

## Colitis ulcerosa

### *Neue Leitlinien zur Therapie der Colitis ulcerosa belegen den hohen Stellenwert des retardierten Mesalazins*

15. Februar 2012 – Die neuen Leitlinien zur Therapie der Colitis ulcerosa belegen: Retardiertes Mesalazin (5-Aminosalizylsäure, 5-ASA) hat einen hohen Stellenwert. Bedingt durch die spezielle Aufbereitung z.B. durch die MMX (Multimatrix)Technologie, kann mit einer einmal täglichen Einnahme eine Wirkung im gesamten Kolon erreicht werden. Im Vergleich mit der Klysma-Therapie erhöht die orale Therapie mit MMX-Mesalazin nachweislich die Compliance und ist in der Remission-Induktion bei Linksseitenkolitis dieser rektalen Therapieform nicht unterlegen.

#### **Aktualisierte Leitlinie 2011**

Mit einer Inzidenz von 3,0-3,9 pro 100 000 Einwohner ist die Colitis ulcerosa (CU) neben dem Morbus Crohn die wichtigste chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED). Ihre Behandlung verursacht hohe Kosten und sollte daher so gut und differenziert wie möglich erfolgen. Eine deutsche Autorengruppe um Prof. A. Dignass hat daher kürzlich als Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz eine Aktualisierung der Leitlinie zur Therapie der CU publiziert (Dignass A et al: Aktualisierte Leitlinie (AWMF-Registriernummer: 021/009. *Z Gastroenterol 2011; 49: 1276-1341*). Um einen Konsens zu erzielen, war mindestens die mehrheitliche Zustimmung der Teilnehmer (> 50 %) notwendig (Tab. 1). Die Evidenzgrade wurden in vier Stufen eingeteilt (Tab. 2). Die nächste Revision der Leitlinie ist für 2016 geplant.

**Tab. 1 Konsensusstärken**

starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75 – 95% der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 – 75% der Teilnehmer
kein Konsens	Zustimmung von weniger als 50% der Teilnehmer

**Tab. 2 Evidenzgrade**

A	Direkt anwendbare Studien der Evidenzklasse 1
B	Studien der Evidenzklasse 2 oder 3 oder indirekte Anwendbarkeit <sup>1</sup> von Studien der Evidenzklasse 1
C	Studien der Evidenzklasse 4 oder indirekte Anwendbarkeit <sup>1</sup> von Studien der Evidenzklasse 2 oder 3
D	Studien der Evidenzklasse 5 oder indirekte Anwendbarkeit <sup>1</sup> von Studien der Evidenzklasse 4 oder beunruhigend uneinheitliche oder nicht aussagekräftige Studien irgendeiner Evidenzklasse

Klinischer Verlauf und Ausdehnung der Erkrankung, betonen die Autoren, sind sehr variabel und erfordern eine komplexe Diagnostik und abgestufte Behandlung. Aktivitätsgrad und Lokalisation des entzündlichen Geschehens bestimmen im Wesentlichen die Therapie. Nicht zu unterschätzen ist jedoch auch die Therapie-treue des Patienten. Sie zu erzielen und zu erhalten ist die Basis des langfristigen Behandlungserfolgs.

#### **Akuter Schub der Colitis ulcerosa**

Eine akute Colitis ulcerosa ist gekennzeichnet durch blutige Durchfälle, Tenesmen und imperativen Stuhl-drang. Die Therapieempfehlungen der Leitlinie gliedern sich in Hinblick auf die Ausdehnung der Erkrankung.

#### **Proktitis**

Eine leichte bis mittelschwere akute Colitis ulcerosa, die sich auf das Rektum beschränkt, sollte zunächst topisch mit 5-Aminosalicylsäure-haltigen Präparaten behandelt werden, vorzugsweise mit Suppositorien. Alternativ kommen Schäume oder Einläufe in Betracht. Die tägliche Dosis sollte mindestens 500 mg, bei

Kindern 250 mg betragen. Sollte die Monotherapie mit Mesalazin nicht zum Erfolg führen, wird eine Kombination mit topischen Steroiden oder oralen 5-ASA-Präparaten empfohlen. Reicht auch diese Therapie nicht aus, sind systemische Steroide indiziert.

### ***Linksseitencolitis***

Für eine leichte bis mittelschwere linksseitige CU wird initial die kombinierte Behandlung mit rektalen ( $\geq 1$  g/d) und oralen ( $\geq 3$  g/d) 5-ASA-Präparaten empfohlen. Eine alleinige orale Gabe von 5-ASA-freisetzenden Präparaten ( $\geq 3$ g/d) kann alternativ eingesetzt werden, ist aber weniger wirksam als die Kombinationstherapie. Sie kommt infrage für Patienten, die Schwierigkeiten mit der rektalen Therapie haben und deren Compliance darunter leidet. Durch die Nichtanwendung der rektalen Behandlung werden erneute Schübe begünstigt und es entstehen unnötige und hohe medizinische Kosten.

Die Leitlinien zitieren in diesem Zusammenhang die Prantera-Studie von 2005, die zeigen konnte, dass sich die Compliance durch die Verordnung einer oralen Retardformulierung anstelle eines rektalen Präparates von 87,5 % auf 97 % verbessert. Die orale Therapie mit MMX-Mesalazin war sowohl in der klinischen als auch in der endoskopischen Remissionserzielung der rektalen Therapie nicht unterlegen.

Wichtig ist bei der oralen Therapie die ausreichend hohe Dosierung von mindestens 3 g pro Tag. Placebo-kontrollierte Studien konnten einen signifikanten Effekt für das retardierte MMX-Mesalazin als orale Monotherapie zeigen. Die retardierte Galenik hat den Vorzug, dass das Präparat nur einmal täglich eingenommen werden muss. Dies erhöht nachweislich die Therapie-Compliance und die Zufriedenheit der Patienten.

Die Autoren der Leitlinien weisen darauf hin, dass die mehrmals tägliche Einnahme oder Anwendung großer Mengen von Medikamenten als unangenehm wahrgenommen wird oder in den beruflichen Alltag des Patienten nicht zu integrieren ist. Die einmal tägliche Gabe von retardiertem Mesalazin kann laut Leitlinie den nicht retardierten Präparaten vorgezogen werden.

Bessern sich die Symptome unter den genannten Maßnahmen nicht, muss eine systemische Steroidtherapie (0,5-1 mg/kg Körpergewicht Prednisolonäquivalent täglich) begonnen werden.

### ***Ausgedehnte Colitis ulcerosa***

Hier entsprechen die Therapieempfehlungen im Wesentlichen denen bei der linksseitigen Colitis. Auch die Wirksamkeit von MMX-Mesalazin ist nachgewiesen. Bei ausbleibender Besserung sollte allerdings bereits nach 14 Tagen auf die systemische Steroidbehandlung übergegangen werden.

### ***Schwere Colitis ulcerosa***

Patienten mit Fieber, Tachykardie, Anämie und mehr als sechs blutigen Durchfällen täglich leiden an einer schweren CU und müssen grundsätzlich stationär behandelt werden.

### ***Remissionserhaltung***

Wichtiges Ziel in der CU-Behandlung ist die Erhaltung der Remission. In der Leitlinie wird die Remission vorwiegend klinisch definiert. Ihre Kriterien sind

- $\leq 3$  ungeformte Stühle täglich
- Kein sichtbares Blut im Stuhl
- Keine intestinalen Beschwerden
- Keine extraintestinalen Symptome.

Von endoskopischer Remission oder mukosaler Heilung wird bei einer Abwesenheit von Entzündungszeichen im zuvor erkrankten Darmabschnitt gesprochen. Die Leitlinie empfiehlt zur Remissionserhaltung orale oder rektale 5-Aminosalizylate (Evidenzgrad A). Wann welche Applikationsform zum Einsatz kommt, soll sich nach dem Befallsmuster richten. Allerdings ist gerade die Phase der Remissionserhaltung, in der der Patient keine oder nur wenige Beschwerden verspürt, diejenige, in der die Compliance am stärksten gefährdet ist. Je einfacher die Anwendung oder die Einnahme, desto eher wird der Betroffene bereit sein, sie auch längerfristig zu akzeptieren. Wichtig ist natürlich auch die Wirksamkeit, die jedoch bei nur einmal täglicher Einnahme nur für retardiertes MMX-Mesalazin nachgewiesen ist. Die remissionserhaltende Therapie sollte mindestens zwei Jahre lang durchgeführt werden.

### ***Akuter Schub unter remissionserhaltender Therapie***

Auch unter regelmäßiger Einnahme oder Anwendung der remissionserhaltenden Mittel kann es zu einem erneuten Krankheitsschub kommen. Ist er von leichter bis mäßiger Aktivität, so kann zunächst die 5-ASA-Dosis auf  $\geq 3$  g/d erhöht werden. Es konnte gezeigt werden, dass bei einem Wechsel von niedrig dosiertem oralem 5-ASA auf MMX-Mesalazin dieses in einer Dosierung von 4,8 g/d signifikant wirksamer war als von 2,4 g/d. Demzufolge scheint eine Dosiserhöhung zunächst der sinnvollste Weg zu sein. Ist die Remission wieder erreicht, wird auf die zuverige Erhaltungstherapie zurückgesetzt.

Wird die remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin durchgeführt, muss im Falle eines Schubes sofort auf Steroide übergegangen werden.

Treten mehr als einmal jährlich oder besonders schwere Schübe auf, so ist die remissionserhaltende Therapie zu intensivieren. Hierfür bietet sich zunächst eine Kombination aus oraler und rektaler 5-ASA-Behandlung an, dann eine Erhöhung der oralen Dosis und schließlich die Verordnung von Azathioprin/6-Mercaptopurin oder Infliximab.

### **Karzinomprophylaxe**

Speziell Patienten mit ausgedehnter oder Linksseitencolitis haben ein erhöhtes Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken. Spätestens acht Jahre nach Beginn der Erkrankung sollte daher eine Kontrollendoskopie erfolgen, deren Wiederholungszeitpunkt vom dann vorgefundenen Befund abhängt.

Je ausgedehnter das Befallsmuster, desto häufiger sollte endoskopiert werden. Eine Minderung des Darmkrebsrisikos kann durch die Einnahme von Sulfasalazin und auch von Mesalazin erzielt werden, wie durch Kohorten- und Fall-Kontrollstudien nachgewiesen werden konnte.

### **Quelle:**

*Dignass, A. et al: Aktualisierte Leitlinie (AWMF-Registriernummer: 021/009.  
Z Gastroenterol 2011; 49: 1276-1341  
Berlin – 16. Februar 2012*

[www.medizin-telegramm.com](http://www.medizin-telegramm.com)