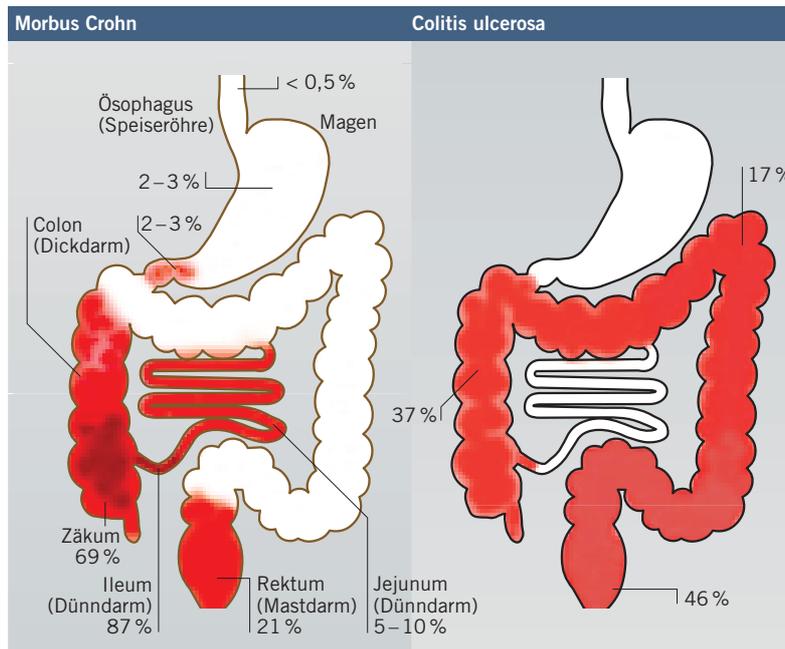


Wenn die Bauchschmerzen nicht weg gehen

Hoffnung für Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

1 Lokalisation und Häufigkeit der Entzündungsherde beim Morbus Crohn (verteilt über den Gastrointestinaltrakt, links) und bei Colitis ulcerosa (deutlich beschränkt auf den Dickdarm, rechts).



Schätzungsweise 2 500 000 Menschen in Europa und den Vereinigten Staaten leiden an chronisch-entzündlichen Krankheiten des Magen-Darm-Traktes, vor allem Morbus Crohn und Colitis ulcerosa **1**. In Deutschland sind rund 320 000 Menschen betroffen. Immer wiederkehrende starke kolikartige Bauchschmerzen, Gewichtsabnahme, allgemeine Erschöpfungszustände und häufige Durchfälle sind Hauptsymptome des Morbus Crohn. Bei Colitis ulcerosa stehen meist blutig-schleimige Durchfälle im Vordergrund, die eine Frequenz von bis zu 30 Darmentleerungen pro Tag erreichen. Für viele dieser Patienten bestimmt die Krankheit den Tagesablauf. Die Entzündung nimmt in aller Regel einen chronisch-progredienten Verlauf und befällt bei Morbus Crohn die gesamte Darmwand (transmurale Entzündung), bei Colitis ulcerosa nur die innere Darmwand. Während bei Colitis ulcerosa nur der Dickdarm betroffen ist, kann bei Morbus Crohn in unterschiedlicher Häufigkeit jeder Abschnitt der Magen-Darm-Traktes befallen sein **2**.

Die Betroffenen leiden neben starken körperlichen Einschränkungen zusätzlich unter psychischen Belastungen, denn die Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes mit

den beschriebenen Symptomen stellen häufig ein gesellschaftliches Tabu-Thema dar. Sie stoßen in vielen Bereichen wie Beruf, Partnerschaft und Freundeskreis auf Probleme. Das soziale Umfeld reagiert mit Unwissenheit, Unverständnis und zum Teil sogar mit Ablehnung. Erfahrungsberichte zeigen, wie schwer sich ein Leben mit der Erkrankung teilweise darstellt und wie stark der Alltag auf die Krankheit fokussiert ist. Hinzu kommt die schlechte Prognose der Erkrankung. Die Entzündung besitzt eine chronische Verlaufsform und ein chirurgischer Eingriff, bei dem die entzündeten Darmsegmente entfernt werden, ist oftmals die »Ultima Ratio«.

Bei Colitis ulcerosa führt die Entfernung des Dickdarms (Kolektomie) in aller Regel zur Heilung. Bei Morbus Crohn-Patienten wird hingegen ein chirurgisches Vorgehen nur bei Auftreten von Komplikationen, wie zum Beispiel Verengungen des Darmrohrs (Stenosen) oder Fistelbildungen, in Betracht gezogen, da die Erkrankung durch eine enorme lokale Rezidivrate gekennzeichnet ist. So treten bei einem reinen Dünndarmbefall innerhalb von zehn Jahren erneut Symptome bei 30 bis 40 Prozent der Fälle auf, bei Befall des Ileums und Kolons haben sogar 80 Prozent der Erkrankten er-

neut Beschwerden. Bei 60 Prozent dieser Patienten wird eine weitere Operation notwendig.

Wenn das entnommene Segment sehr groß ist und weniger als 200 Zentimeter Dünndarm noch intakt sind, leidet der Patient in der Folge am so genannten »Kurzdarmsyndrom«: Die Fettverdauung ist gestört **3**, weil die Resorptionsoberfläche und die Passagezeit des Dünndarms zum Teil sehr stark reduziert werden. Nahrungsfette und die für die Fettaufnahme wichtigen Gallensalze werden nur noch unzureichend vom Körper aufgenommen. Dadurch wird auch die Versorgung mit den fettlöslichen Vitaminen A, D, E und K beeinträchtigt. Darüber hinaus gelangen Gallensalze und nicht verdautes Fett in den Dickdarm, wo sie öligen und wässrigen Durchfall verursachen. Die resultierenden Symptome sind denen der zugrundeliegenden Entzündungskrankheit ähnlich.

Therapie entzündlicher Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes

Trotz intensiver Forschungsbemühungen sind die Ursachen entzündlicher Darmkrankheiten nur unvollständig bekannt. Zu den möglichen Faktoren werden ein überaktives Lokalimmunsystem, die Darmflora, Umweltfaktoren, genetische Disposition und Ernährungskomponenten gezählt. Das Rauchen hat unterschiedliche Auswirkungen auf die entzündlichen Darmerkrankungen. Während für einen Raucher ein vierfach höheres Risiko besteht, an Morbus Crohn zu erkranken, verringert sich sein Erkrankungsrisiko für Colitis ulcerosa um Faktor zehn.

Solange die Ursachen der Erkrankung nicht bekannt sind, gibt es weder für Morbus Crohn noch für Colitis ulcerosa eine spezifische, heilende Therapie. Da die Krankheit zwischen akuten Schüben und Remissionsphasen, in denen die Symptome vorübergehend abklingen, wechselt, ist es Zweck und Ziel der medikamentösen Therapie, die akuten Phasen möglichst schnell in Remission zu überführen und diesen

Zustand zu erhalten. Zur Zeit werden die steroidalen Entzündungshemmer, zum Beispiel Prednison, Prednisolon, Budesonid, als »Gold Standard« der akuten Therapie betrachtet, während Mesalazin (5-ASA) für die Verlängerung der Remissionsphase angewendet wird.

Zur Therapie des Morbus Crohn wird normalerweise ein Medikament zur peroralen Einnahme verschrieben. Bei Colitis ulcerosa eignet sich die rektale Verabreichung von entsprechenden Wirkstoffen gegen Entzündungen im Enddarmbereich. Eine lokale Therapie von betroffenen Teilen des proximalen Dickdarms ist nur über den Verdauungsweg (peroral) möglich. Bei beiden Krankheiten liegen die entzündeten Stellen weit entfernt vom Applikationsort. Um eine optimale perorale Therapie zu erreichen, muss die Arzneiform zu einer rechtzeitig und zielgenauen Freigabe

Unterschiede zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Bläschenartige Entzündungen	Flächige Entzündungen
Granulome in der Darmepithelschicht	Abszesse in der Darmmucosa
transmurale Entzündung (durchdringt die ganze Darmwand)	Auf die Darmschleimhaut begrenzte Entzündung
segmental-diskontinuierliche Entzündung (beginnt häufig am Ende des Dünndarms)	Kontinuierliche Entzündung (beginnt immer im Rektum)
Befall vom Mund bis Anus	Befall von Mund bis Anus möglich

hinteren Teil des Dünndarms freigesetzt werden. *In vitro*-Untersuchungen im Arbeitskreis von Prof. Dr. Jennifer Dressman, Institut für Pharmazeutische Technologie an der Universität Frankfurt ¹¹, haben gezeigt, dass die Freigabepprofile der verschiedenen Handelsprodukte diesen Bereich zumindest zum Teil abdecken ⁴.

Produkte wie Pentasa® setzen Mesalazin langsam und kontinuierlich frei, deswegen eignen sie sich gut für die Therapie von Patienten

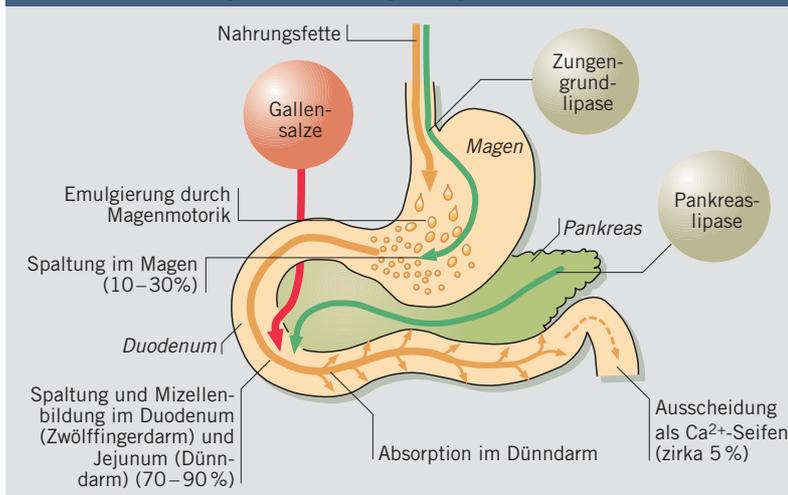
mit einem weiten Entzündungsmuster. Ist die Entzündung dagegen auf den Übergangsbereich zwischen Dünn- und Dickdarm beschränkt, eignet sich zum Beispiel Salofalk® für die Therapie. Da die Entzündungsherde bei verschiedenen Patienten auf unterschiedliche Regionen konzentriert sind, dürfen die in ⁴ dargestellten Produkte, die sich in ihren Freisetzungprofilen voneinander unterscheiden, nicht gegeneinander ausgetauscht werden. Deswegen sollte eine Substitution nur unter Aufsicht des betreuenden Arztes stattfinden und nicht, wie in der frühesten Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung vorgeschrieben wird ¹², allgemein möglich sein. Nach dieser Bekanntmachung werden nämlich alle der in ⁴ dargestellten Mesalazin-Produkte bis auf Asacolin® als gleich wirksam betrachtet.

In Zusammenarbeit mit der Firma Röhm GmbH in Darmstadt arbeiten der Arbeitskreis von Prof. Dr. Jürgen Stein, Medizinische Klinik II, Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährungsmedizin des Universitätsklinikum Frankfurt, und der Arbeitskreis von Prof.

2 Rund 2 500 000 Menschen in Europa und den Vereinigten Staaten leiden an chronisch-entzündlichen Krankheiten des Magen-Darm-Traktes.

3 Die mit der Nahrung aufgenommene Fette werden durch die Bewegungen des Magens zerkleinert und zu kleinen Tröpfchen emulgiert. Diese werden im Dünndarm durch das Verdauungsenzym Lipase gespalten. Die Spaltprodukte bilden zusammen mit Gallensalzen Mizellen, die dann dem Körper die Absorption der Lipide ermöglichen.

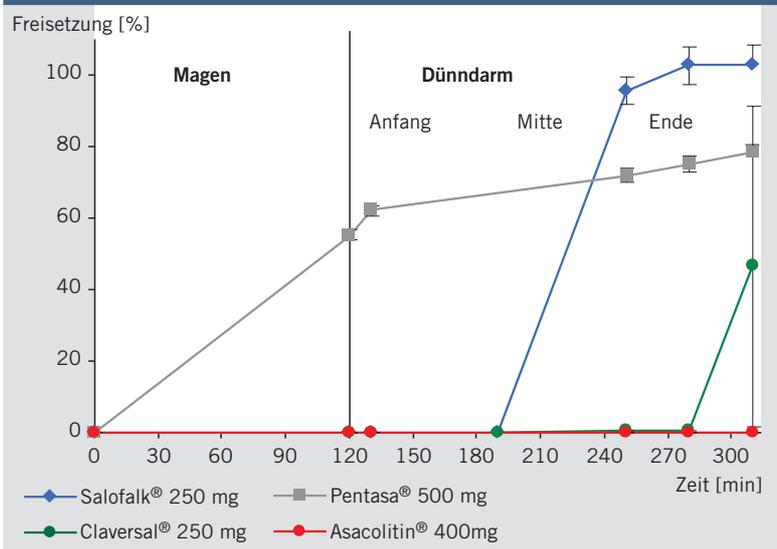
Schematische Darstellung der Fettverdauung im Magen-Darm-Trakt



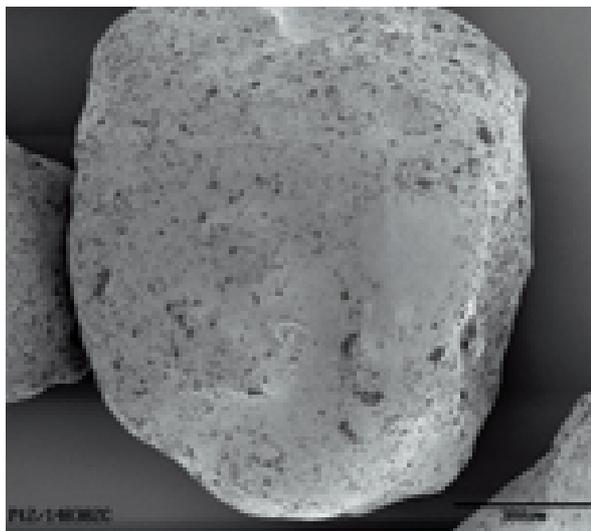
des Wirkstoffes führen. Wird dies nicht gewährleistet, kann der Wirkstoff zwar eingenommen werden, steht aber dort nicht zur Verfügung, wo er gebraucht wird.

Wo der Wirkstoff im Körper freigesetzt werden soll, hängt vom individuellen Entzündungsmuster des Erkrankten ab. Bei einem Morbus Crohn-Patienten kann die Entzündung auf den Bereich zwischen Dünn- und Dickdarm beschränkt sein, während sich die Entzündung bei einem anderen entlang des Magen-Darm-Traktes ausbreitet. Im Gegensatz dazu ist die Entzündung bei Colitis ulcerosa auf dem Dickdarm beschränkt. Bei der peroralen Therapie von Colitis ulcerosa soll der Wirkstoff deswegen erst ab dem

Freisetzungprofile verschiedener Präparate



4 Die Ergebnisse belegen eindeutig, dass die Präparate während der simulierten Magen-Darm-Passage den Wirkstoff unterschiedlich freigegeben ¹¹.



Die neue Arzneiform, im Institut für Pharmazeutische Technologie entwickelt, wird zur Zeit im Rahmen einer Studie zur Therapie des Kurzdarmsyndroms am Universitätsklinikum angewendet.

Literatur

^{1/1} Klein S, Rudolph M, Dressman J.: Perorale Mesalazin Präparate: Die Galenik macht den Unterschied und begrenzt die Austauschbarkeit. DAZ 2002, 28, 66–74.

^{1/2} Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung [1261 A]: Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die

Dr. Jennifer Dressman daran, die Mesalazin- und Budesonid-Produkte weiter zu optimieren. Ziel der Arbeit ist, neue Darreichungsformen mit verschiedenen Freigabe-Profilen zu entwickeln. Budesonid ist ein Corticosteroid und hat im Vergleich zum Alternativpräparat Prednison den Vorteil, dass es bereits in der Darmwand abgebaut wird und deshalb den Körper nur sehr geringfügig belastet. Die Zusammenarbeit zwischen dem Institut für Pharmazeutische Technologie und der Firma Röhm hat bisher zu fünf Patent-Anmeldungen geführt, zur Zeit laufen die ersten klinischen Studien mit den entwickelten Prototypen.

Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien) zur Umsetzung der Aut-idem-Regelung nach § 129 Abs. 1 und 1a des Fünften Buches Sozialge-

setzbuch (SGB V) (4. Tranche) vom 11. August 2003.

^{1/3} Caspary, W.F., Stein, J.: Darmkrankheiten 1999, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York.

Bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom ist durch die Entfernung von Darmabschnitten die Aufnahme von Nahrungsbestandteilen stark beeinträchtigt. Durch eine Störung des Gallensalzhaushalts ist vor allem die Verdauung der Nahrungsfette reduziert. Um eine längerfristige künstliche Ernährung über die Vene des Patienten zu vermeiden beziehungsweise diese Phase zu verkürzen, kann neben der Einhaltung spezieller Diäten (mittelkettige Triglyceridfette, Ergänzung mit Vitaminen) auch die Substitution von gallensalzähnlichen Substanzen eine mögliche Alternative darstellen. Durch das als Granulat zu den Mahlzeiten eingenommene Medikament soll die Fettverdauung unterstützt und somit der Allgemeinzustand und die Lebensqualität des Patienten wieder verbessert werden. Um ein solches Medikament zu entwickeln, arbeiten das Institut für Pharmazeutische Technologie und das Klinikum der Universität Frankfurt eng zusammen. So wurde ein Prototyp des neuen Medikaments, ein Granulat mit speziellem Überzug zur kontrollierten Wirkstofffreigabe, in einer klinischen Studie auf seine Wirksamkeit und Unbedenklichkeit überprüft. Durch die spezielle Galenik des Medikaments kann der Wirkstoff gezielt zum Wirkort gebracht und unerwünschte Wirkungen vermieden werden. Das Ergebnis gibt Anlass zur Hoffnung, dass in Zukunft viele Patienten von dieser modernen und kostengünstigen Therapie profitieren können.

Anzeige

Anzeige 10
Bank BKK
90 x 128

Die Autorin

Prof. Dr. Jennifer Dressman ist seit 1994 am Institut für pharmazeutische Technologie tätig. Sie beschäftigt sich mit der Entwicklung von *in vitro*-Prüfungen für die orale Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen sowie der Verbesserung der Therapie gastrointestinaler Krankheiten. Mitwirkende an dem Projekt, das im Rahmen des Zentrums für Arzneimittelforschung, -entwicklung und -sicherheit (ZAFES) durchgeführt wurde, sind Thomas Fürst und Sandra Klein vom Institut für Pharmazeutische Technologie (IPT), Prof. Dr. Jürgen Stein und Christiane Bott, Universitätsklinikum Frankfurt, in Zusammenarbeit mit Dr. Markus Rudolph, Merck KgAG, Darmstadt, früher IPT, sowie Hans-Ulrich Petereit, Röhm GmbH, Darmstadt.