

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Reizdarmsyndrom – ein Update

## Erstlinientherapie, Wirkstoffspiegel und Rückenmarkstimulation

*Die Colitis ulcerosa (CU) steht im Mittelpunkt der ersten hier vorgestellten Studien, mit einer Übersicht über die derzeit empfohlenen Erstlinientherapien. Eine weitere Arbeit untersucht die Bedeutung der Kontrolle von Wirkstoffspiegeln in der Dosierung von Infliximab, und die Vermutung einer wichtigen Rolle des Appendix für den Krankheitsverlauf der CU scheint nun widerlegt. Ausserdem gibt es erste Hinweise auf eine mögliche nicht medikamentöse Therapieoption für Patienten mit Reizdarmsyndrom.*

**G**leich zu Beginn eine Übersichtarbeit über die Erstlinienbehandlung bei Colitis ulcerosa (CU): Welche Faktoren sind hier entscheidend (1)? Neben der Krankheitsaktivität werden zunächst die Verteilung (Proktitis, linksseitig, extensiv) und das Krankheitsmuster festgestellt. Zum Krankheitsmuster zählen etwa Rezidivhäufigkeit, Ansprechen auf Arzneimittel oder extraintestinale Manifestationen; auch Alter zu Beginn und Krankheitsdauer können wichtige Faktoren sein.

Bedeutsam ist die Differenzierung zwischen Patienten mit schwerer UC, die stationär aufgenommen werden müssen, und solchen mit eher gering oder nur moderat ausgeprägter Krankheit, die meist ambulant betreut werden

können. Der einfachste und zudem am häufigsten eingesetzte Index (Truelove & Witts) besagt: Jeder Patient mit blutiger Stuhlfrequenz (> 6/Tag) und zusätzlich entweder Tachykardie (> 90 bpm), erhöhter Temperatur (> 37,8° C), Anämie (Hämoglobin < 10,5 g/dl) oder erhöhter BSR (> 30 mm/h) hat eine schwere Colitis ulcerosa. Abzuschätzen bei der Therapie sind die Wirkstoffpotenz im Vergleich zum Nebenwirkungsprofil, früheres Ansprechen (vor allem bei Therapie eines Rezidivs) und die Anwesenheit extraintestinaler Manifestationen, die ebenfalls eine systemische Behandlung erfordern können.

### Erstlinienbehandlung je nach Manifestation

1. **Proktitis:** Die Erstlinientherapie besteht für eine aktive auf das Rektum beschränkte Colitis aus topischem Mesalazin (5-ASA), alternativ aus Mesalazinschaumeinläufen. Suppositorien befördern den Wirkstoff effektiver in das Rektum und werden besser vertragen als Einläufe. Bei erforderlicher therapeutischer Eskalation Erwägung der Kombination von topischem 5-ASA mit oralem Mesalazin oder topischem Steroid (effektiver als jeder Wirkstoff alleine). Bei refraktärer Proktitis möglicherweise Immunsuppression und/oder Biologika.

2. **Linksseitige Kolitis:** Bei mildem bis moderatem Schweregrad zunächst Einlauf mit Aminosalizylat 1 g/Tag, kombiniert mit oralem Mesalazin > 2 g/Tag. Die orale plus topische 5-ASA-Therapie ist effektiver als topische Steroide oder Aminosalicylate alleine beziehungsweise orale Aminosalicylate alleine. Topisches 5-ASA ist effektiver als topisches Steroid. Die 1-mal täglich verabreichte 5-ASA-Dosierung ist ebenso effektiv wie unterteilte Dosierungen. Bei mangelndem Ansprechen auf 5-ASA sind systemische Kortikosteroide geeignet. Die schwere linksseitige Kolitis wird meist stationär behandelt.

### Rückenmarkstimulation bei Reizdarm

Die typischerweise bei chronischen Schmerzzuständen eingesetzte Rückenmarkstimulation (spinal cord stimulation, SCS) führte in Tiermodellen zu einer verminderten Reaktion auf die kolonische Ballondilatation, berichten schwedische Forscher; auch gäbe es Fallberichte über eine Effektivität der SCS bei Reizdarmsyndrom (Irritable bowel syndrome, IBS) ebenso wie bei anderen Formen abdomineller Schmerzen (5). In der vorliegenden Studie wurde 10 IBS-Patienten mit einem Durchschnittsalter von 39 Jahren ein SCS-System auf Höhe T5–8 implantiert. Auf die Phase der Stimulation folgte eine Periode ohne Stimulation und danach wieder eine doppelt so lange Stimulationsdauer. Während der Stimulationsperiode gaben die Patienten signifikant niedrigere mediane Schmerzwerte an als in der Nichtstimulationsphase (4,7 vs. 6,3); auch die Anzahl der Schmerzattacken ging zurück (4,5 vs. 2,5). Einige Patienten berichteten zudem über eine geringere Anzahl von Diarrhöanfällen. Nach Ende der Studie entschieden sich 6 Patienten für eine Beibehaltung ihres Stimulationsystems. Aufgrund der bei der Mehrheit der Patienten beobachteten Reaktion auf die Behandlung könnte die SCS eine nützliche therapeutische Option bei IBS-Patienten darstellen; grössere Studien seien zur weiteren Evaluierung der klinischen Effektivität erforderlich, so die Autoren.

3. *Ausgedehnte Colitis ulcerosa*: Zunächst 5-ASA p.o. > 2 g/Tag, möglichst kombiniert mit topischem 5-ASA (nach Verträglichkeit). Bei mangelndem Ansprechen systemische Kortikosteroide. Die schwere Form wird ebenfalls stationär behandelt.

4. *Schwere Colitis ulcerosa jeden Ausmasses*: eine potenziell lebensbedrohliche Krankheit mit unbedingter stationärer Aufnahme. Hauptstandbein der konventionellen Therapie sind nach wie vor Kortikosteroide i.v., als Alternative Ciclosporin i.v. Bei steroidrefraktärer Erkrankung ist die frühe Erwägung der Alternativen (Ciclosporin, Tacrolimus oder Infliximab) unerlässlich. Weitere Behandlungsoptionen wie die Kolektomie sind mit dem Patienten zu besprechen (empfohlen bei weiterhin mangelnder Verbesserung nach 4–7 Tagen).

#### **Dosierung von Infliximab: Zuerst Wirkstoffspiegel, dann Klinik**

Von der Übersicht zu einzelnen Wirkstoffen: Die Bedeutung der Überwachung von Wirkstoffspiegeln unter der Infliximabtherapie zeigt eine belgische Studie (2). Die TAXIT-Studie untersuchte bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (178 Morbus Crohn [MC], 85 Colitis ulcerosa) unter IFX-Erhaltungstherapie die massgeschneiderte Wirkstoffdosierung. Zunächst erfolgte die Optimierung der Wirkstoffspiegel auf Mindestspiegel zwischen 3 und 7 µg/ml. Danach wurden die Patienten in zwei Gruppen geteilt: Eine Gruppe erhielt die weitere Dosierung auf der Basis klinischer Symptome, bei der zweiten Gruppe wurden zur Einstufung der Dosierung die Wirkstoffspiegel herangezogen.

In der Dosisoptimierungsphase erlaubte eine Erhöhung des IFX-Spiegels bei MC-Patienten mit niedrigerem Spiegel das bessere Management der Krankheit; bei MC- und CU-Patienten mit hohen IFX-Spiegeln führte eine Senkung jedoch zu einer gleich guten Beherrschung der Erkrankung. In der Erhaltungsphase war die Einstufung der Dosierung ausschliesslich aufgrund klinischer Symptome jedoch ebenso gut wie aufgrund der Wirkstoffspiegel. Fazit der Autoren: In der Dosisoptimierungsphase sind die Wirkstoffspiegel entscheidend für die optimale Einstellung; in der Erhaltungsphase reicht die Überwachung anhand klinischer Symptome aus.

#### **Adalimumabtspiegel mit Remission assoziiert**

Wirkstoffspiegel standen auch bei einer französischen Studie im Zentrum der Aufmerksamkeit (3). Aufgrund derzeit noch mangelnder Daten untersuchten die Forscher einen möglichen Zusammenhang zwischen Adalimumabtspiegeln, Antikörpern gegen Adalimumab (ADAb) und dem klinischen Ansprechen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Inflammatory bowel disease, IBD). Zudem wurde ein Zusammenhang zwischen diesen Werten und der Anwesenheit einer mukosalen Heilung (MH) bei

40 Patienten (18 Colitis ulcerosa, 22 Morbus Crohn) analysiert. Die medianen ADA-Talwerte waren bei Patienten in klinischer Remission beziehungsweise bei Patienten mit Schleimhautheilung signifikant höher (jeweils 7,1 vs. 4,1 µg/ml und 7,4 vs. 3,9 µg/ml); dieses Ergebnis galt sowohl für Patienten mit Morbus Crohn als auch Colitis ulcerosa. Nach multivariater Analyse ergaben sich zwei unabhängige, mit MH assoziierte Faktoren, nämlich die ADA-Talpiegel (RR: 0,62) sowie die Krankheitsdauer (RR: 0,82). ADA-Spiegel erwiesen sich hingegen als negative Prädiktoren einer Schleimhautheilung.

#### **Risikofaktor Appendix nicht bestätigt**

Neuere Studien zeigen einen prognostischen Vorteil der Appendektomie (AE) bei chronisch aktiver CU, berichten Grazer Forscher. Das konnte jedoch in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden (4). Die Autoren evaluierten die AE-Raten bei CU-Patienten versus Kontrollen sowie den potenziellen Einfluss der AE auf den Krankheitsverlauf der Colitis. Eingeschlossen waren 322 CU-Patienten (Durchschnittsalter 45 Jahre) sowie 277 Kontrollen (53 Jahre). Die Ergebnisse:

- CU-Patienten hatten eine signifikant niedrigere AE-Rate (durchgeführt vor Beginn der CU) als die Kontrollen (9 vs. 42%).
- Bezüglich des Bedarfs für eine medikamentöse Therapie (5-ASA, Steroide, Immunsuppression, Biologika) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Der Appendix scheint für den Verlauf einer Colitis ulcerosa nur von untergeordneter Bedeutung zu sein, meinen die Autoren abschliessend.

**Lydia Unger-Hunt**

#### **Literatur:**

1. Dignass A. What should be the first line treatment in UC?, contribution IPO53, UEG-Week, 13. Oktober 2013.
2. Vande Casteele N et al. Randomised controlled trial of drug level versus clinically based dosing of infliximab maintenance therapy in IBD: final results of the TAXIT Study, contribution OP001, UEG-Week, 14. Oktober 2013.
3. Roblin X et al. Residual adalimumab trough levels are associated with clinical remission and mucosal healing in IBD, contribution OP448, UEG-Week, 16. Oktober 2013.
4. Masser T et al. Appendicectomy and clinical course of patients with ulcerative colitis, contribution P354, UEG-Week, 14. Oktober 2013.
5. Hellström PM et al. Spinal cord stimulation in the irritable bowel syndrome – a randomized cross-over trial, contribution P400, UEG-Week, 14. Oktober 2013.