

FORTBILDUNG KOMPAKT

# Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Krankheitsbild und Therapieoptionen

Raja Atreya

Dirk Keiner



Govi

e  
book





Prof. Dr. Raja Atreya/Dr. Dirk Keiner

## Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Krankheitsbild und Therapieoptionen

## Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

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

### **Wichtiger Hinweis**

Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrungen erweitern unsere Kenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie angeht. 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 verwandt haben, dass diese Angabe genau dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes entspricht. 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 abweichen. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die von zuständigen Behörden in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Geschützte Handelsnamen (Warenzeichen) wurden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Die erwähnten Handelspräparate wurden lediglich beispielhaft bzw. aus didaktischen Überlegungen heraus gewählt.

Produktbezeichnungen und Warenzeichen können warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

ISBN 978-3-7741-1371-8

© 2017 Govi (Imprint) in der

Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, Apothekerhaus Eschborn,  
Carl-Mannich-Straße 26, 65760 Eschborn  
[avoxa.de](http://avoxa.de), [govi.de](http://govi.de)

Herausgeber: Bayerische Landesapothekerkammer

Alle Rechte vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Satz: Satz-Rechen-Zentrum, Berlin

# Vorwort des Herausgebers

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) betreffen in Deutschland ca. 400.000 Patienten. Die Ursachen für die beiden klinischen Erkrankungsbilder Colitis ulcerosa und Morbus Crohn reichen von der Genetik bis zum Mikrobiom und sind ebenso vielschichtig wie die Behandlung selbst. Abdominelle Schmerzen sind ein großes Problem und reduzieren stark die Lebensqualität der Patienten. Zudem kommt es durch Mikro- und Makronährstoffmangel zu Risiken, die der Apotheke bekannt sein müssen und die viel Beratung erfordern.

Prof. Atreya zeigt die Verteilungsmuster der CED auf. An klinischen Symptomen (intestinale und extraintestinale Manifestation) werden diagnostische Möglichkeiten und therapeutische Maßnahmen zugeordnet. Fallbeispiele geben Einblicke in den individuellen Nutzen der Maßnahmen (Ansprechraten) und der notwendigen Therapiemodifikationen mit Biologika.

Dr. Keiner wiederum beschreibt die pharmazeutischen Aspekte im Rahmen des Medikationsmanagements. Für die Arzneimitteltherapiesicherheit sind gerade bei der Behandlung der CED das Patientenalter, die unterschiedlichen Applikationswege der Arzneiformen sowie die Arzneikombinationen von großer Relevanz. Eine gute Adhärenz ist für die Remission der Erkrankungen besonders wichtig. Hochpotente Immunsuppressiva bedürfen aufgrund möglicher lebensbedrohlicher Nebenwirkungen einer engmaschigen Betreuung durch Arzt und Apotheke.

Thomas Benkert  
Präsident der Bayerischen Landesapothekerkammer

# Vorwort der Autoren

Die Inzidenz der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) nehmen in unserer Gesellschaft weiter zu. Das Krankheitsbild der CED wird multifaktoriell bestimmt (Genetik, bakterielle Antigene, mukosale Immunologie, Umwelt). Wichtige Leitsymptome der schubweise verlaufenden chronischen Erkrankung sind Bauchschmerzen und Diarrhoen. Auch zahlreiche extra-intestinale Krankheitsausprägungen können auftreten. Damit wirkt sich die Erkrankung in einem hohen Maße negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus. Nach einer umfassenden Diagnostik steht die Auswahl der geeigneten Arzneimittel zum richtigen Zeitpunkt der Erkrankung. Eine gute Krankheitskontrolle wirkt sich positiv auf die Lebensqualität der Patienten aus.

Eine erfolgreiche Therapie hängt von vielen Faktoren ab. Die therapeutische Strategie wird von der Ausdehnung und Intensität der Entzündung, von Komorbiditäten, individuellen klinischen Risikofaktoren, dem Patientenalter, der Präferenz des Patienten und auch extra-intestinalen Manifestationen bestimmt. Der Arzneimittelnutzen der Wirkstoffe ist gut belegt und dennoch sind bestimmte Arzneimittelrisiken in der Anwendung zubeachten. Das Medikationsmanagement durch Arzt und Apotheker bei CED ist gekennzeichnet von einer hohen Individualität. Die Anwendung der Arzneimittel soll den Patienten langfristig in Remission halten sowie eine Progression der Erkrankung verhindern. Dabei gilt es nicht nur eine effektive Induktionstherapie einzuleiten, sondern auch eine entsprechende Effektivität der Remissionserhaltung zu gewährleisten. Wir haben die Grundsätze und die vielen Herausforderungen im Krankheitsmanagement umfassend dargestellt. Der Apotheker hat einen wichtigen Stellenwert bei der Therapiebegleitung, der Risikominimierung von Nebenwirkungen und der Kommunikation mit Patienten und Ärzten. Die Behandlung der CED ist das Paradebeispiel für eine individualisierte Therapie. Die Anwendung von Biologika ermöglicht schon heute eine verbesserte Krankheitskontrolle, und spiegelt die zunehmenden wissenschaftlichen Erkenntnisse hinsichtlich der Immunpathogenese der CED wider. Weitere vielversprechende Forschungsansätze und -ergebnisse mit neuen Substanzen mit hoher Effektivität, wenigen Nebenwirkungen und einfacherer Applikation (oral) werden die Therapievelfalt und damit die Strategie bereichern. Die Arzneimitteltherapiesicherheit wird auch bei den neuen Substanzen bestimmend sein, da es eine medikamentöse Heilung der CED bisher nicht gibt.

*Raja Atreya und Dirk Keiner  
Herbst 2017*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort des Herausgebers</b> .....	5
<b>Vorwort der Autoren</b> .....	6
<b>TEIL I</b>	
<b>Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen</b> .....	11
<b>1. Definition und Epidemiologie</b> .....	13
1.1 Diagnostik .....	15
1.2 Klinik .....	16
1.3 Labor .....	18
1.4 Endoskopie .....	19
1.5 Bildgebende Verfahren .....	22
<b>2. Therapie der CED</b> .....	23
2.1 Therapie der Colitis ulcerosa .....	25
Remissionsinduktion .....	25
Gering- bis mäßiggradige Entzündungsaktivität .....	25
Schwere Entzündungsaktivität .....	26
Remissionserhalt bei Colitis ulcerosa .....	28
2.2 Therapie des Morbus Crohn .....	29
Remissionsinduktion .....	29
Ileozökalbefall .....	29
Colitis Crohn .....	29
Befall des Dünndarms .....	29
Befall des Ösophagus und Magens .....	30
Vorgehen bei unzureichendem Ansprechen .....	30
Fistulierender Morbus Crohn .....	31
Remissionserhaltung .....	32
2.3 Neue Therapieoptionen .....	32
2.4 Biosimilars .....	33
2.5 Karzinomrisiko und Überwachungskoloskopie .....	34
<b>Literatur – Teil I</b> .....	35

**TEIL II****Arzneimitteltherapiesicherheit bei der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED)..... 43**

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>45</b>
1.1 Kinder/Jugendliche mit CED.....	46
1.2 Schwangere mit CED.....	48
1.3 Stillen mit CED.....	51
1.4 CED-Patienten über 60 Jahre.....	52
<b>2. Managementherausforderungen für die Apotheke .....</b>	<b>54</b>
2.1 Allgemeine Handlungsempfehlungen für die Apotheke.....	56
2.2 Leitlinien.....	57
<b>3. Medikamentöse Therapie – Rolle der Apotheke.....</b>	<b>59</b>
3.1 UV-Expositionsschutz.....	62
3.2 AMTS beim Einsatz von Corticoiden.....	63
Monitoring .....	66
Interaktionen .....	66
3.3 AMTS bei Einsatz der Aminosalicylate (Sulfasalazin, Mesalazin, Olsalazin).....	67
Nebenwirkungen .....	68
3.4 AMTS bei Thiopurinen (Azathioprin, 6-Mercaptopurin).....	69
Nebenwirkungen .....	69
Monitoring .....	70
Individualrezepturen für Kinder .....	71
3.5 AMTS bei Methotrexat.....	72
Nebenwirkungen .....	72
Interaktionen .....	73
Monitoring .....	74
3.6 AMTS bei Calcineurinantagonisten.....	75
Nebenwirkungen .....	75
Tacrolimus .....	75
Nebenwirkungen .....	76
Monitoring bei Calcineurinantagonisten .....	76
3.7 AMTS von Antibiotika bei CED .....	76
3.8 AMTS bei rektaler Applikation .....	77
AMTS-Hinweise für eine richtige Anwendung von Zäpfchen.....	77
AMTS-Hinweise für eine richtige Anwendung von Schäumen .....	78
AMTS-Hinweise für eine richtige Anwendung von Klysmen.....	78
<b>4. Biologische Therapien (Biologika = Antikörper).....</b>	<b>78</b>
4.1 AMTS bei TNF-alpha-Inhibitoren.....	80
Dosierung der Antikörper .....	81
Drug-Monitoring (TDM) .....	82
4.2 AMTS bei Nicht-TNF-alpha-Inhibitoren.....	83
Integrinantagonist .....	83
Interleukin-12/23-Antikörper.....	85
4.3 Patientenpass.....	85



<b>5. AMTS von Colestyramin und Colesevelam bei CED</b> .....	88
Nebenwirkungen .....	90
Interaktionen .....	90
<b>6. Managementaspekte bei Anämie</b> .....	90
6.1 Orale Therapie .....	91
Nebenwirkungen .....	92
Interaktionen .....	92
6.2 Parenterale Therapie .....	92
Nebenwirkungen .....	92
Monitoring .....	92
<b>7. Managementaspekte zum Knochenschutz</b> .....	93
<b>8. Managementaspekt Rauchen</b> .....	94
<b>9. AMTS bei Einsatz Protonenpumpen-Inhibitoren</b> .....	95
<b>10. AMTS bei Schmerzmedikation</b> .....	95
<b>11. Managementaspekte der Ernährung und Supplementierung</b> .....	96
Grundsätzliche Ernährungshinweise bei CED .....	101
<b>12. Ernährungstherapie</b> .....	101
12.1 Künstliche bilanzierte Ernährung .....	102
Ausschließliche enterale Ernährungstherapie (EET) .....	103
Handhabungsgrundsätze Trink- oder Sondennahrung .....	104
12.2 Eliminationsdiät – FODMAP-Diät .....	105
12.3 Vitamin D .....	107
12.4 Probiotika .....	108
<b>13. AMTS bei Cannabis</b> .....	109
<b>14. Managementaspekt Impfungen</b> .....	109
<b>15. Phytotherapie</b> .....	110
<b>16. AMTS bei diagnostischen Eingriffen</b> .....	110
<b>17. Apps</b> .....	111
<b>18. Ausblick</b> .....	112
<b>Literatur – Teil II</b> .....	112
<b>Stichwortverzeichnis</b> .....	118



# **TEIL I**

## **Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen**

Prof. Dr. Raja Atreya



# 1. Definition und Epidemiologie

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind die beiden Hauptentitäten der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), welche die am häufigsten vermittelten immunologischen Erkrankungen auf dem Gebiet der Gastroenterologie darstellen. Diese zeichnen sich durch akute und chronische, in Schüben verlaufende Entzündungen der intestinalen Schleimhaut aus. Klinisch können bei den betroffenen Patienten abdominelle Schmerzen, Diarrhöen und insbesondere bei der Colitis ulcerosa auch mukosale Blutungen auftreten [1, 2]. Trotz dieser eindrücklichen klinischen Leitsymptome erfolgt die Diagnosestellung bei den betroffenen Patienten oftmals verspätet [3]. Da die beschriebenen Beschwerden relativ unspezifisch sind, müssen alternative Ursachen differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden.

Die CED sind aber nicht nur auf den Darm beschränkte Erkrankungen, sondern es handelt sich um Systemerkrankungen, die sich unter anderem auch an den Augen, der Haut und den Gelenken manifestieren können. Auftreten und Aktivität dieser extraintestinalen Manifestationen sind sehr variabel und können unabhängig vom klinischen Verlauf der Grunderkrankung auftreten [4]. Die betroffenen Patienten sind weiterhin durch entzündungs-assoziierte Komplikationen wie Fisteln oder Stenosen sowie ein krankheitsbedingt signifikant erhöhtes Darmkrebsrisiko zusätzlich belastet [5,6]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass CED-Patienten ein höheres Risiko haben, eine immunmedierte Komorbidität (z. B. Asthma bronchiale, Psoriasis, Rheumatoide Arthritis, Hashimoto Thyreoiditis) aufzuweisen [7].

In Deutschland leiden etwa 320–400.000 Menschen an CED, auf Europa bezogen kann von ca. 2,5–3 Millionen betroffenen Patienten ausgegangen werden und die Inzidenz stieg insbesondere in den industrialisierten Ländern in den letzten Jahren weltweit weiter an [8]. Die Inzidenz des Morbus Crohn wurde in Westeuropa 2010 auf 6,3 und für Colitis ulcerosa auf 9,8 je 100.000 Einwohner geschätzt. In Osteuropa wurde hierzu eine Inzidenzrate von 3,3 für Morbus Crohn und 4,6 für Colitis ulcerosa pro 100.000 Einwohner angegeben [9]. Die Prävalenz der Erkrankungen in Europa wurde zuletzt auf 1:198 für Colitis ulcerosa und 1:310 für Morbus Crohn geschätzt [10]. Insgesamt ist eine weltweit unterschiedliche Inzidenz zu verzeichnen. Es ist ein häufigeres Auftreten der CED in Nordamerika und in Westeuropa verglichen mit Afrika oder Südamerika beschrieben. Hinsichtlich dieses Nord-Süd-Gefälles ist allerdings zuletzt ein Anstieg der Erkrankungen gerade in Asien festzustellen [8]. Trotz des insgesamt noch seltenen Auftretens ist ein dramatischer Anstieg der Inzidenz in den letzten Jahren zu verzeichnen, welcher zumindest einhergeht mit der zunehmenden Übernahme eines westlich geprägten Lebensstils. In Asien wurde eine Inzidenzrate von 0,54 für Morbus Crohn und 0,76 für Colitis ulcerosa je 100.000 Einwohner angegeben [11]. Die CED kann prinzipiell in jedem Lebensalter auftreten; das Hauptmanifestationsalter bei Colitis ulcerosa liegt bei den 16- bis 25-Jährigen [6], während bei Morbus Crohn ein medianes Erkrankungsalter von 33 Jahren angegeben wurde [5]. Somit beginnt für die meisten CED-Patienten die Erkrankung während der Berufsausbildung und dauert während