

## Die Durchfallerkrankung der «mittelalten» Frau

# Mikroskopische Kolitis

Pascal Frei, Bigna Straumann-Funk

Gemeinschaftspraxis Gastroenterologie Bethanien, Zürich

### Definition und Einteilung

Die mikroskopische Kolitis (MC), erstbeschrieben 1976 [1], ist eine chronische Dickdarmentzündung mit wässrigen, nicht-blutigen Durchfällen trotz makroskopisch normaler oder fast normaler Kolonmukosa. Die MC umfasst die lymphozytäre Kolitis (LC; ca. 40% der Fälle) und die Kollagenkolitis (CC; ca. 60% der Fälle). Die LC ist definiert durch eine Anhäufung von intraepithelialen Lymphozyten, während die CC eine Verdickung des subepithelialen Kollagenbandes zeigt (Abb. 1). Nicht selten finden sich jedoch histologische Überlappungen beider Subtypen, weshalb sich die (bis heute ungeklärte) Frage stellt, ob die LC und die MC nicht unterschiedlichen Stadien der gleichen Erkrankung entsprechen [2].

### Ätiologie

Die Ätiologie der MC ist unklar und wahrscheinlich multifaktoriell. Für eine genetische Prädisposition/Autoimmungengese spricht die Tatsache, dass familiäre Fälle beschrieben sind und Patienten mit einer MC in bis 40% der Fälle an Autoimmunerkrankungen (Zöliakie, Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes mellitus, rheumatoide Arthritis) leiden [3]. Auch werden luminale bzw. exogene Faktoren im Zusammenhang mit der MC diskutiert. So findet sich in Beobachtungsstudien eine Assoziation mit häufig eingesetzten Medikamenten wie Protonenpumpeninhibitoren (PPI), selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI), nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und Statinen. Die Odds Ratio für eine MC bei Medikamenten beträgt ca. 1,5 (für Statine) bis 7 (für PPI bei der CC) [4]. Daten aus solchen Fall-Kontroll-Studien sind aber fehleranfällig und deshalb nicht beweisend. Zudem gibt es auch häufig Patienten mit MC, die keines dieser Medikamente einnahmen [4]. Ein weiterer Risikofaktor ist Rauchen (Risiko verdoppelt bei früheren und aktuellen Rauchern) [5]. Auch eine infektiöse Genese wird diskutiert, allerdings konnten bisher keine spezifischen Erreger oder ursächliche, infektiöse Faktoren identifiziert werden.



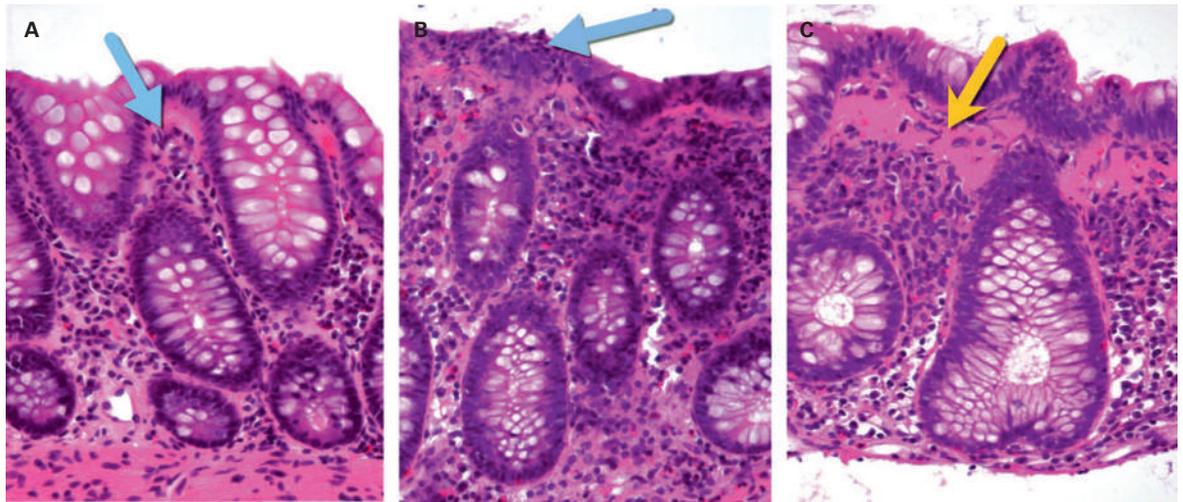
### Häufigkeit

Eine MC findet sich in ca. 10–20% der Abklärungen einer chronischen Diarrhoe. Sie wird in den letzten Jahren gehäuft diagnostiziert, was teils ein realer Anstieg der Häufigkeit sein mag, teils aber auch durch eine *detection bias* erklärt werden kann. Gemäss der in Populationsstudien beschriebenen Inzidenzrate [6] dürften in der Schweiz jährlich ca. 1500 bis 2000 Fälle neu auftreten, die Prävalenz liegt zehnfach höher. Damit ist die Häufigkeit der MC vergleichbar mit derer der klassischen chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (*inflammatory bowel disease*, IBD).

Vor allem die CC zeigt eine eindruckliche Häufung bei Frauen (7:1). Am häufigsten wird die Krankheit im Alter um 65 Jahre diagnostiziert. Damit darf die MC ohne Zynismus als «chronische Durchfallerkrankung der mittelalten Frau» bezeichnet werden [7]. Insbesondere bei diesen Patientinnen muss die MC bei anhaltenden Durchfällen konsequent gesucht (und nicht voreilig die Diagnose eines Reizdarmsyndroms gestellt) werden.



Pascal Frei



**Abbildung 1:** A: Normalbefund mit Entzündungszellen nur in der Lamina propria; B: Lymphozytäre Kolitis mit vielen Lymphozyten im Oberflächenepithel; C: Kollagenkolitis mit breitem Kollagenband unter dem Oberflächenepithel (das Kollagenband kann mittels der Elastika-van-Gieson-Spezialfärbung bestätigt werden; hier nicht gezeigt).

Diagnosen in jungem Alter sind selten. Bei Frauen steigt die Wahrscheinlichkeit einer MC bereits nach 40 Jahren, bei Männern erst nach 50 Jahren relevant an [4, 8]. Auch bei hochbetagten Patienten (älter als 80 oder 90 Jahre) ist die MC häufig und muss bei chronischen Durchfällen gesucht werden.

## Symptome

Das Leitsymptom der MC sind chronische, wässrige, nicht-blutige Durchfälle (90% aller Patienten), wobei die Stuhlfrequenz je nach Schwere stark variieren kann (3–20 Mal pro Tag). Die Durchfälle sind meist täglich, zum Teil intermittierend und häufig auch nachts vorhanden. Mindestens jeder vierte Patient beklagt zudem Bauchschmerzen, die aber nicht das Leitsymptom der Erkrankung sind. Häufig besteht ein leichter Gewichtsverlust (Flüssigkeitsverlust und/oder geringere

Nahrungsaufnahme zwecks Reduktion der Stuhlfrequenz). In bis 40% führen die starken Durchfälle zu Stuhlinkontinenz, gelegentlich werden Patienten sogar hospitalisiert. Dies gilt es über die hausärztliche Triage zu vermeiden, da die Diagnostik ambulant laufen kann und auch soll.

Die häufigsten extraintestinalen Manifestationen der MC sind Arthralgien/Arthritiden oder Schilddrüsenerkrankungen, die bei bis zu einem Viertel der Patienten auftreten können [9, 10].

Die wichtigste Differentialdiagnose der MC ist das hundertfach häufigere Reizdarmsyndrom (Colon irritabile). Für den klinischen Alltag hilfreich ist die von der EMCG (*European Microscopic Colitis Group*) publizierte Tabelle 1 [11].

## Abklärung

Wie es der Name suggeriert, gibt es keine indirekten (nicht-invasiven) Tests, um eine MC zu diagnostizieren.

- Das Calprotectin kann bei der MC erhöht sein, ein normaler Wert schließt eine MC aber nicht aus. Das CRP ist in aller Regel nicht erhöht. Die Kombination Abdomensonographie/Blutuntersuchung/fäkales Calprotectin, die bei einem vermuteten Reizdarmsyndrom bei jungen Patienten häufig eine adäquate Abklärungsstrategie ist, ist bei älteren Patienten nicht ausreichend!
- Bei der Endoskopie muss bei chronischen Durchfällen auch ein makroskopisch normales Kolon biopsiert werden. Gelegentlich stellt sich die Frage, ob für die Diagnose einer MC eine Rektosigmoidoskopie ausreicht oder ob eine vollständige Koloskopie durchgeführt werden muss. Eine MC wird durch

**Tabelle 1:** Differentialdiagnose Reizdarmsyndrom und mikroskopische Kolitis.

Kriterium	Reizdarmsyndrom	Mikroskopische Kolitis
Erstmaliges Auftreten der Erkrankung	Häufig jünger als 50 Jahre	Häufig älter als 50 Jahre
Stuhlkonsistenz	Weich – wechselhaft – hart	Wässrig/weich
Bauchschmerzen/abdominelles Unbehagen	Obligatorisch	Variabel (25%)
Nächtliche Durchfälle	Sehr selten	Möglich
Gefühl der unvollständigen Darmentleerung	Häufig	Nein
Gewichtsverlust	Selten	Häufig
Fäkale Inkontinenz	Selten	Häufig
Völlegefühl	Häufig	Selten
Autoimmune Begleiterkrankung	Nein (resp. nicht gehäuft)	Ja

Stufenbiopsien aus dem gesamten Kolon häufiger gefunden. Bei einer Rektosigmoidoskopie werden durch Biopsien nur im Rektum bis 40%, durch Biopsien nur im Sigma 20% der Kollagenband-Verdickungen und damit die Diagnose einer Kollagenkolitis verpasst [12]. Die Rektosigmoidoskopie scheint damit nur adäquat bei Patienten, bei denen die ambulante Koloskopievorbereitung nicht möglich ist (zum Beispiel ältere Frau mit Sturzgefahr oder Stuhlinkontinenz, Verdacht auf fehlende Compliance bei den Abführmassnahmen).

- In einer kürzlich publizierten Studie wurde ein klinischer Score präsentiert, der zum Ziel hat, bei tiefer Vortestwahrscheinlichkeit für eine MC Biopsieentnahmen und damit Kosten zu sparen. Leider hat diese Studie einige methodische Lücken, wie dies in einem schönen Editorial erwähnt wurde [13]. Damit bleibt die Koloskopie inklusive Biopsieentnahme Methode der Wahl bei der Abklärung einer mikroskopischen Kolitis.

## Therapie

### Therapiestandard

Ziel der Therapie ist die klinische Remission mit Normalisierung des Stuhlgangs. Unter Umständen reicht das Weglassen von auslösenden Medikamenten (PPI, SSRI, NSAR) oder ein Nikotinstopp aus, um die Durchfälle zu stoppen. Häufig sind diese Massnahmen jedoch nur eingeschränkt oder erst verzögert wirksam, weshalb bei oftmals hohem Leidensdruck eine medikamentöse Therapie Sinn macht.

Budesonid, ein lokal aktives Kortikosteroid mit hohem hepatischem First-pass-Effekt und geringer systemischer Verfügbarkeit, ist die bisher einzige zugelassene, in plazebokontrollierten Studien untersuchte Therapie. Budesonid ist sowohl für die Remissionsinduktion als auch für die Remissionserhaltung geeignet.

Die Ansprechrate liegt bei 80%, entsprechend einer *number needed to treat* (NNT) von 2 (CC) bzw. 3 (LC), was für eine Therapie ausserordentlich gut ist [14]. In der Regel verschwinden die Durchfälle innert ein bis zwei Wochen. Ca. 15% der Patienten benötigen wegen Rückfällen eine mehr oder weniger dauerhafte Therapie [15]. Budesonid ist in der Schweiz erhältlich als Budenofalk® (Kapseln à 3 mg) bzw. Budenofalk Uno® (Granulat à 9 mg) und Entocort®, wobei nur Budenofalk® und Budenofalk Uno® die Zulassung für MC haben. Strenggenommen haben Budenofalk®/Budenofalk Uno® die Zulassung nur für die Kollagenkolitis, wobei die Wirksamkeit auch bei der lymphozytären Kolitis unbestritten ist [16].

**Tabelle 2:** Therapieschema.

<b>Initial</b>	Budenofalk Uno®	9 mg 1-0-0 für 6–8 Wochen
<b>Erstes Rezidiv</b>	Budenofalk®	3 mg 2-0-0 bis Beschwerdefreiheit, dann 3 mg 1-0-0 für 2 Wochen, dann 3 mg jeden 2. Tag für 6–12 Monate
<b>Zweites Rezidiv</b>	Budenofalk®-Erhaltungstherapie in der minimal wirksamen Dosis	
<b>Therapierefraktär</b>	Nochmalige Beurteilung und Zweitlinientherapie (siehe Text)	

Folgendes Therapieschema kann empfohlen werden (Tab. 2) [3, 17].

1. Bei Neudiagnose sollte die Therapie mit Budenofalk Uno® 9 mg für 6–8 Wochen durchgeführt werden, wobei Budenofalk Uno® in der Schweiz eine Zulassung für 8 Wochen hat. Anschliessend kann die Therapie gestoppt werden.
2. Bei einem Rezidiv (erneute Durchfälle) sollte Budenofalk® erneut in einer Dosis von 6 mg begonnen und bis zur Beschwerdefreiheit fortgeführt werden, im Verlauf mit Reduktion auf die minimal wirksame Dosis.

Evidenzbasierte Therapiealternativen gibt es bisher nicht. Im klinischen Alltag wird vor allem bei nächtlichen Durchfällen gerne und häufig erfolgreich Loperamid eingesetzt. Allerdings gibt es dazu keine kontrollierten Studien.

Mesalazine (Salofalk®, Asacol®, Pentasa®), die bei der Colitis ulcerosa als Erstlinientherapie verwendet werden, sind gemäss einer kürzlich durchgeführten randomisiert-kontrollierten Studie zur Behandlung der CC nicht effektiver als Plazebo und daher als Induktionstherapie ungeeignet [18].

### Vorgehen bei Therapieversagern

Bei Therapieversagern ist eine engmaschige gastroenterologische Kontrolle sinnvoll, da es keine standardisierten Therapiealternativen gibt.

In dieser Situation muss nochmals ein Nikotinstopp und das Weglassen von potentiell auslösenden Medikamenten (PPI, SSRI, NSAR) besprochen werden.

Bei milden Symptomen können Loperamid und Cholestyramin (oder auch das in der Schweiz nicht erhältliche Bismuth) versucht werden, wobei es hierzu, wie schon erwähnt, nur wenig Evidenz gibt.

Prednison ist keine valable Therapiealternative, da es im Vergleich zu Budesonid mit einem geringeren Ansprechen, mehr Nebenwirkungen und nach Therapiestoppe einem höheren Rezidivrisiko assoziiert ist [19].

Korrespondenz:  
PD Dr. med. Pascal Frei  
Gemeinschaftspraxis Gastroenterologie Bethanien  
Toblerstrasse 51  
CH-8044 Zürich  
pascal.frei[at]hin.ch

Dr. med. Bigna Straumann-Funk  
Gemeinschaftspraxis Gastroenterologie Bethanien  
Toblerstrasse 51  
CH-8044 Zürich  
bigna.straumann-funk[at]hin.ch

In schweren Fällen kann analog zu IBD eine Immunsuppression mit Thiopurinen oder gar Anti-TNF-Antikörper erwogen werden; auch hierzu gibt es nur wenig Literatur, und die Therapie muss individuell festgelegt werden [20].

## Verlauf der Erkrankung – oder: Welche Kontrollen braucht es?

Die Therapie der MC beinhaltet drei Ziele: erstens das Verschwinden der Symptome, zweitens eine Verbesserung der Lebensqualität und drittens das Verhindern eines Rückfalls [7].

Die ersten zwei Ziele sind subjektiv. Eine Stuhlfrequenz von weniger als drei nicht wässrigen Stuhlgängen pro Tag ist jedoch erstrebenswert. Diese Ziele zu erreichen geht auch studienbelegt mit einer höheren Lebensqualität einher [20, 21]. Solide Daten über den Langzeitverlauf sind rar. Eine 2014 publizierte Fall-Kontroll-Studie suggeriert, dass eine engmaschigere, klinische Kontrolle der MC-Patienten gerechtfertigt ist. In dieser Befragung von mehr als 200 Patienten mit medianer Erkrankungsdauer von sechs Jahren schilderten 20–30% der Patienten im Langzeitverlauf eine Krankheitsaktivität ( $\geq 3$  weiche oder wässrige Stuhlgänge pro Tag), die Hälfte davon trotz Therapie. Auch Begleitsymptome wie Abdominalschmerzen, Stuhlinkontinenz, Müdigkeit und Gelenkschmerzen wurden gegenüber den Kontrollen signifikant häufiger erwähnt. Entsprechend muss das klinische Monitoring mit aktivem Nachfragen erfolgen [22].

Obwohl die MC sehr einschneidend sein kann, ist sie eine gutartige Erkrankung ohne erhöhtes Karzinomrisiko [7]. Eine endoskopische Surveillance ist deshalb nicht notwendig.

Vergessen werden sollte jedoch nicht, diese meist über 60 Jahre alten Patienten nach allfälliger Abtragung von Kolonpolyphen gemäss den Richtlinien der *Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie* (SGG SSG) zu kontrollieren.

## Das Wichtigste für die Praxis

- Die mikroskopische Kolitis ist eine häufige Ursache für chronische Durchfälle, vor allem nach dem 40. Lebensjahr.
- Risikofaktoren sind Alter und weibliches Geschlecht, zudem Rauchen und Medikamente wie PPI, SSRI und NSAR.
- Wie es der Name suggeriert, kann die MC nur histologisch (mittels Kolonbiopsien) diagnostiziert werden.
- Budesonid ist zur Behandlung der MC in der Regel gut wirksam. Rückfälle sind leider nicht selten – die Patienten sollten entsprechend klinisch nachkontrolliert werden.

### Danksagung

Wir danken Prof. Dr. Thomas Stallmach, Pathologie Institut Enge, für die Bereitstellung der Histologie-Bilder.

### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

### Titelbild

© Daniel L. Balogh | Dreamstime.com

### Empfohlene Literatur

– Bouma G, Münch A. Microscopic colitis. *Dig Dis.* 2015;33:208–14.  
– <http://www.emcg-ibd.eu/mc-informations.html>.

### Literatur

- 1 Lindström CG. 'Collagenous colitis' with watery diarrhoea – a new entity? *Pathol Eur.* 1976;11:87–9.
- 2 Rasmussen MA, Munck LK. Systematic review: are lymphocytic colitis and collagenous colitis two subtypes of the same disease – microscopic colitis? *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:79–90.
- 3 Pardi DS, Kelly CP. Microscopic colitis. *Gastroenterology.* 2011;140:1155–65.
- 4 Bonderup OK, Fenger-Grøn M, Wigh T, et al. Drug exposure and risk of microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study with 5751 cases. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:1702–7.
- 5 Yen EF, Pokhrel B, Du H, et al. Current and past cigarette smoking significantly increase risk for microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:1835–41.
- 6 Gentile NM, Khanna S, Loftus EV Jr, et al. The epidemiology of microscopic colitis in Olmsted County from 2002 to 2010: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:838–42.
- 7 Bouma G, Münch A. Microscopic colitis. *Dig Dis.* 2015;33:208–14.
- 8 Verhaegh BP, Jonkers DM, Driessen A, et al. Incidence of microscopic colitis in the Netherlands. A nationwide population-based study from 2000 to 2012. *Dig Liver Dis.* 2015;47:30–6.
- 9 Björnback C, Engel PJ, Nielsen PL, et al. Microscopic colitis: clinical findings, topography and persistence of histopathological subgroups. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:1225–34.
- 10 Madisch A, Miehke S, Bartosch F, et al. [Microscopic colitis: clinical presentation, treatment and outcome of 494 patients]. *Z Gastroenterol.* 2014;52:1062–5.
- 11 <http://www.emcg-ibd.eu/pdf/EMCG-Flyer-Allgemeinarzt.pdf>
- 12 Aust DE, Münch A, Olesen M, et al. Topographical distribution of collagenous colitis – a pooled histological analysis of 2 European prospective multicenter trials. *Gastroenterology* 2013;144:421 (Su1183).
- 13 Pardi DS. Predicting microscopic colitis before colon biopsies: a look into the crystal ball? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:1132–3.
- 14 Chande N, MacDonald JK, McDonald JW. Interventions for treating microscopic colitis: a Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Review Group systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:235–41.
- 15 Thörn M, Sjöberg D, Ekbohm A, et al. Microscopic colitis in Uppsala health region, a population-based prospective study 2005–2009. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:825–30.
- 16 Colussi D, Salari B, Stewart KO, et al. Clinical characteristics and patterns and predictors of response to therapy in collagenous and lymphocytic colitis. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50:1382–8.
- 17 <http://www.emcg-ibd.eu/pdf/EMCG-Flyer-Gastro-Patho-english.pdf>
- 18 Miehke S, Madisch A, Kupcinskas L, et al. Budesonide is more effective than mesalazine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. *Gastroenterology.* 2014;146:1222–30.
- 19 Gentile NM, Abdalla AA, Khanna S, et al. Outcomes of patients with microscopic colitis treated with corticosteroids: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:256–9.
- 20 Münch A, Langner C. Microscopic colitis: clinical and pathologic perspectives. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:228–36.
- 21 Hjortswang H, Tysk C, Bohr J, et al. Health-related quality of life is impaired in active collagenous colitis. *Dig Liver Dis.* 2011;43:102–9.
- 22 Nyhlin N, Wickbom A, Montgomery SM, et al. Long-term prognosis of clinical symptoms and health-related quality of life in microscopic colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:963–72.