

Den Darm abheilen

Im Jahr 2013 ist eines unbestritten: Morbus Crohn (MbC) und Colitis ulcerosa (CU) sind verschiedene Krankheitsbilder, denen zumeist unterschiedliche Ursachen – genetische wie Umweltfaktoren – zugrunde liegen. Ein individualisierter Patientenzugang mit Definition individueller Behandlungsziele ist Basis für den Therapieerfolg.

Von Dr. Rayko Evstatiev und Univ.-Prof. Dr. Christoph Gasche

In den frühen 1990er Jahren galten MbC und CU noch als zwei unterschiedliche Erscheinungsbilder derselben Erkrankung. Das beruhte auf der Beobachtung, dass viele Patienten, die sich anfänglich als CU präsentierten, im weiteren Krankheitsverlauf von Pathologen als MbC eingestuft wurden. Für den Internisten spielte eine nähere Differenzierung kaum eine Rolle, da sowohl Steroide als auch Sulfapyridin bzw. Mesalazin bei beiden Erkrankungen in gleicher Art und Weise eingesetzt wurden. Lediglich für den Chirurgen ist vor einer Kolektomie mit ileoanaler Pouch-Anastomose die genaue Diagnose maßgeblich, ist doch der Outcome einer solchen Operation bei MbC desaströs.

Genetik und Umwelt

Mittlerweile haben sich diese Anschauungen geändert. Beide Erkrankungen werden nicht nur als verschieden eingestuft, sondern auch in Untergruppen (nach jeweiliger Klassifikation – Vienna bzw. Montreal) gegliedert. Genetische Linkageanalysen erbrachten diverse, mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen assoziierte Gene. Das erste war NOD2, ein intrazytoplasmatischer Rezeptor für Bakterienzellwandprodukte, der vorwiegend in Paneth'schen Körnerzellen des terminalen Ileums exprimiert wird und daher nur mit Dün-

darncrohn (L1 oder L3 nach Vienna-Klassifikation) assoziiert ist. Mittlerweile gibt es über 70 Gene, die mit MbC, CU oder beiden Erkrankungen assoziiert sind. Diese Gene in verschiedenen Kombinationen machen einen Teil des diversen Krankheitsbildes aus. Die Tatsache, dass es nicht nur unterschiedliche, sondern auch gemeinsame genetische Hintergründe gibt, sollte nicht wieder den Trugschluss früherer Tage aufleben lassen, dass beide Erkrankungen im Grunde ein und dieselbe sind.

Beide Erkrankungen sind aber nicht nur Ausdruck genetischer Faktoren, sondern vielmehr auch von Umwelteinflüssen. Aus Phänotyp-Assoziationsstudien mit eineiigen Zwillingen wissen wir heute, dass bei MbC die Konkordanz bei etwa 50 Prozent liegt,

d.h., nur bei der Hälfte der betroffenen Zwillingspaare haben beide MbC, bei der anderen Hälfte nur eines der beiden. Bei CU liegt die Phänotyp-Konkordanz hingegen bei nur zehn Prozent. In anderen Worten: Erbfaktoren machen bei MbC etwa 50 Prozent, bei CU nur rund zehn Prozent aus – die anderen 90 Prozent sind Umweltfaktoren zuzurechnen. Einer dieser ebenfalls diametral verteilten Umweltfaktoren ist Zigarettenrauchen (siehe Tab. 1). In MbC-Kohorten sind etwa 40 bis 60 Prozent der Patienten aktive Raucher. Bei CU sind es unter zehn Prozent. Und: Patienten mit CU haben in aller Regel noch ihren Wurmfortsatz. Appendektomie bzw. akute Appendizitis scheint vor CU zu schützen. Ein Faktor, der bei MbC nicht zu finden ist.

Unterschiede in Diagnostik und Klinik

Tab. 1

	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Vererbung	50 Prozent	10 Prozent
Anamnese	Raucher	Nicht- bzw. Exraucher
Phänotypisierung	Vienna-Klassifikation	Montreal-Klassifikation
Labor	CRP	BSG, Leukozyten
Calprotektin	+/-	+++
Eisenmangelanämie	30 Prozent	15 Prozent
Risiko Kolorektalkarzinom	<5 Prozent	10–50 Prozent

Fotos: Thinkstock/Stockphoto, Privat (2)

Historische Sicht

Bemerkenswert ist, dass auch die historischen Aufzeichnungen bezüglich beider Erkrankungen sehr unterschiedlich sind. Blutige Diarrhö bei chronischer CU ist ein Symptom, das man bereits aus der Antike kennt. Hingegen meinen viele Autoren, dass MbC eine Erkrankung der Neuzeit ist. Seit der Erstbeschreibung durch Dalziel im Jahr 1913 und später Crohn, Ginzburg und Oppenheimer im Jahr 1932 rätselt man, wie eine solche schwere und komplikationsreiche Erkrankung in den Jahrhunderten davor unerkannt geblieben sein kann. Auch eine Zunahme der Krankheitsinzidenz mit dem Grad an modernem urbanem Lebensstil lässt sich in unserer Statistik seit den 1970er Jahren ablesen. Ein Krankheitsgipfel scheint angesichts der Zahlen aus Nordamerika bei uns noch nicht erreicht. Südeuropa, das vor 20 Jahren noch hinterher gehinkt ist, hat mittlerweile aufgeholt und uns gemäß manchen Studien (Kreta) auch überholt. In Osteuropa beobachten wir, dass beide Erkrankungen, besonders aber MbC, mit dem Grad der Übernahme des westlichen Lebensstils an Häufigkeit zunehmen.

Auslösende Faktoren

Ist daher nicht die Annahme naheliegend, dass MbC auf Basis einer komplexen genetischen Bereitschaft durch (spezielle) moderne Umweltfaktoren ausgelöst wird? Dass sich auslösende Faktoren im Darmlumen finden, wird seit den operativen Versuchen der Arbeitsgruppe in Leuven, Belgien, in den frühen 1990er Jahren vermutet. Bei Anlage einer Schutzileostomie proximal einer ileocolonischen Anastomose konnte durch Ausschalten des Fäkalstroms das Wiederauftreten von MbC effektiv verhindert werden. Nach Verschluss der Ileostomie und Herstellung des normalen Fäkalstroms trat innerhalb von Tagen ein Lokalrezidiv im neoterminalen Ileum auf. Der Darminhalt ist also für das MbC-Rezidiv – wahrscheinlich auch für die primäre Erkrankung – verantwortlich. Darminhalt ist eine komplexe Flüssigkeit und setzt sich aus den durch den Mund eingenommenen Substanzen (Nahrung, Spülmittelreste, Zahnpasta etc.), Mikrobiota („Darmflora“) und diversen Körperflüssigkeiten zusammen. Die durch den Mund eingenommene Materie und/oder die Mikrobiota kommen davon am ehesten als Krankheitsauslöser infrage.

Remissionsraten auf Anti-TNF-Therapie

Tab. 2

Publikation	Substanz	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Hanauer et al., Lancet 2002 (ACCENT1)	Infliximab	39 Prozent	
Lemann et al., Gastro 2006	Infliximab	75 Prozent	
Rutgeerts et al., NEJM 2005 (ACT I)	Infliximab		39 Prozent
Rutgeerts et al., NEJM 2005 (ACT II)	Infliximab		34 Prozent
Hanauer et al., Gastro 2006 (CLASSIC I)	Adalimumab	36 Prozent	
Rutgeerts et al Gastro 2012 (EXTEND)	Adalimumab	47 Prozent	
Reinisch et al., Gut 2011 (ULTRA-1)	Adalimumab		19 Prozent
Sandborn et al., Gastro 2012 (ULTRA-2)	Adalimumab		17 Prozent

Mittelalterliche Diät

Unsere Arbeitsgruppe hat schon vor etwa zehn Jahren eine klinische Studie zur Testung dieser Hypothese unternommen. Ziel war, Patienten eine Nahrungsqualität anzubieten, wie sie vor über 200 Jahren zur Verfügung stand. Patienten mit MbC erhielten für mindestens vier Wochen die sogenannte „mittelalterliche Diät“, bestehend v.a. aus Dinkelbrot und rotem Fleisch (Schwein, Rind, Schaf), beides aus streng kontrollierter biologischer Produktion. Die Patienten wurden angehalten, Geschirr und Töpfe mit der Hand zu reinigen, nur Leitungswasser oder ungesüßten Biotee zu trinken und auf Obst, Gemüse und jegliche Fertigprodukte und Naschereien zu verzichten. Selbst herkömmliche Zahnpasta wurde durch Natronpaste ersetzt. Die Kontrollgruppe erhielt die Diätberatung im gleichen Ausmaß nach herkömmlicher „leichter Vollkost“. Die Ergebnisse bestätigten unsere Hypothese: Eine mukosale Verbesserung bzw. Heilung wurde bei 80 Prozent der Patienten unter „Mittelalterdiät“ gefunden. In der Gruppe mit „leichter Vollkost“ zeigte nur einer von neun MbC-Patienten eine Verbesserung. Die praktische (und langfristige) Umsetzung dieser „Extremdiät“ ist sehr schwierig. Die Studie unterstützt aber die Hypothese, dass bestimmte Umweltgifte durch moderne urbane Lebensweise über den Mund in den Darm gelangen und hier eine Abheilung der Krankheit verhindern. So gesehen sind die diversen Berichte, dass MbC prinzipiell „heilbar“ ist, nicht absonderlich.

Therapieoptionen

Die Abheilung des Darms zur Vermeidung chronischer Schäden wie Stenosen, Fisteln oder kolorektale Tumore ist ein valides Konzept, das erst mit Einführung der anti-TNF-Therapie in breitem Maße realisierbar wurde. Auch hier sprechen beide Erkrankungen sehr unterschiedlich an. Bei CU sind höhere Dosierungen und kürzere Infusionsintervalle notwendig, trotzdem kommt es schneller zu Wirkungsverlust.

Adalimumab, aufgrund der etwas schlechteren Wirksamkeit bei MbC (siehe Tab. 2) oft als „kleiner Bruder“ von Infliximab bezeichnet, wird im Herbst 2013 bei mittelschwerer bis schwerer CU erstattungsfähig (dunkelgelbe Box) sein. Der Nachweis einer Wirksamkeit war erst nach mehreren Anläufen geglückt: Eine 18,5-prozentige Ansprechrate (bei 160/80/40mg Induktionsschema) steht einer zehnprozentigen Ansprechrate (übliches 80/40mg Schema) und einer 9,2-prozentigen Placebo-Erfolgsrate gegenüber (ULTRA-1 Studie). Der Nettogewinn liegt demnach bei 9,3 Prozent, d.h., von elf behandelten Patienten hat nur einer einen Behandlungsvorteil. Umgekehrt verhält es sich mit der Wirkung von Mesalazin: Was für CU-Patienten ein Segen ist (mukosale Heilung bei 50 bis 80 Prozent), verändert bei MbC fast nichts am Krankheitsverlauf. In der Verschreibungspraxis hat sich diese Erkenntnis kaum noch durchgesetzt: Fast jeder Patient mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung erhält das nebenwirkungsarme Mesalazin nahezu reflexartig bereits vom Hausarzt.

Fazit

MbC und CU sind verschiedene Krankheitsbilder auf Basis unterschiedlicher Ursachen (Genetik und Umweltfaktoren). Meist sprechen die beiden Erkrankungen auch unterschiedlich auf spezifische Substanzen an. Neben den zwei Hauptdiagnosen etablieren sich mittlerweile eine Reihe spezifischer Diagnosen wie Rektum-aussparende, PSC-assoziierte oder indeterminierte Colitis. Ein individualisierter Patientenzugang mit Definition individueller Behandlungsziele ist die Grundlage für den Therapieerfolg. I



Dr. Rayko Evstatiev (oben), Univ.-Prof. Dr. Christoph Gasche
Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Wien
Loha for Life, Medizinisches Kompetenzzentrum Eisenmangel