

©ARTUR – STOCK.ADOBE.COM

Budesonid zur Behandlung der Mikroskopischen Kolitis: Klinische und histologische Remission für mukosale Heilung

Die mikroskopische Kolitis (MK) ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED), die zunehmend häufiger diagnostiziert wird. (1) Zu den Symptomen gehören nicht blutige, wässrige Durchfälle, die mit Stuhlinkontinenz und abdominellen Beschwerden verbunden sein können. Jedoch wurden auch histopathologische Fälle symptomloser Patienten mit mikroskopischer Kolitis gefunden. Die Koloskopie mit Stufenbiopsien wird als zuverlässigste Untersuchung bezeichnet. Histologische Proben zeigen Charakteristika, nach denen zwei Subtypen unterschieden werden: die lymphozytäre Kolitis (LK) und die kollagene Kolitis (KK). Makroskopisch finden sich nur selten Veränderungen der Darmmukosa. Die Therapie erfolgt in der Regel symptomatisch. Mukosale Heilung und histologische Remission können – wie auch aktuell bei den klassischen CED angestrebt – mit oralem Budesonid erreicht werden. (2)

Die mikroskopische Kolitis: Eine weitere chronisch entzündliche Darmerkrankung

Die MK ist eine Darmerkrankung, die erstmals 1976 beschrieben wurde. Sie zeigt sehr variable Verläufe mit chronischen oder rezidivierend milden bis schweren Symptomen einer Kolitis, die Monate bis Jahre bestehen können. (2)

Symptome

Zu den Leitsymptomen zählen plötzlich einsetzende, wässrige, nicht blutige Durchfälle, die bei den meisten Patienten chronisch intermittierend oder als einzelne

Episode auftreten sowie abdominelle Schmerzen mit Krämpfen, Müdigkeit, Übelkeit, Blähungen und Gewichtsverlust. Die Durchfälle können auch nächtlich auftreten und sind häufig von einer Drangsymptomatik und fäkaler Inkontinenz begleitet. (3, 4) Dies stellt eine anamnestiche Abgrenzung zum Reizdarmsyndrom dar, welches seine Symptomatik eher zu Wachzeiten aufweist. Die MK stellt für Betroffene insgesamt eine große Last und damit Minderung der Lebensqualität dar.

Epidemiologie

Die Inzidenz der MK wird generell ähnlich zu der von den klassischen CED (Morbus Crohn [MC] und Colitis Ulcerosa [CU]) mit einer Inzidenz von 10–12/100.000

Tab. 1 Beispiele für Arzneimittel und Wirkstoffe, die potentiell MK auslösen (2, 4, 10)

Acarbose	Hoch
Acetylsalicylsäure (potentiell additiv mit PPI)	Hoch
Carbamazepin	Mittel
Cimetidin (H2-Antihistaminikum)	Niedrig
Ranitidin (H2-Antihistaminikum)	Hoch
Dafлон (Flavonoidfraktion 450 mg Diosmin und 50 mg Hesperidin und andere Flavonoide?)	Niedrig
Zytostatika wie Flutamid	Mittel bis Hoch
Protonenpumpenhemmer (PPI)	Hoch
Lisinopril	Mittel
Madopar/Cardidopa/Levodopa	Mittel
NSAR (cave: potentiell additiv mit PPI)	Hoch (cave: DD: NSAR-Kolitis)
Celecoxib (beachte: auch Coxibe)	Mittel
Paroxetin (SSRI)	Mittel
Sertralin (SSRI)	Hoch
Statine wie Simvastatin, Fluvastatin	Mittel
Tardyferon	Mittel
Clozapin	Hoch
Goldsalze	Niedrig
Arzneimittel-Zusatzstoffe: Lactose, Macrogol, Zuckerersatzstoffe etc.	Als Diarrhoe induzierend zu beachten

(4) bzw. 21–24,7 pro 100.000 Personenjahre angegeben. Sie betrifft Frauen häufiger als Männer (ca. 3:1). (5, 6) Außerdem ist mit zunehmendem Alter eine steigende Inzidenz zu beobachten, sodass das mittlere Alter bei Diagnosestellung etwa 60 Jahre beträgt. Trotzdem ist die Prognose der MK insgesamt gut. Es besteht kein erhöhtes Risiko für Kolonkarzinome. (2)

Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie der MK ist derzeit noch nicht gänzlich geklärt und wahrscheinlich multifaktoriell bedingt, sodass es bei prädisponierten Personen und bei familiärer Disposition durch bestimmte Auslöser zu einer mukosalen Immunantwort kommt. Auch das Vorliegen eines HLA-DQ2-Haplotyps und einer möglicherweise auslösenden CU ist mit MK assoziiert. Eine Studie fand die stärksten Assoziationen für die kollagene Kolitis (KK) bei Patienten mit einer positiven Anamnese für Polyarthritis und der Einnahme von Lansoprazol. Für die lymphozytäre Kolitis (LK) bestand die größte Assoziation mit aktuell bestehendem Nikotinkonsum, assoziierten Autoimmunerkrankungen, Sertralin, Omeprazol und niedrig dosiertem Acetylsalicylsäure. (7, 8)

Eine Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen (Zöliakie, Schilddrüsenerkrankung,

rheumatoide Arthritis, Typ-1-Diabetes oder Psoriasis) besteht in bis zu 40%. (3, 9)

Die Einnahme von Arzneimitteln, wie nicht steroidale Antirheumatika (NSAR), Protonenpumpenhemmer (PPI) und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), löst potentiell MK aus. Statine stellen einen weiteren relevanten Risikofaktor dar. (2) Bis heute wurden mindestens 17 Arzneimittel identifiziert, die im Zusammenhang mit dem Auftreten einer MK stehen könnten. Beachtenswert ist, dass auch innerhalb einer Arzneimittel-Gruppe (z.B. SSRI, H2-Antihistaminika) unterschiedliche Wahrscheinlichkeiten für das Auslösen einer MK zu bestehen scheinen. (Tab. 1). (2, 4, 10) Diese Arzneimittel sind jedoch auch generell mit der Verursachung chronischer Diarrhoe assoziiert. (11)

Achtung: Manche heute in der Onkologie verwendeten Immuntherapeutika/Checkpoint-Inhibitoren (Ipilimumab, Anti-PD-1/PD-L1) können ebenfalls zu starken Durchfällen führen. Diese können bis zur Darmperforation führen und sind damit akut zu behandeln und von der MK unbedingt abzugrenzen. (12)

Es wurde außerdem von einem Zusammenhang zwischen einer MK und bakteriellen Infektion wie E. Coli und Campylobacter jejuni berichtet. (13, 14)

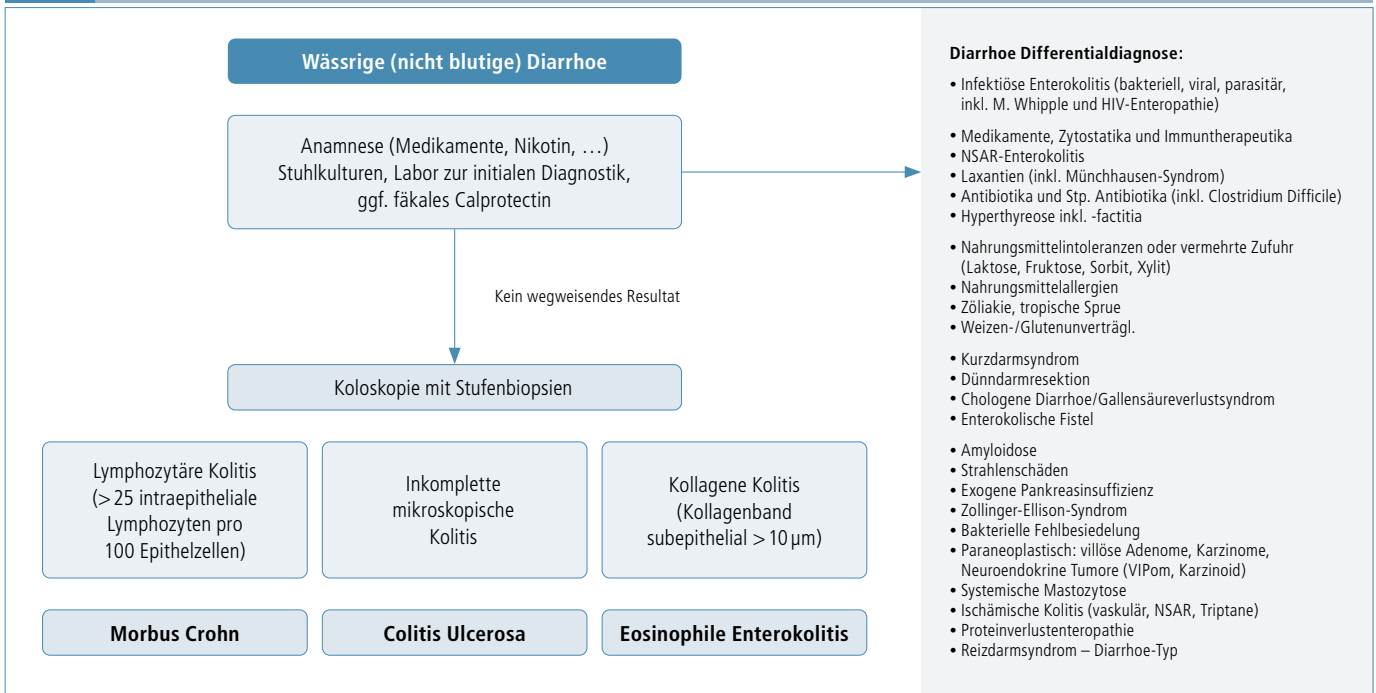
Diagnostik

Eine MK sollte bei Patienten mit nicht blutigem Durchfall in Betracht gezogen werden. Nach einer ausführlichen Anamnese, einschließlich begleitender Medikamente, und klinischer Untersuchung sollten routinemäßige Bluttests durchgeführt werden.

Differentialdiagnostisch sollte neben MC und CU, arzneimittelinduzierte Kolitiden und gastrointestinale Infekte auch an weitere Diarrhoe-Ursachen gedacht werden. (Abb. 1)

Die **Koloskopie mit Stufenbiopsien** hat sich als verlässlichstes diagnostisches Instrument bewiesen und gilt daher als Gold-Standard. Patienten mit anhaltenden Symptomen wird daher die Durchführung einer Koloskopie empfohlen. Hierbei präsentiert sich der Darm bei den meisten Patienten makroskopisch normal oder nur leicht verändert. Veränderungen, die bei Patienten mit MK festgestellt werden konnten, beinhalten Pseudomembranen, teils fleckige, teils flächige, milchglasartige, weißliche Plaques, welche die Gefäßzeichnung verwischen und somit zur Veränderung des vaskulären Schleimhautmusters führen können, nämlich zu Schleimhautknötchen, Schleimhauterythem bzw. -ödem, lineare Kolonschleimhautdefekte (Risse oder Brüche) und Schleimhautvernarbung oder ein

Abb. 1 Differentialdiagnose der mikroskopischen Kolitis (20)



sogenanntes „cat scratch colon“. Allerdings ist keiner dieser Befunde pathognomisch für die MK. (15) Durch die während der Koloskopie entnommenen Biopsien können jedoch charakteristische, histologische Veränderungen gefunden werden. Die Biopsien sollen im Verlauf der Koloskopie aus allen Segmenten des Darms (Stufenbiopsien) entnommen werden. Eine Sigmoidoskopie alleine hat sich als nicht ausreichend erwiesen, da bei 23 % der Patienten Veränderungen nur im rechten Kolon gefunden wurden (16) bzw. falsch negative histologische Ergebnisse aus dem Rektosigmoid in bis zu 40 % auftreten können. (17) Eine komplette Koloskopie mit Intubation des terminalen Ileums wird außerdem empfohlen, um andere Pathologien wie die CED auszuschließen. Die korrekte histologische Diagnose ist wichtig für ein angemessenes Management, Therapie und zur Abgrenzung von anderen Darmerkrankungen.

Um mögliche Differentialdiagnosen (Abb. 1) abzuklären, können folgende Laborwerte sinnvoll sein: vollständiges Blutbild, Nierenfunktion, Zöliakie-Serologie, Schilddrüsenfunktionstests, C-reaktives Protein, bei klinischem Verdacht ggf. Chromogranin-A zum Ausschluss eines Neuroendokrinen Tumors. Bei akutem Auftreten mit

oder ohne Fieber können Stuhlkulturen zum Ausschluss einer (viralen, bakteriellen und parasitären) Infektion angebracht sein. (3)

Bei Therapieversagen mit oralem Budesonid sollte eine weiterführende Stuhl Diagnostik hinsichtlich eines Gallensäureverlust-Syndroms erfolgen. (17)

Verschiedene nicht invasive Biomarker, einschließlich fäkales Calprotectin (fCP), Myelo-

peroxidase, Lactoferrin, eosinophiles Protein X, eosinophiles kationisches Protein und Tryptase, wurden untersucht, aber keiner hat sich als zuverlässig für die MK erwiesen. (18)

Das fäkale Calprotectin kann bei Patienten mit MK erhöht sein. Die Werte sind während der Erkrankung jedoch häufig nicht durchgehend erhöht und treten auch auf, wenn der Patient asymptomatisch ist. Außerdem kann mit fCP



Dr. Stephan Dertinger

FA Innere Medizin, Gastroenterologie/Hepatology, Endokrinologie/Stoffwechsel, Bludenz

Welchen Stellenwert hat Budesonid^{MMX} in der Behandlung der aktiven Colitis ulcerosa?

Eskalationsstufe der ersten Wahl nach Versagen der 5-ASA-Monotherapie, statt oralen Steroiden, bei gering bis mäßig aktiver Erkrankung.



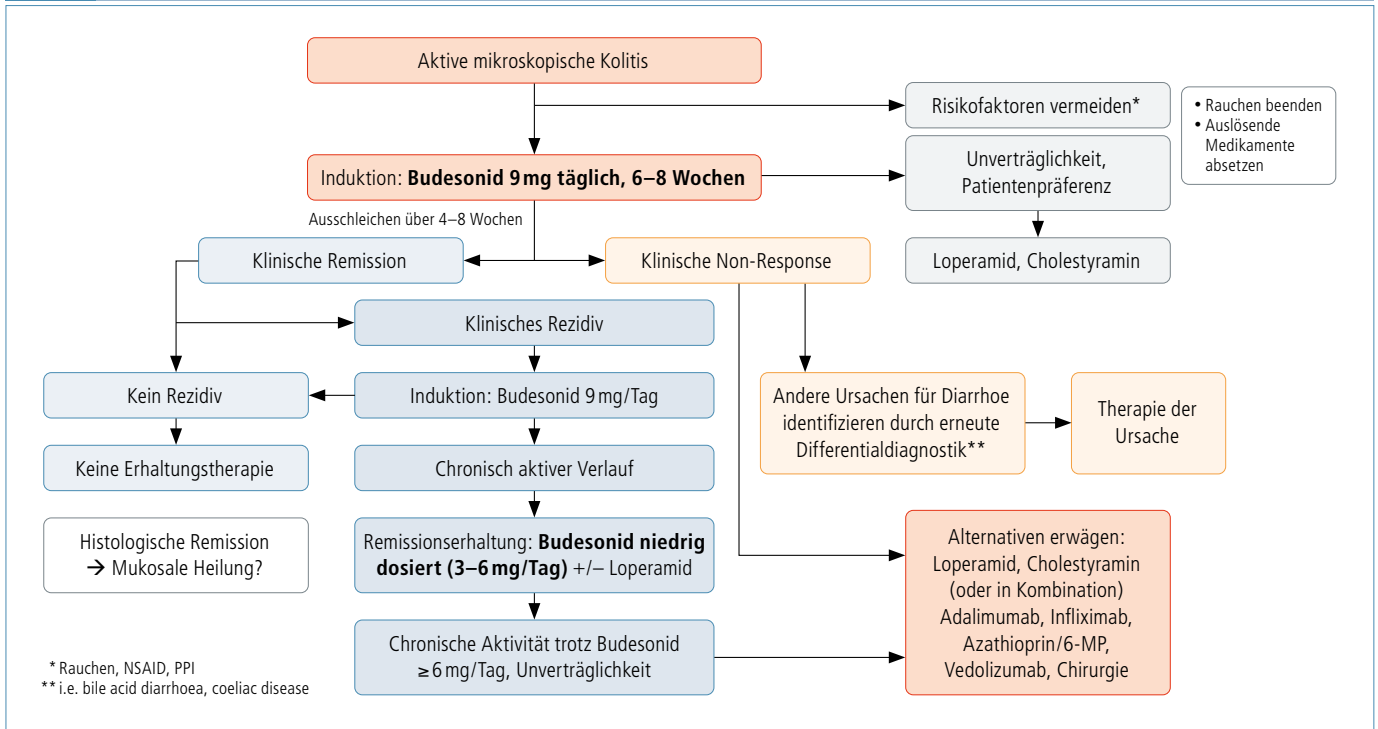
EOA Dr. Hans Peter Gröchenig

Abteilung für Innere Medizin, Barmherzige Brüder, Krankenhaus St. Veit/Glan

Welchen Stellenwert hat Budesonid^{MMX} in der Behandlung der aktiven Colitis ulcerosa?

Der Stellenwert von Budesonid^{MMX} in der Behandlung der aktiven Colitis ulcerosa (UC) ist sehr wichtig. Mit der speziellen MMX[®]-Formulierung steht uns erstmals ein Medikament zur Verfügung, mit dem Budesonid durch eine orale Einnahme zielgerichtet und mit Compliance verabreicht werden kann.

Abb. 2 Therapiealgorithmus der mikroskopischen Kolitis (adaptiert nach 20)



nicht zwischen verschiedenen endoluminalen Entzündungsursachen (CED, Infektion etc.) des Darms unterschieden werden. Dies hat in der Vergangenheit zu Fehldiagnosen durch falsche Interpretation von fCP geführt, sodass die MK unterdiagnostiziert blieb. Die fCP-Messung ist daher als Diagnose- und Überwachungsinstrument nicht sinnvoll. (19)

Histologie und Subtypen

Bei Patienten mit MK ist eine chronische Entzündung der Lamina propria festzustellen. Auf Basis der Histologie kann die MK schließlich in zwei weitere Subtypen unterteilt werden: die lymphozytäre- und die kollagene Kolitis. Das auffälligste Merkmal der lymphozytären Kolitis (LK) sind vermehrte intraepitheliale Lymphozyten (> 25 pro 100 Epithelzellen), insbesondere im Oberflächenepithel. Weitere auffällige Merkmale der LK sind die Schädigung des Oberflächenepithels, eine verstärkte chronische Entzündung der Lamina propria und minimale Veränderungen der Krypten oder eine aktive Kryptitis. Obwohl es viele auffällige Ähnlichkeiten zwischen der LK und der KK gibt, ist das Kollagenband unmittelbar subepithelial in der Van-Gieson-Färbung > 10 µm spezifisch für die KK. (19) Als

dritte Untergruppe der mikroskopischen Kolitis hat sich der Begriff „incomplete MK“ etabliert. (1)

Therapie

Behandlungsstrategien für die MK sollten darauf abzielen, zuerst eine klinische Remission der Symptome zu erreichen und die Lebensqualität zu verbessern. **Abbildung 2** präsentiert einen entsprechenden Entscheidungsbaum. Im Falle eines Rückfalls nach Ausschleichen der initialen Therapie kann eine erneute pharmakologische Behandlung indiziert sein, um die Remission aufrechtzuerhalten. Die Behandlung richtet sich dabei nach dem symptomatischen Ansprechen, da derzeit keine zuverlässigen Biomarker zur Überwachung der Krankheitsaktivität zur Verfügung stehen. Obwohl die Beurteilung der histologischen Abheilung für die Vorhersage des Krankheitsverlaufs bei der klassischen entzündlichen Darmerkrankung wichtig ist, gibt es nur wenige Belege für einen ähnlichen Ansatz bei der MK, weshalb Wiederholungsbiopsien aktuell nicht routinemäßig empfohlen werden. (20)

Die anfängliche Behandlung sollte die Vermeidung von verschlimmernden Faktoren beinhalten, wie z. B. Nikotinkonsum und Medikamente, die mit MK assoziiert sind (**Tab. 1**). (3)

Für die Behandlung der MK wurde eine Reihe von pharmakologischen Optionen vorgeschlagen. Budesonid wird weithin als Erstlinientherapie eingesetzt, da es das einzige Medikament mit nachweisbarer Wirksamkeit in randomisiert kontrollierten Studien und Metaanalysen ist. (21, 22) Außerdem kann die MK mit Budesonid nicht nur symptomatisch behandelt werden, sondern auch mukosale Heilung mit histologischer Remission erreicht werden und diese als neues Therapieziel – vergleichbar der CED – definiert werden. Zur Therapieeinleitung wird eine Dosis von 9 mg einmal täglich für sechs bis acht Wochen empfohlen. Im Falle eines Rezidivs wird eine erneute Behandlung mit Budesonid empfohlen, gefolgt von einer niedrigen Dosis (3–6 mg täglich) zur Erhaltungstherapie. Dies spiegelt sich auch in internationalen Leitlinien und Stellungnahmen der American Gastroenterological Association und der European Microscopic Colitis Group wider. (3, 23)

Budesonid

Sieben randomisiert kontrollierte Studien haben Budesonid zur klinischen Induktion der MK untersucht, darunter vier zur Anwendung bei KK (24–27) und drei zur Anwendung bei LK.

(19, 28, 29) Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse konnte eine gepoolte Odds Ratio (OR) von 7,34 (95 % Konfidenzintervall 4,08–13,19) für ein Ansprechen auf Budesonid bei Induktionstherapie einer MK nach sechs bis acht Wochen Behandlung nachweisen. Das Ansprechen war für die beiden Subtypen KK und LK vergleichbar. (30) Eine Cochrane-Analyse fand eine Number-needed-to-treat von zwei, um ein Ansprechen zu induzieren. (31)

Budesonid unterliegt einem umfangreichen First-Pass-Effekt und hat daher eine sehr geringe systemische Bioverfügbarkeit. (32) Vorsicht ist daher besonders bei Leberzirrhose und portaler Hypertension geboten. (33, 34) Budesonid ist für die Behandlung von KK hoch wirksam und wird im Allgemeinen gut vertragen. (27) Bei CU mit mild bis moderater Krankheitsaktivität konnte CORTIMENT® mit der MMX®-Formulierung als orales Budesonid hohe klinische Remissionsraten nach acht Wochen Therapie zeigen. (35) Die Sicherheit von CORTIMENT® wurde auch schon in einer Studie mit CU-Patienten bewiesen, wobei CORTIMENT® bei 60 % der Patienten effektiv, sicher und gut verträglich war. (36)

Erhaltungstherapie

Ein Rückfall nach Absetzen von Budesonid tritt bei Patienten mit MK häufig auf. Deshalb kann ein Ausschleichen über vier bis acht Wochen sinnvoll sein. In drei randomisiert kontrollierten Studien wurde Budesonid als Erhaltungstherapie nur bei Patienten mit KK-Subtyp eingesetzt. Nach Erreichen einer Remission wurde Budesonid 4,5–6 mg pro Tag für sechs bis zwölf Monate eingenommen, was zu einer gepoolten Odds Ratio von 8,35 (95 % Konfidenzintervall 4,14–16,85) für ein Ansprechen auf Budesonid führte. Obwohl es derzeit keine randomisiert kontrollierten Studiendaten zur Budesonid-Erhaltungstherapie bei Patienten mit dem Subtyp der LK gibt, kann man in der klinischen Praxis davon ausgehen, dass ein ähnlicher Effekt wie bei der KK zu beobachten sein wird. Insgesamt zeigen sich Ansprechraten von 61 % unter 4,5 mg Budesonid über ein Jahr und 75 % unter 6 mg über sechs Monate. (22, 27, 37–39)

Mukosale Heilung auch für die MK?

Neuere Studien geben Anlass dazu, die Therapieziele höher als die „reine klinische Remission“ zu stecken. So konnte in einer Studie bei

allen Patienten, die Budesonid erhielten, eine signifikante Reduktion der Infiltrate in der Lamina propria erreicht werden (neun von insgesamt 13 sogar eine komplette Normalisierung), während in der Placebo-Gruppe nur vier von zwölf Patienten eine partielle Verbesserung aufwies. (24) Auch in anderen Studien zeigte sich eine deutlich höhere histologische Remissionsrate in der Budesonid-Gruppe (68,4 %), sowohl im Vergleich zur Placebo-Gruppe (21,1 %) als auch zu Patienten, die Mesalazin erhielten (26,3 %) (28). Bei 73 % der Patienten wurde nach der Gabe von Budesonid eine histologische Remission beobachtet, gegenüber 31 % der Probanden der Placebo-Gruppe ($p=0,03$). (22) Eine rezente Metaanalyse konnte eine histologische Remission 79,1 % unter Budesonid vs. 31,9 % unter Placebo errechnen (OR 11,5

[95%-KI 5,7–23,4]). (40) In naher Zukunft könnte also die mukosale Heilung durch histologische Remission – vergleichbar bei der klassischen CED (41) – ein neu definiertes Therapieziel werden. Wenngleich das destruktive Voranschreiten bei der MK verglichen mit Morbus Crohn (MC) und Colitis Ulcerosa (CU) vermutlich eher im Hintergrund steht.

Weitere Therapien

Für andere Therapien als Budesonid bei MK fehlt es an aussagekräftiger Evidenz, obwohl einige davon in der klinischen Praxis häufig eingesetzt werden. Loperamid wurde nicht formal in einer Studie untersucht, könnte aber einen gewissen symptomatischen Nutzen bei Durchfall bieten. Es ist dabei unwahrscheinlich, dass die zugrunde liegende entzündliche Kom-



Dr. Axel Hiebinger

Facharzt für Innere Medizin, Linz

Welche Vorteile bietet die lokal wirksame Behandlung mit Budesonid in Form von Budesonid^{MMX}® für Colitis-ulcerosa-Patienten?

Budesonid^{MMX}® bietet den Vorteil einer gleichsam topischen Therapie, da Budesonid vor allem im Kolon wirkt und nur in geringem Maße systemisch aufgenommen wird. Somit führt die Behandlung kaum zu kortisontypischen Nebenwirkungen. Durch die MMX®-Formulierung, mit verzögerter Freisetzung, kann die Tagesdosis auf einmal eingenommen werden, dies fördert sicherlich die Compliance.



Prim. i. R. Dr. Marcus Franz

FA Innere Medizin, Wien

Budesonid^{MMX}® wird gemäß Zulassung und ECCO-Guidelines eingesetzt, wenn 5-ASA nicht ausreicht. Aufgrund aktueller Studiendaten (46) wird die gleichzeitige Gabe von 5-ASA und Budesonid^{MMX}® als Eskalationstherapie vorgeschlagen (55). Wie beurteilen Sie dies?

5-ASA ist seit Langem die etablierte First-Line-Therapie der milden bis mittelschweren Colitis ulcerosa. Laut rezenter Daten (46) ist bei unbefriedigendem Ansprechen auf 5-ASA-Präparate die Gabe von Budesonid^{MMX}® als Add-on eindeutig wirksam. Es empfiehlt sich daher, Budesonid^{MMX}® in das Therapieregime aufzunehmen, und zwar bevor 5-ASA-refraktäre Patienten auf eine systemische Kortisontherapie umgestellt werden. Anders gesagt: Man gewinnt eine zusätzliche Behandlungsstufe, die bei einem zweifellos geringen Nebenwirkungsgrad einen nachweislichen Benefit für die Patienten bringt.

Bei welchen Colitis-ulcerosa-Patienten setzen Sie Budesonid^{MMX}® ein?

Als Add-on zu einem Mesalazin-Präparat, wenn dieses nicht den gewünschten Effekt erreicht. Leichte bis mittelschwere Verlaufsformen lassen sich mit diesem Regime sehr oft in Remission und in mukosale Heilung bringen. Ich habe auch bei einzelnen Patienten, die aus verschiedenen Gründen kein Mesalazin wollten bzw. dieses nicht (mehr) vertragen haben, mit Budesonid als Monopräparat nachweisliche Erfolge erzielt. Auch im Off-Label-Use scheinen sich Optionen aufzutun: Bei der mikroskopischen Colitis (z. B. Lymphozytäre Kolitis und kollagene Kolitis) können versuchsweise Gaben von Budesonid (über sechs bis acht Wochen) zu einer klinisch eindrucksvollen Besserung führen.

ponente der mikroskopischen Kolitis behandelt wird. Retrospektive Studien deuteten auf ein mögliches Ansprechen auf Mesalazin hin, aber eine nachfolgende randomisiert kontrollierte Studie zeigte keinen Nutzen gegenüber Placebo. (25) Prednisolon gilt laut einer Meta-Analyse als weniger wirksam als Budesonid, wurde aber lediglich in einer kleinen, randomisiert kontrollierten Studie (12 Patienten) untersucht. (42) Bismutsubsalicylat wurde in einer kleinen, randomisiert kontrollierten Studie (14 Patienten) als wirksamer als Placebo beschrieben, aber diese Studie wurde nicht vollständig veröffentlicht. (43) Cholestyramin zeigte in einer randomisiert kontrollierten Studie einen gewissen Nutzen bei Patienten mit KK, wenn es mit Mesalazin kombiniert und mit Mesalazin allein verglichen wurde, allerdings war dies eine nicht verblindete Studie ohne Placebo-Vergleich. (44) Es liegen jedoch Hinweise für eine mögliche Wirksamkeit für Mesalazin bei MK vor. (45, 31) Bei der CU hat sich 5-ASA als hilfreich erwiesen. Hier hat sich eine Kombination von Mesalazin in Kombination mit CORTIMENT^{®MMX} als effektiv bei der Induktion der klinischen und endoskopischen Remission versus Placebo gezeigt (13,0 vs. 7,5 %, $p=0,049$),

endoskopische Remission (20,0 vs. 12,3 %; $p=0,02$) und mukosale Heilung (27,0 % vs. 17,5 %; $p=0,02$). Gleichzeitig liegt ein günstiges Nebenwirkungsprofil vor mit vergleichbaren Nebenwirkungsraten (CORTIMENT^{®MMX} 9 mg: 31,8 %; Placebo: 27,1 %). Es ist daher erwägenswert, Budesonid als Add-on zu 5-ASA zu verabreichen, bevor systemisch wirksame Kortikosteroide zur Anwendung kommen. (46) Bei MK hat 5-ASA bis jetzt jedoch einen untergeordneten Stellenwert.

Es gibt begrenzte Evidenz aus Fallserien für die Rolle der Therapie mit Immunmodulatoren, wie Azathioprin und 6-Mercaptopurin, bei Patienten mit MK. Eine Fallserie umfasste 46 Patienten, die Budesonid-intolerant oder -abhängig waren oder bei denen es nach einer kurzzeitigen Budesonid-Behandlung zu häufigen Rückfällen kam. Diejenigen, die Azathioprin nicht vertrugen, wurden auf 6-Mercaptopurin umgestellt, was in dieser Arbeit bei insgesamt 19 Patienten (41 %) zu einer klinischen Remission führte. (47) In zwei kleinen Fallserien traten häufig unerwünschte Wirkungen auf, die bei 35 bzw. 67 % der Patienten zum Abbruch der Therapie führten. (47, 48) Die Daten für Methotrexat (MTX) sind nicht

schlüssig und auf kleine Fallserien beschränkt. Eine retrospektive Studie deutet auf ein klinisches Ansprechen auf niedrig dosiertes MTX bei Budesonid-naiven Patienten mit KK hin (49), während eine Fallserie mit neun Patienten, die Budesonid nicht vertragen haben oder nicht darauf ansprechen, keinen Nutzen von Methotrexat 15–25 mg über 12 Wochen zeigte. (50)

Biologika wurden in refraktären Fällen von MK eingesetzt, obwohl auch hier die Evidenz auf Fallserien beschränkt ist, in denen die Tumor-Nekrose-Faktor- α -Inhibitoren Infliximab und Adalimumab als wirksam berichtet wurden. (51, 52) In jüngerer Zeit wurde über ein erfolgreiches klinisches Ansprechen auf Vedolizumab, einem darmselektiven $\alpha 4\beta 7$ -Anti-Integrin, berichtet. Dies beinhaltet einen Fallbericht über eine KK, die refraktär gegenüber Budesonid war, sowie eine Fallserie von elf Patienten aus Europa und Kanada mit MK. In der Fallserie hatte bei neun Patienten ein Immunsuppressivum versagt und zehn Patienten hatten eine MK, die refraktär gegenüber einer vorherigen Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-Therapie war. Drei Infusionen von Vedolizumab führten bei fünf Patienten zu einer klinischen Remission. (53, 54)

Zusammenfassung

Die MK ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung und eine der Hauptursachen für anhaltende, nicht blutige, wässrige Durchfälle, insbesondere bei älteren Frauen. Andere häufige Ursachen für chronische Diarrhoe müssen ausgeschlossen werden. Die Diagnose basiert auf der Histopathologie, wobei Biopsien aus allen Kolonsegmenten während einer Koloskopie entnommen werden sollen. Exzerpierende Faktoren wie Rauchen und potenziell auslösende Medikamente sollten vermieden werden.

Budesonid ist das einzige Medikament, das in randomisiert kontrollierten Studien bei MK gut belegt ist, und sollte daher die Erstlinientherapie sein. Für den Beginn wird eine Dosis von 9 mg einmal täglich für sechs bis acht Wochen empfohlen. Im Falle eines Rezidivs wird eine erneute Behandlung mit Budesonid empfohlen, gefolgt von einer niedrigen Dosis (3–6 mg täglich) zur Erhaltungstherapie. Refraktäre Fälle, die nicht auf Budesonid anspre-



EOA Dr. Hans Peter Gröchenig

Abteilung für Innere Medizin, Barmherzige Brüder, Krankenhaus St. Veit/Glan

Budesonid^{MMX} wird gemäß Zulassung und ECCO-Guidelines eingesetzt, wenn 5-ASA nicht ausreicht. Aufgrund aktueller Studiendaten (46) wird die gleichzeitige Gabe von 5-ASA und Budesonid MMX[®] als Eskalationstherapie vorgeschlagen (55). Wie beurteilen Sie dies?

Diese orale Eskalationstherapie (idealerweise einmal tägliche Einnahme) kommt aufgrund der guten klinischen Wirksamkeit bei gleichzeitig guter Patientenakzeptanz sehr häufig zum Einsatz. Bei 5-ASA-Unverträglichkeit stellt die Budesonid^{MMX}-Therapie neben möglichen Lokalapplikationen (Supp, Einlauf, Schaum) das Mittel der ersten Wahl dar.

Bei welchen Colitis-ulcerosa-Patienten setzen Sie Budesonid^{MMX} ein?

- Als Induktionstherapie bei leicht- bis mittelgradig aktiver UC (Proktitis, linksseitige Colitis, Pankolitis) mit unzureichendem Wirkansprechen auf eine alleinige 5-ASA-Therapie oder eine Unverträglichkeit/Kontraindikation (KI) auf die 5-ASA-Gabe
- Als Add-on-Therapie bei unzureichender UC-Entzündungskontrolle unter laufender IS-, Biologika- bzw. „small molecule“-Therapie
- Als Add-on-Induktionstherapie bei gleichzeitigem Beginn einer Biologika-, IS- bzw. „small molecule“-Therapie bei Unverträglichkeit einer systemischen Kortisontherapie
- Gelegentlich als Low-dose-Remissionserhaltungstherapie bei Unverträglichkeit oder KI auf Biologika-, IS- oder „small molecule“-Therapie und unzureichendem Ansprechen oder KI auf 5-ASA-Gabe.

chen, sollten sorgfältig von einem Spezialisten beurteilt werden, um weitere Differentialdiagnosen abzuklären. Weitere medikamentöse Therapien, wie z. B. Biologika, können vorsichtig in Erwägung gezogen werden. Die wissenschaftliche Evidenz ist aktuell jedoch unzureichend. Obwohl die MK mehr und mehr Anerkennung

findet, wird sie von Klinikern immer noch zu wenig beachtet, es ist daher wichtig, das Bewusstsein für diese relativ neue Erkrankung zu fördern. Weitere Forschung ist notwendig, um neue Erkenntnisse über die Pathogenese der Krankheit zu finden und potentielle klinische Biomarker zu identifizieren. Außerdem werden

insbesondere bei chronischen Verläufen weitere Studien zur medikamentösen Therapie benötigt, etwa zur Untersuchung der langfristigen Risiken und des Nutzens einer Budesonid-Therapie, sowie hochwertige Studien zur Bewertung von Wirkstoffen wie Immunmodulatoren und Biologika für therapieresistente Fälle.

Fact-Box

- Die Inzidenz der Mikroskopischen Kolitis (MK) liegt bei ca. 10–12/100.000 und ist steigend.
- Die Symptome der MK sind mit einer schlechten Lebensqualität verbunden.
- Die Prognose der MK ist gut, daher ist es wichtig, die MK in der Differentialdiagnose der chronischen, nicht blutigen Diarrhoe zu berücksichtigen.
- Differentialdiagnosen beachten (Abb. 1).
- Diagnostik: Koloskopie mit Stufenbiopsien aus allen Kolonabschnitten.
- Die Koloskopie ist meist makroskopisch unauffällig, aber einige endoskopische Befunde können auf eine MK hindeuten.
- Die Histologie hingegen ist spezifisch und der Gold-Standard.
- Zuverlässige Biomarker (Blut oder Stuhl) existiert aktuell nicht.
- Budesonid gilt als Erstlinientherapie bei Patienten mit MK in einer Dosierung von 9 mg einmal täglich über sechs bis acht Wochen.
- Erhaltungstherapie im Falle eines Rezidivs nach Absetzen der initialen Therapie: niedrig dosiertes Budesonid (3–6 mg) als Erhaltungstherapie.
- Budesonid lindert Symptome.
- Budesonid ist aktuell das einzige Medikament, das mukosale Heilung mit histologischer Remission als neues Therapieziel ermöglicht.

FACHKURZINFORMATION:

CortimentMMX 9 mg – Retardtabletten

Zusammensetzung: Eine Retardtablette enthält 9 mg Budesonid. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 50 mg Lactose-Monohydrat, Lecithin aus Sojaöl. **Tablettenkern:** Stearinsäure (E570), Lecithin (Soja) (E322), Mikrokristalline Cellulose (E460), Hydroxypropylcellulose (E463), Lactose-Monohydrat Hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (E470b); **Tablettenüberzug:** Methacrylsäure - Methylmethacrylat-Copolymer (1:1), Methacrylsäure - Methylmethacrylat-Copolymer (1:2), Talkum (E553b), Titandioxid (E171), Triethylcitrat. **Anwendungsgebiete:** Einleitung der Remission bei erwachsenen Patienten a) mit leichter bis mäßig schwerer Colitis ulcerosa, wenn die Behandlung mit 5-ASA nicht ausreicht. b) mit aktiver mikroskopischer Colitis **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja, Erdnuss oder einen sonstigen Bestandteile. **Zulassungsinhaber:** FERRING Arzneimittel Ges.m.b.H., 1100 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig; wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, zur Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit und besondere Warnhinweise zur sicheren Anwendung sind der vollständigen Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** August 2020

REFERENZEN:

- (1) Prieto O et al., Microscopic Colitis, An Increasingly Frequent Diagnosis. *Revista Colombiana de Gastroenterología* 2019; 34(4):399–403. <https://dx.doi.org/10.22516/25007440.377> (2) Omer F Ahmad et al., Overview of microscopic colitis *British Journal of Hospital Medicine* 2020; 81:10, 1–7 (3) Meißner T, Mikroskopische Kolitis gehört zum CED-Spektrum. *Gastro-News* 5, 2018; 64. <https://doi.org/10.1007/s15036-018-0426-y> (4) Madisch A et al., Microscopic Colitis: Clinical Presentation, Treatment and Outcome of 494 Patients. *Z Gastroenterol* (2006); 44(9):971–4 (5) Gentile N, Yen EF, Prevalence, pathogenesis, diagnosis, and management of microscopic colitis. *Gut Liver* 2017; 12(3):227–35 (6) Tong J et al., Incidence, prevalence, and temporal trends of microscopic colitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(2):265–77. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.431> (7) Wickbom A et al., Family history, comorbidity, smoking and other risk factors in microscopic colitis: a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29(5):587–94 (8) Fernández-Bañares F et al., Epidemiological risk factors in microscopic colitis: a prospective case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(2):411–7. <https://doi.org/10.1002/ibd.23009> (9) Olesen M et al., Lymphocytic colitis/ a retrospective clinical study of 199 Swedish patients. *Gut* 2004; 53(4):536–41. [doi/10.1136/gut.2003.023440](https://doi.org/10.1136/gut.2003.023440) (10) Beaugerie L, Pardi DS. Review article: drug-induced microscopic colitis – proposal for a scoring system and review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(4):277–84. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02561> (11) Chassany O, Michaux A, Bergmann JF, Drug-induced Diarrhoea. *Drug Saf* 2000; 22:53–72 (12) EMA: Fachinformation Ipilimumab: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_de.pdf (abgerufen am 14.04.2021) (13) Helal TE et al., Lymphocytic colitis: a clue to bacterial etiology. *World J Gastroenterol* 2005; 11(46):7266–71. [doi:10.3748/wjg.v11.i46.7266](https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i46.7266) (14) Perk G et al., Lymphocytic colitis: a clue to an infectious trigger. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:110–2 (15) Koulaouzidis A, Saeed AA, Distinct colonoscopy findings of microscopic colitis: not so microscopic after all? *World J Gastroenterol* 2011; 17(37):4157–65. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i37.4157> (16) Thijs WJ et al., Microscopic colitis: prevalence and distribution throughout the colon in patients with chronic diarrhoea. *Neth J Med* 2005; 63(4):137–40 (17) Carpenter HA et al., Sequential histologic evaluations in collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 1992; 37:1903–9 (18) Pisani LF et al., Biomarkers and Microscopic Colitis: An Unmet Need in Clinical Practice [published correction appears in *Front Med (Lausanne)* 2020, Jan 31; 7:4]. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4:54. Published 2017 May 10. [doi:10.3389/fmed.2017.00054](https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00054) (19) Lazenby AJ et al., Lymphocytic („microscopic“) colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol* 1989, Jan; 20(1):18–28. [doi:10.1016/0046-8177\(89\)90198-6](https://doi.org/10.1016/0046-8177(89)90198-6). PMID: 2912870 (20) Miehke S et al., European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology (UEG) and European Microscopic Colitis Group (EMCG) statements and recommendations. *United European Gastroenterol J* 2020, Aug 20; 2050640620951905. [doi:10.1177/2050640620951905](https://doi.org/10.1177/2050640620951905). Epub ahead of print. PMID: 32819215 (21) Miehke S et al., Microscopic colitis: pathophysiology and clinical management. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4(4):305–14. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30048-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30048-2) (22) Miehke S et al., Budesonide is effective in treating lymphocytic colitis: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2009; 136(7):2092–100. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.02.078> (23) Nguyen GC et al., American Gastroenterological Association Institute guideline on the medical management of microscopic colitis. *Gastroenterology* 2016; 150(1):242–6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.11.008> (24) Baert F et al., Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebo-controlled trial with histologic follow-up. *Gastroenterology* 2002; 122(1):20–5. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.30295> (25) Miehke S et al., Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastroenterology* 2002; 123(4):978–84. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.36042> (26) Miehke S et al., Budesonide is more effective than mesalazine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. *Gastroenterology* 2014; 146(5):1222–30.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.019> (27) Bonderup OK et al., Budesonide treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial with morphometric analysis. *Gut* 2003; 52(2):248–51. <https://doi.org/10.1136/gut.52.2.248> (28) Miehke S et al., Efficacy and safety of budesonide, vs mesalazine or placebo, as induction therapy for lymphocytic colitis. *Gastroenterology* 2018; 155(6):1795–804.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.042> (29) Pardi DS et al., T1193 a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of budesonide for the treatment of active lymphocytic colitis. *Gastroenterology* 2009; 136(5):A-519–20. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(09\)62392-1](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(09)62392-1) (30) Sebastian S et al., Budesonide treatment for microscopic colitis: systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31(8):919–27. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001456> (31) Chande N, MacDonald JK, MacDonald JW, Interventions for treating microscopic colitis: a Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Review Group systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(1):235–41 (32) Brunner M et al., Gastrointestinal transit, release and plasma pharmacokinetics of a new oral budesonide formulation. *Br J Clin Pharmacol* 2006, Jan; 61(1):31–8. [doi:10.1111/j.1365-2125.2005.02517.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02517.x) (33) Weersink RA et al., Evidence-Based Recommendations to Improve the Safe Use of Drugs in Patients with Liver Cirrhosis. *Drug Saf* 2018; 41:603–13. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0635-x> (34) Hempfling W, Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early and late-stage primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2003; 38:196–202 (35) Danese S et al., Review article: integrating budesonide-MMX into treatment algorithms for mild-to-moderate ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014, May; 39(10):1095–103. [doi:10.1111/apt.12712](https://doi.org/10.1111/apt.12712). Epub 2014 Mar 19. PMID: 24641622 (36) Danese S et al., A multicentre prospective cohort study assessing the effectiveness of budesonide MMX® (Cortiment®MMX®) for active, mild-to-moderate ulcerative colitis. *United European Gastroenterology Journal*. 2019; 7(9):1171–82. [doi:10.1177/2050640619864848](https://doi.org/10.1177/2050640619864848) (37) Miehke S et al., Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2008; 135(5):1510–6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.07.081> (38) Bonderup OK et al., Long-term budesonide treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut* 2009; 58(1):68–72. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.156513> (39) Münch A et al., Low-dose budesonide for maintenance of clinical remission in collagenous colitis: a randomized, placebo-controlled, 12-month trial. *Gut* 2016; 65(1):47–56. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308363> (40) Sebastian S et al., Budesonide treatment for microscopic colitis: systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31: 919–27 (41) Dal Buono A et al., Treat to target or ‘treat to clear’ in inflammatory bowel diseases: one step further?, *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 2020; 14:9, 807–17, DOI:10.1080/17474124.2020.1804361 (42) Stewart MJ et al., Prednisolone and budesonide for short- and long-term treatment of microscopic colitis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011, Oct; 9(10):881–90. [doi:10.1016/j.cgh.2011.06.005](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.06.005). Epub 2011 Jun 13. PMID: 21699817 (43) Fine K et al., Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of bismuth subsalicylate for microscopic colitis. *Gastroenterology* 1999; 116:A880 (44) Calabrese C et al., Mesalazine with or without cholestyramine in the treatment of microscopic colitis: randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(6):809–14. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04511.x> (45) Pardi DS, After budesonide, what next for collagenous colitis? *Gut* 2009; 58(1):3–4 (46) Rubin DT et al., Budesonide Multimatrx Is Efficacious for Mesalazine-Refractory, Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Randomised, Placebo-Controlled Trial. *J Crohns Colitis* 2017; 11(7):785–91. [doi:10.1093/ecco-jcc/jjx032](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx032) (47) Münch A et al., Azathioprine and mercaptopurine in the management of patients with chronic, active microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013b; 37(8):795–8. <https://doi.org/10.1111/apt.12261> (48) Cotter TG et al., Immune modulator therapy for microscopic colitis in a case series of 73 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46(2):169–74. <https://doi.org/10.1111/apt.14133> (49) Riddell J et al., Collagenous colitis: oral low-dose methotrexate for patients with difficult symptoms: long-term outcomes. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(10):1589–93. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.05128.x> (50) Münch A et al., Lack of effect of methotrexate in budesonide-refractory collagenous colitis. *Clin Exp Gastroenterol* 2013a; 6:149–52. <https://doi.org/10.2147/CEG.S48201> (51) Münch A et al., Adalimumab in budesonide and methotrexate refractory collagenous colitis. *Scand J Gastroenterol* 2012b; 47(1):59–63. <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.639079> (52) Daferera N et al., Single-centre experience with anti-tumour necrosis factor treatment in budesonide-refractory microscopic colitis patients. *United European Gastroenterol J* 2019; 7(9):1234–40. <https://doi.org/10.1177/2050640619871750> (53) Cushing KC et al., Vedolizumab as a novel treatment for refractory collagenous colitis: a case report. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113(4):632–3. <https://doi.org/10.1038/ajg.2018.7> (54) Rivière P et al., Vedolizumab in refractory microscopic colitis: an international case series. *J Crohns Colitis* 2019; 13(3):337–40. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy169> (55) Danese S et al., Budesonide MMX Add-on to 5-Aminosalicylic Acid Therapy in Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis: A Favourable Risk-Benefit Profile. *J Crohns Colitis* 2017; 11(7):767–8

AT-CORT-2104-0101-DE

IMPRESSUM: Positionspapier ist eine Publikation von MEDahead, Gesellschaft für medizinische Information m.b.H., 1070 Wien, Seidengasse 9/Top 1.3, office@medahead.at. Für den Inhalt verantwortlich: MEDahead, Redaktion: Ing. Mag. Dr. Christian Kienbacher. Hinweis: Diese Publikation ist für Angehörige von Gesundheitsberufen zugänglich und dient deren Fortbildung. Die in dieser Publikation dargestellten Empfehlungen stellen das Wissen und die Erfahrungen der teilnehmenden Ärzte dar. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten entnehmen Sie bitte der aktuellen österreichischen Fachinformation. Trotz sorgfältiger Prüfung übernimmt der Medieninhaber keinerlei Haftung für inhaltliche oder drucktechnische Fehler. Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die vorliegende Publikation wurde durch die finanzielle Unterstützung der Firma Ferring Arzneimittel GmbH ermöglicht.