

Definition

Empfehlung

Die Remission der CU wird klinisch definiert. Kriterien der Remission sind Abwesenheit von Diarrhö (nicht > 3 Stühle/d), kein sichtbares Blut im Stuhl sowie keine durch die CU bedingten intestinalen oder extraintestinalen Beschwerden (C).

Erläuterung

Von den verschiedenen Kriterien Klinik, Morphologie und Labor ist das klinische Kriterium als einziges in allen wissenschaftlichen Untersuchungen, die für die Therapieentscheidung herangezogen werden, enthalten. Keine Einigkeit besteht in der Wahl eines bestimmten Aktivitätsindex zur Definition der Remission oder Definitionen basierend auf Laborwerten oder einer Koloskopie. Definition der Remission aufgrund von Rektoskopie/Sigmoidoskopie oder von Histologie oder von Sonographie allein sollte nicht erfolgen. Die Remission darf nicht aufgrund eines Kontrasteinlaufs definiert werden (siehe auch „Klinische Diagnostik“). Es gibt Hinweise dafür, dass das zusätzliche Vorhandensein einer endoskopischen und histologischen Remission auch mit einer stabileren (d.h. länger dauernden) klinischen Remission einhergeht [1–3].

Therapie der ersten Wahl zur Remissionserhaltung

Empfehlung

Bei gesicherter Diagnose der CU sollte eine remissionserhaltende Therapie erfolgen. Mittel der ersten Wahl sind Aminosalizylate oral/rektal (A).

Erläuterung

Nicht geeignet sind systemische Steroide, Steroide rektal, Budesonid p. o. oder rektal, Infliximab, Diät und Quellmittel. Obwohl mittlerweile in 3 kontrollierten Studien als effizient belegt, findet der primäre Einsatz von E. coli Nissle, aufgrund der im Vergleich zu Aminosalizylaten weniger umfangreichen Studienlage, keine einheitliche Bewertung. Die primäre Verwendung von Aminosalizylaten ist wissenschaftlich gut begründet [4, 5]. Bisher gibt es keinen wissenschaftlichen Beleg für eine bessere Therapie in dieser Situation.

Wahl des Aminosalizylats

Empfehlung

Unter Abwägung von Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil erscheinen verschiedene Präparate gleichwertig (A).

Erläuterung

Bei den vorliegenden Studien wurde eine selektierte Population untersucht, die nur eine Extrapolation auf unselektierte Patienten zulässt: In der letzten Metaanalyse [6] findet sich eine Überlegenheit von Sulfasalazin, wenn alle anderen 5-ASA-Präparate dagegen verglichen werden. Allerdings wurden in die ausgewerteten Studien nur Sulfasalazin-tolerante Patienten eingeschlossen, so dass ein adäquater Vergleich beider Substanzen nicht möglich ist. In einer älteren Metaanalyse [7], in der SASP nur mit 5-ASA-Monopräparaten verglichen wird, besteht demgegenüber kein signifikanter Unterschied. In beiden Metaanalysen zeigt sich in der Verträglichkeit kein Unterschied. Allerdings ergibt sich ein Bias dadurch, dass nur Patienten untersucht wurden, die gegen SASP tolerant sind, und dass die Nebenwirkung Oligospermie nicht untersucht wurde.

Institutsangaben

¹ Abt. Innere Medizin, Evangelisches Krankenhaus Köln-Kalk
² I. Medizinische Klinik, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. W. Kruis · Evangelisches Krankenhaus Köln-Kalk, Abt. Innere Medizin · Buchforststraße 2 · 51103 Köln ·
Tel.: ++ 49/02 21/82 89-52 89 · Fax: ++ 49/02 21/82 89-52 91 · E-mail: kruis@evkk.de

Bibliografie

■■■: 1017 – 1020 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2004-813494
ISSN ■■■■

Applikationsweise oral/rektal

Empfehlung

Beide Applikationswege sind wirksam. Der Weg der Applikation sollte sich nach dem Befallsmuster der Erkrankung richten (A).

Erläuterung

Die orale Anwendung wurde für alle Präparate untersucht, die rektale Anwendung nur in eingeschränkter Weise und in den verschiedenen Formulierungen (Suppositorien, Rektalschaum, Klyisma) nur für 5-ASA. Bei der distalen CU gibt es „Evidenz“ für die Überlegenheit der rektalen Applikation [8]. Die Kombination aus oraler und rektaler Therapie ist der oralen Monotherapie überlegen [9].

Optimale Dosierung

Empfehlung

Aufgrund der vorliegenden Daten lässt sich eine optimale Dosis nicht festlegen (A). Es sollten Dosen verwendet werden, für die die Wirksamkeit nachgewiesen wurde.

Erläuterung

Es liegen insgesamt nur wenige Dosisfindungsstudien vor, die teils kontroverse Ergebnisse zeigen [10]. Überwiegend handelt es sich in diesen Studien um einen Vergleich zweier verschiedener Dosen, während es kaum Untersuchungen mit mehr als zwei Dosen gibt. Eine Metaanalyse konnte keinen Trend für eine Dosisbeziehung von Aminosalizylaten in der Remissionserhaltung erkennen [6]. Insgesamt muss jedoch festgehalten werden, dass die Dosiswirkungskurve nicht nach oben abgeschlossen ist. Somit sind die allgemein verwendeten Dosen nicht notwendigerweise optimal.

Für folgende *minimale* Dosierungen ist die Wirksamkeit belegt:

oral: SASP 2 g/d [11]

5-ASA 1,5 g/d [12]

Olsalazin 1,0 g/d [13]

rektal: bei Linksseitenkolitis:

5-ASA-Klysmen entweder

1 g/d [14] oder

4 g jeden

3. Tag [15] oder

4 g/d jeweils an den ersten 7 Tagen

des Monats [16]

bei Proctitis:

5-ASA-Suppositorien 2 × 500 mg/d [17]

oder 1 g/d dreimal die Woche [18].

Da einzelne Patienten besser Mesalazin-Schaumpräparate als Klysmen vertragen, kann diese Darreichungsform vermutlich in analoger Dosierung verabreicht werden, auch wenn Studien zur Remissionserhaltung mit Schaumpräparaten nicht vorliegen.

Keine einheitliche Bewertung besteht für eine Intervalltherapie an alternativen Tagen, für eine Intervalltherapie an 2–3 konsekutiven Tagen/Woche, für eine limitierte, sich wiederholende Therapiephase oder für eine Überschreitung der genannten Dosen.

Länge der remissionserhaltenden Therapie

Empfehlung

Die remissionserhaltende Therapie sollte mindestens 2 Jahre durchgeführt werden, der Nutzen einer darüber hinausgehenden remissionserhaltenden Therapie ist nicht belegt (A). Bei der Konzeption der Langzeittherapie sollte der bisherige Krankheitsverlauf berücksichtigt werden (C).

Erläuterung

Zur Frage, ob und wann eine remissionserhaltende Dauertherapie einer nur beobachtenden Haltung überlegen ist, gibt es kaum wissenschaftliche Daten. Eine kontrollierte Studie zeigte, dass bei Patienten mit einer Remissionsdauer von bis zu 2 Jahren eine 12-monatige Gabe von 5-ASA das Auftreten von Rezidiven im Vergleich zu Placebo vermindern kann [4]. Aus methodischen und statistischen Gründen (notwendige Gruppengrößen für volle statistische Aussagekraft) kann man die Ergebnisse dieser Untersuchung jedoch nicht als definitive Aussage zum Stellenwert einer remissionserhaltenden 5-ASA-Therapie bei Patienten mit über 2-jähriger Remission werten. Untergruppen mit möglicherweise unterschiedlichem Rezidivrisiko wurden weder in dieser Studie noch sonst untersucht.

Versagen der primären Remissionserhaltung

Definition

Empfehlung

Ein Versagen der remissionserhaltenden Therapie ist dann gegeben, wenn ein Schub trotz einer geeigneten remissionserhaltenden Therapie auftritt und eine Schubtherapie erfordert (C). Eine erneute, remissionserhaltende Therapie setzt zuerst eine Remissionsinduktion durch eine Schubtherapie voraus. Kriterien für diese Entscheidung sind Frequenz, Schweregrad sowie Behandelbarkeit der bisherigen Schübe und insbesondere die Behandlung des letzten Schubs. Die Entscheidung, ob die ursprüngliche remissionserhaltende Therapie nach erfolgreicher Behandlung eines Schubs fortgesetzt werden oder ob eine Alternative gewählt werden soll, hängt in entscheidendem Maße von der individuellen klinischen Situation des Patienten (Frequenz und Schwere der Schübe) ab (C).

Erläuterung

Wegen fehlender Studien kann kein gesichertes Stufenschema zur Intensivierung der remissionserhaltenden Behandlung formuliert werden. Lediglich einzelne Therapieformen sind miteinander verglichen worden. So ist eine kombinierte Therapie mit oral und zusätzlich rektal verabreichtem 5-ASA einer nur oralen 5-ASA-Therapie in Standarddosis in der Remissionserhaltung überlegen [9]. Eine Immunmodulation mittels Azathioprin/6-Mercaptopurin kann die Remission erhalten, wobei weder ein Vergleich zur 5-ASA-Standardtherapie noch eine aussagekräftige Dosisfindungsstudie existieren. Der Erhalt einer Cyclosporin-A-induzierten Remission ist schwierig: In einem hohen Prozentsatz werden die Patienten innerhalb von 6 Monaten kolektomiert [19], es gibt aber auch Hinweise auf einen erfolgreichen Einsatz von Azathioprin als Sequenztherapie zum Remissionserhalt [20, 21]. Auch liegen keinerlei Vergleiche für die Effektivität von medikamentöser und operativer Behandlung vor. Unter Berücksichtigung dieser sehr beschränkten Datenlage werden hier

Vorschläge zur Intensivierung der remissionserhaltenden Therapie gemacht (Reihenfolge entsprechend dem Grad der Intensivierung).

Therapeutische Möglichkeiten zur remissionserhaltenden Therapie bei Versagen der Primärbehandlung

Empfehlung

Möglichkeiten sind eine oral-rektale Kombinationstherapie mit Aminosalizylaten (A), eine Erhöhung der oralen Dosis (A) oder eine Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin (A). Weitere medikamentöse Therapiemöglichkeiten müssen gegen eine Operation abgewogen werden (A). Kortikosteroide sind für die Remissionserhaltung nicht geeignet (A).

Erläuterung

Die verstärkte Wirkung einer oral-rektalen Kombinationstherapie mit 5-ASA ist durch Studien gut belegt, falls bisher nur eine Monotherapie erfolgte [9]. Die Erhöhung der remissionserhaltenden Dosis wurde durch eine randomisierte, kontrollierte Studie sowie durch eine Metaanalyse gezeigt [22, 23]. Eine optimale Dosis für Azathioprin wurde mit der Indikation CU durch Studien nicht festgelegt. Es ist jedoch klar, dass Azathioprin und sein Metabolit 6-Mercaptopurin effektiv sind. Als Dosierung für Azathioprin wurden 1,4–2,5 mg/kgKG/d bzw. die Hälfte der Dosis für 6-Mercaptopurin beschrieben [24]. In Analogie zum Morbus Crohn wird eine Dosierung von 2,5 mg/kg Azathioprin bzw. 1,5 mg/kg/d 6-Mercaptopurin empfohlen; gegebenenfalls muss eine Dosisreduktion bei Leukopenie erfolgen. Aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften der Substanz (Wirkungseintritt erst nach 6–12 Wochen) ist eine längerfristige Therapieplanung erforderlich. Keine allgemeine Empfehlung kann für den Einsatz von Methotrexat oder Escherichia coli Stamm Nissle 1917 bei Versagen der Standardtherapie gegeben werden. Mehrheitlich abgelehnt wird eine Empfehlung für die Anlage einer Entlastungs-Ileostomie, Infliximab, Weihrauch oder Allopurinol.

Für die Wirksamkeit einer Remissionserhaltungstherapie durch Kortikosteroide gibt es sowohl in der lokalen Anwendung [25] als auch in der systemischen Applikation keinen klaren Anhalt [26]. Die (restorative) Proktokolektomie muss sehr sorgfältig gegen die medikamentösen Optionen abgewogen werden.

Alternativen zur Primärtherapie

Empfehlung

Bei Unverträglichkeit von Aminosalizylaten oder beim Vorliegen anderer Gründe sollte der apathogene Escherichia coli Stamm Nissle 1917 eingesetzt werden (A).

Erläuterung

Die zurückhaltende Einstufung der Therapie mit E. coli Nissle als Alternative zu Aminosalizylaten beruht auf der geringeren Zahl durchgeführter Studien. Es sind drei kontrollierte Studien erschienen, die die Wirksamkeit von Escherichia coli Stamm Nissle 1917 in einer Dosierung von 2 × 100 mg/d in der Remissionserhaltung belegen [27–29].

Keine Empfehlung wird ausgesprochen für systemische Glukokortikoide, orales oder rektales Budesonid, Cromoglycinsäure, Plantago-ovata-systemische Antibiose, transkutane Nikotintherapie, Weihrauchpräparate [25, 30].

Karzinomprophylaxe

Empfehlung

Eine Langzeittherapie mit Aminosalizylaten ist mit einer geringeren Inzidenz des kolitisassoziierten kolorektalen Karzinoms assoziiert (A).

Erläuterung

Mehrere epidemiologische Studien haben gezeigt, dass eine längerfristige Behandlung mit anti inflammatorisch wirksamen Substanzen mit einem gegenüber nicht behandelten Patienten und auch im Vergleich zur gesunden Bevölkerung verminderten Dickdarmkrebsrisiko assoziiert ist [31–33]. Keine spezifische Empfehlung kann gegeben werden, ob die remissionserhaltende Therapie bei Hochrisikopatienten für die Entwicklung eines Kolitiskarzinoms (totale Kolitis, > 10 Jahre, PSC) oder bei Pat. mit > 10 Jahren Krankheitsverlauf) adaptiert werden muss.

Literatur

- 1 Courtney MG, Nunes DP, Bergin CF et al. Colonoscopic but not histological appearances determine likelihood of relapse of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 243 (III)
- 2 Goodman MW, Eberle DE, Kuchler LA et al. Microscopic activity predicts relapse in patients with distal ulcerative colitis on 4-Aminosalizylate enemas. *Gastroenterology* 1988; 96 (Suppl): A151 (III)
- 3 Riley SA, Mani V, Goodman MJ et al. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut* 1991; 32: 174–178 (IIa)
- 4 Ardizzone S, Petrillo M, Imbesi V et al. Is maintenance therapy always necessary for patients with ulcerative colitis in remission? *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 373–379 (Ib)
- 5 Kornbluth AA, Salomon P, Sacks HS et al. Meta-analysis of the effectiveness of current drug therapy of ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16: 215–218 (Ia)
- 6 Sutherland LRD, Beck P. Alternatives to Sulfasalazine: A meta-analysis of 5-ASA in the treatment of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1997; 65–78 (Ia)
- 7 Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1993; 118: 540–549 (Ia)
- 8 Marshall JK, Irvine EJ. Rectal Aminosalizylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 293–300 (Ia)
- 9 d'Albasio G, Pacini F, Camarri E 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 (Ib)
- 10 Riley SA. What dose of 5-aminosalicylic acid (mesalazine) in ulcerative colitis? *Gut* 1998; 42: 761–763 (IV)
- 11 Azad Khan AK, Howes DT, Piris J et al. Optimum dose of sulphasalazine for maintenance treatment in ulcerative colitis. *Gut* 1980; 21: 232–240 (Ib)
- 12 Fockens P, Mulder CJ, Tytgat GN et al. Comparison of the efficacy and safety of 1.5 compared with 3.0 g oral slow-release mesalazine (Pentasa) in the maintenance treatment of ulcerative colitis. Dutch Pentasa Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 1025–1030 (Ib)
- 13 Kiilicherich S, Ladefoged K, Rannem T et al. Prophylactic effects of olsalazine v sulphasalazine during 12 months maintenance treatment of ulcerative colitis. The Danish Olsalazine Study Group. *Gut* 1992; 33: 252–255 (Ib)

- ¹⁴ Biddle WL, Greenberger NJ, Swan JT et al. 5-Aminosalicylic acid enemas: effective agent in maintaining remission in left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988; 94: 1075–1079 (Ib)
- ¹⁵ Mantzaris GJ, Hatzis A, Petraki K et al. Intermittent therapy with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas maintains remission in ulcerative proctitis and proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 58–62 (Ib)
- ¹⁶ d'Albasio G, Trallori G, Ghetti A et al. Intermittent therapy with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas for maintaining remission in ulcerative proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 394–397 (Ib)
- ¹⁷ d'Albasio G, Paoluzi P, Campieri M et al. Maintenance treatment of ulcerative proctitis with mesalazine suppositories: a double-blind placebo-controlled trial. The Italian IBD Study Group. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 799–803 (Ib)
- ¹⁸ Marteau P, Crand J, Foucault M et al. Use of mesalazine slow release suppositories 1 g three times per week to maintain remission of ulcerative proctitis: a randomised double blind placebo controlled multicentre study. *Gut* 1998; 42: 195–199 (Ib)
- ¹⁹ Carbonnel F, Boruchowicz A, Duclos B et al. Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short-term and long-term responses. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2471–2476 (III)
- ²⁰ Campbell S, Ghosh S. Combination immunomodulatory therapy with cyclosporine and azathioprine in corticosteroid-resistant severe ulcerative colitis: the Edinburgh experience of outcome. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 546–551 (III)
- ²¹ Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1587–1592 (III)
- ²² Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA et al. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1263–1276 (Ia)
- ²³ Kruis W, Schreiber S, Theuer D et al. Low dose balsalazide (1.5 g twice daily) and mesalazine (0.5 g three times daily) maintained remission of ulcerative colitis but high dose balsalazide (3.0 g twice daily) was superior in preventing relapses. *Gut* 2001; 49: 783–789 (Ib)
- ²⁴ Sandborn WJ. Azathioprine: state of the art in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998; 225: 92–99 (IV)
- ²⁵ Lindgren S, Lofberg R, Bergholm L et al. Effect of budesonide enema on remission and relapse rate in distal ulcerative colitis and proctitis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 705–710 (Ib)
- ²⁶ Meyers S, Lerer PK, Feuer EJ 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 (Ib)
- ²⁷ Kruis W, Schutz E, Fric P et al. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 853–858 (Ib)
- ²⁸ Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 635–639 (Ib)
- ²⁹ Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *E. coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004 (in press) (Ib)
- ³⁰ Fernandez-Banares F, Hinojosa J, Sanchez-Lombrana JL et al. Randomized clinical trial of *Plantago ovata* seeds (dietary fiber) as compared with mesalazine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 427–433 (Ib)
- ³¹ Pinczowski D, Ekblom A, Baron J et al. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1994; 107: 117–120 (III)
- ³² Moody GA, Jayanthi V, Probert CS et al. Long-term therapy with sulphasalazine protects against colorectal cancer in ulcerative colitis: a retrospective study of colorectal cancer risk and compliance with treatment in Leicestershire. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 1179–1183 (Ib)
- ³³ Eaden J, Abrams K, Ekblom A et al. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 145–153 (III)