

SEMINAR

Update Colitis ulcerosa

Mit modernen Medikamenten zur steroidfreien Remission

S. Fischer, M. F. Neurath, R. Atreya

Die Colitis ulcerosa stellt oft ein schwerwiegendes Krankheitsbild dar, das die Lebensqualität deutlich einschränken kann. Befallsmuster und Krankheitsaktivität weisen den Weg zur optimalen medikamentösen Therapie. Eine adäquate Lebensqualität und eine steroidfreie Remission sind realistische Ziele, ggf. auch eine Abheilung der mukosalen Entzündung. Chirurgische Interventionen müssen bei einigen Verläufen rechtzeitig berücksichtigt werden.

Diagnostik

Die Colitis ulcerosa ist durch eine kontinuierliche und mukosale Entzündung des Rektums mit variabler Ausdehnung nach proximal charakterisiert. In wenigen Fällen kann neben der Manifestation im Kolon auch das terminale Ileum beteiligt sein („backwash ileitis“).

Die Diagnose einer Colitis ulcerosa wird in der Zusammenschau klinischer, endoskopischer, histologischer, bildgebender und laborchemischer Befunde gestellt. Klinische Leitsymptome sind Diarrhöen, Hämatochezie, abdominelle Schmerzen, ungewollter Gewichtsverlust, Beimengung von Schleim im Stuhl sowie

Fieber. Bei der Colitis ulcerosa handelt es sich um eine Systemerkrankung, die sich extraintestinal auch im Bereich der Gelenke (Mono- oder Oligoarthritis, Spondylitis enteropathica, ankylosierende Spondylitis), der Augen (Uveitis, Episcleritis), der Haut (Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum) oder hepato-biliär (primär sklerosierende Cholangitis, PSC) manifestieren kann. Selten sind pulmonale oder neurologische Manifestationen zu verzeichnen.

Bei der laborchemischen Untersuchung sollten neben dem Blutbild das C-reaktive Protein (CRP), Nierenwerte und Transaminasen sowie Cholestaseparameter bestimmt werden [1]. Allerdings können laborchemisch weder direkte Rückschlüsse auf eine Colitis ulcerosa gezogen werden, noch kann die Erkrankung ausgeschlossen werden. Die mukosale Entzündungsaktivität korreliert oftmals nicht mit dem CRP-Wert. Mangelerscheinungen sollten überprüft werden, insbesondere im Eisenhaushalt. Eine Erhöhung des fäkalen Calprotectins, eines Neutrophilenmarkers, zeigt aktive Entzündungsprozesse im Darm an und kann als Verlaufsparemeter herangezogen werden. Er ist allerdings unspezifisch und kann auch bei infektiöser und maligner Genese erhöht sein.



dr. med. (Univ. Pécs)
Sarah Fischer
Medizinische Klinik 1,
Universitätsklinikum
Erlangen

MMW-Fortbildungsinitiative:
Gastroenterologie für den Hausarzt
Regelmäßiger Sonderteil der
MMW-Fortschritte der Medizin.

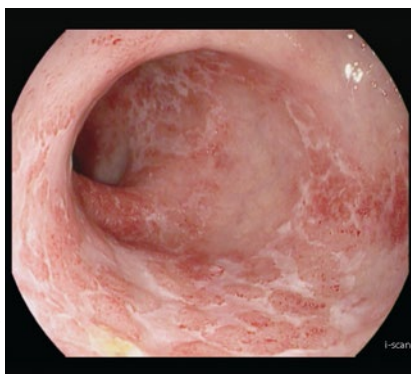


Herausgeber:
Gesellschaft für Gastroenterologie
in Bayern e. V.; Tassilostr. 2, D-85540 Haar
Tel.: 089/3265-3672
E-Mail: info@gfgb.org
Internet: www.gfgb.org

Redaktion:
Prof. Dr. med. W. Scheppach, Würzburg
Prof. Dr. med. R. M. Strauch, München
Prof. Dr. med. D. Strobel, Erlangen
Prof. Dr. med. H. S. Fießl, München

Eines der wichtigsten Verfahren im Rahmen der Erstdiagnostik einer Colitis ulcerosa ist die Ileokoloskopie mit Entnahme von Stufenbiopsien aus dem terminalen Ileum und allen Abschnitten des Kolon. So werden die Ausbreitung der Erkrankung sowie die Schwere der Entzündung, bestimmt, was direkt die Therapieentscheidung beeinflusst und auch in der Karzinomüberwachung einen hohen Stellenwert hat. Bei ausgedehntem Befall werden ein- bis zweijährliche Kontrollkoloskopien mit multiplen Stufenbiopsien nach 8 Jahren empfohlen. Bei Linksseitenkolitis kann man damit 15 Jahre warten. Im Falle einer Proktitis sind sie nicht notwendig. Bei Diagnosestellung einer PSC werden jährliche Koloskopien empfohlen. Die Anwendung der Chromoendoskopie empfiehlt sich zur besseren Detektion von intraepithelialen Läsionen [1, 2, 3].

Die hochauflösende transabdominale Sonografie hat als nichtinvasives Verfahren in der Initialdiagnostik und Verlaufskontrolle der Colitis ulcerosa einen hohen Stellenwert. Mit ihr können Aktivität und Ausbreitung der Erkrankung überwacht werden. Zeichen einer akuten Entzündung sind hierbei eine Verdickung der Darmwand, aufgehobene Darmwandschichtung und vergrößerte



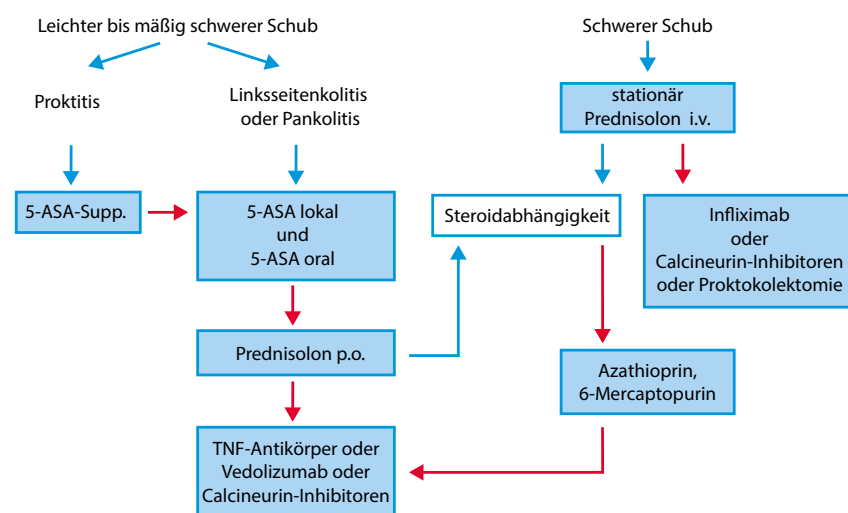
Eine Proktosigmoiditis ulcerosa liegt vor, wenn die Colitis ulcerosa bis ins Sigma reicht.

Tab. 1 **Medikamentöse Therapie der Colitis ulcerosa**

Wirkstoff	Applikation	Induktionsdosis	Erhaltungsdosis
Mesalazin (5-ASA)	p. o.	3–4,8 g/d	1,5–2,4 g/d
	Supp.	0,5–1 g/d	0,5–1 g/d
	Klysmen	1–4 g/d	1–4 g/d
E. coli Nissle 1917	p. o.	2 × 100 mg/d	2 × 100 mg/d
Prednisolon	p. o.	1 mg/kg KG; max. 60 mg/d	-
	i. v.	60 mg bis max. 100 mg/d	-
Budesonid/MMX	p. o.	9 mg/d	-
Budesonid lokal	rektal	2 mg/d	-
Azathioprin	p. o.	-	2–2,5 mg/kg/d
6-Mercaptopurin	p. o.	-	1–1,5 mg/kg/d
Infliximab	i. v.	5 mg/kg in Woche 0, 2, 6	5 mg/kg alle 8 Wochen ¹⁾
Adalimumab	s. c.	160 mg in Woche 0, 80 mg in Woche 2	40 mg alle 2 Wochen ²⁾
Golimumab	s. c.	200 mg in Woche 0, 100 mg in Woche 2	50 mg (< 80 kg), 100 mg (> 100 kg) alle 4 Wochen
Vedolizumab	i. v.	300 mg in Woche 0, 2, 6	300 mg alle 8 Wochen ³⁾
	p. o.	-	5 mg/kg/d ⁴⁾
Ciclosporin	i. v.	2 mg/kg/d	-
	p. o.	-	5 mg/kg/d ⁴⁾
Tacrolimus	p. o.	0,1–0,2 mg/kg/d	0,1–0,2 mg/kg/d
	i. v.	0,01–0,02 mg/kg/d ⁵⁾	-

1) Bei sekundärem Wirkverlust 5–10 mg/kg/d alle 4–8 Wochen. 2) Bei sekundärem Wirkverlust 40–80 mg alle 1–2 Wochen. 3) Bei sekundärem Wirkverlust 300 mg alle 4 Wochen. 4) Zielspiegel 250–400 ng/ml. 5) Zielspiegel 4–8 ng/ml.

Abb. 1 **Algorithmus zur Remissionsinduktion (nicht ausreichendes Ansprechen auf die Therapie wird mit roten Pfeilen gekennzeichnet)**



Lymphknoten. Der ultrasonografische Befund korreliert gut mit dem endoskopischen Erscheinungsbild.

Eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie oder Magnetresonanz-Enteroklysmat kann zur Abgrenzung von einem Morbus Crohn notwendig werden. Gelegentlich sind die Entitäten der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nicht eindeutig voneinander zu differenzieren. Hier wird dann die Diagnose einer Colitis indeterminata gestellt [1, 3]. In Einzelfällen können spezifische Autoantikörper zur Diagnosefindung herangezogen werden. Perinukleäre antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (p-ANCA) sind bei maximal 65% der Colitis-ulcerosa-Patienten und bei weniger als 10% der Morbus-Crohn-Patienten zu finden [1, 3]. Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper (ASCA) sind häufiger bei Morbus-Crohn-Patienten zu finden. Als Screening-Methode ist die Bestimmung der Autoantikörper wegen der niedrigen Sensitivität (51%) allerdings nicht geeignet.

Konservative Therapie

Die folgenden Therapieempfehlungen basieren im Wesentlichen auf den Empfehlungen der aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien [1, 2].

Remissionsinduktion

Leicht- bis mäßiggradige Proktitis · Hier kommen zunächst 5-Aminosalicylate (5-ASA) als Suppositorien zum Einsatz. 5-ASA hat aufgrund einer geringen Resorptionsrate seine entzündungshemmende Wirkung vorrangig im Bereich des Darms. Bei fehlendem klinischem Ansprechen wird eine Kombinationstherapie mit oralen 5-ASA-Präparaten oder topischen Steroiden wie Budesonid durchgeführt. Eine therapierefraktäre Proktitis kann eine Therapie mit Immunsuppressiva und/oder Biologika notwendig machen.

Leicht- bis mäßiggradige Linksseitenkolitis · Überschreitet die Entzündung das Rektum, sollte 5-ASA bei leichter oder mäßig schwerer Entzündung schon zur initialen Therapie oral und rektal (Klysmen, Rektalschäume) appliziert werden.

Für Patienten, die auf diese Therapie nicht klinisch ansprechen, ist der Wirkstoff Budesonid in einer Multimatrix-(MMX)-Formulierung zugelassen worden. Er kann für einen Zeitraum von acht Wochen zusätzlich zu dem 5-ASA Präparat eingesetzt werden. Alternativ, insbesondere bei ausgeprägter Entzündung oder bei refraktärem Verlauf ist eine systemische Steroidtherapie indiziert. Kortikosteroide kommen nur zur Remissionsinduktion in Betracht.

Leicht- bis mäßiggradige Pankolitis · Eine Pankolitis wird initial mit einer Kombinationstherapie aus 5-ASA-Präparaten zur oralen und rektalen Anwendung in Form von Klysmen oder Rektalschäumen therapiert. Ist die Entzündung unter dieser Therapie nicht rückläufig, sind Kortikosteroide zur oralen Anwendung indiziert. Diese sollten allerdings abhängig vom klinischen Ansprechen innerhalb von 8–12 Wochen wieder ausgeschlichen werden. Bei steroidabhängigem Verlauf ist eine Thiopurin-Therapie notwendig. Als Therapiealternativen stehen TNF-Antikörper (Infliximab, Adalimumab, Golimumab) oder der Adhäsionsmolekül-Antikörper Vedolizumab zur Verfügung [4].

Schwerer Schub · Bei einem schweren Schub (≥ 6 blutige Diarrhöen pro Tag, Fieber, Tachykardie, Anämie, Blut-senkungsgeschwindigkeit ≥ 30 mm/h) sollte eine intravenöse Steroidtherapie unter stationären und interdisziplinären Bedingungen erfolgen. Ist die Colitis unter systemischer Gabe von Steroiden nicht innerhalb von 3–5 Tagen nach Therapiebeginn rückläufig, sollte die Gabe von Ciclosporin A oder dem TNF-Antikörper Infliximab erfolgen. Bei den Therapieentscheidungen sollte man zu jedem Zeitpunkt auch kritisch die mögliche Notwendigkeit zur Proktokolektomie evaluieren. Bei schweren oder therapierefraktären Verläufen muss unter anderem auch an eine pseudomembranöse Colitis sowie eine Zytomegalievirus-Infektion gedacht werden.

Remissionserhaltung

bei Colitis-ulcerosa-Patienten empfiehlt sich eine remissionserhaltende Therapie mit 5-ASA-Präparaten. Die Galenik richtet sich nach der Krankheitsmanifestation. Die Therapie sollte für mindestens zwei Jahre durchgeführt werden. Häufig wird die 5-ASA-Gabe aber aufgrund eines zusätzlichen chemopräventiven Effekts auch länger fortgeführt. Im

Falle einer 5-ASA-Unverträglichkeit kann alternativ *E. coli* Nissle eingesetzt werden.

Bei steroidabhängigem Verlauf ist eine immunsuppressive Therapie mit Thiopurinen indiziert. Zu beachten ist der verzögerte Wirkungseintritt von 8–12 Wochen, weshalb Thiopurine nicht zur Akuttherapie verwendet werden können. Nach erfolgreichem Einsatz eines Calcineurin-Inhibitors setzt man diesen nach ca. 6 Monaten ab und führt die parallel begonnene Thiopurin-Therapie fort.

Nach erfolgreichem Einsatz von TNF-Antikörpern oder Vedolizumab führt man diese zur Remissionserhaltung zumindest bis zum Erreichen einer klinischen und endoskopischen Remission fort. Die Bestimmung des Talspiegels kann zukünftig die Dosierung von Biologika erleichtern und in einigen Fällen Ursachen des sekundären Wirkverlusts detektieren [5]. Nach erfolgreicher Behandlung mit einer Kombination aus einem Thiopurin und einem TNF-Antikörper strebt man aufgrund des erhöhten Nebenwirkungsrisikos an, eines der Medikamente abzusetzen.

Steroide haben keinen klinischen Nutzen zur Erhaltung der Remission

Der konkrete Fall

Anamnese. Ein 19-jähriger Berufsschüler stellt sich mit seit Wochen persistierenden Diarrhöen, Tenesmen und linksseitigem Unterbauchschmerz vor. Er berichtet, seit einem Jahr gelegentlich Blutauflagerungen auf dem Stuhl zu haben.

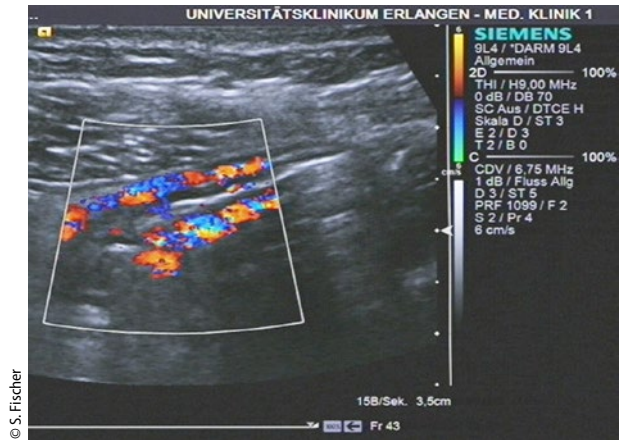
Diagnose. Es wurden bereits mehrere Stuhlkulturen angelegt, in welchen keine pathologischen Keime nachgewiesen werden konnten. Das Abdomen ist weich, ohne Abwehrspannung und Resistenzen. Es besteht ein Druckschmerz im linken Unterbauch. Laborchemisch ergeben sich keine signifikanten Pathologien. Auch die Entzündungswerte, insbesondere das C-reaktive Protein (CRP), sind normwertig. In einer Ileokoloskopie wird eine Proktosigmoiditis festgestellt. Pathohistologisch zeigt sich das Bild einer kontinuierlichen, chronischen, mäßig-floriden, mukosalen Entzündung mit Kryptenarchitekturstörungen und Plasmozytose. Biopsien aus dem terminalen Ileum, Colon ascendens, transversum und descendens sind entzündungsfrei. Es wird die Diagnose einer Colitis ulcerosa gestellt.

Therapie. Eine kombinierte Therapie mit Mesalazin als Klysmen (2 g/d) und oral (3 g/d) wird unmittelbar begonnen. Der Patient erhält eine analgetische Therapie mit Novaminsulfon bei Bedarf. Unter der Therapie normalisiert sich die Stuhlfrequenz, und die abdominalen Schmerzen sistieren. Die Mesalazin-Dosierung wird im Verlauf auf eine Erhaltungsdosis reduziert (1,5 g/d oral).

Diskussion. Auch bei einer floriden Entzündung im Darm weisen nicht alle Patienten mit chronisch entzündlichen Darmkrankheiten (CED) erhöhte Entzündungsparameter auf. Insbesondere bei Colitis ulcerosa ist das CRP häufig normwertig. Im Falle von abdominalen Schmerzen sollten bei CED-Patienten unselektive, nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) vermieden werden.



Hier steht eine Anzeige.



Schwere, akute Entzündung mit Hypervaskularisation im Colon sigmoideum bei Colitis ulcerosa. Endoskopisch ergab sich eine mäßig-gradige Entzündung.

© S. Fischer

und dürfen hier aufgrund der Nebenwirkungen nicht eingesetzt werden. Im Rahmen von notwendigen immunsuppressiven oder biologischen Therapien empfehlen sich regelmäßige Empfehlungen zur Impfung (z. B. Influenza, Pneumokokken, Hepatitis B – Lebendimpfstoffe sind kontraindiziert) und jährliche Vorstellungen beim Dermatologen.

Operative Therapie

Eine Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage sollte jederzeit gegen eine medikamentöse Therapie abgewogen werden. Im Falle eines schweren, therapierefraktären Verlaufes sowie beim Auftreten schwerer Komplikationen (therapierefraktäre Blutung, Perforation, toxisches Megakolon) sollte dringend operiert werden.

Ausblicke

Aktuell befinden sich zahlreiche neue Substanzen zur Therapie der Colitis ulcerosa in der Entwicklung. Bei einigen ist mit einer Zulassung zu rechnen.

Eine vielversprechende Substanz stellt der Integrin-Antikörper Etrolizumab dar. Er bindet die $\beta 7$ -Untereinheit und hemmt auf diese Weise $\alpha 4\beta 7$ - und $\alpha E\beta 7$ -positive Zellen an der Migration in den Darm. Etrolizumab hat seine Effektivität bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa bereits bewiesen [6] und befindet sich derzeit in einer Phase-III-Studie. Tofacitinib ist ein Januskinaseinhibitor, welcher bereits erfolgreich bei Methotrexat-refraktärer rheumatoider Arthritis eingesetzt wird. Seine Effektivität bei Colitis ulcerosa wurde in einer Phase-II-

Studie gezeigt [7]. Die Ergebnisse einer Phase-III-Studie folgen. Angesichts neuer therapeutischer Optionen werden künftig molekulare, genetische oder endoskopische Marker benötigt, die eine gezielte und individuelle Colitis-ulcerosa-Therapie ermöglichen [8].

- Literatur: springermedizin.de/mmw
- Title and Keywords: Colitis ulcerosa – a diagnostic and therapeutic update
Colitis ulcerosa / inflammatory bowel disease / immunosuppression / thiopurine / TNF antibody
- Für die Verfasser:
Prof. Dr. med. Raja Atreya
Medizinische Klinik 1,
Universitätsklinikum Erlangen
Ulmenweg 18, 91054 Erlangen
E-Mail: raja.atreya@uk-erlangen.de

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Die Therapie der Colitis ulcerosa richtet sich nach der Ausbreitung und der Aktivität der Erkrankung.
2. Für schwerere Verläufe stehen Immunsuppressiva und Biologika zur Verfügung, mit denen das Behandlungsziel einer dauerhaften, steroidfreien Remission mit Wiederherstellung der Lebensqualität oftmals erreicht werden kann.
3. Glukokortikoide dürfen nicht dauerhaft gegeben werden, da sie ein erhebliches Nebenwirkungsprofil aufweisen und nicht in der Lage sind, die Remission zu erhalten.

Hier steht eine Anzeige.



Literatur Gastro-Modul 8/2016

1. Dignass A, Preiss JC, Aust DE et al. Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 – Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz. *Z Gastroenterol.* 2011;49:1276–341
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. Dignass A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2012;6:965–90
4. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE et al. (GEMINI 1 Study Group). Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013;369:699–710
5. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2015;148:1320–9
6. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:329–42
7. Vermeire S, O’Byrne S, Keir M et al. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2014;384:309–18
8. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J et al. (Study A3921063 Investigators). Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2012;367:616–24
9. Atreya R, Neumann H, Neufert C et al. In vivo imaging using fluorescent antibodies to tumor necrosis factor predicts therapeutic response in Crohn’s disease. *Nat Med.* 2014;20:313–8