



Neue Therapieansätze bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Von Würmern und Designer- molekülen

Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind zwar nicht heilbar, jedoch lässt sich eine dauerhafte Remission erzielen. Zur Anwendung kommen die klassischen 5-Aminosalicylsäure-Präparate sowie Corticosteroide als auch die neueren Anti-TNF-Alpha-Antikörper. Des Weiteren kann eine positive Immunmodulation durch Probiotika und gegebenenfalls durch eine Schweinepeitschenwurmbesiedlung erfolgen. Die Hauptherausforderung besteht darin, das Therapiekonzept individuell abzustimmen, da beide Erkrankungen sehr heterogen verlaufen können.

Die Zeiten, in denen Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ausschliesslich entweder mit 5-Aminosalicylsäure-Präparaten oder Corticosteroiden behandelt wurden, sind definitiv vorbei. Inzwischen verfügt die Gastroenterologie über ein Arsenal an Antikörpern und immunmodulierenden Antigenen. Somit hat man auch die Qual der Wahl, die geeignete Therapie für den einzelnen Patienten zu finden. Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind nach wie vor *nicht heilbar*. Dennoch kann durch eine adäquate medikamentöse Therapie bei nahezu allen Patienten eine meist *anhaltende Remission* erreicht werden. Die spezielle Herausforderung an den Therapeuten besteht darin, dass sowohl die Colitis ulcerosa, als auch der Morbus Crohn sehr *heterogene Krankheitsbilder* sind. Im einzelnen muss jedes Therapiekonzept auf den individuellen Krankheitsverlauf des Patienten abgestimmt werden. Ein Morbus Crohn kann luminal entzündlich, stenosierend oder fistulierend verlaufen. Dazu kommen weitere wichtige Charakteristika bezüglich der Krankheitsaktivität, der Ausbreitung der Erkrankung sowie des Auftretens von extraintestinalen Manifestationen.

Therapie des akuten Schubes

Corticosteroide können nach wie vor beim akuten Schub sowohl der Colitis ulcerosa als auch des Morbus Crohn eingesetzt werden. In der Regel wird 1 mg/kg Körpergewicht Prednison oder Prednisolon eingesetzt, welches dann stufenweise in wöchentlichem Abstand reduziert und ausgeschlichen wird. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass nur 50% der Patienten auf diese Therapie ansprechen, während die übrigen Patienten nur partiell oder gar nicht auf diese The-

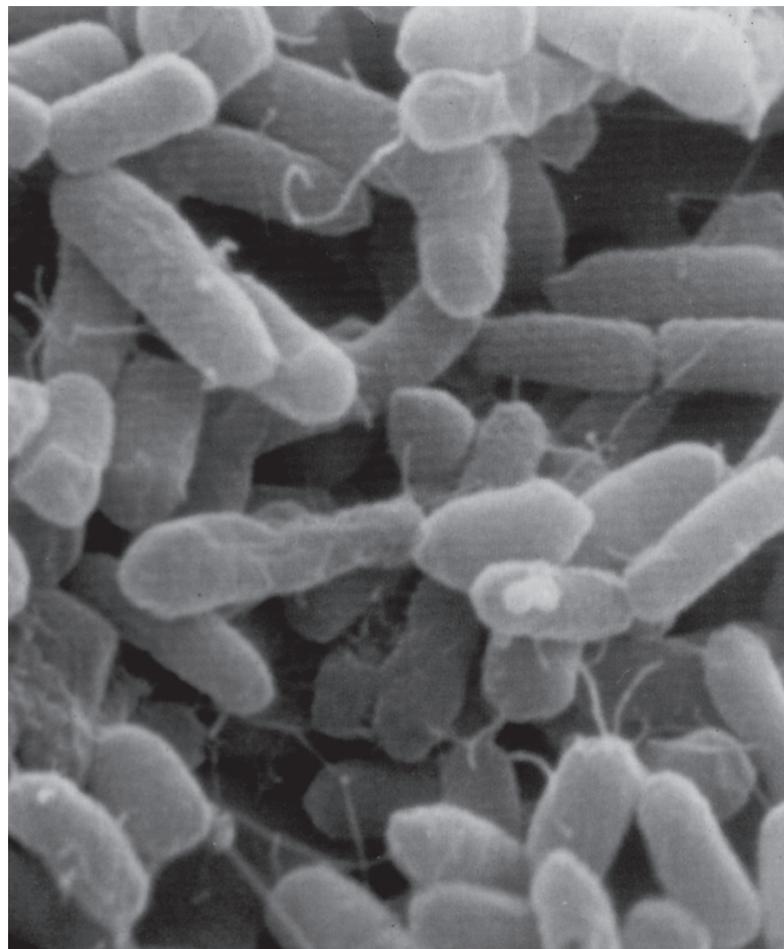


Abb. 1. Elektronenmikroskopische Aufnahme von *Escherichia coli* Stamm Nissle 1917 (Bild zur Verfügung gestellt von Ardeypharm GmbH, D-58313 Herdecke)

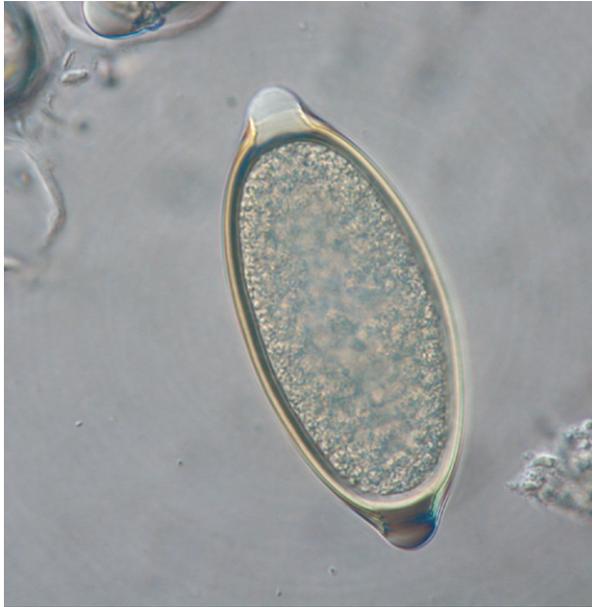


Abb. 2. Ei des Schweinepeitschenwurms (Bild zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. N. Müller, Institut für Parasitologie, Universität Bern)

rapie reagieren. Bei Patienten mit ileocecalem Befall sollte man ein Steroid mit hohem first-pass-Effekt, z.B. Budesonid, anwenden, um die Steroid-bedingten Nebenwirkungen zu minimieren.

Budesonid kann auch mittels Klysmen bei Linksseiten-Colitiden kombiniert werden. Schwächere Schübe können mit 5-Aminosalicylsäure-Präparaten behandelt werden. Auch *Antibiotika* haben einen gewissen Stellenwert in der Therapie des mässig aktiven Morbus Crohn. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine Ciprofloxacin-Monotherapie einer Prednison-Therapie gleichkommt.

Antikörper bei Steroid-Resistenz

Im Fall einer Steroid-Resistenz können *Anti-TNF-Alpha-Antikörper* eingesetzt werden. Bislang ist *Infliximab* auf dem Markt, in Kürze werden jedoch auch *Adalimumab* und *Certolizumab-Pegol* als weitere Anti-TNF-Alpha-Präparate erwartet. Anti-TNF-Alpha-Hemmer zeigen Remissionsraten zwischen 40% und 80%. Der Vorteil dieser Therapien ist, dass sie zumeist rasch wirksam sind. In Zukunft wird man sich entscheiden müssen, welchen der 3 Anti-TNF-Hemmer man primär einsetzen möchte: Bei gleicher Wirksamkeit werden hier Faktoren wie die Applikationsart (iv. vs s.c.) von Bedeutung sein.

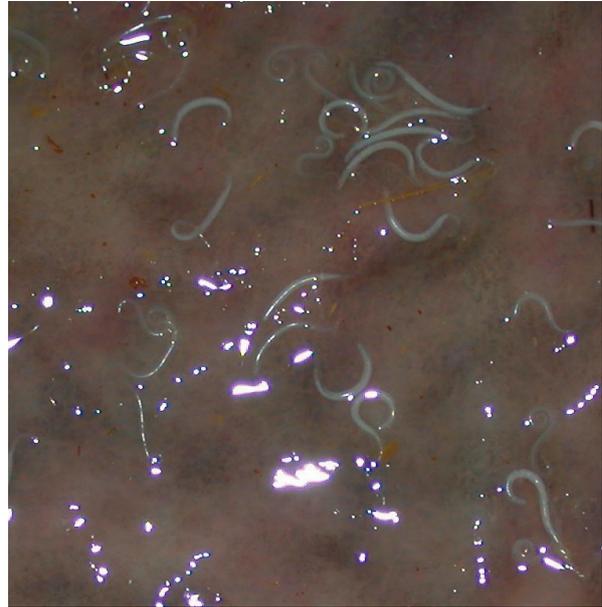


Abb. 3. Schweinepeitschenwurm (Bild zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. N. Müller, Institut für Parasitologie, Universität Bern)

Immunsuppression für Remission

Kommt es bei einem Patienten nur gelegentlich zu einem Schub, reicht die oben beschriebene Schubtherapie aus. Bei all denen Patienten, die durch einen komplizierten Krankheitsverlauf charakterisiert sind (z.B. Auftreten von extraintestinalen Manifestationen) oder bei denen es zu mehr als zwei Schüben pro Jahr kommt, ist die Remission erhaltende Therapie indiziert. Das Hauptstandbein der Remissionserhaltung ist die *Immunsuppression mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin*. Azathioprin sollte in einer Dosis von 2.5 mg/kg Körpergewicht, 6-Mercaptopurin in einer Dosis von 1.5 mg/kg Körpergewicht eingesetzt werden. Allerdings bedingt der genetisch determinierte Metabolismus dieser Medikamente die Notwendigkeit einer individuellen Dosisanpassung.

Monitoring gegen Nebenwirkungen

Viele Patienten und auch therapierende Ärzte schrecken vor den *Nebenwirkungen*, wie Leukopenie, gastrointestinale Unverträglichkeiten, Myalgien, Pankreatitis und Hepatitis zurück. Es ist aber darauf hinzuweisen, dass diese Nebenwirkungen nur bei wenigen Patienten auftreten, und dass diese unter einem adäquaten Monitoring durch den behandelnden Arzt meist in der Frühphase erkannt und dann vermieden werden können. Alternativ kann auch *Methotrexat* in einer Dosierung von 15 mg subkutan appliziert werden. Der Vorteil dieser Immunsuppressiva ist, dass es häufig zu einem *mucosal healing* kommt und die *Schubhäufigkeit reduziert* wird. Die Therapie mit diesen Medikamenten sollte grundsätzlich über mehrere Jahre durchgeführt werden.

Alternative Remissionserhaltung

In den Fällen, in denen Immunsuppressiva nicht eingesetzt werden können, kann eine *Dauertherapie mit Anti-TNF-Alpha-Präparaten* versucht werden. Allerdings kommt es bei einem Teil dieser Patienten zu einem *Wirkungsverlust* über die Zeit, sodass dann oft auf ein alternatives Anti-TNF-Präparat gewechselt werden muss. Eine weitere Therapiemöglichkeit ist die *Leukozytenapharese* bei der Colitis ulcerosa. Bei dieser Therapie werden Monozyten und Makrophagen an einer Zellulose Acetatfolie adhärirt.

Immunmodulation

Immunmodulierende Massnahmen, wie der Einsatz von *Probiotika* haben heutzutage ebenfalls eine gewisse Bedeutung in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. *Escherichia coli (Stamm Nissle)* hat in der Therapie der Colitis ulcerosa einen ähnlichen Stellenwert wie 5-Aminosalicylsäure-Präparate (Abb. 1). Auch bei der Behandlung der Pouchitis spielen Probiotika bei der Remissionserhaltung eine wichtige Rolle. Da in der Pathogenese der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen von einer Dysbalance in der Immunregulation ausgegangen wird, versucht man durch Einnahme von *Eiern des Schweinepeitschenwurms (Trichuris suis)* diese Immunbalance wieder herzustellen (Abb. 2). Dieser etwas unappetitliche Therapieansatz, die Schweinepeitschenwurmeier entwickeln sich im menschlichen Darm zu adulten Würmern, provoziert somit eine Immunreaktion (TH2), die der Immunreaktion bei Morbus Crohn entgegen wirken soll (Abb. 3). Diese Therapie ist nebenwirkungsfrei, jedoch liegen erst begrenzte Daten vor. Weitere Studien müssen abgewartet werden, bevor Crohn- und Colitis-Patienten en gros mit Wurmeiern therapiert werden sollten.

Beim Schub auch Antikörper

Sprechen Patienten bei einem fulminanten Schub auf intravenöse Corticosteroide nicht an, ist ein Wechsel auf eine Therapie mit entweder *Infliximab* oder auch *Tacrolimus*, *Cyclosporin* bei der Colitis ulcerosa zu empfehlen. Als weiterer neuer Antikörper steht nun ein *Anti-CD3-Antikörper (Vilizumab)* zur Verfügung, der aufgrund vorläufiger Studiendaten bei fulminanten Schüben der Colitis ulcerosa gut zu wirken scheint.

Kombinationstherapie bei Fisteln

Zur Behandlung von Fisteln sind unterschiedliche *Antibiotika* eingesetzt worden. Leider sind bei all diesen Studien die Fallzahlen klein. Die meisten Daten gibt es für Metronidazol, welches in der Regel in der Dosierung von 1.5 g/Tag appliziert wird. Dieses Medikament führt zu einer Heilungsrate von ca. 50%. Allerdings kommt es nach Absetzen der Antibiotika-Therapie häufig wieder zu einem Rezidiv. Steroide und 5-Aminosalicylsäure-Präparate haben keinen Einfluss auf das Abheilen einer Fistel. Die *Immunsuppressiva* sind in der Fisteltherapie je nach Studien in 20% bis 60% effektiv. Infliximab führt bei 55% im Vergleich zu 13% der Placebo-Patienten zu einem Fistelverschluss. Auch bei dieser Therapie ist der Fistelverschluss nicht von langer Dauer, wenn die Therapie beendet wird. Aus diesem Grunde hat sich auch in unserer Klinik ein interdisziplinäres Vorgehen etabliert: Nach Einlage einer *Seton-Drainage* bei enterokutanen Fisteln wird eine langfristig durchzuführende *Kombinationstherapie mit Infliximab und Antibiotika* begonnen.

Wenn der Darm eng wird

Grundsätzlich muss bei allen Stenosen bei einer chronisch entzündlicher Darmerkrankung das *Karzinom* ausgeschlossen werden, da das Risiko an Karzinomen zu erkranken, ab dem 10. Erkrankungsjahr signifikant erhöht ist. Entzündliche Stenosen sollten konsequent medikamentös behandelt werden; fibrotische Stenosen können endoskopisch dilatiert werden. Falls dieses nicht mehr möglich ist, ist die *chirurgische Therapie* in Form einer Resektion oder Strikturoplastik die Therapie der Wahl.