

Aktuelle Therapie der Colitis ulcerosa

Die Colitis ulcerosa ist neben dem Morbus Crohn die wichtigste chronisch entzündliche Darmerkrankung mit einer Inzidenz zwischen 5 bis 25 pro 100 000 Einwohner in Europa. Im Gegensatz zum M. Crohn liegt bei der Colitis ulcerosa ein protektiver Effekt des Zigarettenrauchens vor (1). Grundlegend für die Wahl des Therapieverfahrens ist der Grad der Ausdehnung sowie die Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung. Es wird unterschieden zwischen Remissionsinduktion (Therapie des akuten Schubs) sowie Remissionserhaltung (zwecks Reduktion der Anzahl und des Schweregrades neuer Krankheitsschübe).

ALAIN SCHÖPFER, FRANK SEIBOLD

Remissionsinduktion

Im Falle von leichter bis mittlerer Aktivität bei distaler Colitis ulcerosa sollte mit Aminosalicylaten topisch therapiert werden, im Falle einer Proktitis mit Zäpfchen, im Falle einer Proktosigmoiditis mit Klysmen oder mit Schäumen. Geht die Ausdehnung der Colitis ulcerosa bis zur linken Flexur, kann eine Kombination mit einem oralen Aminosalicylat sinnvoll sein. Als tägliche Dosis scheint bei topischer Applikation 1 g Mesalazin ausreichend zu sein, höhere Dosen (bis 4 g pro Tag) sind nicht besser wirksam (2, 3). Im Falle der topischen Anwendung hat sich eine Überlegenheit der Aminosalicylate gegenüber den Steroiden gezeigt (4).

Falls eine leicht- bis mittelgradig aktive, distale Colitis ulcerosa nicht auf kombinierte (oral und rektal) Aminosalicylate anspricht, sollten auf der Basis von Primärtherapiestudien (kontrollierte Studien fehlen zu dieser Situation) zusätzlich Steroide als Einläufe oder Schaum verabreicht werden (5).

Die empfohlene Behandlungsdauer liegt bei mindestens vier Wochen. Im Falle unzureichender Wirkung ist ein Wechsel auf die orale Gabe systemischer Steroide sinnvoll, auch wenn für diese spezielle Situation keine kontrollierten Studien vorliegen (6). Einläufe mit kurzkettigen Fettsäuren (Butyrat oder Mischung aus Azetat, Propionat und Butyrat) haben sich sowohl in der Primärtherapie (7) als auch bei Aminosalicylat-resistenten Patienten (8) mit Proktosigmoiditis als wirksam erwiesen, allerdings fehlen Vergleichsstudien mit Salicylaten. Ferner sind keine zugelassenen Präparate verfügbar.

Die Primärbehandlung eines schweren Schubes einer distalen Colitis ulcerosa sollte mit oralen systemisch wirksamen Steroiden in Kombination mit lokaler Anwendung von Mesalazin erfolgen. Die Steroide können oral oder intravenös in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten verabreicht werden. Da bei Colitis ulcerosa die Resorption von Steroiden im Dünndarm nicht beeinträchtigt sein dürfte, gibt es keinen pharmakokinetischen Grund, die intravenöse Zufuhr zu bevorzugen. Aus Studien bei Morbus Crohn lässt sich indirekt ableiten, dass eine Dosis von 1 mg Prednisolon/kg KG wahrscheinlich die effektivste Dosis ist (9).

Zur Primärbehandlung des Schubes einer ausgedehnten Colitis ulcerosa von leichter bis mittlerer Aktivität werden orale Aminosalicylate eingesetzt. Die Dosis zur Erzielung einer Remission liegt zwischen 3 und 4,8 g 5-ASA pro Tag. Aufgrund unterschiedlicher Galenik werden verschiedenen Mesalazin-Präparaten und den 5-ASA-Konjugaten Sulfasalazin, Balsalazid und Olsalazid unterschiedliche Wirkprofile zugeschrieben.

Im Falle des Nicht-Ansprechens der ausgedehnten Colitis ulcerosa auf Aminosalicylate sollten auf der Basis von Primärtherapiestudien systemische Steroide oral verabreicht werden. Als Reservetherapie bei schwerer ausgedehnter Colitis ulcerosa und unzureichendem Ansprechen auf die Primärtherapie kommen die systemischen Steroide i.v. zum Einsatz. Wichtig zu erwähnen scheint uns, dass derartige Patienten unter enger Zusammenarbeit von involviertem Internisten, Viszeralchirurgen und Gastroenterologen interdisziplinär betreut werden müssen. Die durchschnittliche Dauer bis zum Ansprechen auf die

i.v.-Steroidtherapie beträgt rund sieben Tage (10). Falls innerhalb dieses Zeitraums keine Besserung zu beobachten ist, muss auf Alternativen für die Therapie der steroidresistenten respektive fulminanten Colitis ulcerosa gewechselt werden. Zum Einsatz kommen i.v. Cyclosporin A, alternativ Tacrolimus, wobei beide Medikamente eine Kontrolle des Serumspiegels erfordern. Neue Daten haben gezeigt, dass Infliximab (Anti-TNF-alpha-Antikörper) effektiv ist in der Induktion sowie Remission von steroidresistenten Patienten mit Colitis ulcerosa (11). Die Datenlage zum Einsatz der Leukozytenapharese ist zwar in Japan positiv, aber noch unzureichend, um Empfehlungen für die Anwendung ausserhalb von Studien zu machen (12). Im Falle des Versagens aller medikamentösen Therapien erfolgt eine Kolektomie.

Im chronisch aktiven Verlauf (Persistenz der klinischen Symptome trotz einer adäquaten medikamentösen Therapie) ist neben der Option einer Kolektomie die Gabe von Azathioprin respektive 6-Mercaptopurin als Therapie etabliert. Die Dosis liegt für Azathioprin bei 2 bis 2,5 mg/kg KG pro Tag, für 6-Mercaptopurin bei 1 bis 1,5 mg/kg KG pro Tag. Der Erfolg der Therapie kann frühestens nach drei Monaten bewertet werden. Im Falle des Ansprechens auf die remissionserhaltende Therapie sollte eine Therapiedauer von drei bis fünf Jahren angestrebt werden. Alternativ kommt Methotrexat infrage, wobei die Datenlage in dieser Indikation für die Colitis ulcerosa weniger gut ist als beim Morbus Crohn. Die ACT-II-Studie hat gezeigt, dass Infliximab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa effektiv ist in der Remissionsinduktion sowie Remissionserhaltung und dazu beiträgt, dass Steroide unter Erhaltung der Remission abgesetzt werden können (13). Seit Mai kann die mittelschwere und schwere Colitis ulcerosa in der Schweiz mit Infliximab behandelt werden, da die Zulassung von Swissmedic vorliegt.

Als wenig etablierte Therapie kann wiederum Tacrolimus sowie der Einsatz einer Leukozytenapharese im Einzelfall erwogen werden.

Remissionserhaltung

Die Remission der Colitis ulcerosa wird klinisch definiert. Kriterien sind die Abwesenheit von Diarrhö (nicht über 3 Stühle täglich), kein sichtbares Blut im Stuhl sowie keine durch die Colitis ulcerosa bedingten intestinalen oder extraintestinalen Beschwerden. Bei gesicherter Diagnose einer Colitis ulcerosa sollte eine remissionserhaltende Therapie erfolgen, Mittel der ersten Wahl sind Aminosalicylate (1,5 bis 2 g Tagesdosis). Die remissionserhaltende Therapie sollte mindestens zwei Jahre durchgeführt werden. Wegen fehlender Studien kann kein gesichertes Stufenschema zur Intensivierung der remissionserhaltenden Behandlung formuliert werden, sollte es zum Versagen der primären Remissionserhaltung kommen.

Versagt die Primärbehandlung, existieren folgende therapeutischen Möglichkeiten zur Remissionserhaltung: Kombinationstherapie von oral/rektal verabreichten Aminosalicylaten (14), eine Erhöhung der oralen Dosis oder eine Therapie mit Azathioprin respektive 6-Mercaptopurin. Im Falle eines ungenügenden Ansprechens auf Azathioprin respektive 6-Mercaptopurin

kann Infliximab für die Remissionserhaltung eingesetzt werden (13). Die Remissionserhaltung nach Induktion durch Cyclosporin A ist ungenügend, da in einem hohen Prozentsatz die Patienten innerhalb von sechs Monaten doch kolektomiert werden (15). Generell müssen die medikamentösen Therapieoptionen gegen eine Operation abgewogen werden.

Im Falle einer Unverträglichkeit von Aminosalicylaten kann der apathogene E.-coli-Stamm Nissle 1917 in der Remissionserhaltung eingesetzt werden (2 x 100 mg/Tag) (16). Keine Bedeutung für die Remissionserhaltung haben systemische Glukokortikoide, orales oder rektales Budesonid, Cromoglicinsäure, systemische Antibiotika, transkutane Nikotintherapie sowie Weihrauchpräparate. ■

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Frank Seibold

Gastroenterologie

Universitätsklinik/Inselspital, 3010 Bern

E-Mail: frank.seibold@insel.ch

Literatur:

1. Corrao G., Tragnone A. et al.: Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy: a nationwide case-control study. Cooperative Investigators of the Italian Group for the Study of the Colon and the Rectum (GISC). *Int J Epidemiol* 1998; 27 (3): 397-404.
2. Campieri M., Gionchetti P. et al.: Optimum dosage of 5-aminosalicylic acid as rectal enemas in patients with active ulcerative colitis. *Gut* 1991; 32: 929-931.
3. Hanauer S.B.: Dose-ranging study of mesalamine (PENTASA) enemas in the treatment of acute ulcerative proctosigmoiditis: results of a multicentered placebo-controlled trial. The U.S. PENTASA Enema Study Group. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4: 79-83.
4. Marshall J.K., Irvine E.J.: Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 293-300.
5. Mulder C.J., Fockens P. et al.: Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 549-553.
6. Truelove S.C., Witts L.J.: Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955: 1041-1048.
7. Vernia P., Marcheggiano A. et al.: Short-chain fatty acid topical treatment in distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 309-313.
8. Vernia P., Anness V. et al.: Topical butyrate improves efficacy of 5-ASA in refractory distal ulcerative colitis: results of a multicentre trial. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 244-8.
9. Landi B., Anh T.N. et al.: Endoscopic monitoring of Crohn's disease treatment: a prospective, randomized clinical trial. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1992; 102: 1647-1653.
10. Meyers S., Lerer P.K. et al.: Predicting the outcome of corticoid therapy for acute ulcerative colitis. Results of a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 50-54.
11. Rutgeerts P., Feagan B.G. et al.: A randomized placebo-controlled trial of infliximab therapy for active ulcerative colitis: ACT I trial (abstract). *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl. 2): A105.
12. Sawada K., Muto T. et al.: Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leucocytapheresis column. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 307-321.
13. Sandborn W.J., Rachmilewitz D. et al.: Infliximab induction and maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT 2 trial (abstract). *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl. 2): A104.
14. D'Albasio G., Pacini F. et al.: Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative colitis: a randomized double-blind study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1143-1147.
15. Carbonnel F., Boruchowicz A.: Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short-term and long-term responses. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2471-6.
16. Rembacken B.J., Snelling A.M. et al.: Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 635-639.

Erstpublikation in TMJ 3/2006.