

# Chronisch entzündliche Darmerkrankungen aus internistischer Sicht

VON PHILIPP HOLZMÜLLER, THOMAS FEICHTENSCHLAGER



Dr. Philipp Holzmüller (li.),  
OA Dr. Thomas Feichtenschlager  
Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien, Österreich

Unter dem Begriff »chronisch entzündliche Darmerkrankung« (CED) werden hauptsächlich zwei große Krankheitsbilder subsummiert: Morbus Crohn (MC) und Colitis Ulcerosa (CU). Diese beiden Entitäten unterscheiden sich sowohl in Bezug auf die klinische Manifestation, die Ausbreitung im Gastrointestinaltrakt, als auch in Bezug auf die Therapie. Bis heute ist, trotz intensiver Grundlagenforschung in den letzten Jahren, die Ursache oder ein auslösendes Agens für CED nicht gefunden worden. Somit ist eine kausale Therapie nicht möglich. Jedoch lässt sich mit den heute zur Verfügung stehenden Therapeutika der Krankheitsverlauf und die Symptome der Patienten positiv beeinflussen und oftmals ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung verzögern.

Immer noch beträgt die Zeit vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung bei CED im Durchschnitt 2 Jahre. Wenn man sich vor Augen führt, welch immense Einschränkung der Lebensqualität bei den Betroffenen und deren Angehörigen damit einhergeht, so muss es als oberstes Ziel betrachtet werden, die primärversorgenden Ärzte für diese Krankheiten zu sensibilisieren.

## DIAGNOSTIK

Die ersten Symptome sind chronische Diarrhoe (länger als 4 Wochen), oft mit blutigen oder schleimigen Beimengungen, Abdominalschmerzen, Gewichtsverlust und Fieber. Auch perianale Abszesse, Gelenkschmerzen, Hautveränderungen und Augenentzündungen können für das Vorliegen einer CED sprechen.

Meist ist eine ausführliche Anamnese bereits nicht nur hinweisgebend, ob es sich um eine chronisch ent-

zündliche Darmerkrankung handelt, sondern auch um welche Form. Eine genaue Reiseanamnese und eine negative Stuhlkultur dienen dem Ausschluss einer infektiösen Genese der Symptome. Wie bei jedem Erstkontakt mit einem Patienten sollte ein genauer Status erhoben werden, mit speziellem Augenmerk auf die extraintestinalen Manifestationen von CED. Laboruntersuchungen sind nie beweisend für eine CED, können jedoch Aufschluss über Entzündung und Mangelzustände geben.

Auf der speziell eingerichteten Homepage [www.ced-check.at](http://www.ced-check.at) von Prof. Walter Reinisch von der Arbeitsgruppe CED des Allgemeinen Krankenhauses Wien kann jeder Arzt nach kostenloser Registrierung auf ein Onlineformular zugreifen, welches nach der Beantwortung einiger Fragen den Verdacht auf eine CED bestätigen kann.

Jeder Patient mit Verdacht auf eine CED muss einer kompletten Koloskopie mit Entnahme von Biopsien unterzogen werden. Eine Intubation des terminalen Ileums ist hierbei von größter Bedeutung, da die Ileozökalklappe eine Prädisloktionsstelle für MC darstellt. In 10 % der Fälle ist trotz kompletter Koloskopie und mehreren Biopsaten keine definitive Zuordnung zu einer der beiden Erkrankungen möglich. In diesen Fällen wird eine erneute Koloskopie nach 2 Jahren zur Diagnosesicherung empfohlen.

Bei Verdacht auf MC muss ebenfalls der obere GI-Trakt und der gesamte Dünndarm abgeklärt werden. Hierfür empfehlen die neuen Richtlinien der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) ein MRT-Enteroklysma oder eine CT. Es wird jedoch darauf hinge-

wiesen, dass es bei IBD-Patienten zu wiederholten Untersuchungen kommen kann und daher, im Hinblick auf die Minimierung der Strahlendosis, der MRT der Vorrang gegeben werden sollte. Diese Bildgebung ist zur Diagnose von Fisteln und Abszessen das Mittel der Wahl. Bei dringendem Verdacht auf einen Dünndarmbefall und inkonklusiver Bildgebung kann eine Dünndarmkapselenteroskopie zur optischen Beurteilung des Dünndarms eingesetzt werden.

#### THERAPIE

Das ideale Therapeutikum für CED sollte rasch wirken, nebenwirkungsfrei sein und die Lebensqualität der Patienten steigern. UEs sollte nicht nur die akute Aktivität der Erkrankung bekämpfen, sondern ebenfalls prophylaktisch vor neuerlichen Schüben schützen. Leider erfüllt keines der heute verfügbaren Medikamente diese Anforderungen. Die eingesetzten Therapeutika bei MC und CU sind großteils identisch, jedoch unterscheiden sie sich in Gewichtung und Zeitpunkt der Anwendung.

Es stehen uns einige Substanzklassen unterschiedlicher Stärke in Bezug auf ihre entzündungshemmende Wirkung zur Verfügung. Ihr Einsatz richtet sich nach Lokalisation, Klinik und Aktivität der Erkrankung.

5-ASA steht als Tablette, Suppositorium, Schaum oder Klysma zur Verfügung. Trotz guter Verträglichkeit muss auf Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Pankreatitis, Hauterscheinungen usw. geachtet werden. Die Einnahme von Salazopyrin kann zu einer Azospermie führen.

Auch bei CED ist der Grundsatz der Kortisontherapie zu beachten: »so viel wie nötig, so kurz wie möglich«. Leider kommt es bei MC-Patienten nicht selten zu einem steroidabhängigen Verlauf. Steroide stehen sowohl als lokale, wie auch als systemische Therapeutika zur Verfügung.

Immunsuppressive Medikamente werden bei Steroidabhängigkeit oder Resistenz eingesetzt. Seit über 50 Jahren kommen Purinanaloga wie Azathioprin (AZA) oder 6 Mercaptopurin (6MP) zur Anwendung. Auf Grund der langen Erfahrung mit den Präparaten ist das Nebenwirkungsprofil dieser Medikamente sehr gut bekannt. Sie bieten eine hohe Sicherheit in der Langzeitanwendung, haben jedoch einen deutlich verzögerten Wirkungseintritt (ca. 3 Monate). Besonders Augenmerk muss der behandelnde Arzt auf die erhöhte Infektanfälligkeit und evtl. Blutbildveränderungen legen. Patienten unter Immunsuppression dürfen keine Lebendimpfstoffe erhalten.

Sollten Immunsuppressiva nicht effektiv sein, stehen seit nunmehr 12 Jahren TNF Alpha Antagonisten zur Verfügung. Für MC sind zur Zeit in Österreich 2 Medikamente zugelassen: Infliximab als i.v. Infusion alle 8 Wochen und Adalimumab als s.c. Selbstinjektion alle 2 Wochen. Für die CU ist zurzeit nur Infliximab zugelassen. Bei beiden Biologika besteht die Möglichkeit zur Dosis Eskalation. Welch enormes finanzielles Interesse hinter diesen neuen Medikamenten steht kann man an der Tatsache ablesen, dass beide Medikamente 2009 unter den 10 einträglichsten Medikamenten weltweit zu finden waren. Auf Grund der hohen Behandlungskosten von ca. 1500 €/Monat dürfen diese Medika-

mente nur bei Auftreten von Nebenwirkungen oder Nichtansprechen auf Immunsuppressiva verschrieben werden. Nach einer initialen Therapiephase von 3 Monaten wird eine Therapieevaluation vorgenommen.

Der große Vorteil der Biologika liegt im schnellen Wirkungseintritt und der guten Verträglichkeit. Die wichtigste Nebenwirkung stellt auch hier die erhöhte Infektanfälligkeit dar.

Alle zur Verfügung stehenden Medikamente sind kombinierbar. Hier ist es wichtig darauf hinzuweisen, dass eine Kombination der Substanzklassen das Risiko für eine Infektion drastisch erhöht.

Gängige Praxis in der Therapie von CED ist der sogenannte »step up approach«. Hierbei wird mit einem 5-ASA Präparat oder einem Kortison begonnen. Bei Ineffektivität kommt ein Immunsuppressivum zum Einsatz und bei erneutem Therapieversagen wird auf ein Biologikum gewechselt. In letzter Zeit gibt es durch einige top publizierte Arbeiten auch Überlegungen, durch kombinierten Einsatz von TNF Alpha Antagonisten und Immunsuppressiva schon bei Krankheitsbeginn den Kortisoneinsatz drastisch zu reduzieren, oder gar zu vermeiden. Die Diskussion über diesen »top-down-approach« ist noch nicht abgeschlossen.

Vor jedem Therapieentscheid muss der behandelnde Arzt auch die Möglichkeit einer Operation erwägen. Die Nebenwirkungen einer medikamentösen Therapie müssen gegen die Risiken und Folgen einer OP abgewogen werden.

Patienten mit MC des Dickdarms oder CU haben ein erhöhtes Karzinomrisiko. Diese Patienten sollten regelmäßige Surveillance-Untersuchungen zur Früherkennung wahrnehmen.

#### MORBUS CROHN

Morbus Crohn ist charakterisiert durch eine transmurale Entzündung, welche im gesamten GI Trakt auftreten kann und unbehandelt sehr häufig zur irreversiblen Schädigung des betroffenen Darmabschnittes führt. Durch den transmuralen Charakter der Entzündung kann es zu einer Fistulierung mit Einbeziehung benachbarter Organe kommen. Eine Vernarbung kann zu einer Stenosierung führen. Je nachdem wie sich der MC verhält, unterscheidet man einen rein entzündlichen von einem stenosierenden und einem fistulierenden Verlauf.

---

## Abstract

#### INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN INTERNAL MEDICINE

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of inflammatory conditions of the colon and small intestines. It consists of two major entities: Crohn's disease (CD) and Ulcerative colitis (UC). For both diseases the underlying cause is still unknown, despite massive efforts in basic research and therefore a causal therapy is not available. Both conditions have overlapping and distinct clinical and pathological features.

In the western world the number of people suffering from IBD is rising. Nonetheless patients have to wait approximately 2 years from the onset of their first symptoms to the final diagnosis. Bearing in mind the devastating effects untreated IBD has on the daily lives of patients, it is of uppermost importance to raise awareness in physicians for these diseases.

## KLINIK

	COLITIS ULCEROSA	MORBUS CROHN
DURCHFALL	90 %	73 %
BLUTUNG	80 %	22 %
BAUCHSCHMERZEN	47 %	77 %
FISTELN	0 %	16 %
GEWICHTSVERLUST	5 %	54 %
FIEBER	1 %	35 %
ANÄMIE	40 %	27 %
ATHRALGIE	38 %	29 %
IRIDOZYKLITIS, UVEITIS	11 %	10 %

Da verschiedenste diätetische Maßnahmen weder Einfluss auf den Verlauf, noch auf das Wohlbefinden der Patienten haben, und eine Lifestyle-Modifikation im Sinne einer Stressreduktion meist nicht erreicht werden kann, beschränkt sich die Einflussnahme der Patienten auf ihre Erkrankung auf das Vermeiden von Tabakkonsum. Rauchen korreliert mit einer erhöhten Schubfrequenz und einem schlechteren Verlauf der Erkrankung.

Vor einem Therapiebeginn ist eine Aktivitätsbeurteilung unumgänglich. Daher wurden mehrere Scores entwickelt, um die Aktivität der Erkrankung zu klassifizieren. Den wichtigsten Score stellt hierbei der Crohn's Disease Activity Index (CDAI) dar. Dieser Score wurde in allen MC-Studien der letzten Jahre angewandt, ist jedoch in der täglichen Praxis zu komplex. Im klinischen Alltag wird man eher nach Allgemeinbefinden, Stuhlfrequenz, Laborwerten, Fieber und Bauchschmerzen beurteilen.

5-ASA hat bei MC einen geringen Stellenwert und wird nur noch zur Therapie bei milden Schüben, nicht jedoch zur Schubprophylaxe empfohlen. Das Medikament sollte hoch dosiert werden (3–4 g/d als Einzeldosis). Üblicherweise wird bei mildem und moderaten Schüben in Zusammenhang mit einem Ileozökalbefall ein orales Budesonid (9 mg/d) eingesetzt. Bei allen anderen Befallsmustern muss ein systemisches Kortison zum Einsatz kommen. Man beginnt mit 40–50 mg/d Prednisolon und schleicht dieses über 6–8 Wochen aus. Studien haben gezeigt, und die klinische Erfahrung stützt diese Daten, dass nur ca. 50 % der Patienten Kortison langfristig absetzen können. Gelingt dies nicht, muss mit einem Immunsuppressivum begonnen werden. Bis zum Ansprechen der Therapie (ca. 3 Monate) sollte gleichzeitig die Therapie mit Kortison fortgeführt werden. Ungefähr 20 % der Patienten entwickeln auf Purinanaloga noch vor Erreichen der Wirksamkeit eine Nebenwirkung, die zum Absetzen des Medikamentes führen. Zu den wichtigsten zählt dabei das Auftreten einer Pankreatitis sowie Fieber, Gelenkschmerzen und Durchfall. Patienten unter Dauerimmunsuppression müssen engmaschig auf Infekte und Laborveränderungen monitoriert werden. Selbst Patienten unter langjähriger stabiler immunsuppressiver Therapie sollten zumindest alle 3 Monate von einem Arzt kontrolliert werden.

Bei Nichtansprechen auf Immunsuppressiva beziehungsweise bei Kortisonabhängigkeit muss an eine

Anti-TNF-Alpha Therapie gedacht werden. Diese ist nicht nur gut verträglich, sondern auch potentiell schleimhautheilend und senkt signifikant die Notwendigkeit einer Operation. Diese Medikation darf jedoch nicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA IV) eingesetzt werden. Weiters muss bei einer positiven Familienanamnese auf Multiple Sklerose eine Cranial-MRT vor Therapiebeginn durchgeführt werden.

**COLITIS ULCEROSA**

Im Gegensatz zu MC kommt es bei der CU zu einer rein mukosalen Inflammation. Diese kann nur wenige cm des Mastdarms betreffen (=Proktitis) oder sich aufsteigend bis zum Vollbild einer Pancolitis ulcerosa entwickeln. Die genaue Kenntnis über die Höhe der Ausbreitung ist essentiell für den Therapieentscheid. Analog dem Vorgehen bei MC beeinflusst auch die Krankheitsaktivität entscheidend die Therapie. Eine fulminante Pancolitis ulcerosa mit hohem CRP, Fieber und Anämie ist ein schweres Krankheitsbild, welches stationär behandelt werden muss.

5-ASA wird als Basistherapeutikum sowohl bei akuten Schüben als auch zur Prophylaxe eingesetzt. Bis zu einer maximalen Ausdehnung zur linken Kolonflexur ist eine lokale Therapie einer oralen vorzuziehen. Die Applikation von Klysmen, Zäpfchen oder Schaum ist für die meisten Patienten unangenehm und gewöhnungsbedürftig. Auf Grund der hervorragenden lokalen Effektivität sollte jeder Patient zumindest zu einem Therapieversuch bewegt werden.

Die orale Therapie mit 5-ASA (4 g/d) kann auch als Einzeldosis verabreicht werden. Die Wirkung tritt innerhalb weniger Tage bis Wochen ein. Als Dauertherapie zur Prophylaxe von Schüben und dem Auftreten eines Kolorektal-Karzinoms sollte eine Dosis von 1,5 g/d gegeben werden.

Das weitere Vorgehen unterscheidet sich nur dahingehend von dem bei MC, dass Adalimumab und MTX nicht für die Therapie bei CU zugelassen sind.

CU ist potentiell heilbar durch eine Proktokolektomie mit Anlage eines ileoanalen Pouches. Im Idealfall haben die Patienten nach Aktivierung des Pouches 4–6 flüssige Stühle pro Tag. Die Operation birgt das Risiko eines permanenten Ileostoma, sollte es zu einem Versagen des Pouches kommen. Pro und Kontra dieser Operation müssen bei jedem Patienten individuell abgewogen werden.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen nehmen in der westlichen Welt zu. Eine frühzeitige Diagnose und eine maßgeschneiderte Therapie mit allen zur Verfügung stehenden Medikamenten kann es den Patienten ermöglichen, ein weitgehend symptomfreies Leben mit der Erkrankung CED zu führen. ■

**LITERATURHINWEISE:**

[www.ced-check.at](http://www.ced-check.at)

[www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/ecco-guidelines](http://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/ecco-guidelines)

[www.ecco-ibd.eu/index.php?option=com\\_](http://www.ecco-ibd.eu/index.php?option=com_)

[content&view=article&id=49&catid=12:oral%20present](http://www.ecco-ibd.eu/index.php?option=com_content&view=article&id=49&catid=12:oral%20present)