

Colitis-ulcerosa-Therapie – heute und morgen

Derzeit verfügbare Medikamente für Remissionsinduktion und -erhalt sowie neue Optionen in der Entwicklung

Die Colitis ulcerosa ist eine kontinuierliche Mukosaentzündung, die mindestens das Rektum betrifft. Wegen des meist schubförmigen Verlaufs sollte eine optimale Therapie sowohl eine effektive Schubbehandlung (Remissionsinduktion) als auch eine Therapie zum Remissionserhalt umfassen. Dabei kommt den Aminosalicylaten eine herausragende Stellung zu.

Marek Wenzel und Jörg C. Hoffmann

Die Colitis ulcerosa betrifft insbesondere junge Menschen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr und ist neben dem Morbus Crohn die wichtigste chronisch entzündliche Darmerkrankung. Um die aktuelle Diagnostik und Therapie evidenzbasiert und praxisrelevant zusammenzufassen, wurde die bestehende S3-Leitlinie 2011 aktualisiert (1). Für spezielle Fragestellungen kann auf die noch ausführlichere europäische Leitlinie zur Colitis ulcerosa der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) zurückgegriffen werden (2). Zur Diagnostik gehören Laborwerte (z.B. Blutbild, C-reaktives Protein [CRP], alkalische Phosphatase – zur Erkennung einer in bis zu 10% der Fälle assoziierten primär sklerosie-

renden Cholangitis), Bildgebung (z.B. Sonografie) und die Ileokoloskopie mit Biopsieentnahme.

Differenzialdiagnostisch sind infektiöse Darmerkrankungen und der Reizdarm abzugrenzen (Stuhlkulturen, Stuhluntersuchungen auf Clostridien, virologische Diagnostik [Zytomegalievirus]).

In der Verlaufsdagnostik kommen insbesondere Blutbild, CRP, Stuhl-Calprotectin und Sonografie zum Einsatz. Die Endoskopie spielt in der Verlaufsroutine zunächst keine Rolle; allerdings ist sie im Rahmen der Karzinomvorsorge ab Jahr 8 sehr wichtig, da das Risiko eines kolorektalen Karzinoms bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht ist. Anschliessende Überwachungskoloskopien sollten, je nach Erkrankungsausdehnung, ab Jahr 8 (ausgedehnte Kolitis) oder 15 (Linksseitenkolitis) nach Erstmanifestation 1- bis 2-jährlich erfolgen.

Therapeutisches Vorgehen

Der akute Schub einer Colitis ulcerosa präsentiert sich zu meist mit blutiger Diarrhö, Tenesmen und imperativem Stuhldrang. Zur Remissionsinduktion wird eine Kombination aus oral und rektal angewandten 5-Aminosalicylaten (5-ASA, Mesalazin) empfohlen, wobei einer täglichen Einmalgabe oraler retardierter Präparate gegenüber nicht retardierten der Vorzug gegeben werden sollte. Bei ausschliesslich leichter bis mässiger Proktitis kann eine alleinige topische Anwendung von 5-ASA ausreichend sein.

Bei fehlendem Ansprechen auf die genannte Therapie und insbesondere bei ausgedehntem Befall sollte eine systemische Steroidtherapie (0,5–1 mg Prednisolonäquivalent/kg Körpergewicht/Tag) verabreicht werden. Bei besonders schweren Schüben (stationäre Behandlung erforderlich) stehen derzeit die Calcineurinantagonisten Tacrolimus und Cyclosporin A (beide allerdings ohne Zulassung, daher nur stationär) und als Reservetherapie die Anti-TNF- α -Antikörper (insbesondere Infliximab) zur Verfügung (vgl. *Abbildung*).

Auch in der Remissionserhaltung stellen Aminosalicylate einen Grundpfeiler der Therapie dar, wobei sich die Applikationsart am Befallsmuster orientieren sollte (primär topische Therapie der Proktitis und distalen Colitis). Die remissionserhaltende Therapie ist für mindestens zwei Jahre durchzuführen. Da sie wahrscheinlich die Häufigkeit kolitisassoziierter Karzinome im Verlauf senkt, wird eine Therapie mit Aminosalicylaten in der Regel dauerhaft gegeben.

Eine stufenweise Eskalation sollte bei häufigen oder schweren Schüben erfolgen. Hierfür bestehende Möglichkeiten sind neben einer oral/rektalen Kombinationstherapie mit

MERKSÄTZE

- ❖ Differenzialdiagnostisch sind infektiöse Darmerkrankungen und Reizdarm abzugrenzen.
- ❖ Zur Remissionsinduktion wird eine Kombination aus oral und rektal angewandten 5-Aminosalicylaten empfohlen; bei fehlendem Ansprechen und ausgedehntem Befall sollte eine systemische Steroidtherapie verabreicht werden.
- ❖ Auch in der Remissionserhaltung stellen Aminosalicylate einen Grundpfeiler der Therapie dar; eine stufenweise Eskalation sollte bei häufigen oder schweren Schüben erfolgen.
- ❖ Das Risiko opportunistischer Infektionen und der Reaktivierung latenter Infektionen, aber auch für die Entwicklung von Hautkrebs und Epstein-Barr-Virus-assoziierten Non-Hodgkin-Lymphomen ist unter immunsupprimierender Therapie erhöht.

© Jürg C. Hoffmann

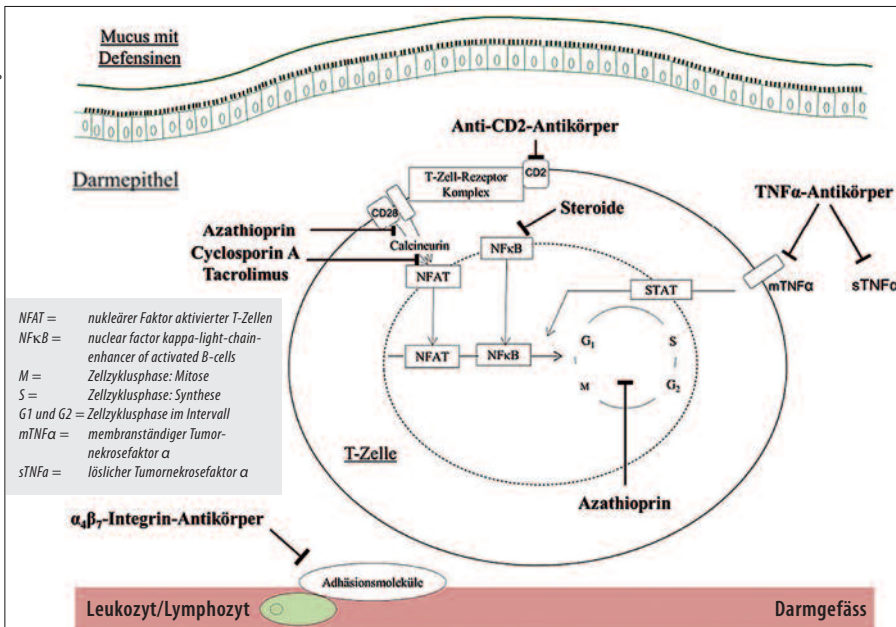


Abbildung: Angriffspunkte verschiedener Immunsuppressiva

Aminosalicylaten und deren Dosiserhöhung eine Therapie mit Azathioprin (2,5 mg/kg Körpergewicht/Tag), mit einem der Anti-TNF- α -Antikörper (Infliximab, Adalimumab, Golimumab) oder dem Anti- α 4 β 7-Integrin-Antikörper Vedolizumab. Kortikosteroide haben in der Dauertherapie keinen Stellenwert.

Bei besonders schweren und refraktären Verläufen ist die Proktokolektomie mit Anlage eines ileoanalen Pouches eine exzellente Alternative. Sie sollte immer beim Nachweis von kolitisassoziierten Karzinomen, hochgradigen Dysplasien oder dysplasieassoziierten Läsionen (DALM) durchgeführt, aber auch bei medikamentös therapieresistentem Schub und entsprechenden Komplikationen diskutiert werden.

Was gilt es zu beachten?

Das Risiko opportunistischer Infektionen und der Reaktivierung latenter Infektionen ist unter immunsupprimierender Therapie erhöht, sodass spätestens vor Beginn einer solchen eine Hepatitis-B-Infektion und eine Tuberkulose auszuschliessen sind sowie eine suffiziente Therapie einer möglichen CMV- oder Clostridium-difficile-Erkrankung zu erfolgen hat. Auch der Impfstatus muss spätestens vor Einleitung einer Immunsuppression überprüft und gemäss den Empfehlungen des Robert Koch-Instituts (RKI) ergänzt werden. Lebendimpfungen unter immunsupprimierender Therapie sind kontraindiziert.

Die Immunsuppression bedeutet nicht nur eine Infektionsgefahr, sondern auch – gerade bei Thiopurinanaloga, Calcineurinantagonisten und bei Anti-TNF- α -Antikörpern – höhere Raten an Hautkrebs und Epstein-Barr-Virus-assoziierten Non-Hodgkin-Lymphomen (Letztergenannte nicht unter Anti-TNF- α -Antikörpern). Daher sollten ein konsequenter Sonnenschutz und jährliche dermatologische Untersuchungen erfolgen.

Therapie der Zukunft

Aufgrund der beschriebenen Nebenwirkungen einer dauerhaft immunsuppressiven Therapie und aufgrund therapieresistenter Verläufe mit hohen Rezidivraten sind neue Therapiestrategien gefragt, wobei auf die Wiederherstellung der gestörten mukosalen Barrierefunktion vermehrt Augenmerk gelegt wird.

Mutaflor® (E. coli Nissle) zeigte in Studien als einziges Probiotikum eine vergleichbare Wirkung zu Mesalazin im Rahmen der Remissionserhaltung (1), kommt jedoch aufgrund der weniger umfangreichen Studienlage nicht primär zur Anwendung. Auch die externe Zufuhr von Phosphatidylcholin, einem wichtigen Bestandteil des Mucus, zeigte in mesalazinrefraktären Verläufen eine gute Verbesserung der Krankheitsaktivität (3). Für VSL#3® (Milchsäure- und Bifidobakterien, nicht im AK der Schweiz) existieren lediglich positive Studienergebnisse in der Anwendung zusätzlich zur konventionellen Therapie (4).

Aufbauend auf weiterführenden Erkenntnissen zur Pathophysiologie der Erkrankung gelangen immer mehr hochspezifische Substanzen in die Testphasen, so beispielsweise Anti-CD2-Antikörper, die allerdings bisher nur im humanisierten

Tierversuch getestet wurden (5). Weitere neue Formen des Targeting sind Thema multipler Forschungsgruppen, wobei insbesondere die Suche nach molekularen Angriffspunkten, wie man sie in der Onkologie bereits kennt, bisher nicht erfolgreich war. Unabhängig hiervon könnte der Calcineurinantagonist Tacrolimus, ein bis anhin nur in der Induktionstherapie verwendetes Medikament, auch in der Remissionserhaltung interessant werden, vorausgesetzt, es kämen doch noch Zulassungsstudien auf den Weg. Weitere Bestrebungen zielen auf verbesserte Applikationsformen ab. So ist neben dem bis jetzt nur für die intravenöse Applikation zugelassenen Vedolizumab eine Studie für die subkutane Gabe in Planung. Als weiterer Anti- α 4 β 7-Integrin-Antikörper zeigte sich zuletzt Etralizumab bei Patienten mit Colitis ulcerosa als wirksam, auch wenn dieser Antikörper bis heute nicht zugelassen ist (6). ❖

Dr. med. Marek Wenzel
 Prof. Dr. med. Jörg C. Hoffmann
 Medizinische Klinik I, St. Marien- und St. Annastiftskrankenhaus
 D-67067 Ludwigshafen

Interessenkonflikte: J.C. Hoffmann: Vortragshonorare durch die Falk Foundation, durch AbbVie, MSD und Takeda.

Literatur:

1. Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS): Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 – Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz. Z Gastroenterol 2011; 49: 1276–1341. www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Colitis_ulcerosa/Leitlinie_Colitis_ulcerosa.pdf
2. Dignass A et al.: Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. J Crohns Colitis 2012; 6: 991–1030.
3. Karner M et al.: First multicenter study of modified release phosphatidylcholine «LT-02» in ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled trial in mesalazine-refractory courses. Am J Gastroenterol 2014; 109: 1041–1051.
4. Tursi A et al.: Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Gastroenterol 2010; 105(10): 2218–2222.
5. Erben U et al.: Targeting human CD2 by the monoclonal antibody CB.219 reduces intestinal inflammation in a humanized transfer colitis model. Clin Immunol 2015; 157(1): 16–25.
6. Vermeire S et al.: Etralizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet 2014; 384(9940): 309–318.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 14/2015. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autoren. Anpassungen an Schweizer Verhältnisse erfolgen durch die Redaktion von ARS MEDICI.