

Colitis ulcerosa: Endoskopien und Medikamente

Die Art der Remissionseinleitung bestimmt die Wahl der Erhaltungstherapie

Die ulzerative Kolitis verläuft chronisch mit rezidivierenden Symptomen und signifikanter Beeinträchtigung der Betroffenen. Diese Übersicht fasst wichtige Punkte zu Diagnose und Therapie zusammen.

AMERICAN FAMILY PHYSICIAN

Für die ulzerative Kolitis ist eine diffuse Schleimhautentzündung des Dickdarms charakteristisch, die auch das Rektum umfasst und sich auf direkt anschliessende proximale Bereiche ausdehnen kann (Proktosigmoiditis, linksseitige Kolitis, Pankolitis). Der Beginn der Erkrankung liegt meist zwischen 15 und 40 Jahren, aber es gibt einen zweiten Inzidenzspitzen zwischen 50 und 80 Jahren. Frauen und Männer sind gleich häufig betroffen. Die gängige Hypothese zur Entstehung der ulzerativen Kolitis geht von einer primären Dysregulation des Schleimhautimmunsystems aus, die zu einer exzessiven Immunantwort auf die normale Mikroflora führt. Eine eigenartige Assoziation besteht zum Tabakkonsum: Raucher haben ein um 40 Prozent geringeres Colitis-ulcerosa-Risiko; im Vergleich zu Niemalsrauchern haben Exraucher jedoch ein etwa 1,7-mal höheres Erkrankungsrisiko. Eine Beziehung zwischen Ernährungsweise oder Gebrauch gewisser Medikamente hat sich nicht erhärten lassen.

Diagnose

Charakteristische Symptome sind intermittierende blutige Diarrhö, quälender Stuhldrang und Tenesmen. Meist besteht ein Zusammenhang zwischen Ausmass der Entzündung und Schwere der Symptomatik. In einer Untersuchungsreihe mit einem Klassifizierungsschema hatten 54 Prozent der Patienten initial eine leichte, 27 Prozent eine mittelschwere und 19 Prozent eine schwere ulzerative Kolitis. Schwere Erkrankungsformen sprachen auch schlechter auf die Therapie an.

Zu den Differenzialdiagnosen gehören Morbus Crohn, ischämische und infektiöse Kolitis, das Reizdarmsyndrom sowie die pseudomembranöse Kolitis. Bei etablierter ulzerativer Kolitis sind nicht selten extraintestinale Manifestationen (Tabelle 1) zu beobachten und erlauben einen Rückschluss auf die Schwere der Erkrankung.

Für die Diagnosestellung nützliche Untersuchungen umfassen die Suche nach Eiern und Parasiten im Stuhl, Stuhlkultur und Testung auf das Clostridium-difficile-Toxin zum Ausschluss anderer Kolitisursachen. Unspezifische Entzündungsparameter wie BSR oder C-reaktives Protein können erhöht sein. Der chronische Blutverlust kann sich in einer Anämie äussern, und eine anhaltende Diarrhö kann zu Hypokaliämie führen.

Als diagnostische Massnahme der Wahl gilt heute die Koloskopie beziehungsweise Proktosigmoidoskopie mit Biopsie, die sehr sensitiv ist. Typische Veränderungen sind veränderte Gefässzeichnung, gesteigerte Verletzlichkeit der Schleimhaut, Exsudate, Ulzerationen und eine Körnung, die jeweils den ganzen Darmlumenumfang betreffen. Die flexible Sigmoidoskopie ist bei der Abklärung einer chronischen Diarrhö sehr nützlich, kann aber Morbus-Crohn-Läsionen des Colon ascendens und transversum verpassen, weshalb nach Diagnose einer entzündlichen Darmerkrankung durch Sigmoidoskopie zusätzlich eine komplette Kolonoskopie erfolgen sollte, schreiben die Autoren dieser Übersicht im «American Family Physician». Die Abgrenzung einer ulzerativen Kolitis gegenüber dem M. Crohn ist nicht immer einfach und muss bei bis zu 10 bis 15 Prozent der Patienten trotz Biopsie offen bleiben. Für die Routinediagnostik sind serologische Tests (perinukleäre Anti-Neutrophilen-Zytoplasma-Antikörper [pANCA] und Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper [ASCA]) noch nicht empfohlen.

..... Merksätze

- Die gängige Hypothese zur Entstehung der ulzerativen Kolitis sieht primär eine Dysregulation des Schleimhautimmunsystems, die zu einer exzessiven Immunantwort auf die normale Mikroflora führt.
- Mit einer medikamentösen Therapie erreichen etwa zwei Drittel der Betroffenen eine klinische Remission, und 80 Prozent der therapietreuen Patienten können die Remission erhalten.
- Patienten mit ulzerativer Kolitis haben ein erhöhtes Risiko für Dickdarmkrebs, was im Krankheitsverlauf ein regelmässiges endoskopisches Screening erforderlich macht.

Tabelle 1: Extraintestinale Manifestationen bei ulzerativer Kolitis

| | Häufigkeit |
|-----------------------------------|------------|
| Osteoporose | 15,0% |
| Ulzerationen der Mundhöhle | 10,0% |
| Arthritis | 5,0–10,0% |
| Primär sklerosierende Cholangitis | 3,0% |
| Uveitis | 0,5–3,0% |
| Pyoderma gangraenosum | 0,5–2,0% |
| Tiefe Venenthrombose | 0,3% |
| Lungenembolie | 0,5% |

Therapie

Medikamentöse Behandlung

Das Management der ulzerativen Kolitis umfasst die akute Therapie aller entzündlichen Symptome und danach den Erhalt der Remission. Wegleitend sind der Schweregrad der Symptome und die Ausdehnung des Kolonbefalls. Mit einer medikamentösen Therapie erreichen etwa zwei Drittel der Betroffenen eine klinische Remission, und 80 Prozent der therapietreuen Patienten können die Remission erhalten.

Die *Tabelle 2* führt die heute gängigen Medikamente gegen ulzerative Kolitis auf. First-Line-Therapien umfassen Mesalazin (5-Aminosalicylsäure [5-ASA]), das topisch vom Kolonlumen aus auf die Schleimhaut einwirkt und dort zahlreiche proin-

flammatorische Mediatoren beeinflusst. Die 5-ASA-Wirkung scheint dosisabhängig zu sein. Eine Proktitis spricht besser auf Suppositorien an als auf die orale Mesalazinverabreichung. Die Therapieantwort kann drei bis vier Wochen benötigen. Patienten mit Proktosigmoiditis müssen mit 5-ASA-Klysmen behandelt werden. Die Therapieantwort bis zur Remission kann so vier bis sechs Wochen dauern. Patienten, die die anale Irritation von topischem Mesalazin nicht ertragen, können eine orale Verabreichungsform versuchen, allerdings dauert es länger bis zur Remission, und diese scheint nicht ebenso häufig einzutreten wie bei direkter topischer Behandlung. Bei Pankolitis ist oft eine Kombination von oralem und topischem Mesalazin zusammen mit Kortikosteroiden erforderlich.

Für Patienten, die auf die Maximaldosierung von 5-ASA-Präparaten nicht ansprechen oder die Nebenwirkungen nicht tolerieren können, kommen orale Steroide in Betracht. Prednison wird in solchen Fällen mit 40 bis 60 mg täglich dosiert, bis die Symptome völlig kontrolliert sind, was gewöhnlich 10 bis 14 Tage dauert. Dann kann die Dosis in wöchentlichen 5-mg-Schritten langsam ausgeschlichen werden. Für die Erhaltungstherapie werden orale Steroide wegen der gefürchteten Nebenwirkungen nicht empfohlen.

In schweren Fällen, die auch auf orale Kortikosteroide nicht ansprechen, müssen unter stationären Bedingungen intravenöse Steroide (z.B. Methylprednisolon [Solu-Medrol®]) eingesetzt werden. Führt dies innert einiger Tage nicht zum Therapieansprechen, kommt Ciclosporin (Ciclosol®, Sandimmun®) in Betracht. Die Datenlage zu Wirksamkeit, Langzeiteffekten und Kosten in dieser Indikation ist jedoch noch dünn.

Tabelle 2: Bei ulzerativer Kolitis häufig eingesetzte Medikamente

| | Tagesdosis | Häufige Nebenwirkungen |
|------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 5-Aminosalicylsäure (5-ASA): | | |
| Sulfasalazin (Salazopyrin®) | 2–6 mg | Agranulozytose, Diarrhö, Kopfweh, Nausea, Exanthem, Störung der Nierenfunktion |
| Mesalazin | | |
| - Asacol®, Asazine® | 2,4–4,8 g | |
| - Mesazin® | 1,5–3 g | |
| - Pentasa® | 2–4 g | |
| - Salofalk® | 1,5–3 g | |
| Steroide: | | |
| Prednison | 40–60 mg | Nebenniereninsuffizienz, Hyperglykämie, Osteoporose |
| Steroidklysm: | | |
| Budesonid (Budenofalk®, Entocort® Enema) | 2 mg | Diarrhö |
| Immunmodulatoren: | | |
| Azathioprin (Azarek®, Imurek®) | 1,5–2,5 mg/kg KG | Kopfschmerzen, Diarrhö, Hepatotoxizität, Leukopenie, Myalgien |
| Mercaptopurin (Puri-Netho®) | 0,75–1,5 mg/kg KG | Kopfschmerzen, Diarrhö, Hepatotoxizität, Leukopenie, Myalgien |
| Infliximab (Remicade®) | 5 mg/kg KG | Arthralgien, Fieber, Infektionen, Malaise, Myalgien |

Empfehlungen für die Praxis

| | Evidenzgrad |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Patienten mit mässig aktiver ulzerativer Kolitis haben mit höheren Dosen (4,8 g/Tag) von 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) eine grössere Besserungschance. | B |
| Patienten mit Proktitis sollten 5-ASA-Suppositorien anstatt einer oralen 5-ASA-Therapie erhalten. | B |
| Patienten unter chronischer Steroidtherapie sollten auf Osteoporose gescreent werden und erhalten gewöhnlich eine Prophylaxe mit Kalzium, Vitamin D und Bisphosphonaten. | C |
| Anstelle von 5-ASA können Patienten mit ulzerativer Kolitis nicht pathogene Escherichia coli erhalten. | B |
| Patienten mit ulzerativer Kolitis sollten 8 Jahre nach Diagnose einer Pankolitis und 12 bis 15 Jahre nach Diagnose einer linksseitigen Erkrankung eine Screeningkoloskopie erhalten, die danach alle 1 bis 3 Jahre wiederholt werden soll. | B |

Evidenzgrad B: basiert auf inkonsistenter oder patientenorientierter Evidenz beschränkter Qualität.
 Evidenzgrad C: beruht auf Konsensus, krankheitsorientierter Evidenz, üblicher Praxis, Expertenmeinung oder Fallberichten.

In zwei neueren klinischen Studien erzielten 60 Prozent der Patienten, die zuvor auf Kortikosteroide nicht angesprochen hatten, mit Infliximab (Remicade®) eine Remission, gegenüber 30 Prozent mit Plazebo.

Die zur Remissionseinleitung notwendige Art der medikamentösen Behandlung bestimmt die Wahl der Erhaltungstherapie. Patienten, die unter 5-ASA allein in Remission kamen, können mit derselben Therapie, typischerweise in niedrigerer Dosierung, behandelt werden. Waren zur Remission Azathioprin oder Infliximab notwendig, werden diese auch in die Erhaltungstherapie einbezogen. Erforderte die Remission Steroide, müssen in der Erhaltensbehandlung oft höhere Mesalazindosen eingesetzt werden. Steroide sollten wenn irgend möglich über langsames Ausschleichen in der Erhaltungstherapie ganz abgesetzt werden. Ist dies nicht möglich, muss die noch effektive niedrigste Dosis gesucht werden, und den Nebenwirkungen ist in jedem Fall Rechnung zu tragen. Wie für alle Patienten unter chronischer Kortikosteroidbehandlung ist ein regelmässiges Krafttraining anzuraten. Ausserdem sollte ein Osteoporosescreeing mit Messung der Knochenmineraldichte erfolgen, und zur Prophylaxe werden Kalzium, Vitamin D und Bisphosphonate empfohlen.

Chirurgische Behandlung

Prospektive randomisierte Studien mit dem Vergleich einer medikamentösen oder chirurgischen Therapie bei Patienten mit ulzerativer Kolitis gibt es nicht. Eine Kolektomie ist zu rechtfertigen bei Patienten, die Dysplasien oder Karzinome entwickeln,

auf maximale medikamentöse Behandlung resistent sind oder massive Blutungen, eine Perforation oder ein toxisches Megakolon erleiden. Das toxische Megakolon, das Zeichen einer fulminanten ulzerativen Kolitis sein kann, bedarf notfallmässiger chirurgischer Beurteilung.

Die chirurgische Resektion ist bei der ulzerativen Kolitis kurativ, und es wurde gezeigt, dass sie zu dauerhaften Verbesserungen der Lebensqualität führen kann. Der Preis sind allerdings mögliche Komplikationen (Darmverschluss, Pouch-Entzündung oder -Dysfunktion, Strikturen) und eine mögliche Beeinträchtigung der Fertilität bei Frauen.

Komplementäre Behandlungen

Colitis-ulcerosa-Patienten suchen nicht selten nach Alternativen, wenn die Nebenwirkungen oder eine eingeschränkte Wirksamkeit der heutigen medikamentösen Behandlung stören. Eine allerdings nicht verblindete Studie kam zum Schluss, dass Lactobacillus (Actifit® im Supermarkt) in der Verhütung von Rezidiven ebenso effektiv war wie Mesalazin. Andere Studien dokumentieren eine vergleichbare Effektivität von nicht pathogenen Escherichia coli (Mutaflor®) und 5-ASA-Präparaten in der Behandlung und Rezidivprophylaxe der ulzerativen Kolitis.

Darmkrebscreening

Patienten mit ulzerativer Kolitis haben ein erhöhtes Risiko für Dickdarmkrebs. Anatomisches Ausmass und Dauer der Erkrankung korrelieren mit diesem Risiko. In einer Metaanalyse betrug das Kolonkarzinomrisiko innert der ersten 10 Jahre 2 Prozent, innert 20 Jahren 8 Prozent und innert 30 Jahren 18 Prozent. Patienten, bei denen ausschliesslich Rektum oder Sigma befallen sind, gelten nicht als erhöht krebsgefährdet. Zwar gibt es zur Fragestellung keine randomisierten kontrollierten Studien, britische und US-amerikanische Richtlinien empfehlen jedoch eine initiale Kolonoskopie nach einer gewissen Krankheitsspanne und danach regelmässige endoskopische Kontrolluntersuchungen (Kasten).

Eine Metaanalyse von neun Beobachtungsstudien bei 1900 Patienten fand bei Mesalazingebruch eine reduzierte Wahrscheinlichkeit kolorektaler Karzinome. Diese Aussage bedarf aber noch weiterer Studien. ■

Robert C. Langan et al.: Ulcerative colitis: diagnosis and treatment. American Family Physician 2007; 76 (No. 9): 1323-1330.

Interessenkonflikte: keine

Halid Bas