

Entzündliche Darmkrankheiten

Diagnostik und Therapie von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa und M. Crohn sind die wichtigsten entzündlichen Darmkrankheiten, deren Heilung bis heute nicht möglich ist. Wie man die beiden Krankheiten diagnostiziert und behandelt, skizzieren Daniel C. Baumgart und William S. Sandborn im «Lancet».

LANCET

Colitis ulcerosa

Pathogenese und Diagnostik

Es handelt sich bei der Colitis ulcerosa um eine rezidivierende, nicht transmurale entzündliche Darmkrankheit, die das Kolon befällt. Je nach betroffenem Dickdarmabschnitt besteht bei den Patienten eine Proktitis, eine linksseitige Kolitis oder eine Pan-kolitis. Sehr wenige Patienten haben auch eine Dünndarmentzündung als sogenannte «backwash ileitis», die gelegentlich die Unterscheidung zum M. Crohn erschweren kann. Die Erkrankung äussert sich mit folgenden Symptomen: blutige Diarrhö, oft nachts und postprandial, Abdominalkrämpfe und -schmerzen, häufiger Stuhldrang, nächtliche Defäkation und Fieber. Bei linksseitiger Kolitis und Proktitis sind die Beschwerden oft nicht so stark ausgeprägt.

Die Colitis ulcerosa ist eine klinische Diagnose, die durch eine komplette Ileokoloskopie mit Biopsie und anschliessender Histologie gesichert wird. Alternativen zur Ileokoloskopie sind CT- oder MR-Kolonografie. Laborwerte dienen vor allem der Bestimmung der Entzündungsaktivität. Dabei ist neben der CRP-Bestimmung auch ein Blutbild erforderlich, anhand dessen man Hinweise auf infektiöse Komplikationen (Leukozytose) oder Mangelerscheinungen (MCV, MCH) erhalten kann. Bakteriologische Stuhluntersuchungen sind bei Erstdiagnose und beim fulminanten Schub obligat. In der klinischen Praxis werden leichte, moderate und schwere Verlaufsform unterschieden. Patienten mit fulminanter Kolitis haben mehr als zehn blutige Stuhlabgänge am Tag, sie bluten kontinuierlich, es stellt sich eine Anämie ein, die eine Transfusion nötig macht. Auch

Merksätze

- Verlauf und Schweregrad von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn können individuell sehr unterschiedlich sein.
- Die Therapie wird dem Schweregrad angepasst. Grundsätzlich ist die Schubtherapie von der Erhaltungstherapie zu unterscheiden.
- Bei beiden Erkrankungen besteht auf lange Sicht ein erhöhtes Darmkrebsrisiko.
- Trotz des zum Teil schweren Leidens ist die Lebenserwartung bei Colitis ulcerosa insgesamt nicht verringert, beim M. Crohn hingegen geringfügig.

kann es zu einer Kolondilatation, zu hohem Fieber und zu Gewichtsabnahme kommen. In seltenen Fällen entsteht ein toxisches Megakolon.

Therapie

Die Erstlinienbehandlung eines Schubes besteht bei leichter bis moderater Krankheitsausprägung aus der Gabe von Aminosalicylaten, oral oder rektal verabreicht. Neben Mesalazin kommen auch Pro-Drugs wie Salfasalazin oder Olsalazin in Betracht. Ein systemischer Review zeigte hinsichtlich der Wirksamkeit keine Unterschiede zwischen den Substanzen. Kontrovers diskutiert wird vielmehr die optimale Dosis bei aktiver Erkrankung. 1500 bis 2400 mg 5-Aminosalicylat werden in der Regel als wirksam erachtet, man kann aber bis auf 4000 mg pro Tag erhöhen, wodurch sich die Responserate noch etwas verbessern lässt. Proktitis und linksseitige Kolitis können etwas besser durch rektale Applikation von Mesalazin oder Steroiden behandelt werden als mit oralen Aminosalicylaten oder systemischen Steroiden. Rektal verabreichte Steroide sind Budesonid, Hydrocortison und Beclomethason. Verglichen mit rektalem Mesalazin sind rektales Prednisolon und Budesonid weniger wirksam. Patienten, die auf orales 5-Aminosalicylat oder auf eine rektale Therapie nicht ansprechen, sollten mit oralem Prednisolon behandelt werden. Eine populationsbasierte Studie zeigte, dass

jeder dritte Patient Steroide braucht, um in die Remission zu kommen. Nach vier Wochen sind 54 Prozent komplett remittiert, 30 Prozent zumindest teilweise. Nach einem Jahr hatten 49 Prozent eine lange Remission, 22 Prozent waren steroidabhängig geworden, 29 Prozent mussten operiert werden. Schlägt die Behandlung bei Patienten mit moderater bis schwerer Verlaufsform mit den konventionellen Medikamenten fehl, so kommt der TNF- α -Blocker Infliximab zum Einsatz, und zwar im Rahmen einer sechswöchigen Kur. Patienten mit schwerer aktiver Colitis ulcerosa und solche, bei denen Steroide nicht anschlagen, müssen für eine i.v.-Steroidbehandlung hospitalisiert werden. Ciclosporin, Tacrolimus und Infliximab bieten noch eine Therapiechance, wenn die ersten Massnahmen fehlgeschlagen sind. Ob eine der Substanzen zu bevorzugen ist, steht derzeit noch nicht fest.

Hat die Akuttherapie eine Remission herbeigeführt, kommt es darauf an, diese durch eine medikamentöse Therapie zu erhalten. Erste Wahl sind dabei Aminosalicylate, die oral oder rektal verabreicht werden. Die verschiedenen Präparate gelten als gleichwertig. Die minimale Tagesdosis von Mesazalin wird mit 1500 mg angegeben, bei Sulfasalazin beträgt sie 2000 mg, bei Olsalazin 100 mg. Bei linksseitigem Befall wird meist rektales Mesazalin bevorzugt. Die Erhaltungstherapie sollte mindestens zwei Jahre durchgeführt werden. Von einem Therapieversagen spricht man, wenn unter dieser Behandlung trotzdem ein Krankheitsschub auftritt. In diesem Fall ist zunächst immer eine Schubtherapie erforderlich, ehe eine erneute remissionserhaltende Behandlung eingeleitet wird, und zwar dann zumeist mit einer Kombination aus Azathioprin/6-Mercaptopurin oder aus einer oral-rektalen Kombinationstherapie eines Aminosalicylats. Steroide sind für die Remissionserhaltung ungeeignet, ebenso Methotrexat. Infliximab kann versucht werden, wenn alle anderen Versuche fehlgeschlagen sind.

Notfalloperationen können notwendig werden bei Patienten mit lebensbedrohlichen Komplikationen, wie Perforation, refraktärer Blutung und toxischem Megakolon. Elektivoperationen kommen bei Patienten mit Dyspepsie, Karzinom oder Versagen der medikamentösen Therapie in Betracht. Die am breitesten eingesetzte Technik ist die restaurative Proktokolektomie mit Ileo-Pouch-analer Anastomose und Anlage eines passage- protektiven Ileostomas. Einzelheiten der Operation sind aber umstritten, wobei die Frage nach laparoskopischer oder offener Chirurgie nur ein Diskussionspunkt ist.

Morbus Crohn

Pathogenese und Diagnose

Der M. Crohn ist eine transmurale Entzündung der gastrointestinalen Mukosa. Die Erkrankung kann sich vom Mund bis zum Anus ausbreiten. Zumeist werden einzelne Abschnitte betroffen. Typisch sind die Folgeerkrankungen wie Fisteln, Strikturen und Abszesse. Die Ausbreitung oder die Verteilung der Krank-

Tabelle: **Differenzialdiagnose Morbus Crohn und Colitis ulcerosa**

	Colitis ulcerosa	M. Crohn
Klinische Symptome		
Blutstuhl	häufig	selten
Schleim und Eiter im Stuhl	häufig	selten
Dünndarm betroffen	nein	ja
oberer Gastrointestinaltrakt betroffen	nein	ja
extraintestinale Manifestation	häufig	häufig
Dünndarmobstruktion	selten	häufig
Kolonobstruktion	selten	häufig
Fisteln und perianale Beteiligung	nein	häufig
Biochemie		
antineutrophile Zytoplasma-AK	häufig	selten
anti-saccharomyces cerevisiae AK	selten	häufig
Pathologie		
transmurale Schleimhautentzündung	nein	ja
zerstörte Kryptenarchitektur	ja	unüblich
Kryptitis und Abszess	ja	ja
Granulome	nein	selten
Fissuren und Hautläsionen	selten	häufig

heitsherde folgt oft einem zeitlichen Verlauf: Bei der Erstdiagnose ist bei jedem zweiten Patienten das terminale Ileum betroffen, das Kolon zu 28 Prozent, der obere GI-Trakt nur bei 3 Prozent. Klinische Symptome sind Durchfall, Bauchschmerz, Fieber, Zeichen von Obstruktion, auch Abgang von Blut und Schleim (Tabelle). Im Laufe der Zeit kommen immer häufiger Strikturen vor. Ein Jahr nach der Diagnose haben 10 bis 30 Prozent eine Exazerbation, über die Hälfte sind in Remission. 10 bis 25 Prozent weisen eine chronisch aktive Erkrankung auf, zwei Drittel haben einen chronisch intermittierenden Verlauf. Die Lebenserwartung ist etwas reduziert.

Die Diagnose wird wie bei der Colitis ulcerosa klinisch gestellt auf der Grundlage von Anamnese, körperlichem Befund und radiologischen und histologischen Untersuchungen. Die Labor Diagnostik umfasst zudem die Bestimmung von CRP, Hb/Hämatokrit und Leukozyten. Ein Differenzialblutbild und die Albuminbestimmung können hilfreich sein. Ein Anstieg von Leukozyten und Akutphase-Proteinen kann einem akuten Schub vorausgehen und diesen vorhersagen.

Therapie

Die First-Line-Therapie eines leichten bis moderaten Schubes wird kontrovers diskutiert. Sulfasalazin ist nach Angaben der Autoren in einer Dosis von 3000 bis 4500 mg pro Tag wirksam,

um eine Remission einzuleiten, vor allem wenn das Kolon betroffen ist. Allerdings wird die Behandlung von einigen Patienten nicht vertragen. Etwas überraschend liess sich für Mesalazin eine Wirksamkeit nicht konsistent nachweisen. Eine Metaanalyse der drei grössten Studien fiel sogar negativ aus. So wirksam wie 5-Aminosalicylsäure ist Budesonid. Das Steroid unterliegt einem extensiven First-Pass-Effekt in der Leber und wird besonders im Ileum und Colon ascendens freigesetzt. Deshalb hat es deutlich weniger systemische Nebenwirkungen als konventionelle Steroide. Angeblich induziert Budesonid auch keine Osteoporose. Antibiotika haben keine Wirksamkeit, wenn es darum geht, eine Remission herbeizuführen.

Aufgrund dieser Daten empfehlen die Autoren folgendes Vorgehen: Sulfasalazin in der Schubtherapie bei Kolonbefall, Budesonid bei Befall des Ileum und Colon ascendens. Mesalazin ist, trotz häufiger Anwendung, nicht evidenzbasiert. Leider führt ihr Einsatz dazu, dass wirksamere Therapien dem Patienten vorenthalten werden, meinen die Autoren.

Patienten, die auf die genannten Medikamente nicht ansprechen, sowie ambulant behandelte Crohn-Patienten mit moderatem bis schwerem Verlauf werden mit oralem Prednisolon (äquivalent) in Dosierungen von 40 mg pro Tag bis 1 mg/kg Körpergewicht behandelt. Eine populationsbasierte Studie kommt zu dem Schluss, dass 44 Prozent der Patienten diese Therapie benötigen, um in eine Remission zu kommen. Nach vier Wochen haben knapp 60 Prozent eine volle Remission, weitere 26 Prozent eine Teilremission. Nach einem Jahr besteht bei einem Drittel eine Response, 28 Prozent sind steroidabhängig, 40 Prozent benötigen eine Operation.

Infliximab ist reserviert für Patienten, die auf orale Steroide nicht ansprechen. Eine Alternative besteht in Adalimumab, das subkutan injiziert wird. Vor der Markteinführung steht ein neuer pegylierter TNF- α -Hemmer namens Certolizumab.

Eine remissionserhaltende Therapie ist insbesondere bei Patienten angezeigt, die steroidabhängig sind, die einen chronisch aktiven Verlauf zeigen und die unter Fisteln leiden. Aminosalicylate haben sich in dieser Hinsicht als unbrauchbar erwiesen, Budesonid hingegen verzögert das Auftreten eines erneuten Schubs um etwa sechs Monate, wie Studien gezeigt haben. Für Patienten, die steroidabhängig sind, stehen als Alternativen Azathioprin, Mercaptopurin und Methotrexat bereit. Allerdings dauert es eine gewisse Zeit, bis deren Wirkung einsetzt, weshalb eine Kombination mit Budesonid, Infliximab oder Adalimumab empfohlen wird.

Zur Fisteltherapie werden oft Antibiotika, zumeist Ciprofloxacin und Metronidazol, eingesetzt, aber brauchbare Studien zum Nutzen der Antibiotikatherapie existieren bis heute nicht. Als Zweitlinienmedikamente gelten Azathioprin oder Mercaptopurin. Helfen auch sie nicht, kann Infliximab oder auch Adalimumab versucht werden.

Einige Patienten kommen nicht um eine Operation herum. Eine Heilung der Darmerkrankung darf davon aber nicht erwartet werden. Spezifische Indikationen sind fibrotische Strikturen, die zu Darmobstruktion führen, interne Fisteln oder durch einen Abszess komplizierte enterokutane Fisteln.

Ungeklärt ist die postoperative Erhaltungstherapie. Budesonid und konventionelle Steroide sind keinesfalls unwirksam. Für andere Substanzen wie Mesalazin und Azathioprin ist die Studienlage nicht eindeutig.

Tumor als Spätfolge

Patienten mit Crohn und Colitis ulcerosa haben ein erhöhtes Darmkrebsrisiko. Deshalb sind etwa acht bis zehn Jahre nach Diagnose Kontrollkoloskopien angeraten, bei denen mindestens 30 Schleimhautbiopsien entnommen werden sollten. Nach 20 Jahren sind jährliche Kontrollen angezeigt. Verschiedene Studien haben ergeben, dass die Langzeiteinnahme von 5-Aminosalicylsäure und Sulfasalazin mit einem verringerten Krebsrisiko einhergeht. Ob dies allerdings eine direkte Wirkung der Medikamente ist oder Ausdruck des durch sie gemilderten Entzündungsgeschehens, ist umstritten. Kolektomie ist für viele Autoren offenbar indiziert, sofern ein bioptischer Befund eine hochgradige Dysplasie zu erkennen gibt oder aber mehrere Proben niedriggradige Dysplasien zeigen. Es gibt bislang keine Untersuchung, die zeigt, dass sich die Überlebenszeit tatsächlich durch die regelmässigen Kontrolluntersuchungen verlängert. Man geht jedoch von der Erfahrung aus, dass bei Tumoren in früherem Stadium bessere Heilungschancen bestehen.

Bei M. Crohn ist der Dünndarmtumor anders als bei Patienten ohne entzündliche Darmerkrankung. Zumeist tritt er früher auf, und zwar an den Entzündungsstellen. Bei nur geringem Entzündungsgrad ist das Krebsrisiko wahrscheinlich nicht erhöht. Das Risiko für einen Dickdarmkrebs ist – sofern diese Abschnitte betroffen sind – ähnlich hoch wie bei Colitis ulcerosa. Die Empfehlungen zu Kontrollkoloskopien sind daher identisch. ■

Daniel C. Baumgart, William J. Sandborn: Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369: 1641-1657.

Interessenlage: Die Autoren deklarieren vielfältige Verbindungen zu pharmazeutischen Firmen, die auf diesem Gebiet aktiv sind.

Uwe Beise