

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen – Therapie

K. Herrlinger
E. F. Stange

Inflammatory bowel disease – therapy

Trotz vieler Gemeinsamkeiten bestehen relevante Unterschiede in der Therapie des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa. Einfluss auf die jeweiligen Therapieentscheidungen haben die Schwere der Entzündungsaktivität, die Lokalisation und das Ausmaß der Erkrankung und insbesondere der bisherige Krankheitsverlauf.

Morbus Crohn

Unterschieden werden der milde bis mäßiggrade sowie der schwere Schub. Die exakte Erhebung der Krankheitsaktivität des Morbus Crohn scheint im klinischen Alltag außerhalb von Studien nicht praktikabel, Aktivitätsindizes können jedoch zur Orientierung herangezogen werden. Für die Klassifizierung verschiedener Subgruppen des Morbus Crohn nach Befallsmuster, Alter bei Erstdiagnose und Krankheitstyp (inflammatorisch, stenosierend, penetrierend) ist die so genannte Vienna-Klassifikation erstellt worden (4). Patienten mit remittierendem Krankheitsverlauf sollten nur eine Schubtherapie erhalten. Bei Patienten mit chronisch-aktivem Krankheitsverlauf besteht die Indikation zu einer dauerhaften immunsuppressiven Therapie.

Remissionsinduktion

Akuter Schub mit milder bis mäßiggradiger entzündlicher

Aktivität: Beim akuten Schub mit geringer bis mäßiger Entzündungsaktivität sollte versucht werden, die Gabe systemischer Steroide zu vermeiden. Insbesondere bei Patienten mit Befall der Ileozökalregion stellt das wegen seines raschen Abbaus in der Leber **vorwiegend topisch wirksame Budesonid** eine nebenwirkungsarme Alternative dar und ist in der optimalen Tagesdosis von 9 mg der Therapie mit systemischen Steroiden nur geringfügig unterlegen (**Tab. 1**).

Als wenig effektiv hat sich die hochdosierte Gabe von 5-Aminosäurecyclaten im akuten Schub des Morbus Crohn erwiesen (6). Diese

Therapie ist auch in der hohen Tagesdosis von 4 g deutlich schwächer wirksam als das Budesonid. Das klassische Sulfasalazin wird heute wegen der häufigen, durch den Sulfonamidanteil bedingten Nebenwirkungen kaum noch zur Therapie des Morbus Crohn eingesetzt, eine verbleibende Indikation besteht vor allem bei Vorliegen einer Colitis Crohn zusammen mit Arthritisbeschwerden.

Bei Versagen der oben genannten topisch wirksamen Therapieoptionen besteht die Standardtherapie des akuten Schubes in der **systemischen Gabe von Steroiden**. Durchgesetzt hat sich eine Dosis zwischen 40 und 80mg Prednisolonäquivalent/d, die optimal wirksame Dosis liegt bei 1mg/kg Körpergewicht. Bei 40mg/d erreichen etwa die Hälfte der Patienten innerhalb von 8 Wochen eine Remission, bei der hohen Dosis (1mg/kg KG) etwa 90%. Eine Langzeittherapie mit systemischen Steroiden muss wegen des breiten Nebenwirkungsprofils unbedingt vermieden werden, d.h. nach Erreichen der Remission muss eine zügige Dosisreduktion erfolgen. Immer sollte auch eine Osteoprotektion mit Ca und Vitamin D erfolgen.

Bei distalem Befall in Rektum und Sigmoid können zusätzlich als Lokalthherapie Klysmen, Rektalschaum oder Suppositorien eingesetzt werden. Topisch wirksame Formulierungen beinhalten entweder Steroide oder Aminosäurecyclate. Bei distalem Colonebefall empfehlen sich Klysmen, während bei anorektalem Befall Suppositorien vorzuziehen sind.

Akuter Schub mit schwerer entzündlicher Aktivität: In der Regel werden beim schweren Schub systemische Steroide in einer Dosis von 1mg/kg Körpergewicht eingesetzt. Da sich Budesonid in den Vergleichsstudien auch bei schwerem Verlauf als fast gleichwertig erwiesen hat, kann auch im schweren Schub bei Befall der Ileozökalregion ein initialer Therapieversuch mit Budesonid gerechtfertigt sein. Bei Subileus/Ileus, dem toxischen Krankheitsbild und bei der schweren Malabsorption, z.B. bei Kurzdarmsyndrom sowie symptomatischen Stenosen sollte die Applikation parenteral erfolgen.

Institut

Abteilung Innere Medizin 1, Zentrum für Innere Medizin, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Eduard Stange · Abteilung Innere Medizin 1, Zentrum für Innere Medizin Robert-Bosch-Krankenhaus · Auerbachstraße 110 · 70376 Stuttgart · Tel.: 0711/81013406 · Fax: 0711/81013793 · E-Mail: Eduard.Stange@rbk.de

eingereicht: 25.6.2004 · akzeptiert: 24.8.2004

Bibliografie

DOI: 10.1055/s-2004-831872

Dtsch Med Wochenschr 2004; 129:2246–2250 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Tab. 1 Therapie des Morbus Crohn.

Therapie		Evidenzgrad
A: Remissionsinduktion		
gering- bis mäßiggradiger Schub		
Standard	Budesonid (oral) 9mg morgens	1a
alternativ*	Aminosalicylate (oral) 4 g/d	1b
obligat bei Befall von Ösophagus und Jejunum	Kortikosteroide (oral) 40 mg bis zu 1 mg/kg Prednisolon-äquivalent	1a
distaler Dickdarmbefall	Aminosalicylate (lokal z.B. als Klysmen) 1–4 g/d	11b
Dünndarmbefall alternativ v.a. bei Kindern	Enterale bilanzierte Diät	1a
schwerer Schub		
Standard	Kortikosteroide (oral oder i.v.) 1 mg/kg Körpergewicht Prednisolon-äquivalent	1a
alternativ bei Ileozökalbefall	Budesonid (oral) 9 mg morgens	
steroidrefraktärer Verlauf	Azathioprin (oral) 2–2,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag	1a
alternativ	Methotrexat (i.m.) 25 mg pro Woche	1a
falls therapierefraktär	Infliximab TNF-Antikörper (i.v.) 5mg/kg Körpergewicht	1b
steroidabhängiger Verlauf		
Standard	Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin (oral) 2–2,5 bzw. 1 mg/kg Körpergewicht pro Tag	1a
alternativ	Methotrexat (i.m.) 25 mg pro Woche	1a
B: Remissionserhaltung		
chronisch remittierender Verlauf		
Medikamentös induzierte Remission	Keine Therapie	1a
Operativ induzierte Remission	5-ASA, 3–4 g/d	1a
chronisch aktiver Verlauf		
Standard	Azathioprin (oral) 2–2,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag	1a
alternativ	Methotrexat (i.m.) 25 mg pro Woche	1b
C: Fisteln		
Standard	Metronidazol (oral) 2–3 x 400 mg/d	11b
falls chronisch	Azathioprin (oral) 2–2,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag	1a
falls therapierefraktär	Infliximab TNF-Antikörper (i.v.) 5 mg/kg KG an den Wochen 0, 2 und 6	1b
* Eingeschränkte Empfehlung bei drei nicht publizierten negativen Studien		

kurzgefasst: Im akuten Schub des Morbus Crohn ist vor allem bei Ileozökalbefall das topisch wirksame Budesonid einzusetzen. Bei Versagen dieser Therapieoption kommen systemische Steroide zum Einsatz.

Steroidrefraktärer Verlauf: Als steroidrefraktär gelten Patienten, die unter einer hochdosierten Steroidtherapie (initial mit mindestens 1 mg/kg Körpergewicht Prednisolonäquivalent) über einen

Zeitraum von mehreren Wochen keine Remission erreichen. Etwa 20% der Patienten mit Morbus Crohn erleiden einen steroidrefraktären Verlauf und sind damit Kandidaten für eine immunsuppressive Therapie. Therapeutikum der ersten Wahl ist Azathioprin (12), die optimale Dosis liegt bei 2,5 mg/kg KG, allerdings ist die lange Latenzzeit von 2–6 Monaten bis zum Wirkeintritt besonders beim steroidrefraktären Verlauf ein Nachteil. Bei Therapieversagen oder Unverträglichkeit gegenüber Azathioprin kann Methotrexat in einer Dosierung von 25 mg/Woche als intramuskuläre Injektion gegeben werden. Bei schwerstem Verlauf kann zur Überbrückung in dieser Situation die Gabe des Tumornekrosefaktor-Antikörpers Infliximab indiziert sein. Als effektiv hat sich eine Dosierung von 5 mg/kg KG erwiesen, mit dieser Dosis kann bei etwa der Hälfte der Patienten eine Remission erreicht werden. Die Substanz sollte wegen des Nebenwirkungsprofils mit schwerwiegenden, in etwa 1% sogar letalen, infektiösen Komplikationen wie Tuberkulose und Sepsis oder Tumoren nur bei ansonsten therapierefraktärem Verlauf eingesetzt werden. Obligat vor Gabe ist der Ausschluss einer latenten Tuberkulose, ein eventueller Verdacht auf Abszessbildung muss mittels Kernspintomographie ausgeräumt werden.

Jeder refraktäre Verlauf des Morbus Crohn trotz adäquater Therapie sollte immer differentialdiagnostisch an Komplikationen wie narbig fixierte Stenosen oder Abszesse denken lassen. Bei relativ umschriebenem, regionärem Befall ist in der Regel eine chirurgische Option vorzuziehen.

Steroidabhängiger Verlauf: Etwa jeder dritte Patient mit Morbus Crohn wird im Verlaufe seiner Erkrankung steroidabhängig, d.h. nach anfänglich induzierter Remission ist ein Unterschreiten einer individuell unterschiedlichen Steroiddosis nicht ohne ein erneutes Rezidiv möglich. Die Steroidabhängigkeit ist definiert durch zwei gescheiterte Reduktionsversuche innerhalb von 6 Monaten und stellt aufgrund des Nebenwirkungsprofils einer dauerhaften Steroidtherapie eine Indikation zu einer langfristigen Immunsuppression dar. An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass nach langfristiger Steroidtherapie die Therapie aufgrund der Suppression der Nebennierenfunktion ausgeschlossen werden muss, vor endgültigem Absetzen kann ein ACTH-Test sinnvoll sein.

Auch hier ist **Azathioprin** bzw. sein Metabolit, 6-Mercaptopurin, der Goldstandard der Therapie (10). Zwei Drittel der behandelten Patienten sind in der Lage, unter dieser Therapie die Steroiddosis unter die tägliche Dosis von 10 mg Prednisolonäquivalent zu senken. Entscheidend für die Wirksamkeit von Azathioprin oder 6-Mercaptopurin ist wiederum die Dauer der Behandlung, ein Therapieversuch bis zur Beurteilung der Effektivität sollte für mindestens 6 Monate durchgeführt werden.

Die einzige durch kontrollierte Studien etablierte immunsuppressive Alternative stellt das **Methotrexat** (MTX) dar. Eine Therapie mit 25 mg MTX i.m. pro Woche führte bei 39% der Patienten nach 16 Wochen zu einer klinischen Remission (3). Aufgrund des weiter unten aufgeführten zweifelhaften Langzeiteffektes und der notwendigen intramuskulären Applikation stellt MTX allerdings die Therapie der zweiten Wahl bei Azathioprin-unverträglichkeit oder -versagen dar.

Eine gesicherte Indikation zur Anwendung des Tumornekrose-Antikörpers Infliximab besteht bei der Steroidabhängigkeit nicht. Für unter adäquater immunsuppressiver Therapie refraktäre steroidabhängige Fälle gilt wie für die Steroidrefraktarität, dass nach Ausschöpfung der medikamentösen Optionen interdisziplinär eine chirurgische Option kritisch geprüft werden sollte.

kurzgefasst: Bei Versagen der Steroidtherapie und bei Steroidabhängigkeit ist eine Immunsuppression mit Azathioprin Therapie der Wahl. Bei Unverträglichkeit gegenüber Azathioprin stellt das Methotrexat eine Alternative dar.

Remissionserhaltung

Mindestens 30% der Patienten erleiden nach erfolgreich induzierter Remission innerhalb des ersten Jahres und weitere 40% innerhalb von 2 Jahren ein Rezidiv. Daher ist eine remissionserhaltende Therapie bei einem großen Teil der Patienten notwendig. Generell kann eine solche Therapie jedoch nicht für jeden Patienten empfohlen werden. Als Risikofaktoren für einen neuen Schub sind die Anzahl der vorherigen Schübe und deren Schweregrad wie auch der Abstand zum letzten Schub und vor allem die Fistelkomplikation belegt.

Als nicht oder nur marginal wirksam haben sich die remissionserhaltende Therapie mit Steroiden, Budesonid und die Gabe von 5-Aminosalicylaten nach medikamentös induzierter Remission erwiesen. Eine schwache, jedoch signifikante Risikoreduktion durch Mesalazin erfahren allerdings Patienten nach operativ induzierter Remission, so dass hier eine Therapie mit einer Tagesdosis von 3–4 g begonnen werden kann (1). Es ist anzunehmen, dass Azathioprin auch in der postoperativen Situation wirksam ist, allerdings ist die diesbezügliche Datenlage derzeit noch nicht ausreichend für eine generelle Empfehlung.

Anders sieht die Situation bei chronisch aktivem Morbus Crohn und bei Fistelkomplikation (s.u.) aus. Hier ist eine immunsuppressive remissionserhaltende Therapie indiziert, wiederum ist das Azathioprin in der Dosierung von 2,5 mg/kg Medikament der Wahl (10). Unter einer entsprechenden Therapie bleiben zwei Drittel der Patienten dauerhaft in Remission. Die Wahrscheinlichkeit, einen Rückfall zu erleiden, sinkt mit zunehmender Therapiedauer, scheint aber auch nach mehr als vier Jahren Azathioprin noch signifikant niedriger als ohne Therapie zu sein. Derzeit wird für oben genannte Indikationen die Therapie für einen Mindestzeitraum von 3–4 Jahren empfohlen.

Die Alternative der Immunsuppression für den chronisch-aktiven Verlauf ist wiederum Methotrexat (2). Eine Erhaltungstherapie wird hier mit 15 mg/Woche i.m. durchgeführt, auch hier kann bei etwa zwei Dritteln der initial ansprechenden Patienten während des ersten Jahres die Remission erhalten werden. Allerdings kann die dauerhafte Remission nur bei etwa der Hälfte der Patienten über 3 Jahre erreicht werden.

Zur Frage der Effektivität von Infliximab in der Remissionserhaltung des Morbus Crohn ist die so genannte ACCENT I-Studie konzipiert worden (5). Nach einer initialen Infusion mit 5 mg/kg Infliximab wurden die „Responder“ in zwei Dosierungen in achtwöchentlichen Abständen über 46 Wochen behandelt. Nach 54 Wo-

chen, also acht Wochen nach der letzten Infusion, waren in der optimalen Dosierung mit 10 mg/kg Infliximab noch 38% der Patienten in Remission. Problematisch ist die Interpretation der Studie, weil in die Randomisierung für die Weiterbehandlung nur die initialen „Responder“ eingeschlossen wurden. Bezieht man aber die Erfolgsraten auf die Ausgangspopulation, dann wird in der optimalen Dosierung die langfristige Remissionserhaltung nur bei 26% der Patienten erreicht. Damit ist diese teure und vor allem nebenwirkungs-trächtige Langzeittherapie nur im Ausnahmefall gerechtfertigt.

kurzgefasst: Bei unkompliziertem Verlauf des Morbus Crohn ist keine remissionserhaltende Therapie indiziert. Im postoperativem Zustand haben sich 5-Aminosalicylsäurepräparate als mäßig effektiv erwiesen, bei chronisch aktivem Verlauf ist eine Dauertherapie mit Azathioprin angezeigt, Alternative bei Unverträglichkeit ist hier wiederum das Methotrexat.

Fisteln

Etwa 40% der Patienten leiden im Verlauf ihrer Erkrankung an der Ausbildung von Fisteln. Metronidazol und Ciprofloxacin sind in der Akutbehandlung wirksam, bei bis zu 40% der Patienten kann ein Fistelverschluss erreicht werden. Für eine Dauerbehandlung kommt Metronidazol aufgrund der Resistenzentwicklung und der Gefahr der Polyneuropathie nicht in Frage.

Auf Grund der hohen Rezidivrate ist bei der Fistelkomplikation eine remissionserhaltende Therapie indiziert. Azathioprin und 6-Mercaptopurin sind sowohl in der akuten Abheilung als auch in der Remissionserhaltung effektiv. Eine Alternative in komplizierten Fällen scheint der Tumornekrosefaktor-Antikörper Infliximab zu sein. Unter der optimalen Dosis von 5 mg/kg können etwa die Hälfte der Fisteln zumindest vorübergehend zur Abheilung gebracht werden. In therapierefraktären Fällen stellen die Immunsuppressiva Cyclosporin oder Tacrolimus eventuell eine, allerdings nicht durch kontrollierte Studien untermauerte Alternative dar. Die Einlage von Fadedrainagen bei perianalen Fisteln kann die Symptomatik verbessern, in therapierefraktären Fällen ist eine operative Fistelexzision zu erwägen. Auch bei der Fistelkomplikation sollte das therapeutische Vorgehen interdisziplinär erfolgen, zur Lokalisation und zum Ausschluss von Abszessen sollte in der Regel eine Bildgebung mittels Kernspintomographie erfolgen.

Colitis ulcerosa

Ebenso wie beim Morbus Crohn hat die Lokalisation Einfluss auf die Therapie. Die Proktitis und die Linksseitencolitis sind einer Lokalthherapie mit Suppositorien und Klysmen gut zugänglich, die ausgedehnte Colitis muss mit systemischen Therapeutika behandelt werden. Der fulminante Schub mit schwer krankem Patienten ist häufiger als beim Morbus Crohn, seltener wird der chronisch-aktive Verlauf beobachtet.

Remissionsinduktion

Distale Colitis ulcerosa: Die distale Colitis sollte primär lokal mit 5-Aminosalicylsäure und/oder Steroiden behandelt werden (9), zum Einsatz kommen Klysmen, Schaumpräparate und Suppositorien. Dabei bietet sich die Behandlung mit Suppositorien insbesondere bei der Proktitis ulcerosa an, bei Linksseitencolitis sind eher Klys-

Tab.2 Therapie bei Colitis ulcerosa.

Indikation	Therapie	Evidenzgrad
A: Remissionsinduktion der distalen Colitis ulcerosa		
Distale Colitis (leichte bis mittlere Aktivität)		
Standard	Aminosalicylate (lokal) 0,5–1,5 g/d Suppositorien, 1 g/d Klysmen evtl. plus Aminosalicylate oral, 3–4 g/d	Ia Ib
bei Nichtansprechen zusätzlich	Kortikosteroide (lokal) als Schaum oder Klyisma, z.B. Budesonid 2mg/d	Ib
bei erneutem Nichtansprechen zusätzlich	Kortikosteroide (oral) 1 mg/kg KG Prednisolonäquivalent	IV
Distale Colitis (schwere Aktivität)		
zusätzlich	Kortikosteroide (oral) 1 mg/kg KG Prednisolonäquivalent	Ib
B: Remissionsinduktion der ausgedehnten Colitis ulcerosa		
Ausgedehnte Colitis (leichte bis mittlere Aktivität)		
Standard	Aminosalicylate (oral) 3–4,8 g/d	Ia
Ausgedehnte Colitis (schwere Aktivität/fulminanter Verlauf)		
Standard	Kortikosteroide (oral oder parenteral) 1 mg/kg KG Prednisolonäquivalent evtl. zusätzlich Aminosalicylate 3–4,8 g/d (oral)	Ib IV
falls steroidrefraktär zusätzlich	Cyclosporin (Dauerinfusion) 2–4mg/kg KG über 24 h	Ib
alternativ	Tacrolimus (oral oder intravenös) 0,1 mg/kg KG (oral) oder 0,01 mg/kg KG (intravenös)	IIb
chronisch aktiver Verlauf		
Standard	Azathioprin (oral) 2–2,5mg/kg KG	Ia
C: Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa		
Standard	Aminosalicylate (oral) 1,5–2 g/d	Ia
bei distalem Befall	Aminosalicylate (lokal) 0,5–1,5 g/d Suppositorien 1–4 g/d Klysmen	Ia
falls unverträglich	E. coli Nissle (oral) 200mg/d	Ia
nach fulminantem Schub und CyA/Tacrolimus- induzierter Remission	Azathioprin (oral) 2–2,5mg/kg KG	IIb

men indiziert. In der topischen Behandlung ist die Therapie mit Aminosalicylatpräparaten Kortikosteroiden überlegen, beide Präparate können auch erfolgreich kombiniert werden. Besonders im Falle einer starken Entzündung im Rektum haben viele Patienten Probleme, Klysmen zu retinieren. Schaumpräparate werden meist besser toleriert. Bei Versagen der rektalen Therapie muss auch bei distalem Befall mit oralen Aminosalicylaten kombiniert oder sogar eine systemische Applikation von Steroiden erfolgen (Tab.2).

Ausgedehnte Colitis ulcerosa mit leichter bis mittlerer Aktivität: Die ausgedehnte Colitis ulcerosa mit leichter bis mittlerer Aktivität wird systemisch mit oralen 5-Aminosalicylsäurepräparaten behan-

delt. Hierbei hat sich die beste Wirksamkeit bei einer Tagesdosis von 3 g oder mehr gezeigt (14), wobei eine Dosis-Wirkungskurve oberhalb von 3 g/d nicht etabliert worden ist.

Bei Therapieversagen oder Unverträglichkeit der Aminosalicylate ist ein Einsatz **systemischer Steroide** angezeigt. Hierbei hat sich eine Dosis von 40–60mg Prednisolonäquivalent/d durchgesetzt.

Schwere und fulminante Colitis ulcerosa: Die Standardtherapie der schweren Colitis ulcerosa besteht in der systemischen Gabe von Steroiden, in der Regel in einer Dosis von etwa 1 mg Prednisolonäquivalent/kg Körpergewicht, je nach Schweregrad des Krankheitsbildes oral oder intravenös. Bei der schweren Colitis ulcerosa erreichen unter dieser Therapie nur knapp zwei Drittel der Patienten innerhalb einer Woche die Remission, die übrigen Patienten sind als steroidrefraktär anzusehen und bedürfen einer immunsuppressiven Therapie. Bevor die Diagnose der Steroidrefraktärität gestellt wird, sollte insbesondere vor Eskalation der Immunsuppression auch an die Möglichkeit einer CMV-Colitis gedacht werden.

kurzgefasst: Die milde bis mittelschwere Colitis ulcerosa wird mit 5-Aminosalicylsäurepräparaten behandelt, je nach Befallsmuster topisch mit Schaumpräparaten, Klysmen oder Suppositorien bei distalem Befall oder systemisch bei der ausgedehnten Colitis. Die schwere Colitis ulcerosa verlangt im Schub eine systemische Steroidtherapie

Steroidrefraktärer Verlauf: Durch intravenöse Dauerinfusion von Cyclosporin wird bei bis zu 80% der Patienten die Remission erreicht (8). Überlappend wird in der Regel eine langfristige Immunsuppression mit Azathioprin eingeleitet. Langfristig kann mit dieser kombinierten Immunsuppression bei bis zu 60% der Patienten eine Kolektomie vermieden werden. Besondere Aufmerksamkeit ist unter der initialen Dreifachimmunsuppression (Cyclosporin, Azathioprin und Steroide) der Entwicklung von opportunistischen Infektionen zu widmen. Eine Alternative zum Cyclosporin stellt das oral zu applizierende Makrolid Tacrolimus dar.

Unter keinen Umständen darf bei Versagen der konservativen Therapie der richtige Zeitpunkt zur Kolektomie versäumt werden.

Steroidabhängigkeit: Die Steroidabhängigkeit wird bei der Colitis ulcerosa weniger häufig als beim Morbus Crohn beobachtet. Hier ist wiederum die Wirksamkeit von Azathioprin belegt, die Deutsche Konsensuskonferenz empfiehlt in Analogie zum Morbus Crohn eine Dosis von 2,5mg/kg (7). Eine Reihe von positiven Fallserien berichten über eine Wirksamkeit von Methotrexat auch bei der Colitis ulcerosa, so dass die Deutsche Konsensuskonferenz bei Thiopurinversagen- oder Unverträglichkeit in Analogie zum Morbus Crohn einen Therapieversuch mit Methotrexat in einer parenteralen Dosis von 20–25mg/Woche empfiehlt.

kurzgefasst: Bei Versagen der Steroidtherapie kommen Cyclosporin (intravenös) oder Takrolimus (oral oder intravenös) zum Einsatz. Anschließend sollte eine dauerhafte Immunsuppression mit Azathioprin erfolgen, Azathioprin ist auch Mittel der ersten Wahl bei der steroidabhängigen Colitis ulcerosa.

Remissionserhaltung

Im Gegensatz zum Morbus Crohn ist bei der Colitis ulcerosa eine remissionserhaltende Therapie auch bei unkompliziertem Verlauf indiziert (13), unter der Gabe von **SASP (Sulfasalazin)** (2 g/d) kann die Rezidivrate um bis zu 50% vermindert werden. Ähnliche Daten liegen für 5-ASA-Präparate vor, beide Medikamente werden von der Deutschen Konsensuskonferenz als gleichwertig erachtet. Auch in der Remissionserhaltung ist das Befallsmuster maßgeblich für die Therapie, da sich sowohl die rektale als auch die orale Applikation als wirksam erwiesen haben. Die remissionserhaltende Therapie sollte für mindestens 2 Jahre durchgeführt werden, der Nutzen einer weiteren Therapiedauer ist nicht belegt. Allerdings gibt es Hinweise auf eine Reduktion des Kolonkarzinomrisikos, sodass die Therapie meist weitergeführt wird.

Eine inzwischen durch drei kontrollierte Studien belegte, bezüglich Remissionserhaltung gleichwertige Therapiealternative stellt die Gabe von apathogenen *Escherichia coli* Nissle (2×100mg/d) dar.

kurzgefasst: Bei der Colitis ulcerosa ist auch bei unkompliziertem Verlauf eine remissions-erhaltende Therapie mit 5-Aminosalicylsäure indiziert. Diese Therapie scheint auch das Kolonkarzinomrisiko zu verringern. Ebenfalls wirksam in der Rezidivprophylaxe ist eine Therapie mit dem probiotischen *Escherichia coli*-Stamm Nissle.

Pouchitis

Eine komplizierte Herausforderung stellt die Pouchitis nach restaurativer Proktokolektomie mit ileopouch-analer Anastomose dar. Die Inzidenz einer akuten Pouchitis wird bis zu 18% innerhalb des ersten Jahres nach Operation, bis zu 30% innerhalb der ersten 2 Jahre und im Langzeitverlauf bis zu fast 50% nach 10 Jahren angegeben. Bis zu 10% der Patienten entwickeln eine chronische Verlaufform. In der Therapie der akuten Pouchitis haben sich Antibiotika als wirksam erwiesen. Metronidazol ist bei über 70% der behandelten Patienten wirksam, Ciprofloxacin scheint ähnlich effektiv, aber besser verträglich zu sein. Eine Kombination beider Antibiotika kann die Effektivität noch erhöhen. Budesonid-Einläufe sind der oralen Therapie mit Metronidazol ebenfalls gleichwertig, unwirksam ist dagegen die Therapie mit Wismut. In der Prophylaxe und Behandlung der chronischen Pouchitis sind Probiotika erfolgreich eingesetzt worden, der inzwischen auch in Deutschland erhältliche Bakteriencocktail VSL-3 konnte die Rückfallrate um 85% im Vergleich zu Placebo senken.

Extraintestinale Manifestationen

Typischerweise sind beide Erkrankungen, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, nicht auf den Gastrointestinaltrakt beschränkt, sondern können sich an diversen extraintestinalen Organen manifestieren. Hierbei stehen Gelenke, Haut und Augen im Vordergrund, prinzipiell besteht die Therapie schubassoziierter extraintestinaler Manifestationen in der Therapie der Grunderkrankung.

Fazit

In der Remissionsinduktion kommen je nach Schwere der Colitis ulcerosa 5-Aminosalicylsäurepräparate oder Steroide zum Einsatz. Eine remissionserhaltende Therapie mit 5-Ami-

nosalicylsäure sollte bei der Colitis ulcerosa immer erfolgen. Bei kompliziertem Verlauf mit Steroidrefraktärität bzw. Steroidabhängigkeit ist auch bei der Colitis ulcerosa eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin einzuleiten.

Autorenerklärung: K.H. hat von der Firma Brahms Diagnostica eine Reisekostenunterstützung zur Präsentation wissenschaftlicher Daten auf der Digestive Disease Week 2004 in New Orleans sowie Vortragshonorare der Firma Falk erhalten. E.F.S. hat Vortragshonorare der Firmen Falk, Ferring und Essex erhalten und ist als Berater für die Firmen Abbott, Astra, Altana und Ferring tätig.

Literatur

- 1 Camma C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997; 113: 1465–1473
- 2 Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Koval J, Wong CJ, Hopkins M, Hanauer SB, McDonald JW. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1627–1632
- 3 Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Gillies R, Hopkins M et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 292–297
- 4 Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, Jewell DP, Rachmilewitz D, Sachar DB, Sandborn WJ, Sutherland LR. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 8–15
- 5 Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT 1 randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–1549
- 6 Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 379–388
- 7 Hoffmann JC, Zeitl M, Bischoff SC, Brambs HJ, Bruch HP, Buhr HJ, Dignass A, Fischer I, Fleig W, Folsch UR, Herrlinger K, Hohne W, Jantschek G, Kaltz B, Keller KM, Knebel U, Kroesen AJ, Kruijs W, Matthes H, Moser G, Mundt S, Pox C, Reinshagen M, Reißmann A, Riemann J, Rogler G, Schmiegel W, Schölmerich J, Schreiber S, Schwandner O, Selbmann HK, Stange EF, Utzig M, Wittekind C. Diagnosis and therapy of ulcerative colitis: Results of an Evidence Based Consensus Conference of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases and the Competence Network Inflammatory Bowel Diseases. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 979–983
- 8 Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841–1845
- 9 Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicilate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 293–300
- 10 Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000067
- 11 Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000545
- 12 Schwab M, Herrlinger K, Schaeffeler E, Stange EF. Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen mit Azathioprin, 6-Mercaptopurin und 6-Thioguanin. *Klinisch-pharmakologische Aspekte. Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 378–385
- 13 Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000544
- 14 Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for inducing remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000543