



Aminosalizylate: Spielen sie noch eine Rolle?

Prof. Dr. Michael N. Göke

Die eindeutige Antwort lautet: Ja, die in den 70er Jahren in die CED-Therapie eingeführten Aminosalizylate (5-Aminosalizylate = 5-ASA-Derivate) spielen auch heute noch eine Rolle in der Behandlung der CED.

Colitis ulcerosa

Ihr Haupteinsatzgebiet liegt in der Behandlung leichter bis mittelschwerer Formen der akuten Colitis ulcerosa. Viele CED-Experten sehen im rektal applizierten Mesalazin sogar die wirksamste Einzelsubstanz

in der Behandlung der distalen, auf den letzten Teil des Dickdarms beschränkten Colitis ulcerosa. Darüber hinaus ist der Einsatz von 5-ASA zum Remissionserhalt der Colitis ulcerosa durch Studien abgesichert.

Als Wirkmechanismen der 5-ASA-Präparate werden verschiedenste entzündungshemmende Effekte (Modulation des Arachidonsäure-, Prostaglandin- und Leukotrienstoffwechsels, der Chemotaxis und Zelladhäsion, Zytokinen und Transkriptionsfaktoren sowie Abfangen freier Radikale) und eine verbesserte Wundheilung diskutiert.

Verschiedene Präparate, verschiedene Wirkorte

Ziel der 5-ASA ist das Darmepithel (Darmschleimhaut), in dem sich nicht nur die Wirkung entfaltet, sondern auch die chemische Inaktivierung (durch Acetylierung) erfolgt. 5-ASA-Präparate wirken also lokaltherapeutisch und sollten deshalb möglichst nah an den Ort des Entzündungsschwerpunkts im Darm transportiert werden.

Das endoskopische Befallmuster der CED beeinflusst deshalb die Entscheidung bezüglich der gewählten 5-ASA-Präparation. Die verfügbaren 5-ASA-Präparate unterscheiden sich in der Art der Wirkstofffreisetzung. Sulfasalazin (z.B. Azulfidine®, Colo Pleon®) und Olsalazin (z.B. Dipentum®) werden durch ein von Dickdarmbakterien gebildetes Enzym (Azoreduktase) freigesetzt.

Die Freisetzung von Mesalazin variiert erheblich. Das in Mikrokapseln verpackte

Pentasa® zerfällt im Magen und wirkt deshalb bereits im oberen Dünndarm. Die an Kunstharze gebundenen Mesalazin-Präparationen werden pH-abhängig im mittleren/unterem Ileum (z.B. Salofalk®, Claversal® bzw. Asacolitin®) freigesetzt. Im terminalen Ileum beginnt auch die Wirksamkeit des neuen sogenannten „Multi-Matrix-Systems“ (MMX-Mesalazin, z.B. Salofalk Granu-Stix®, Mezavant®), das als Tablette eingenommen wird und ab dem terminalen Ileum die Darmschleimhaut wie ein Gel-Film überziehen soll. Signifikante Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit der verschiedenen genannten 5-ASA-Präparationen konnten in bisherigen Studien nicht gefunden werden.

Einmal oder dreimal täglich?

Über den Behandlungserfolg entscheidet jedoch nicht nur ein gezielt ausgewähltes Präparat, sondern auch die regelmäßige Einnahme der empfohlenen Dosis.

Mesalazintherapie der Colitis ulcerosa

(Empfehlungen der European Crohn's and Colitis Organisation/ECCO, 2006):

A. Akute Colitis	
Proktitis	Mesalazin 1 g Zäpfchen
Linksseitenkolitis	top. Mesalazin + orales Mesalazin > 2 g/Tag
Extensive Kolitis	Mesalazin > 2 g/Tag + top. Mesalazin

B. Rezidivprophylaxe	
Nach 5-ASA- oder Steroid-induzierter Remission orales 5-ASA-Präparat. Bei Proktitis und Linksseitenkolitis alternativ topisches 5-ASA. Kombination von orales und topischer 5-ASA als Zweitversuch.	

So kann ein Medikament nur dann positive Wirkung entfalten, wenn es auch eingenommen wird. Eine latente Abwehrhaltung gegenüber der Einnahme begünstigt das „Vergessen“, weshalb eine verständliche und einfühlsame Kommunikation zwischen Patient und Arzt wesentlich zum Behandlungserfolg beiträgt.

Ein Hauptrisikofaktor für „Non-Compliance“ sind eine hohe Tablettenzahl oder häufige Medikamenteneinnahme; so begünstigen Studienergebnisse wie „Die einmal tägliche Gabe von 3 g Salofalk Granu-Stix ist mindestens so wirksam wie 3 x täglich 1 g“ langfristige Therapieerfolge.

Individuell unterschiedlich empfinden die Patienten auch die Art der Applikation. Manche beklagen das Verschlucken-Müssen zu großer Tabletten, andere hasen den grießigen Geschmack von Granulat im Mund. Die rektale Applikation von Zäpfchen, Klysmen oder sich ausdehnenden Schäumen werden in unterschiedlichem Maße toleriert. Tendenziell bevorzugen weit mehr Patienten primär einen Rektalschaum gegenüber einem Klyσμα, wobei Rektalschäumen mit geringem Volumen (30 ml) der Vorzug gegeben wird.

Trotz besserer Schleimhautpersistenz des Rektalschaums im Vergleich zum Klyσμα zeigen beide Applikationsformen eine ähnliche Wirksamkeit.

Die rektale Mesalazin-Behandlung führt zu einer signifikant geringeren systemischen Mesalazin-Belastung als die orale Gabe. Allerdings werden die oberen Dickdarmabschnitte (der Dünndarm ohnehin nicht) durch rektal zugeführte Medikamente nicht erreicht. So wirken Zäpfchen (Suppositorien) nur in den letzten Zentimetern des Enddarms (Behandlung einer Proktitis), Rektalklysmen und -schäume erreichen (bei Einwirkenlassen über Nacht in Linksseitenlage) maximal die linke Flexur; sie eignen sich typischerweise zur Behandlung der Proktosigmoiditis. Die linksseitige Kolitis wird am besten durch eine Kombination aus rektaler und oraler 5-ASA-Medikation behandelt.

Fazit

Zusammenfassend stehen mit den verschiedenen 5-ASA-Applikationsformen für die Therapie der Colitis ulcerosa effektive, nebenwirkungsarme und in ihrer Wirksamkeit vergleichbare Medikamente zur Verfügung.



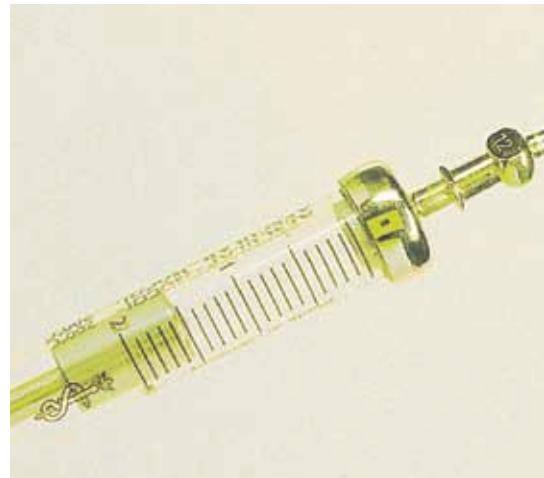
Morbus Crohn

Auch bei leichten Formen eines Morbus Crohn mit hauptsächlichem Colonbefall ist Sulfasalazin (4 g/Tag) wirksam, wird jedoch angesichts der Häufigkeit von Nebenwirkungen (10–45 Prozent) nur bei ausgewählten Patienten (z.B. mit zusätzlichem Gelenkbefall) als Mittel erster Wahl eingesetzt. Mesalazin zeigte in der Metaanalyse dreier großer Studien zwar eine höhere Ansprechrate als Plazebo, allerdings ohne klinische Signifikanz, weshalb Mesalazin beim Morbus Crohn nicht unbedingt als Mittel erster Wahl erscheint.

Eine generelle Wirksamkeit bzgl. des Remissionserhaltes nach medikamentös induzierter Remission konnte für Mesalazin nicht nachgewiesen werden. Bei Patienten, die durch Mesalazin in Remission gebracht worden sind, kann Mesalazin als Rezidivprophylaxe weiter verabreicht werden; ein Auslassversuch nach zwei Jahren kann dann erwogen werden. Bei ausgedehnter Colitis Crohn ist eine Langzeiteinnahme überlegenswert angesichts einer auch beim Morbus Crohn möglichen Reduktion des Kolonkarzinomrisikos durch Mesalazin. Zur postoperativen Rezidivprophylaxe nach Dünndarmresektion kann Mesalazin (> 2 g/Tag) eingesetzt werden, wobei die Wahl des Medikamentes und die Einnahmedauer individuell festzulegen sind. Bezüglich der Wertigkeit einer topischen 5-ASA-Therapie bei distalem Crohnbefall gehen die Expertenmeinungen auseinander; Daten aus kontrollierten Studien liegen bisher nicht vor.

Geringes Nebenwirkungsspektrum

5-ASA-Präparate sind in Deutschland und weltweit seit Jahrzehnten bewährt und



insgesamt als sicher zu bewerten, das Nebenwirkungsspektrum ist bekannt und glücklicherweise gering:

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall. Gelegentlich treten unter einer 5-ASA-Therapie Juckreiz, Hautausschlag, verstärkter Haarausfall oder Fieber auf; selten kommt es zu Blutbildveränderungen (Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Rarität: Agranulozytose), Leberwerterhöhungen oder Entzündungen der Bauchspeicheldrüse, in Einzelfällen wurden Lungenveränderungen (Alveolitis) beobachtet. Regelmäßig sollten die Leberwerte und die Nierenfunktion kontrolliert werden.

Bezüglich der Verträglichkeit schneidet Mesalazin wesentlich besser ab als Sulfasalazin: es ruft (aufgrund des fehlenden Sulfonamidanteils!) zehnmal seltener allergische Reaktionen hervor und zeigt insgesamt weniger schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Unter einer Therapie mit Sulfasalazin ist die



Prof. Dr. Michael N. Göke ist Chefarzt der Abteilung Allgemeine Innere Medizin am Malteser Krankenhaus Bonn/Rhein-Sieg. E-Mail: michael.goeke@malteser.de

männliche Zeugungsfähigkeit herabgesetzt. Das 5-ASA-Doppelmolekül Olsalazin kann vor allem zu Beginn der Therapie (nicht blutige) Durchfälle hervorrufen, weshalb die Therapie mit diesem Präparat einschleichend erfolgen sollte.

Krebsvorbeugung

Mesalazin scheint auch eine sehr wirksame Substanz für die Chemoprävention

des kolorektalen Karzinoms zu sein. Basierend auf neuen Studien konnte für orale Dosen größer als 1,2 g/Tag eine Risikoreduktion von 50 bis 75 Prozent gezeigt werden. Diese Risikoreduktion fand sich allerdings nur bei den Mesalazin-, nicht bei den Sulfasalazin-Anwendern. Bei CED-Patienten fand sich sogar eine Risikoreduktion von mehr als 80 Prozent. Als Wirkmechanismus werden u.a. eine Herunterregulation eines das Tumorstromungsfördernden „Onkogens“ (c-myc-Transkriptionsfaktor) beim kolorektalen Karzinom und eine Erhöhung der genomischen Stabilität diskutiert.

Bei Colitis-ulcerosa-Patienten mit begleitender primär-sklerosierender Cholangitis (PSC) kann nach aktuellem ECCO-Konsensus (europäische Leitlinien) zur Chemoprävention des im Vergleich zu Colitis-ulcerosa-Patienten ohne Begleit-PSC gehäuft vorkommenden kolorektalen Karzinoms Ursodeoxycholsäure (ohnehin das PSC-Standardmedikament) gegeben werden.



Aminosalicylate (5-ASA) wie Mesalazin sind die Standardmedikation in der Behandlung leichter bis mittelschwerer Formen der akuten Colitis ulcerosa. Die Wahl des Mittels hängt von dem durch die Galenik (Arzneiform) beeinflussten Wirkort ab. Beim Morbus Crohn gilt Mesalazin wegen der nicht überzeugenden Wirksamkeit nicht als Mittel erster Wahl. Mesalazin scheint aber eine sehr wirksame Substanz für die Chemoprävention (Krebsvorbeugung durch Medikamente) des kolorektalen Karzinoms zu sein.