

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, englisch IBD für Inflammatory Bowel Diseases, umfassen den Morbus Crohn und die Colitis ulcerosa. Beides sind chronische entzündliche Erkrankungen, die sehr heterogen verlaufen können. Die frühzeitige Diagnosestellung, als auch die individuelle Therapie und das frühzeitige Erkennen von Komplikationen stellen nach wie vor eine Herausforderung für den behandelnden Arzt dar.

Die Pathogenese der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist noch nicht komplett bekannt. Die gängige Hypothese geht von Defekten des angeborenen Immunsystems aus, welche dann eine überschüssige Immunantwort des adaptiven Immunsystems nach sich ziehen. Aufgrund der verminderten Mukosabariere gelangen Antigene der Darmflora in engen Kontakt mit dem adaptiven Immunsystem, was dann zu einer chronisch perpetuierenden Entzündung im Magen-Darm-Trakt führt. Die Störung des angeborenen Immunsystems ist überwiegend genetisch determiniert, mittlerweile sind eine Vielzahl von Mutationen bekannt [1]. Umweltfaktoren beeinflussen den Krankheitsverlauf, beispielsweise Rauchen führt zu einer Aktivitätszunahme beim M. Crohn [2].

Diagnostik: Koloskopie steht an erster Stelle

Die Diagnose der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wird – aktuellen Zahlen aus Österreich zufolge – erst ca. 3,2 Jahre nach Beginn der Initialsymptome gestellt. Dies liegt zum Teil daran, dass der Morbus Crohn eine sehr heterogene Symptomatik aufweisen kann, die von Bauchschmerzen über Diarrhoe, Fieber, Abgeschlagenheit, blutige Stühle, postprandiale Schmerzen, Gewichtsverlust bis hin zum Auftreten von extraintestinalen Manifestationen und Fisteln reichen kann. Die Diagnose der Colitis ulcerosa, welche sich meistens mit blutigen Diarrhoen manifestiert, ist somit schneller zu stellen.

Eine wesentliche Rolle bei der Diagnosestellung spielt die Koloskopie. Ergänzend ist eine Gastroskopie mit dem Nachweis von Crohn-Manifestationen im Magen sinnvoll. Das MRI, die Videokapsel-Enteroskopie oder endoskopische Enteroskopien ergänzen die Diagnostik. Ein sensitiver und relativ kostengünstiger Marker für die Detektion entzündlicher Prozesse im Darm ist die Bestimmung des Calprotectins im Stuhl. Bei Vorliegen von erhöhten Calprotectin-Werten sollte unbedingt ein weiteres Work-up erfolgen, während bei niedrigen Calprotectin-Werten ein Schub einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung unwahrscheinlich ist. Die Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, insbesondere die Differenzierung zwischen M. Crohn und Colitis ulcerosa erfolgt dann aufgrund des klinischen Bildes, des endoskopischen Befundes, der Histologie und gegebenenfalls aufgrund der bildge-



Prof. Dr. med. Frank Seibold
Bern

benden Verfahren. Die Histologie kann bei der Diagnosestellung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung sehr hilfreich sein. Granulome sind für das Vorliegen eines M. Crohns suggestiv, sie werden jedoch nur in maximal einem Drittel der Biopsate gefunden, so dass die Histologie alleine immer wieder keine abschließende Einschätzung der exakten Diagnose gibt.

Um die Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung definitiv bestätigen zu können, kann es sinnvoll sein, nach einem Zeitintervall von wenigen Monaten eine erneute endoskopische Abklärung vorzunehmen. Serologische Marker wie der Nachweis von pANCA, welche für eine Colitis ulcerosa spricht sowie der Nachweis von ASCA oder PAB, welcher für einen M. Crohn sprechen, können in der Differenzierung dieser Erkrankungen mithelfen.

Therapie: akute Schübe stoppen und weitere verhindern

Die Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen hat zum Ziel, zum Einen die Patienten aus den akuten Krankheitsschüben herauszuholen, zum Anderen sollte versucht werden, durch eine geeignete medikamentöse Dauertherapie weitere Schübe und Komplikationen zu verhindern. Subgruppen von



Aphthoide Veränderungen – kleine fibrinbelegte Ulcerationen bei M. Crohn

M. Crohn-Patienten mit aggressivem Krankheitsverlauf sollten intensiv behandelt werden.

Eine subklinische chronische Entzündung kann langfristig zur Ausbildung einer irreversiblen Fibrose im Darm führen, welche beim Patienten zu einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität beispielsweise durch das Auftreten von Urgency führt. Aus diesem Grunde sollten Therapieschemata in enger Zusammenarbeit mit auf chronisch entzündliche Darmerkrankungen spezialisierten Fachärzten festgelegt werden.

Bei Patienten im akuten Schub können folgende Therapien durchgeführt werden (ausführlich beschrieben in den ECCO Guidelines [3-5]): Bei einem leichten Schub kommt es bei einem Teil der Patienten mit M. Crohn durch eine Therapie mit Ciprofloxacin zu einer Besserung. Die Wirkung von 5-Aminosalicylsäure-(5-ASA)-Präparaten (z.B. Mesazin®) ist bei leichten bis mässig aktiven Schüben der Colitis ulcerosa sehr gut belegt, während beim M. Crohn eine eher schwache Wirksamkeit vorliegt. Beim Vorliegen von mittelschweren bis schweren Schüben sollte eine Corticosteroid-Therapie mit einer Dosis von ca. 1 mg pro kg Körpergewicht angewendet werden. Diese Therapie wird in wöchentlichen Abständen um 5-10 mg reduziert. Nur 50% der Patienten, welche mit Steroiden behandelt wurden, sprechen komplett auf diese Therapie an, während die übrigen Patienten nur partiell oder gar nicht auf diese Therapie reagieren. Eine Steroiddauermedikation sollte vermieden werden, da es keine Daten bezüglich deren Wirksamkeit gibt. Bei Patienten mit M. Crohn und Befall des terminalen Ileums sollte zur Vermeidung von Steroidnebenwirkungen Budesonid (Budenofalk®) verwendet werden.

Bei Vorliegen eines sehr schweren Schubes, insbesondere mit Auftreten von extraintestinalen Manifestationen oder bei Patienten mit einem aggressiven Krankheitsverlauf wird heute eine Therapie mit TNF-Blockern empfohlen. In der Schweiz stehen uns für die Behandlung des M. Crohns drei Anti-TNF-Alpha-Antikörper zur Verfügung (Adalimumab, Certolizumab und Infliximab). Für die Therapie der steroidrefraktären Colitis ulcerosa kann Infliximab oder Cyclosporin oder Tacrolimus verwendet werden.

Lokal wirksame Therapien wie beispielsweise steroidhaltige oder 5-ASA-haltige Einläufe oder Schaumpräparate sind bei distaler Colitis empfehlenswert [6].

Remissionserhaltende Therapie

Nach internationalen Richtlinien sollte bei Patienten, bei denen es zu mehr als zwei Schüben pro Jahr kommt, eine remissionserhaltende Therapie durchgeführt werden [3-5]. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa kann diese mit 5-ASA-Präparaten durchgeführt werden, die Dosierung, welche als Einmaldosis appliziert werden kann, sollte mindestens 1,5 g betragen. Im Falle einer Unverträglichkeit von 5-ASA kann bei Patienten mit Colitis ulcerosa der apathogene E.Coli-Stamm Nissle 1917 als Probiotikum in der Remissionserhaltung eingesetzt werden (2x 100 mg). Bei Patienten mit M. Crohn oder bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die 5-ASA-refraktär sind, wird in der Regel eine Therapie mit Immunmodulatoren durchgeführt. Azathioprin wird dabei in einer Dosis von 2,5 mg pro kg Körpergewicht rezeptiert, während 6-Mercaptopurin in einer Dosis von 1,5 mg pro kg Körpergewicht verwendet werden sollte. Ein regelmässiges klinisches und laborchemisches Monitoring (Blutbild, Transaminasen, Amylase), insbesondere bei der Initiierung einer solchen Therapie, ist obligat. Alternativ kann bei M. Crohn auch

Methotrexat in einer Dosierung von 15 mg subcutan einmal pro Woche verabreicht werden. Neben der Teratogenität muss auch die Hepatotoxizität berücksichtigt werden, in seltenen Fällen können auch Pneumonitiden ausgelöst werden.

Bei Patienten, die durch die obengenannten Medikamente nicht in Remission zu halten sind, können Anti-TNF-Alpha-Antikörper eingesetzt werden. Vor ihrem Einsatz ist eine latente Tuberkulose mittels Interferon-Gamma Release Assays auszuschliessen. Die im Vordergrund stehenden Nebenwirkungen umfassen das Auftreten von Infektionen sowie die Auslösung von Autoimmunreaktionen. Ein Langzeitproblem ist der Wirkungsverlust über die Zeit. Es muss individuell entschieden werden, ob sie gleichzeitig mit Immunmodulatoren gegeben werden. Bei Patienten, die Immunmodulator-naiv sind, ist die Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie überlegen. Andererseits muss das relativ seltene Auftreten eines splenorealen T-Zell-Lymphoms unter der Kombinationstherapie berücksichtigt werden.

Chirurgische Therapie

Bei der therapierefraktären Colitis ulcerosa stellt die Proktokolektomie mit Pouchanlage die Therapie der Wahl dar. Bei M. Crohn dient die Chirurgie überwiegend zur Therapie der Komplikationen. Sie kommt bei fibrotischen Stenosen zum Einsatz, die durch eine endoskopische Ballondilatation nicht langfristig zu kontrollieren sind. Eine weitere wichtige Rolle spielt die Chirurgie in der Therapie der Fisteln. Insbesondere wenn die Durchführung einer Anti-TNF-Alpha-Antikörper-Therapie geplant ist, ist für eine ausreichende Drainage der Fisteln und Abszesse zu sorgen.

Die Behandlung der Fisteln erfordert immer ein interdisziplinäres Vorgehen. Neben der chirurgischen Drainage und der Option des chirurgischen Fistelverschlusses kommt der medikamentösen Therapie mit TNF-Blockern, Antibiotika und Immunsuppressiva eine wichtige Rolle zu.

Prof. Dr. med. Frank Seibold

Gastroenterologie, Spital Netz Bern, Spital Tiefenau
Tiefenastr. 112, 3004 Bern
Frank.Seibold@spitalnetzbern.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Es ist wichtig, die Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung frühzeitig zu stellen, die Bestimmung von Calprotectin im Stuhl hilft in der Differenzierung von entzündlichen und nicht entzündlichen Beschwerden.
- ◆ Die Ursache liegt in einer genetisch determinierten Störung des angeborenen Immunsystems, was zu einer gestörten Interaktion mit Antigenen der Darmflora und einer inadäquaten Stimulierung des adaptiven Immunsystems führt.
- ◆ Schübe sollten rasch behandelt werden. Es stehen für leichte Schübe Antibiotika bei M. Crohn und 5-ASA-Präparate bei der Colitis zur Verfügung. Mittlere und schwerere Schübe werden mit Steroiden bzw. mit TNF-Alpha-Blockern behandelt.
- ◆ Bei Patienten mit aggressivem Krankheitsverlauf oder mehr als zwei Schüben pro Jahr sollte eine remissionserhaltende Therapie i. d. R. mit Immunsuppressiva durchgeführt werden

Literatur:

1. R.J. Xavier, D.K. Podolsky. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427-34.
2. G. Corrao, A. Tragnone et al. Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy: a nationwide case-control study. Cooperative Investigators of the Italian Group for the Study of the Colon and the Rectum (GISC). *Int J Epidemiol* 1998; 27 (3): 397-404.
3. S.P.L. Travis, E.F. Stange, M. Lémann et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *JCC* 2008; 2: 24-62.
4. L. Biancone, P. Michetti, S. Travis et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *JCC* 2008; 2: 63-92.
5. A. Dignass, G. Van Assche, J.O. Lindsay et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *JCC* 2010; 4: 28-62.
6. M. Campieri, P. Gioncetti et al. Optimum dosage of 5-aminosalicylic acid as rectal enemas in patients with active ulcerative colitis. *Gut* 1991; 32: 929-31.