

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Therapie bei CED: Aminosalizylate

Steroide und Probiotika

Eigner W, Novacek G

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2014; 12 (4), 6-10

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Therapie bei CED: Aminosalizylate, Steroide und Probiotika

W. Eigner, G. Novacek

Kurzfassung: Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) sind die Hauptformen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Trotz neuer Therapieansätze in den vergangenen 15 Jahren spielen sowohl Glukokortikosteroide als auch 5-Aminosalizylat- (5-ASA-) Präparate weiterhin eine große Rolle in der Behandlung von CED. Beide Wirkstoffgruppen können bei CED entweder topisch oder systemisch appliziert werden. Bei den Steroiden stehen systemisch wirksame Formen und das topisch wirksame Budesonid zur Verfügung. Welches Präparat und in welcher Applikation eingesetzt wird, entscheidet sich durch die Art der Erkrankung, den Befall und die Krankheitsaktivität. Das Probiotikum *E. coli*

Nissle ist eine Alternative zu 5-ASA-Präparaten für die Erhaltung der Remission bei der mild verlaufenden CU.

Schlüsselwörter: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Aminosalizylate, Glukokortikosteroide, Probiotika

Abstract: Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Aminosalicilic Acid, Steroids, and Probiotics. Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are the main forms of inflammatory bowel disease (IBD). Several new therapeutic mechanisms have been developed for both diseases over the past 15 years. Still, steroids as

well as 5-aminosalicylic acid (5-ASA) play a major role in the treatment of IBD. Both therapeutic agents can be administered either topically or systemically. Steroids are available as systemically active and as topically active forms (budesonide), respectively. Treatment depends on location and disease activity. The probiotic *E. coli* Nissle is an alternative therapeutic option to 5-ASA agents for maintenance of remission in UC. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2014; 12 (4): 6–10.**

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, 5-aminosalicylic acids, glucocorticosteroids, probiotics

■ Einleitung

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind eine Gruppe von chronischen, oft relapsierend verlaufenden Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, die hauptsächlich Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) umfassen. Die höchste jährliche Inzidenz für MC beträgt in Europa 13 (pro 100.000), in Asien und dem mittleren Osten 5 und in Nordamerika 20 [1]. Die höchste jährliche Inzidenz für CU beträgt in Europa 24, in Asien und dem mittleren Osten 6 und in Nordamerika 19 [1]. Eine rezent publizierte epidemiologische Studie aus Österreich ergab für die Steiermark eine Inzidenz von 6,7 für MC und von 4,8 für die CU [2]. CED beginnen meist im Jugend- oder jungen Erwachsenenalter und können durch funktionelle Einbußen des Gastrointestinaltraktes, Komplikationen und extraintestinale Manifestationen zu einer körperlichen Behinderung führen. Ethnische und familiäre Häufungen suggerieren eine genetische Prädisposition, die nach heutigen Erkenntnissen für etwa 10 % der Entstehungen der Erkrankung verantwortlich sein dürfte [3]. 163 Genloci, die entweder mit MC, CU oder beiden assoziiert sind, sind aktuell beschrieben [3]. Die erwähnte, große geographische Variation in der Häufigkeit und die weltweite Zunahme von CED, die mit westlichen Lebensgewohnheiten vergesellschaftet ist, legt jedoch nahe, dass Umweltfaktoren eine wesentliche Rolle spielen [4]. CED scheinen eine komplexe multifaktorielle Ätiologie zu haben, die zu heterogenen klinischen Phänotypen führt. Die CU ist durch eine kontinuierliche Entzündung der Mukosa und Submukosa gekennzeichnet, die typischerweise im

Rektum beginnt und in unterschiedlichem Ausmaß nach proximal reicht, jedoch auf das Kolon beschränkt bleibt. Je nach Ausdehnung unterscheidet man zwischen Proktitis, linksseitiger Kolitis (reicht maximal bis zur linken Flexur) und extensiver Kolitis [5, 6]. MC kann alle Abschnitte des Gastrointestinaltraktes betreffen, ist jedoch meist im terminalen Ileum, aber auch im Kolon lokalisiert. Die Entzündung ist typischerweise diskontinuierlich und transmural. Das ist auch die Basis für die Entstehung von Komplikationen im Sinne von Fisteln und Strikturen, die wiederum die häufigsten Operationsindikationen bei MC darstellen [7, 8].

Die medikamentöse Therapie von CED umfasst zahlreiche Medikamente, die von Aminosalizylaten bis hin zu Biologika reichen. Die Wahl der Therapie hängt hauptsächlich von der entzündlichen Aktivität und der Lokalisation der Erkrankung ab. Im vorliegenden Beitrag soll vom Einsatz der Aminosalizylate, Steroide und Probiotika die Rede sein. Der Einsatz von Immunsuppressiva und Biologika zur Remissionsinduktion und Erhaltung ist nicht Gegenstand dieses Artikels.

■ 5-Aminosalizylate (5-ASA)

5-Aminosalicylsäure (5-ASA, Mesalazin) ist eine topisch aktive Substanz. In der Schleimhaut wird sie durch die mukosale N-Acetyltransferase acetyliert und auf diese Art in den inaktiven Metaboliten N-Ac-5-ASA umgewandelt [9]. Die klinische Effektivität von 5-ASA korreliert daher mit der lokalen Konzentration in der Darmschleimhaut. Auf diese Art führen rektale 5-ASA-Verabreichungen zu höheren Schleimhautkonzentrationen im Rektum und distalen Kolon als dies durch orale Verabreichungen für diese Darmabschnitte möglich ist. Diese topischen 5-ASA-Therapien stehen als Suppositorien, Rektalschaum oder Klysman zur Verfügung [9]. Suppositorien sind am leichtesten zu verabreichen, erreichen jedoch nur das Rektum. Für diesen Abschnitt sind sie aber am wirksamsten. Einläufe reichen weiter nach proximal und können im Idealfall bis zur linken Kolonflexur gelangen. Oft ist

Eingelangt am 28. Jänner 2014; angenommen nach Revision am 28. März 2014; Pre-Publishing Online am 30. April 2014

Aus der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Gottfried Novacek, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: gottfried.novacek@meduniwien.ac.at

eine Kombination einer oralen mit einer topischen Therapie am wirksamsten und somit wirksamer als eine der beiden Verabreichungsformen alleine.

5-ASA ist die Therapie der Wahl der mild bis mäßig aktiven CU [6]. Systematische Reviews und Metaanalysen zeigen, dass eine orale 5-ASA-Therapie effektiv für die Behandlung der aktiven CU ist [10–13]. Ein systematischer Review ergab für 5-ASA ein relatives Risiko im Vergleich zu Placebo, keine Remission zu erlangen, von 0,79 (95%-CI: 0,73–0,85; number needed to treat [NNT] = 6) [10]. Dabei ist eine Dosis von ≥ 2 g/Tag wirksamer als < 2 g/Tag zur Erzielung einer Remission (RR: 0,91; 95%-CI: 0,85–0,98) [10]. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung der gesamten Tagesdosis auf einmal mindestens so wirksam ist wie das Aufteilen auf mehrere Einzeldosen [14–17]. 5-ASA ist in der Erzielung der Remission so wirksam wie Sulfasalazin, jedoch besser verträglich [11, 18]. Rektal verabreichte 5-ASA kann bei distaler CU wirksamer sein als die orale Therapie [19]. Der Therapieeffekt lässt sich aber durch eine Kombination von rektaler und oraler Therapie weiter steigern [20]. Diese Steigerung der Effektivität durch die Kombinationstherapie ist auch für die extensive, mild bis mäßig aktive Colitis ulcerosa beschrieben. Die Kombination von 4 g/d oraler 5-ASA mit 1 g/d rektaler 5-ASA war wirksamer als die orale 5-ASA-Gabe mit Placebo kombiniert [21]. Signifikant mehr Patienten erreichten unter der Kombinationstherapie nach 8 Wochen ein klinisches Ansprechen (86 % vs. 68 %) bzw. eine klinische Remission (64 % vs. 43 %).

5-ASA ist auch die Therapie der Wahl zur Erhaltung einer Remission bei Patienten, die auf 5-ASA oder Kortison angesprochen haben [22–24]. Bei distalem Befall kann diese durch rektale Applikationen erfolgen. Bei ausgedehnterem Befall wird eine orale Verabreichung zur Anwendung kommen. Bei extensiver Kolitis kann jedoch eine Kombination von oraler mit rektaler 5-ASA erforderlich sein. Limitierend könnte die mangelnde Toleranz der rektalen Therapie über einen längeren Zeitraum sein. Zu empfehlen ist eine rektale Applikation 2–3×/Woche.

Bei MC ist die Effektivität von 5-ASA nur gering ausgeprägt. So konnte in einer Metaanalyse von 3 placebokontrollierten Studien mit 4 g 5-ASA bei aktivem MC zwar eine signifikante Reduktion des Crohn Disease Activity Index (CDAI; -63 vs. -45 ; $p = 0,04$) gezeigt werden [25], die klinische Bedeutung dieses Effektes ist aber zu diskutieren. In einer randomisierten 8-wöchigen Studie an Patienten mit mild bis mäßig aktivem MC waren 9 mg Budesonid zwar numerisch, aber nicht signifikant effektiver in der Remissionsinduktion als 4,5 g 5-ASA (69,5 % vs. 62,1 %; $p = 0,001$ für Nichtinferiorität) [26]. Insgesamt könnten also höhere Dosen von 5-ASA bei milden Verläufen eine gewisse Wirkung haben.

■ Kortikosteroide

Kortikosteroide werden vor allem im Rahmen der Remissionsinduktion bei CED eingesetzt. Abhängig von der Lokalisation und der Aktivität der Grunderkrankung werden Kortikosteroide entweder topisch oder systemisch appliziert. Aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate von Kortikosteroiden sollte jedoch unbedingt von einer Dauertherapie Abstand

genommen und die kumulative Dosis auf ein Minimum beschränkt werden. Schwerwiegende Nebenwirkungen unter einer Kortison-Dauertherapie können bereits nach 3 Monaten auftreten. Dazu zählen Osteoporose und Osteonekrosen, das Entstehen von Katarakten und das vermehrte Auftreten von Infektionen aufgrund des supprimierten Immunsystems [8]. Ein großer Vorteil von topisch wirksamen Steroiden wie Budesonid ist der sehr hohe First-pass-Metabolismus von 90 % und die dadurch geringeren systemischen Nebenwirkungen bei guter topischer Wirkung [27–29].

Bei MC spielen sowohl die topisch als auch die systemisch wirksamen Kortikosteroide eine Rolle. Bei milder Aktivität von ileozökalem MC zeigte sich Budesonid 9 mg/d gegenüber Placebo (RR: 1,96; 95%-CI: 1,19–3,23) und meist gegenüber Mesalazin (RR: 1,63; 95%-CI: 1,23–2,16) überlegen und stellt hier die Therapie der Wahl dar. Budesonid sollte, so wie systemisch wirksame Kortikosteroide, über 2–3 Monate stufenweise reduziert werden [30]. Der Vorteil gegenüber konventionellen Kortikosteroiden ist das geringere Vorkommen von steroidassoziierten Nebenwirkungen. Jedoch konnte für Budesonid eine signifikante Unterlegenheit im Vergleich zu konventionellen Steroiden in der Remissionsinduktion gezeigt werden [31]. Bei hoher Aktivität oder Befall des linksseitigen Kolons oder des oberen Gastrointestinaltraktes sind systemisch wirksame Kortikosteroide die Therapie der Wahl [8]. Die Wirksamkeit der Glukokortikoide wurde bereits vor ca. 30 Jahren in 2 großen Studien gezeigt. In der National Co-operative Crohn's Disease Study (NCCDS) von 1979 wurden 162 Patienten randomisiert. Bei 60 % der Patienten unter 0,5–0,75 mg/kg Körpergewicht (KG) Prednisolon täglich und einem Tapering über 17 Wochen konnte eine Remission erreicht werden. Im Vergleich dazu kamen nur 30 % der Patienten unter Placebo in Remission (NNT = 3) [32]. In der vergleichbaren European Co-operative Crohn's Disease Study (ECCDS) von 1984 wurden 452 Crohn-Patienten randomisiert. 83 % der Patienten unter 6-Methylprednisolon 1 mg/kg KG erreichten eine Remission im Gegensatz zu 38 % Patienten unter Placebo (NNT = 2) [33].

Bei CU ist der Einsatz von Kortikosteroiden bei schweren Verläufen oder bei einem unzureichenden Ansprechen auf 5-ASA notwendig [6, 34]. Zum Einsatz kommen systemisch wirksame Kortikosteroide mit einer – wie bei MC – empfohlenen Initialdosis von 1 mg/kg KG Prednisolon und einer stufenweisen Reduktion über etwa 2–3 Monate. Im Fall einer schweren CU sind eine stationäre Aufnahme und die Gabe von Kortikosteroiden i.v. erforderlich. Zur Vermeidung einer therapieassoziierten Osteopenie/Osteoporose sollten parallel Kalzium und Vitamin D verabreicht werden. Da Budesonid vor allem im distalen Ileum und rechten Kolon freigesetzt wird, kann durch diesen Therapieansatz das linke Kolon bei CU-Patienten nicht beeinflusst werden. Um die Wirkung von oralen Therapeutika bis in distale Abschnitte des Kolons zu verlängern, wurde eine Technologie mit dem Namen Multi-Matrix-System (MMX) entwickelt, um eine prolongierte Freisetzung zu gewährleisten. Dieses System beruht auf einer säureresistenten Hülle, die den Wirkstoff umgibt. Erst ab einem pH > 7 , üblicherweise ab dem terminalen Ileum, wird der Wirkstoff freigesetzt. Dadurch erfolgt eine kontinuierliche Abgabe des Wirkmediums entlang der Kolonpassage. Eine erste Studie bei CU-Patienten

wurde bereits 2005 durchgeführt; für orales 5-ASA in Kombination mit dem MMX-System konnten vergleichbar gute Remissionsraten wie für 5-ASA-Klysmen gezeigt werden [35]. Diese Idee wurde auch für Budesonid übernommen und in 2 placebokontrollierten Studien konnte eine bessere Wirksamkeit von Budesonid MMX 9 mg im Vergleich zu Placebo bei milder bis moderater CU gezeigt werden [36, 37].

■ Probiotika

Das intestinale Mikrobiom enthält 10^{14} Bakterien, mehr als der menschliche Körper an Zellen hat. In jedem Menschen sind 500–2000 verschiedene Arten an intestinalen Bakterien nachweisbar. Es gibt gute Evidenz, dass dem intestinalen Mikrobiom eine große Bedeutung bei CED zukommt [38]. Beschrieben sind eine geringere Diversität und eine andere Zusammensetzung des Mikrobioms im Sinne einer Dysbiose. So ist bei CED eine Reduktion von z. B. *Faecalibacterium prausnitzii* und eine vermehrte Zahl von *Enterobacteriaceae* beschrieben. Ob diese Veränderungen die Ursache für die entzündlichen Veränderungen oder deren Folge sind, ist unklar. Es wird angenommen, dass CED durch einen Verlust der Toleranz gegenüber kommensalen Bakterien bei genetisch prädisponierten Personen entsteht. Eine Veränderung der Zusammensetzung des Mikrobioms ist eine der Grundlagen für den Einsatz von Probiotika in der Therapie bei CED. Probiotika sind definiert als lebende Mikroorganismen, welche bei Zufuhr in ausreichenden Mengen eine positive Wirkung auf die Gesundheit haben [39].

Drei große, randomisierte kontrollierte Studien verglichen *E. coli* Nissle 1917 mit 5-ASA (1200–1500 mg) zur Remissionserhaltung bei CU und fanden ähnliche Rezidivraten nach 12 Wochen bis 12 Monaten [40–42]. Das gepoolte relative Risiko (RR) war 1,08 (95%-CI: 0,86–1,37), was bedeutet, dass *E. coli* Nissle 5-ASA nicht unterlegen war, ein Rezidiv zu verhindern [38].

Die Studien zum Einsatz von Probiotika bei aktiver CU sind aufgrund von Unterschieden in der Art und der Anzahl der eingesetzten Bakterienstämme heterogen und machen es schwierig, die Wirksamkeit der Probiotika abzuschätzen [38]. Zwei randomisierte placebokontrollierte Studien untersuchten die Wirksamkeit von Bifido-fermentierter Milch (*Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium bifidum* und *Lactobacillus acidophilus*) zur Remissionsinduktion [43, 44]. Das gepoolte RR für beide Studien betrug 2,70 (95%-CI: 0,47–15,33) und ergab somit keinen signifikanten Effekt von Bifido-fermentierter Milch auf die Remissionsinduktion [38]. VSL#3 besteht aus 4 Bakterienstämmen von *Lactobacillus*, aus 3 von *Bifidobacterium* und aus einem *Streptococcus*-stamm. Drei randomisierte kontrollierte Studien ergaben in einer gepoolten Analyse einen signifikanten Benefit für das Erreichen einer Remission mit einem RR 1,69 (95%-CI: 1,17–2,43) [38, 45–47].

Eine gute Evidenz existiert für VSL#3 für die Erhaltung einer Remission bei Patienten mit einer Pouchitis nach Anlage einer ileoanalen Pouchanastomose bei CU. Pouchitis ist die häufigste Komplikation nach einer Pouch-Operation. Sie hat eine kumulative postoperative Häufigkeit nach 1, 5 und 10 Jahren von 15 %, 36 % und 46 % [48]. Eine Metaanalyse von 3 randomi-

sierten placebokontrollierten Studien ergab einen signifikanten Effekt von VSL#3 auf die Remissionserhaltung (RR: 0,17; 95%-CI: 0,09–0,33) [38, 49–51].

Bislang existiert keine ausreichende Evidenz für den Einsatz von Probiotika bei MC. Auf eine detailliertere Darstellung der Studiendaten wird daher verzichtet.

■ Therapieempfehlungen für die CU

Von der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) wurden dazu folgende Therapieempfehlungen in Statements gefasst [6], die auszugsweise wiedergegeben werden.

Proktitis (ECCO-Statement 5A)

Ein Gramm Mesalazin-Suppositorien 1× täglich ist die bevorzugte initiale Therapie der milden bis mäßig aktiven Proktitis (Evidence Level [EL] 1b, Recommendation Grade [RG] A). Mesalazin-Einläufe sind eine Alternative (EL 1b, RG B). Suppositorien könnten die Wirksubstanz effektiver an die Rektumschleimhaut abgeben und werden besser toleriert als Einläufe (EL 3, RG C). Die Kombination von topischem Mesalazin mit oralem Mesalazin oder topischen Steroiden ist effektiver als eine Therapieform alleine und sollte als Therapieeskalation erwogen werden (EL 1b, RG B). Orales Mesalazin ist weniger effektiv (EL 1b, RG B). Bei einem ungenügenden Ansprechen auf eine 5-ASA-Monotherapie ist es sinnvoll, eine Dosisescalation mit einem topischen Steroid durchzuführen.

Linksseitige Colitis ulcerosa (ECCO-Statement 5B)

Eine linksseitige, mild bis mäßig aktive Colitis ulcerosa sollte initial mit Aminosalizylat-Einläufen 1 g/Tag behandelt werden (EL 1b, RG B) kombiniert mit oralem Mesalazin > 2 g/Tag (EL 1a, RG A). Eine topische Therapie mit Steroiden oder oralem Mesalazin alleine (EL 1a, RG A) sowie eine Monotherapie mit oralem Mesalazin (EL 1a, RG A) ist weniger effektiv als eine Kombination einer oralen mit einer topischen 5-ASA-Therapie. Topisches Mesalazin ist effektiver als topische Steroide (EL 1a, RG A). Eine Therapie mit Kortikosteroiden ist bei sehr hoher Krankheitsaktivität oder als Zweitlinientherapie bei unzureichendem Ansprechen auf 5-ASA indiziert.

Extensive Colitis ulcerosa (ECCO-Statement 5C)

Eine extensive, mild bis mäßig aktive Colitis ulcerosa sollte initial mit oraler 5-ASA > 2 g/Tag (EL 1a, RG A) kombiniert mit topischem Mesalazin – falls toleriert – behandelt werden, um die Remissionsrate zu erhöhen (EL 1b, RG A). Eine Therapie mit Kortikosteroiden ist bei sehr hoher Krankheitsaktivität oder als Zweitlinientherapie bei unzureichendem Ansprechen auf 5-ASA indiziert.

Remissionserhaltung (ECCO-Statement 6D)

Orale 5-ASA ist die Erhaltungstherapie der Wahl bei Patienten, die auf 5-ASA oder Steroide (oral oder rektal) angesprochen haben (EL 1a, RG A). Rektale 5-ASA ist die Erhaltungstherapie der Wahl bei Proktitis und eine Alternative bei linksseitiger Colitis (EL 1b, RG A). Eine Kombination von oraler und rektaler 5-ASA kann als Zweitlinienerhaltungstherapie eingesetzt werden (EL 1b, RG B).

Kombination aus oraler mit topischer 5-ASA-Therapie (ECCO-Statement 6E)

Die effektive Mindestdosis von oralem 5-ASA ist 1,2 g/Tag (EL 1a, RG A). Für die rektale Therapie beträgt sie 3 g/Woche aufgeteilt auf Einzeldosen, um suffizient eine Remission aufrechtzuerhalten. Die Dosis kann entsprechend der Effektivität individuell gestaltet werden und in einigen Fällen sind höhere Dosen und/oder eine topische 5-ASA-Therapie erforderlich (EL 5, RG D).

Probiotika (ECCO-Statement 6G)

E. coli Nissle ist eine effektive Alternative zu 5-ASA in der Remissionserhaltung (EL 1b, RG A).

■ Therapieempfehlungen für Morbus Crohn

Es wurden Vorschläge für den Einsatz von sowohl topisch als auch systemisch wirkenden Kortikosteroiden von der ECCO veröffentlicht [8]. Entscheidend ist hier vor allem die Lokalisation des Befalles des Darms im Rahmen des Morbus Crohn.

Ileozökaler BefallMilde Aktivität (ECCO-Statement 5A)

Budesonid 9 mg täglich *per os* ist die bevorzugte Therapie (EL 2a, RG B). Der Benefit von Mesalazin ist limitiert (EL 1a, RG B).

Moderate Aktivität (ECCO-Statement 5B)

Die Therapie der Wahl ist Budesonid 9 mg täglich *per os* (EL 1a, RG A). Auch die systemische Gabe von Kortikosteroiden ist möglich (EL 1a, RG A).

Hohe Aktivität (ECCO-Statement 5C)

Die initiale Therapie sollte die Gabe von systemisch wirksamen Glukokortikoiden sein, entweder *per os* oder intravenös (EL 1a, RG A).

Kolonischer Befall (ECCO-Statement 5D)

Der frühzeitige Einsatz von systemischen Steroiden ist gerechtfertigt, da die topisch wirksame Therapie besonders bei Befall von distalen Kolonabschnitten keine Rolle spielt (EL 1b, RG A). Lediglich bei sehr proximalem Befall des Kolons kann Budesonid verwendet werden.

Extensiver Befall (ECCO-Statement 5E)

Bei einem Befall von sowohl Dünn- als auch Dickdarm (> 100 cm) sind systemische Kortikosteroide die Therapie der Wahl. Zusätzlich sollte ein frühes Einsetzen von konkomitanten Immunmodulatoren überlegt werden (EL 5, RG D).

Befall des oberen Gastrointestinaltrakts (ECCO-Statement 5G)

Bei Befall von Ösophagus und/oder Magen kann neben einer Therapie mit Protonenpumpenhemmern eine Gabe von systemischen Glukokortikoiden notwendig sein (EL 5, RG D). Eine weitere Kombination mit Thiopurinen oder Methotrexat ist möglich (EL 4, RG D).

■ Relevanz für Praxis und Fragen

- Bei mildem bis moderatem ileozökalem Morbus Crohn ist Budesonid 9 mg die bevorzugte Therapie zur Remissionsinduktion. Die Wirksamkeit von 5-Aminosalizylsäure (5-ASA) ist limitiert. Bei schwerem Verlauf ist eine systemische Glukokortikoid-Therapie indiziert.
- Bei kolonischem Morbus Crohn (MC) und MC des oberen Gastrointestinaltraktes wird eine systemische Glukokortikoid-Therapie zur Remissionsinduktion bevorzugt.
- Die Therapie der Wahl einer mild bis mäßig aktiven Colitis ulcerosa (CU) ist 5-ASA. Je nach Ausdehnung entweder als topische oder orale Applikation oder als Kombination beider. Bei unzureichendem Ansprechen auf 5-ASA sollte mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden.
- 5-ASA ist die Therapie der Wahl zur Remissionserhaltung bei Ansprechen auf 5-ASA bzw. Kortison.
- *E. coli* Nissle ist eine effektive Alternative zu 5-ASA in der Remissionserhaltung der CU.
- Keine Form der Kortison-Therapie ist zur Remissionserhaltung und somit zur Dauertherapie geeignet!

1. Welche Aussage zur Behandlung von MC trifft zu?

- a) Die initiale Behandlung eines milden ileozökalen MC sollte mit Budesonid 9 mg täglich erfolgen.
- b) Ein schwerer MC-Schub wird primär mit 5-ASA anbehandelt.
- c) Kortikosteroide sollen zur Remissionserhaltung bei MC eingesetzt werden.
- d) Budesonid *per os* zeigt eine gute Wirkung im distalen Kolon.

2. Wie sollte eine mild bis mäßig aktive linksseitige CU am besten medikamentös ersttherapiert werden?

- a) Budesonid 9 mg
- b) Aprednisolon 1 mg/kg KG
- c) 5-ASA-Klysma + 5-ASA oral
- d) Budesonid Rektalschaum

3. Welche Aussage zu Probiotika ist falsch?

- a) VSL#3 ist eine etablierte Therapie der Remissionserhaltung bei Pouchitis.
- b) *E. coli* Nissle kann für die Remissionserhaltung bei CU verwendet werden.
- c) *E. coli* Nissle ist geeignet für die Remissionsinduktion bei extensiver CU.
- d) Probiotika haben derzeit keine Evidenz in der Therapie des MC.

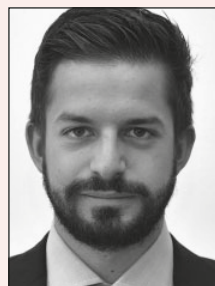
Lösung**■ Interessenkonflikt**

WE: kein Interessenkonflikt.

GN: Honorare von Abbott/Abbvie und MSD für Beratertätigkeit und Vorträge; Honorare von Merck für Vortragstätigkeit.

Literatur:

- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46.e42–54.e42.
- Petritsch W, Fuchs S, Berghold A, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in the province of Styria, Austria, from 1997 to 2007: a population-based study. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 58–69.
- Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491: 119–24.
- Kita TH, Loftus EV, Sandborn WJ, et al. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1367–82.
- Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 965–90.
- Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 991–1030.
- Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 7–27.
- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 28–62.
- Gross V. Topical therapy. *Dig Dis* 2012; 30 (Suppl 3): 92–9.
- Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 601–16.
- Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (10): CD000543.
- Bebb JR, Scott BB. How effective are the usual treatments for ulcerative colitis? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 143–9.
- Kane SV, Bjorkman DJ. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review. *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3: 210–8.
- Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 66–75.
- Kruis W, Kiudelis G, Rácz I, et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut* 2009; 58: 233–40.
- Leifeld L, Pfützer R, Morgenstern J, et al. Mesalazine granules are superior to Eudragit-L-coated mesalazine tablets for induction of remission in distal ulcerative colitis – a pooled analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1115–22.
- Lichtenstein GR, Kamm MA, Sandborn WJ, et al. MMX mesalazine for the induction of remission of mild-to-moderately active ulcerative colitis: efficacy and tolerability in specific patient subpopulations. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1094–102.
- Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, et al. A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1157–70.
- Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD004115.
- Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1867–71.
- Marteau P, Probert CS, Lindgren S, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005; 54: 960–5.
- Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (10): CD000544.
- Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (11): CD004118.
- Ford AC, Khan KJ, Sandborn WJ, et al. Efficacy of topical 5-aminosalicylates in preventing relapse of quiescent ulcerative colitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 513–9.
- Hanauer SB, Strömberg 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: 379–88.
- Tromm A, Bunganić I, Tomsova E, et al. Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalamine 4.5 g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 425.e421–434.e421.
- Dahlstrom K, Edsbacker S, Kallen A. Rectal pharmacokinetics of budesonide. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 49: 293–8.
- Edsbacker S, Larsson P, Wollmer P. Gut delivery of budesonide, a locally active corticosteroid, from plain and controlled-release capsules. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 1357–62.
- Edsbacker S, Bengtsson B, Larsson P, et al. A pharmacoscintigraphic evaluation of oral budesonide given as controlled-release (Entocort) capsules. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 525–36.
- Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 836–41.
- Rutgeerts P, Löfberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 842–5.
- Summers RW, Switz DM, Sessions JT, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847–69.
- Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249–66.
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1954; 2: 375–8.
- Prantera C, Viscido A, Biancone L, et al. A new oral delivery system for 5-ASA: preliminary clinical findings for MMX. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 421–7.
- Sandborn WJ, Travis S, Moro L, et al. Once-daily budesonide MMX® extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology* 2012; 143: 1218.e2–1226.e2.
- Travis SP, Danese S, Kupcinskas L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut* 2014; 63: 433–41.
- Jonkers D, Penders J, Masclee A, et al. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease: a systematic review of intervention studies in adult patients. *Drugs* 2012; 72: 803–23.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations WHO. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. 2001. http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf [gesehen 27.03.2014].
- Kruis W, Schütz E, Frick P, et al. Double-blind comparison of an oral Escherichia coli preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 853–8.
- Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, et al. Non-pathogenic Escherichia coli versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 635–9.
- Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617–23.
- Ishikawa H, Akedo I, Umesaki Y, et al. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 56–63.
- Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1133–41.
- Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, et al. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med Sci Monit* 2004; 10: P1126–P1131.
- Sood A, Midha V, Makharja GK, et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1202–9.
- Tursi A, Brandimarte G, Papa A, et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2218–27.
- Penna C, Dozois R, Tremaine W, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 234–9.
- Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305–9.
- Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1202–9.
- Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53: 108–14.

**Dr. med. Wolfgang Eigner**

2007–2013 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Wien. 2013 Ablegung der mündlichen kommissionellen Prüfung zum Thema „Bone microarchitecture in high-risk patients with Crohn's disease“. Seit 2013 Assistenzarzt an der Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien. Wissenschaftliche Tätigkeiten in der Arbeitsgruppe für chronisch entzündliche Darmerkrankungen.

Ao. Univ.-Prof. Dr. Gottfried Novacek

1987 Promotion zum Dr. med. univ. an der Universität Wien, 1994 Facharzt für Innere Medizin, 1997 Facharzt für Gastroenterologie und Hepatologie, 1999 Habilitation. Seit 1987 an der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien. Seit 2007 nationaler Repräsentant für Österreich bei der European Crohn's and Colitis Organisation. Seit 2011 Leiter der Arbeitsgruppe für chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie.



Richtige Lösungen: 1a, 2c,3c

[!\[\]\(35e4f762fc1cfea5610d92e2d225d5b4_img.jpg\) Zurück](#)

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)