive Therapy and Risk of COVID-19 Infection in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27: 155–161
- [20] Gubatan J, Levitte S, Balabanis T et al. SARS-CoV-2 Testing, Prevalence, and Predictors of COVID-19 in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Northern California. *Gastroenterology* 2020; 159: 1141–1144 e2
- [21] Khan N, Mahmud N, Trivedi C et al. Risk factors for SARS-CoV-2 infection and course of COVID-19 disease in patients with IBD in the Veterans Affairs Healthcare System. *Gut* 2021; 70: 1657–1664
- [22] MacKenna B, Kennedy NA, Mehrkar A et al. Risk of severe COVID-19 outcomes associated with immune-mediated inflammatory diseases and immune-modifying therapies: a nationwide cohort study in the OpenSAFELY platform. *Lancet Rheumatol* 2022; 4: e490–e506
- [23] Bezzio C, Saibeni S, Variola A et al. Outcomes of COVID-19 in 79 patients with IBD in Italy: an IG-IBD study. *Gut* 2020; 69: 1213–1217
- [24] Brenner EJ, Ungaro RC, Geary RB et al. Corticosteroids, But Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results From an International Registry. *Gastroenterology* 2020; 159: 481–491.e3
- [25] Hong SJ, Bhattacharya S, Aoubakr A et al. COVID-19 is not associated with worse long-term inflammatory bowel disease outcomes: a multicenter case-control study. *Therap Adv Gastroenterol* 2022; 15: 17562848221132363. doi:10.1177/17562848221132363
- [26] Lin S, Lau LH, Chanchlani N et al. Recent advances in clinical practice: management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. *Gut* 2022; 71: 1426–1439
- [27] Teich N, Ludewig C, Schmelz R et al. [Effects of SARS-CoV-2 Infection on Symptoms and Therapy of Inflammatory Bowel Disease]. *Z Gastroenterol* 2021; 59: 1189–1196
- [28] Ricciuto A, Lamb CA, Benchimol EI et al. Inflammatory Bowel Disease Clinical Activity is Associated with COVID-19 Severity Especially in Younger Patients. *J Crohns Colitis* 2022; 16: 591–600
- [29] Creemers RH, Rezazadeh Ardabili A, Jonkers DM et al. Severe COVID-19 in inflammatory bowel disease patients in a population-based setting. *PLoS One* 2021; 16: e0258271
- [30] Hadi Y, Dulai PS, Kupec J et al. Incidence, outcomes, and impact of COVID-19 on inflammatory bowel disease: propensity matched research network analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2022; 55: 191–200
- [31] Roy S, Sheikh SZ, Furey TS. A machine learning approach identifies 5-ASA and ulcerative colitis as being linked with higher COVID-19 mortality in patients with IBD. *Sci Rep* 2021; 11: 16522
- [32] Sperger J, Shah KS, Lu M et al. Development and validation of multivariable prediction models for adverse COVID-19 outcomes in patients with IBD. *BMJ Open* 2021; 11: e049740
- [33] Batsiou A, Mantzios P, Piovani D et al. SARS-CoV-2 Infection and Outcomes in Children with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *J Clin Med* 2022; 11. doi:10.3390/jcm11237238
- [34] Ungaro RC, Agrawal M, Park S et al. Autoimmune and Chronic Inflammatory Disease Patients with COVID-19. *ACR Open Rheumatol* 2021; 3: 111–115
- [35] Kjeldsen S, Nielsen J, Mertz Norgard B et al. Mesalazine in Inflammatory Bowel Disease and COVID-19: Hospitalization and Adverse In-Hospital Outcomes Based on Nationwide Data. *Inflamm Bowel Dis* 2022; 28: 1513–1519
- [36] Tripathi K, Godoy Brewer G, Thu Nguyen M et al. COVID-19 and Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2022; 28: 1265–1279
- [37] Ungaro RC, Brenner EJ, Geary RB et al. Effect of IBD medications on COVID-19 outcomes: results from an international registry. *Gut* 2021; 70: 725–732
- [38] Ungaro RC, Brenner EJ, Agrawal M et al. Impact of Medications on COVID-19 Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: Analysis of More Than 6000 Patients From an International Registry. *Gastroenterology* 2022; 162: 316–319 e5
- [39] Meyer A, Semenzato L, Zureik M et al. Risk of severe COVID-19 in patients treated with IBD medications: a French nationwide study. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 54: 160–166
- [40] Maslennikov R, Ivashkin V, Vasilieva E et al. Tofacitinib reduces mortality in coronavirus disease 2019 Tofacitinib in COVID-19. *Pulm Pharmacol Ther* 2021; 69: 102039
- [41] Brenner EJ, Pigneur B, Focht G et al. Benign Evolution of SARS-CoV-2 Infections in Children With Inflammatory Bowel Disease: Results From Two International Databases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 394–396. e5
- [42] Neurath MF. COVID-19 and immunomodulation in IBD. *Gut* 2020; 69: 1335–1342
- [43] RKI. Epidemiologisches Bulletin. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/21\\_23.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/21_23.pdf?__blob=publicationFile) (Abruf am 25.06.2023) 2023;21/2023.
- [44] Giszas B, Trommer S, Schüßler N et al. Post-COVID-19 condition is not only a question of persistent symptoms: structured screening including health-related quality of life reveals two separate clusters of post-COVID. *Infection* 2023; 51: 365–377
- [45] Salvatori S, Baldassarre F, Mossa M et al. Long COVID in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med* 2021; 10. doi:10.3390/jcm10235575
- [46] Khan N, Mahmud N, Patel M et al. Incidence of Long COVID and Impact of Medications on the Risk of Developing Long COVID in a Nationwide Cohort of IBD Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21: 1960–1962.e1
- [47] DGPI. Ergebnisse des PIMS-Ssurveys (01.01.2020–30.04.2023). <https://dmpi.de/pims-survey-update/> (Abruf am 25.06.2023) 2023.
- [48] Watanabe A, Kani R, Iwagami M et al. Assessment of Efficacy and Safety of mRNA COVID-19 Vaccines in Children Aged 5 to 11 Years: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2023; 177: 384–394
- [49] RKI. Allgemeine Infektionsschutzmassnahmen. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/nCoV\\_node.html#doc13490882bodyText5](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/nCoV_node.html#doc13490882bodyText5) (Abruf am 25.06.2023) 2023.
- [50] Occhipinti V, Pastorelli L. Challenges in the Care of IBD Patients During the CoVID-19 Pandemic: Report From a “Red Zone” Area in Northern Italy. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: 793–796
- [51] RKI Hygieneregeln Corona. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Hygiene.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Hygiene.html)

- [52] de Jong MJ, Boonen A, van der Meulen-de Jong AE et al. Cost-effectiveness of Telemedicine-directed Specialized vs Standard Care for Patients With Inflammatory Bowel Diseases in a Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 1744–1752
- [53] de Jong MJ, van der Meulen-de Jong AE, Romberg-Camps MJ et al. Telemedicine for management of inflammatory bowel disease (myIBDcoach): a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 390: 959–968
- [54] Heida A, Park KT, van Rheenen PF. Clinical Utility of Fecal Calprotectin Monitoring in Asymptomatic Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Practical Guide. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 894–902
- [55] Sipponen T, Kolho KL. Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 74–80
- [56] Kucharzik T, Wittig BM, Helwig U et al. Use of Intestinal Ultrasound to Monitor Crohn's Disease Activity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 535–542 e2
- [57] Maaser C, Petersen F, Helwig U et al. Intestinal ultrasound for monitoring therapeutic response in patients with ulcerative colitis: results from the TRUST&UC study. *Gut* 2020; 69: 1629–1636
- [58] Rimola J, Torres J, Kumar S et al. Recent advances in clinical practice: advances in cross-sectional imaging in inflammatory bowel disease. *Gut* 2022; 71: 2587–2597
- [59] Johnston ER, Habib-Bein N, Dueker JM et al. Risk of bacterial exposure to the endoscopist's face during endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 818–824
- [60] van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; 382: 1564–1567
- [61] Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology* 2020; 158: 1518–1519
- [62] Xiao F, Tang M, Zheng X et al. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020; 158: 1831–1833 e3
- [63] Song Y, Liu P, Shi XL et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut* 2020; 69: 1143–1144
- [64] Wolfel R, Corman VM, Guggemos W et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581: 465–469
- [65] Repici A, Pace F, Gabbiadini R et al. Endoscopy Units and the Coronavirus Disease 2019 Outbreak: A Multicenter Experience From Italy. *Gastroenterology* 2020; 159: 363–366 e3
- [66] Repici A, Maselli R, Colombo M et al. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of endoscopy should know. *Gastrointest Endosc* 2020; 92: 192–197
- [67] Jarchum I, Liu M, Shi C et al. Critical role for MyD88-mediated neutrophil recruitment during *Clostridium difficile* colitis. *Infect Immun* 2012; 80: 2989–2996
- [68] Chen X, Cui J, Yan Z et al. Sustained high level transgene expression in mammalian cells mediated by the optimized piggyBac transposon system. *Genes Dis* 2015; 2: 96–105
- [69] Gralnek IM, Hassan C, Beilenhoff U et al. ESGE and ESGENA Position Statement on gastrointestinal endoscopy and the COVID-19 pandemic. *Endoscopy* 2020; 52: 483–490
- [70] Sultan S, Lim JK, Altayar O et al. AGA Rapid Recommendations for Gastrointestinal Procedures During the COVID-19 Pandemic. *Gastroenterology* 2020; 159: 739–758 e4
- [71] Sultan S, Siddique SM, Singh S et al. AGA Rapid Review and Guideline for SARS-CoV2 Testing and Endoscopy Post-Vaccination: 2021 Update. *Gastroenterology* 2021; 161: 1011–1029 e11
- [72] Chiu PWY, Ng SC, Inoue H et al. Practice of endoscopy during COVID-19 pandemic: position statements of the Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE-COVID statements). *Gut* 2020; 69: 991–996
- [73] Hayee B, group Sp, East J et al. Multicentre prospective study of COVID-19 transmission following outpatient GI endoscopy in the UK. *Gut* 2021; 70: 825–828
- [74] Repici A, Aragona G, Cengia G et al. Low risk of COVID-19 transmission in GI endoscopy. *Gut* 2020; 69: 1925–1927
- [75] Vavricka SR, Tutuian R, Imhof A et al. Air suctioning during colon biopsy forceps removal reduces bacterial air contamination in the endoscopy suite. *Endoscopy* 2010; 42: 736–741
- [76] Gralnek IM, Hassan C, Ebigbo A et al. ESGE and ESGENA Position Statement on gastrointestinal endoscopy and COVID-19: Updated guidance for the era of vaccines and viral variants. *Endoscopy* 2022; 54: 211–216
- [77] Brenner EJUR, Colombel JF et al. SECURE-IBD Database Public Data Update.. covidibd.org. 2022
- [78] Macaluso FS, Giuliano A, Fries W et al. Severe Activity of Inflammatory Bowel Disease is a Risk Factor for Severe COVID-19. *Inflamm Bowel Dis* 2023; 29: 217–221
- [79] Taskforce. PDCAobotC-E. 2020. 2020. [https://ecco-ibd.eu/images/6\\_Publication/6\\_8\\_Surveys/1st\\_interview\\_COVID-19%20ECCOTaskforce\\_published.pdf](https://ecco-ibd.eu/images/6_Publication/6_8_Surveys/1st_interview_COVID-19%20ECCOTaskforce_published.pdf) letzter Aufruf am 29.03.2020.
- [80] Papamichael K, Karatzas P, Mantzaris GJ. De-escalation of Infliximab Maintenance Therapy from 8- to 10-week Dosing Interval Based on Fecal Calprotectin in Patients with Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 371–372
- [81] van Linschoten RCA, Jansen FM, Pauwels RWM et al. Increased versus conventional adalimumab dose interval for patients with Crohn's disease in stable remission (LADI): a pragmatic, open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023; 8: 343–355
- [82] Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395: 473–475
- [83] Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 934–943
- [84] Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 859–866
- [85] Boteanu A, Leon L, Esteban SP et al. Severe COVID-19 in patients with immune-mediated rheumatic diseases: a stratified analysis from the SORCOM multicenter registry. *Mod Rheumatol* 2023; 34: 97–105
- [86] Limen RY, Sedono R, Sugiarto A et al. Janus kinase (JAK)-inhibitors and coronavirus disease 2019 (Covid-19) outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2022; 20: 425–434
- [87] Baker D, Forte E, Pryce G et al. The impact of sphingosine-1-phosphate receptor modulators on COVID-19 and SARS-CoV-2 vaccination. *Mult Scler Relat Disord* 2023; 69: 104425
- [88] COVRIIN. COVID-19-Therapieempfehlungen: Interaktive Orientierungshilfe für Ärztinnen und Ärzte. 2023. <http://www.dgiin.de/covriin/index.html#/>
- [89] Classen JM, Muzalyova A, Nagl S et al. Antibody Response to SARS-CoV-2 Vaccination in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Results of a Single-Center Cohort Study in a Tertiary Hospital in Germany. *Dig Dis* 2022; 40: 719–727
- [90] Dai C, Dong ZY, Wang YN et al. Impact of SARS-CoV-2 vaccination in inflammatory bowel disease patients with different biological agents: a systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2023; 115: 306–314

- [91] Ramos L, Hernandez-Porto M, Carrillo-Palau M et al. Impact of Biologic Agents on the Immune Response Induced by the Additional Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Inflamm Bowel Dis* 2022. doi:10.1093/ibd/izac228
- [92] Alexander JL, Kennedy NA, Ibraheim H et al. COVID-19 vaccine-induced antibody responses in immunosuppressed patients with inflammatory bowel disease (VIP): a multicentre, prospective, case-control study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7: 342–352
- [93] Alexander JL, Liu Z, Munoz Sandoval D et al. COVID-19 vaccine-induced antibody and T-cell responses in immunosuppressed patients with inflammatory bowel disease after the third vaccine dose (VIP): a multicentre, prospective, case-control study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7: 1005–1015
- [94] Edelman-Klapper H, Zittan E, Bar-Gil Shitrit A et al. Lower Serologic Response to COVID-19 mRNA Vaccine in Patients With Inflammatory Bowel Diseases Treated With Anti-TNF $\alpha$ . *Gastroenterology* 2022; 162: 454–467
- [95] Macaluso FS, Principi M, Facciotti F et al. Reduced humoral response to two doses of COVID-19 vaccine in patients with inflammatory bowel disease: Data from ESCAPE-IBD, an IG-IBD study. *Dig Liver Dis* 2023; 55: 154–159
- [96] Shiga H, Kakuta Y, An K et al. Response to COVID-19 vaccine is reduced in patients with inflammatory bowel disease, but improved with additional dose. *J Gastroenterol Hepatol* 2023; 38: 44–51
- [97] Quan J, Ma C, Panaccione R et al. Serological responses to the first four doses of SARS-CoV-2 vaccine in patients with inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7: 1077–1079
- [98] Li D, Debbas P, Mujukian A et al. Postvaccination Symptoms After a Third Dose of mRNA SARS-CoV-2 Vaccination in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Results From CORALE-IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2023; 29: 883–887
- [99] Kwon HJ, Panagos K, Alizadeh M et al. Patients with inflammatory bowel disease are more hesitant about Coronavirus disease 2019 vaccination. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 1005121
- [100] Łodyga M, Maciejewska K, Rydzewska G. A Prospective Questionnaire-Based Study to Evaluate Factors Affecting the Decision to Receive COVID-19 Vaccination in 267 Patients with Inflammatory Bowel Disease in Poland. *Med Sci Monit* 2022; 28: e938665