

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

Übersetzte und bearbeitete Ausgabe von
„The General Practice Guide to Autoimmune Diseases“,
herausgegeben von Y. Shoenfeld und P. L. Meroni,
Pabst Science Publishers 2012



PABST SCIENCE PUBLISHERS
Lengerich, Berlin, Bremen, Miami,
Riga, Viernheim, Wien, Zagreb

Bibliografische Information Der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnis, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwendet haben, dass diese Angaben genau dem *Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes* entsprechen. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Benutzer außerhalb der Bundesrepublik Deutschland müssen sich nach den Vorschriften der für sie zuständigen Behörde richten.

© 2013 Pabst Science Publishers, 49525 Lengerich

<http://www.pabst-publishers.de>

Druck: AZ-Druck, Berlin

Satz+Produktion: Hilmar Schlegel, Berlin

Cover: Agentur für zeitgemäße Kommunikation Kaner Thompson

www.kanerthompson.de

ISBN 978-3-89967-888-8

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Nathalie Vermeulen, Xavier Bossuyt, Paul Rutgeerts, Severine Vermeire

Übersetzung überprüft und geringfügig geändert von Karsten Conrad

1 Einleitung

Chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) ist eine allgemeine Bezeichnung für eine heterogene Gruppe von Magen-Darm-Erkrankungen, einschließlich Morbus Crohn (CD von engl. Crohn's disease) und Colitis ulcerosa (UC). Beide Erkrankungen sind chronisch, mit Remissionen und Schüben. Bei CD sind asymmetrische und segmentale transmurale Entzündungen typisch, die jeden Teil des Magen-Darm-Trakts befallen können. Bei 30 % der Fälle befindet sich der Entzündungsherd im Dünndarm, genauer im Ileum (Crohn-Ileitis), bei 20 % im Dickdarm (Crohn-Colitis) und bei 50 % sind Abschnitte sowohl vom Ileum als auch vom Dickdarm betroffen (Ileocolitis). Bei allen drei Fällen kann zusätzlich der obere Gastrointestinaltrakt beteiligt sein (Speiseröhre, Magen, Zwölffingerdarm oder Jejunum). Typische Komplikationen sind Darmverengung oder Darmdurchbrüche [1].

UC ist andererseits durch eine diffuse Schleimhautentzündung charakterisiert, die auf den Dickdarm beschränkt ist. Je nach Krankheitsausdehnung können bei Colitis ulcerosa Proktitis (Entzündung des Mastdarms), linksseitige Kolitis (Entzündung des absteigenden Kolonanteils) und Pankolitis (Entzündung des gesamten Dickdarms) auftreten. Das Krankheitsbild von CD und UC ist sehr ähnlich, was dazu führt, dass ungefähr 10 % der Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung des Dickdarms keine eindeutige Diagnose bekommen. Bei diesen Patienten wird (vorübergehend) die Diagnose Colitis indeterminata verwendet [2] (Tabelle 1).

CED werden am häufigsten bei Patienten zwischen 15 und 30 Jahren diagnostiziert, mit einer zweiten Inzidenzspitze im Alter von über 40 Jahren.

Die eigentlichen Ursachen für CED sind weiterhin unklar. Vermutlich handelt es sich um eine immunologisch vermittelte Erkrankung, bei der bestimmte genetische Konstellationen Vorbedingung sind. Man glaubt, dass CED die Folge einer verfehlten und andauernden Immunantwort und eines Verlusts der Verträglichkeit der normalen Darmbakterien ist. Diese fehlgeleitete Immunreaktion führt zu einer

Tabelle 1. Strukturelle Unterschiede zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn.

Colitis ulcerosa	Morbus Crohn
Rektum ± Kolon	Mund bis Anus
Kontinuierlich	Diskontinuierlich
Mukosal	Transmural (Fissur, Abszess, Fistel)
Muskelverdickung	Fibrose (Stenose)
Mucin-Depletion	Lymphoide Geschwüre, Aggregate
Drüschädigung	Granulom (50–70 %)
pANCA	ASCA

chronischen Entzündung des Darms und wird höchstwahrscheinlich durch Fehler in der Barrierefunktion des Darmepithels und des Immunsystems der Schleimhaut gefördert.

CED treten weltweit auf, jedoch deutlich häufiger in Industrienationen (Europa und USA). Die durchschnittliche jährliche Inzidenz von CD in Europa und Nordamerika beträgt ca. 5–10 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner, mit steigender Tendenz. Bei UC liegt sie bei jährlich ca. 10–20 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner. Die Prävalenz von CD und UC liegt zwischen 0,2 und 0,5 %.

2 Fachärztliche Diagnostik

Die Diagnosestellung von CED basiert hauptsächlich darauf, andere mögliche Ursachen für die Symptome wie (blutige) Diarrhö und starke Bauchschmerzen auszuschließen. Ein diagnostischer Goldstandard steht nicht zur Verfügung, und die Diagnose besteht im Wesentlichen aus einer Kombination von endoskopischen, histologischen, radiologischen und/oder biochemischen Untersuchungen.

Die anfänglichen Laboruntersuchungen umfassen in der Regel Marker für eine akute oder chronische Entzündung (Erythrozytensedimentationsrate (ESR), C-reaktives Protein (CRP)), Anämie (Hämoglobinspiegel, großes Blutbild), Flüssigkeitsdepletion und Anzeichen für Mangelernährung/Malabsorption (Elektrolyt-anomalien). Stuhlproben für mikrobiologische Tests sollten entnommen werden. CED-spezifische Antikörpertests umfassen die Erkennung von Antikörpern gegen Autoantigene und mikrobielle Antigene [5]. Perinukleäre anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper (pANCA) sind gegen Neutrophile gerichtete Antikörper, die im Serum von 60 bis 80 % der UC-Patienten, und bei 5 bis 25 % der CD-Patienten nachweisbar sind. Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) werden bei 50 bis 80 % der CD-Patienten und weniger als 10 % der UC-Patienten gefunden. Autoantikörper gegen Becherzellen BAK sind hoch spezifisch für UC, aber

nur sehr selten nachweisbar. Relativ spezifisch für die CD sind Autoantikörper gegen exokrines Pankreas (PAK, Glykoprotein 2-Antikörper).

Um bei Patienten mit Verdacht auf CD eine Diagnose zu erstellen, ist eine Ileokoloskopie mit Biopsien des Ileums und Kolons für die mikroskopische Untersuchung das bevorzugte Verfahren. In Fällen von schwerer, aktiver Erkrankung ist die flexible Sigmoidoskopie zur Vermeidung einer Darmperforation sicherer und besser. Eine Röntgenaufnahme des Abdomens ist wertvoll zur initialen Beurteilung von Pathologien des Gastrointestinaltrakts (Darmdilatation, Hernien, Appendizitis) aber auch von Nierensteinen oder Entzündungen im Sakroiliakal-Gelenk. Fluoroskopische Untersuchungen (Dünndarmpassagenuntersuchung, Enteroklysma) sind der derzeitige Standard für die Beurteilung des Dünndarms. Bariumstudien können hilfreich sein, die Qualität des Ergebnisses schwankt jedoch untersuchungsabhängig. Die meist nur in schweren Fällen durchgeführte Computertomographie (CT) liefert zusätzliche Informationen zur Darmverdickung, Veränderungen der Vaskularität und des Mesenteriums. Im Fall einer Obstruktion oder Verengung des Darmes sind Enteroklysma und Doppelkontrasteinlauf die Verfahren der Wahl zur Beurteilung von Ausdehnung und Lokalisation. Zur Diagnostik von extramuralen Komplikationen (Fistel oder Abszess) können Ultraschall-, CT- und Magnetresonanztomographie-Untersuchungen (MRT) durchgeführt werden. Durch die histologische Untersuchung der endoskopischen Biopsien wird nach Anzeichen für fleckförmige chronische Entzündungen, fokale Kryptenunregelmäßigkeit und Granulome gesucht, da dies die allgemein akzeptierten mikroskopischen Merkmale von CD sind. In Dünndarmproben sind Störungen der Zottenarchitektur feststellbar [1].

Um bei Patienten mit Verdacht auf UC eine Diagnose zu erstellen, ist eine Koloskopie, vorzugsweise mit Ileoskopie und segmentalen Biopsien, das bevorzugte Verfahren. Bei einem schweren Anfall sind eine Röntgenaufnahme des Abdomens und eine Sigmoidoskopie empfohlen. Andere Techniken, die zur Beurteilung (der Schwere) von UC verwendet werden können, wie Hydrokolonsonographie, Doppler-Ultraschall, virtuelle Kolonographie, Leukozytenszintigraphie usw. sind für die Diagnose von UC zweitrangig. Die histologische Untersuchung von endoskopischen Biopsien zeigt basale Plasmazytose (Vorhandensein von Plasmazellen um die oder unter den Krypten), einen Anstieg in diffusen transmukosalen Lamina propria-Zellen und weitverbreitete Störungen der Schleimhaut- oder Kryptenarchitektur auf. Diese Merkmale weisen auf UC hin [2].

3 Anforderungen an den Hausarzt

CED sind chronische Erkrankungen mit Phasen hoher Krankheitsaktivität und Remission. Die Symptome sind stark von der Krankheitsaktivität abhängig, jedoch auch vom Subtyp der CED (UC oder CD) und der Schwere der Krankheit (Tabelle 2).

Tabelle 2. Anzeichen und Symptome der Krankheit.

	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Gastro- intestinale Symptome	Bauchschmerzen und -krämpfe	
	Andauernde Diarrhö	
	Perianale Erkrankung	Blut im Stuhl
	Appetitlosigkeit	Schmerzhafter Stuhlzwang
	Fissuren*	Stuhldrang/Inkontinenz
Nicht- gastro- intestinale Symptome	Fieber	
	Unwohlsein	
	Anorexie*	
	Arthropathie*	
	Gewichtsabnahme	Episkleritis*
	Wachstumsverzögerung bei Kindern	Erythema nodosum*
	Augenreizung*	

* Symptom bei einer Minderheit der Fälle anzutreffen

Die Anamnese eines Patienten sollte Fragen zum Beginn und zur Rückkehr von Symptomen umfassen, einschließlich rektaler Blutung und blutiger Diarrhö, Bauchschmerzen, Stuhldrang, nächtlicher Diarrhö. Des Weiteren sollten Rauchgewohnheiten, jüngste Reisen, Lebensmittelunverträglichkeit, aktuelle medikamentöse Behandlung und die Familienanamnese erfragt werden.

Die körperliche Untersuchung sollte eine Beurteilung des allgemeinen Befindens, Pulsrate, Körpertemperatur, Blutdruck, Körpergewicht, Bauchuntersuchung auf Distension oder Empfindlichkeit, Inspektion der Mundhöhle und extraintestinale Manifestationen, einschließlich Augen, Mund, Gelenke oder Hautläsionen umfassen. Starke auf die Krankheit hindeutende Symptome sind: blutige Diarrhö, die länger als 1 Woche anhält, nicht-blutige Diarrhö, die länger als 3 Wochen anhält oder schwere Bauchschmerzen mit signifikanter Gewichtsabnahme.

Die anfänglichen Labortests sollten das große Blutbild, Elektrolyte, Blut-Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin, Leberenzyme, Eisen und CRP umfassen. Des Weiteren sollte eine mikrobiologische Stuhluntersuchung erfolgen. Auch wenn die CED-assoziierten Antikörper (pANCA, ASCA, BAK, PAK/GP2) nicht bei allen CED-Patienten nachweisbar sind, können positive Befunde dieser Parameter diagnostisch richtungweisend sein, da sie in der Regel bei den in Frage kommenden Differenzialdiagnosen negativ sind. Für eine definitive Diagnose sollte die Krankengeschichte und körperliche Untersuchung durch endoskopische und/oder histologische Befunde in segmentalen Biopsien ergänzt werden. Die schnelle Erkennung einer möglichen CED und Überweisung an einen Spezialisten für Endoskopie kann die Zeit bis zur Diagnosestellung signifikant verkürzen und die Prognose für den Patienten verbessern [1, 2].

4 Verlauf

Klinische Beobachtungen

Unter Behandlung verbessern sich die Symptome allmählich, und die Patienten erreichen eine klinische Remission. Die Behandlung wird, wenn möglich, allmählich reduziert, um Abhängigkeit und/oder Unverträglichkeit zu vermeiden.

Erwartungen

Für CED-Patienten gibt es verschiedene Prognosen. Manche Patienten erreichen Remissionen, die mehrere Monate oder Jahre andauern, wohingegen andere Patienten niemals eine Remission erreichen. Falls durch die Behandlung keine Remission erreicht werden kann, muss eine Operation in Erwägung gezogen werden. Die meisten CD-Patienten und jeder vierte UC-Patient wird innerhalb von zehn Jahren nach der Diagnosestellung operiert. Wenn der gesamte Dickdarm betroffen ist (Pankolitis), ist eine Operation häufiger notwendig. Bei Patienten mit schwerer Krankheit besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Kolonkarzinom.

Bluttests

Routinelabortests, einschließlich der Bestimmung des CRP, können zur Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung und der klinischen Verbesserung verwendet werden. Die Normalisierung dieser Werte und die Linderung der Symptome sind indikativ für eine Remission. Vollständige klinische Remission ist jedoch definiert als vollständiges Abklingen der Symptome und endoskopische Schleimhautheilung bei UC-Patienten, sowie als eine Abnahme des CDAI (engl.: Crohn's disease activity index) auf <150 bei CD-Patienten. Die vollständige klinische Remission muss mittels gründlicher klinischer Untersuchung und Endoskopie beurteilt werden.

5 Therapie

Das Hauptziel der Behandlung der CED besteht darin, eine Remission zu erreichen und zu erhalten. Bei der Bestimmung der für den jeweiligen Patienten wirksamsten Behandlung müssen Krankheitsaktivität, Entzündungsort, Krankheitsverhalten, Ansprechen auf frühere Arzneimittel und Präferenzen des Patienten berücksichtigt werden. Die Behandlung von CED erfolgt hauptsächlich mit Aminosalizylaten (Mesalazin, Sulfasalazin), Kortikosteroiden, Immunmodulatoren (Thiopurine (Azathioprin, Mercaptopurin), Methotrexat, Cyclosporin, Tacrolimus) und/oder biologischen Therapien (Anti-TNF-Antikörper (Infliximab, Adalimumab)).

Budesonid, ein Kortikosteroid, ist die bevorzugte Behandlung für leicht bis mittelschwer aktive CD. Schwere Erkrankungen sollten mit systemischen Kortiko-

steroiden behandelt werden, möglicherweise ergänzt durch Azathioprin/Mercaptopurin im Fall eines Rezidivs, oder Methotrexat bei Unverträglichkeit von Azathioprin/Mercaptopurin. Bei Unverträglichkeit von Kortikosteroiden und/oder Immunmodulatoren kann Infliximab oder Adalimumab hinzugegeben werden oder eine Operation in Erwägung gezogen werden [3].

Bei leichter bis mittelschwerer UC ist Mesalazin die bevorzugte Anfangsbehandlung, topisch oder oral. Schwere UC sollte im Krankenhaus mit intravenösen Kortikosteroiden behandelt werden. Bei Kortikosteroid-pflichtigen oder refraktären Patienten sollten Immunmodulatoren verabreicht werden. Patienten mit Abhängigkeit oder Unverträglichkeit von Kortikosteroiden und/oder Immunmodulatoren können mit biologischen Therapien behandelt oder eine Operation in Erwägung gezogen werden [4]. Die hier beschriebenen Behandlungsoptionen gelten als Standardbehandlung. Die Behandlung muss jedoch für jeden Patienten evaluiert werden.

6 Diagnostische Verfahren

pANCA im Serum der Patienten werden mittels indirekter Immunfluoreszenz mit Neutrophilen als Substrat nachgewiesen. Drei charakteristische Färbemuster sind erkennbar; ein zytoplasmatisches, ein perinukleäres und ein atypisches perinukleäres Muster. Letzteres ist charakterisiert durch eine breite inhomogene Markierung der Umgebung des Zellkerns bei gleichzeitigen multiplen intranukleären fluoreszierenden Foki. Das atypische perinukleäre Färbemuster (atypisches pANCA) ist bei 60 bis 80 % der UC-Patienten und 5 bis 25 % der CD-Patienten anzutreffen.

ASCA-Antikörper im Serum der Patienten werden mittels ELISA (engl.: enzyme-linked immunosorbent Assay) nachgewiesen. Diese Antikörper werden bei 50 bis 80 % der CD-Patienten festgestellt, im Vergleich zu weniger als 10 % der UC-Patienten und weniger als 5 % der Kontrollen.

Andere bei CED beschriebene Antikörper sind Antikörper gegen exokrines Pankreas, Becherzell-Antikörper, Anti-OmpC (*E. coli*) Antikörper, Anti-I2 (*Pseudomonas fluorescens*) Antikörper, Anti-CBirI (*Clostridium*) Antikörper und verschiedene Antiglycan-Antikörper (ACCA, ALCA, AMCA). Diagnostischen Einsatz in einigen Zentren finden derzeit pANCA, ASCA, BAK und PAK/GP2-Antikörper.

Literatur

- [1] Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 28–62. Erratum in: *J Crohns Colitis* 2010; 4: 353.

- [2] Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 1–23.
- [3] 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.
- [4] Travis SP, Stange EF, Lémann M, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 24–62.
- [5] Bossuyt X. Serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clin Chem* 2006; 52: 171–81.