

# **DPhg Weihrauch-Symposium 2008**

## **anlässlich des 75 Geburtstages von Prof. Dr. H. P. Ammon**

### **Boswellia serrata Extrakt bei kollagener Kolitis:**

**Eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Multicenterstudie**

**Ahmed Madisch, Stephan Miehlke, Otto Eichele, Jenny Mrwa,  
Birgit Bethke, Andrea Morgner, Manfred Stolte**

**Medizinische Klinik & Poliklinik I  
Bereich Gastroenterologie  
Universitätsklinikum  
Carl-Gustav-Carus der  
TU Dresden**



## Mikroskopische Kolitis



### Kollagene Kolitis

(Lindström, 1976)

(Freeman et al., 1976)

### Lymphozytäre Kolitis

(Lazenby et al., 1989)

**Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen unklarer Ätiologie**

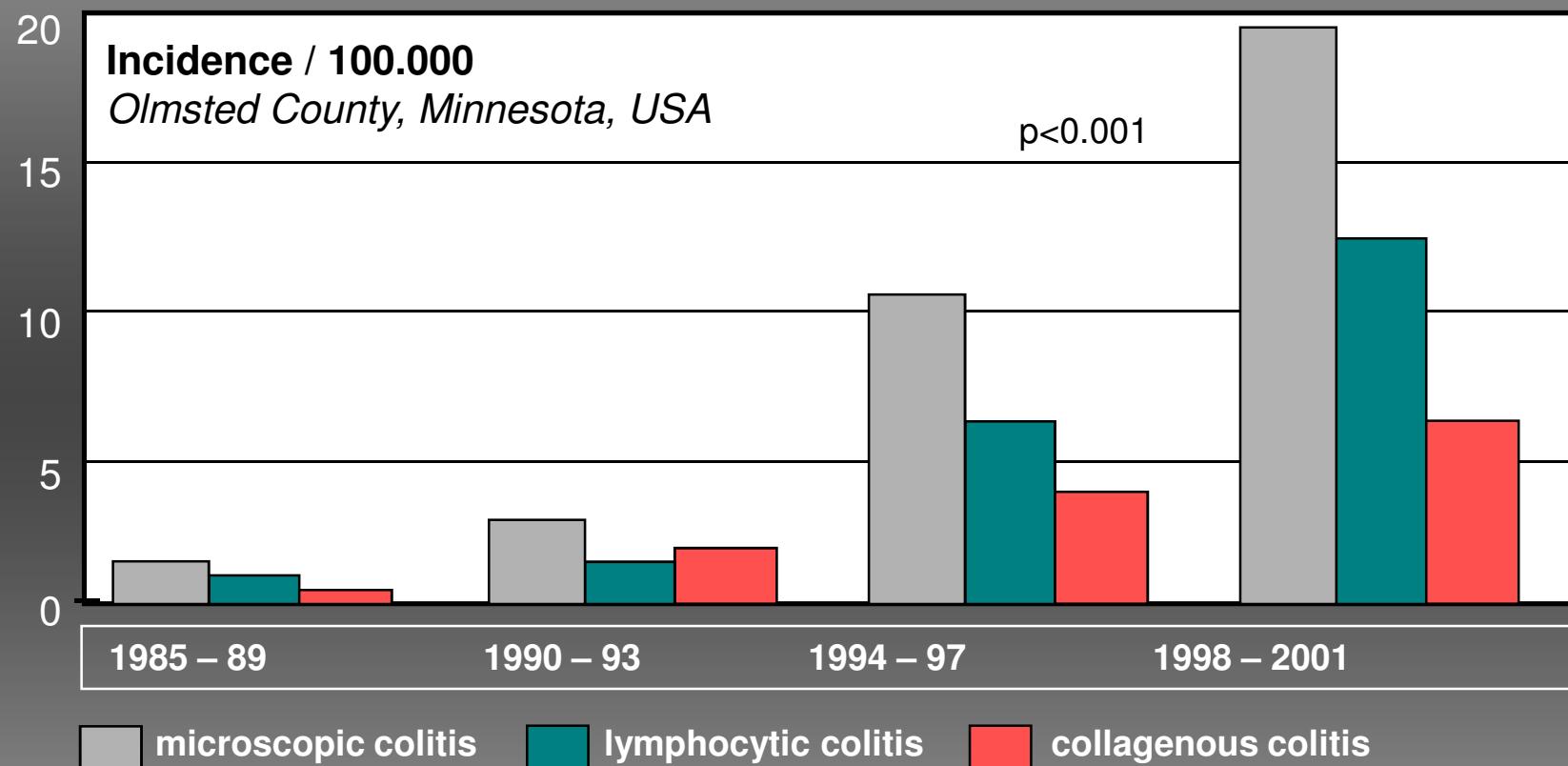
**ausschließlich histopathologische Diagnose !**

**Endoskopie i.d.R unauffällig (selten diskretes Ödem, Erythem)**

**Leitsymptom: wässrige Diarrhoe (KK > LK)**

**Frauen > Männer; Altersgipfel 55-65 (KK), 60-80 (LK)**

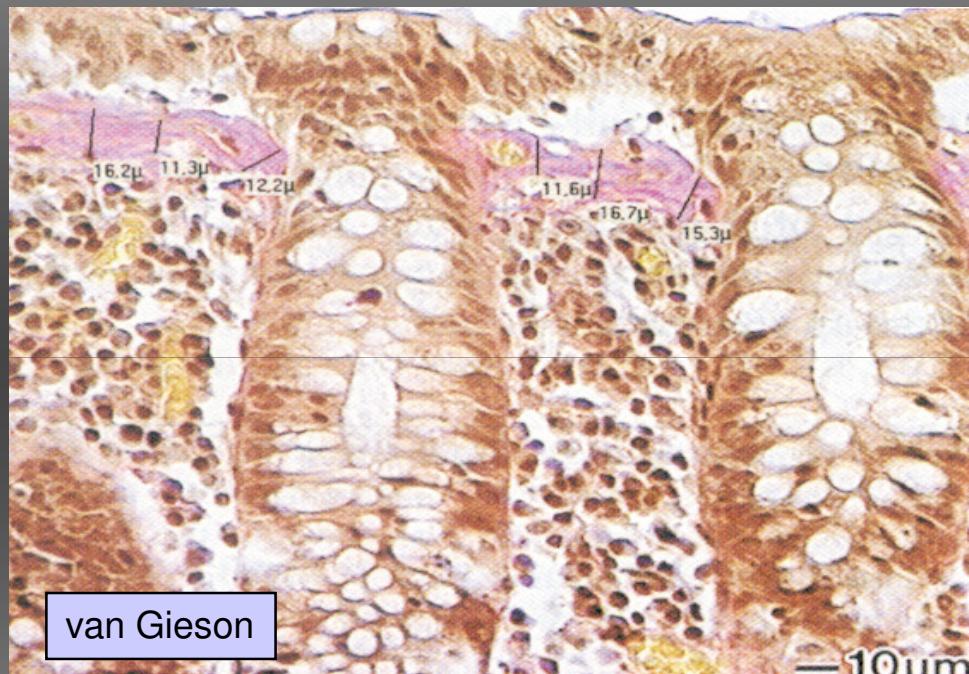
# Inzidenz der kollagenen und lymphozytären Kolitis



Prevalence of CC in 2001: 39/100.000

Prevalence of LC in 2001: 60/100.000

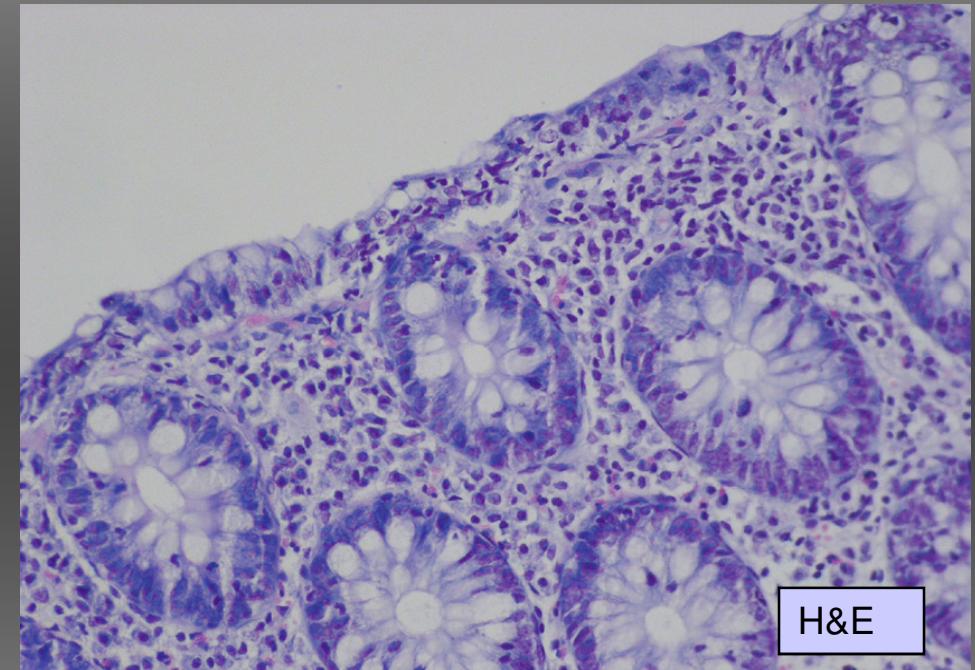
## Kollagene Kolitis



van Gieson

Kollagenbanddicke ( $> 10 \mu\text{m}$ )  
Lymphoplasmazelluläres Infiltrat  
Degeneriertes Oberflächenepithel

## Lymphozytäre Kolitis

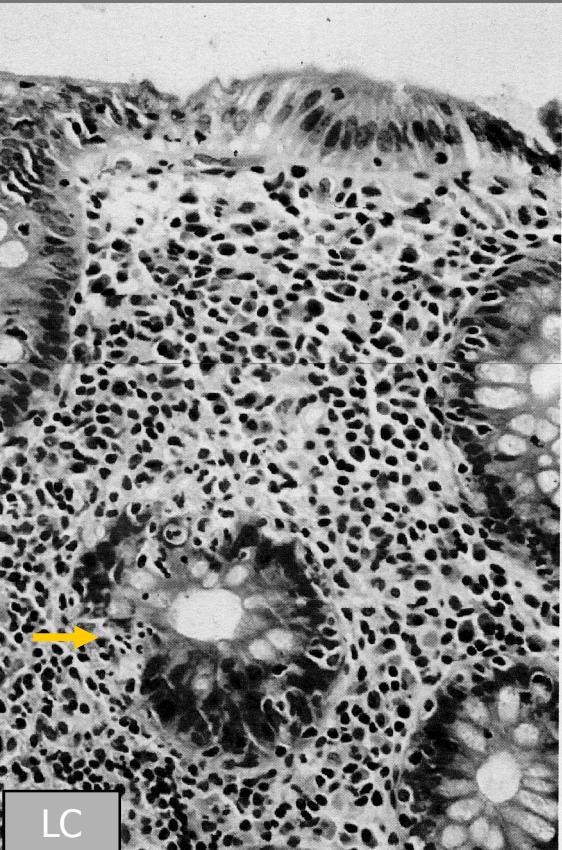


H&E

intraepitheliale Lymphozyten, CD8+  
( $>20/100$  Epithelzellen)  
Lymphoplasmazelluläre Infiltrat  
kein verdicktes Kollagenband

## CED-ähnliche histomorphologische Läsionen bei kollagener und lymphozytärer Kolitis

Kryptitis



Kryptenabzess



Metaplasie der Paneth'schen Zellen



CC 30 %  
LC 38 %

Ayata et al. Am J Surg Pathol 2002

CC 44 %  
LC 14 %

## Klinische Charakteristika bei Patienten mit mikroskopischer Kolitis

**CC (n=287)\*    LC (n=207)\*\***

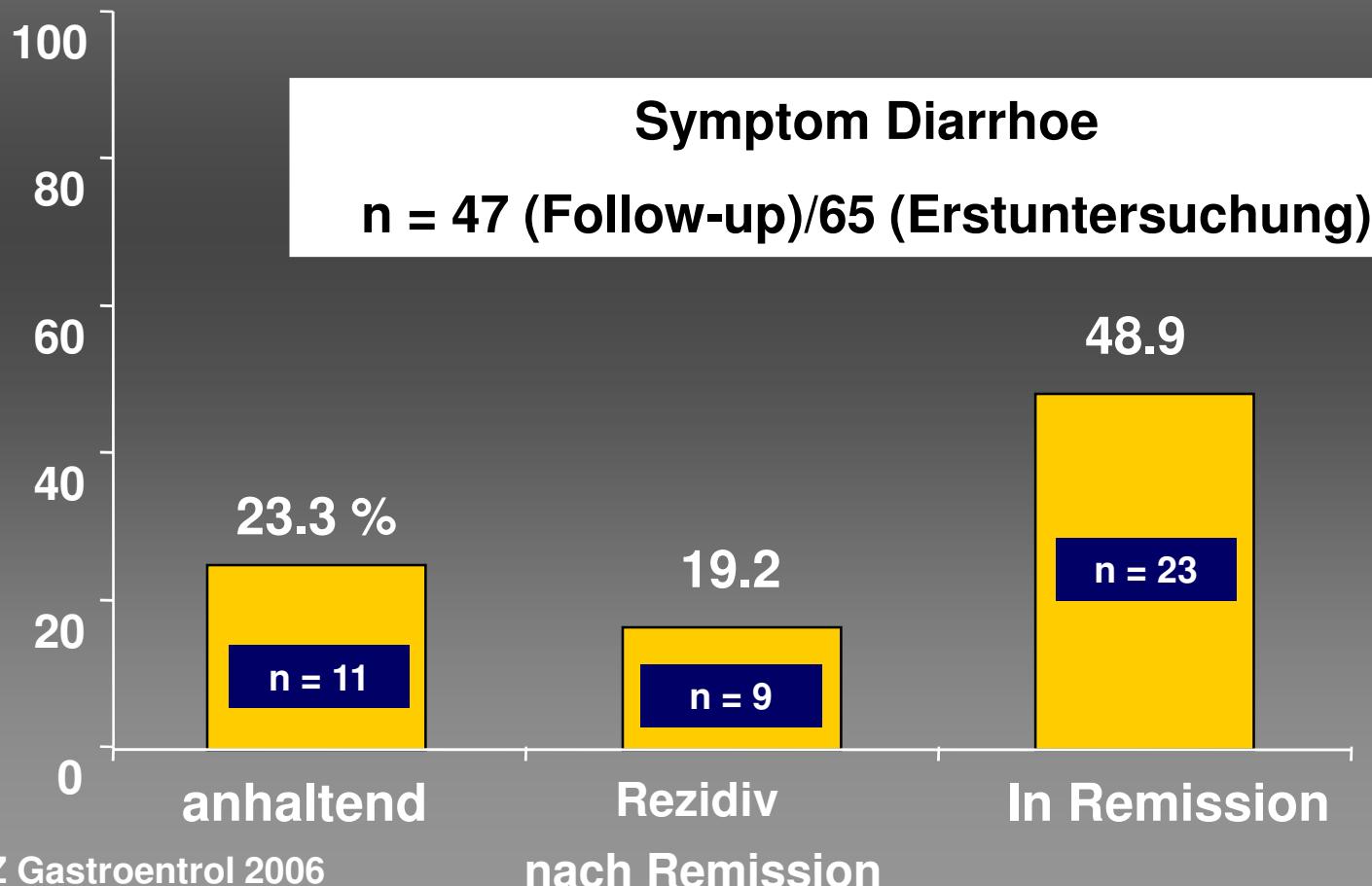
<b>Weiblich</b>		<b>76 %</b>	<b>76 %</b>
<b>Alter</b>		<b>65</b>	<b>61</b>
<b>Dauer bis zur Diagnose (Monate)</b>	<b>37</b>		<b>24</b>
<b>Diarrhoe</b>	- mittlere Stuhlfrequenz	<b>7</b>	<b>6</b>
	- nächtlich	<b>64 %</b>	<b>60 %</b>
<b>Abdominelle Schmerzen</b>		<b>34 %</b>	<b>26 %</b>
<b>Gewichtsverlust</b>		<b>49 %</b>	<b>48 %</b>
<b>Autoimmunerkrankungen</b>		<b>48 %</b>	<b>39 %</b>

\*Madisch et al. UEGW 2007; \*\*Madisch et al. DDW 2008

# Langzeitverlauf bei kollagener Kolitis

## Ergebnisse einer 10-Jahres-Follow-up-Untersuchung

% Patienten

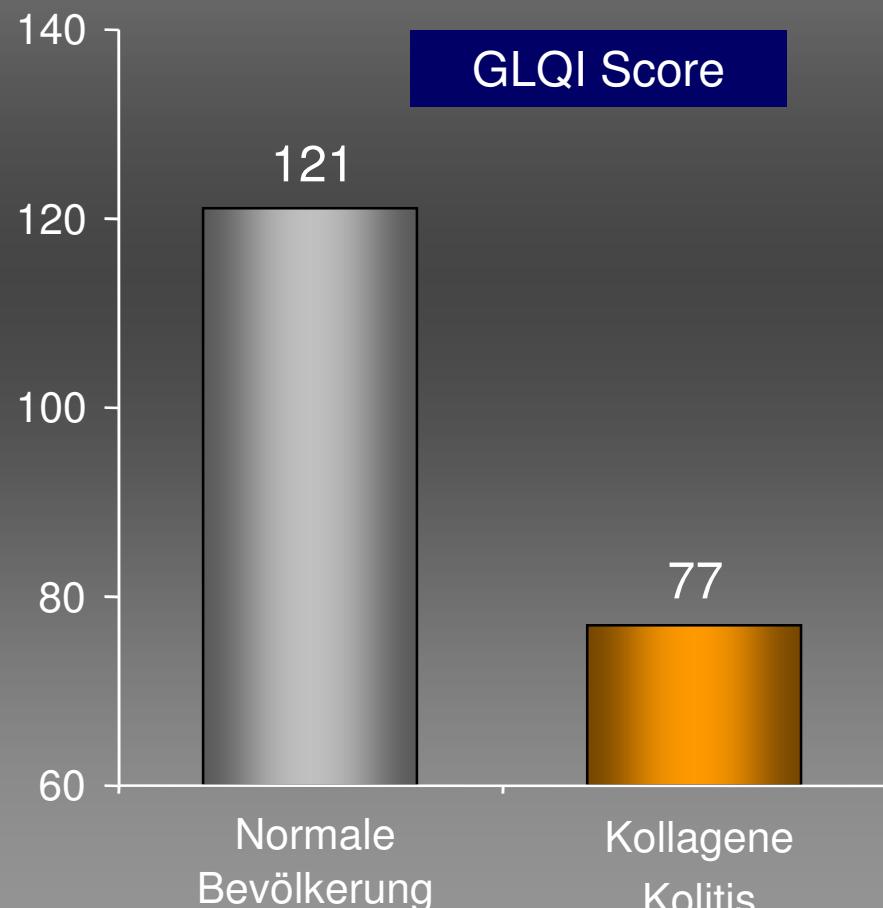


**Muss man Patienten mit  
kollagener und lymphozytärer Kolitis  
behandeln ?**

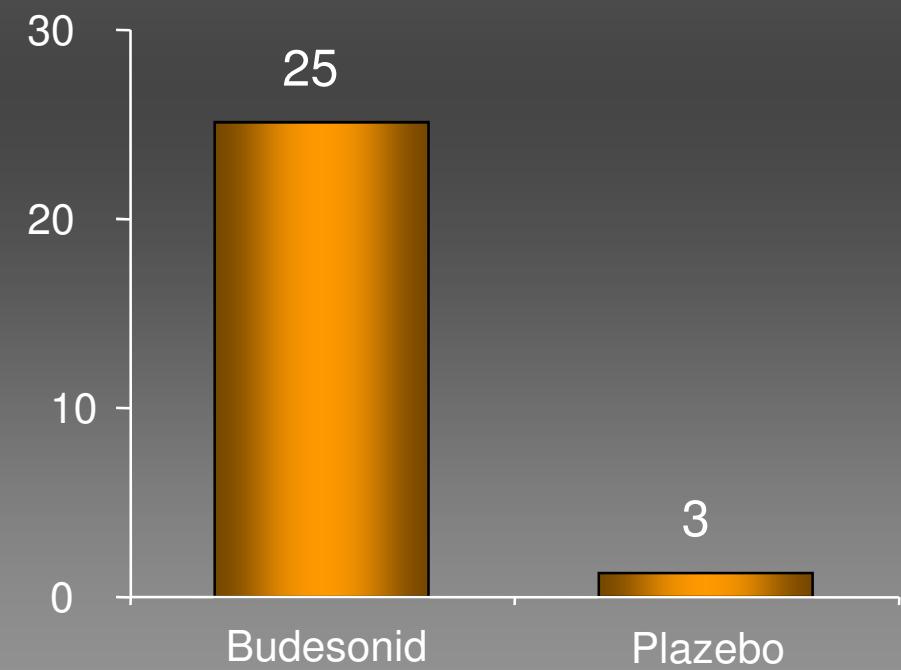
# Lebensqualität bei Kollagener Kolitis – Besserung durch Budesonid

Gastrointestinaler Lebensqualitätsindex (GLQI), 36 Fragen graduiert von 0-4 (Score 0-144)

Vierdimensional: Symptome, physische, soziale und emotionale Funktion



Anstieg des GLQI Score  
bezogen auf Baseline



# Therapeutische Optionen

# Therapeutische Ansätze bei mikroskopischer Kolitis

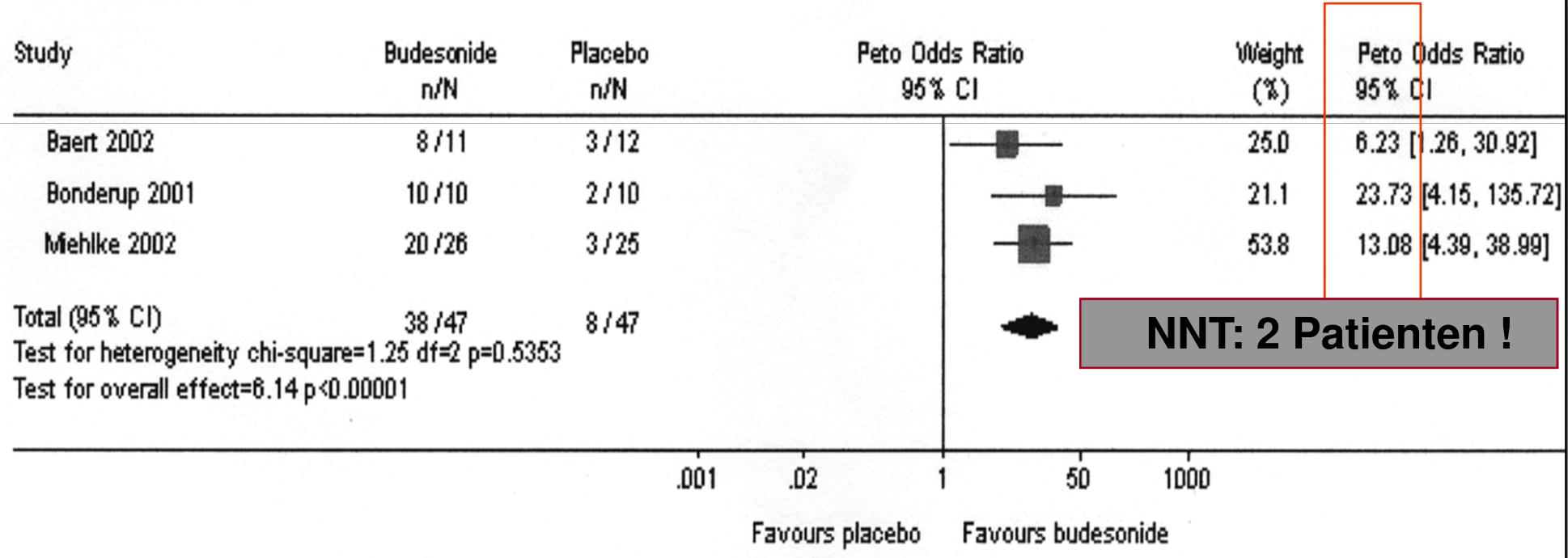
Medikament	Dosis/d	Ansprechrate	RCT
Loperamid	2 – 16 mg	~ 70 %	nein
Wismut	- 300 mg	90 %	1 (9 Pat.)
Mesalazin	2 – 4 g	45 – 90 %	nein
Sulfasalazin	2 – 4 g	59 – 66 %	nein
Cholestyramin	4 – 20 g	33 – 78 %	nein
Prednisolon	10 – 50 mg	55- 80 %	1 (12 Pat.)
Budesonid	9 mg	57 – 100 %	3 (99 Pat.)
Azathioprin	2 – 2.5 mg/kg	87 %	nein
Metronidazol	3x500 mg	36 – 55 %	nein
Erythromycin	2 x 500 mg	67 %	nein
Boswellia serrata	3x400 mg	63,3 %	31 Pat

# Cochrane Review: Therapie der kollagenen Kolitis

Review: Interventions for treating collagenous colitis

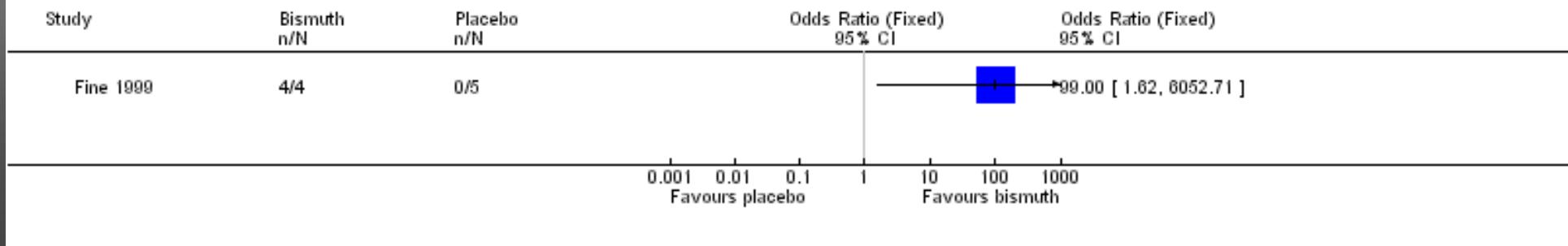
Comparison: 02 Budesonide versus placebo

Outcome: 01 Clinical improvement



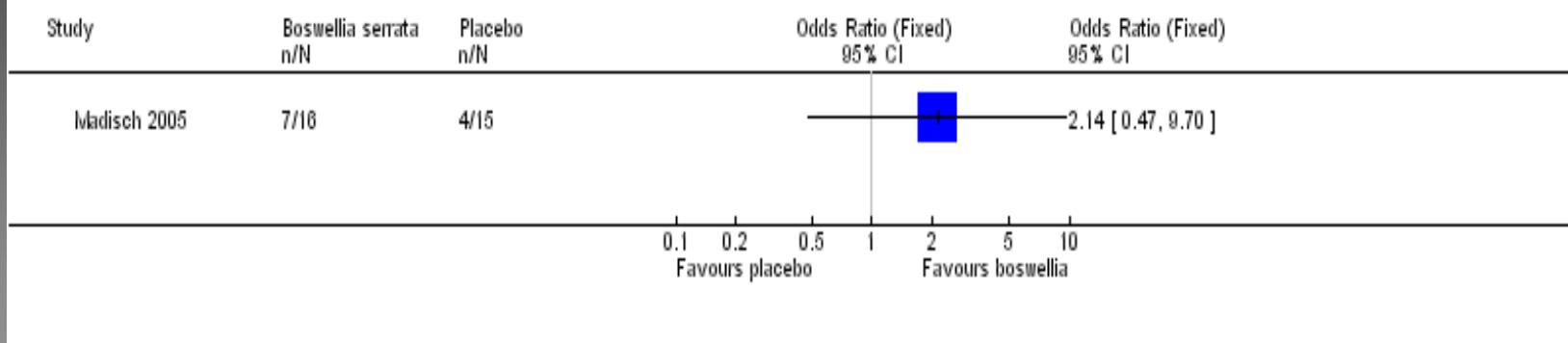
## Wismut

Review: Interventions for treating collagenous colitis  
Comparison: 01 Bismuth subsalicylate versus placebo  
Outcome: 02 Histological improvement



## Boswellia serrata

Review: Interventions for treating collagenous colitis  
Comparison: 04 Boswellia serrata extract versus placebo  
Outcome: 01 Clinical improvement



# Hintergrund

Aufgrund antiinflammatorischer Eigenschaften wurde *Boswellia serrata* Extrakt (BSE) schon bei verschiedenen entzündlichen Erkrankungen eingesetzt

z.B. Asthma bronchiale, chronischer Polyarthritis und chronisch entzündlichen Darm-Erkrankungen eingesetzt.

# Ziel der Studie

Effekt von BSE auf die Symptome, Lebensqualität und Histologie bei Patienten mit kollagener Kolitis

# Patienten & Methoden

Studiendesign: doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert

## Einschlusskriterien

- Komplette Koloskopie und histologisch nachgewiesener kollagener Kolitis
- Alter 18 – 80 Jahren
- Diarrhoefrequenz  $\geq 5$  pro Tag in der letzten Woche
- Einverständniserklärung
- Effektive Kontrazeption

## Ausschlusskriterien

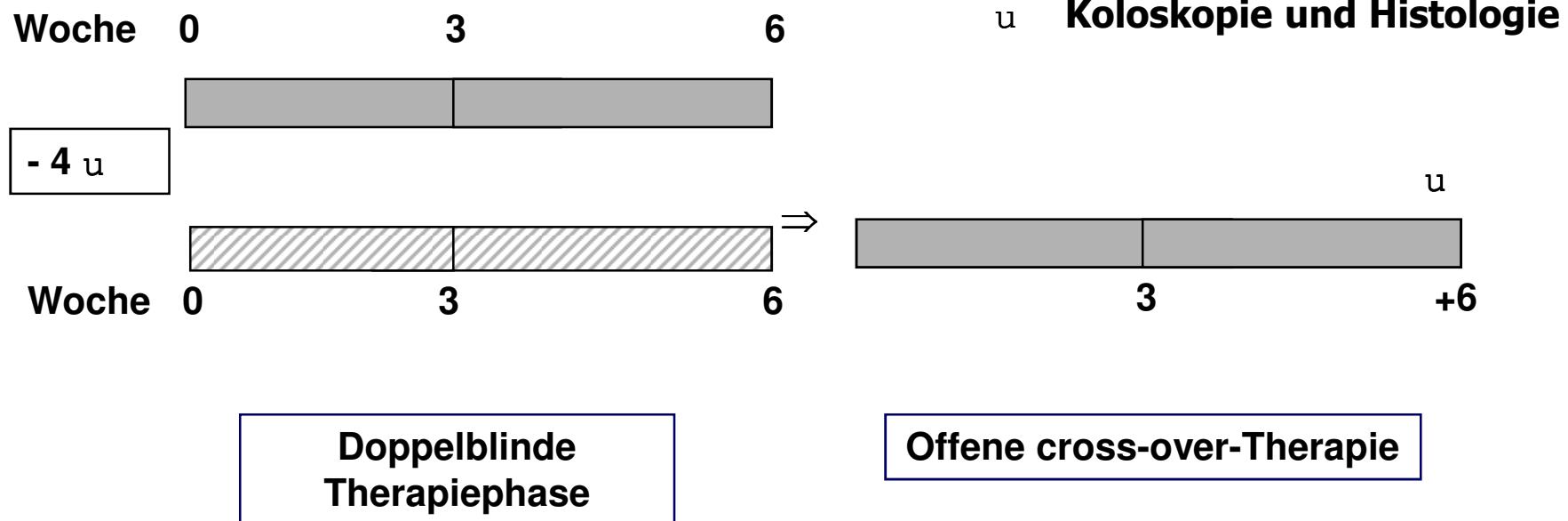
- Therapie mit Budesonid, Prednisolon, Wismut, 5-ASA-Präparaten, oder Antibiotika innerhalb von 4 Wochen vor Randomisation
- Patienten mit nicht erlaubter Begleitmedikation (Antidiarrhoika außer Loperamid laut Protokoll, Prokinetika, Steroide außer Budesonid, NSAR oder ASS, Ketokonazol)
- Z.n. Kolon(teil)resektion oder Resektion des terminalen Ileums

# Studiendesign

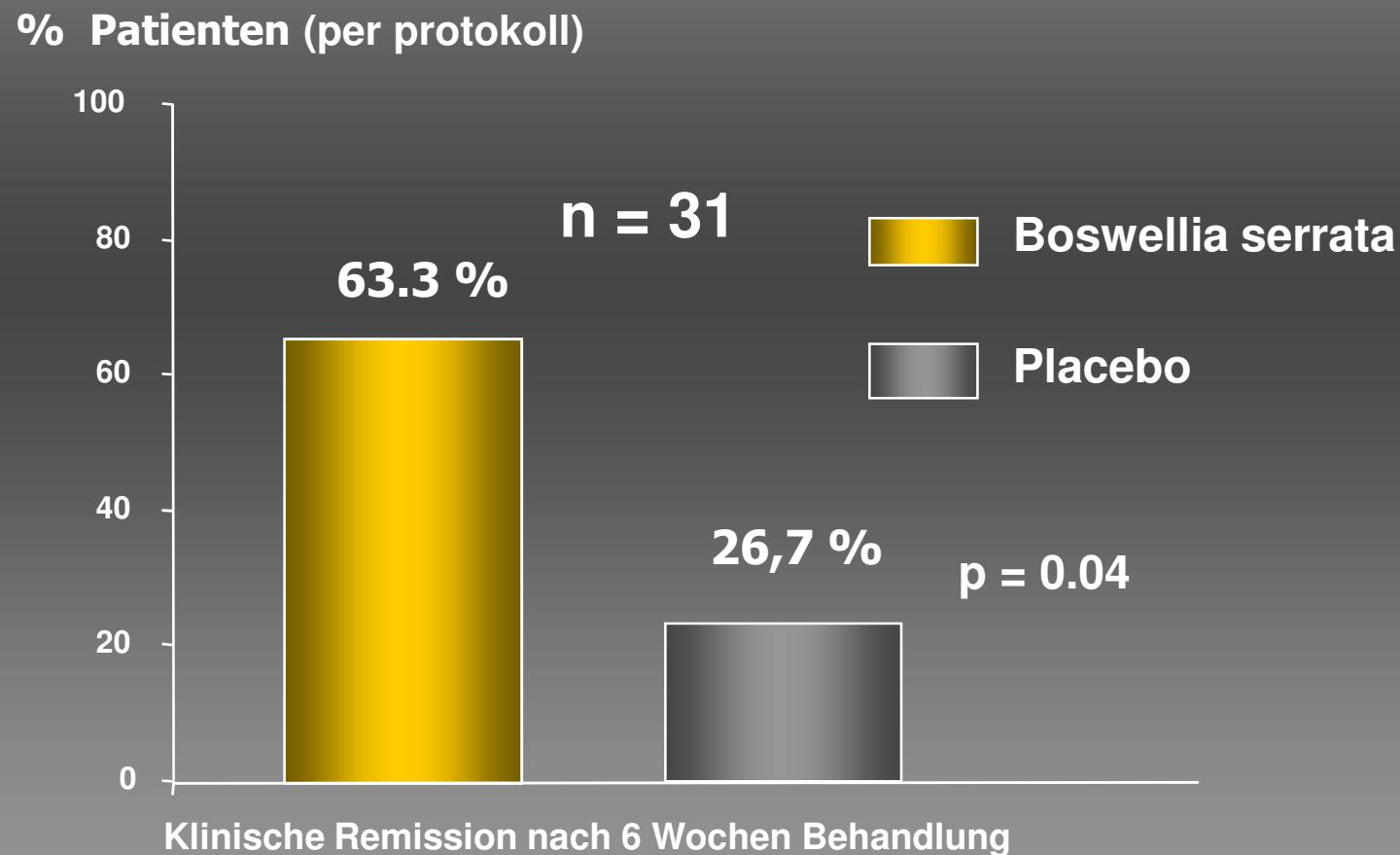
Boswellia serrata extract (BSE) 3 x 400 mg / Tag



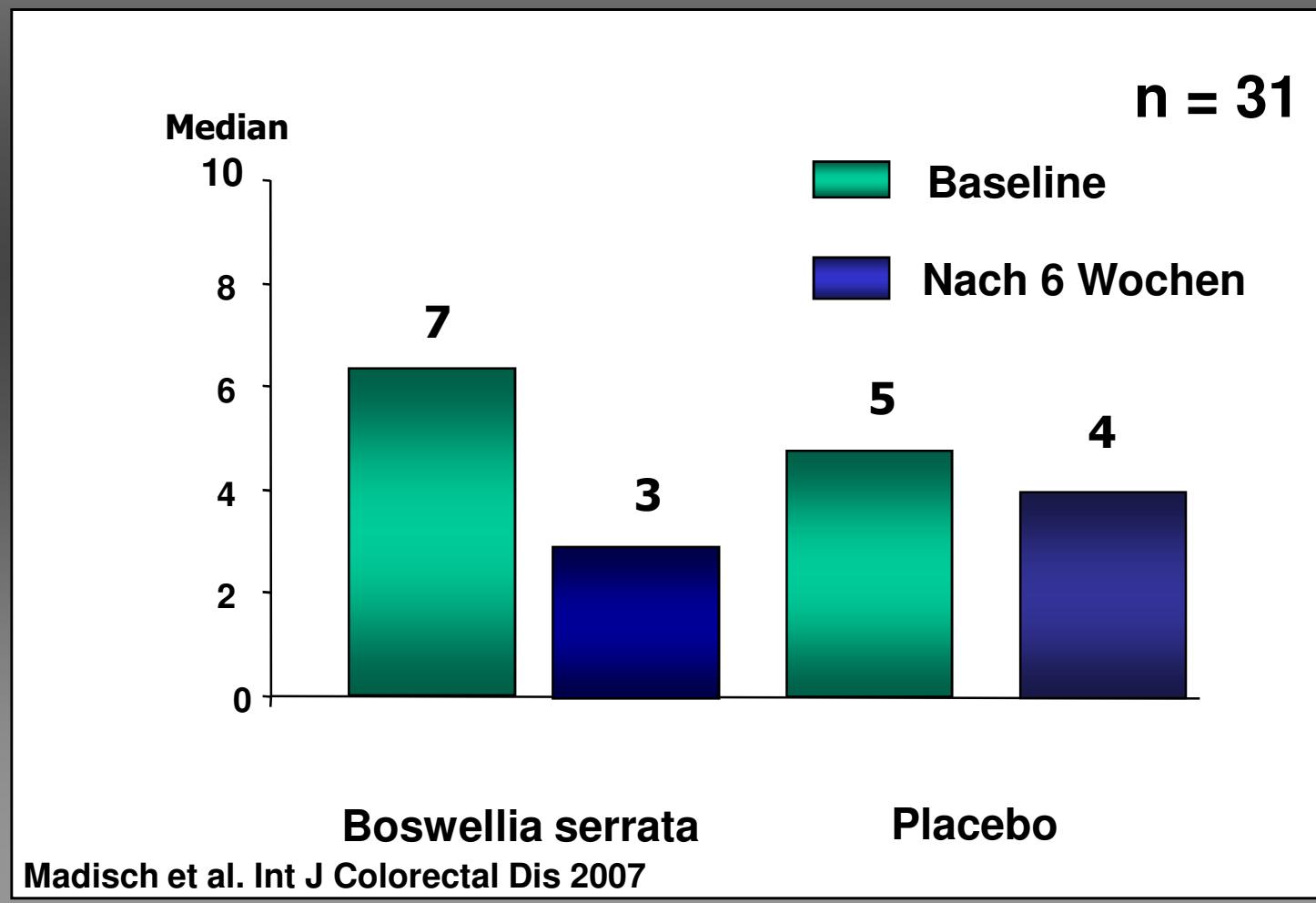
Placebo



# Klinische Remission nach 6 Wochen



## Stuhlfrequenz (Median) bei Therapiebeginn und nach 6 Wochen



# **Cross-Over Therapie nach 6 Wochen**

**Cross-over Therapie bei Patienten der Placebogruppe mit persistierender Diarrhoe**

**n = 6**



**Klinische Remission nach weiteren 6 Wochen Therapie mit BSE**

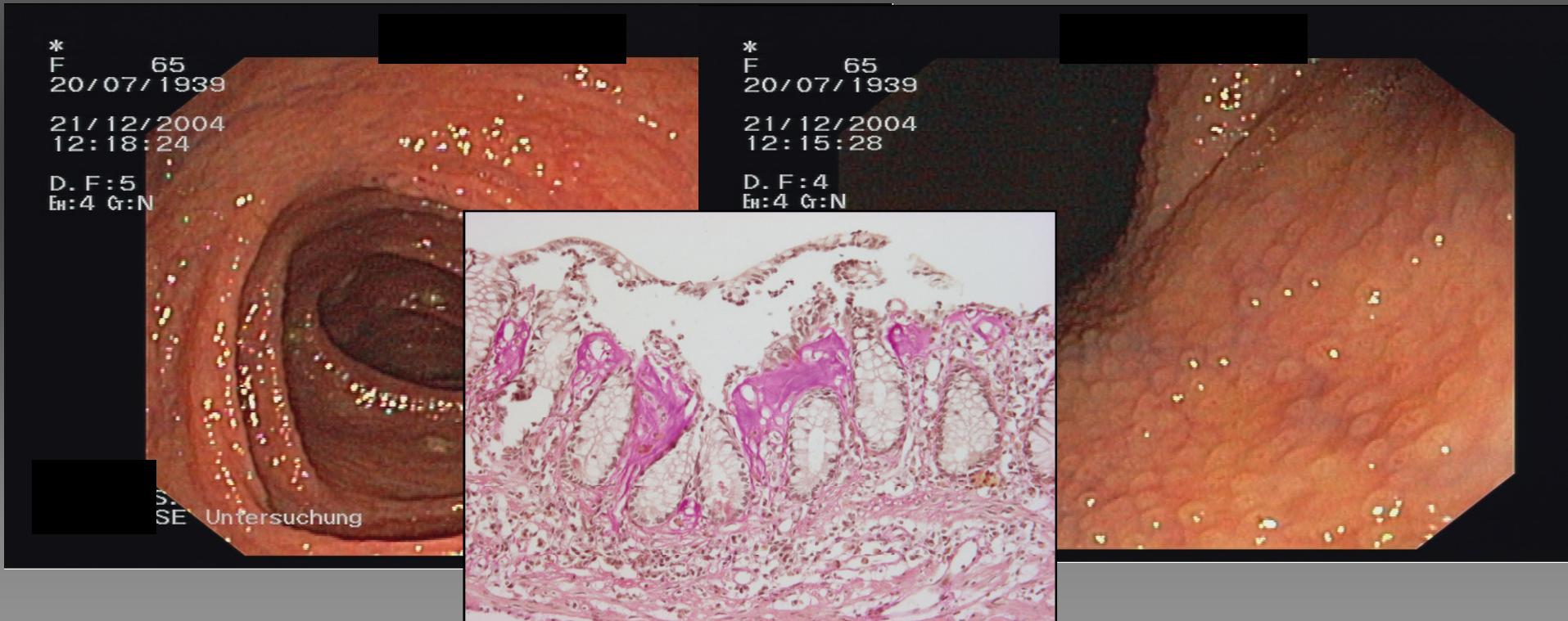
**n = 5 von 6**

# Patientenbeispiel

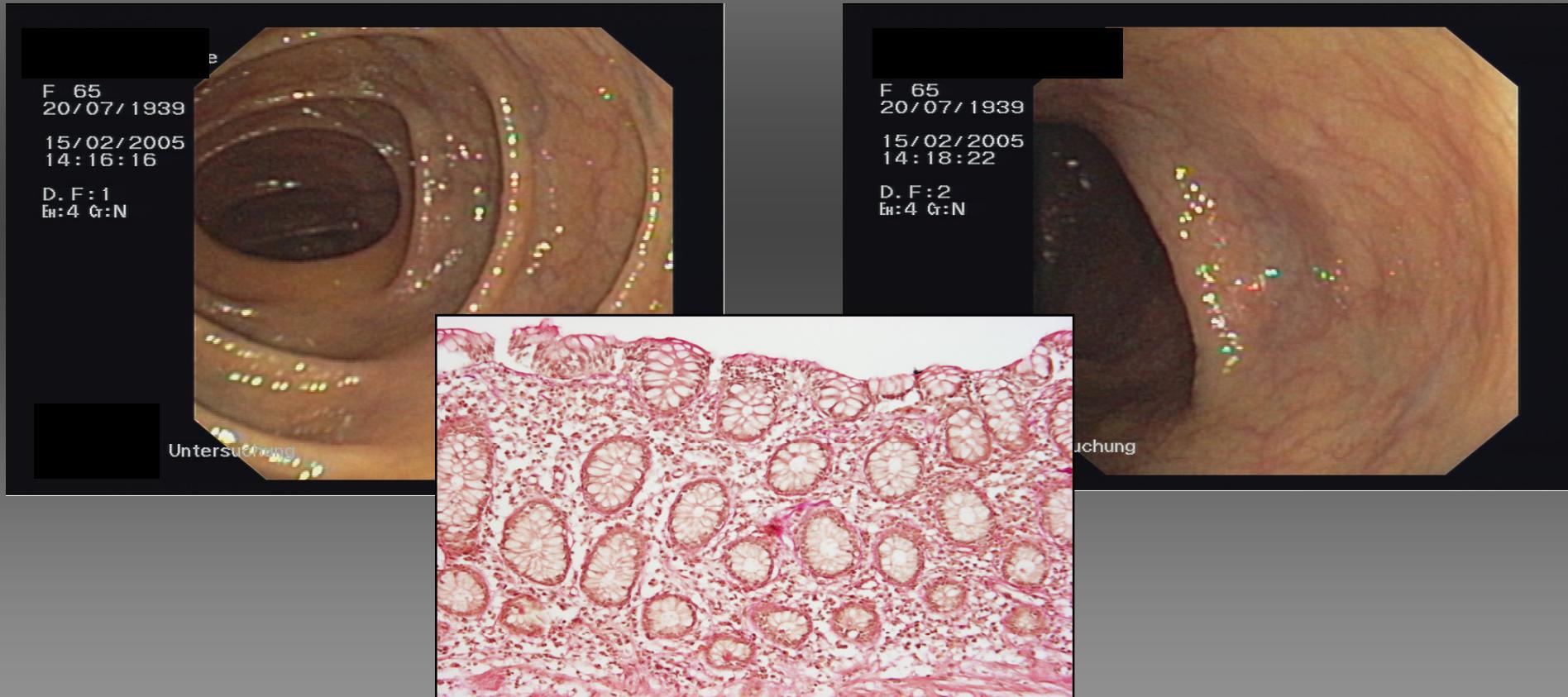
**54. jährige Patientin  
seit 10 Jahren wäßrige Diarrhoen  
Stuhlfrequenz 6-8/Tag  
Labor im Normbereich  
Ausschluß Zöliakie erfolgt  
Stuhlkulturen negativ**

# Patientenbeispiel

## Endoskopie und Histologie vor BSE-Therapie



# Endoskopie und Histologie nach 6 Wochen BSE-Therapie



## Zusammenfassung

Die mikroskopische Kolitis geht mit einer Einschränkung der Lebensqualität einher

Budesonid kann heute als Therapie der ersten Wahl für die kollagene und die lymphozytäre Kolitis empfohlen werden

⇒ hohe Rate klinischer Remission

⇒ deutliche Verbesserung der Lebensqualität

Weihrauchextrakt alternative effektive Therapieoption



**Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.**

