

# **Chronisch entzündliche Darmerkrankungen – Neues zur Diagnostik und Therapie**

**Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich**

Ärztl. Dir. Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Klinikum der Universität Regensburg

Neue Daten zur Epidemiologie zeigen, dass insbesondere die Colitis ulcerosa, aber auch der Morbus Crohn offenbar in den ersten 5 bis 10 Jahren nach der Diagnosestellung einen deutlich günstigeren Verlauf haben als weithin angenommen. Dennoch haben beim Morbus Crohn etwa 20 % der Patienten einen chronisch aktiven Verlauf und ein weiteres Drittel zeigt immer wieder aktive Phasen. Der Morbus Crohn tritt zunehmend bereits im Kindesalter auf und hat dann häufiger die typische ileozökale Lokalisation. Nach wie vor wird der Großteil der Patienten in populationsbasierten Kohorten mit 5-Aminosalizylsäure und Steroiden behandelt, die Gabe von Azathioprin erfolgt etwa bei 20 % der Patienten, die von Biologika deutlich seltener.

In der Diagnostik hat sich die kernspintomographische Darstellung des Intestinaltraktes in verschiedenen technischen Modifikationen soweit durchgesetzt, dass zumindest in Zentren die klassische Dünndarmröntgendiagnostik weitgehend verlassen wurde. Die Rolle der Kapselendoskopie ist nach wie vor unklar. Sie entdeckt zweifelsohne mehr Läsionen, die klinische Bedeutung dieser Befunde ist aber nicht geklärt. Im Gegensatz zu den USA hat die computertomographische Dünndarmdarstellung (CT Enteroklysm) nicht an wesentlicher Bedeutung gewonnen. Es werden zunehmend Antikörper gegen unterschiedlichste mikrobielle Bestandteile vor allem bei Morbus Crohn nachgewiesen, ihre exakte Rolle für die diagnostische Einordnung der entzündlichen Darmerkrankung ist aber bislang nicht geklärt. In jedem Fall ist deutlich, dass es sich wohl um unspezifische Epiphänomene handelt. Während die Rolle des CRP nach wie vor unklar ist, da es insbesondere bei Colitis ulcerosa, aber auch bei ausschließlich Darmwandbefall des Morbus Crohn nicht oder selten erhöht ist, erscheint dem Stuhlmarker Calprotectin eine Rolle für die Zukunft zuzukommen. Hier könnten vermutlich Patienten, die einer aggressiveren Remissionserhaltungstherapie bedürfen, definiert werden.

Während über etliche Jahre das Paradigma der Zytokine das etiopathogenetische Verständnis dominierte, wird in den letzten Jahren zunehmend klar, dass Störungen der intestinalen Barriere auf verschiedener Ebene wohl als Grundlage der CED anzusehen sind. Dies gilt für die bislang gefundenen Suszeptibilitätsgene, die größtenteils Komponenten der Barriere betreffen. Dabei sind insbesondere endogene Antibiotika wie die Defensine und andere Komponenten des angeborenen Immunsystems sowie der primären mechanischen Darmbarriere in den Vordergrund des Interesses gerückt. Es besteht weitgehender Konsens darüber, dass eine gestörte Homöostase zwischen den luminalen, vorwiegend bakteriellen Komponenten und dem intestinalen Immunsystem in Folge der Barriestörung wesentliche Ursache der entzündlichen Darmerkrankungen ist und dass die beobachteten Veränderungen von Entzündungsmediatoren, insbesondere der unterschiedlichen Zytokine sekundäre Ereignisse sind. Daraus lassen sich neue therapeutische Konzepte ableiten.

Im Vordergrund der therapeutischen Entwicklungen der letzten Jahre stand zum einen die Optimierung der konventionellen Therapie durch Dosisfindungsstudien und Verbesserungen der Galenik zur Reduktion von Nebenwirkungen. So hat sich beispielsweise zeigen lassen, dass bei ausgedehnter Colitis ulcerosa eine kombinierte orale und rektale Gabe von 5-ASA einer oralen Gabe überlegen ist. Umgekehrt ist inzwischen Konsens, dass eine Steroiddauertherapie nicht akzeptabel ist. Versuche auf dem Zytokinparadigma basierende anti-entzündliche Therapiestrategien beispielsweise mit Hilfe von anti-TNF Antikörpern zu entwickeln, haben klinische Wirkung belegt, bleiben in ihrem Effekt aber begrenzt. Dies äußert sich darin, dass zum Nachweis der Wirksamkeit Studien mit Hunderten von Patienten erforderlich waren, wobei die 6-Monatsresultate bezüglich der Remission, die das wesentliche Therapieziel darstellt, zwischen 20 und 30 % lagen. Dies ist unabhängig von der benutzten Substanz für die TNF-Blocker ebenso wie für das Anti-Adhäsionsmolekül Natalizumab der Fall. Bemerkenswert viele Studien haben negative Resultate für unterschiedliche Biologika gezeigt, die nicht weiter entwickelt werden. Von Bedeutung sind Daten aus Metaanalysen oder Modellrechnungen die zeigen, dass ein klinischer Effekt nachweisbar ist, dass aber auch das Mortalitätsrisiko mit dem Patienten besprochen werden muss. Ebenfalls von Bedeutung ist die Tatsache, dass auch mit den konventionellen Immunsuppressiva nicht unerhebliche Risiken bezüglich opportunistischer Infektionen bestehen.

Es bleibt abzuwarten, inwieweit die neuen Erkenntnisse zur Pathophysiologie zur Weiterentwicklung der Probiotika oder anderer Barriere-stabilisierender Substanzen führen, erste Daten aus verschiedenen Studien lassen eine Weiterentwicklung als zweckmäßig erscheinen, problematisch ist offenbar das fehlende Interesse entsprechender Investoren.

Die einheimische Sprue, die mit etwa 1 % der Bevölkerung häufigste entzündliche Darmerkrankung, steht nach wie vor weniger im Zentrum des Interesses, da ihre Therapie in Form der glutenfreien Diät zwar einfach, aber definitiv nicht ökonomisch interessant ist. Insbesondere die oligosymptomatischen Verläufe haben wahrscheinlich eine wesentlich günstigere Prognose als die "kompletten Ausdrucksformen" dieser Erkrankung, die mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko und einem erhöhten Risiko gastrointestinaler Malignome, insbesondere von Lymphomen, assoziiert ist. Die Diagnose wird sicher zu selten gestellt, hier sind Defizite der Fortbildung unverkennbar.

Insgesamt sind interessante Entwicklungen bezüglich des Verständnisses der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ebenso wie von praktischen Implikationen für Diagnostik und Therapie zu beobachten und die Entwicklung der nächsten Jahre ist mit Interesse zu beobachten.