

Chronisch entzündliche

Dem modernen Krankheitskonzept zufolge bricht bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen die Immuntoleranz gegenüber der körpereigenen Flora zusammen. Jeder zweite Patient mit einem M. Crohn oder mit einer Colitis ulcerosa benötigt bei der Langzeitbehandlung eine immunsuppressive und/oder anti-TNF-Therapie. **Von Herbert Tilg et al.***

Aktuelle Entwicklungen

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa sind in Schüben verlaufende, chronisch-entzündliche Erkrankungen des Verdauungstraktes; sie sind mit einer hohen Morbidität verbunden. Die bei Morbus Crohn auftretende transmurale Entzündung kann an jeder Stelle im Gastrointestinaltrakt (von der Lippe bis zum Anus) auftreten. Die Colitis ulcerosa beschränkt sich auf den Dickdarm und ist vor allem eine mukosale Erkrankung. Ein Teil der Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (circa 20 bis 25 Prozent) entwickelt auch extraintestinale Manifestationen wie Haut-,

Darmerkrankungen

Augen- oder Gelenksbeteiligung. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen betreffen vor allem junge Menschen; in Österreich ist von rund 40.000 bis 50.000 Betroffenen auszugehen. Ein gesamtheitliches Therapiekonzept von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erfordert neben den klassisch-pharmakologischen Therapiekonzepten auch Verständnis von mikrobiologischen und immunologischen Faktoren, die zur Krankheitsentstehung beitragen.

Entscheidend für eine qualitativ hochstehende Versorgung ist das Zusammenspiel von verschiedenen Disziplinen – vor allem mit der Allgemeinchirurgie. Die Ätiologie dieser Erkrankung wird weiterhin nicht verstanden, auch wenn mittlerweile vor allem im Bereich der Genetik entscheidende Fortschritte erzielt wurden und bis heute mehr als 200 Gene identifiziert werden konnten. Die positive Familienanamnese in Verbindung mit verschiedenen klinischen Leitsymptomen ist damit oft hilfreich für eine rasche Diagnose. Im modernen Krankheitskonzept dieser Erkrankung spielt die Mikrobiota eine überragende Rolle. Man geht davon aus, dass bei diesen Erkrankungen die Immuntoleranz gegenüber der körpereigenen Flora zusammenbricht. Ein ursächliches infektiöses Agens konnte bis heute nicht identifiziert werden. In diesem Beitrag wird speziell auf klinische Aspekte, nämlich Diagnosestellung und Therapiekonzepte eingegangen. Die seltene Zwischenform, die sogenannte „unklassifizierbare“ Colitis, die Aspekte beider Erkrankungsformen beinhaltet, wird ebenfalls nicht gesondert diskutiert.

Morbus Crohn

Klinik

Im Gegensatz zur Colitis ulcerosa, die deutlich rascher erkannt wird, wird die Diagnose eines Morbus Crohn oft spät

gestellt. Das liegt daran, dass massive Diarrhoen nur bei einem kleineren Prozentsatz der Erkrankten auftreten. 80 Prozent der Erkrankten zeigen einen Dünndarmbefall, 30 Prozent in Form eines ausschließlichen Dünndarmbefalles und 50 Prozent in Form einer Ileocolitis. Die übrigen Patienten (20 Prozent) erkranken an einer reinen Crohn-Colitis. Ein Drittel der Patienten weist einen perianalen Befall in Form von Fisteln, Abszessen und Fissuren auf.

Typische Symptome bei Morbus Crohn sind Gewichtsverlust, Durchfall, Fieber und krampfartige Abdominalschmerzen. Bei reiner Ileitis treten Symptome aber oft erst bei Vorliegen signifikanter Stenosen auf. Nach zehn Jahren Erkrankungsdauer findet man bei einem Drittel, nach 20 Jahren bei der Hälfte der Patienten enteroenterische, enterovesikale, retroperitoneale, anorektale und/oder enterokutane Fisteln.

Diagnose und Beurteilung der Aktivität

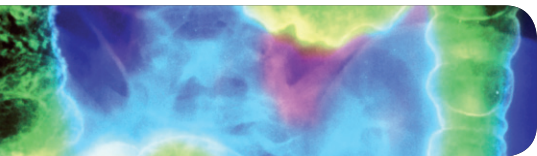
Um eine optimale Therapie einleiten zu können, ist neben der diagnostischen Abgrenzung – vor allem zu infektiösen Enterokolitiden einerseits und zur Colitis ulcerosa andererseits – die Lokalisation der Erkrankung und das Vorliegen von allfälligen extraintestinalen Manifestationen zu definieren. Weiters ist die Aktivität der Erkrankung zu beurteilen; diese orientiert sich weniger am endoskopischen Befund als an klinischen Kriterien.

Während die Endoskopie zur Diagnose-sicherung unerlässlich ist, ist sie als Therapiekontrolle immer noch in Diskussion, auch wenn das Thema „mukosale Heilung“ (das heißt be-

M. Crohn: Klinische Charakteristika

- Chronische Diarrhoe (Dauer > vier Wochen), sehr selten blutig
- Bauchschmerzen
- Gewichtsabnahme
- Schwäche
- Häufig nächtliche Symptomatik
- Labor: erhöhte Entzündungswerte, Anämie, Thrombozytose

schwerdefreier Patient und Abheilen der entzündlichen Veränderungen) heute viel diskutiert wird. Vor der Einleitung einer Immunsuppression oder einer geplanten Operation ist die komplette Coloskopie ebenfalls indiziert. Die Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes ist im Rahmen des primären Stagings empfohlen, da eine Mitbeteiligung desselben in bis zu 20 Prozent der Fälle vorliegt. Die klassische Sellink-Kontrastuntersuchung spielt keine Rolle mehr und die Dünndarmlaufuntersuchung besteht heute im Wesentlichen aus einer sogenannten MR-Enterographie, die deutlich patientenfreundlicher ist. Eine Kapsel-Endoskopie zur Erstellung einer Diagnose ist nur bei wenigen Patienten erforderlich. Der Stellenwert der Sonographie hängt von der Verfügbarkeit eines erfahrenen Untersuchers ab. Sie ist hilfreich bei der Erkennung von Abszessen, Fisteln, Stenosen und von prästenotischen Dilatationen. CT-Untersuchungen sollen auf Grund der Strahlenbelastung und des vorwiegend jugendlichen Alters der Patienten vermieden werden. Die Bestimmung von Calprotectin in der täglichen Praxis ist vor allem dazu geeignet, ein funktionelles Problem auszuschließen. ►►



» Therapie des akuten Schubes

Die Entscheidung, welche Therapieform in Frage kommt, richtet sich nach dem Schweregrad des klinischen Bildes und ist damit der Erfahrung des Arztes zu überlassen. Bei mildem bis moderatem Schub ist nach den Richtlinien der ECCO (European Crohn's Colitis Organisation) Budesonid (9 mg/Tag) die Therapie der Wahl für die Dauer von acht bis zwölf Wochen. Eine kürzere Therapiedauer ist nicht sinnvoll. Dieses Steroid ist zu bevorzugen, da es weniger Nebenwirkungen hat. Budesonid ist allerdings nur bei ileo-coecalem Crohn wirksam; daher ist das Krankheitsausmaß vorher endoskopisch zu erfassen. Oft empfiehlt es sich, mit konventionellem Cortison zu beginnen (1 mg/kg Körpergewicht Prednisolon für circa zehn Tage) und dann auf Budesonid zu wechseln.

Auch wenn laut ECCO 5-Aminosalizylate (5-ASA) bei Morbus Crohn wenig Wirkung zeigen und nicht empfohlen werden, bleibt diese Frage ungeklärt. 5-ASA kommen in der Praxis sowohl in der Akut- als auch in der Erhaltungstherapie zum Einsatz, was auch gerechtfertigt scheint. So konnte in einer kürzlich publizierten

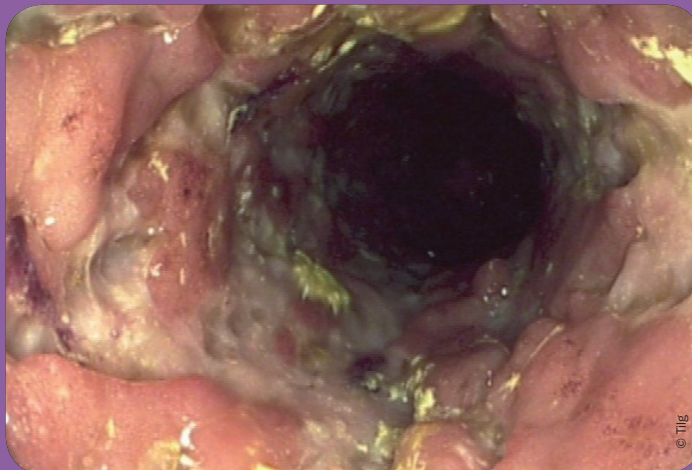


Abbildung 1: Endoskopisches Bild einer Crohn Colitis mit typischen tiefen longitudinalen Ulzerationen.

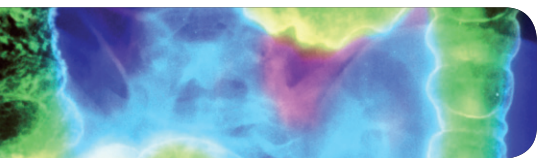
Studie nachgewiesen werden, dass 5-ASA wie etwa Budesonid bei circa 70 Prozent der Patienten zu einer klinischen Remission führte. Bei leichten Schüben ist daher ein Therapieversuch mit hochdosiertem 5-ASA (3 bis 4g/Tag) vertretbar. Die bei uns zur Verfügung stehenden Präparate zeigen alle eine ähnliche Wirksamkeit. Der große Vorteil und damit auch ein

Argument für 5-ASA ist ihr Sicherheitsprofil und die damit geringe Rate an Nebenwirkungen. Salazopyrin kann bei ausschließlichem Colonbefall angewendet 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. So wurde die Gabe von Ciproxin und Rifaximin beim milden Verlauf als wirksam bewertet; allerdings ist eine lange Therapiedauer erforderlich. Im Alltag kommen Antibiotika beim nicht-fistulierenden Crohn kaum zum Einsatz.

Als Mittel der Wahl bei Versagen der 5-ASA Therapie oder bei mittelschwerem Verlauf sind im akuten Schub systemische Steroide anzusehen. Die Initialdosierung beträgt 1 mg/kg Körpergewicht Prednisolon Äquivalent. Auf diese Therapie sprechen 60 bis 80 Prozent der Patienten innerhalb von zehn bis 14 Tagen an. Bei Anzeichen einer Remission wird eine Dosisreduktion empfohlen: in ein- bis zweiwöchigen Abständen um 10 mg Prednisolon Reduktion unter der Voraussetzung, dass eine stabile Remission erhalten bleibt. »

Therapeutika, die bei M. Crohn zum Einsatz kommen

Substanz	Dosierung
Salazopyrin	3,0 – 4,0 g/Tag, wenig wirksam, evtl. bei extraintestinalem Gelenksbefall
5-Aminosalizylate	1,5 – 4,0 g/Tag; nur für milde Krankheitsverläufe
Kortikosteroide/Budesonid KEINE DAUERThERAPIE!	1,0 mg/kg KG Prednison per os; nur für Induktion geeignet; maximal acht bis zwölf Wochen; Dosisreduktion je nach klinischem Verlauf bzw. alle zwei Wochen; Budesonid: 9 mg/kg KG für acht bis zwölf Wochen; Osteoporoseprophylaxe
Azathioprin	2 – 2,5 mg/kg KG (Zieldosierung)
6-Mercaptopurin	1,5 mg/kg KG
Adalimumab	zu Woche 0 160 mg s.c., Woche 2 80 mg s.c., dann 40 mg s.c. alle 2 Wochen
Infliximab	5 mg/kg KG iv Woche 0, 2 und 6 und dann alle acht Wochen



►► Prinzipiell ist eine Therapiedauer von circa acht bis zwölf Wochen anzupeilen, eine Dauertherapie immer zu vermeiden. Falls ein Rückzug einer Cortisontherapie nicht möglich erscheint, ist üblicherweise eine klare Indikation für eine immunsuppressive oder anti-TNF Therapie gegeben. Das sogenannte Tapering einer Cortisontherapie ist nie starr durchzuführen, sondern an die klinische Besserung anzupassen, das heißt: einmal erfolgt sie rascher, einmal langsamer. Niedrige Initialdosen sind sinnlos und führen zu einem raschen Rezidiv – ebenso auch eine zu kurze Behandlungsdauer. Dies wird in der klinischen Praxis leider zu oft ignoriert. Wichtig ist auch die parallele Gabe von Vitamin D/ Kalzium bei jeder Cortisontherapie und eine Evaluierung der Knochendichte in einem frühen Krankheitsstadium.

Therapie des chronisch aktiven Verlaufs

Darunter versteht man Patienten, bei denen mindestens zweimal pro Jahr eine Cortisontherapie erforderlich ist oder zumindest über drei Monate hindurch mehr als 10 mg Prednisolon-Äquivalent zur Remissionserhaltung benötigen. Hier ist

Azathioprin das Medikament der Wahl. Bei rund 50 Prozent aller Patienten mit einem M. Crohn ist eine immunsuppressive und/ oder anti-TNF Therapie notwendig. Man strebt an, durch die Azathiopringabe – empfohlen wird eine Tagesdosis von etwa 2,5 mg/Kilogramm – Steroide zu reduzieren beziehungsweise abzusetzen. Der Wirkungseintritt ist mit einer deutlichen Verzögerung nach drei bis spätestens sechs Monaten zu erwarten. Das Nebenwirkungsspektrum (Pankreatitis, Panzytopenie, Fieber, Hepatotoxizität) ist in Betracht zu ziehen und eine engmaschige Kontrolle von Blutbild, Leberwerten und Pankreasenzymen erforderlich.

Mindestens zehn Prozent der Betroffenen vertragen diese Therapie nicht; ein Absetzen ist erforderlich. Bei einzelnen Nebenwirkungen wie zum Beispiel Hepatotoxizität ist ein Umstellen auf 6-Mercaptopurin sinnvoll. Die Dosis sollte individuell so eingestellt werden, dass Leukozytenzahlen zwischen 3.000 bis 6.000/ μ l vorliegen. Eine Therapiedauer von vier bis fünf Jahren ist anzustreben. Nach dieser Zeit ist ein Absetzversuch bei stabiler Remission möglich und bei

mindestens einem Drittel der Patienten auch erfolgreich.

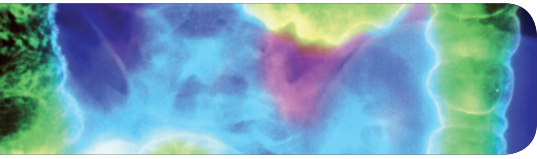
Anti-TNF-Therapien

Bei Nichtansprechen auf Azathioprin stellt die Verabreichung der beiden monoklonalen anti-TNF α Antikörper Infliximab oder Adalimumab, die Therapiealternative dar. In Studien bei chronisch aktivem Verlauf lag die Ansprechrate initial bei über 80 Prozent, die Remissionsrate bei circa 50 Prozent. Bei knapp der Hälfte der Patienten hielt der Effekt mehr als zwölf Monate an. Ein besonderer Stellenwert für eine anti-TNF Therapie ist bei fistulierendem Verlauf gegeben, vor allem für Infliximab liegen Studiendaten vor. Anti-TNF Therapien zeigen ähnlich wie Steroide auch in der Akuttherapie eine hervorragende Wirksamkeit und kommen daher auch als Alternative zu Cortison bei Nichtwirksamkeit oder Unverträglichkeit in Frage. Ihre Domäne ist aber die Langzeittherapie, wobei Infliximab üblicherweise alle acht Wochen intravenös und Adalimumab alle zwei Wochen subkutan verabreicht wird.

Die Indikationsstellung zu einer Therapie mit Infliximab/Adalimumab sollte spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben; die weitere Verabreichung der Substanz ist auch im ambulanten oder niedergelassenen Bereich problemlos möglich. Als relevante und wichtige Nebenwirkung ist vor allem die erhöhte Rate an Infektionen zu bedenken, was natürlich auch für Steroide und Immunsuppressiva gilt. Der fiebernde Patient unter einer anti-TNF Therapie ist daher sehr ernst zu nehmen; eine rasche Abklärung mit nachfolgender Therapie ist erforderlich. Als schwerwiegende Nebenwirkung ist in erster Linie die Reaktivierung einer Tuberkulose oder einer chronischen Hepatitis B zu nennen. Bei einzelnen Patienten und schwerem Krankheitsverlauf ist eine Kombinationstherapie von anti-TNF Substanzen mit Azathioprin notwendig. Eine anti-TNF Therapie ist bei rund zehn bis 20 Prozent aller Patienten mit M. Crohn indiziert. ►►

Tipps für die Verwendung von Azathioprin

- Beginn mit 50 mg täglich, nach einem Monat steigern auf 100 mg beziehungsweise bei guter Verträglichkeit 2,5 mg/kg Körpergewicht (Zieldosis; spätestens nach drei Monaten);
- Monitoring: im ersten Monat Kontrolle von Blutbild, Leberwerten, Amylase wöchentlich; dann monatlich für drei Monate; bei guter Verträglichkeit alle drei Monate während der gesamten Therapiezeit;
- Wirksamkeit tritt frühestens nach drei Monaten ein (spätestens nach sechs Monaten);
- Nebenwirkungen: Dosis-abhängig und Dosis-unabhängig; Nebenwirkungen treten bei zehn bis 15 Prozent der Betroffenen über die gesamte Therapiedauer auf;
 - am häufigsten: Übelkeit, Erbrechen, Malaise (vor allem bei zu rascher Dosissteigerung!);
 - andere häufige Nebenwirkungen: Leukopenie, Hepatotoxizität, Pankreatitis, Hautausschläge
- Therapiedauer: vier bis fünf Jahre, dann Absetzversuch (Rezidiv in > 50 Prozent)
 - 6-Mercaptopurin bei Nebenwirkungen manchmal Therapieoption
 - Sonnenschutzexposition
 - Sicher in der Schwangerschaft (Erkrankung der Mutter in Remission für Schwangerschaft am wichtigsten)
 - Bestimmung von Azathioprin-Metaboliten im Blut nicht empfohlen
 - Prophylaktische Impfungen bei neu gestellter Diagnose: Hepatitis B, HPV, Varizellen



» Therapie von Komplikationen

Die häufigste Komplikation ist die Entstehung von Fisteln. Entscheidungsgrundlage für eine medikamentöse Therapie sind die klinische Symptomatik und damit auch der Leidensdruck des Patienten. Die Entscheidung, ob konservativ oder chirurgisch therapiert wird, sollte interdisziplinär unter Einbeziehung von Patienten, Gastroenterologen und eines in der Behandlung von Crohn-Patienten erfahrenen Chirurgen getroffen werden.

Bei der konservativen Behandlung von Fisteln spielen Antibiotika wie Metronidazol (20mg/kg Körpergewicht/Tag) eine gewisse Rolle; die Wirksamkeit von Azathioprin (2,5mg/kg Körpergewicht/Tag) ist hier nicht gut belegt. Bei komplexer fistulierender Erkrankung ist heute immer eine anti-TNF Therapie anzustreben.

Chirurgische Therapie

Die Indikation für eine chirurgische Behandlung sind Komplikationen in Form von Stenosen, Abszessen, Perforationen, Fisteln, nicht beherrschbare Blutungen sowie konservatives Therapieversagen oder Wachstumsprobleme. Prinzipiell muss im Bereich des Dünndarmes möglichst „darmsparend“ vorgegangen werden. Bei elektiven Eingriffen im Kolon

besteht die Möglichkeit einer Segmentresektion, einer subtotalen Kolektomie mit ileorektaler Anastomose sowie der Proktokolektomie mit endständigem Ileostoma. Für die Behandlung von Fisteln im Perinealbereich stehen eine Reihe von operativen Verfahren zur Auswahl. Patienten mit Fisteln sind immer interdisziplinär zu betreuen und zumindest zu einer Erstbegutachtung einem entsprechenden CED-Zentrum zuzuführen.

Ergänzende Maßnahmen

Aufwendige elementare und polymere Diäten scheinen offensichtlich über eine Veränderung der Darmflora therapeutische Effekte zu haben. Für Probiotika gibt es im Gegensatz zur Colitis ulcerosa noch keine in Studien gesicherte Wirksamkeit. Eine wesentliche Begleitmaßnahme ist der Verzicht auf Nikotinkonsum, nachdem der negative Einfluss von Rauchen auf den Krankheitsverlauf gezeigt werden konnte. Ein guter Teil der Patienten profitiert von einer unterstützenden Psychotherapie und vor allem einer Hypnosetherapie. Eine psychologische Begleitung ist bei vielen Patienten hilfreich und notwendig.

Colitis ulcerosa

Klinik

Entscheidend für die Wahl der Therapie sind Befallsmuster und klinische Aktivität. Beim Befallsmuster unterscheidet man zwischen einer Proctitis, linksseitigen Colitis (oft auch nur Proctosigmoiditis) und einer ausgedehnten Colitis (Panco-litis). Dies ist von zentraler Bedeutung, nachdem die Lokaltherapie – vor allem mit Aminosalizylaten – bei dieser Erkrankung eine sehr wichtige Rolle spielt und Zäpfchen nur bis circa zehn Zentimeter, Klysmen nur bis zur linken Flexur Wirksamkeit zeigen.

Die Aktivität einer Colitis ulcerosa wird im klinischen Alltag nach den Kriterien von Truelove & Witts beurteilt: Eine gering

aktive Colitis liegt vor, wenn weniger als vier blutige Stuhlgänge pro Tag abgesetzt werden und keine systemischen Beschwerden vorliegen. Eine schwere Colitis wird definiert durch mehr als sechs blutige Stühle pro Tag und das Vorliegen von mindestens einem der folgenden systemischen Symptome: Fieber, Puls > 90/min, Hämoglobin < 10.5g/dl, BSG > 30. Dazwischen liegen Schübe mit mäßig gradiger Aktivität. Insgesamt ist die Aktivitätseinschätzung klinisches Ermessen und reflektiert ärztliche Kunst und Erfahrung. Klinisches Leitsymptom dieser Erkrankung ist die blutige Diarrhoe („mehr Blut als Stuhl“).

Assoziierte Symptome sind kolikartige Bauchschmerzen, Urgenz und Tenesmen, Fieber, Gewichtsverlust und Fatigue.

Therapie des akuten Schubes

Linksseitige Colitis –

Geringe bis mäßig gradige Aktivität

Bei der *Proctitis ulcerosa* ist die topische Verabreichung von 5-Aminosalicylat-(5-ASA)-Präparaten in Form von Suppositorien die Therapie erster Wahl. Als Dosis ist mindestens die Gabe von 1 g Mesalazin pro Tag empfohlen. Die topische Gabe ist hier auch der oralen Verabreichung von 5-ASA (3 bis 4 g täglich) überlegen, allerdings ist eine Kombinationstherapie (oral und lokal) oft notwendig und auch wirksamer. Bei unzureichendem Therapieerfolg kann zusätzlich eine lokale Cortisontherapie (Schaumtherapie) erfolgen.

Bei der leichten bis mittelschweren Proctosigmoiditis ulcerosa und der linksseitigen Colitis sind 5-ASA Klysmen die Therapie erster Wahl. In Studien zeigen sich hier Remissionsraten von mehr als 60 Prozent. Die Gaben sollten aus praktischen Gründen vor allem abends erfolgen, nachdem ein möglichst langes Verweilen in situ anzustreben ist. Eine Kombinationstherapie mit zusätzlichem oralen 5-ASA (3 bis 4,5 g/Tag) ist der Monotherapie mit Klysmen überlegen und faktisch immer

Wichtige Differentialdiagnosen bei CED

- Bakterielle Infektionen: machen häufig „endoskopische Bilder wie CED“ (typisches Beispiel: *Campylobacter*; Tuberkulose; Yersinien)
- Reizdarmsyndrom (Calprotectin negativ und hilfreich in der Abklärung)
- *Clostridium difficile* Infektion (oft Colitis ulcerosa-ähnliche Erkrankung)
- Medikamententoxizität (vor allem NASR)
- Mikroskopische Colitis, vor allem kollagene Colitis

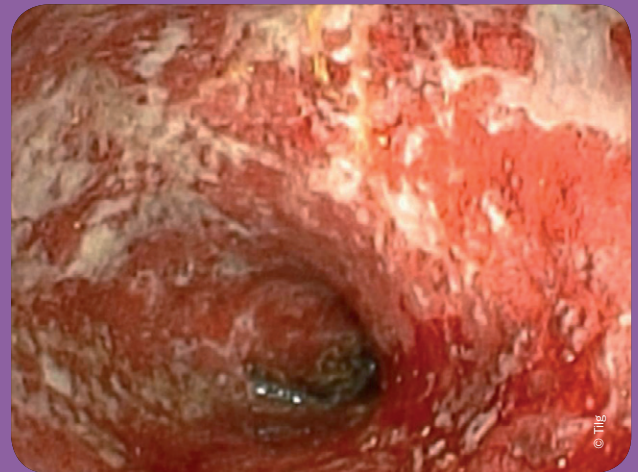
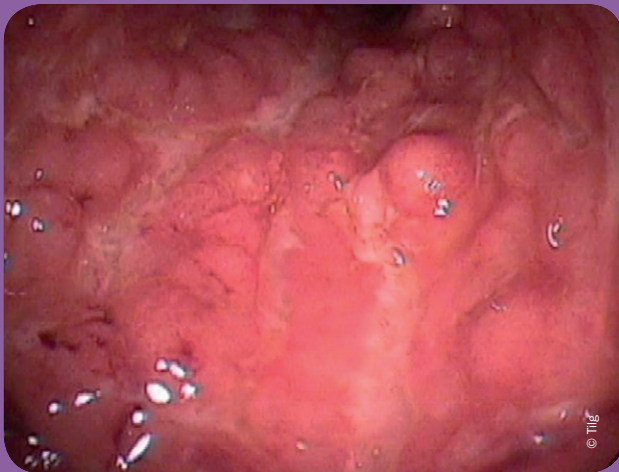


Abbildung 2: Endoskopische Präsentation einer Colitis ulcerosa mit Befall der gesamten Schleimhaut und pseudopolypoiden Veränderungen (links); Fibrinbedeckte, oberflächliche Ulzerationen mit Spontanblutung (rechts)

notwendig. Bei dieser Therapie ist eine klinische Besserung/Remission meist erst nach drei bis vier Wochen zu erreichen. Bei Ansprechen, aber unvollständiger Remission empfiehlt sich eine Verlängerung der Therapiedauer auf insgesamt sechs Wochen. Können die Klysmen durch die akute Entzündung nicht gut „gehalten“ werden, empfiehlt sich ein Versuch mit zusätzlicher morgendlicher Verabreichung von 5-ASA-Zäpfchen. Als Alternative steht auch ein Mesalazin-Schaum zur Verfügung (Wirksamkeit nur bis ins Sigma!). Bei Patienten, die auf eine topische und orale 5-ASA Kombinationstherapie nicht ausreichend ansprechen, kann noch ein Versuch mit einer zusätzlichen topischen Verabreichung von Budesonid erfolgen. Generell kann man sagen, dass sich die Colitis ulcerosa zu einem hohen Prozentsatz mit Aminosalizylaten behandeln lässt – sofern diese richtig angewendet werden.

Linksseitige Colitis mit hoher Aktivität

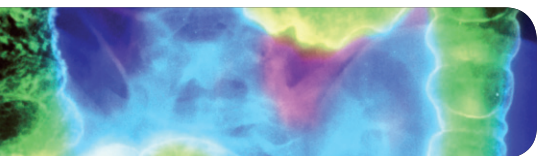
Patienten, welche auf diese Therapie nicht ansprechen beziehungsweise solche, die primär eine hochgradige kli-

nische Aktivität aufweisen, wird Cortison (1 mg/kg/Tag Prednisolon-Äquivalent) empfohlen. Auch wenn der Evidenzgrad gering ist, wird generell empfohlen, 5-ASA Präparate beizubehalten. Bei der primär hochgradig aktiven distalen Colitis wird zusätzlich die Gabe von 5-ASA-Klysmen empfohlen. Nach initialem Ansprechen auf die Therapie kann die Dosis nach sieben bis 14 Tagen im ein- bis zweiwöchigem Rhythmus reduziert werden. Mit Beginn der Dosisreduktion sollte eine remissionserhaltende Therapie mit einem Aminosalizylat eingeleitet werden. Das Tapering von Cortison erstreckt sich durchschnittlich über einen Zeitraum von acht bis zwölf Wochen. Es ist zu betonen, dass sowohl ein Beginn mit niedrigen Steroiddosen als auch eine zu kurze Therapiedauer mit Steroiden (< sechs Wochen) nicht sinnvoll erscheint, da das Ansprechen vermindert beziehungsweise die Rezidivrate höher ist. Eine optimale Steroidtherapie ist wichtig; vor allem müssen die Patienten besonders über das zu erwartende Nebenwirkungsprofil aufgeklärt werden. Eine begleitende

Osteoporose-Prophylaxe ist heute essentiell.

Ausgedehnte Colitis/Pancolitis Geringe bis mäßige Aktivität

Hier ist die orale Verabreichung von 5-ASA Präparaten (alternativ Salazopyrin bei extraintestinalem Befall) Therapie erster Wahl. Mesalazin-Präparate zeigen eine deutlich bessere Verträglichkeit als Salazopyrin. Die Auswahl des entsprechenden Präparates sollte sich daher in erster Linie nach dem Nebenwirkungsprofil, Aspekten betreffend die Compliance des Patienten (Darreichungsform, Anzahl der Tabletten bzw. Kapseln, Granulat) und nach ökonomischen Gesichtspunkten richten. Die Aminosalizylat-Therapie ist bei circa 60 Prozent der Betroffenen erfolgreich. Bei parallel auftretender Gelenksmanifestation erscheint die primäre Verwendung von Salazopyrin sinnvoll zu sein. Patienten, die auf eine orale Therapie mit 5-ASA nicht ansprechen, sollten mit oralem Prednisolon in einer Dosierung von 1 mg/kg/Tag behandelt werden.



►► **Ausgedehnte Colitis/Pancolitis** **Hochgradige Aktivität**

In dieser Situation besteht die Indikation für die primäre Verabreichung von systemischen Steroiden. Die empfohlene Dosis liegt bei 1 mg/kg Prednisolonäquivalent pro Tag; eine orale Therapie reicht meist aus. Auch der Effekt einer gleichzeitigen Gabe von 5-ASA ist nicht ausreichend durch kontrollierte Studien gesichert und wird unterschiedlich praktiziert. Bei Patienten mit schwerer Colitis ulcerosa liegt die Ansprechrate auf eine Steroidtherapie bei knapp unter 50 Prozent. Faktoren, die auf ein mögliches Therapieversagen hindeuten, sind: a) Dauer des Schubes vor Therapiebeginn > sechs Wochen; b) tiefe und ausgedehnte Ulzerationen und/oder großflächige mukosale Schädigungen; c) > acht Durchfälle/Tag am Tag drei nach Therapiebeginn oder drei bis acht Durchfälle/Tag am Tag drei und CRP > 4,5 mg/dl.

Schwere Colitis ulcerosa/ **Fulminante Colitis**

Die fulminante Colitis ulcerosa ist durch ausgeprägte Allgemeinsymptome (reduzierter Allgemeinzustand, Fieber,

Tachykardie, Hb < 10 mg/dl), massive blutige Diarrhöen (> zehn/Tag), deutlich erhöhte Entzündungsparameter (BSG > 50, Leukozyten > 15.000/ μ l, CRP > 4,5mg/dl, Serumalbumin < 3g/l) und unter Umständen durch ein drohendes Megakolon gekennzeichnet.

Die Therapie dieser Patienten sollte an Zentren mit entsprechender Erfahrung und Infrastruktur erfolgen. Ziel der medikamentösen Therapie ist es, die Mortalität zu senken und eine Kolektomie zu vermeiden. Die Therapie besteht zunächst aus der Gabe von Corticosteroiden IV (1 mg/kg Körpergewicht).

Sollte es nach drei bis fünf Tagen zu keiner klinischen Stabilisierung kommen, sind Therapieversuche mit Infliximab oder Cyclosporin A angezeigt. Auf Grund von großen rezenten Studien bevorzugen viele Zentren heute Infliximab. Eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin ist parallel zu beginnen.

Nach drei bis vier Monaten kann vor allem Cyclosporin A abgesetzt werden. Kommt es bei diesem Vorge-

hen zu einem erneuten Schub, ist die Kolektomie indiziert. Als Alternative zu Cyclosporin-A bietet sich eventuell die Verwendung von Tacrolimus an.

Chronisch aktive Colitis ulcerosa

Hier gelten heute faktisch idente Therapieprinzipien wie bei Morbus Crohn. Eine Azathioprintherapie ist sowohl bei Cortisonabhängigkeit als auch mindestens zwei cortisonbedürftigen Schüben pro Jahr indiziert. In dieser Situation sind Azathioprin (2 bis 2,5 mg/kg/Tag) oder 6-Mercaptopurin (1,5 mg/kg/Tag) in der Lage, Steroide „einzusparen“.

Die Remissionsraten unter Azathioprin bei Colitis ulcerosa sind eventuell etwas niedriger wie bei Morbus Crohn: Circa 50 Prozent der Patienten erzielen eine klinische Remission. Als Therapiedauer werden vier bis fünf Jahre empfohlen.

Erhaltung der Remission

Eine klinische Remission liegt vor, wenn die Stuhlfrequenz < drei Stühle pro Tag beträgt; vor allem aber, wenn kein sichtbares Blut mehr vorhanden ist und keine intestinalen oder extraintestinalen Beschwerden bestehen. Alle Patienten mit C. ulcerosa sollten eine remissions-erhaltende Therapie bekommen.

Proctitis ulcerosa

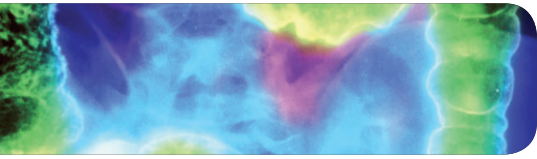
Medikamente der ersten Wahl sind 5-ASA Suppositorien (1 g/Tag). Orale Aminosalicylate sind nur zweite Wahl. Bei häufigen Schüben wird eine orale/rektale 5-ASA Kombination für mindestens zwei Jahre empfohlen.

Linksseitige Colitis

Hier sind 5-ASA-Klysmen der oralen Gabe überlegen. Die empfohlene Dosis beträgt 1 g/Tag oder 4 g alle drei Tage. Wie bei der Proctitis wird bei häufigen Schüben eine orale/rektale 5-ASA Kombinationsgabe empfohlen. Eine Klysmen-therapie wird allerdings auf Dauer von den meisten Patienten abgelehnt und damit

Therapeutika, die bei Colitis ulcerosa verwendet werden

Substanz	Dosierung
5-Aminosalicylate	1,5 bis 4,0 g/Tag; sehr wirksam im Unterschied zu Morbus Crohn; oft kombiniert mit Lokaltherapie (Zäpfchen, Einlauf), additiver Effekt!
Salazopyrin	3,0 bis 4,0 g/Tag, vor allem bei extraintestinalem Gelenksbefall
Kortikosteroide KEINE DAUER THERAPIE!	1,0 mg/kg KG Prednison per os; nur für Induktion geeignet; maximal acht bis zwölf Wochen; Dosisreduktion je nach klinischem Verlauf bzw. alle zwei Wochen; orales Budesonid wird nicht verwendet; Osteoporoseprophylaxe
Azathioprin	2 – 2,5 mg/kg KG (Zieldosierung)
6-Mercaptopurin	1 – 1,5 mg/kg KG
Adalimumab	zu Woche 0 160 mg s.c., Woche 2 80 mg s.c., dann 40 mg s.c. alle zwei Wochen
Infliximab	5 mg/kg KG IV Woche 0, 2 und 6 und dann alle acht Wochen



- wird eine orale Therapie für mindestens zwei Jahre empfohlen.

Ausgedehnte Colitis

Für 5-ASA besteht in dieser Indikation eine gesicherte Wirksamkeit. Die minimale Behandlungsdauer in diesen Studien betrug sechs Monate in einer Dosierung von 1,5 bis 4 g/Tag. Die Erhaltungsdosis beträgt mindestens 1,5 g täglich, verabreicht für mindestens zwei Jahre. Patienten, die unter einer wirksamen remissionserhaltenden Therapie mit Azathioprin stehen, haben keinen weiteren Nutzen von einer zusätzlichen 5-ASA Einnahme. Eine Alternative zu dieser antiinflammatorischen Therapie bietet die Rezidivprophylaxe mit Escherichia coli NISSLE. Für andere Probiotika und alternative Therapieformen (Weihrauchextrakte, Aloe vera-Einläufe, Akupunktur etc.) gibt es keine gesicherte Wirksamkeit. Mindestens 50 Prozent der Patienten mit Colitis ulcerosa benötigen als Dauertherapie eine Behandlung mit einem Immunsuppressivum (Azathioprin) oder einem anti-TNF Präparat (Adalimumab, Infliximab). Beide anti-TNF Therapien sind nach Versagen oder Nichtwirksamkeit von Azathioprin für die Langzeittherapie bei Colitis ulcerosa

Fallgruben und Differentialdiagnosen*

- Clostridium difficile Infektion (bei jedem Schub zu vermuten beziehungsweise auszuschließen)
- Nicht-steroidale Antirheumatika: kontraindiziert!
- Begleitendes Reizdarmsyndrom
- CMV-Colitis (vor allem bei schwerem Verlauf und Nichtansprechen auf Cortison)
- Nikotinkonsum: Reduziert Wirksamkeit aller Therapien – vor allem aber bei Morbus Crohn.

* bei Nichtansprechen auf die medikamentöse Therapie

geeignet und wirksam. Eine Remission ist nach ein bis zwei Jahren Therapie bei 20 bis 30 Prozent der Patienten zu erwarten. Führen all diese Versuche zu keiner Remission, ist das Einbringen in eine klinische Studie sinnvoll, da derzeit zahlreiche verheißungsvolle Therapeutika in vielen klinischen Studien getestet werden (wie zum Beispiel Vedolizumab, Tofacitinib). Erst dann ist die chirurgische Intervention in Form einer Colectomie angezeigt.

Chirurgische Therapie

Die Entscheidung für ein operatives Vorgehen erfolgt in enger Zusammenarbeit zwischen Gastroenterologen und Viszeralchirurgen, idealerweise an einem Zentrum mit entsprechender Erfahrung. In Abhängigkeit von der Dringlichkeit bestehen unterschiedliche Indikationen für die operative Therapie einer Colitis ulcerosa:

Notfallindikationen sind die Kolonperforation, das toxische Megacolon und eine vital bedrohliche Blutung. Der therapierefraktäre Patient ist immer rechtzeitig mit dem chirurgischen Partner zu diskutieren. Eine elektive Colectomie ist indiziert bei Dysplasie/Karzinom-(Verdacht) und therapierefraktärem Verlauf.

Überwachung (Surveillance)

Patienten, die seit mehr als acht Jahren an einer Pancolitis oder seit mehr als 15 Jahren an einer linksseitigen Colitis leiden, müssen in ein coloskopisch-bioptisches Überwachungsprogramm aufgenommen werden. Das Intervall beträgt bei fehlendem Nachweis von Dysplasien ein bis vier Jahre (je nach Risikoprofil). Bei fraglichem Vorliegen von Dysplasien durch Entzündung wird die Schubtherapie und anschließende neuerliche Durchführung der Überwachungs-Coloskopie gefordert. Werden von zwei verschiedenen Pathologen „low-grade“ Dysplasien oder von einem Pathologen eine „high-grade“ Dysplasie nachgewiesen, besteht die Indikation zur prophylaktischen Proktocolectomie. Auch bei Risikofaktoren wie

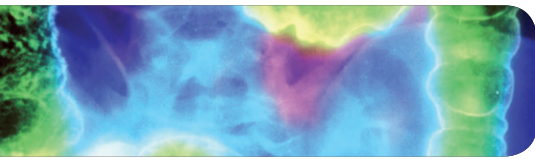
Colitis ulcerosa: praktische Tipps

- Klinisches Leitsymptom: blutige Diarrhoe („mehr Blut als Stuhl“);
- Ausmaß der Erkrankung muss bekannt sein (Proctitis? Linksseitig? Pancolitis?);
- Aminosalizylate sind sehr wirksam – vor allem, wenn oral und lokal kombiniert;
- Zäpfchen wirken bis circa zehn Zentimeter, Klysmen bis zur linken Flexur;
- Cortisonlangzeittherapie kontraindiziert (> drei Monate);
- Azathioprin bei 40 bis 50 Prozent der Patienten notwendig;
- Anti-TNF Substanzen wirksam.

„backwash“-Ileitis und primär sklerosierender Cholangitis ist eine elektive Proktocolectomie zu erwägen.

Ernährung und CED

Auch wenn anzunehmen ist, dass unser „Ernährungsstil“ wesentlich an der Entstehung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen beteiligt sein dürfte, spielen „Diäten“ zumindest in der Erwachsenenmedizin keine wesentliche Rolle. Die Mangelernährung resultiert aus der entzündlichen Aktivität (katabole Stoffwechselsituation), der unzureichenden Zufuhr von Energie und aus der ungenügenden Deckung des Nährstoffbedarfs wie beispielsweise von Eiweiß. Bestimmte postprandiale Symptome wie Schmerzen oder Diarrhoe hindern Patienten daran, ausreichende Mahlzeiten zu sich zu nehmen. Außerdem halten diese Patienten dann oft restriktive Diäten ein, die ihnen auferlegt wurden. Die restriktive Zufuhr von Gemüse, Früchten und Kornprodukten kann zu einem Mangel an Vitaminen und Mineralien führen. In diesen Nahrungsmitteln ist allerdings oft reichlich Stärke enthalten, was bereits beim Gesunden oft zu Meteorismus führt; das ist besonders bei Patienten mit CED zu beachten.



►► **Morbus und Crohn und Ernährung**
Bei Remission

- Möglichst wenig Alkohol;
- Fettreiche Ernährung je nach Krankheitslokalisation (zum Beispiel Ileum) eher ungünstig, insbesondere bei Steatorrhoe;
- Obst und Gemüse eher günstig; insgesamt keine spezifische Diät-Empfehlungen;
- auf Mangelzustände kritisch achten (Vitamine, Mineralien);
- Nikotin ist unbedingt zu meiden.

Bei Schub/Krankheitsaktivität

- Keine spezifische Empfehlung. Auch beim schweren Schub sollte der Patient versuchen, weiter zu essen; allerdings eher ballaststoffarm, vor allem beim Vorhandensein von Engstellen.

Colitis ulcerosa und Ernährung

Bei Remission

- Fleisch eher meiden (Pute, Geflügel und vermutlich auch Fisch ausgenommen), das heißt maximal einmal wöchentlich.
- Möglichst wenig Alkohol konsumieren;
- 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 sind 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.

Conclusio

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen stellen vor allem bei der jungen Bevölkerung bezüglich Morbidität eine häufige Erkrankung dar. Sie betreffen in der westlichen Welt 0,5 bis ein Prozent der Bevölkerung. Diese Erkrankungen sind aus pathophysiologischer Sicht nach wie vor unklar. Vermutlich spielt die Ernährung und in der Folge ein fehlgeleitetes Immunsystem – was die Toleranz gegenüber der Mikrobiota betrifft – eine

wesentliche Rolle. Die Betroffenen sind in ihrer Lebensqualität oft hochgradig eingeschränkt und stark belastet. Eine rasche Diagnose und entsprechende Therapie, die heute für die meisten Betroffenen sehr wirksam ist, stellen die Eckpfeiler bei der Betreuung von Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung dar. ◀◀

Literatur beim Verfasser

**) Univ. Prof. Dr. Herbert Tilg, Dr. Robert Koch, Dr. Alexander Moschen; alle: Universitätsklinik für Innere Medizin I/ Endokrinologie, Gastroenterologie und Stoffwechsel, Anichstraße 35, 6020 Innsbruck; Kontakt: Tel.: 0512/504/23 539; E-Mail: herbert.tilg@i-med.ac.at*

Lecture Board:

Univ. Prof. Dr. Gottfried Novacek
AKH Wien/Klinische, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
Univ. Prof. Dr. Harald Vogelsang
AKH Wien/Klinische, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

Vitaminmangel und CED

Vitamine	Ursache	Klinische Manifestation
Folsäure	Salazopyrin, Resorptionsstörung	Makrozytäre Anämie
Vitamin B ₁₂	Erkrankung bzw. Resektion des unteren Ileums	Makrozytäre Anämie, Neuropathie
Vitamin D	Resorptionsstörung (Jejunum), entzündliche Aktivität, Cortisontherapie	Osteoporose
Vitamin K	Resorptionsstörung, Cholestyramin	Blutungen
Mineralien		
Magnesium	Enteraler Verlust	Beinkrämpfe
Kalzium	Resorptionsstörung, Cortisontherapie, Laktoseintoleranz, Osteoporose	Steatorrhoe
Eisen	Enteraler Verlust, vermehrter Bedarf durch Entzündung	Anämie
Zink	Enteraler Verlust, verminderte Zufuhr	Akrodermatitis, Wachstumsstörung

