

-Pharmazeutisches Kolleg-

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Claudia Warstat

**Universität Leipzig
Institut für Pharmazie, Pharmakologie für Naturwissenschaftler**

- ▶ ***Morbus Crohn* und *Colitis ulcerosa*** sind die wichtigsten Verlaufsformen

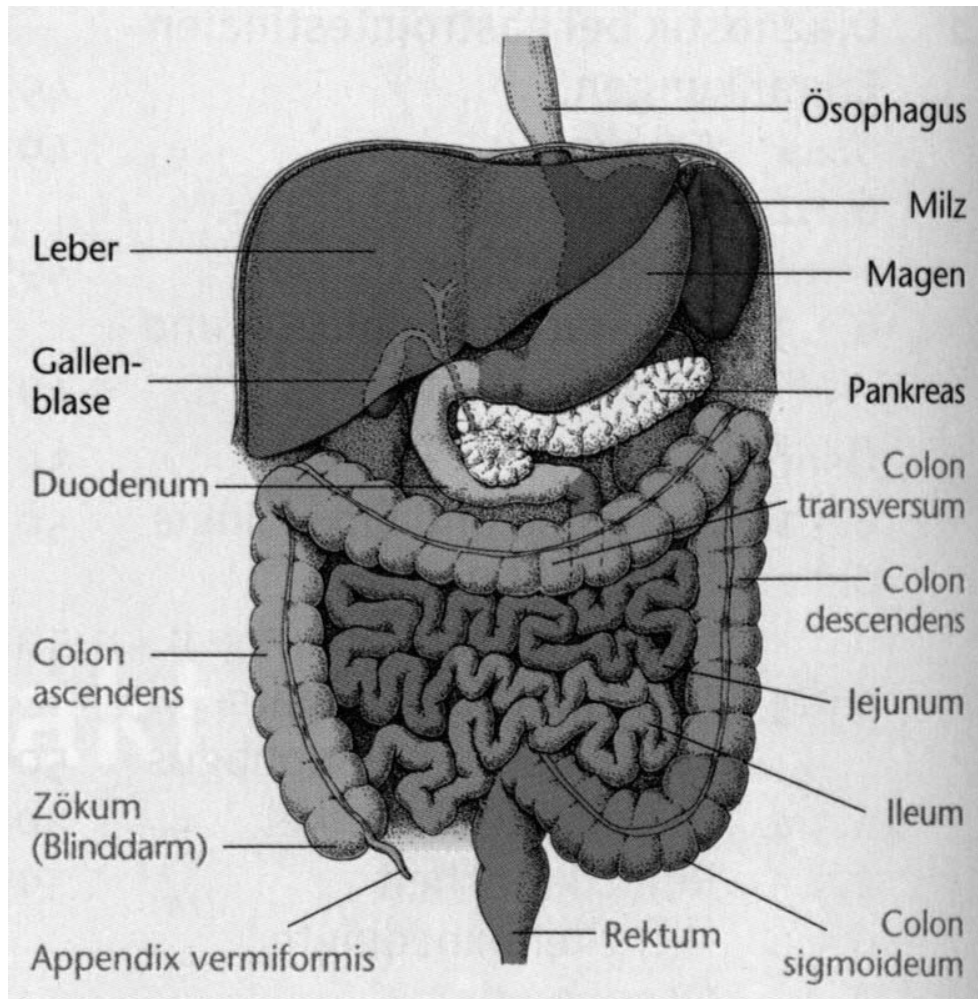
- ▶ durch Episoden entzündlicher Aktivität im Darm gekennzeichnet



Dr. Burrill B. Crohn

- ▶ Erkrankungen haben **Gemeinsamkeiten**, jedoch zu 80-90% eindeutig unterscheidbar (anhand Befallsmuster und endoskopischer, histologischer, röntgenologischer Befunde)
- ▶ geringer Prozentsatz nicht eindeutig zuzuordnen: ***„Indeterminierte Colitis“***

Verlaufsformen



Morbus Crohn:

- Entzündungen im gesamten Gastrointestinaltrakt möglich
- ca. 50% ileozökal und 20% terminales Ileum befallen, 20% nur Colon, selten andere Regionen

Colitis ulcerosa:

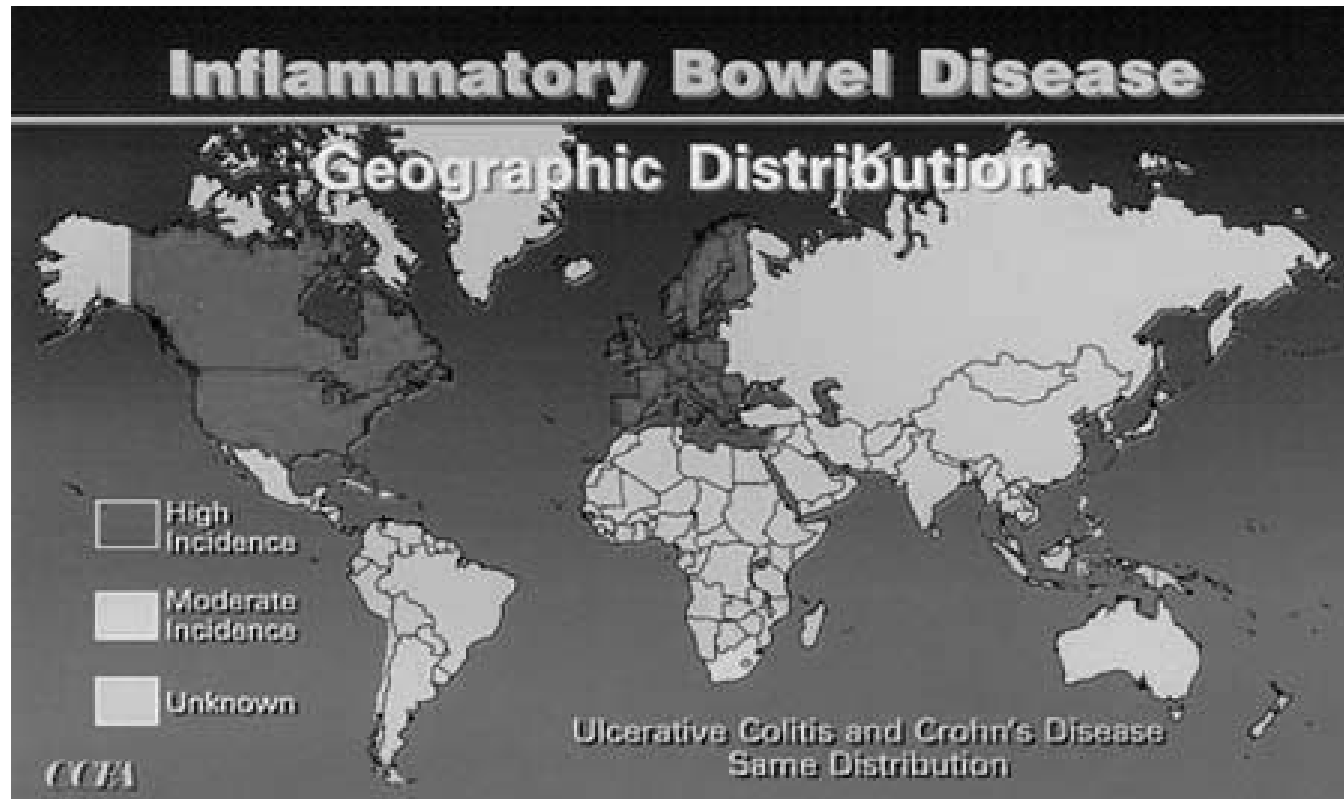
- Entzündung auf Dickdarm begrenzt
- Ausbreitung vom Rectum oralwärts

Anatomie und Lokalisation

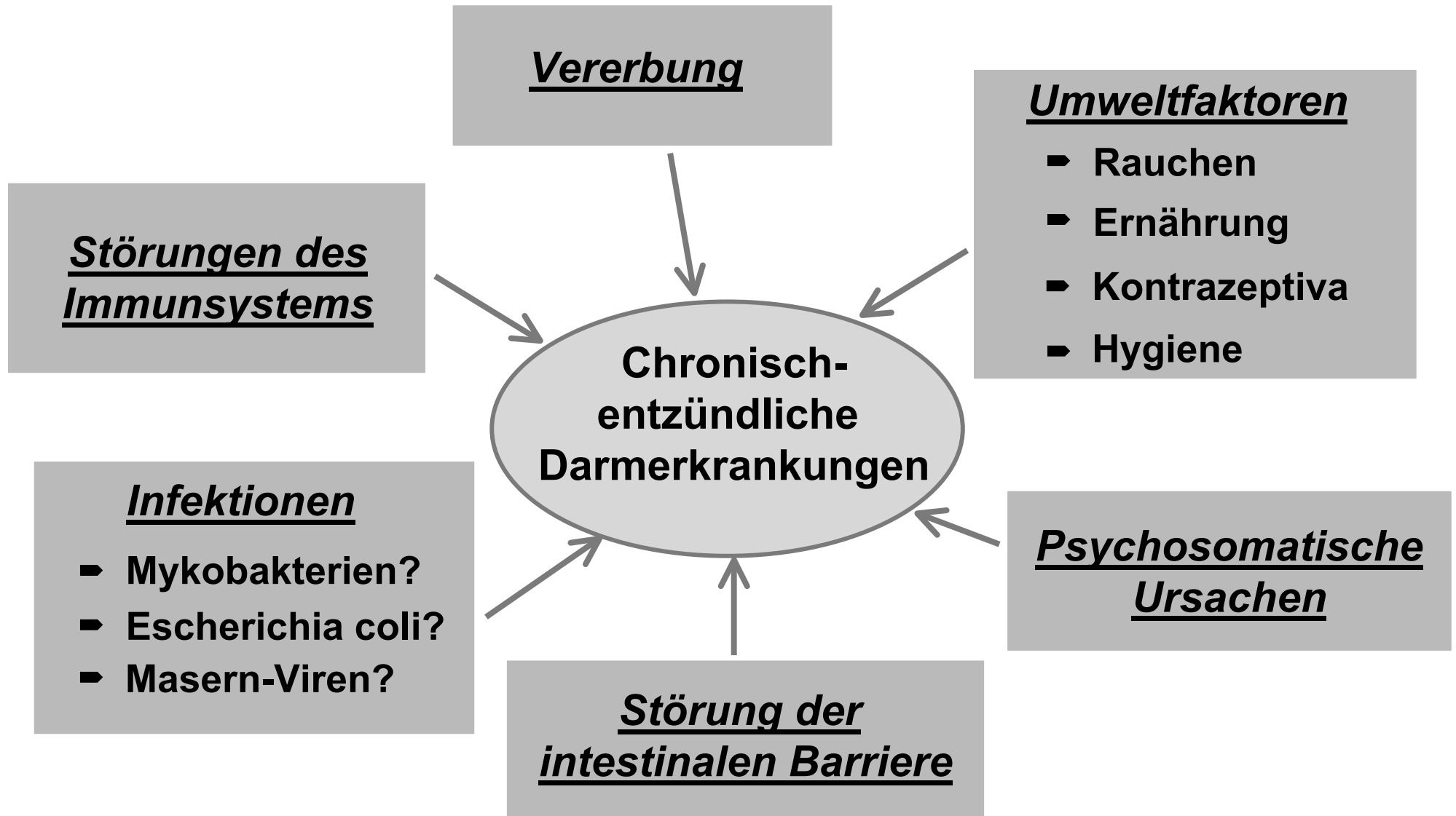
- ▶ **Prävalenz: 0,01%-0,1% der Bevölkerung**
- ▶ **Neuerkrankungen bei Colitis ulcerosa relativ konstant;
Inzidenz für M. Crohn steigend**
- ▶ **Colitis ulcerosa bei Männern häufiger als bei Frauen
(Verhältnis Männer : Frauen = 1,39 : 1)**
- ▶ **M. Crohn: Frauen häufiger betroffen als Männer
(Verhältnis 1 : 1,12)**
- ▶ **1. Altersgipfel der Erkrankung zw. 20. und 30. Lebensjahr
2. Altersgipfel bei 60.- bis 70.-Jährigen**

Adler et al. 2000; Stowe 1990

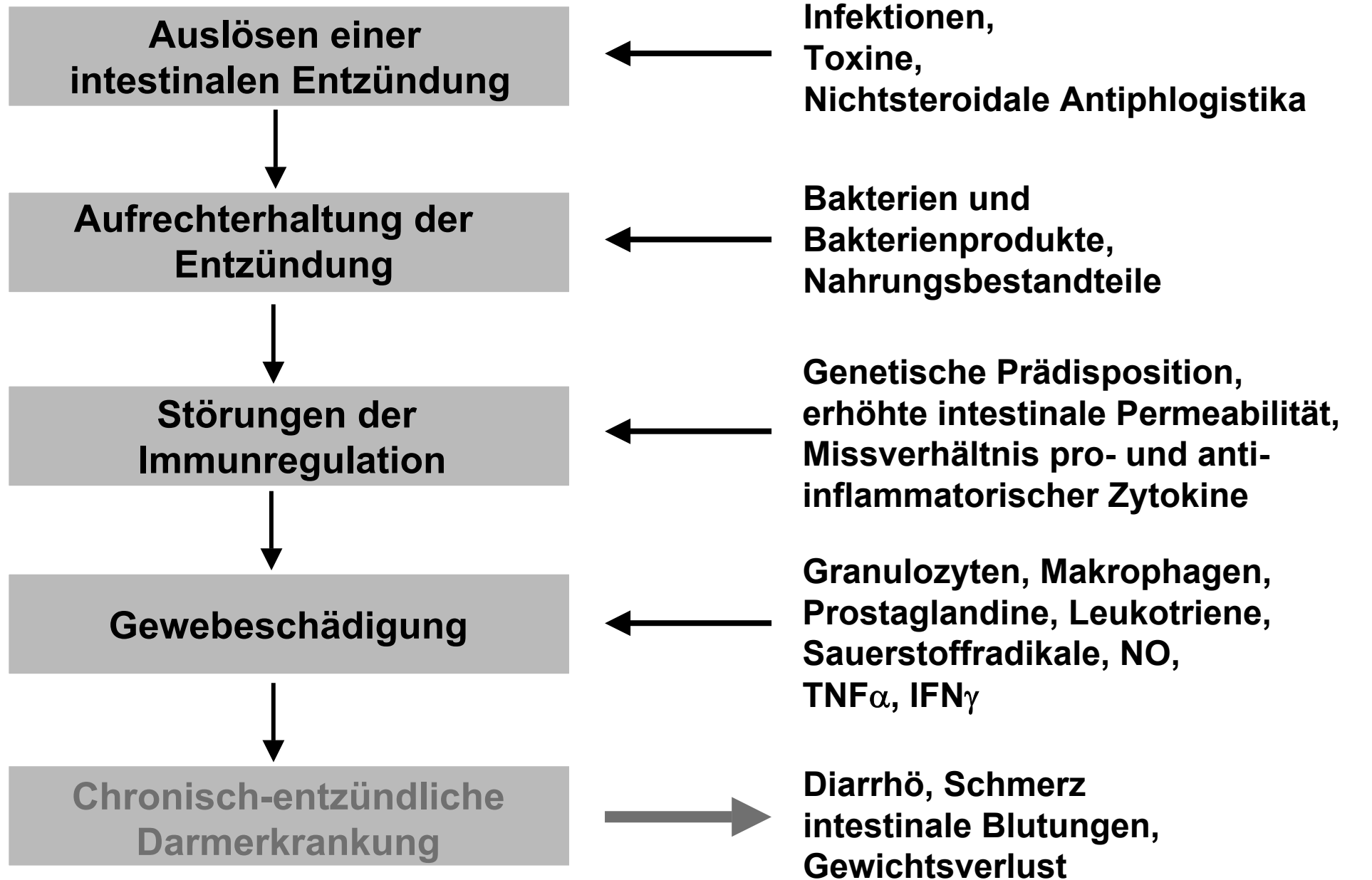
Epidemiologie



- ▶ **Prävalenz Stadt > ländliche Regionen**
- ▶ **höhere Prävalenz in industrialisierten Staaten**
- ▶ **Weißer häufiger betroffen als Farbige**



Ätiologie



(nach Diagnass und Goebell 1998)

Pathogenese

<u>Symptom</u>	<i>Morbus Crohn</i>	<i>Colitis ulcerosa</i>
Bauchschmerzen	70-80 %	70-80 %
Durchfall	70-90 %	80-90 %
Darmblutung	20-25 %	90-100 %
Analfistel	10-40 %	0-5 %
Gewichtsverlust	50-60 %	20-40 %
Fieber	25-40 %	10-20 %
Anämie	25-85 %	20-50 %

Klinische Charakteristika

- ▶ ***Anamnese***
- ▶ ***Blutuntersuchung***
 - ➔ **Ausmaß der entzündlichen Prozesse**
- ▶ ***Stuhluntersuchung***
 - ➔ **Prüfung auf Bakterien und Parasiten**
 - ➔ **Untersuchung auf okkultes Blut**
- ▶ ***Sonographie (Ultraschall)***
 - ➔ **Untersuchung auf Darmverengung, Darmverschluss, Abszesse, Verdickungen der Darmwand**
- ▶ ***Koloskopie bzw. Rektoskopie***
 - ➔ **Entnahme von Gewebeproben (Biopsie) für histologische Untersuchungen**
- ▶ ***Röntgenuntersuchung***
- ▶ ***Kapsel-Endoskopie***



Diagnose

Zeichen

Morbus Crohn

Colitis ulcerosa

Klinisch:

Rektalblutung
Fistelbildung, Abszesse
toxisches Megakolon

selten
häufig
selten

häufig
selten
gelegentlich

Koloskopie:

Rektum betroffen
Empfindlichkeit der Mukosa

50 %
selten

95 %
häufig

Röntgen:

Art des Befalls
rechtes Kolon befallen
terminales Ileum
Dünndarm

diskontinuierlich
häufig
eng, steif
oft befallen

kontinuierlich
gelegentlich
weit
normal

Pathologie:

Tiefe des Befalls
Fissuren, Fisteln
Granulome
Malignome

alle Darmschichten
häufig
häufig
selten

Mukosa, Submukosa
selten
selten
gelegentlich

Differentialdiagnose

Crohn's Disease Activity Index (CDAI)

- 1 **Anzahl der weichen Stühle in der letzten Woche** () x 2 =
- 2 **Grad der Bauchschmerzen** (Wochensumme) () x 5 =
(keine=0, leichte=1, mäßige=2, starke=3)
- 3 **Allgemeinbefinden** (Wochensumme) () x 7 =
(gut=0, nicht ganz gut=1, schlecht=2, unerträglich=4)
- 4 **Andere mit dem M. Crohn assoziierte Symptome**
- Gelenkschmerzen, Arthritis = 1 ()
 - Iritis, Uveitis = 1 ()
 - Erythema nodosum = 1 ()
 - Pyoderma gangraenosum = 1 ()
 - Stomatitis aphthosa = 1 ()
 - Temperatur > 37,5 °C = 1 ()
 - Analfissur, -fisteln = 1 ()
 - andere Fisteln = 1 ()
 - Abszesse = 1 ()
- Summe der zutreffenden Punkte () x 20 =
- 5 **Symptomatische medikamentöse Durchfallbehandlung** () x 30 =
(ja=1, nein=0)
- 6 **Resistenz im Abdomen** () x 10 =
(nein=0, fraglich=2, sicher=5)
- 7 **Hämatokrit** (normaler Hämatokrit - Hämatokrit des Patienten) () x 6 =
(Normwerte: Männer 47, Frauen 42)
- 8 **Gewicht** (1 – Gewicht/ Standardgewicht) () x 100 =
- Aktivitätsindex (Summe)** =

Bewertung:

**CDAI >150 = aktive
Erkrankung**

**CDAI >300 = schwerer
akuter Schub**

(nach Best et al.)

Aktivitätsindex bei M. Crohn

Medikamentöse Therapie:

- ▶ um Dauer und Schwere eines entzündlichen Schubes zu reduzieren, Mangelzustände zu beheben und Rezidive zu verhindern
- ▶ Auswahl richtet sich nach klinischen Schweregrad der Entzündung, Lokalisation, dem Vorliegen von Komplikationen und dem Auftreten von Mangelerscheinungen

Chirurgische Therapie:

- ▶ indiziert bei schweren Komplikationen und bei Versagen der medikamentösen Therapie

Ernährungstherapie

Psychotherapie

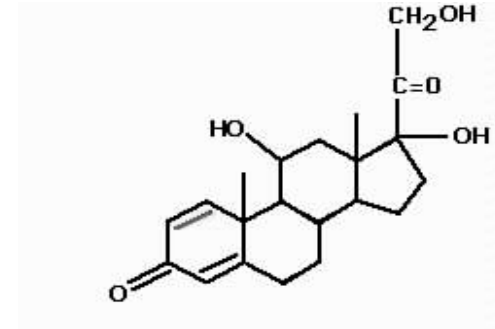
Kortikosteroide

- ▶ **First-line-Medikamente zur Therapie von Morbus Crohn**
- ▶ **entzündungshemmend und immunsuppressiv**
- ▶ **primär zur Therapie akuter Schübe**
- ▶ **keine Langzeitanwendung (Nebenwirkungen!)**
- ▶ **ausschleichend absetzen**
- ▶ ***Nebenwirkungen:***
Cushing-Syndrom, Infektionen, Osteoporose, Glaukom, diabetogene Wirkung, Ulcera, Wachstumsverzögerung
- ▶ ***Kontraindikationen:***
Ulkusanamnese, Glaukom, Osteoporose, Psychosen

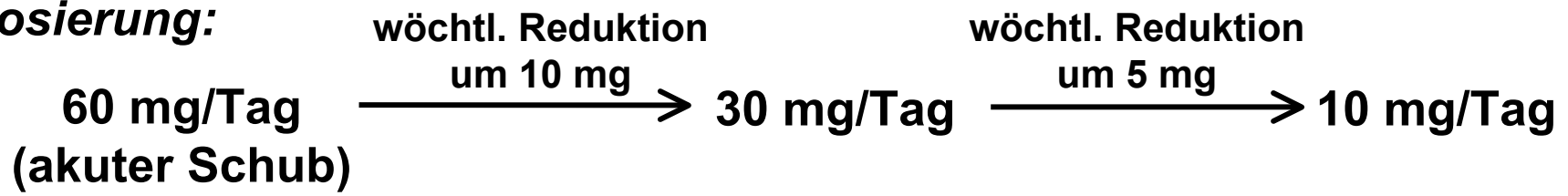
Therapie

Kortikosteroide

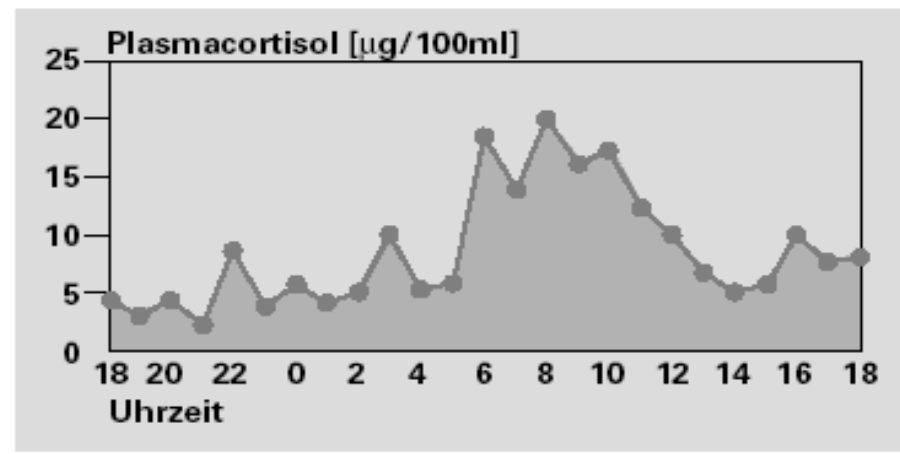
- Prednisolon (z.B. Decortin[®],...)



- **Dosierung:**



- **Einnahme am Morgen (Zirkadianer Rhythmus!)**



Therapie

Kortikosteroide

▶ 6-Methylprednisolon (z.B. Urbason[®], Predni M Tablinen[®],...)

- *Dosierung:*



▶ Budesonid (Entocort[®], Budenofalk[®])

- rasche Metabolisierung (ausgeprägter First-Pass-Effekt)
→ geringe Nebenwirkungen

- *Dosierung:* 9 mg / Tag

- *oral:* 3 Kapseln morgens 15 min. vor Frühstück einnehmen;
Anw.-Dauer ca. 8 Wo., dann ausschleichend absetzen

- *rectal:* Klysmen abends vor Zubettgehen anwenden;
Anw.-Dauer ca. 4 Wochen

Therapie

Salazine (Aminosalicylate)

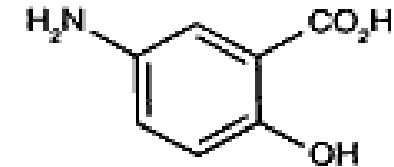
- ▶ **Standardtherapie bei Colitis ulcerosa**
- ▶ **Einsatz im akuten Schub und zur Langzeittherapie**
- ▶ **antiinflammatorisch durch Hemmung der 5-Lipoxygenase (Schlüsselenzym der Leukotriensynthese)**
- ▶ **Hemmung des proinflammatorischen Transkriptionsfaktors NF- κ B**
- ▶ **potente Radikalfänger → additiver therapeutischer Effekt**
- ▶ ***Nebenwirkungen:***
Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Exantheme, Bronchospasmus
- ▶ ***Kontraindikationen:***
Überempfindlichkeit gg. ASS, Salicylaten oder Sulfonamiden, Ulcera im G-I-Trakt, verstärkte Blutungsneigung

Therapie

Salazine (Aminosalicylate)

- Mesalazin (5-Aminosalicylsäure) (Salofalk[®], Claversal[®], Asacolitin[®], Pentasa[®])

- nach oraler Gabe vollständige Resorption im Dünndarm
 - Colon wird nicht erreicht
 - zur Therapie von Colitis ulcerosa orale Arzneiformen mit pH-kontrollierter Freisetzung oder Klysmen verwenden



- Therapie akuter Schübe:

1,5 – 4,5 g/d

- Langzeitprophylaxe:
(nur Colitis ulcerosa)

1,5 – 3 g/d

- Einnahme verteilt auf 3 ED je 1 h vor dem Essen;
Klysmen abends anwenden

Therapie

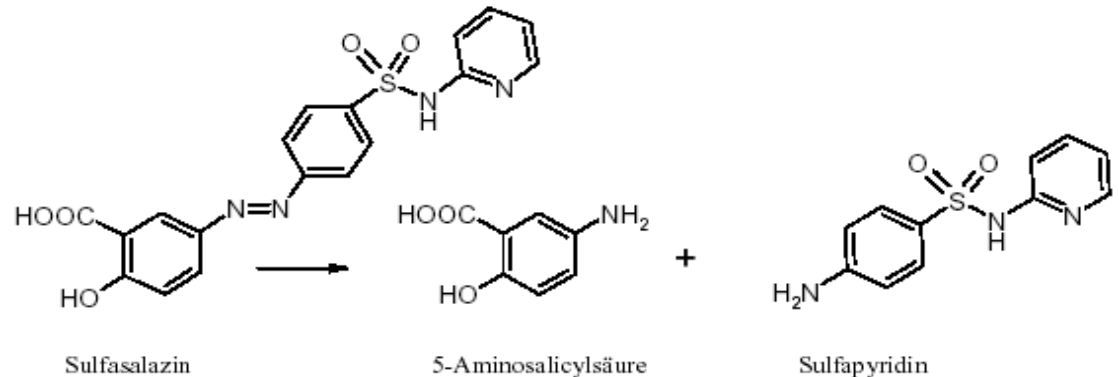
Salazine (Aminosalicylate)

► Sulfasalazin (Azulfidine®, Colo-Pleon®)

- Azoverbindung

→ Spaltung im Dickdarm
in 5-ASA und
Sulfapyridin

→ Einsatz, wenn Colon
betroffen



- **Dosierung:** im akuten Schub: 3-4 g/d (aufgeteilt auf 3 ED, bzw.
morgens und abends 1-2 Supp.);
Erhaltungsdosis: 2-3 g/d

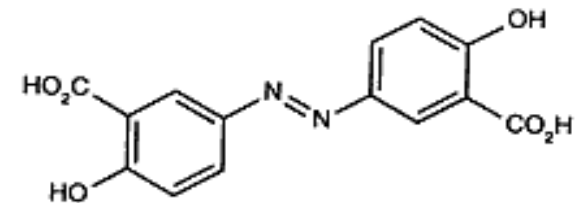
- **NW:** abhängig vom Sulfapyridin-Plasmaspiegel
(Langsam- vs Schnell-Acetylierer): Schwindelgefühl,
Erbrechen, Kopfschmerzen, Blutbildveränderungen,
Neuropathien, Störung der Spermatogenese (reversibel)

Therapie

Salazine (Aminosalicylate)

► Olsalazin (Dipentum®)

- zur Therapie der
Colitis ulcerosa zugelassen



- *akute Colitis ulcerosa*: 1,5-3 g/d

↳ verteilt auf 3 ED

↳ Therapie einschleichend mit
500 mg/d beginnen

- *Rezidivprophylaxe*: 1 g/d

↳ verteilt auf 2 ED

Therapie

Immunmodulatoren

- ▶ greifen regulierend in das Immunsystem ein
- ▶ Azathioprin (Azafalk[®], Imurek[®])

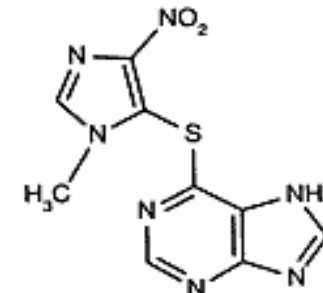
- Prodrug ⇨ in Leber zu 6-Mercaptopurin umgewandelt

- *Dosierung:*

2-2,5 mg/kg KG/Tag

6-Mercaptopurin

- in 6-Thioinosinsäure umgewandelt
- *Wirkprinzip:* Hemmung der Purinnukleotidsynthese
⇨ Hemmung der Zellproliferation
- verzögerter Wirkungseintritt nach 2-3 Monaten;
Behandlung mind. 2 Jahre fortsetzen
- *NW:* Leberschäden, Knochenmarksdepression, Leukopenie
- *Cave:* gleichzeitige Gabe von Xanthinoxidase-Hemmstoffen
(z.B. Allopurinol) ⇨ Dosisanpassung!



Azathioprin

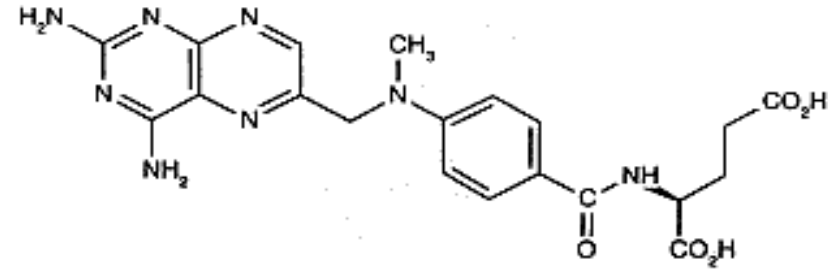
Therapie

Immunmodulatoren

▶ Methotrexat (z.B. Lantarel®)

- Dosierung:

25 mg/Woche i.m.



- Folsäureantagonist \Rightarrow DNA-Synthese-Hemmung/
Adenosin-Freisetzung \uparrow \Rightarrow antiinflammatorisch

- NW: Übelkeit, Erbrechen, hepatotoxisch, teratogen (Kontrazeption!)

▶ Ciclosporin A (Sandimmun®, Cicloral®)

- immunsuppressiv

- schwere und vielseitige NW (nephro-, neuro- und hepatotoxisch)
 \Rightarrow nur kurzzeitige Gabe

▶ Tacrolimus (FK 506) (Prograf®)

Therapie

Immunmodulatoren

▶ **Infliximab** (Remicade®)

- chimärer (Maus/Mensch) monoklonaler Antikörper gegen TNF- α
- zur Behandlung des schweren, aktiven Morbus Crohn zugelassen, wenn Therapie mit Glucocorticoid und Immunsuppressivum versagt

- **Dosierung:**

5 mg/kg i.v. über 2 Stunden,
2-6 Wo. nach Erstgabe 5 mg/kg;
bei Ansprechen Erhaltungstherapie im Acht-
Wochen-Rhythmus *(nach ACCENT-I-Studie)*
Hanauer et al., Lancet 359 (2002)

- **NW:** Infektionen, Fieber, Schwindel, Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, schwere allergische Reaktionen durch Bildung von Autoantikörpern
- **KI:** Tbc u. a. schwere Infekte, Schwangerschaft, Stillzeit

Therapie

Antibiotika und Probiotika

▶ **Antibiotika**

- Antibiotika (z. B. Metronidazol, Ciprofloxacin) als Komedikation bei schwachem bis mäßig starkem Morbus Crohn

▶ **Probiotika**

- lebende, physiologische Mikroorganismen zur Behandlung der gestörten körpereigenen intestinalen Mikroflora
- verschiedene Mikroorganismen (E. coli sp., Lactobacillen, Bifidobakterien, Saccharomyces etc.) als Arzneimittel im Handel
- mehrere Studien belegen positiven Einfluss von Probiotika zur Remissionserhaltung bei CED

*Bengmark, Am J Gastroenterol 95 (2000);
Gionchetti et al., Gastroenterology 118 (2002)*

Therapie

Neue Therapiekonzepte

▶ **Natalizumab** (vorgesehener Handelsname: Antegren®)

- monoklonaler, humanisierter Antikörper gegen Alpha₄-Integrin
 - ⇒ blockiert Integrine (Adhäsionsmoleküle), die den Kontakt zwischen Leukozyten und Gefäßendothel vermitteln
 - ⇒ Entzündungsreaktion wird verhindert

Ghosh et al., Engl J Med (2003)

▶ **5-Lipoxygenaseantagonisten, Leukotrienantagonisten**

- für das Entzündungsgeschehen bei CED ist eine gesteigerte Leukotrienproduktion mitverantwortlich
- **Zileuton** ist selektiver Redoxhemmstoff der 5-Lipoxygenase
 - ⇒ jedoch nur kurze Wirkdauer
- **SC-41930** und **SR 2640** als LTB₄- bzw. LTD₄- und LTE₄-Leukotrienrezeptorantagonisten wirksam

Hawkey et al., Gastroenterology 112 (1997)

Therapie

Neue Therapiekonzepte

▶ Weihrauchharz (*Boswellia serrata*)

- Boswelliasäuren (bes. Acetyl-11keto-Boswelliasäure) hemmen konzentrationsabhängig die Bildung von Leukotrienen

Krieglstein et al., Int J Colorectal Dis 16 (2001)

▶ Thromboxanantagonisten

- bei Colitis ulcerosa-Patienten erhöhte Konzentrationen des Thromboxanmetaboliten TXB₂ nachweisbar
⇒ therapeut. Effizienz des Thromboxanantagonisten Ridogrel mit der von 5-ASA vergleichbar

Tytgat et al., Aliment Pharmacol Ther 16 (2002)

▶ PAF-Antagonisten

- proinflammatorisch wirkender plättchenaktivierender Faktor (PAF) bei CED erhöht
⇒ PAF-Antagonist Lexipafant (BB-882) wirkt antiinflammatorisch

Meenan et al., Eur J Gastroenterol Hepatol 8 (1996)

Therapie

Neue Therapiekonzepte

► TNF- α -Modulatoren

- CDP-571: chimärer (Maus/Mensch) TNF- α -Antikörper (95% human)
(*Humicade*[®]) \Rightarrow weniger allergische Reaktionen

Stack et al., Lancet 349 (1997)

- Thalidomid: senkt TNF- α -Produktion, hemmt proinflammatorisch wirksame Interleukine IL-8 und IL-12 und erhöht Konzentration von antiinflammatorischem IL-10
(*Thalomid*[®])

*Vasiliauskas et al., Gastroenterology 117 (1999);
Ehrenpreis et al., Gastroenterology 117(1999)*

- Etanercept: gentechnisch hergestellte Variante des TNF-Rezeptors
(*Enbrel*[®]) (Rezeptor-Fusions-Protein)
 \Rightarrow bindet freies TNF- α

Moreland et al., N. Engl. J. Med. 337 (1997)

- CNI-1493: blockiert mitogen-aktivierende Proteinkinase (MAPK)
 \Rightarrow verhindert Transkription von TNF- α und damit die Entzündungsreaktion

Sandborn, Clin Gastroenterol 17 (2003)

Therapie

Neue Therapiekonzepte

▶ **Mycophenolatmofetil (MMF)** (Cellcept®)

- Prodrug der Mycophenolsäure

⇒ Inhibitor der Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase

⇒ hemmt T- und B-Zellproliferation sowie die Bindung der Lymphozyten an Endothelzellen

➔ wirkt immunsuppressiv

Neurath et al., Gut 44 (1999);

Hassard et al., Inflamm Bowel Dis 6 (2000)

▶ **Heparin**

- beeinflusst Endothelzellen und fördert Epithel-Regenerierung

- unterstützend wirksam bei Colitis-Therapie mit Salazinen

Torkvist et al., Aliment. Pharmacol. Ther. 13 (1999);

Dotan et al., Dig Dis Sci 46 (2001)

▶ **Nikotin**

- Colitis ulcerosa bei Rauchern seltener

⇒ kurzzeitige transdermale Nikotinapplikation positive Effekte, Langzeitgabe bringt keinen weiteren Vorteil

Sandborn et al., Ann Intern Med 126 (1997)

Therapie

Ernährungstherapie

- es gibt keine „Crohn- oder Colitis“-Diät!
- Wirksamkeit spezieller Diäten wie „Leben ohne Brot“ (Lutz-Diät) oder Omega-3-FS („Fischdiät“) ist nicht belegt
⇒ einseitige Ernährung ⇒ Mangelernährung!
- viele Patienten sind unterernährt und weisen Mangelzustände auf
⇒ Supplementierung von: Vitaminen (Vit. B₁₂, A, D, E, K)
Mineralstoffen (Zn, Fe, Calcium)
Folsäure
- Kost sollte kalorien- und eiweißreich, ballaststoffreich sowie blähungs- und zuckerarm sein
- bei akutem Schub Darm entlasten durch „Astronautenkost“ (enterale bilanzierte Diät) bzw. parenterale Ernährung
- individuelle Nahrungsmittelunverträglichkeiten beachten!
z. B. bei Milchzuckerunverträglichkeit lactosearme Kost

Therapie

Morbus Crohn

- ▶ ***Fisteln*** (ca. 30-50% der Patienten)
- ▶ ***Abszessbildung*** (ca. 20% der Patienten)
- ▶ ***Stenosen*** (ca. 30-50%) bis zum Darmverschluss (Ileus)
- ▶ ***Darmdurchbruch*** (Perforation)

Colitis ulcerosa

- ▶ ***Toxisches Megakolon: (5-7% der Patienten)***
Überdehnung des Darmes infolge Wandschwäche
und Gasansammlung
⇒ starke Schmerzen, Meteorismus, Fieber
⇒ Gefahr des Darmdurchbruchs
- ▶ ***lebensbedrohliche Darmblutungen***
- ▶ ***Kolonkarzinome (20-50% erhöhtes Risiko)***

➔ Indikationen für eine Operation!

Akute Komplikationen

- ▶ **Colitis ulcerosa ist nur durch Kolektomie heilbar, Morbus Crohn ist (auch operativ) nicht heilbar**
⇒ mit Hilfe therapeutischer Maßnahmen sind aber ca. 60-70% der Patienten symptomfrei
- ▶ **Verlauf der Erkrankung ist schwer vorhersehbar**
- ▶ **fast die Hälfte der an Morbus Crohn Erkrankten muss mehrfach operiert werden**
- ▶ **trotz des langwierigen Verlaufes, der häufigen Komplikationen und Operationen ist die Lebenserwartung der Patienten nicht bzw. nur gering eingeschränkt, ca. 1/3 der Patienten sind jedoch arbeitsunfähig**

Prognose

Selbsthilfegruppen:

- **Deutsche Morbus Crohn/
Colitis Ulcerosa Vereinigung e.V. (DCCV)**
<http://www.dccv.de>
- **Selbsthilfegruppe Tönisberg: Morbus Crohn/
Colitis Ulcerosa**
<http://www.crohncolitis.de>
- **Der Cröhnchen-Klub**
<http://www.Croehnchen-Klub.de>

Weitere Informationen:

- **Medicine-Worldwide:**
http://www.m-ww.de/krankheiten/innere_krankheiten/morbus_crohn.html
http://www.m-ww.de/krankheiten/innere_krankheiten/colitis.html
- **Österreichische Morbus Crohn/ Colitis ulcerosa Vereinigung:**
<http://www.oemccv.or.at/crohn-colitis>
- **Informationen zu Colitis ulcerosa:**
<http://www.cu-info.de>
- <http://www.kompetenznetz-ced.de>

Adressen und Infos