

Welches brauchen wir wann?

Medikamente in der Übersicht

Prof. Dr. med. Britta Siegmund

Die medikamentöse Therapie des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa richtet sich nach der Erkrankung, der Krankheitsphase und der aktuellen Krankheitsaktivität. Ziel dieses Artikels ist es, die Medikamente einer Krankheitsphase zuzuordnen: dem Schub, also der Phase mit einer hohen Krankheitsaktivität, bzw. der Remission, der ruhigeren Phase danach. Auch hier ist meist eine medikamentöse Therapie erforderlich, um die Remission zu erhalten und einen erneuten Schub zu verhindern, da mit den aktuell zur Verfügung stehenden Medikamenten die Erkrankungen nicht zu heilen, sondern nur zu kontrollieren ist.

werden, die häufig gar nicht so genau voneinander zu trennen sind. Die eine Phase ist der so genannte Schub, also die Phase mit einer hohen Krankheitsaktivität, die häufig durch Durchfälle, Schmerzen, Abgeschlagenheit oder auch Fieber gekennzeichnet ist. Das bedeutet in dieser Phase sind Medikamente erforderlich, die schnell wirken, um die Beschwerden zu kontrollieren und weitere Komplikationen zu vermeiden. Ist der Schub überstanden und eine ruhige Phase erreicht, diese wird als Remission bezeichnet, ist meist eine medikamentöse Therapie erforderlich, um genau diese Remission zu erhalten und einen erneuten Schub zu verhindern. Diese

Welchen Zweck erfüllt die medikamentöse Therapie – welches Medikament brauchen wir wann?

Auf den ersten Blick mögen die für die Therapie des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa zur Verfügung stehenden Medikamente unübersichtlich wirken. Ziel dieses Übersichtsartikels soll es sein, diese Medikamente jeweils einer Krankheitsphase bzw. Krankheitsschwere zu zuordnen.

Um eine Struktur in die vorhandenen Arzneien zu bringen, müssen grundsätzlich zwei Phasen der Erkrankung unterschieden

” Die remissions-erhaltende Therapie ist erforderlich, da wir mit den aktuell zur Verfügung stehenden Medikamenten die Erkrankungen nicht heilen, sondern nur kontrollieren können.

” Ein Schub erfordert Medikamente, die schnell wirken, um die Erkrankung schnell zu kontrollieren oder, wenn erforderlich, die Therapie schnell auszuweiten.

remissionserhaltende Therapie ist erforderlich, da wir mit den aktuell zur Verfügung stehenden Medikamenten die Erkrankungen nicht heilen, sondern nur kontrollieren können.

Nachfolgend soll auf die Medikamente eingegangen werden, die in den beiden Phasen eingesetzt werden. Hierbei soll der Schwerpunkt auf die Medikamente und ihre Besonderheiten gelegt werden. Für die Therapiestrategien sei an dieser Stelle auf die späteren Kapitel verwiesen. Auch wenn der Schwerpunkt dieser Ausgabe des Bauchredners nicht auf Nebenwirkungen liegt, wird bei den einzelnen Medikamenten sowie am Ende des Kapitels auf die wichtigsten Aspekte eingegangen.

Medikamente in der Phase des Schubs

Wie einleitend schon beschrieben, tritt ein Schub, also ein Anstieg der Krankheitsaktivität, meist plötzlich auf und erfordert demnach Medikamente, die schnell wirken. Ziel ist hierbei, die Erkrankung schnell zu kontrollieren, d.h. wenn erforderlich die medikamentöse Therapie schnell auszuweiten.

Es gibt Unterschiede bei Medikamenten, die eher beim Morbus Crohn oder der Colitis ulcerosa eingesetzt werden, darauf wird bei den einzelnen Medikamenten hingewiesen.

Mesalazin

Mesalazin spielt insbesondere bei einem leichten Schub der Colitis ulcerosa eine Rolle, wohingegen es beim Morbus Crohn in dieser Krankheitsphase nur eine untergeordnete Rolle einnimmt. Es kann „systemisch“ (= im ganzen Körper wirksam), d. h. als Tablette, Sachet (kleine Beutel mit Pulver) oder Granulat gegeben werden. Liegt jedoch nur ein Befall der linken Seite des Dickdarms vor oder sind sogar nur wenige Zentimeter betroffen, kann die Therapie auch „lokal“ als Klysma, Schaum oder Zäpfchen erfolgen. Mesalazin kann in seltenen Fällen zu einer besonderen Form der Nierenentzündung führen, daher sollte die Nierenfunktion überwacht werden (Kreatininwert im Blut).

Steroide

Kommt es unter einer Therapie mit Mesalazin zu keiner Besserung, bzw. ist die Krankheitsaktivität zu hoch, sodass die Therapie ausgeweitet (eskaliert) werden muss, kommen im Schub Steroide zum Einsatz. Bei einem Befall des letzten Abschnitts des Dickdarms kann die Lokalthherapie (Schaum/Klysma) mit Mesalazin kombiniert werden. In aller Regel werden Steroide als Tablette verabreicht, wobei die Hauptdosis am Morgen gegeben wird, da zu diesem Zeitpunkt der Spiegel der körpereigenen Steroide, der Steroidhormone aus der Nebennierenrinde, am höchsten ist und sich das Medikament dem körpereigenen Rhythmus anpasst.

In der besonderen Situation beim Morbus Crohn, wenn die Entzündung auf den Übergang Dünndarm–Dickdarm begrenzt ist, kann Budesonid verwendet werden, das aufgrund der besonderen Freisetzung nur am Ort der Entzündung wirkt. Es handelt sich hierbei ebenfalls um ein Steroid, das jedoch in der Leber abgebaut wird und daher mit weniger Nebenwirkungen auf den Gesamtkörper verbunden ist. Reicht die Gabe in Tablettenform nicht aus, kann in schweren Fällen auch eine intravenöse Gabe erfolgen.

Steroide stellen jedoch aufgrund der Nebenwirkungen (z. B. Diabetes, Bluthochdruck, Osteoporose, Infektionen) keine Dauerlösung dar und müssen im Verlauf durch schrittweise Dosisreduzierung „ausgeschlichen“ bzw., wenn erforderlich, durch andere Medikamente ersetzt werden.

Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF)-Antikörper

Während Mesalazin und Steroide eher unspezifisch eine anti-entzündliche Wirkung ausüben, wirken die TNF-Antikörper sehr spezifisch. Sie blockieren die Wirkung des Entzündungsstoffes TNF, der bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vermehrt in der Darmwand gebildet wird. Es stehen in Deutschland aktuell drei Präparate zur Verfügung, die sich in der Herstellung, Zulassung und der Applikationsform unterscheiden: Infliximab (intravenöse Gabe; Morbus Crohn und Colitis ulcerosa), Adalimumab (subkutan; Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) und Golimumab (subkutan, Colitis ulcerosa).

Die TNF-Antikörper werden ausschließlich bei hoher Krankheitsaktivität und Nicht-Ansprechen auf Steroide bei beiden Erkrankungen eingesetzt. Da sie sehr spezifisch in das Abwehrsystem des Menschen eingreifen,

müssen chronische Infektionen (Tuberkulose, Hepatitis B, Hepatitis C und auch HIV) vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden. Dieses Vorgehen wird grundsätzlich vor dem Einsatz von Medikamenten, die das Abwehrsystem hemmen, empfohlen.

Calcineurininhibitoren

(Ciclosporin, Tacrolimus)

Beide Medikamente sind aus der Transplantationsmedizin gut bekannt und stellen insbesondere bei der nicht auf die Steroidtherapie ansprechenden (steroidrefraktären) Colitis ulcerosa eine Therapieoption dar, sind allerdings nicht für die Behandlung der CED zugelassen. Beide können in der Akutphase intravenös gegeben und dann im Verlauf auf eine orale Therapie umgestellt werden.

Wie auch bei den TNF-Antikörpern muss auch hier eine chronische Infektion ausgeschlossen werden. Daneben muss auf die Nierenfunktion und den Blutdruck geachtet werden. Werden die Substanzen über einen längeren Zeitraum gegeben, kann eine Polyneuropathie/Parästhesien (Schädigung/Wahrnehmungsstörungen der Nerven) auftreten.

Tabelle 1 fasst die für den Schub der Colitis ulcerosa und des Morbus Crohn zur Verfügung stehenden Medikamente in einer Übersicht zusammen. Dargestellt ist, welche Medikamente bei welcher Erkrankung und bei welcher Krankheitsaktivität eingesetzt werden können.

Medikamente in der Remission

Die Verringerung der Steroiddosis nach der Remissionseinleitung (Induktion) stellt häufig das größte Problem dar und erfordert bei

Tabelle 1: Medikamente im akuten Schub.

Medikamente	Schubaktivität			Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
	leicht	mäßig	schwer		
Mesalazin	indiziert	indiziert	eventuell indiziert	eventuell indiziert	indiziert
Steroide	indiziert	indiziert	indiziert	indiziert	indiziert
TNF-Antikörper	nicht indiziert	nicht indiziert	indiziert	indiziert	indiziert
Ciclosporin/ Tacrolimus	nicht indiziert	nicht indiziert	indiziert	nicht indiziert	indiziert

■ indiziert
 ■ eventuell indiziert
 ■ nicht indiziert

Nichtgelingen den Einsatz alternativer Strategien für die langfristige Remissionserhaltung. Die Medikamente für den Schub und die Medikamente der Remissionserhaltung überschneiden sich teilweise. Grundsätzlich gilt für alle Medikamente (ausgenommen

Mesalazin), dass vor Einsatz wie oben dargestellt eine chronische Infektion ausgeschlossen werden sollte. Eine Übersicht für die Medikamente in der Remissionserhaltung gibt die Tabelle 2.

Tabelle 2: Medikamente in der Remissionserhaltung.

Medikamente	Schubaktivität			Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
	leicht	mäßig	schwer		
Mesalazin	indiziert	indiziert	eventuell indiziert	eventuell indiziert	indiziert
E. coli Nissle 1917	indiziert	indiziert	eventuell indiziert	nicht indiziert	indiziert
Azathioprin	eventuell indiziert	nicht indiziert	indiziert	indiziert	indiziert
Methotrexat	eventuell indiziert	nicht indiziert	indiziert	indiziert	nicht indiziert
TNF-Antikörper	nicht indiziert	eventuell indiziert	indiziert	indiziert	indiziert

■ indiziert
 ■ eventuell indiziert
 ■ nicht indiziert

Mesalazin

Insbesondere bei der Colitis ulcerosa nimmt Mesalazin in der Remissionserhaltung einen hohen Stellenwert ein. Es kann einmal täglich systemisch als Tablette, Sachtet oder Granulat eingenommen werden. Für die Remissionserhaltung ist häufig eine niedrigere Dosis verglichen mit der Remissionseinleitung ausreichend.

Escherichia coli Stamm Nissle 1917

Bei Mesalazinunverträglichkeit kann bei der Colitis ulcerosa in der Remissionserhaltung alternativ das Probiotikum Escherichia coli Stamm Nissle 1917 eingesetzt werden.

Azathioprin

Azathioprin ist der „Klassiker“ in der Remissionserhaltung für den Morbus Crohn und die Colitis ulcerosa. Azathioprin wird in gewichtsabhängiger Dosis in Tablettenform einmal täglich gegeben. Die gewünschte Wirkung ist frühestens nach acht bis zwölf Wochen zu erwarten.

Hinzu kommt, dass es unter Azathioprin zu einem Abfall der weißen Blutkörperchen („Leukopenie“) kommen kann, die zu Beginn eine engmaschige Überwachung des Blutbildes erforderlich macht. Darüber hinaus kann es zu einer Erhöhung der Leberwerte kommen, die unter Umständen sogar ein Absetzen des Medikaments erfordert. In seltenen Fällen kommt es zu einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die nach Absetzen des Medikaments zum Stillstand kommt.

Methotrexat

Methotrexat kann alternativ zu Azathioprin in der Remissionserhaltung des Morbus Crohn eingesetzt werden. Es wird einmal in der

Woche unter die Haut (subkutan) gespritzt. Am nächsten Tag wird Folsäure (5 mg) gegeben, um die Nebenwirkungen gering zu halten. Auch Methotrexat braucht einige Zeit, bis die volle Wirkung einsetzt.

Auch unter Methotrexat sollten das Blutbild, die Leber- und Nierenwerte regelmäßig kontrolliert werden. Bei der Gabe von Methotrexat ist eine Verhütung unerlässlich, da es zu Missbildungen beim Kind führen kann.

Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF)-Antikörper

Die TNF-Antikörper sind bei schweren, nicht auf die Behandlung ansprechenden (therapierefraktären) Verläufen auch in der Remissionserhaltung angebracht. Sowohl bei Azathioprin, Methotrexat und den TNF-Antikörpern müssen vor Einleitung der Therapie, wie oben ausgeführt, chronische Infektionen ausgeschlossen werden.

Mit dem Ziel, die Remission, also die Ruhephase der Erkrankung, zu erhalten, ohne dauerhaft Steroide geben zu müssen, ist es manchmal erforderlich Kombinationstherapien durchzuführen. Das bedeutet, TNF-Antikörper z.B. mit Azathioprin zu kombinieren. Wird dann eine stabile Phase der Erkrankung erreicht, kann im Verlauf auch wieder über eine stufenweise Verringerung (Deeskalation) nachgedacht werden.

Allgemeine Anmerkungen zu Nebenwirkungen

Auch wenn dieses Kapitel nicht dazu dient, im Detail auf die Nebenwirkungen einzugehen, so sind wesentliche medikamentenspezifische Nebenwirkungen bei den einzelnen Substanzen genannt. Zwei grundsätzli-

che Anmerkungen sollten darüber hinaus hinzugefügt werden.

1. Abgesehen von Mesalazin und Escherichia coli Nissle Stamm 1917 führen alle genannten Medikamente zu einer Hemmung des Abwehrsystems, hierzu zählen auch Steroide. Das Risiko bei der Therapie mit einem der Medikamente (Monotherapie) ist nur gering erhöht, jedoch steigt das Risiko bei Kombinationstherapien erheblich an. In der langfristigen Therapie stellt also die Monotherapie eine Idealsituation dar, wenn damit auch entsprechend das Ziel der Remission erreicht wird. Zur Verringerung zusätzlicher infektiologischer Komplikationen müssen vor Beginn der Therapieeinleitung die oben genannten chronischen Infektionen ausgeschlossen werden.
2. Für viele Patienten nimmt die Frage nach dem Risiko der Tumorentwicklung unter den genannten Therapien einen wichtigen Stellenwert ein (siehe den Artikel von Priv.-Doz. Dr. Schmidt im BR 4/2013, S. 38ff.). Auch hier ist wichtig abzuwägen, was ist der Nutzen und was ist das Risiko. Verlässliche Daten liegen bislang für Azathioprin (bzw. 6-Mercaptopurin) vor und zeigen auf, dass es zu einer geringen Erhöhung des Lymphomrisikos sowie von Nichtmelanom-Hautkrebs kommt. Gleichzeitig konnte aber auch gezeigt werden, dass Azathioprin das Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms unter der chronischen Entzündung senken kann. Auch wenn das sicherlich ein Thema für eine weitere Ausgabe des Bauchredners ist (siehe etwa den Artikel von Prof. Dr.

” Entscheidend für die Wirkung der Medikamente ist, dass sie auch eingenommen werden. Und dies erfolgt nur, wenn der/die Betroffene auch selber hinter der Entscheidung steht.

Hoffmann im BR 4/2013, S.: 32ff.), kann an dieser Stelle nur betont werden, dass man laufende Therapiestrategien regelmäßig mit Hinblick auf Nutzen und Risiko hinterfragen sollte.

Zusammenfassung

Die medikamentöse Therapie richtet sich also nach der Erkrankung, der Krankheitsphase und der aktuellen Krankheitsaktivität. Da es sich sowohl bei dem Morbus Crohn als auch bei der Colitis ulcerosa um eine chronische Erkrankung handelt, die sich mit den aktuell zur Verfügung stehenden Therapien nicht heilen, sondern nur kontrollieren lässt, ist es sinnvoll, die manchmal nicht ganz einfache Medikamentengabe in den Händen eines betreuenden Spezialisten zu belassen. Dies erleichtert insbesondere die Beurteilung im Verlauf der Erkrankung. Wie bei jeder anderen Erkrankung gibt es aber auch bei den

chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Phasen der Unsicherheit, ob die eine oder andere Therapie die richtige Wahl ist. Da es entscheidend für die Wirkung der Medikamente ist, dass sie auch eingenommen werden, und dies nur erfolgt, wenn man als Patient auch selber hinter der Entscheidung steht, sollte man bei Zweifeln eine zweite Meinung einholen.

Wenn auch die Heilung beider Erkrankungen nicht absehbar ist, so werden zumindest zwei weitere Substanzen innerhalb des nächsten Jahres sehr wahrscheinlich zugelassen werden. Zum einen das Ustekinumab, das zwei entzündliche Botenstoffe (Mediatoren), das Interleukin-12 und das Interleukin-23, hemmt, für den Morbus Crohn. Zum anderen wird das Vedolizumab, welches das Eindringen von Entzündungszellen in die Darmwand verhindert für die Colitis ulcerosa zugelassen werden. Damit stehen für schwierige Krankheits-situationen neue Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. ©



Univ.-Prof. Dr. med.

Britta Siegmund

ist Direktorin der Medizinischen Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin.

Sie ist Sprecherin des Beirats der DCCV für Grundlagenforschung.

E-Mail: gastro@charite.de

