

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 Miehle, 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

```
graph TD; A[Mikroskopische Kolitis] --> B[Kollagene Kolitis]; A --> C[Lymphozytäre Kolitis];
```

Kollagene Kolitis

(Lindström, 1976)
(Freeman et al., 1976)

Lymphozytäre Kolitis

(Lazenby et al., 1989)

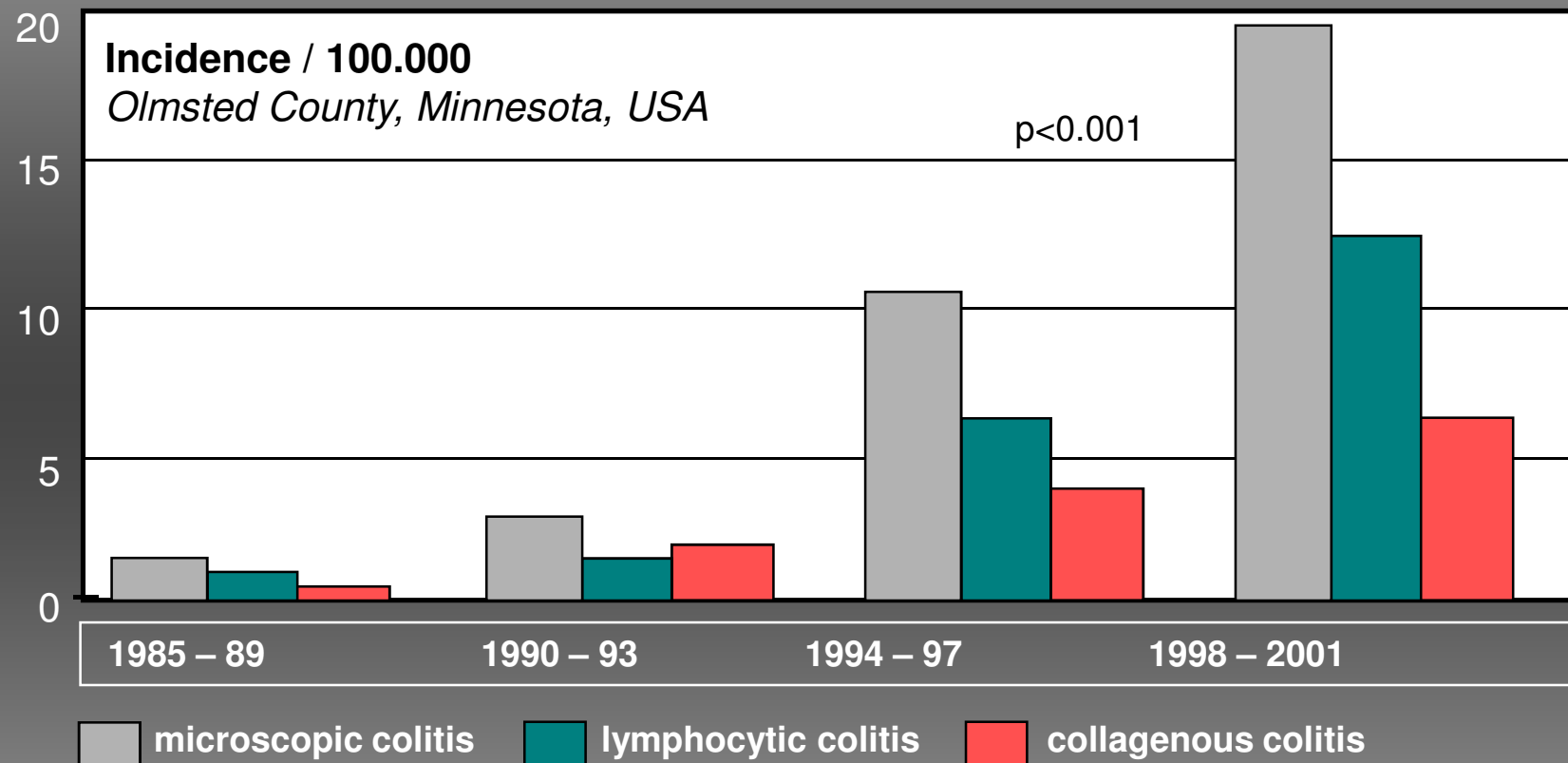
**Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen unklarer Ätiologie
ausschließlich histopathologische Diagnose !**

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

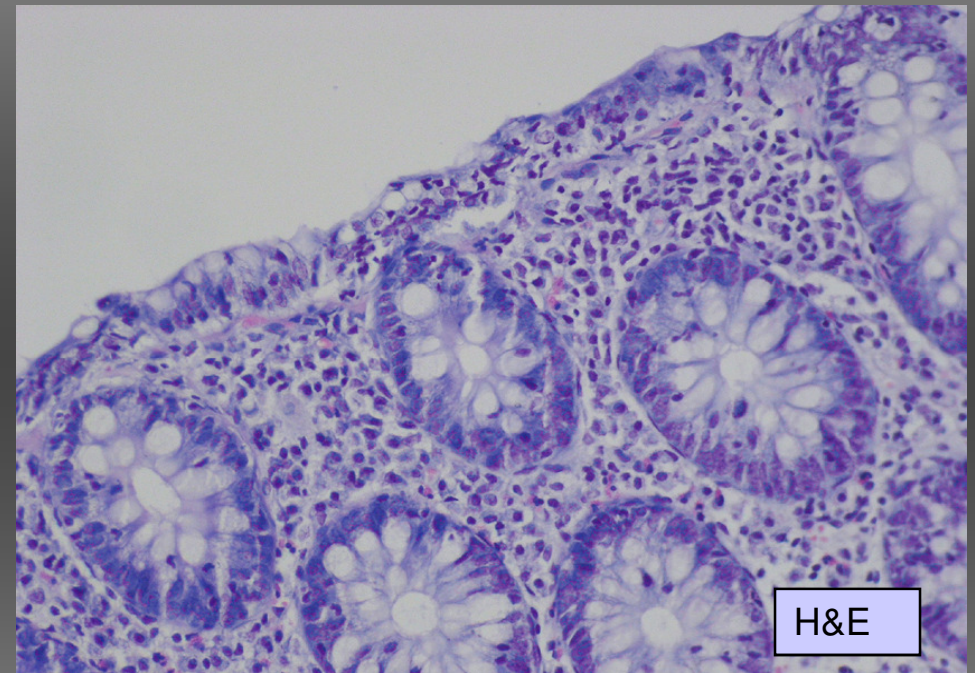
Prevalence of LC in 2001: 60/100.000

Kollagene Kolitis



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

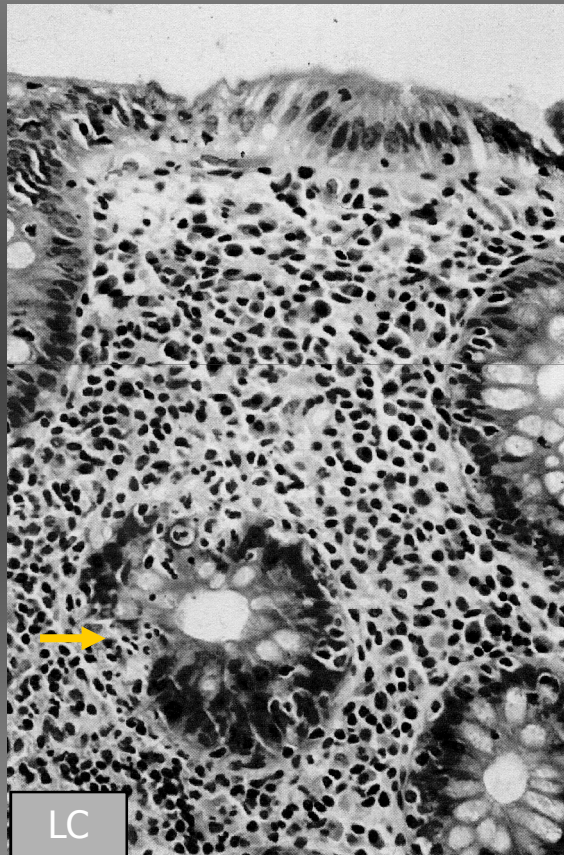
Lymphozytäre Kolitis



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

CED-ähnliche histomorphologische Läsionen bei kollagener und lymphozytärer Kolitis

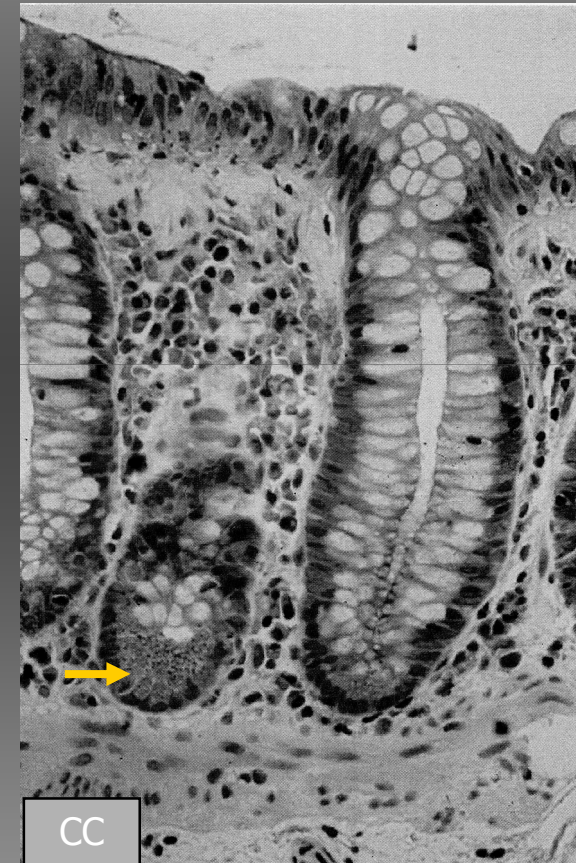
Kryptitis



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)**

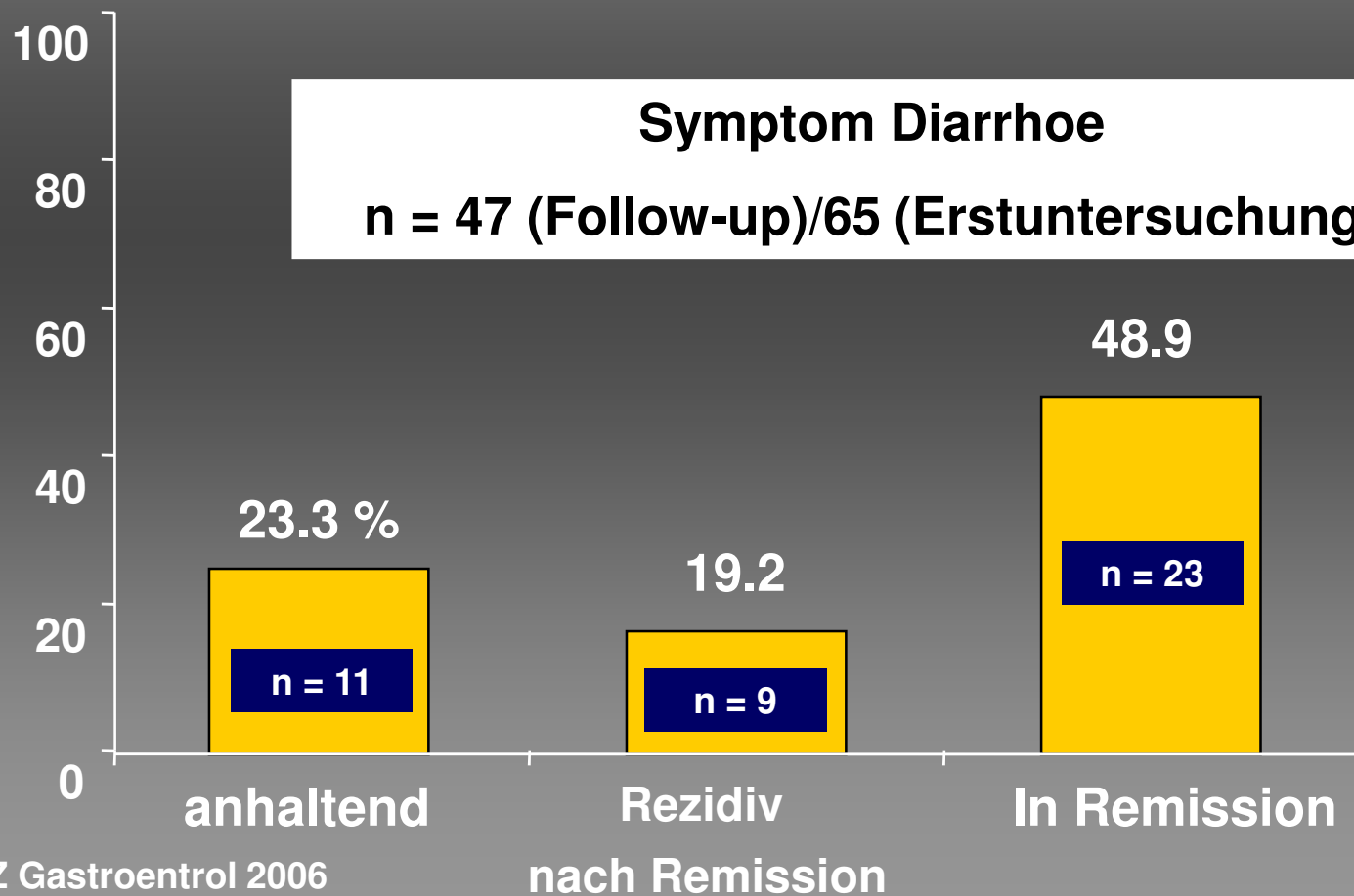
Weiblich	76 %	76 %
Alter	65	61
Dauer bis zur Diagnose (Monate)	37	24
Diarrhoe		
- mittlere Stuhlfrequenz	7	6
- nächtlich	64 %	60 %
Abdominelle Schmerzen	34 %	26 %
Gewichtsverlust	49 %	48 %
Autoimmunerkrankungen	48 %	39 %

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

Langzeitverlauf bei kollagener Kolitis

Ergebnisse einer 10-Jahres-Follow-up-Untersuchung

% Patienten

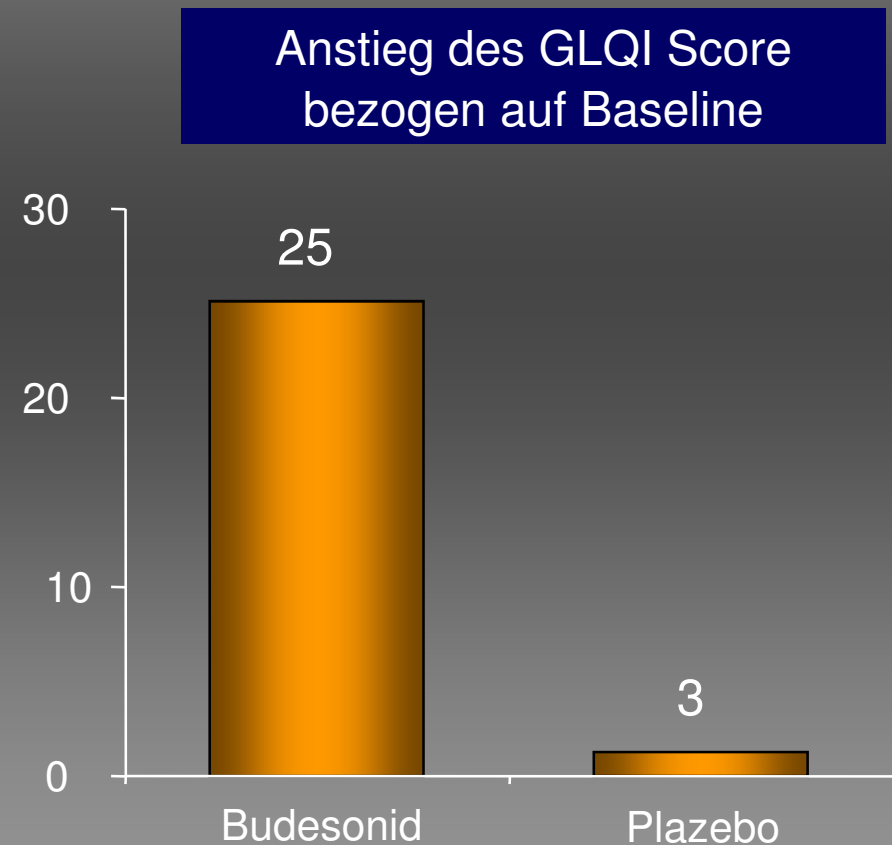
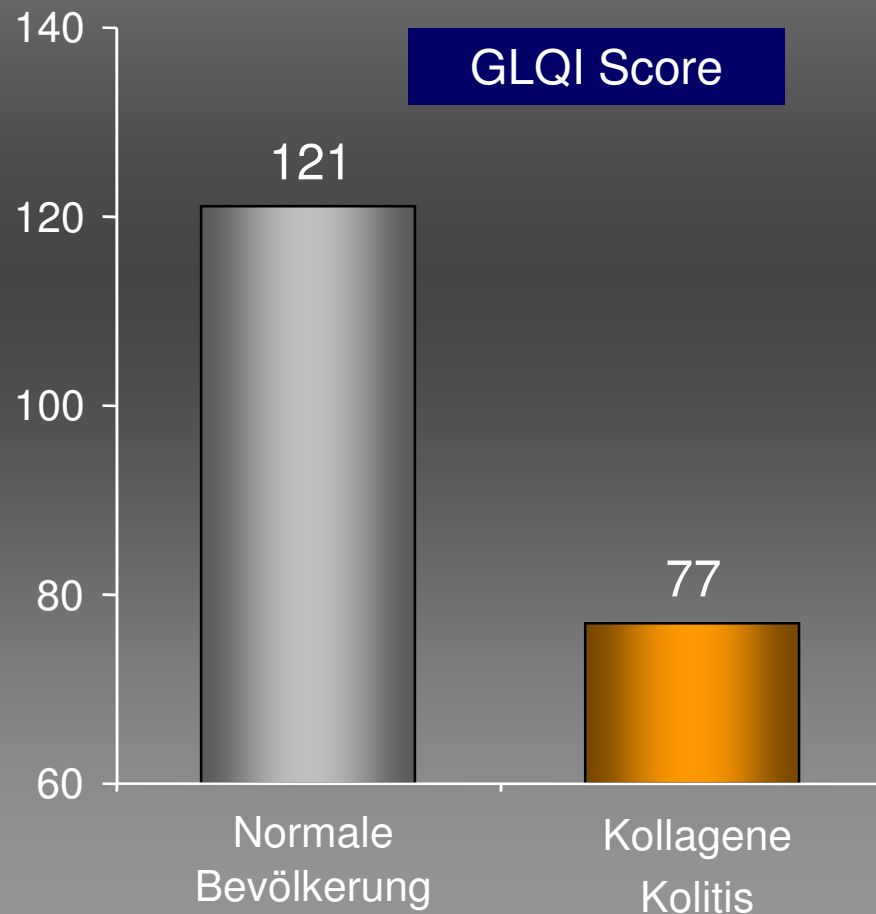


**Muss man Patienten mit
kollagener und lymphozytärer Kolitis
behandeln ?**

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



Therapeutische Optionen

Therapeutische Ansätze bei mikroskopischer Kolitis

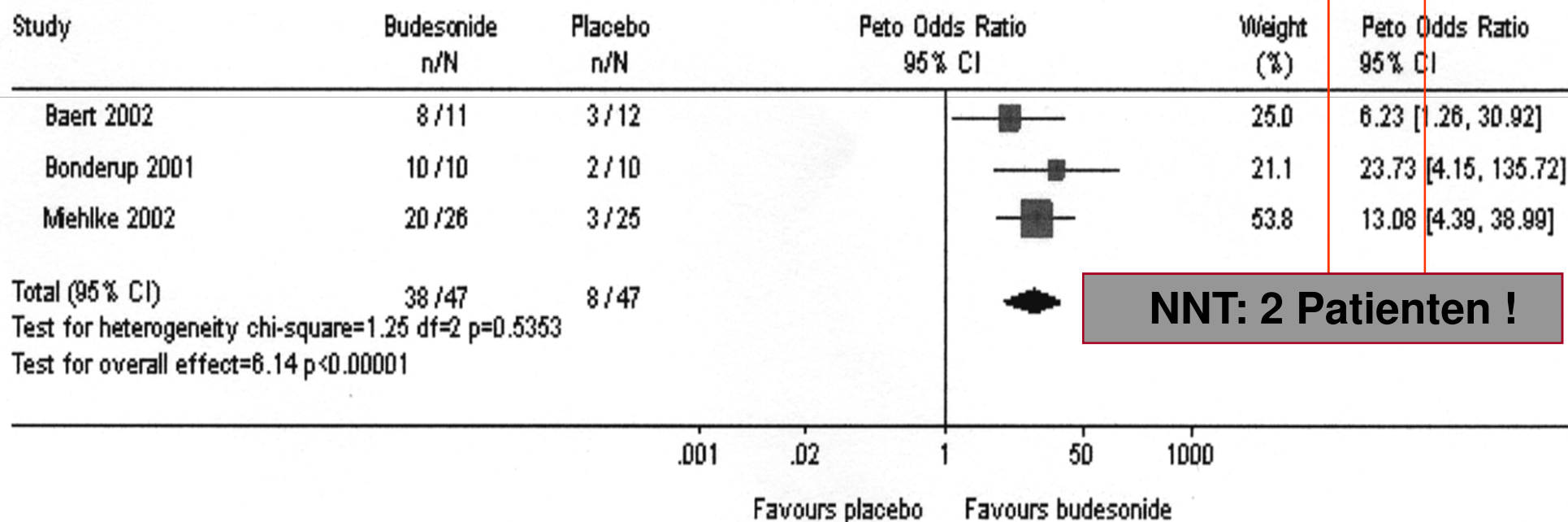
Medikament	Dosis/d	Ansprechrate	RCT
Loperamid	2 – 16 mg	~ 70 %	nein
Wismut	- 300 mg	90 %	1 (9 Pat.)
Mesalazin	2 – 4 g	45 – 90 %	nein
Sulfasalazin	2 – 4 g	59 – 66 %	nein
Cholestyramin	4 – 20 g	33 – 78 %	nein
Prednisolon	10 – 50 mg	55- 80 %	1 (12 Pat.)
Budesonid	9 mg	57 – 100 %	3 (99 Pat.)
Azathioprin	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

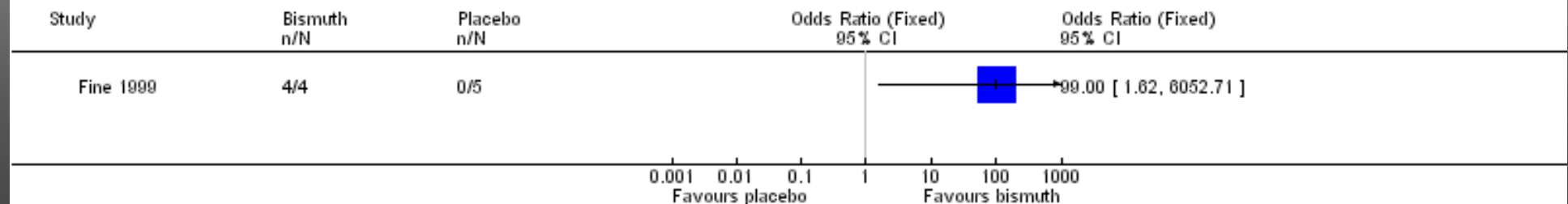
Comparison: 02 Budesonide versus placebo

Outcome: 01 Clinical improvement



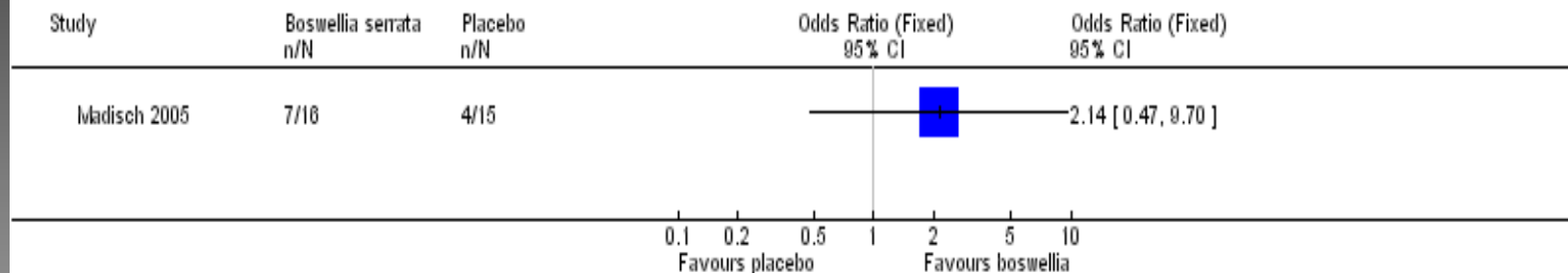
Wismut

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 Polyarthrititis 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 ≥ 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



Woche 0 3 6

u Koloskopie und Histologie

- 4 u



u

Woche 0 3 6

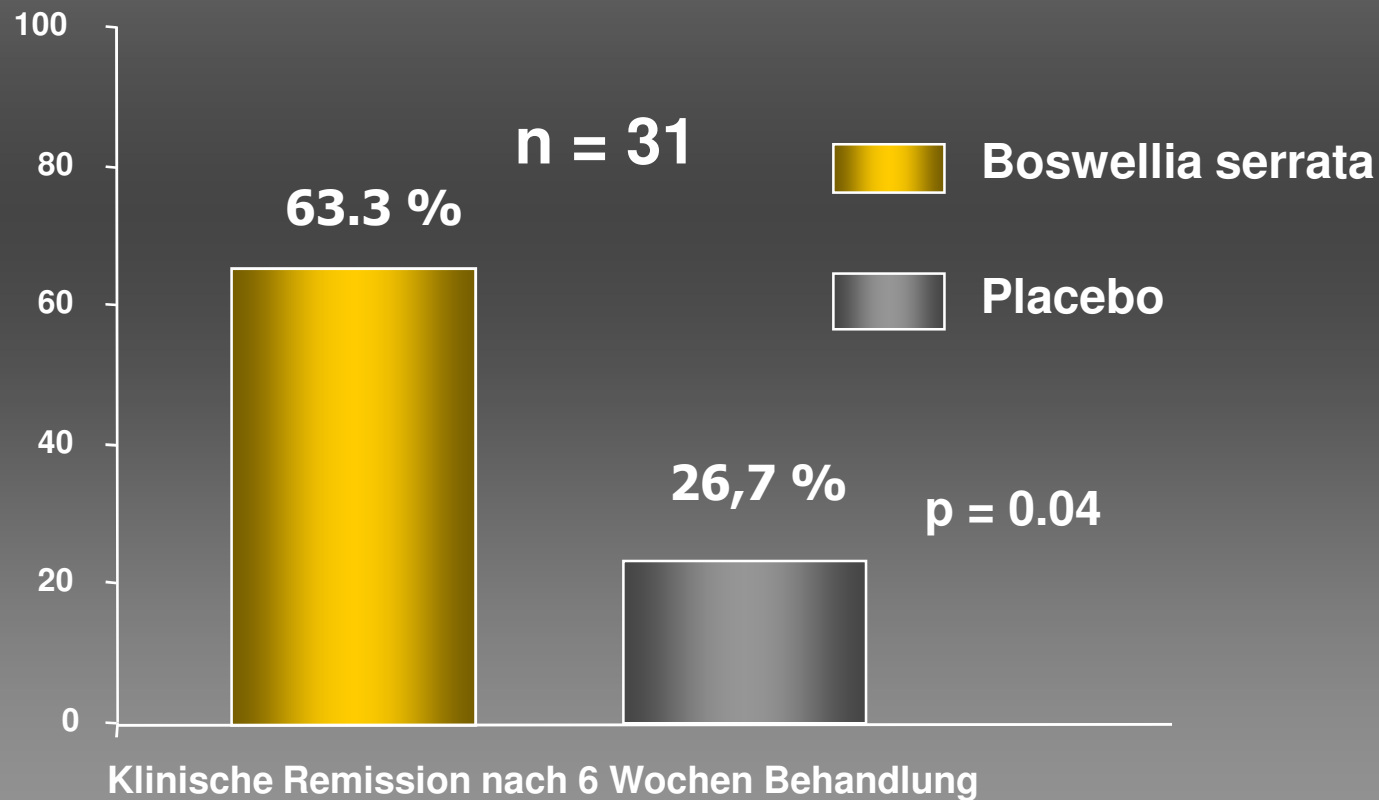
3 +6

Doppelblinde
Therapiephase

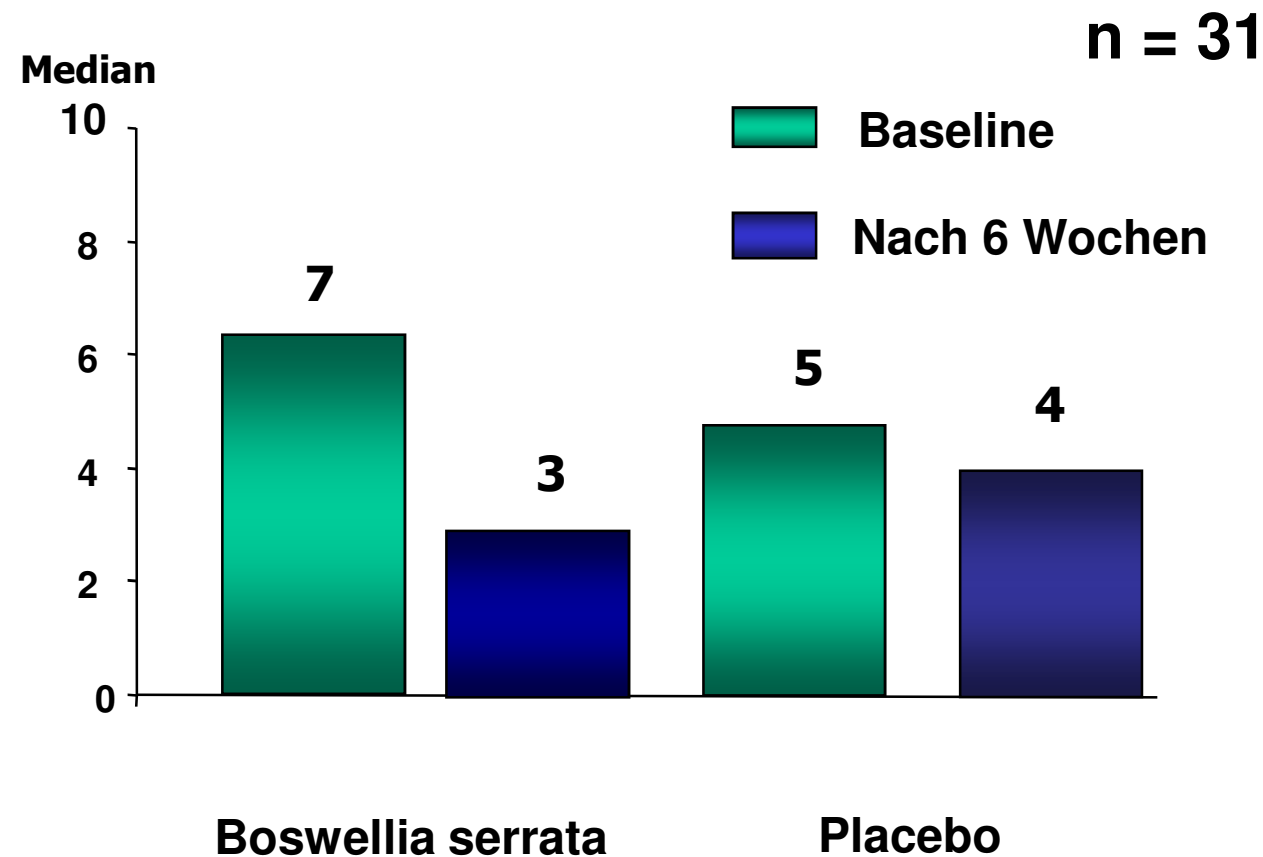
Offene cross-over-Therapie

Klinische Remission nach 6 Wochen

% Patienten (per protokoll)



Stuhlfrequenz (Median) bei Therapiebeginn und nach 6 Wochen



Madisch et al. Int J Colorectal Dis 2007

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

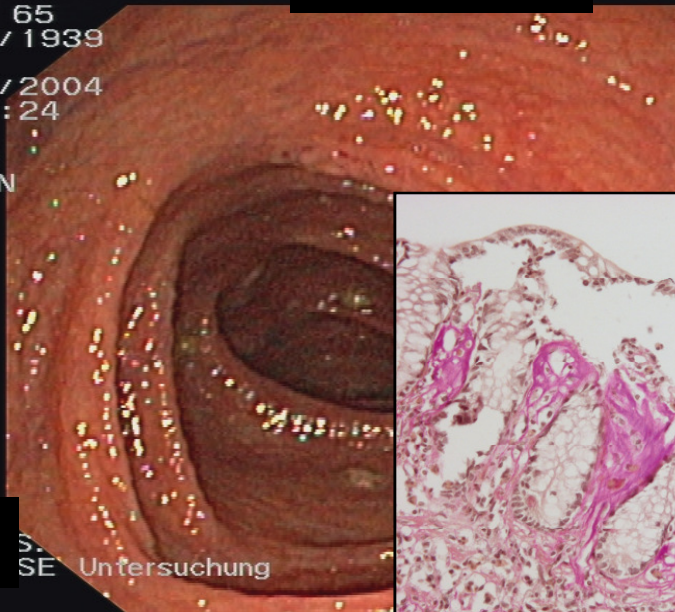
Ausschluß Zöliakie erfolgt

Stuhlkulturen negativ

Patientenbeispiel

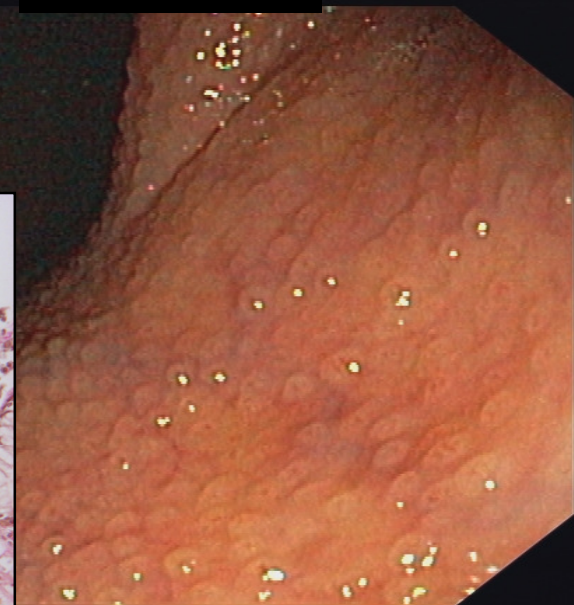
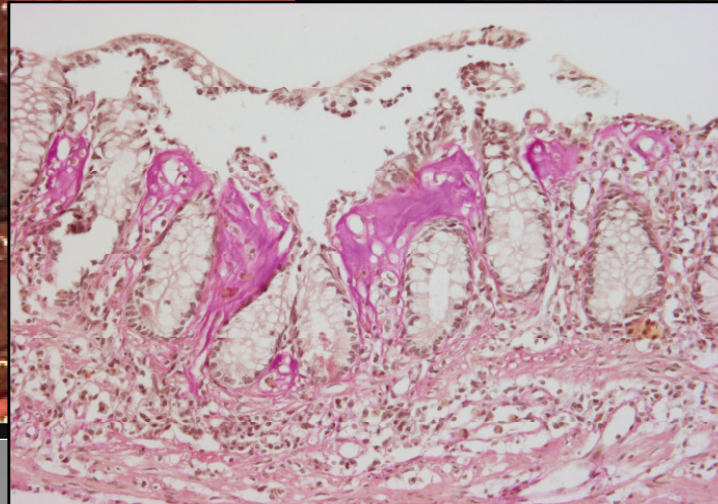
Endoskopie und Histologie vor BSE-Therapie

*
F 65
20/07/1939
21/12/2004
12:18:24
D. F: 5
En: 4 Gr: N

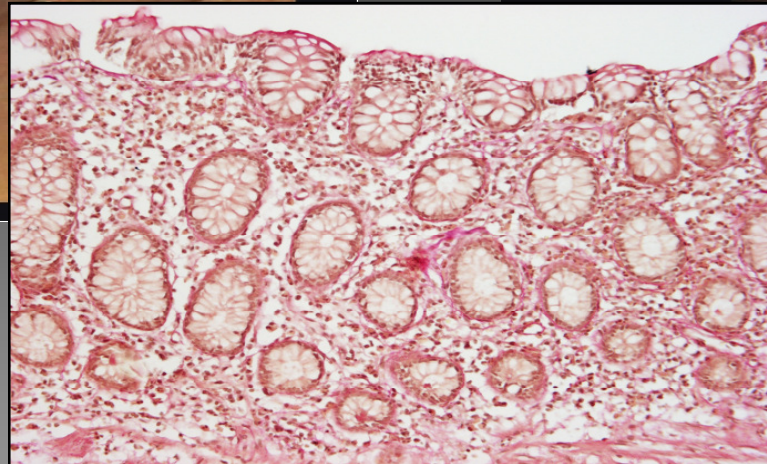
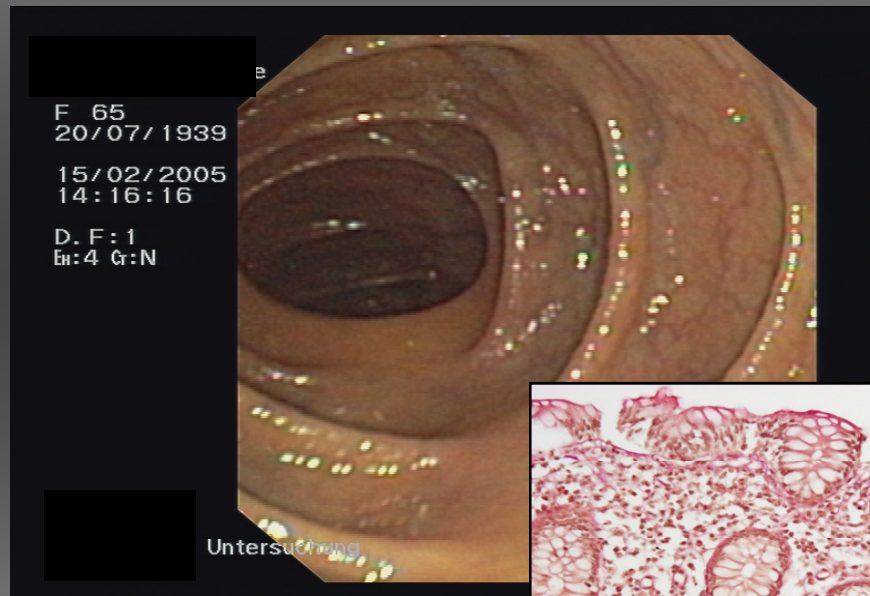


SE Untersuchung

*
F 65
20/07/1939
21/12/2004
12:15:28
D. F: 4
En: 4 Gr: N



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.

