

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa – Wichtiges für den Nicht-Gastroenterologen

Pascal Frei, Luc Biedermann, Gerhard Rogler

Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Departement für Innere Medizin, UniversitätsSpital Zürich

Quintessenz

- In der Schweiz gibt es ca. 12 000–16 000 Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung.
- Ätiologisch spielen bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen genetische und Umweltfaktoren eine Rolle, derzeit gibt es aber keine in der Praxis anwendbaren genetischen Tests.
- Steroide sind bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sehr wirksam, aber langfristig unbedingt zu vermeiden.
- Immunsuppressiva haben bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen einen grossen therapeutischen Nutzen und ein kleines, zu diskutierendes Risiko.
- Nichtsteroidale Antirheumatika (und wahrscheinlich auch Antibiotika wie Penizilline) lösen häufig Schübe aus und sind wenn immer möglich zu vermeiden.

Einleitung

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED, englisch *inflammatory bowel disease* oder kurz IBD) werden unterteilt in den Morbus Crohn, die Colitis ulcerosa und – falls die CED nicht sicher zu klassifizieren ist – die Colitis indeterminata (oder wie es neu in der internationalen Terminologie heisst: *inflammatory bowel disease type unclassified*). CED manifestieren sich meist zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr; grundsätzlich ist die Erstmanifestation aber (insbesondere bei der Colitis ulcerosa) in jedem Alter möglich. Da es sich um chronische Krankheiten handelt, heisst das auch, dass CED-Patienten in jedem Alter in der Sprechstunde anzutreffen sind.

Die Colitis ulcerosa findet sich in den meisten epidemiologischen Studien etwas häufiger als der Morbus Crohn. Beide Erkrankungen sind in Nordeuropa häufiger als in Südeuropa [1]. In der Schweiz gibt es ca. 12 000–16 000 Patienten mit einer CED. CED sind in Ländern mit «amerikanisch-europäischer Lebensweise» deutlich häufiger als in anderen Regionen der Welt. Allerdings steigt die Inzidenz z.B. in asiatischen Ländern, die sich derzeit rasant entwickeln und deren Lebensstil sich «verwestlicht», ebenfalls stark an. Daher wird angenommen, dass Umweltfaktoren zur Entstehung beitragen.

Wir möchten in dieser Übersicht zuerst wenige wichtige Punkte zu Pathophysiologie und Diagnostik darstellen. Ein zweiter Teil fasst knapp die therapeutischen Stufenschemata zusammen, die bei Crohn und Colitis

angewandt werden. Das eigentliche Ziel dieser Übersicht ist es aber, in einem dritten Teil zehn wichtige Punkte zu diskutieren, die im Alltag auch für den Nicht-Gastroenterologen wichtig sind.

Pathophysiologie, Verlauf und Diagnostik der CED

Ätiologisch spielen bei den CED sowohl eine genetische Disposition als auch Umweltfaktoren eine wichtige Rolle [2]. So haben 20–30% der Patienten eine positive Familienanamnese, und monozygote Zwillinge erkranken häufiger als heterozygote. Der bekannteste, aber bei weitem nicht einzige *genetische* Faktor ist das NOD2-Gen, ein intrazellulärer mikrobieller Rezeptor, der bei 20–30% aller Patienten mit Morbus Crohn bestimmte Varianten aufweist. Kürzlich wurden zusätzliche pathophysiologisch relevante Polymorphismen in spezifischen Autophagie-Genen entdeckt (z.B. im ATG16L1-Gen), die für den intrazellulären Bakterienabbau wichtig sind [3]. Inzwischen sind für den Morbus Crohn bereits mehr als 70 Risikogene nachgewiesen, für die Colitis ulcerosa sind es bereits mehr als 30. All diese Risikogene können aber dennoch nur etwa ein Viertel der Erkrankungen erklären.

Derzeit gibt es keine genetischen Tests, die in der Praxis für die Diagnostik der CED sinnvoll anwendbar wären. Dies lässt sich an einem rechnerischen Beispiel einfach erläutern. Ein Patient ohne Risikogen (z.B. keine NOD2-Variante) hat ein absolutes Risiko für eine CED von 0,2 bis 0,3%. Bei Vorhandensein eines Risikogens (NOD2-Variante) steigt das Risiko um das Vier- bis Fünffache. Damit ist das absolute Crohnrisiko auch bei Trägern der NOD2-Mutation nur ca. 1–1,5%. Da 40% der Crohnpatienten NOD2-Varianten aufweisen, aber auch 10% der Gesunden (von denen es ja mehr als 100-mal mehr gibt), wäre die Zahl der nicht Erkrankten mit einem positiven Gentest viel höher als die Zahl der Erkrankten. Eine Genanalyse macht daher für die Diagnostik der CED trotz der grossen Fortschritte im Verständnis der genetischen Risikofaktoren keinen Sinn.

Gute Hinweise für eine Beteiligung von *Umweltfaktoren* liefern epidemiologische Studien. CED treten gehäuft in industrialisierten, westlichen Ländern auf, insbesondere in städtischen Gebieten und bei Personen höherer Bildung. Mögliche ursächliche Umweltfaktoren sind infektiöse Agenzien, Ernährungsfaktoren, Medikamente (wie Antibiotika) und Toxine [4]. Auch ein zu hoher Hygienestandard in der Kindheit scheint ein Risikofaktor für einen Morbus Crohn zu sein [5].



Pascal Frei

Gerhard Rogler has consulted to Abbott, Essex/MSD, FALK, Flamentera, Novartis, Roche, Tillots, UCB, Vifor; has received speaker's honoraria from Abbott, Essex/MSD, FALK, Tillots, UCB and Vifor. Has received a research grant Abbott, Ardeypharm, Essex/MSD, FALK, Flamentera, Novartis, Roche, Tillots, UCB, Vorfor and Zeller.

Worin unterscheiden sich ein Morbus Crohn und eine Colitis ulcerosa? Die Entzündung beim Morbus Crohn befällt prinzipiell den gesamten Intestinaltrakt, bevorzugt aber den distalen Dünndarm («Ileitis terminalis») und/oder den Dickdarm («Crohn-Colitis»). Es handelt sich um eine transmurale, teilweise granulomatöse Entzündung, die auch die Serosa und die regionalen Lymphknoten involvieren kann. Allerdings finden sich Granulome bioptisch inzwischen nur mehr in wenigen Fällen. Daher ist es für Pathologen oft schwierig, eine eindeutige Diagnose zu stellen. Man kann also die Diagnosestellung nicht vom pathologischen oder histologischen Befund abhängig machen. Vielmehr wird die Diagnose klinisch unter Zusammenschau aller vorhandenen Daten gestellt. Die Crohnerkrankung ist durch ihren diskontinuierlichen Charakter mit oft gleichzeitigem Befall voneinander entfernt liegender Abschnitte des Darmtrakts charakterisiert, was man auch als *skip lesions* bezeichnet.

Die Colitis ulcerosa ist auf die Mukosa des Dickdarms beschränkt und weist eine vom Rektum ausgehende kontinuierliche Ausbreitung in das distale und seltener das gesamte Kolon auf. Selten gibt es Fälle, bei denen das Rektum ausgespart ist oder bei denen neben einer distalen Colitis zusätzlich eine fleckförmige Entzündung im Bereich der Appendixgrube (*cecal patch*) besteht.

Die CED-Diagnostik ist vielschichtig. Es gibt keinen Test, mit dem eine CED bewiesen oder ausgeschlossen werden kann. Darum erfolgt die Diagnostik immer in Zusammenschau von Klinik, Endoskopie, Histologie, Radiologie und Laborchemie.

Mit welchen Beschwerden geht ein CED-Patient zum Hausarzt?

CED-Patienten äussern nicht nur abdominelle Symptome, auch wenn die führenden Symptome chronische Durchfälle mit oder ohne Blutbeimengungen (gelegentlich auch Obstipation bei Morbus Crohn) und rezidivierende Bauchschmerzen sind. Ebenfalls häufig sind allgemeine Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Übelkeit. Im Alltag ist es wichtig, auch sogenannte extraintestinale Symptome zu erkennen und zu behandeln. Sowohl initial wie auch im Verlauf können Gelenkschmerzen (einfache, nicht-entzündliche Arthropathien, Spondylarthritis, Oligoarthritis), Hautveränderungen (Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum), Augenentzündungen (Uveitis, Iritis, Konjunktivitis) und subfebrile Temperaturen auftreten. Nur durch Kenntnis der möglichen Symptome und eine zielgerichtete Diagnostik kann eine häufig lange Latenz von Erstsymptomen bis zur Diagnose verkürzt werden.

In einer kürzlich publizierten Untersuchung der schweizerischen IBD-Kohorte (SIBDCS), in der mehr als 2000 CED-Patienten eingeschlossen sind, betrug die Latenz bei der Colitis etwa ein Jahr, beim Morbus Crohn sogar bis zu drei Jahren. Diese Latenz entsteht einerseits, weil sich Patienten oft erst nach Monaten beim (Haus-) Arzt melden, andererseits aber auch durch eine verzögerte Diagnostik nach Erstpräsentation in der ärztlichen Sprechstunde [6].

Therapieschemata bei Crohn und Colitis

Eine sehr ausführliche und aktuelle Zusammenfassung der aktuellen Crohn- und Colitistherapie liefern die regelmässig aktualisierten ECCO-Guidelines [7–10]. Für einen kompakten Überblick verweisen wir auf eine kürzliche deutschsprachige Zusammenfassung [11, 12]. Hier möchten wir ganz kurz die zur Verfügung stehenden Medikamente wiedergeben, deren Einsatz einerseits vom Schweregrad der Erkrankung, andererseits vom Befallmuster abhängig ist.

M. Crohn

Grundpfeiler zu Beginn der Therapie beim akuten Crohn-schub sind Steroide. Bei leichter bis mässiger Ileitis terminalis sollte das ileozeokal gut wirksame Budesonid verwendet werden (9 mg/d), da es bei nahezu gleicher Wirkung wesentlich weniger Steroidnebenwirkungen hat. Bei Versagen dieser Therapie oder bei schweren ilealen oder kolonischen Schüben ist nach wie vor das konventionelle Prednison (kurzfristig bis 60 mg, dann ausschleichende Dosierung, insgesamt für nicht mehr als drei Monate) indiziert. Der Einsatz von mehr als 60 mg Prednison ist nicht sinnvoll.

Immunsuppressiva, in erster Linie Azathioprin, werden verwendet, um langfristig v.a. auch beim chronisch aktiven Crohn möglichst auf Steroide zu verzichten. Alternativen bei Nicht-Ansprechen auf Azathioprin sind Methotrexat oder Anti-TNF-Antikörper (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab). Diese Medikamente werden bei schweren Verlaufsformen mit Erfolg während (Monaten bis) Jahren angewendet, um eine langfristige Remission zu erzielen. Hier nicht speziell erwähnt ist die komplexe und interdisziplinäre Therapie bei Fisteln [13], welche unserer Ansicht an spezialisierte Zentren gehört. Am häufigsten sind perianale Fisteln, grundsätzlich können aber Fisteln im gesamten Abdominalbereich auftreten (enteroenteral, enterokutan, enterovesikal, enterovaginal).

Colitis ulcerosa

Grundpfeiler der Colitistherapie sind 5-Aminosalicylate, welche sowohl oral als auch rektal appliziert werden können («topische Therapie»). Bei einer Proctitis ulcerosa sind Suppositorien den Einläufen überlegen, da sie das Rektum effizienter mit dem Wirkstoff benetzen. Bei einer linksseitigen Colitis braucht es hingegen Schäume oder Einläufe, bei Befall auch proximal der linken Flexur perorale Therapien. Bei linksseitiger Entzündung ist die topische Therapie effektiver als die orale, was immer bedacht werden sollte. Die häufige Annahme, eine Lokalthherapie mittels Schaum oder Einlauf sei den Patienten unangenehm, trifft für die allermeisten Patienten nicht zu. Werden die orale und topische 5-ASA-Gabe kombiniert, wirken sie zusammen noch stärker als eine der Applikationsformen allein.

Bei schwereren Schüben wird, analog zum Crohn, Prednison verwendet, oral in einer Dosis von 40 bis 60 mg. Bei sehr schweren Schüben sollte die Prednisongabe intravenös erfolgen. Bei fulminanten Schüben wird Infliximab oder Ciclosporin intravenös zur Remissionsinduktion verwendet, mit anschliessend langfris-

tig remissionserhaltender Therapie mit Infliximab oder klassischen Immunsuppressiva (Azathioprin, selten Tacrolimus). Immunsuppressive Therapien mit Ciclosporin oder Tacrolimus bei schweren Koliden sollten aus unserer Sicht ebenfalls an spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

Im Folgenden möchten wir nun zu praktischen Tipps übergehen anhand von zehn *Dos and Don'ts*. Diese Tipps sollen helfen, einerseits die Therapie zu optimieren, aber auch allfällige Missverständnisse zu beseitigen.

Die zehn *Dos and Don'ts*

1. Steroide sind wirksam, aber langfristig zu vermeiden

Hochdosierte Steroide sind eine potente Therapie bei einem CED-Schub. Die *Number Needed to Treat* (NNT) beträgt bei einem akuten Crohnschub 2–3 [14, 15]. Peroral wird eine Dosis von 40 bis 60 mg Prednison verabreicht. Dennoch gibt es Situationen, wo die perorale Medikation nicht reicht und auf i.v.-Steroide gewechselt werden muss. Richtlinien empfehlen bei einem akuten Colitisschub eine Dosis von 4 × 100 mg Solu-Cortel® i.v. (oder Äquivalent), was analog wahrscheinlich auch bei einem schweren Crohnschub sinnvoll ist. Auch wenn dies letztlich durch Studien nicht eindeutig bewiesen ist, empfehlen wir eine mehrfache tägliche Prednisongabe.

Wegen der bekannten Steroidnebenwirkungen, der bei längerfristiger Anwendung gehäuft auftretenden Komplikationen (wie Perforationen und Abszesse) und der Tatsache, dass Steroide nicht zur Remissionserhaltung geeignet sind, sollte langfristig auf eine Steroidtherapie verzichtet werden. Darum dürfte es den Begriff der «steroidabhängigen» CED eigentlich gar nicht geben.

Ziel muss auch bei schwereren Verläufen eine *steroidfreie* remissionserhaltende Therapie sein. Dies gelingt bei vielen Patienten mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin. Azathioprin (Imurek®, Azarek®, Azaimun®) wird in einer Dosis von 2 bis 2,5 mg/kg Körpergewicht eingesetzt, idealerweise einschleichend (50 mg abends während einer Woche, dann schrittweise Erhöhung bis zur erwähnten Zieldosis). Es hat bei ca. 10–15% der Patienten «unangenehme» Nebenwirkungen (grippale Symptome, Übelkeit, Magendrücken, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Haarausfall), in ca. 10% erzwingen schwerere Nebenwirkungen (Hepatitis, Pankreatitis, Knochenmarksuppression) einen Therapiestopp. Bei Auftreten der «unangenehmen» Nebenwirkungen kann es durchaus sein, dass Patienten das verwandte, aber leider wesentlich teurere 6-Mercaptopurin Purinethol®, in einer Dosis von 1 bis 1,5 mg/kg KG gut vertragen. Mit Azathioprin kann bei etwas weniger als 2/3 der Patienten, die es letztendlich vertragen, eine Remission erreicht werden. Diese Therapie macht aber nur Sinn, wenn sie längerfristig (über Jahre) durchgeführt wird, worüber der Patient gut informiert werden muss.

Alternativ kann beim Morbus Crohn Methotrexat eingesetzt werden. Hier verwenden wir 25 mg s.c. zur Remissionsinduktion und 15 mg s.c. (oder i.m. oder p.o.) wöchentlich zur Remissionserhaltung, immer kombi-

niert mit einer Folsäuresubstitution mindestens zwei Tage nach Methotrexat (Merkspruch: «Methotrexat am Montag, 5 mg Folsäure am Freitag»).

Eine nun seit mehreren Jahren erprobte Therapie zur Remissionsinduktion und steroidfreien Remissionserhaltung stellen die Anti-TNF-Antikörper dar, häufig auch Biologika genannt. In der Schweiz sind drei Präparate für die Crohnbehandlung zugelassen, namentlich Infliximab (Remicade®) alle 8 Wochen i.v.; Adalimumab (Humira®) alle 2 Wochen s.c.; Certolizumab pegol (Cimzia®) alle 4 Wochen s.c. Aktuell ist für die Colitisbehandlung nur Infliximab zugelassen.

Der in letzter Zeit viel diskutierte aggressive Einsatz von Anti-TNF-Antikörpern mit oder ohne Kombination mit Azathioprin erzielt zwar beim Crohn rascher eine steroidfreie Remission [16]. Kritisch betrachtet führt die regelmässige Kombinationstherapie aber zu einer Überbehandlung von vielen Patienten (denn sie führt nur in etwas mehr als 10% der behandelten Patienten zu einer besseren Wirkung als die Infliximab-Monotherapie), und längerfristig fällt dieser Vorteil kleiner aus, so dass wir im Falle einer kombinierten Therapie meist nach sechs Monaten Therapie auf eine Mono-Antikörpertherapie zurückgehen. Dies vermeidet nicht nur Kosten, sondern auch mögliche Nebenwirkungen der doppelten (und allenfalls jahrelangen) Immunsuppression.

Der einfachste und billigste Weg, Steroide in der Crohntherapie zu sparen, ist bei Rauchern der konsequente Nikotinstopp. Ein vollständiger (!) Nikotinstopp hat einen nachgewiesenen günstigen Effekt auf einen M. Crohn [17]. Leider gilt dies nicht für die Colitis ulcerosa, bei der Rauchen protektiv wirkt.

2. Nicht zu früh operieren

Ziel der medikamentösen Therapien beim Crohn ist es, Beschwerden und wiederholte Operationen zu vermeiden. Die Wirksamkeit der antientzündlichen und immunsuppressiven Therapien zur Remissionsinduktion und -erhaltung wurden oben erwähnt. Es häufen sich Hinweise, dass durch diese Therapien die Operationshäufigkeit in der Tat abnimmt [18]. Auch bei schweren Verläufen der Colitis ulcerosa kann die Kolektomierate durch die neuen Medikamente (Ciclosporin, Tacrolimus, Infliximab) signifikant reduziert werden. Darum sollte bei schweren Verläufen ein Therapieversuch mit diesen Medikamenten während einer begrenzten Zeit evaluiert werden. Solche («Rescue»-)Therapien sollten Zentren mit entsprechender Erfahrung vorbehalten sein. Dabei ist es nicht so sehr entscheidend, mit den genannten Substanzen vertraut zu sein, als vielmehr den Zeitpunkt, an dem eben doch operiert werden muss, nicht zu verpassen (s.u.).

3. Nicht zu spät operieren

Trotz bemerkenswerter Erfolge der medikamentösen Therapien muss eine operative Therapie rechtzeitig, interdisziplinär und mit dem Patienten besprochen werden. Die Operation bei schweren CED-Verläufen darf nicht als Versagen des Patienten, des Gastroenterologen oder der Medikamente angesehen werden. Am Beispiel der Ileitis terminalis gilt die frühzeitige Ileozökalresektion auch in den ECCO-Guidelines nebst Azathioprin

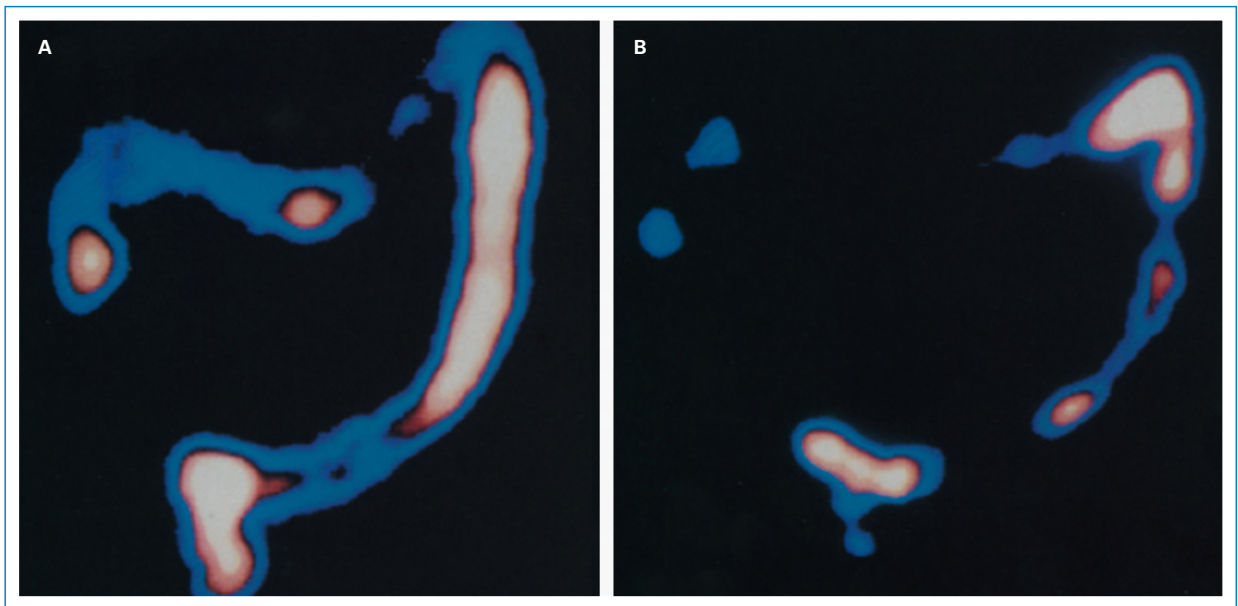


Abbildung 1

Schäume und Klysmen als topische Therapie.

Sowohl Schaumpräparate (**A**) als auch Klysmen (**B**) erlauben eine topische Therapie bis zur linken Flexur. Allerdings verteilen sich Schaumpräparate gleichmässiger als Klysmen [24].


und Prednison als sinnvolle Therapieoption. Es ist zu berücksichtigen, dass Resektionen darmsparend durchgeführt werden, da «Sicherheitsabstände» bei einer grosszügigen Resektion das Rezidivrisiko nicht günstig beeinflussen. Ebenso müssen darmsparende Striktuoplastiken bei narbigen Stenosen («Fibrostenosen») diskutiert werden, bei denen der lange, teure und potentiell nebenwirkungsreiche Einsatz von Immunsuppressiva/Biologika gar nicht wirken kann.

Vor allem nach Resektionen gilt es, eine sinnvolle medikamentöse Rezidivprophylaxe in Betracht zu ziehen. Auf jeden Fall muss der Patient informiert werden, dass der Crohn mit einer Operation nicht geheilt werden kann und eine Rezidivprophylaxe sinnvoll ist. Das durch uns am häufigsten verwendete Schema beinhaltet eine postoperativ rasch begonnene dreimonatige Metronidazol-Therapie (250 mg 3×/d), kombiniert mit einer mehrmonatigen Azathioprin-Therapie [19]. Alternativ (zum Beispiel bei einer Azathioprinunverträglichkeit) scheint eine Rezidivprophylaxe mit Anti-TNF-Antikörpern sehr effektiv [20], eine Rezidivprophylaxe mit 5-ASA hingegen ist hingegen weniger effektiv (*Number Needed to Treat*, NNT, von 8 bis 12) [21].

Auch wenn oben erwähnt wurde, dass die heutigen Medikamente das Kolektomierisiko bei der Colitis ulcerosa wesentlich reduzieren, darf nicht vergessen werden, dass erstens eine nicht ideal kontrollierte Entzündung langfristig das Karzinomrisiko erhöht und zweitens die Krankheit durch eine Kolektomie geheilt werden kann. Viele Patienten zeigen sich ängstlich gegenüber einer Kolektomie. Postoperativ sind allerdings fast alle zufrieden mit dem Kolektomieresultat, und die meisten wünschten sich postoperativ, sie wären schon früher kolektomiert worden [22]. Die Langzeiterfahrungen nach totaler Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage an einem Zentrum sind hervorragend [23].

4. Topische Therapie bei der Colitis ulcerosa häufiger anwenden

Viele Patienten in unserer Sprechstunde hatten oder haben keine topische Therapie, obschon deren Colitis aufgrund des Befallsmusters gut topisch behandelt werden könnte. Zur Verfügung stehen Suppositorien für die Proctitis ulcerosa und Schäume oder Einläufe für die linksseitige Colitis, definiert als Befall bis zur linken Flexur. Vorteil dieser Therapien ist, dass der Wirkstoff ausschliesslich, dafür in umso höherer Dosis dort ankommt, wo er benötigt wird.

Eine milde bis mässige Proctitis ulcerosa kann oft mit «nur» 1 g 5-ASA-Suppositorien behandelt werden, bei ungünstigem Verlauf kann trotz des sehr distalen Befalls eine ergänzende perorale 5-ASA-Medikation zusätzlichen Gewinn bringen. Ist diese Therapie unwirksam, sollte die topische Therapie zunächst mit einem ergänzenden steroidhaltigen Suppositorium ausgebaut werden. Ein linksseitiger Befall kann analog gut mit Einläufen oder Schäumen behandelt werden (Abb. 1 ) . Diese Therapien sind erst sinnvoll, wenn ein Befall über das Rektum hinaus besteht, da nur 40% der Schäume und 10% der Einläufe nach 4 Std. im Rektum sind [24, 25].

Grundsätzlich sind für viele Patienten kleinvolumige Präparate angenehmer, weshalb auf das Volumen des jeweiligen Präparates geachtet werden soll. Schäume werden von den Patienten bevorzugt und können besser gehalten werden. Wir empfehlen unseren Patienten, nach applizierten topischen Therapien mindestens 30 Min. in Linksseitenlage oder noch besser in Bauchlage zu verweilen (zum Beispiel abends lesend im Bett). Zeitgleich verordnen wir häufig auch Loperamid 20–30 min vor der topischen Therapie, welches die Motilität hemmt und dadurch das Halten der topischen Therapie erleichtert.

Obschon die 5-ASA-Therapie alt und billig ist, ist sie doch sehr effektiv. Es darf bei einer leichten bis mässigen Colitis von einem Ansprechen in mehr als 70% der Patienten ausgegangen werden. Damit spricht praktisch alles dafür, eine solche Therapie – mit der entsprechenden Instruktion – konsequent während einiger Wochen zu versuchen.

5. Die Off-label-Anwendung von Medikamenten kann notwendig sein

In der Behandlung von CED-Patienten mit ungünstigem Verlauf sind wir immer wieder auf den Off-label-Einsatz von Medikamenten angewiesen. Leider besteht nicht selten eine Diskrepanz zwischen den von Swissmedic akzeptierten Indikationen (siehe Documed) und internationalen Behandlungsrichtlinien [7–10]. Die ECCO-Guidelines erwähnen am Beispiel schweren Colitis ulcerosa auch den Einsatz von Tacrolimus, diese Indikation ist aber in Documed® nicht aufgeführt. Nach Einreichen von Kostengutsprachen und korrekter Information des Patienten ergeben sich mit dem Einsatz von Off-label-Medikamenten neue Therapieoptionen mit dem Ziel, Symptome zu lindern und Operationen zu vermeiden. Da die schweren Fälle (beispielsweise schwere Colitis ulcerosa mit Indikation für Tacrolimus) insgesamt doch nicht allzu häufig sind, schlagen wir vor, diese Patienten an einem Zentrum zu behandeln.

Derzeit gibt es keine genetischen Tests, die in der Praxis für die Diagnostik der CED sinnvoll anwendbar wären

6. Nichtsteroidale Antirheumatika sind zu meiden

Schmerzen sind ein häufiges Thema im ärztlichen Alltag, seien es Kopfschmerzen, posttraumatische Schmerzen oder Arthralgien, unter denen fast die Hälfte aller CED-Patienten leiden. Man unterscheidet hier Spondyloarthropathien des Achsenskeletts von peripheren Arthritiden Typ I und Typ II nach Orchard. Die sogenannte Typ-I-Arthropathie ist meist eine akute Erkrankung überwiegend an wenigen grossen Gelenken wie Knien und Schultern, welche einhergeht mit einer intestinalen Krankheitsaktivität, weshalb hier eine effiziente CED-Therapie entscheidend ist. Leider sind aber Typ-II-Arthropathien (symmetrische seronegative Polyarthropathien mit Befall von mehr als fünf Gelenken mit persistierenden und langdauernden Symptomen) als auch eine axiale Arthritis (ankylosierende Spondylitis, Sakroileitis) häufig unabhängig von der intestinalen Aktivität. Darum muss hier auf klassische Schmerztherapien zurückgegriffen werden, was leider kompliziert wird durch die Kontraindikation für nichtsteroidale Antirheumatika [26, 27], die einen akuten Schub oder einen Anstieg der intestinalen Krankheitsaktivität auslösen können. In einer interessanten Studie von 2006 trat bei bis zu 25% aller CED-Patienten innerhalb von zwei Wochen ein Schub auf, wenn sie während einer Remission mit Naproxen, Diclofenac oder Indomethacin behandelt wurden [28]. Als unbedenklich dürfen wahrscheinlich Paracetamol, Metamizol und Opioide eingestuft werden. Celecoxib als spezifischer COX-2-Inhibitor scheint bei CED bezüglich Schubauslösung sicher zu sein [29]. Zwecks besserer Verträglichkeit einschleichend zu dosierendes Salazosulfapyridin (nicht

aber die «neuen» 5-ASA-Präparate) wirken häufig gut gegen periphere Gelenkschmerzen. Bei Patienten mit axialer Arthritis ist vor allem eine Therapie mit einem der drei verfügbaren Anti-TNF-Antikörpern wirksam [30–34].

7. Adäquate Risikokommunikation gegenüber dem Patienten

Viele Patienten (aber auch Ärzte) haben Ängste und Hemmungen gegenüber immunsuppressiven Therapien. Grundsätzlich ist es sicher richtig, die Indikation hierfür sorgfältig zu stellen, dennoch spricht viel für eine immunsuppressive Therapie, wenn die Alternative chronische Krankheit oder wiederholte Steroidbehandlungen ist. Wichtig ist es, dem Patienten klarzumachen, dass der Nutzen einer Immunsuppression wesentlich höher ist als das Risiko dieser Therapie (u.a. Lymphome, Infekte und Teratogenität).

Die Nutzen-Risiko-Überlegung bezüglich Lymphome lässt sich am Beispiel eines schweren Crohns illustrieren, bei dem die kürzlich erschienene SONIC-Studie [16] den kombinierten Einsatz Anti-TNF und Azathioprin empfohlen hat. Mit einer solchen Therapie ist der Nutzen (Erreichen einer steroidfreien Remission nach sechs Monaten) gut 60%. Hingegen verfünffacht sich das

Risiko für lymphoproliferative Erkrankungen schon unter alleiniger Azathioprintherapie [35], und unter Azathioprin-/Anti-TNF-Therapie wurden (sehr selten) hochmaligne hepatosplenische T-Zell-Lymphome beschrieben. In absoluten Zahlen heisst das aber, dass unter Azathioprin das Risiko für lymphoproliferative Erkrankungen von 0,26/1000 auf 0,9/1000 Patientenjahre steigt. Insgesamt muss also mit einem zusätzlichen Lymphom auf etwa 1000 Patientenjahre Azathioprin gerechnet werden [36]. Damit wird klar, dass der Nutzen der Immunsuppression bei CED (weniger Beschwerden, Verhinderung von Operationen bei gut kontrolliertem Crohn, Verhinderung von Kolonkarzinomen durch gute Kontrolle der Entzündungsaktivität bei der Colitis ulcerosa) um ein Vielfaches höher ist als das Risiko.

Auch das Risiko für weitere Neoplasien (Hautmalignome vom Nicht-Melanom-Typ; Zervixkarzinom, kolorektale Karzinome) wird in der Literatur diskutiert, die Evidenz hier ist insgesamt aber schlecht. Dennoch raten wir unseren Patienten unter Langzeitimmunsuppression zu regelmässigen dermatologischen und gynäkologischen Kontrollen.

Das Risiko von Infekten ist unter Immunsuppression, auch unter Anti-TNF-Antikörpern, statistisch gesehen erhöht. Damit sind aber nicht immer schwere und bedrohliche Infektionen gemeint. Unter regelmässigen Blutbildkontrollen, mit denen eine zu starke Immundefizienz vermieden werden kann, sind schwere Infektionen sehr selten. Auch nach mehrmonatigen normalen Kontrollen sind mindestens dreimonatliche Blutbildkontrollen sinnvoll, da auch nach zwei Jahren Immunsuppression mit Azathioprin plötzlich eine Knochenmarkssuppression auftreten kann. Wir empfehlen eine Dosisreduktion der Immunsuppression, sollte die absolute Lymphozytenzahl auf unter 600/µl fallen, da dann

die Zahl von T-Helferzellen (circa 40% der Lymphozyten) auf ein gefährliches Mass sinkt. Impfungen sind auch unter Immunsuppression effektiv, vermieden werden sollten allerdings Lebendimpfstoffe (Beispiel Gelbfieber, orale Poliomyelitis). Totimpfstoffe (Beispiel Grippeimpfung, Hepatitis A/B) sind unbedenklich [37]. Das Teratogenitätsrisiko während der Schwangerschaft ist nicht zu verharmlosen, aber bei fast allen Medikamenten gering und insgesamt geringer als das Risiko eines schweren Schubes für Mutter und Kind. Darum sollte vermieden werden, bei einer CED-Patientin in Remission durch einen Medikamentenstopp in der Schwangerschaft einen erneuten Schub zu riskieren. Strikt verboten kurz vor und während der Schwangerschaft ist nur Methotrexat. Steroide sollten wenn möglich im ersten Trimester wegen der erhöhten Gefahr von Gaumenspalten vermieden werden. In der Spätschwangerschaft versuchen wir, Anti-TNF-Antikörper zu pausieren, da dieses im letzten Trimester in den embryonalen Kreislauf übertreten kann. Unter Azathioprin steigt zwar das Risiko von Frühgeburten und tiefem Geburtsgewicht, wie viel hier aber dem Azathioprin und wie viel der Krankheit zuzuschreiben ist, ist unklar [38]. Fast 9 von 10 IBD-Spezialisten würden Azathioprin wenn nötig auch in der Schwangerschaft fortführen [39]. Eine Anpassung der Immunsuppression sollte nur in Rücksprache mit dem behandelnden Gastroenterologen vorgenommen werden.

8. Symptomatische Therapie ausnützen

In der CED-Behandlung werden nicht nur entzündungshemmende, sondern auch symptomatisch wirksame Medikamente eingesetzt. Hier möchten wir auf die Behandlung von Durchfällen/Stuhldrang, Bauchschmerzen und die Eisensubstitution bei Eisenmangel (-anämie) eingehen.

Sehr dankbar sind Patienten mit Durchfall für die Empfehlung, Loperamid einzunehmen, um unterwegs den Stuhldrang zu reduzieren (beispielsweise Pendler auf dem Weg zur Arbeit, vor dem Sport), oder auch vor Applikation von topischen Therapien wie oben erwähnt. Es gibt keine Hinweise, dass eine solche bremsende Therapie im Alltag gefährlich ist. Zu meiden ist eine motilitätshemmende Therapie nur bei einem schweren Colitis-Schub, dann sollten analog aber auch Opiate und Anticholinergika vermieden werden (Gefahr des toxischen Megakolons). Bei postoperativen Durchfällen nach Ileozökalresektion, welche suggestiv für eine Gallensäuremalabsorption sind, macht eine Therapie mit «Gallensäure-Bindern» Sinn (Quantalan®, Ipcol®). Diese Medikamente sollten aber wegen Interaktionen in einem mehrstündigen Abstand zu anderen Medikamenten eingenommen werden.

Wenn CED-Patienten über Bauchschmerzen klagen, ist eine Differenzierung von entzündlicher Aktivität und funktionellen Beschwerden oft schwierig. Dennoch sollte nicht jeder Abdominalschmerz als Schub mit Steroiden behandelt werden. Das C-reaktive Protein ist in dieser Situation häufig zu wenig sensitiv, hilfreich kann eine Bestimmung des fekalen Calprotectins als Entzündungsmarker sein, um einen «Nicht-Schub» zu doku-

Immunsuppressiva werden verwendet, um langfristig möglichst auf Steroide zu verzichten

mentieren. Da bei CED-Patienten mit Reizdarm-typischen Beschwerden das fekale Calprotectin oft erhöht ist, sollten unspezifische Beschwerden aber nicht zu rasch als nur funktionell abgetan werden [40]. Schmerzen im Falle eines Schubs sollten antientzündlich behandelt werden. Bauchschmerzen bei (weitgehender) Remission behandeln wir oft mit einem trizyklischen


Antidepressivum, beispielsweise Trimipramin-Tropfen in niedriger Dosis. Die Dosis liegt dabei 5- bis 10fach niedriger als die empfohlenen Dosierungen bei einer antidepressiven Therapie (Beginn mit 25 mg Trimipramin). Trizyklische Antidepressiva werden in der Behand-

lung von funktionellen Störungen als «viszerale Analgetika» schon lange angewandt. [41]. Allerdings können wir diese Empfehlungen im CED-Bereich nicht mit grossen Studien unterlegen.

Eine Eisensubstitution bei krankheitsbedingtem Eisenmangel ist sinnvoll, um die Anämie zu behandeln und auch die Lebensqualität zu verbessern. Ob eine Eisensubstitution bei CED i.v. oder p.o. erfolgen soll, ist umstritten [42, 43]. Aus unserer Erfahrung wird eine kostengünstige perorale Eisensubstitution von CED-Patienten häufig schlecht toleriert und ist nicht selten wegen der gestörten intestinalen Resorption auch ineffektiv. Der hohe Eisengehalt in Kombinationspräparaten ist zu beachten (beispielsweise 60 mg Eisen in einer Kapsel Elevit®, welches häufig in der Schwangerschaft verwendet wird). Sollten die Beschwerden unter einer solchen «Vitamin- und Mineralstoffsubstitution» zunehmen (was häufig der Fall ist), sind die Präparate abzusetzen, da sie auch Entzündungsschübe auslösen können. Üblicherweise substituieren wir darum bei Eisenmangel mit intravenösem Eisen, auch wenn diese i.v.-Präparate leider wesentlich teurer sind.

9. Ständige Endoskopien sind vermeidbar

In vielen Situationen sind Endoskopien bei Crohn und Colitis ulcerosa hilfreich und entscheidend für die Therapie.

1. Eine Endoskopie zeigt das Befallsmuster einer CED mit dann auch therapeutischer Konsequenz. Zeigt sich beispielsweise nur eine linksseitige Colitis ulcerosa, wird dies für eine topische Therapie sprechen. Zeigt sich eine schwerste Kolostenose, wird dies für eine Operation sprechen. Abbildung 2  zeigt als Beispiel die Befunde einer Patientin mit langjähriger Crohn-Colitis. Bei ihr hätte eine neue Studienmedikation versucht werden sollen, die Endoskopie und radiologische Abklärung zeigte dann aber einen Befund, der eine Operation favorisieren liess. Analog sollte bei einem Crohn mit Symptomen, die einen Befall des oberen GI-Traktes nahelegen, eine Gastroskopie erfolgen, um dies zu dokumentieren.
2. Bei Unklarheit über den klinischen Verlauf (ist der Patient wirklich in Remission?) kann eine Endoskopie das therapeutische Ansprechen dokumentieren mit dem Ziel, ein *overtreatment* oder *undertreatment* zu verhindern.
3. Bevor die immunsuppressive Therapie bei einem ungünstigen Verlauf einer Colitis stetig gesteigert

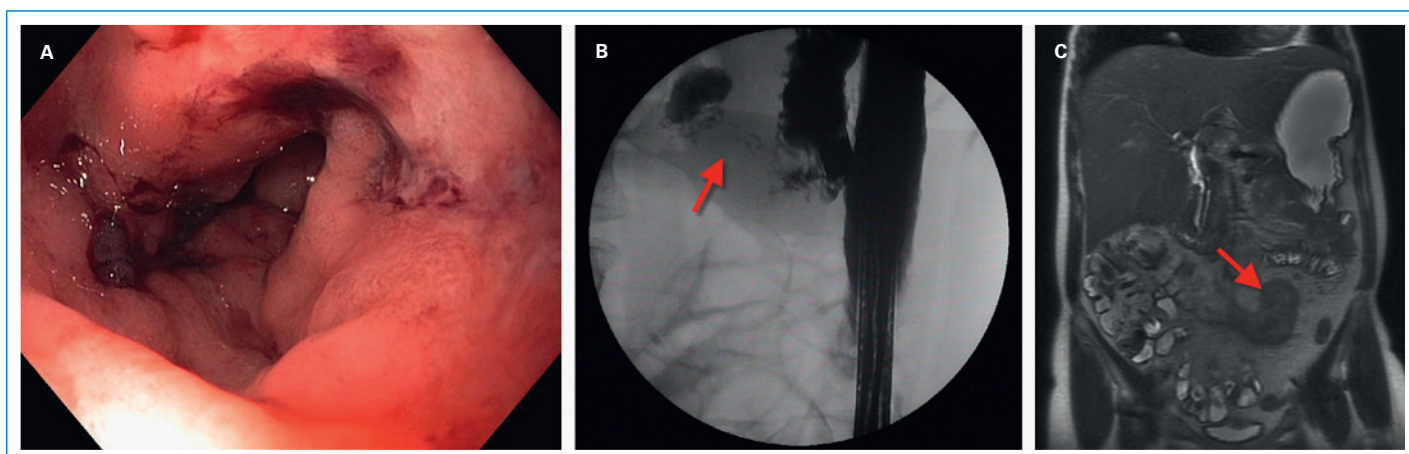


Abbildung 2

Endoskopie/Radiologie zur Abklärung des Befallsmusters.

Bei dieser Crohnpatientin mit therapieresistenter Crohn-Colitis zeigte sich endoskopisch eine nicht-passierbare Stenose (**A**) im distalen Transversum, nach Kontrastmittelgabe gut darstellbar (Pfeil, **B**). Im MRI war eine isolierte kurzstreckige Engstelle (ca. 10 cm) nachweisbar (Pfeil, **C**). Hier wurde zugunsten einer Resektion auf eine neue Immunsuppression verzichtet (nach Unverträglichkeit von Azathioprin/6-Mercaptopurin und Nicht-Ansprechen auf 2 Anti-TNF-Antikörper).

wird, ist eine CMV-Infektion bioptisch/histologisch auszuschliessen.

- Die Richtlinien zur Karzinomvorsorge bei lange bestehender Colitis ulcerosa (und analog auch Crohn-Colitis) sollten eingehalten werden. Eine Screeningkoloskopie empfiehlt sich nach acht Jahren Colitis. Bei einer extensiven Colitis (über die linke Flexur hinaus) empfiehlt man ab diesem Zeitpunkt Surveillance-Koloskopien alle zwei Jahre bis zum 20. Krankheitsjahr, danach jährlich. Bei einer linksseitigen Colitis muss die Surveillance erst nach 15 Jahren beginnen. Bei einer Proctitis ulcerosa ist keine Surveillance notwendig. Das grösste Risiko besteht bei Patienten mit einer Colitis-assoziierten primär-sklerosierenden Cholangitis, hier müssen bereits nach Diagnosestellung jährlich Endoskopien stattfinden.


Hingegen sollten nach unserer Meinung wiederholte und nicht streng indizierte Endoskopien vermieden werden, da diese für den Patienten doch belastend sind. Es gibt (aktuell) keine Indikation, um bei einem Morbus Crohn jährlich die klinische Remission auch endoskopisch zu beweisen. Hilfreich im klinischen Alltag sind hier als alternative Methoden die (oben erwähnte) Bestimmung des fekalen Calprotectins und die Abdomensonographie.

Das Calprotectin ist ein zytoplasmatisches Eiweiss in Leukozyten, welches bei einer Darmwandentzündung mit dem Zelluntergang in den Stuhl abgegeben wird. Dieses ist während Tagen auch bei Raumtemperatur stabil, was erlaubt, dass der Patient zu Hause unter Wahrung der Intimsphäre eine Stuhlprobe sammeln und dann per Post ins Labor senden kann. Als normal gilt ein Wert unter 50 µg/g, bei bekannter CED sind unter Therapie aber schon Werte unter 200 µg/g ein Erfolg. Das Calprotectin korreliert gut mit dem endoskopischen Befund [44]. Wir bestimmen das Calprotectin beispielsweise, um vor einer Therapieminimierung bei subjektiver Remission (Beschwerdefreiheit) diese zu objektivieren. Kritische Stimmen beklagen hier, dass das Calprotectin nur eine sehr indirekte Aussage erlaubt. (Man schliesst aus der Calprotectinbestimmung,

dass keine Entzündung da ist, und bei Fehlen der Entzündung hofft man, auch langfristig einen therapeutischen Gewinn erzielt zu haben – damit ist das Calprotectin ein Surrogatmarker für einen Surrogatmarker.)

Wenn allerdings keine Beschwerden bestehen und das Calprotectin normwertig ist, scheint eine Remission doch sehr wahrscheinlich, wobei das Calprotectin bei isoliertem ilealem Crohnbefall eine etwas schlechtere Sensitivität hat. Anzumerken ist, dass es keine gute Evidenz zum CED-Screening mittels Calprotectin in der hausärztlichen Praxis gibt [45], denn hier ist die Vor-testwahrscheinlichkeit deutlich verschieden zum Patientengut in einer Spezialprechstunde.

Es gibt eine Vielzahl von Erkrankungen, die in der hausärztlichen Praxis häufiger vorkommen als CED und die ebenfalls eine Calprotectinerhöhung verursachen, unter anderem gastrointestinale Infektionen, aber auch die Collagencolitis, Neoplasien oder Polypen [46–48]. Ein erhöhtes Calprotectin heisst also aufgrund der geringen Spezifität nicht zwingend CED. Darum würden wir die Calprotectinbestimmung in der hausärztlichen Praxis nicht als Screeningtest empfehlen.

Manchmal hilfreich, aber oft schwierig zu interpretieren sind systemische Entzündungszeichen (Leukozytose, CRP). Falsch-positive Leukozytenerhöhungen sind häufig (Prednison, Raucherleukozytose, Stress ...). Das CRP ist (vor allem bei der Colitis) zu wenig sensitiv. Eine symptomatische CED muss kein erhöhtes CRP aufweisen, und auch deutlich kranke CED-Patienten können ein nur leicht erhöhtes CRP um 10–20 mg/l zeigen (Abb. 3 ) [47].

Die Abdomensonographie ist in geübten Händen eine sehr gute Methode, um insbesondere eine Ileitis terminalis Crohn im Verlauf und unter Therapie zu kontrollieren (unter medikamentöser Therapie mit Frage nach Therapieansprechen oder mit Frage nach Rezidiv nach Ileozeokalresektion). Dann erübrigt sich aus unserer Sicht die Endoskopie. Bei einem Colitisschub kann der Kolonrahmen häufig gut beurteilt werden. Eine Darmwanddicke bis 2(–3) mm gilt sowohl im Ileum als auch im Kolon als normal.

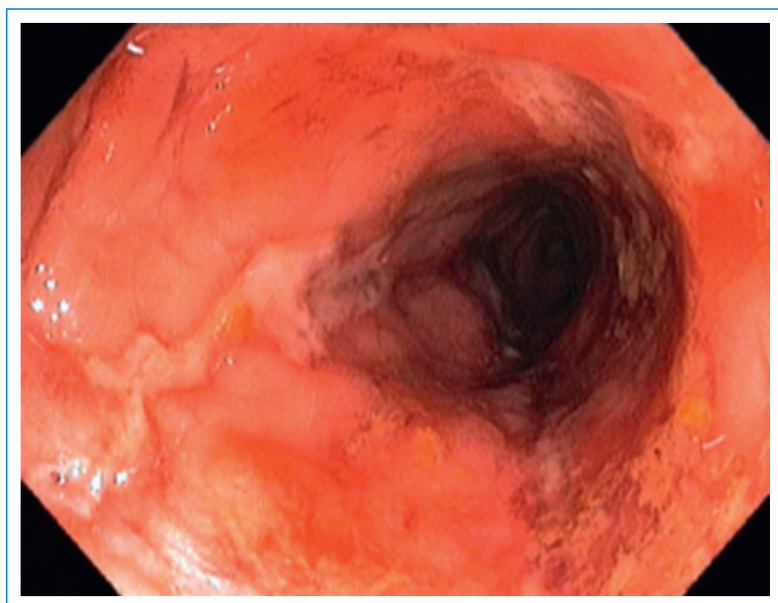


Abbildung 3

Das CRP lässt die intestinale Aktivität nicht gut abschätzen. Bei dieser Crohnpatientin mit therapieresistenter Crohn-Colitis zeigten sich bei immer nur wenig erhöhtem CRP (und Leukozytose unter Nikotinabusus) tiefe lange Ulzera im Sigma. Kurz vor geplanter Operation kam es zu einer freien rektosigmoidalen Perforation.

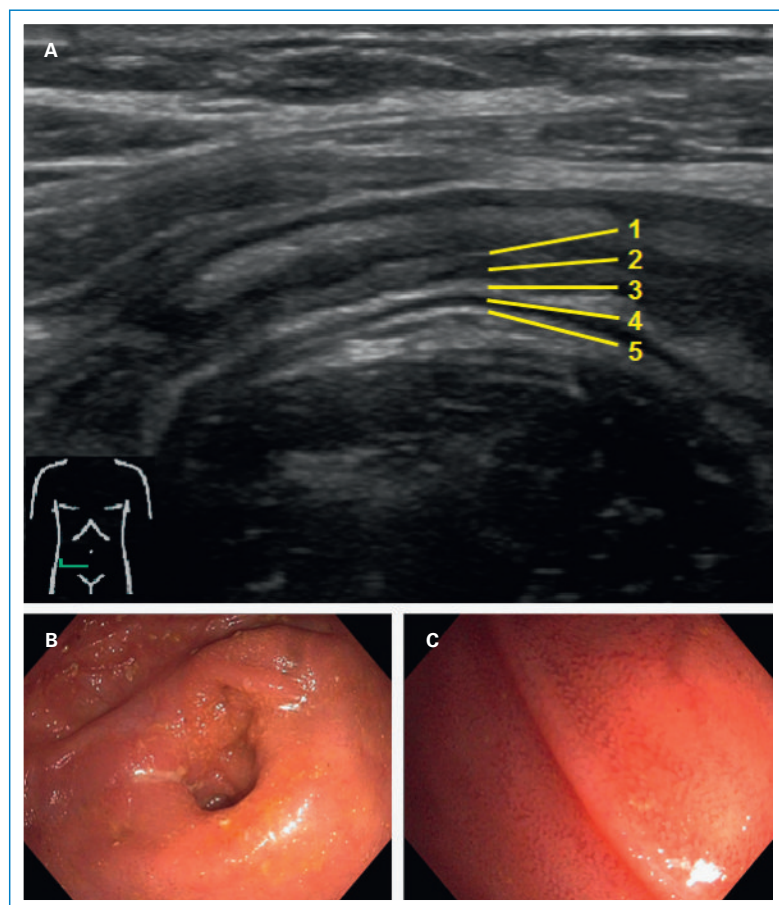


Abbildung 4

Darmsonographie: Interpretation der Wandschichten.

A: Wandschichten am Beispiel einer behandelten Ileitis terminalis mit 3–4 mm Wanddicke [normal <2–3 mm]. 1. Innere Grenzschicht (weiss), 2. Lamina muscularis mucosae (schwarz), 3. Submucosa (weiss) 4. Muscularis propria (schwarz), 5. Serosa (weiss) – nicht immer gut sichtbar. **B:** Endoskopisch ganz kurzstreckige Anastomosenstenose. **C:** Nach Dilatation passierbare Stenose mit dann Nachweis einer normalen Ileumschleimhaut.

Abszesse lassen sich sonographisch darstellen und helfen, bei den oft jungen Patienten wiederholte CT-Untersuchungen zu vermeiden. Falls eine Sonographie ungenügend scheint, sind wir grosszügig mit der Durchführung von MRIs. Abbildung 4A illustriert die Wandschichten der Darmsonographie am Beispiel Ileitis terminalis bei M. Crohn mit nur noch ganz geringer ilealer Wandverdickung unter Adalimumab, aber schöner Darstellbarkeit der Wandschichten. Die Patientin litt zudem unter einer Anastomosenstenose (4B), die ballondilatatiert werden musste. Abbildung 5 zeigt als Beispiel den sonographischen und endoskopischen Befund einer schweren Colitis ulcerosa, die ungenügend auf i.v.-Steroide und Ciclosporin ansprach, dann aber unter Infliximab in Remission kam.

10. Denken Sie an Therapiestudien!

Eine Vielzahl von Medikamenten ist aktuell in der Behandlung der CED verfügbar, damit sind aber beileibe nicht alle Probleme gelöst. Einerseits gibt es Patienten, die nicht oder nur ungenügend auf die bisherigen Medikamente ansprechen oder relevante Therapienebenwirkungen haben. Andererseits fehlen wirkliche Langzeitdaten auch für die neuen und potenten Biologika, und nicht-operative Therapien für Biologika-Versager sind oft schwierig. Für alle diese Patienten kann es eine Chance sein, an Therapiestudien teilzunehmen, und nur mit diesen Therapiestudien werden wir künftig weitere Alternativen zur Verfügung haben, um auch Patienten mit ungünstigem Verlauf zu behandeln.

Exemplarisch möchten wir hier einige aus unserer Sicht spannende Studien erläutern, die unter anderem in der Schweiz derzeit durchgeführt werden. In einer vieldiskutierten Studie versucht man aktuell, die günstige Wirkung von oral eingenommenen, vitalen, aber nicht fortpflanzungsfähigen Schweinepeitschenwürmern (*Trichuris suis* ova) zu beweisen, zu denen Pilotexperimente schon vor Jahren vielversprechende Daten zeigten [49]. Durch diese «natürliche» Stimulation erhofft man sich eine günstige Beeinflussung des intestinalen Immunsystems und damit weniger Entzündungsaktivität. Im weitesten Sinne sind diese Wurmeier als Probiotika zu verstehen. Für mehrere Probiotika wurde der günstige Effekt in verschiedenen Situationen bereits gezeigt (Beispiele: *E. coli* Nissle in Mutaflor® zur Remissionserhaltung bei der Colitis ulcerosa; *Saccharomyces boulardii* in Perenterol® zur Prävention von Antibiotika-assoziierten Durchfällen).

Selber untersuchen wir derzeit den Effekt von Heidelbeeren (in hoher Dosis) auf die Colitis. Die bisherigen Resultate sind vielversprechend.

Neue Antikörpertherapien werden darauf abzielen, noch selektivere Antikörper herzustellen, um bei guter antientzündlicher Aktivität eine systemische Immunsuppression zu minimieren. So wird z.B. derzeit ein neuer Antikörper zur Therapie von Fisteln bei Morbus Crohn getestet. Neue orale Immunsuppressiva mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil sind ebenfalls in Erprobung. Bis diese neuen Therapien marktreif sind, werden jedoch noch mehrere Jahre vergehen.

Abschliessend zu erwähnen ist eine internationale Studie zur Stammzelltransplantation bei schwersten

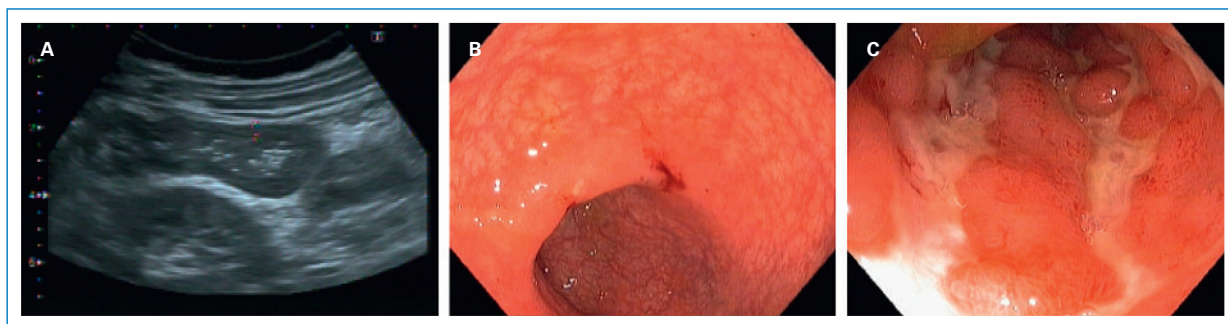


Abbildung 5

Darmsonographie: Beispiel Colitis ulcerosa.

1 Woche nach Ciclosporin i.v. wegen steroidrefraktärer Pancolitis ulcerosa zeigte sich klinisch keine Remission. Sonographisch war die Kolonwand fast überall wieder normwertig (<3 mm), allerdings persistierte eine Wandverdickung im Bereich der linken Flexur (A). Endoskopisch liess sich rektosigmoidal eine weitgehend geheilte Schleimhaut nachweisen, mit hier bereits wieder schöner Gefäßzeichnung (B). Im Bereich der linken Flexur persistierten tiefe Ulzera (C). Nach sicherheitshalber CMV-Ausschluss bioptisch wurde die Therapie auf Infliximab umgestellt, mit seither mehrmonatiger Remission.

therapierefraktären Crohnverläufen. Hier erhofft man sich, durch die Stammzelltransplantation das krankmachende Immunsystem erneut «auf null zu stellen». Bei vielen der bisher behandelten Patienten zeigte sich ein gutes Ansprechen auf diese Therapie.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Dr. phil. Gerhard Rogler
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
Departement für Innere Medizin
UniversitätsSpital Zürich
CH-8091 Zürich
pascal.frei@usz.ch; gerhard.rogler@usz.ch

Empfohlene Literatur

- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4:28–62.
- Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis*. 2008;2:24–62.
- Pache I, Rogler G, Felley C. TNF-alpha blockers in inflammatory bowel diseases: practical consensus recommendations and a user's guide. *Swiss Med Wkly*. 2009;139:278–87.
- Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U. Management of the pregnant IBD patient. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1736–50.
- Summers RW, Elliott DE, Urban JF, Jr., Thompson R, Weinstock JV. Trichuris suis therapy in Crohn's disease. *Gut*. 2005;54:87–90.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

CME www.smf-cme.ch

1. Ein 22-jähriger Student mit schwerer linksseitiger Colitis ulcerosa, welcher mit Remicade® in eine steroidfreie Remission gebracht werden konnte und nun seit 6 Monaten in Remission ist, klagt seit zwei Wochen über erneut aufgetretene teils blutige Durchfälle bis 8× tags und 3× nachts und Bauchschmerzen, welche zwei Wochen nach der letzten Remicade®-Gabe begonnen haben. Die Reiseanamnese und Umgebungsanamnese sind negativ, die Stuhlbakteriologie war unauffällig. Klinisch hat er eine Druckdolenz im linken Unterbauch, das Hämoglobin ist 9,3 g/dl, das CRP 22 mg/l. Was ist der ideale nächste Schritt?

- A 100 mg Prednison peroral.
- B Imurek® zusätzlich zu Remicade®, um mit einer Immunsuppression gemäss SONIC-Studie rasch eine erneute Remission zu erreichen.
- C 40–60 mg Prednisolonäquivalent i.v. und Sigmoidoskopie zum CMV-Ausschluss.
- D Vollständige Koloskopie, um das Ausmass der Colitis zu bestimmen und allenfalls eine linksseitige Hemikolektomie durchzuführen bei nur linksseitigem Befall.
- E Kolektomie bei Verdacht auf ein toxisches Megakolon.

2. Eine 34-jährige Patientin mit einem Morbus Crohn (bekannte Ileitis terminalis seit drei Jahren) kommt zur erneuten Kontrolle. Aktuell ist der Crohn aus Angst vor Steroidnebenwirkungen und bei grossem Kinderwunsch nicht medikamentös behandelt. Es geht ihr nicht schlecht, aber bei üppigen Mahlzeiten beklagt sie doch seit vielen Wochen Bauchkrämpfe und Blähungen, und morgens leidet sie unter Rückenschmerzen. Das Labor zeigt eine Leukozytose von 11 000/µl, ein CRP von 7 mg/l und eine leichte Eisenmangelanämie (Hb 11,2 g/dl, MCV 79 fl, Ferritin 14 µg/l). Was schlagen Sie ihr vor?

- A Erneute Koloskopie zur jährlichen endoskopischen Standortbestimmung.
- B Niedrigdosierter Nikotinkonsum, welcher häufig eine Besserung des Crohns bewirkt.
- C Lokal wirksames Steroidpräparat (Entocort® oder Budenofalk®) und Anmeldung zur Abdomensonographie.
- D CT Abdomen mit Frage nach Abszess.
- E Eine Ileitis mit Rückenschmerzen im Rahmen einer Spondarthropathie kann ideal mit Methotrexat behandelt werden.

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa – Wichtiges für den Nicht-Gastroenterologen /

Maladie de Crohn et colite ulcéreuse – l'essentiel pour les non gastro-entérologues

Literatur (Online-Version) / Références (online version)

- 1 Shanahan F, Bernstein CN. The evolving epidemiology of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009;25:301–5.
- 2 Vavricka SR, Rogler G. New insights into the pathogenesis of Crohn's disease: are they relevant for therapeutic options? *Swiss Med Wkly*. 2009;139:527–34.
- 3 Stappenbeck TS, Rioux JD, Mizoguchi A, Saitoh T, Huett A, Darfeuille-Michaud A, et al. Crohn disease: A current perspective on genetics, autophagy and immunity. *Autophagy*. 2010;7.
- 4 Lakatos PL. Environmental factors affecting inflammatory bowel disease: have we made progress? *Dig Dis*. 2009;27:215–25.
- 5 Hafner S, Timmer A, Herfarth H, Rogler G, Scholmerich J, Schaffler A, et al. The role of domestic hygiene in inflammatory bowel diseases: hepatitis A and worm infestations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:561–6.
- 6 Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G, Pittet V, Michetti P, Felley C, et al. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011.
- 7 Biancone L, Michetti P, Travis S, Escher JC, Moser G, Forbes A, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *J Crohns Colitis*. 2008;2:63–92.
- 8 Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4:28–62.
- 9 Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis*. 2008;2:24–62.
- 10 Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis*. 2010;4:63–101.
- 11 Vavricka SR, Rogler G. Therapy of ulcerative colitis. *Praxis (Bern 1994)* 2009;98:209–12.
- 12 Vavricka SR, Rogler G. Treatment of Crohn's disease. *Praxis. (Bern 1994)* 2009;98:77–81.
- 13 Nielsen OH, Rogler G, Hahnloser D, Thomsen OO. Diagnosis and management of fistulizing Crohn's disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2009;6:92–106.
- 14 Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1984;86:249–66.
- 15 Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Jr., Bechtel JM, Best WR, Kern F, Jr., et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1979;77:847–69.
- 16 Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1383–95.
- 17 Seksik P, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Cosnes J. Effects of light smoking consumption on the clinical course of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:734–41.
- 18 Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut*. 2009;58:492–500.

- 19 D'Haens GR, Vermeire S, Van Assche G, Noman M, Aerden I, Van Olmen G, et al. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;135:1123–9.
- 20 Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 2009;136:441–50 e1; quiz 716.
- 21 Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC. Interventions for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD006873.
- 22 Brunel M, Penna C, Tiret E, Balladur P, Parc R. Restorative proctocolectomy for distal ulcerative colitis. *Gut*. 1999;45:542–5.
- 23 Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, Larson DR, Crownhart BS, Dozois RR. Results at up to 20 years after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Br J Surg*. 2007;94:333–40.
- 24 Casellas F, Vaquero E, Armengol JR, Malagelada JR. Practicality of 5-aminosalicylic suppositories for long-term treatment of inactive distal ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology*. 1999;46:2343–6.
- 25 van Bodegraven AA, Boer RO, Lourens J, Tuynman HA, Sindram JW. Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10:327–32.
- 26 Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, Kolios G. Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:963–70.
- 27 Singh S, Graff LA, Bernstein CN. Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD? *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1298–313; quiz 314.
- 28 Takeuchi K, Smale S, Premchand P, Maiden L, Sherwood R, Thjodleifsson B, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:196–202.
- 29 Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, Lorenz RG, Steidle GM, Robbins JL, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:203–11.
- 30 Baraliakos X, Braun J. Anti-TNF-alpha therapy with infliximab in spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010;6:9–19.
- 31 Braun J. Therapy of spondyloarthritis. *Adv Exp Med Biol*. 2009;649:133–47.
- 32 De Vos M. Joint involvement associated with inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 2009;27:511–5.
- 33 Padovan M, Castellino G, Govoni M, Trotta F. The treatment of the rheumatological manifestations of the inflammatory bowel diseases. *Rheumatol Int*. 2006;26:953–8.
- 34 Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20:451–71.
- 35 Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lemann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374:1617–25.
- 36 Smith MA, Irving PM, Marinaki AM, Sanderson JD. Review article: malignancy on thiopurine treatment with special reference to inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:119–30.
- 37 Pache I, Rogler G, Felley C. TNF-alpha blockers in inflammatory bowel diseases: practical consensus recommendations and a user's guide. *Swiss Med Wkly*. 2009;139:278–87.
- 38 Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U. Management of the pregnant IBD patient. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1736–50.
- 39 Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Roblin X, Sparrow MP. The use of azathioprine in Crohn's disease during pregnancy and in the post-operative setting: a worldwide survey of experts. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:707–13.
- 40 Keohane J, O'Mahony C, O'Mahony L, O'Mahony S, Quigley EM, Shanahan F. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation? *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1788, 9–94; quiz 95.

- 41 Halpert A, Dalton CB, Diamant NE, Toner BB, Hu Y, Morris CB, et al. Clinical response to tricyclic antidepressants in functional bowel disorders is not related to dosage. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:664–71.
- 42 Erichsen K, Ulvik RJ, Nysaeter G, Johansen J, Ostborg J, Berstad A, et al. Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:1058–65.
- 43 Gisbert JP, Bermejo F, Pajares R, Perez-Calle JL, Rodriguez M, Algaba A, et al. Oral and intravenous iron treatment in inflammatory bowel disease: hematological response and quality of life improvement. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1485–91.
- 44 Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Vavricka SR, Bruegger LE, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:162–9.
- 45 Jellema P, van Tulder MW, van der Horst HE, Florie J, Mulder CJ, van der Windt DA. Inflammatory bowel disease: a systematic review on the value of diagnostic testing in primary care. *Colorectal Dis.* 2011;13:239–54.
- 46 Shastri YM, Bergis D, Povse N, Schafer V, Shastri S, Weindel M, et al. Prospective multicenter study evaluating fecal calprotectin in adult acute bacterial diarrhea. *Am J Med.* 2008;121:1099–106.
- 47 Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut.* 2006;55:426–31.
- 48 Wildt S, Nordgaard-Lassen I, Bendtsen F, Rumessen JJ. Metabolic and inflammatory faecal markers in collagenous colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19:567–74.
- 49 Summers RW, Elliott DE, Urban JF, Jr., Thompson R, Weinstock JV. *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease. *Gut.* 2005;54:87–90.