

Oft zu spät erkannt: Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

Empfehlungen einer Arbeitsgruppe aus Gastroenterologen, Pädiatern und Chirurgen zur Diagnostik und Behandlung chronischer entzündlicher Darmerkrankungen

Bei etwa fünfzigtausend Bundesbürgern ist eine chronische entzündliche Darmerkrankung bekannt. Davon leidet jeweils die eine Hälfte an Colitis ulcerosa, die andere an Morbus Crohn. Man würde zu noch höheren Zahlen kommen, rechnete man die unerkannten Krankheitsfälle hinzu. Während die Colitis ulcerosa seit Jahren unverändert auf einem Plateau verweilt, nimmt die Zahl der Crohn-Patienten zu.

Es besteht die Gefahr, daß die Leitsymptome dieser Erkrankungen, nämlich chronische rezidivierende Durchfälle, mit Blut häufiger bei Colitis ulcerosa, intermittierende Leibschmerzen, Übelkeit, Gewichtsabnahme, allgemeine Entzündungszeichen (Fieber, erhöhte Blutsenkung, Leukozytose) und Anämie, irrtümlicherweise einer Darm-entzündung mit bekanntem Erreger zugeordnet werden, die dann in vielen Fällen (ungezielt) antibiotisch behandelt wird.

Umgekehrt wird mancher spezifische Darminfekt, hervorgerufen durch Yersinien, Salmonellen, Shigellen, Entamoeben, Rund- und Peitschenwürmer im Sinne eines Morbus Crohn oder einer Colitis ulcerosa mißdeutet.

Seltene Ursachen sind Tuberkulose, Lues, Gonorrhoe und Lymphogranuloma venereum, letztere drei vor allem bei Homosexuellen. Spitze Kondylome in der Aftergegend liefern dabei gelegentlich einen Hinweis.

Eine dritte Irrtumsmöglichkeit besteht darin, daß eine diskrete Symptomatik, gelegentlich verbunden mit rheumatischen Beschwerden oder depressiver Verstimmung, mit einer Darmerkrankung überhaupt nicht in Verbindung gebracht oder als Colon spasticum abgetan wird. Schließlich kann sich auch hinter Gedeihstörungen von Kindern und einer scheinbaren Anorexia nervosa ein Morbus Crohn verbergen. Für solche Fehldeutungen spricht, daß von etwa 40 000 Ärzten für Allgemeiner oder Innere Medizin in der Bundesrepublik nur etwa 15 Prozent Medikamente verschreiben, die, wie Mesalazin (5-Aminosalicylsäure) oder Salazosulfapyridin bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn wirksam sind.

Sicherung der Diagnose und medikamentöse Therapie

Colitis ulcerosa und Morbus Crohn werden nach Ausschluß eines spezifischen Erregers endoskopisch und biopsisch gesichert. Die Röntgenuntersuchung besitzt für den Dünndarm Bedeutung, für den Dickdarm ist sie in diesem Zusammenhang weitgehend als überholt zu bezeichnen, wenn endoskopisch passierbare Abschnitte vorliegen. Eine spezifische Therapie existiert weder für Colitis ulcerosa noch für Morbus Crohn. Gleichwohl erweist sich, für beide Krankheiten ähnlich, folgendes als wirksam:

1. Diät:

Etwa 10 Prozent aller Patienten mit Colitis ulcerosa reagieren positiv auf das Weglassen von Milch und Milchprodukten. Kranke mit Morbus Crohn sollten Süßigkeiten vermeiden. Individuelle Intoleranzen müssen berücksichtigt werden. Andere diätetische Maßnahmen sind wirkungslos. Der beim Morbus Crohn häufigen Mangelernährung ist Rechnung zu tragen. Die positive Wirkung schlackenreicher Kost beim Morbus Crohn ist umstritten, bestehen Stenosen, so kann sie gefährlich werden. In schwersten Fällen beider Erkrankungen wird vorübergehend enterale Semi-Elementarkost oder sogar parenterale Ernährung notwendig.

2. Medikamentöse Behandlung:

Die beiden Säulen, auf denen die Arzneitherapie der Colitis ulcerosa und des Morbus Crohn ruhen, sind Salazosulfapyridin, in neuerer Zeit dessen wirksamer Anteil Mesalazin und Glukokortikoide.

Colitis ulcerosa

Die meist in Schüben verlaufende Colitis ulcerosa ist auf den Dickdarm beschränkt. Dieser kann mäßig oder schwer, partiell oder total befallen sein. Hinsichtlich der Therapie ergeben sich folgende vier Konsequenzen: ▷

□ mäßig, partiell (Rektum, Colon descendens): als Klyisma Mesalazin, Salazosulfapyridin, bedarfsweise auch Glukokortikoide;

□ mäßig total: Mesalazin oder Salazosulfapyridin, notfalls dazu Glukokortikoide;

□ schwer partiell: Mesalazin beziehungsweise Salazosulfapyridin und/oder Glukokortikoide;

□ schwer total: das gleiche, notfalls ergänzt durch abschließliche enterale oder parenterale Ernährung.

In mehreren Studien erwiesen sich Mesalazin-Klysmen wirksamer als Salazosulfapyridin und Glukokortikoide (1, 2, 3). Die Intervallbehandlung erfolgt beim Erwachsenen nur mit Salazosulfapyridin oder Mesalazin.

Morbus Crohn

Der Morbus Crohn neigt dazu, alle Darmabschnitte zu befallen. Der Einsatz der Glukokortikoide hängt hier nicht nur von der Schwere, sondern auch von der Dünndarbeteiligung ab. Ist sie vorhanden und/oder das Krankheitsbild schwer, so verabreicht man Glukokortikoide. Bei vorwiegendem Befall des Dickdarms und mäßiger Krankheitsintensität wird auch der Morbus Crohn zunächst nur mit Salazosulfapyridin oder Mesalazin therapiert. Versagt die Standardtherapie oder bestehen Fisteln, so empfiehlt sich ein Versuch mit Metronidazol oder Azathioprin.

Der wesentliche Unterschied zwischen der medikamentösen Therapie des Morbus Crohn und derjenigen der Colitis ulcerosa liegt in der Einstellung zur Intervallbehandlung. Von vielen Autoren wird die (prophylaktische) Intervalltherapie beim Morbus Crohn ganz abgelehnt. Einen Kompromiß bildet eine „aus-schleichende“ Behandlung mit 10 mg bis 5 mg Prednison über etwa sechs Monate. Der Kinderkliniker

empfiehlt eine zunächst unbefristete Behandlung mit Salazosulfapyridin.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die medikamentöse Basistherapie für die weniger schwer verlaufenden Formen von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, soweit der Dickdarm betroffen ist, in der Gabe von Salazosulfapyridin oder Mesalazin besteht. Da der wirksame Bestandteil von Salazosulfapyridin Mesalazin ist, kann man deren vorrangige Anwendung erwägen. Wenn gleich noch nicht für alle mit Salazosulfapyridin erprobten Anwendungsmöglichkeiten ausreichende Erfahrungen für Mesalazin vorhanden sind, legt der gute Erfolg lokaler Applikation von Mesalazin und die Wirkungslosigkeit der mit Nebenwirkungen (Blutbildveränderungen, allergische Hautreaktionen, Alveolitis, Oligospermie) behafteten Sulfapyridinkomponente des Salazosulfapyridin diesen Schluß nahe.

Mesalazin wird teilweise bereits im Dünndarm resorbiert, da es nicht, wie bei Salazosulfapyridin, erst nach Abspaltung vom Sulfapyri-

din durch Darmbakterien freigesetzt wird. Bei gesundem Dünndarm ist so der im Dickdarm ankommende, therapeutisch wirksame Anteil von Mesalazin verringert. Um eine Dosiserhöhung möglichst zu vermeiden, werden die Mesalazin-Tabletten mit einem resorptionsverzögernden Polymer umhüllt, oder es wird das Doppelmolekül Azodisalicylat*) angewandt. Dessen beide Mesalazin-Moleküle werden erst im Dickdarm durch bakterielle Spaltung wirksam. Andererseits könnte es wohl sein, daß Mesalazin, da im Dünndarm resorbierbar, im Gegensatz zu Salazosulfapyridin bereits dort einen therapeutischen Effekt beim Morbus Crohn entfaltet.

Salazosulfapyridin, nicht jedoch Mesalazin, erzeugt eine reversible Störung der Spermigenese mit männlicher Infertilität. Der Foetus wird nach bisherigen Erfahrungen durch die Standardtherapeutika Salazosulfapyridin, Mesalazin und Glukokortikoide nicht geschädigt.

*) In Deutschland bisher nicht im Handel

An der Ausarbeitung dieser Empfehlung waren beteiligt:

Priv.-Doz. Dr. med. K. Arnold
Facharzt f. Chirurgie
Deutsche Klinik f. Diagnostik
6200 Wiesbaden

Prof. Dr. med. H. Fahrlander
Magen-Darmkrankheiten
Arnold-Böcklin-Str. 38
CH-4051 Basel

Prof. Dr. med. P. Frühmorgen
Chefarzt der Inneren Medizin
und Gastroenterologie
Krankenhaus Ludwigsburg
7140 Ludwigsburg

Prof. Dr. med. H. Goebell
Direktor der Medizinischen Klinik
und Poliklinik, Klinikum Essen
4300 Essen

Prof. Dr. med. K. Harms
Ltd. Oberarzt des Dr. von
Hauerschen Kinderspitals der
Universität München
8000 München 2

Prof. Dr. med. Ch. Herfarth
Direktor der Chirurgischen Klinik
Universitäts-Klinik
6900 Heidelberg

Prof. Dr. med. H. Kasper
Medizinische Universitätsklinik
Luitpold-Krankenhaus
8700 Würzburg

Prof. Dr. med. J. M. Kimmig
Internist und Gastroenterologe
Vaihinger Straße 43
7000 Stuttgart 80

Prof. Dr. med. H. Malchow
Chefarzt der Medizinischen Klinik II
(Gastroenterologie)
Städtisches Krankenhaus Leverkusen
5090 Leverkusen 1

Prof. Dr. med. J. F. Riemann
Direktor der Medizinischen Klinik C
Gastroenterologie und Hepatologie
Klinikum der Stadt Ludwigshafen
6700 Ludwigshafen

Prof. Dr. med. W. Rösch
Direktor der Medizinischen Klinik
Nordwest-Krankenhaus
6000 Frankfurt

Priv.-Doz. Dr. med. G. Rohr
II. Medizinische Klinik
Klinikum der Stadt
Mannheim
der Universität Heidelberg
6800 Mannheim 1

Priv.-Doz. Dr. med. W. Wellmann
Chefarzt der Inneren Abteilung
Evangelisches Krankenhaus
4600 Dortmund 72

Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. med. Dr. h. c. L. Demling
em. Direktor der Medizinischen Klinik
und Poliklinik
Universität Erlangen-Nürnberg
8520 Erlangen

Chirurgische Behandlung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

Die Colitis ulcerosa kann durch chirurgischen Eingriff bei konservativer Therapieresistenz geheilt werden (Kolektomie mit Bildung eines intrapelvinen Reservoirs und direkter Anastomose zum Anus unter Erhaltung des Kontinenzorgans).

Der Morbus Crohn bedarf viel häufiger als die Colitis ulcerosa des operativen Eingriffs. Neben Perforation, Blutung und toxischem Megakolon bilden unter anderem intermittierender Ileus, Fisteln (enterovesi-

kal, enterokutan, enteroenteral) und anders nicht zu beeinflussender schlechter Krankheitsverlauf Operationsindikationen. Hohe Fisteln, die den Schließmuskel mit einbeziehen, werden zurückhaltend, tiefsitzende Fisteln, submukös und ohne Sphinkterbeteiligung großzügiger operativ behandelt. Insgesamt ist die Crohn-Chirurgie sparsam und individuell, die Entfernung aller entzündlichen Darmabschnitte wird nicht angestrebt, da im Gegensatz zur Colitis ulcerosa eine Heilung auch operativ nicht sicher zu erreichen ist. Allerdings führt die Operation in der Regel zu längerer Symptombefreiheit.

Literatur

1. Barber, G. B. et al.: Refractory Distal Ulcerative Colitis. Responsive to 5-Aminosalicylate Enemas. *Am. J. Gastroenterol.* **80** (1985) 612-614
2. Friedman, L. S. et al.: 5-aminosalicylic acid enemas in refractory distal ulcerative colitis: a randomized, controlled trial. *Am. J. Gastroenterology* **81** (1986) 412-418
3. Sutherland, L. R. et al.: 5-Aminosalicylic Acid Enema in the Treatment of Distal Ulcerative Colitis, Proctosigmoiditis, and Proctitis. *Gastroenterology* **92** (1987) 1984-1988

Korrespondenzanschrift:

Professor Dr. med. Dr. h. c.
Ludwig Demling
8602 Schlüsselfeld

HDL₃-Cholesterin

Nach dem Ergebnis epidemiologischer Studien soll HDL₃-Cholesterin eher eine statische Komponente, HDL₂-Cholesterin indessen eine dynamische Bezugsgröße darstellen, auf die im wesentlichen Veränderungen der Gesamt-HDL-Konzentration im Serum zurückgehen. Dabei gilt die HDL₂-Fraktion als spezifisch vasoprotektiver Anteil, der stark invers korreliert ist mit dem Ausmaß einer angiographisch nachweisbaren koronaren Herzkrankheit. Auf der anderen Seite wird der Konzentration von HDL₃-Cholesterin im Plasma funktionell keine nennenswerte Bedeutung beigemessen. Neuerdings wurden jedoch drei Subpopulationen von HDL₃, die bei verschiedenen Personen in unterschiedlichen Anteilen erscheinen, bekannt. Sie gelten als hauptsächliche Substrate für die Veresterung von Cholesterin im Plasma. Demgegenüber entstehen HDL₂-Partikel größtenteils während des durch Lipoproteinlipase katalysierten Abbaus von VLDL und Chylomikronen, weswegen die HDL₂-Cholesterin-Konzentration eng mit der Aktivität von Lipoproteinlipase, die Triglyceride hydrolysiert, und mit der Abbaurate von VLDL korreliert.

Auf der Suche nach der physiologischen bzw. pathophysiologischen Bedeutung und dem relativen Anteil von HDL₃-Cholesterin bei

Veränderungen des Gesamtgehaltes von HDL-Cholesterin im Plasma ergab sich folgendes:

Die Serumkonzentration von HDL₂- und HDL₃-Cholesterin korrelieren sehr stark positiv mit der Konzentration von Gesamt-HDL-Cholesterin. Bei sehr niedrigen Konzentrationen bis 35 mg/dl besteht HDL-Cholesterin weitgehend aus HDL₃-Cholesterin, wobei in linearer Funktion einem Zuwachs von HDL-Cholesterin um 1 mg/dl Serum eine mittlere Zunahme von HDL₃-Cholesterin von 0,87 mg/dl entspricht. Mit zunehmender Konzentration von HDL-Cholesterin flacht sich der Anteil von HDL₃-Cholesterin nach einer parabolischen Funktion allmählich ab, ohne daß eine „Sättigungskonzentration“ erreicht wird. Ebenfalls nach einer parabolischen Funktion nimmt der HDL₂-Cholesterin-Anteil an Gesamt-HDL-Cholesterin konzentrationsabhängig progressiv zu. Mit anderen Worten: In einem Konzentrationsbereich bis zu etwa 35 mg/dl kommt ein Konzentrationszuwachs von Gesamt-HDL-Cholesterin im Mittel zu 87 Prozent durch eine Zunahme des Anteils von HDL₃-Cholesterin zustande. Im mittleren und oberen Konzentrationsbereich von Gesamt-HDL-Cholesterin (etwa zwischen 40 und über 120 mg/dl) erfolgt eine Erhöhung des Gehaltes von HDL-Cholesterin im Plasma immer mehr durch Steigerung des absoluten und

FÜR SIE REFERIERT

relativen Anteils von HDL₂-Cholesterin. Aber auch bei hohen Gesamt-HDL-Cholesterin-Konzentrationen ist eine Obergrenze für den absoluten HDL₃-Cholesterin-Anteil nicht erkennbar.

Keine statistisch signifikanten Beziehungen lassen sich zwischen den Serumkonzentrationen von LDL-Cholesterin und den beiden Subfraktionen von HDL-Cholesterin nachweisen. Dagegen bestehen relativ lockere signifikant inverse Korrelationen zwischen den Serumkonzentrationen von VLDL-Cholesterin und den beiden hauptsächlichen Subfraktionen von HDL-Cholesterin.

Die Stärke der Beziehungen zwischen Gesamt-HDL-Cholesterin und HDL₂- beziehungsweise HDL₃-Cholesterin ($r = 0,94$) zeigt, daß ein Konzentrationsanstieg von HDL₂- und HDL₃-Cholesterin gleichermaßen eine Verminderung des Atheroskleroserisikos anzeigt. mrz

Mertz D. P.; Rinne: Interrelation zwischen HDL₂- und HDL₃-Cholesterin im Serum und dem Cholesteringehalt in Lipoproteinen hoher, niedriger und sehr niedriger Dichte (HDL, LDL, VLDL). *Akt. Endokr. Stoffw.* **8** (1987), 23-28

Professor Dr. D. P. Mertz, Ärztlicher Direktor der Klinik Am Park, Wällenweg 46, 4934 Horn-Bad Meinberg 2