

Chronisch ent Darmmerkran

zündliche kungen

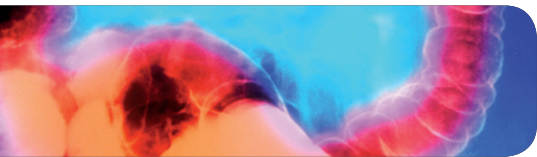
Im Gegensatz zu früheren Studien weisen Patienten mit einem mehr als 15-jährigen Krankheitsverlauf ein nicht mehr so stark erhöhtes Karzinomrisiko auf, was mit der effektiveren konservativen Therapie zusammenhängen könnte.

Von Herbert Tilg
und Arthur Kaser*

Aktuelle Entwicklungen

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED; Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) sind schubartig verlaufende entzündliche Erkrankungen multifaktorieller Genese, die mit einer hohen Morbidität und zum Teil auch mit einer erhöhten Mortalität verbunden sind. Während es sich unverändert um sogenannte idiopathische Erkrankungen handelt, d.h. entsprechende kausale Faktoren nicht bekannt sind, hat sich das Wissen über diese Erkrankungen in den letzten Jahren deutlich gesteigert. Man geht heute davon aus, dass neben einer genetischen Prädisposition (in den letzten Jahren wurden mehr als 60 Gene identifiziert, die mit diesen Erkrankungen assoziiert sind) verschiedene immunologische und mikrobiologische Faktoren (vermutlich Bestandteile der kommensalen Flora) zusammenkommen müssen, um diese Formen der chronischen Entzündung im Gastrointestinaltrakt zu verursachen. Warum unterschiedliche klinische Bilder wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa in der Folge entstehen, ist allerdings weiterhin unklar. Diese beiden Erkrankungen weisen bezüglich immunologischer und klinischer Phänomene zahlreiche Unterschiede auf, obwohl im Wesentlichen dieselben Therapeutika verwendet werden.

Der wesentliche Fortschritt in den letzten Jahren bestand darin, dass es gelungen ist, Schlüsselmediatoren der stattfindenden Entzündung zu identifizieren, die zum Beispiel durch entsprechende neutralisierende Antikörper (wie Antikörper gegen Tumor-Nekrose-Faktor) in ihrer Aktivität gehemmt werden können. Diese Antikörpertherapien haben das therapeutische Armamentarium sowohl in der Behandlung des Morbus Crohn als auch der Colitis ulcerosa in den letzten Jahren deutlich erweitert. Auch zukünftige Therapien für diese Erkrankungen werden sich an der Neutralisation von Schlüsselmediatoren der Entzündung (Zytokine, Chemokine, Adhäsionsmoleküle) orientieren. ►►



» Krankheitsbilder und wichtigste Symptome

Morbus Crohn

Der Morbus Crohn kann den gesamten Gastrointestinaltrakt befallen. Im Gegensatz zur Colitis ulcerosa, deren Diagnose im Mittel deutlich schneller gestellt wird, wird der Morbus Crohn oft sehr spät nach Auftreten der ersten Symptome diagnostiziert (im Mittel 7,7 Jahre). Das liegt vor allem daran, dass massive Diarrhoen nur bei einem kleineren Prozentsatz der Erkrankten auftreten, und nicht selten sehr uncharakteristische Symptome wie Bauchschmerzen im Vordergrund stehen. Die für den Morbus Crohn typische transmurale Entzündung führt letztlich zu Fibrose und Obstruktion; Phänomene, die bei der Colitis ulcerosa kaum oder nicht vorkommen. Mehr als 80 Prozent der Erkrankten zeigen einen Dünndarmbefall, 30 Prozent in Form eines ausschließlichen Dünndarmbefalles und 50 Prozent in Form einer Ileocolitis. Die übrigen 20 Prozent der Betroffenen erkranken an einer reinen Crohn-Colitis. Typische Symptome des Morbus Crohn sind daher Gewichtsverlust, Inappetenz, Durchfall, Fieber und krampfartige Bauchschmerzen mit oft langer Anamnese. Bei reiner Ileitis treten Symptome aber häufig erst bei Vorliegen signifikanter Stenosen auf. Nach zehn Jahren Krankheit findet man bei einem Drittel, nach 20 Jahren bei der Hälfte der Patienten enteroenterische, entero-vesikale, retroperitoneale, anorektale und/oder enterokutane Fisteln.

Colitis ulcerosa

Während die Abgrenzung zum Morbus Crohn durch die klinische Präsentation, Endoskopie und Histopathologie im Regelfall gut gelingt (Ausnahme: Colitis indeterminata), ist bei kurzer Anamnese (erster Schub) die Abgrenzung zu bakteriellen Darmentzündungen oft auch histopathologisch nicht möglich. Letztere ist durch gezielte Anamnese und

wiederholte Stuhlkulturen auszuschließen. Beim Befallsmuster unterscheidet man zwischen einer distalen Colitis und einer ausgedehnten Colitis. Bei der distalen Colitis differenziert man zwischen der Proktitis ulcerosa, bei welcher nur das Rektum betroffen ist, der Proktosigmoiditis mit Befall vom Rektum bis zum mittleren Sigma, und der linksseitigen Colitis, welche vom Rektum bis zur linken Colonflexur reicht, aber nicht darüber hinausgeht. Von einer ausgedehnten Colitis spricht man bei Ausdehnung über die linke Colonflexur hinaus und von einer Pancolitis, wenn die Entzündung auch das rechte Colon und das Coecum involviert. In der Beurteilung der klinischen Aktivität spielt vor allem die Anzahl der blutigen Stühle die zentrale Rolle. Die wichtigste Fragestellung an den Patienten zum Diagnosezeitpunkt ist das Ausmaß/die Anzahl der blutigen

Stühle beziehungsweise schildern viele Patienten mit Colitis ulcerosa, dass „oft mehr Blut als Stuhl“ kommt. Diese Feststellung macht die Diagnose einer Colitis ulcerosa sehr wahrscheinlich. Im Unterschied dazu präsentieren sich Patienten mit einem M. Crohn selten mit blutiger Diarrhoe (außer bei reiner Crohn-Colitis). Beide Formen der CED zeigen in einem substantiellen Ausmaß extraintestinale Manifestationen, die primär Haut, Augen, Knochen und Gelenke betreffen. Dieses Faktum sollte in die Therapieentscheidung einfließen.

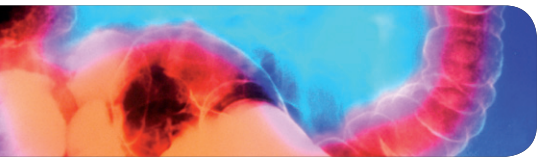
Auf Grund der Tatsache, dass besonders auch in Österreich die Diagnosestellung einer CED oft sehr spät erfolgt, hat die Arbeitsgruppe CED der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) (Leitung: Univ. Prof. Dr. W. Reinisch, »)

CED-Check

- 1) Besteht/bestand länger als vier Wochen Durchfall (= mehr als drei flüssige Stühle pro Tag) oder wiederholte Episoden von Durchfällen?
- 2) Besteht/bestand länger als vier Wochen Bauchschmerzen oder wiederholte Episoden von Bauchschmerzen?
- 3) Besteht/bestand regelmäßig oder wiederholt über mehr als vier Wochen Blut im Stuhl?
- 4) Bestehen/bestanden nächtliche Bauchbeschwerden wie Bauchschmerz oder Durchfall?
- 5) Besteht/bestand regelmäßig oder wiederholt über mehr als vier Wochen schmerzhafter Stuhldrang?
- 6) Bestehen/bestanden Fisteln oder Abszesse im Analbereich?
- 7) Besteht/bestand allgemeines Krankheitsgefühl, Schwäche oder Gewichtsverlust?
- 8) Bestehen/bestanden Beschwerden außerhalb des Magen-Darm-Traktes wie Gelenkschmerzen, Augenentzündungen oder spezifische Hautveränderungen (zum Beispiel „Erythema nodosum“: Kennzeichnend dafür sind beispielsweise mehrere, unscharf begrenzte Flecken beziehungsweise Knötchen unter der Haut, die leicht erhaben und sehr druckempfindlich sind)?
- 9) Existiert in der Familienanamnese ein Hinweis auf Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa?
- 10) Können andere Ursachen einer Durchfalls-Erkrankung ausgeschlossen werden, zum Beispiel Fernreisen, Infektionen, Nahrungsmittel-Unverträglichkeiten, Medikamenteneinnahme wie NSAR (Antirheumatika) oder Antibiotika, sexuelle Praktiken?

Wird eine der Fragen von 1) bis 8) mit „Ja“ beantwortet, bedarf es einer ärztlichen Abklärung. Wird zusätzlich die Frage 9) und/oder 10) mit „Ja“ beantwortet, kann das den Hinweis auf CED erhärten.

Tab. 1



► AKH Wien) gemeinsam mit der Österreichischen Gesellschaft für Allgemeinmedizin einen sogenannten CED-Check entwickelt (siehe Tabelle 1, Seite 36), der eine frühere Diagnosestellung in Zukunft ermöglichen sollte (<http://www.ibdis.net/CEDcheck>).

Diagnose und Differentialdiagnose

Um eine optimale Therapie einleiten zu können, ist neben der diagnostischen Abgrenzung zu infektiösen Enterokolitiden auch die Differenzierung zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa besonders auch im Hinblick auf die Lokalisation der Erkrankung und das Vorliegen allfälliger extraintestinaler Manifestationen anzustreben. Weiters ist die Aktivität der Erkrankung zu beurteilen, die sich derzeit weniger am endoskopischen Befund als an klaren klinischen Kriterien orientiert. Dafür werden verschiedene Indices verwendet wie zum Beispiel bei Morbus Crohn der Harvey Bradshaw Index (HBI) oder der Crohn's Disease Activity Index (CDAI). Leider existiert nach wie vor kein geeigneter einfacher klinischer Aktivitätsindex, weswegen die klinische Einschätzung durch den betreuenden Arzt eine wesentliche Rolle spielt.

Zur Diagnosestellung und auch vor der Einleitung einer immunsuppressiven beziehungsweise anti-TNF Therapie oder einer geplanten Operation beziehungsweise in therapie-refraktären Situationen wird die komplette Ileo-Coloskopie empfohlen. Die endoskopische Untersuchung stellt sicherlich die wesentlichste Säule in der Diagnostik dar und liefert in einem hohen Prozentsatz typische endoskopische Bilder (Abb. 1 und 2). Der histopathologische Befund ist eher bestätigend, aber selten diagnostisch; d.h. die Diagnosestellung erfolgt auf Grund von verdächtigen klinischen Symptomen in Verbindung mit der typischen Endoskopie. Dies legt nahe, dass der

endoskopierende Arzt mit der Symptomatik des untersuchten Patienten sehr vertraut ist, was leider in der klinischen Praxis oft nicht der Fall ist. Die Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes ist im Rahmen des primären Stagings bei Morbus Crohn (vor allem bei Oberbauchbeschwerden) empfohlen, da eine Mitbeteiligung desselben in bis zu 50 Prozent der Fälle (vorwiegend nur mikroskopisch) vorliegt.

Die Dünndarm-Doppelkontrastuntersuchung nach Sellink wird immer seltener durchgeführt und wenn nur zum primären Staging bei neu aufgetretenem Verdacht auf Dünndarmbefall (Krämpfe, Gewichtsabnahme). Die MR-Sellinkuntersuchung löst selbige immer mehr ab, da letztere sensitiver in der Darstellung von Stenosen, Fisteln und Abszessen ist. Die Irrigoskopie bleibt nur speziellen Fällen wie nicht passierbaren Colonstenosen und Fällen mit klinischem Verdacht auf enterale Fisteln vorbehalten. Der Stellenwert der Sonografie hängt von der Verfügbarkeit eines erfahrenen Untersuchers ab; generell ist sie bei diesen Patienten eine sehr brauchbare Untersuchung. Indikation für eine CT-Untersuchung ist vor allem die Frage nach Abszessen, auch hier spielt die MRT Untersuchung, auch hinsicht-

lich der Strahlenbelastung, eine immer wichtigere Rolle. Die Kapselendoskopie kann indiziert sein zur Identifizierung von Läsionen im Dünndarm, die in der Dünndarm-Doppelkontrastuntersuchung nach Sellink oder im MR-Sellink nicht immer sicher erkannt werden, wobei allerdings vermutete Stenosen eine Kontraindikation darstellen und etwa mit einer MRT Sellink-Untersuchung ausgeschlossen werden sollten. Grundsätzlich nimmt die MR-Untersuchung bei diesen Patienten einen zunehmenden Stellenwert ein, da sie in vielen Aspekten wie zum Beispiel bei der Fisteldiagnostik der CT-Untersuchung überlegen ist. Vor allem die patientenfreundliche MR-Enterographie dürfte zur Methode der Wahl werden.

Die Laboruntersuchungen konzentrieren sich auf relativ wenige Parameter, wobei hier Blutbild, Entzündungsparameter und Eisenstatus die entscheidende Rolle spielen. Besonders hilfreich ist die Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP) und hier vor allem beim Morbus Crohn. CRP-Erhöhen bei Colitis ulcerosa sind eher die Ausnahme beziehungsweise finden sich nur bei aktiver Pancolitis oder schwerer akuter Colitis. Die Stuhldiagnostik wird im Management dieser Erkrankungen immer wichtiger. Neben dem Ausschluss einer häufigen

Differentialdiagnose bei CED

- In zehn bis 15 Prozent kann weder die Diagnose Morbus Crohn noch Colitis ulcerosa gestellt werden; man spricht von einer Colitis indeterminata.
- Bakterielle Infektionen (Salmonella, Campylobacter, Yersinia, etc.);
- Clostridium difficile (vor allem Colitis ulcerosa-ähnliche Bilder);
- CMV-Colitis (beim Immunsupprimierten)
- Appendizitis, Divertikulitis, ischämische Colitis, Lymphome, oder obstruierende Karzinome ähneln oft einem Morbus Crohn.
- Bei ileo-coecalem Crohn ist immer an eine Tuberkulose und Yersiniose zu denken.
- Yersiniose präsentiert sich als akute Ileitis.
- Reizdarmsyndrom (oft begleitend in der Spätphase einer CED): normale Endoskopie.

Tab. 2

Superinfektion mit *Clostridium difficile* spielt die Untersuchung von Entzündungs-Eiweißen wie Calprotectin zur Aktivitätsbeurteilung beziehungsweise als Abgrenzung zum Reizdarm eine immer größere Rolle.

Serologische Marker

Anti-Saccharomyces Antikörper (ASCA) und perinukleäre antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (pANCA) haben aufgrund ihrer geringen Sensitivität und Spezifität nur einen geringen Stellenwert in der Diagnosestellung beziehungsweise Differentialdiagnose: während ASCA mit Morbus Crohn assoziiert sind (Sensitivität 60 Prozent, Spezifität 91 Prozent; positiver Vorhersagewert 88 Prozent), können sich pANCA bei Colitis ulcerosa finden (Sensitivität 50 Prozent, Spezifität 95 Prozent; positiver Vorhersagewert 69 Prozent).

Differentialdiagnose

Bei beiden Erkrankungen ist eine wesentliche Differentialdiagnose eine bakterielle Infektion. Zahlreiche Infektionen können Crohn-ähnliche Bilder (wie *Campylobacter*, Shigellen etc.) oder Colitis-ähnliche Bilder (*Clostridium difficile*, Amöbeninfektion) verursachen. Außerdem können Infektion und CED parallel auftreten. Von klinischer Seite spielt hier sicherlich die Dauer der Erkrankung die entscheidende Rolle; Symptome, die länger als vier Wochen andauern, sollten zur Abklärung hinsichtlich CED führen. Je kürzer die Anamnese beziehungsweise je älter der Patient ist, desto wahrscheinlicher ist eine Infektion. Stuhlkulturen stellen damit eine wichtige Untersuchung bei diesen Patienten beim Erstkontakt dar. Eine weitere wichtige Differentialdiagnose stellen funktionelle Erkrankungen wie das Reizdarmsyndrom dar. Ein Reizdarmsyndrom grenzt sich generell von einer CED dadurch ab, dass Alarmsymptome fehlen (Gewichtsabnahme, blutige Stühle etc.), Laboruntersuchungen un-

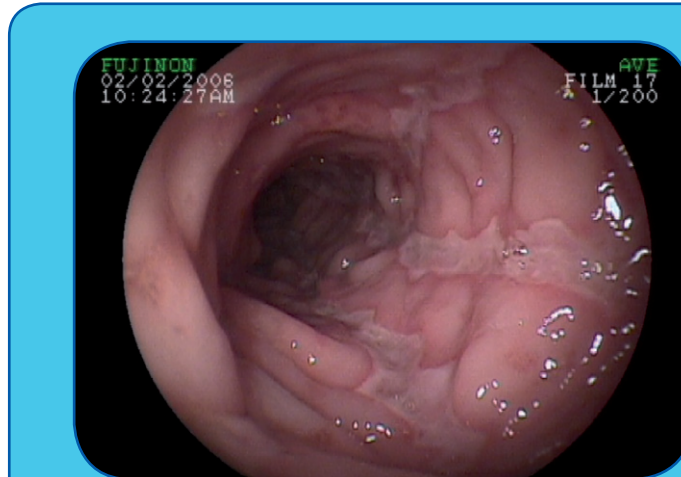


Abbildung 1: Typische endoskopische Präsentation bei Crohn-Colitis (longitudinale Ulzerationen)

auffällig und nächtliche Beschwerden kaum vorhanden sind. Der Erfassung von nächtlichen Symptomen kommt damit eine überragende Bedeutung zu.

Therapie

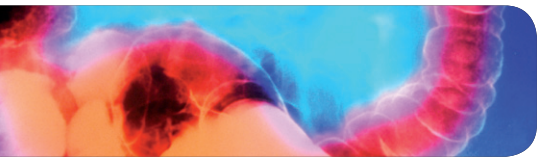
Morbus Crohn

Therapie des akuten Morbus Crohn: In den letzten Jahren ist eine Diskussion darüber entstanden, ob Patienten klassisch/defensiv (step up) oder progressiv (top down) therapiert werden sollten. Nachdem letztlich für einen aggressiven Therapiezugang zu wenig Studiendaten existieren, ist nach Ansicht der Autoren unverändert der Step-Up Zugang zu empfehlen (d.h. Therapiesequenz Corticosteroid-Immunsuppressivum-anti-TNF Therapie). Die Arbeitsgruppe CED der ÖGGH hat sich auf einen Risiko-stratifizierten Zugang geeinigt.

Bei leichten Schüben ist ein Therapieversuch mit hochdosiert 5-ASA (3-4g/Tag) vertretbar, auch wenn 5-ASA Präparate generell bei Morbus Crohn eine sehr mäßige Wirkung zeigen (von der Europäischen Crohn-Colitis Orga-

nisation i.e. ECCO in dieser Indikation nicht empfohlen). Sulfasalazin kann bei ausschließlichem Colonbefall angewandt werden, ist aber Mittel der Wahl bei Patienten mit extraintestinalem Befall in Form von Arthralgien beziehungsweise Sakroileitiden. Es liegen auch Daten für die Verabreichung von Antibiotika vor; allerdings ist die Datenlage limitiert und die Verwendung von Antibiotika (Ciprofloxacin, Metronidazol) wird vor allem bei gleichzeitig vorliegenden Abszessen empfohlen.

Als Mittel der Wahl bei Versagen einer 5-ASA Therapie oder bei mittelschwerem Verlauf sind im akuten Schub systemische Steroide anzusehen. Die Initialdosierung beträgt 0,75 - 1 mg/kg Körpergewicht Prednisolon-Äquivalent. Die Autoren empfehlen bei Anzeichen einer Remission eine Dosisreduktion in einwöchigen Abständen um 10mg Prednisolon (ab 25mg Tagesdosis 5mg/Woche) vorzunehmen unter der Voraussetzung, dass eine stabile Remission erhalten bleibt. Die Dosisreduktion muss angepasst an die klinische Besserung erfolgen. Budesonid (Budosan[®], Entocort[®]) in einer Dosierung von 9mg



►► ist deutlich wirksamer als 5-ASA-Präparate, aber weniger effektiv als konventionelles Steroid. Das Nebenwirkungsspektrum ist jedoch deutlich günstiger als bei konventionellem Cortison. In diesem Zusammenhang darf daran erinnert werden, dass der Großteil der Patienten mit M. Crohn zwischen 20 und 30 Jahre alt ist und damit klassische Cortison-Nebenwirkungen von besonderer Relevanz sind. Eine mehr als acht- bis zehnwöchige Cortisontherapie ist unbedingt zu vermeiden, nachdem bereits vor fast 50 Jahren gezeigt wurde, dass eine Cortison-Dauertherapie bei diesen Patienten ohne jeglichen Nutzen ist und mit einer gesteigerten Mortalität assoziiert ist! Besonders ist in der Anamnese auf Nikotinkonsum zu achten, nachdem es auf diese Erkrankung in jeder Hinsicht einen negativen Einfluss hat (die meisten Therapeutika sind unter Nikotin deutlich schlechter wirksam).

Therapie beim chronisch aktiven Verlauf

Aufgrund des chronisch progressiven Verlaufes benötigt die Mehrzahl der Patienten progressive Therapiestrategien. Dies gilt vor allem dann, wenn pro Jahr mehr als zwei cortisonbedürftige Schübe und/oder ein frühzeitiges Rezidiv (< drei Monate) nach Steroid-Therapie auftreten, also in Fällen der Steroid-Abhängigkeit. In diesem Fall ist eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin indiziert. Bei Patienten mit jungem Erkrankungsalter, frühzeitiger Anwendung systemischer Steroide, hoher Entzündungsaktivität und/oder perianaler Erkrankung ist alternativ die frühzeitige Anwendung von anti-TNF alpha Antagonisten zu erwägen. In diesem Zusammenhang muss betont werden, dass der Krankheitsverlauf bei CED, vor allem bei Morbus Crohn sehr individuell ist und es keine prädiktiven Marker (inklusive genetischer Marker beziehungsweise Biomarker) gibt, die einen milden von einem aggressiven

Verlauf differenzieren können. Hier sei noch einmal festgestellt, dass rund 20 Prozent der Patienten bereits auf eine initiale Cortisontherapie nicht ansprechen und als cortisonrefraktär einzustufen sind.

Als Immunsuppressivum ist bei Morbus Crohn Azathioprin oder 6-Mercaptopurin das Medikament der Wahl, während sich Cyclosporin A als wirkungslos herausgestellt hatte. Ziel einer Therapie mit Azathioprin ist es, die oft parallel begonnene Cortisontherapie zu reduzieren beziehungsweise ganz ausschleichen zu können. Es wird eine Tagesdosis von Azathioprin von etwa 2 - 2.5 mg/KG (6-Mercaptopurin 1 - 1.5 mg/KG) empfohlen. Der Wirkungseintritt ist mit deutlicher Verzögerung im Bereich von drei bis vier Monaten bis zu sechs Monaten zu erwarten. Das beträchtliche Nebenwirkungsspektrum (Hämatotoxizität, Lebertoxizität, Pankreatitis, Fieber) ist in Betracht zu ziehen und eine engmaschige Kontrolle von Blutbild und LFPs (initial Woche 1, 2, 4, 8 und dann alle acht bis zwölf Wochen) erforderlich. Die Indikation für eine immunsuppressive Therapie ist durch einen mit CED vertrauten Spezialisten zu stellen. Patienten unter einer Azathioprin- wie auch Kortison-Therapie sind immunsupprimiert und damit infekgefährdet, was im klinischen Management zu berücksichtigen ist

Verwendung von anti-TNF Antikörpern

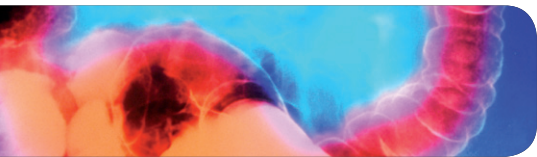
Bei Nichtansprechen auf Azathioprin ist eine anti-TNF Substanz indiziert. Kürzlich durchgeführte Studien belegen allerdings, dass sich der noch gewohnte Therapiealgorithmus (i.e. Azathioprin 2. Wahl, anti-TNF 3. Wahl) demnächst ändern könnte, nachdem Infliximab als Monotherapie wirksamer ist als Azathioprin. Als anti-TNF Substanz stehen Infliximab (Remicade); Gabe intravenös alle zwei Monate in der Erhaltungstherapie)

oder Adalimumab (Humira); Gabe subkutan alle zwei Wochen zur Verfügung. Generell sind beide Substanzen potente immunmodulierende Medikamente und haben damit das therapeutische Armentarium deutlich erweitert. Studien haben gezeigt, dass eine Wirksamkeit bei rund 70 Prozent der Zielpopulation zu erwarten ist. Die dauerhaften Remissionsraten liegen allerdings zwischen 30 und 40 Prozent, da mit der Zeit ein gewisser Wirkungsverlust zu beobachten ist. Als schwerwiegende Nebenwirkungen sind in erster Linie Infektionen, vor allem bakterieller Natur beziehungsweise die Reaktivierung einer Tuberkulose zu nennen. Außerdem könnte eventuell ein gering erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Lymphomen vorliegen; das gilt allerdings auch für immunsuppressive Therapien mit Thiopurinen. Vor Therapiebeginn mit anti-TNF alpha Antagonisten sollte ein Sicherheitscheck, wie er von der Österreichischen Arbeitsgruppe vorgeschlagen wird, durchgeführt werden.

Therapie von Crohn-Komplikationen

Eine häufige Komplikation ist die Entstehung von perianalen Fisteln. Als Entscheidungsgrundlage für eine medikamentöse Therapie muss die klinische Symptomatik und damit auch der Leidensdruck des Patienten gewertet werden. Die Entscheidung zwischen konservativer oder chirurgischer Therapie sollte interdisziplinär unter Einbeziehung von Patienten, Gastroenterologen und eines in der Behandlung von Crohn-Patienten erfahrenen Chirurgen getroffen werden.

Bei der konservativen Behandlung zeigen Antibiotika (Metronidazol, Ciprofloxazin) eine gewisse Wirksamkeit. Metronidazol ist aufgrund des hohen Nebenwirkungsspektrums für eine Langzeittherapie allerdings wenig geeignet. Azathioprin dürfte in dieser Indikati-



►► on ebenfalls Wirksamkeit aufweisen. Anti-TNF Therapien stellen heute bei entsprechender Indikation auch die Therapie der Wahl bei perianal und enterokutan fistulierender Erkrankung dar. Gleichzeitig bestehende Abszesse müssen allerdings davor chirurgisch drainiert worden sein. Prospektive Studien in dieser Indikation wurden nur mit Infliximab durchgeführt; es liegen allerdings auch relativ vielversprechende retrospektive Daten für Adalimumab bei dieser Indikation/Komplikation vor. Die Indikationsstellung zu einer Therapie mit Infliximab sollte spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben; die weitere Verabreichung der Substanz ist auch im ambulanten oder niedergelassenen Bereich problemlos möglich.

Colitis ulcerosa

Bei der Behandlung der Colitis ulcerosa werden ähnliche Medikamente wie bei der Therapie des Morbus Crohn verwendet, aber es bestehen auch durchaus einige klare Unterschiede:

- Lokalthherapie mit Aminosalizylaten ist sehr wirksam;
- Aminosalizylate sind generell wesentlich wirksamer als bei Morbus Crohn;
- Wirksamkeit von Azathioprin ist mit weniger Daten unterstützt;
- Cyclosporin A wird in der Therapie der schweren Colitis ulcerosa verwendet.

Akuter Krankheitsschub

Bei der Proctitis ulcerosa stellt die topische Verabreichung von 5-ASA-Präparaten in Form von Suppositorien die Therapie der ersten Wahl dar. Als Dosis wird 1g Mesalazin pro Tag empfohlen. Bei unzureichendem Therapieerfolg kann zusätzlich ein Hydrocortison-Schaumpräparat verabreicht werden. Bei weiterhin nicht ausreichendem Ansprechen empfiehlt sich die zusätzliche Verabreichung von 5-ASA (3 - 4 g/d) oral. Bei der leichten bis mittelschweren linksseitigen Colitis sind 5-ASA Klysmen die Therapie erster Wahl. Eine Dosis von

1 g abendlich scheint ausreichend zu sein. Eine Kombinationstherapie mit zusätzlichem oralen 5-ASA (3 - 4 g/d) ist dabei für sechs bis acht Wochen empfohlen. Wenn die Klysmen durch die akute Entzündung nicht gut „gehalten“ werden können, steht mit 5-ASA Rektalschaum eine Alternative zur Verfügung. Für Patienten, die auf eine topische und orale 5-ASA Kombinationstherapie nicht ausreichend ansprechen, kann noch ein Versuch mit einer zusätzlichen topischen Verabreichung von Budenosid gemacht werden.

Für Patienten, die auf diese Therapie innerhalb von zwei bis drei Wochen nicht ansprechen beziehungsweise für solche, die sich primär mit mittel- bis schwergradiger klinischer Aktivität präsentieren, wird die Verabreichung von oralem Steroid (1mg/kg/d Prednisolon-Äquivalent) empfohlen. Auch wenn der Evidenzgrad gering ist, wird generell empfohlen, 5-ASA Präparate zur späteren Remissionserhaltung beizubehalten. Die zusätzliche Gabe von 5-ASA-Klysmen ist empfohlen. Nach initialem Ansprechen auf die Therapie kann die Steroiddosis nach sieben bis zehn Tagen um wöchentlich 10mg, ab einer Tagesdosis von 25mg um wöchentlich 5 mg reduziert werden (Tapering). Mit Beginn der Dosisreduktion sollte schon eine remissionserhaltende Therapie wie zum Beispiel mit 5-ASA eingeleitet worden sein. Es gelten für die Cortisontherapie die gleichen Grundsätze wie in der Behandlung des Morbus Crohn.

Bei schwerer Colitis ulcerosa besteht die Indikation für die primäre Verabreichung von systemischen Steroide. Die empfohlene Dosis liegt bei 1 (-1.5) mg/kg Prednisolonäquivalent pro Tag. Die i.v. Gabe wird von den meisten Klinikern trotz fehlender Evidenz durch kontrollierte Studien bevorzugt. Auch der Effekt einer gleichzeitigen Gabe von 5-ASA ist nicht ausreichend durch kon-

trollierte Studien gesichert und wird unterschiedlich praktiziert. Bei Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa liegt die Ansprechrate auf eine Steroidtherapie bei rund 60 bis 70 Prozent.

Die schwere Colitis ulcerosa ist durch ausgeprägte Allgemeinsymptome, massive blutige Diarrhöen und deutlich erhöhte Entzündungsparameter definiert. Es ist sinnvoll, sich hier an den Truelove und Witts Kriterien zu orientieren d.h. schwere Aktivität definiert als \geq sechs blutige Stühle/Tag, systemische Krankheitszeichen (Fieber \geq 37.5°C, Tachykardie \geq 90/min, Hämoglobin $<$ 10.5 g/dL, oder Blutsenkung \geq 30 mm/Hg in der ersten Stunde) und unter Umständen drohendes Megakolon. Die Therapie solcher Patienten sollte an Zentren mit entsprechender Erfahrung und Infrastruktur erfolgen. Ziel der medikamentösen Therapie ist es, die Mortalität zu senken und die Colektomie eventuell zu vermeiden. Bei fehlender klinischer Besserung (steroidrefraktärer Verlauf) ist spätestens nach sieben bis zehn Tagen eine Erweiterung der medikamentösen Therapie erforderlich oder die Entscheidung zur Colektomie zu treffen. Einen klaren Stellenwert hat in dieser Situation die intravenöse Anwendung von Cyclosporin A (beginnend mit 2-4 mg/kg/Tag i.v. anschließend adaptiert an den Cyclosporin-A-Sollspiegel 200-300 ng/ml) additiv zur Steroidtherapie. Risiken und Nebenwirkungspotential von Cyclosporin A sind beträchtlich.

Kann unter Cyclosporin A eine Remission erreicht werden, wird empfohlen es oral zu verabreichen und eine Therapie mit Azathioprin (2-2,5mg/kg/d) oder 6-Mercaptopurin (1,5mg/kg/d) einzuleiten, welche zumindest die Colektomierate in den nächsten Monaten zu senken vermag. Eine Pneumocystis carinii-Prophylaxe ist bei dreifacher Immunsuppression einzuleiten. Zeitgleich

soll das Tapering des Steroids erfolgen, welches bei gleichzeitiger Cyclosporin A Therapie zur Vermeidung einer längerfristigen Triple-Immunsuppression rascher wie gewohnt reduziert werden soll. Nach drei bis vier Monaten, also nach Einsetzen des Wirkungseintritts von Azathioprin, kann Cyclosporin A abgesetzt werden. Kommt es bei diesem Vorgehen zu einem neuerlichen Schub, ist die Kolektomie indiziert. Als Alternative zu Cyclosporin A bietet sich seit kurzem die Verwendung von Infliximab an; diese Alternative wird mittlerweile von vielen Klinikern bevorzugt. Vergleichsstudien dieser beiden Substanzen in dieser Indikation liegen noch nicht vor, sind allerdings momentan im Laufen.

Milder Verlauf,

Remissionserhaltung

Für 5-ASA Präparate (> 1.5/Tag) besteht in dieser Indikation eine gesicherte Wirksamkeit (Sulfasalazin ist klinisch ähnlich wirksam, hat aber etwas mehr Nebenwirkungen). Aus Sicht der Autoren sollte eine remissionserhaltende Therapie mindestens für zwei Jahre erfolgen. Viele Patienten benötigen eine Dauertherapie.

Eine Alternative zu 5-ASA bietet die Rezidivprophylaxe mit *E. coli* NISSELE (Mutaflor®); ein Präparat, das ebenfalls in drei Studien einen Rezidiv-verhindernden Effekt gezeigt hatte. Die Einnahme von probiotischen Keimen kommt dem Bedürfnis der Patienten für „alternative“ Therapien entgegen und wird üblicherweise gut angenommen.

Chronisch aktive Colitis ulcerosa

Diese liegt vor, wenn bei einem Patienten ein akuter Schub zuvor (meist durch Steroide) gebessert werden konnte, aber keine vollständige und längeranhaltende Remission zum Beispiel durch 5-ASA erreichbar ist. In dieser Situation sind Azathioprin (2-2,5mg/kg/d) oder 6-Mercaptopurin

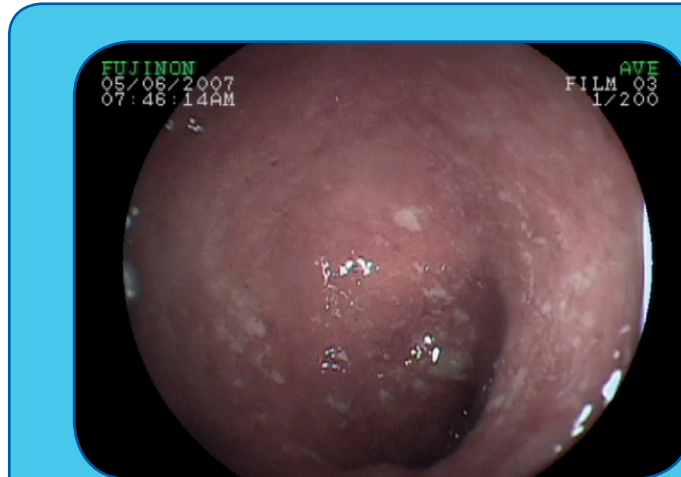


Abbildung 2: Typische endoskopische Präsentation bei Colitis ulcerosa (kontinuierliche Entzündung, vulnerable Schleimhaut)

(1-1,5mg/kg/d) als Möglichkeit gesichert, um Steroide „einzusparen“. Der Nutzen einer zusätzlichen 5-ASA Einnahme unter einer wirksamen Remissions-erhaltenden Therapie mit Azathioprin ist unklar. Bei der chronisch aktiven Colitis ulcerosa ist nur die Wirksamkeit von Infliximab durch entsprechende klinische Studien belegt. Damit stellt diese Therapie (für Adalimumab liegen entsprechende Daten noch nicht vor) heute eine wichtige neue Alternative für diese Patienten dar.

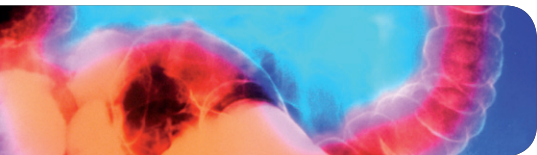
Chirurgische Therapie

Die Entscheidung zu einem operativen Vorgehen bei Colitis ulcerosa erfolgt in enger Zusammenarbeit zwischen Gastroenterologen und Chirurgen, idealerweise an einem Zentrum mit entsprechender Erfahrung. Auf Details kann aus Platzgründen hier nicht eingegangen werden. Wenn möglich wird die Operation kontinenz-erhaltend durchgeführt mit Anlage eines ileoanalen Pouches und passagerer Anlage eines protektiven Ileostoma, welches nach zwei bis drei Monaten rückoperiert werden kann. Die wesentliche Folgeerkrankung ist die akute beziehungsweise

chronische Pouchitis, die doch einen erheblichen Leidensdruck aufweist und wiederum eine anti-entzündliche Therapie benötigt. Bei der Pouchitis werden vor allem Antibiotika und Probiotika (VSL#3; in Österreich nicht verfügbar) in der Behandlung verwendet.

Tumorüberwachung

Patienten mit einer seit mehr als acht bis zehn Jahren bestehenden Pancolitis beziehungsweise mit einer linksseitigen Colitis, die länger als 15 Jahre besteht, weisen laut älteren Studien ein erhöhtes Karzinomrisiko auf. In neueren Studien ist dies bei weitem nicht mehr so stark ausgeprägt, was eventuell mit der effektiveren konservativen Therapie zu tun haben könnte und zeigt, wie wichtig das Erreichen einer Remission auch in Hinblick auf diese Spätkomplikation ist. Generell wird für diese Patienten ein coloskopisch-biopsisches Überwachungsprogramm angeboten. Das Coloskopie-Intervall beträgt bei fehlendem Nachweis von Dysplasien ein bis zwei Jahre (nach > 20 Jahren Krankheitsdauer einmal jährlich). Wird eine „high grade“ Dysplasie nachgewiesen, besteht die Indikation zur pro-



- phylaktischen Prokto-Colektomie. Auch bei Risikofaktoren wie „backwash“ Ileitis und Primär Sklerosierender Cholangitis sind jährliche Vorsorge-Koloskopien empfohlen.

Diät und CED

Malnutrition

Die Mangelernährung resultiert aus entzündlicher Aktivität (katabole Stoffwechsellage), unzureichender Zufuhr von Energie und aus ungenügender Deckung des Nährstoffbedarfs wie zum Beispiel ungenügender Eiweiß-Zufuhr. Bestimmte postprandiale Symptome wie Schmerzen oder Diarrhoe hindern Patienten oft an ausreichenden Mahlzeiten. Außerdem halten diese Patienten leider oft restriktive Diäten ein, die ihnen fälschlicherweise auferlegt wurden. Die restriktive Zufuhr von Gemüse, Früchten und Kornprodukten

kann zu einem Mangel an Vitaminen und Mineralien führen. In solchen Nahrungsmitteln ist allerdings oft reichlich Stärke enthalten, was bereits beim Gesunden oft zu Meteorismus führt. Ähnliches ist besonders bei Patienten mit CED zu beachten. Bei vielen Patienten mit M. Crohn kommt es zum Eiweiß-Verlust über den Gastrointestinaltrakt, wodurch viele essentielle Eiweiße wie Albumin verloren gehen. Die Synthese im Körper kann mit dem Verlust nicht mehr Schritt halten, die Folge sind Ödeme. Bei folgenden Mineralstoffen und Vitaminen existiert oft ein Defizit: Folsäure, Vitamin B12, Vitamin A, D, K, Zink, Kalzium, Kalium, Magnesium, Selen und Eisen.

Weiters wird von vielen Patienten Laktose schlecht vertragen (sekundäre Laktose-Intoleranz, entzündungsbedingt). Die Therapie besteht im Ausschluss von Milch und Milchprodukten. In diesem Fall muss ganz besonders auf ausreichende Kalziumzufuhr geachtet werden, da das Osteoporoserisiko gesteigert ist.

CED und Ernährung

Die zentrale diätetische Strategie besteht heute in der Vermeidung von wesentlichen Mangelzuständen. In verschiedensten Studien konnten bis heute keine Nahrungsmittel beziehungsweise Nahrungsbestandteile definiert werden, die mit der Entstehung eines Morbus Crohn/Colitis ulcerosa in Zusammenhang gebracht werden können. Nach Diagnosestellung haben sich auch Eliminationsdiäten in der Remissionserhaltung nicht bewährt. Es ergeben sich dennoch für verschiedene Situationen bestimmte Diättempfehlungen für Erwachsene. Im Gegensatz zu Erwachsenen kann allerdings bei Kindern eine Elementardiät bei Morbus Crohn effektiv sein, worauf hier allerdings nicht eingegangen werden kann.

Ballaststoffe

Eine faserarme und damit ballaststoffarme Kost ist bei allen Patienten mit Hinweis auf Stenosen zu empfehlen. Faserreiche Nahrungsstoffe haben verschiedenste Effekte auf den Gastrointestinaltrakt. Während nichtlösliche Fasern wie Kleie die gastrointestinale Transitzeit verkürzen und damit die Stuhlfrequenz steigern, verlängern lösliche Faserstoffe die Transitzeit, führen zu einer vermehrten Wasserabsorption und reduzieren damit die Stuhlfrequenz, ein oft unerwünschter Effekt.

Fettrestriktion

Die Erkrankung oder Resektion des Ileums führt oft zu einer Störung des Fettstoffwechsels, assoziiert mit Steatorrhoe. Fettverlust führt zu weiterem Wasser- und Elektrolytverlust und damit zu einer Verschlechterung der Diarrhoe. Damit ist die Empfehlung einer fettarmen Kost (50-70 g/d) sinnvoll. ►►

Ernährung und M. Crohn: Tipps für die Praxis

Bei Remission:

- wenig Alkohol;
- fettreiche Ernährung je nach Krankheitslokalisation (zum Beispiel Ileum) eher ungünstig, insbesondere bei Steatorrhoe und chologener Diarrhoe;
- Obst und Gemüse eher günstig; insgesamt keine spezifischen Diättempfehlungen;
- auf Mangelzustände kritisch achten (Vitamine, Mineralien);
- Nikotin ist unbedingt zu meiden.

CAVE: Laktose- Und Fruktoseintoleranz.

Bei Schub/Krankheitsaktivität:

- Keine spezifische Empfehlung. Auch beim schweren Schub sollte der Patient versuchen, weiter zu essen, allerdings eher ballaststoffarm (fettarm), vor allem falls Engstellen vorhanden sind.

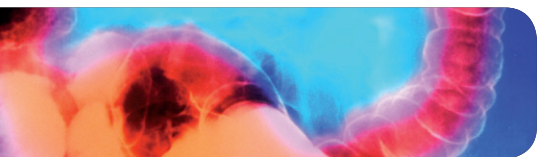
Ernährung und Colitis ulcerosa: Tipps für die Praxis:

Bei Remission:

- Rotes Fleisch eher meiden (Pute, Geflügel und vermutlich auch Fisch ausgenommen) d.h. maximal einmal wöchentlich;
- nur wenig Alkohol;
- Präbiotika (zum Beispiel Flohsamen) und Haferflockenprodukte dürften ebenfalls günstig sein (über vermehrte Bildung von schützend wirkenden Salzen der Buttersäure);
- Softdrinks und zuviel Schokolade beziehungsweise sehr fettreiche Ernährung eventuell ungünstig;
- Obst und Gemüse eher günstig.

Bei Schub/Krankheitsaktivität:

- Keine spezifische Empfehlung, auch beim schweren Schub sollte der Patient versuchen weiter zu essen, allerdings eher ballaststoffarm.



►► Kalziumoxalat-Steine bilden sich typischerweise bei solchen Patienten (Zustand nach Ileocoecal-Resektion). Bei diesen Patienten wird Kalzium vermehrt an Fettsäuren gebunden, und steht weniger für die Bindung an Oxalate zur Verfügung. Damit gelangt viel Oxalat in den Dickdarm und wird dort vermehrt resorbiert. Außerdem erhöhen Fettsäuren und Gallensalze die Colon-Permeabilität für Oxalat. Eine fettarme Diät und die Gabe von Kalzium verhindern effizient eine Hyper-Oxalurie und spätere Steinbildung. Fettarme Diäten sind wenig schmackhaft und führen auch zu einer Verminderung der Kalorienzufuhr, was zu beachten ist. Eine oxalatarme Kost ist außerdem nach Auftreten von Oxalat-Steinen zu empfehlen.

Vitamin- und Mineraliensubstitution

Viele dieser Mangelzustände zeigen sich im Labor, ihre klinische Relevanz ist unklar. Viele Ärzte verordnen daher Multivitaminpräparate, die den Bedarf mehrfach abdecken. Besonders ist auf Vitamin B12, Folsäure und Eisen zu achten. Der Eisen-Ersatz erfolgt heute bei vielen Patienten intravenös, nachdem die orale Therapie oft schlecht vertragen wird und ungenügend ist. Eine entsprechende Substitution ist sorgfältig durchzuführen.

Wichtige Fallgruben bei Diagnose und Therapie

Die klinische Präsentation des Morbus Crohn ist wesentlich bunter als jene der Colitis ulcerosa. Perianal-Fisteln manifestieren sich bei Morbus Crohn oft Jahre vor der intestinalen Präsentation. Die konsequente Verwendung des CED-Checks sollte in Zukunft zu einer früheren Diagnosestellung bei diesen Erkrankungen führen. Die Abgrenzung von gastrointestinalen Infektionen und funktionellen Erkrankungen erscheint besonders wichtig. Aus diesem Grund ist sorgfältig nach Alarmsymptomen zu fragen, um die Diagnosestellung

zu untermauern. Eine Infektion - vor allem mit Clostridium difficile - ist in den letzten Jahren häufig beobachtet worden und erfordert oft die parallele Therapie von Infektion und aktivierter Grunderkrankung.

Die Therapie dieser Erkrankungen wird durch das Vorhandensein von neuen Therapeutika immer komplexer und erfordert daher ein entsprechendes Fachwissen. Aus diesem Grunde ist die Vorstellung bei einem spezialisierten und mit CED sehr vertrauten Gastroenterologen zumindest in der Frühphase nach Diagnosestellung sinnvoll. Die weitere Therapie erfolgt nach Abstimmung mit verschiedenen Fachärzten und Allgemeinmedizinem. Im Therapiebereich ist ganz entscheidend, den Patienten weder über- noch unterzuthrapieren. Nicht selten werden heute Patienten mit einem Reizdarmsyndrom fälschlich mit Immunsuppressiva therapiert. Generell ist zu sagen, dass bis zu rund 50 Prozent aller Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmer-

krankung eine immunsuppressive Therapie inklusive einer TNF-Antikörpertherapie benötigen. ◀◀

Literatur bei den Verfassern

*) **Von Univ. Prof. Dr. Herbert Tilg**, a. ö. Krankenhaus Hall in Tirol/1. Abteilung für Innere Medizin, Milserstrasse 10, 6060 Hall in Tirol; Tel. 05223 502-2105, Fax-DW 666; E-Mail: herbert.tilg@i-med.ac.at;
Univ. Prof. Dr. Arthur Kaser, Medizinische Universität Innsbruck/2. Universitätsklinik für Innere Medizin II (Gastroenterologie und Hepatologie), Anichstrasse 35, 6020 Innsbruck E-mail: arthur.kaser@i-med.ac.at

Lecture-Board:

Univ. Prof. Dr. Peter Knoflach, Klinikum Wels-Grieskirchen/Abteilung für Innere Medizin I
Univ. Prof. Dr. Walter Reinisch, Medizinische Universität Wien/Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, AKH Wien
Dr. Werner Vogetseder, Krankenhaus Hall in Tirol/Abteilung für Innere Medizin

Einfluss von CED und verschiedenen Medikamenten auf den Mineral- bzw. Vitaminhaushalt

	Ursache	Klinische Manifestation
Vitamine		
Folsäure	Sulfasalazin, Resorptionsstörung	Makrozytäre Anämie
Vitamin B12	Erkrankung bzw. Resektion des unteren Ileums	Makrozytäre Anämie, Neuropathie
Vitamin D	Resorptionsstörung (Jejunum), entzündliche Aktivität	Osteoporose
Vitamin K	Resorptionsstörung, Cholestyramin	Blutungen
Mineralien		
Magnesium	Enteraler Verlust	
Kalzium	Resorptionsstörung, Kortisontherapie, Laktoseintoleranz, Osteoporose	Steatorrhoe
Eisen	Enteraler Verlust, vermehrter Bedarf (entzündliche Aktivität; Makrophagenpooling)	Anämie
Zink	Enteraler Verlust, verminderte Zufuhr	Akrodermatitis, Wachstumsstörung