

Die 10 wichtigsten Punkte für den Hausarzt

Neues und Altes in Diagnostik und Therapie von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Es wird vermutet, dass in der Schweiz zirka 12 000–16 000 Patienten an einer chronisch entzündlichen Darmkrankheit leiden. Zu den chronisch entzündlichen Darmkrankheiten gehören einerseits der Morbus Crohn und andererseits die Colitis ulcerosa. Das Ziel dieses Artikels ist es, anhand von 10 Punkten neue, aber auch altbekannte Aspekte zu erläutern beziehungsweise wieder aufzufrischen.

Die genaue Ursache der chronisch entzündlichen Darmkrankheit ist nach wie vor unbekannt. Es scheinen jedoch verschiedene Faktoren wie zum Beispiel die Genetik aber auch Umweltfaktoren eine Rolle in der Ätiologie zu spielen. Üblicherweise wird die Diagnose der chronisch entzündlichen Darmkrankheiten mit einer Kombination von typischer Klinik, Endoskopie und histologischem Befund und Ausschluss von Differentialdiagnosen gestellt.

Diagnostik

Patienten mit chronisch entzündlichen Darmkrankheiten leiden häufig an sehr unspezifischen Symptomen, meistens jedoch an Abdominalschmerzen sowie Diarrhoe. Häufig ist die Abgrenzung zu einem Reizdarmsyndrom nicht eindeutig. Um die Unterscheidung funktionell versus organisch durchzuführen hat sich die Messung von Calprotectin im Stuhl als ein sehr guter Laborparameter erwiesen. Das Calprotectin ist ein antimikrobiell wirksames Protein in Granula von neutrophilen Granulozyten. Im Falle von Erosionen und Ulcera im Gastrointestinaltrakt kann es zu einem Durchtreten der Granulozyten ins Darmlumen kommen. Das in diesen Granulozyten vorhandene Calprotectin kann dann im Stuhl nachgewiesen werden (vergleiche Artikel Calprotectin: sinnvoller Test in der Praxis? in dieser Ausgabe). Ein erhöhter Wert für Calprotectin kann die Unterscheidung zwischen organisch versus funktionell herbeiführen.

Diagnostische Verzögerung

Die Diagnose von chronisch entzündlichen Darmkrankheiten wird in der Schweiz nach wie vor zu spät gestellt. Das Zeitintervall zwischen Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung beträgt bei Morbus Crohn 9 Monate, bei der Colitis ulcerosa 4 Monate. Es ist jedoch festzuhalten, dass bei einem Teil der Patienten die Diagnose sehr lange dauern kann und auch auf Werte von über 2 Jahren bei Morbus Crohn und über 1 Jahr bei der Colitis ulcerosa ansteigen kann. In unserem eigenen Kollektiv konnten wir zeigen, dass Patienten mit einem Alter unter 40 sowie isoliertem ilealem Befall eine lange diagnostische Verzögerung aufweisen, während bei der Colitis ulcerosa Patienten die Einnahme von Nicht-Steroidalen Antirheumatika als Risikofaktor für eine lange diagnostische Verzögerung gilt. Insbesondere bei Morbus Crohn konnte zudem in



Prof. Dr. med.
Stephan R. Vavricka
Zürich

der schweizerischen IBD-Kohorte gezeigt werden, dass eine lange diagnostische Verzögerung zu Komplikationen bei Morbus Crohn wie Strikturen sowie Abszessen führen kann.

Extraintestinale Manifestationen

Patienten mit chronisch entzündlichen Darmkrankheiten können an einer Vielzahl von extraintestinalen Manifestationen leiden. In unserem eigenen Kollektiv im Rahmen der schweizerischen IBD-Kohortenstudie fanden wir, dass rund ein Drittel aller Patienten mit chronisch entzündlichen Darmkrankheiten an diesen extraintestinalen Manifestationen (EIM) leiden, wobei die häufigsten die periphere Arthritis, orale Aphten, aber auch ankylosierende Spondylitis und axiale Arthropathien sind. Zu beachten ist insbesondere, dass diese extraintestinalen Manifestationen auch vor der Diagnose der chronisch entzündlichen Darmkrankheit auftreten können. Deshalb sollte das Auftreten dieser Manifestationen dringend auch an die Möglichkeit einer zugrunde liegenden chronisch entzündlichen Darmkrankheit denken lassen. Einige extraintestinale Manifestationen zeigen einen parallelen Verlauf zu zugrunde liegenden Darmkrankheiten, andere wiederum nicht (Tabelle 1).

Topische Therapie bei der Colitis ulcerosa

Im Hinblick auf eine topische Therapie der Colitis ulcerosa werden drei Befallsmuster unterschieden: Einerseits ein lediglich auf das Rektum bezogener Befall, welcher als Proktitis ulcerosa bezeichnet wird. Zweitens kann der Befall bis zur linken Colonflexur vorhanden sein, es wird dann von einer linksseitigen Colitis gesprochen und beim Befall des gesamten Dickdarms von einer Pankolitis ulcerosa. Bei gleichzeitigem Auftreten von Entzündungen im Ileum spricht man von einer Backwash-Ileitis. Diese ist jedoch selten und tritt bei gleichzeitig vorhandener primär sklerosierender Cholangitis bevorzugt auf. Insbesondere die distale oder die linksseitige Colitis ulcerosa sollten auch topisch therapiert werden. Hierbei sind vor allem rektal verabreichte Steroide wie z.B. Budesonid-Klysmen oder Hydrokortison-Schaum therapeutische Optionen. 5-Aminosalicylat-(5-ASA) Klysmen oder 5-ASA-Schäume oder Suppositorien sind sogar in der Therapie noch besser. Deshalb wird generell empfohlen, dass bei der Proktitis ulcerosa 5-ASA-Zäpfchen und bei einer linksseitigen 5-ASA-Klysmen oder 5-ASA Schäume

TAB. 1

Die extraintestinalen Manifestationen können einen parallelen Verlauf mit der zugrundeliegenden chronisch entzündlichen Darmkrankheit (CED) aufweisen oder aber davon unabhängig verlaufen

Extraintestinale Manifestation	Paralleler Verlauf zur CED	Unabhängiger Verlauf zur CED	Kann parallel verlaufen oder nicht
Axiale Arthropathie		✓	
Periphere Arthropathie	✓ (pauciartikulär)	✓ (polyartikulär)	
Erythema nodosum	✓		
Pyoderma gangrenosum			✓
Sweet Syndrom	✓		
Oral Aphten	✓		
Episcleritis	✓		
Uveitis			✓
Primär sklerosierende Cholangitis			✓

gewählt werden. Bei einer leichten bis mässigen Colitis ist von einer Ansprechrate von mehr als 70% auszugehen.

Nicht-Steroidale Antirheumatika sind zu vermeiden

Wie bereits im Kapitel extraintestinale Manifestationen erwähnt, leiden Patienten mit chronisch entzündlichen Darmkrankheiten neben den typisch auftretenden Abdominalschmerzen auch häufig an Arthralgien, aber auch an Spondylarthropathien oder sonstigen Schmerzen des Achsenskeletts. Bei den Nicht-Steroidalen Antirheumatika konnte gezeigt werden, dass diese einen akuten Schub oder eine erhöhte Aktivität der zugrunde liegenden chronisch entzündlichen Darmkrankheit auslösen können. Innerhalb von 2 Wochen nach Therapie kann so bei bis zu einem Viertel der Patienten ein Schub ausgelöst werden. Als unbedenklich gelten Schmerzmittel wie z.B. Paracetamol, Metamizol oder Opioide. Es gibt ebenfalls Daten die zeigen, dass COX-2-Inhibitoren (z.B. Celecoxib) bezüglich einer möglichen Schubauslösung sicherer sind als Nicht-Steroidale Antirheumatika. Deshalb als Quintessenz dringend auf diese Schmerztherapien mit NSAR wenn immer möglich verzichten.

TNF-Antikörper

In der Schweiz stehen verschiedene TNF-Antikörper wie z.B. Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol oder Golimumab zur Therapie von chronisch entzündlichen Darmkrankheiten zur Verfügung. Vor einem Therapiestart mit einem solchen Biologikum sollte unbedingt eine Hepatitis B-Serologie durchgeführt werden, da Fälle von einer reaktivierten Hepatitis B beschrieben wurden. Ebenso soll die Suche nach einer Tuberkulose z.B. mittels Quantiferontests durchgeführt werden. Zu beachten ist zudem, dass TNF-Antagonisten bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz ab NYHA III kontraindiziert sind.

Neue Biologika

Als neues Biologikum ist Vedolizumab seit März 2015 in der Schweiz zugelassen. Das Medikament wirkt Darm-selektiv und blockiert die Migration von Lymphozyten in den entzündeten Darm.

Insgesamt scheint diese Therapieoption ein günstiges Nebenprofil aufzuweisen. Da es jedoch ein darmselektiver Antikörper ist, ist nicht davon auszugehen, dass ein Ansprechen von extraintestinalen Manifestationen zu erwarten ist.

Ständige Endoskopien vermeiden

Bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmkrankheiten werden immer wieder nicht indizierte Endoskopien durchgeführt. Gemäss den aktuell publizierten ECCO-Guidelines sollten Endoskopien nur bei zugrunde liegenden therapeutischen Konsequenzen durchgeführt werden. Als Schlagwort hat sich hier die endoskopische Remission (mucosal healing resp. Fehlen von Erosionen und Ulzera) als Therapieziel durchgesetzt. Bei einer aktiven chronisch entzündlichen Darmkrankheit sollte insbesondere unter immunsuppressiver Therapie auch an die Möglichkeit einer CMV-Infektion gedacht werden. Diese sollte mittels Rektosigmoidoskopie biotisch und histologisch ausgeschlossen werden. Zudem gibt es klare Richtlinien zur Karzinomvorsorge bei lange bestehender Colitis ulcerosa und Morbus Crohn. Eine Screening-Koloskopie empfiehlt sich nach 8 Jahren Krankheitsdauer (insbesondere bei Pankolitis bzw. nach 15 Jahren bei linksseitiger Kolitis). Bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmkrankheit insbesondere Colitis ulcerosa und assoziierter primär sklerosierender Cholangitis sollen jährliche Endoskopien durchgeführt werden. Um unnötigen Endoskopien einzudämmen, ist häufig auch die Messung des Calprotectinwertes zur Verlaufsbeurteilung möglich.

Neue potenzielle Risikofaktoren für Schub (Flugreisen und Aufenthalt in der Höhe)

Im Rahmen der Schweiz. IBD-Kohorten-Studie, konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem Schub überproportional häufig in den vorangegangenen Wochen entweder einen Flug zurückgelegt haben oder Aufenthalte in Höhen über 2500 Meter Höhe hatten. Die bei Flügen oder Höhenaufenthalten auftretende Hypoxie könnte zu einer überschüssigen entzündlichen Reaktion im Gastrointestinaltrakt führen und bei vulnerablen Patienten zu einer vermehr-

ten Schubneigung führen. Hier sind noch weitere Studien nötig. Bis dahin sollte dem Patienten empfohlen werden, dass wenn die Problematik von vermehrten Schüben bei Flügen oder bei Höhengaufenthalten vorliegt, er wann immer möglich diese nur in Remission durchführe oder aber bei Auftreten von Symptomen frühzeitig eine anti-entzündliche Therapie beginne.

Interdisziplinäres Team

Der Schlüssel für eine gute Versorgung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmkrankheiten ist ein multidisziplinäres Team mit einem Gastroenterologen, Hausarzt, Chirurgen, einer spezialisierten Pflegefachkraft, Ernährungsberatung, sowie einem Psychologen. Zum jetzigen Zeitpunkt ist der Zugang für Patienten zur Ernährungsberatung und psychologischer Unterstützung noch sehr unbefriedigend. Nur rund einem Drittel der betroffenen Patienten steht eine spezialisierte Krankenschwester zur Seite. Insgesamt beurteilen Patienten, welche in einem multidisziplinären Team betreut werden diese Versorgung als exzellent. Deshalb sollte aktiv darauf geachtet werden.

Prof. Dr. med. Stephan R. Vavricka

Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
Stadtspital Triemli
Birmensdorferstrasse 497
8063 Zürich
stephan.vavricka@triemli.zuerich.ch

+ **Interessenkonflikt:** Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit dem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med. 2009;361:2066–78.
2. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidencebased consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. J Crohns Colitis. 2012;6:965–90.
3. 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. 2012;18:496–505.
4. Schoepfer AM, Dehlavi MA, Fournier N, Safroneeva E, Straumann A, Pittet V, et al. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with a complicated disease course and increased operation rate. Am J Gastroenterol. 2013;108:1744–53.
5. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, et al. Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. Inflamm Bowel Dis. 2015, May 27th, epub.
6. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidencebased consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. J Crohns Colitis. 2010;4:28–62.
7. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidencebased consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. J Crohns Colitis. 2012;6:991–1030.

Take-Home Message

- ◆ Calprotectin ist ein geeigneter Marker für Diagnose und Verlauf bei CED, häufige Endoskopien sollen vermieden werden, nach wie vor gibt es eine (zu) lange diagnostische Verzögerung
- ◆ Flugreisen und Höhengaufenthalte können Schübe einer CED auslösen. Extraintestinale Manifestationen sind häufig und können auch vor der Diagnose einer CED auftreten, NSAR sollen vermieden werden
- ◆ Insbesondere bei der distalen Colitis ulcerosa sollte an die topische Therapie gedacht werden, vor Therapiebeginn mit TNF-Antikörpern soll eine latente Hepatitis B und eine Tuberkulose ausgeschlossen werden
- ◆ Als neues Biologikum kann Vedolizumab eingesetzt werden, welches darmselektiv wirkt, CED-Patienten sollten interdisziplinär betreut werden