

NEUE PERSPEKTIVEN FÜR EINE UMFASSENDE KRANKHEITSKONTROLLE BEI COLITIS ULCEROSA

Prof. Dr. med. Carsten Schmidt, Klinikum Fulda
Dr. med. Thomas Krause, Kassel

VNR: 2760909015119750013 | Gültigkeit: 19.02.2026 – 19.02.2027

1 EINLEITUNG

Die Colitis ulcerosa (CU) ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED) nicht abschließend geklärter Ursache, die bevorzugt den Dickdarm und das Rektum befällt und typischerweise in Schüben verläuft [Kobayashi et al. 2020, Monstad et al. 2014]. In Deutschland liegt die Prävalenz bei rund 412 Fällen pro 100.000 Menschen. Die jährliche Inzidenz wird auf vier bis sechs Neuerkrankungen pro 100.000 Personen geschätzt, was die erhebliche klinische Relevanz dieser Erkrankung verdeutlicht [Atreya et al. 2015, Hein et al. 2014]. CU ist eine lebenslange Erkrankung, deren Verlauf individuell sehr unterschiedlich ausfallen kann. Während einige Patientinnen und Patienten nur milde Beschwerden entwickeln, sind andere mit schweren, therapieintensiven Verläufen konfrontiert. Gerade bei Letzteren kann die Erkrankung eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität nach sich ziehen [Armuzzi, Liguori 2021, Mitropoulou et al. 2022, Monstad et al. 2014]. Die Unvorhersehbarkeit von Krankheitsschüben, die Belastung durch chronische Symptome wie häufige Diarrhöen, vermehrten Stuhldrang, rektale Blutungen und Bauchschmerzen sowie mögliche Komplikationen wie Kolektomien oder ein erhöhtes Darmkrebsrisiko [Kałuzna et al. 2022, Kobayashi et al. 2020, Ungaro et al. 2017] unterstreichen den

hohen Bedarf an wirksamen und langfristig effektiven Therapiestrategien. Vor diesem Hintergrund gewinnt die kontinuierliche Weiterentwicklung und Anpassung der Therapiezielsetzungen bei CU zunehmend an Bedeutung. Während in der Praxis die steroidfreie klinische Remission weiterhin als zentrales Behandlungsziel gilt, treten in der wissenschaftlichen Diskussion umfassendere Zielparameter in den Vordergrund. Dazu zählt unter anderem das gleichzeitige Erreichen einer klinischen, endoskopischen und histologischen Remission [D'Amico et al. 2024]. Diese erweiterten Ziele reflektieren das Bestreben, nicht nur Symptome zu lindern, sondern auch die zugrunde liegende Entzündungsaktivität möglichst vollständig zu kontrollieren – was mit einem günstigeren langfristigen Verlauf assoziiert sein kann [D'Amico et al. 2024]. Bisher konnte der Nachweis eines günstigeren Erkrankungsverlaufes in prospektiven Studien jedoch noch nicht verifiziert werden. Die Wirksamkeit moderner Therapieoptionen eröffnet hier neue Perspektiven. Diese zertifizierte Fortbildung vermittelt einen umfassenden Überblick über das Krankheitsbild und die Therapie der CU – mit besonderem Fokus auf den Wandel der Therapieziele und die Erreichbarkeit anspruchsvoller Endpunkte unter den verfügbaren Therapieoptionen.

2 URSACHE UND KRANKHEITSVERLAUF

2.1 PATHOPHYSIOLOGIE UND KRANKHEITSVERLAUF

Die genaue Ursache der CU ist bislang nicht abschließend geklärt. Es wird jedoch ein multifaktorielles Geschehen angenommen, bei dem genetische Prädispositionen, Umweltfaktoren und eine veränderte Darmmikrobiota in komplexer Wechselwirkung stehen. Dieses Zusammenspiel scheint zu einer Barrierestörung und einer Dysregulation des mukosalen Immunsystems zu führen, was wiederum die Entwicklung und Aufrechterhaltung der chronischen Entzündung begünstigt [Kobayashi et al. 2020].

Während unter physiologischen Bedingungen eine funktionelle Balance zwischen Mikrobiota, Schleimhautbarriere und Immunsystem besteht, welche mit einer intakten Mukusschicht, funktionierenden *Tight Junctions* und immunologischer Toleranz gegenüber Nahrungsbestandteilen und kommensalen Bakterien einhergeht, kommt es bei CU zu einer empfindlichen Störung dieses Gleichgewichts [Kałużna et al. 2022]. Daraus resultieren eine Reduktion der Mukusschicht der Darmmukosa sowie eine Dysbiose des Mikrobioms. Insbesondere der Verlust Butyrat-bildender Bakterien führt zu einem Butyratmangel, wodurch die Substratversorgung der Epithelzellen beeinträchtigt und oxidativer Stress gefördert wird. Dies wiederum schädigt die Mukus-produzierenden Becherzellen und trägt weiter zu einer Verschlechterung der Barrierefunktion bei. Das entzündungsfördernde Milieu begünstigt darüber hinaus das Wachstum fakultativ anaerober Bakterien wie *Escherichia coli* und *Salmonella enterica*, deren Toxine das Epithel zusätzlich angreifen. Der Verlust von *Tight Junctions* erhöht die Permeabilität der Darmwand, was das Eindringen von Antigenen erlaubt und eine ausgeprägte Immunantwort auslöst. Antigenpräsentierende Zellen aktivieren Neutrophile sowie T-Helfer-(Th)2-, Th17- und Th9-Zellen. Die freigesetzten proinflammatorischen Zytokine – darunter Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interferon- γ (IFN- γ) und Interleukin-13 (IL-13) – verstärken die Störung der epithelialen Barriere und fördern die chronische

Entzündung der Mukosa. Es entsteht somit ein sich selbstverstärkender Kreislauf aus Barriereverlust, mikrobieller Fehlbesiedlung und chronischer Immunaktivierung, der den entzündlichen Verlauf der CU antreibt (**Abbildung 1**) [Kałużna et al. 2022].

Die inflammatorischen Veränderungen bei Patientinnen und Patienten mit CU spiegeln sich in einem breiten Spektrum klinischer Symptome wider. Zu den Leitsymptomen zählen gastrointestinale Beschwerden wie Bauchschmerzen, Diarrhöen, blutige- und/oder schleimige Stühle, Tenesmen und imperativer Stuhldrang. Zusätzlich können unspezifische Allgemeinsymptome wie Fieber, Fatigue, Gewichtsverlust und Anämie auftreten [Kałużna et al. 2022, Kobayashi et al. 2020]. Die Erkrankung verläuft typischerweise in Schüben – symptomatische Phasen wechseln sich mit beschwerdefreien Remissionsphasen ab. Der Schweregrad kann stark variieren und reicht von einer milden Proktitis (auf den Enddarm begrenzt) bis hin zu einer ausgedehnten Pancolitis mit Befall des gesamten Kolons [Monstad et al. 2014].

Darüber hinaus kann es zu extraintestinalen Manifestationen (EIM) kommen, worunter mehr als 30 % der Betroffenen leiden [Kobayashi et al. 2020]. Dabei können unterschiedliche Organsysteme betroffen und die Krankheitslast dadurch zusätzlich erhöht sein. Zu den häufigsten EIM zählen periphere und axiale Spondylarthropathien, die von milden Arthralgien bis hin zu schweren entzündlichen Beteiligungen der Gelenke und Wirbelsäule reichen. Mukokutane Manifestationen umfassen unter anderem das Erythema nodosum und das Pyoderma gangraenosum. Im Bereich der Augen kann es zudem zu Episkleritis, Skleritis oder zu einer Uveitis kommen. Im gastrointestinalen Bereich ist vor allem die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) eine bekannte EIM. Selten treten auch eine autoimmune Pankreatitis oder autoimmune Hepatitis auf. Von besonderer Bedeutung sind vaskuläre Komplikationen im Sinne eines erhöhten Risikos für thromboembolische, seltener auch kardiovaskuläre Ereignisse [Rogler et al. 2021].

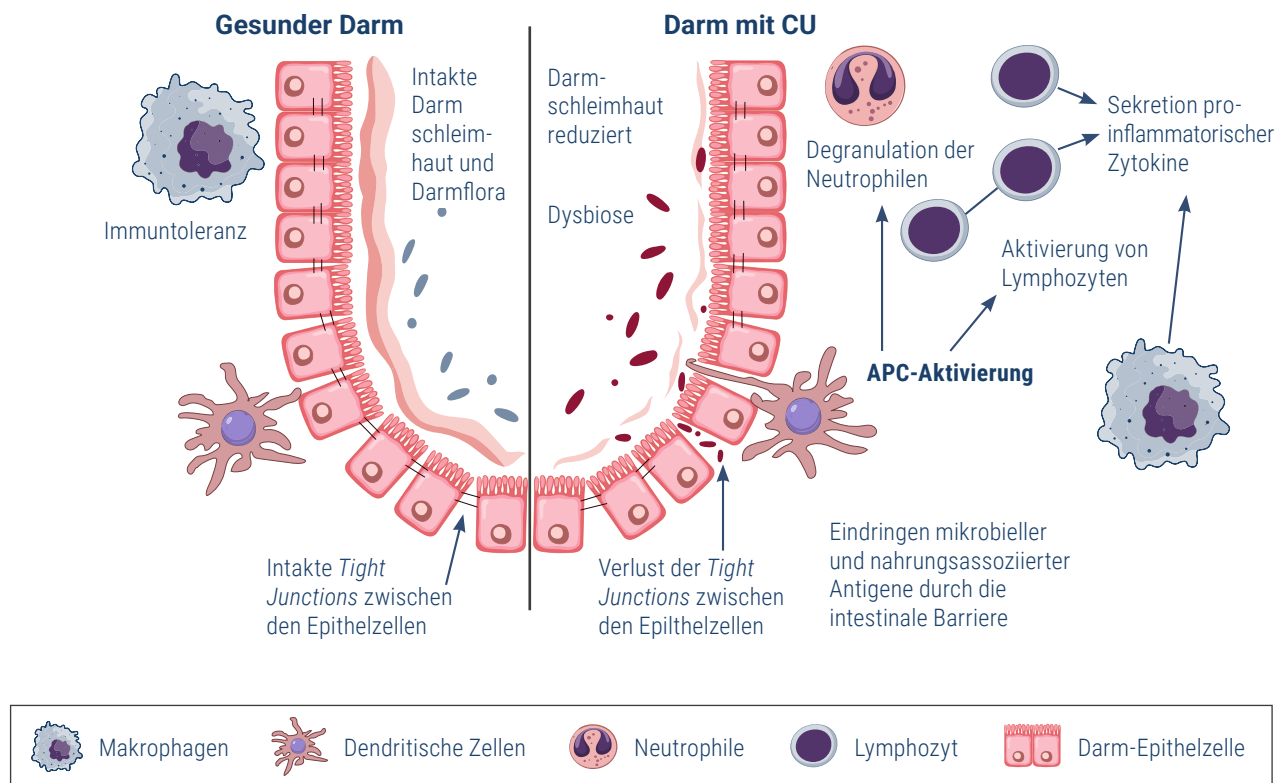


Abbildung 1: Die Pathogenese von CU auf immunologischer Ebene; modifiziert nach [Kałuzna et al. 2022]. **APC** Antigen-Presenting Cells. **CU** Colitis ulcerosa.

2.2 RISIKOFAKTOREN DER CU

Auch wenn die genauen Ursachen bislang nicht vollständig geklärt sind, konnten diverse Risikofaktoren identifiziert werden, die zur Pathogenese der CU beitragen. So spielt das Vorliegen einer **genetischen Prädisposition** bei der CU eine bedeutsame Rolle: Bei etwa 8 – 14 % der Betroffenen liegt eine familiäre Vorbelastung mit CED vor. Verwandte ersten Grades von Personen mit CED haben ein etwa vierfach erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Lebens selbst daran zu erkranken. Genomweite Assoziationsstudien haben bislang über 200 genetische Risikoloci identifiziert, die mit einem erhöhten CED-Risiko assoziiert sind. Speziell bei CU spielen dabei genetische Varianten im Bereich des humanen Leukozytenantigens (HLA) sowie Gene, die für die Funktion und Stabilität der intestinalen Barriere entscheidend sind – darunter beispielsweise *HNF4A* (Hepatocyte Nuclear Factor 4 Alpha) und *CDH1* (Cadherin-1) – eine Rolle. Solche genetischen Veränderungen könnten die Barrierefunktion des Darmepithels beeinträchtigen und dadurch die Entstehung und Aufrechterhaltung einer chronischen Entzündung begünstigen – wie in **Kapitel 2.1** näher erläutert [Ungaro et al. 2017].

Neben genetischen Faktoren gelten auch bestimmte **Umweltfaktoren** als relevante Auslöser für die Entwicklung einer CU. Insbesondere früheres Rauchen zählt zu den am besten untersuchten Risikofaktoren. Darüber hinaus werden auch bestimmte Medikamente mit einem Risiko für die Krankheitsentstehung in Verbindung gebracht – darunter orale Kontrazeptiva, Hormonersatztherapien sowie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) [Ungaro et al. 2017], wenngleich diese Assoziationen weitaus weniger gut gesichert sind. Weitere relevante Risikofaktoren betreffen die intestinale **Mikrobiota**, welche eine Schlüsselrolle für die Darmgesundheit spielt. Störungen der Mikrobiota – etwa durch wiederholte Antibiotikatherapien oder die westliche Ernährung mit zahlreichen Zusatzstoffen – könnten über immunologische Dysregulationen zur Entstehung einer CU beitragen [Kobayashi et al. 2020].

2.3 PROGNOSEFAKTOREN

Die Prognose der CU ist individuell sehr unterschiedlich. Während viele Betroffene mit einem milden bis mittelschweren Verlauf unter adäquater Therapie eine

gute Krankheitskontrolle erreichen, zeigen andere eine aggressive Verlaufsform mit häufigen Schüben, einer kontinuierlichen Erkrankungsaktivität oder häufigem Therapieversagen [Ungaro et al. 2017]. Ein junges Alter, eine Steroidtherapie oder auch Anämie zum Zeitpunkt der Diagnose sind mit einem erhöhten Risiko für einen ungünstigen Erkrankungsverlauf verbunden [Schmidt et al. 2022, Wanderås et al. 2016]. Darüber hinaus sind sowohl die Krankheitsdauer als auch das Ausmaß der Entzündung entscheidende Faktoren. Bei einem Teil der Betroffenen breitet sich die Entzündung erst im Verlauf der Erkrankung auf proximale Darmabschnitte aus. Diese Form der Krankheitsprogression – im Vergleich zu einer bereits bei Diagnosestellung ausgedehnten Colitis – kenn-

zeichnet eine prognostisch ungünstige Subgruppe und ist mit einem erhöhten Risiko für eine spätere Kolektomie assoziiert [Monstad et al. 2014]. Im Verlauf der CU benötigen bis zu 15 % der Betroffenen eine Kolektomie [Ungaro et al. 2017]. Ein weiterer prognostischer Aspekt betrifft das Risiko des kolorektalen Karzinoms (CRC) bei bestimmten Begleiterkrankungen. So gelten Patientinnen und Patienten mit gleichzeitig bestehender primär sklerosierender Cholangitis (PSC), ausgedehnter Colitis oder langer Krankheitsdauer sowie einem Alter ≥ 60 Jahren als besonders gefährdet. Auch das Vorliegen von EIM beeinflusst die Gesamtkonstitution der Betroffenen, stellt eine zusätzliche Belastung dar und kann sich nachteilig auf die Lebensqualität auswirken [Rogler et al. 2021].

3 DIAGNOSESTELLUNG

Die Diagnose einer CU wird gemäß der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) gestellt. Sie stützt sich auf eine gründliche Anamnese, eine klinische Untersuchung und typische laborchemische, sonografische, endoskopische sowie histologische Befunde [Blumenstein et al. 2025].

Den ersten diagnostischen Schritt stellt eine ausführliche Anamnese dar. Neben Art, Dauer und Verlauf gastrointestinaler Beschwerden sollten eine kürzliche Reiseanamnese, Hinweise auf Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Kontakte mit infektiösen Durchfallerkrankungen sowie der Impfstatus erfragt werden. Ebenso relevant sind Informationen zum Rauchstatus, einer familiären CED-Vorbelastung sowie eine vollständige Medikamentenanamnese (insbesondere Antibiotika und NSAR). Zudem sollten mögliche EIM erfragt werden, um Beschwerden im Bereich von Haut, Augen, Gelenken oder Mundschleimhaut zu erfassen. Auch der perianale Bereich sollte im Gespräch bezüglich vorliegender Abszesse, Fisteln oder Fissuren berücksichtigt werden, die auf einen Morbus Crohn hindeuten können.

Die anschließende körperliche Untersuchung sollte umfassend erfolgen und die Inspektion der Mundhöhle sowie des perianalen Areals einschließen. Eine rektale Untersuchung ist spätestens im Rahmen der geplanten

Koloskopie durchzuführen. Im weiteren Verlauf erfolgt die endoskopische Beurteilung, die essenziell für die Diagnose und Einordnung der Krankheitsausdehnung ist. Es wird zwischen drei Formen unterschieden: einer Proktitis (auf das Rektum begrenzt; bis 15 cm ab *ano*), einer Linksseitencolitis (bis zur linken Flexur) sowie einer ausgedehnten Colitis (über die linke Flexur hinausgehend). Die histologische Untersuchung der durch Stufenbiopsien gewonnenen Gewebeproben dient der Bestätigung der Diagnose und dem Ausschluss von Differenzialdiagnosen. Nicht zuletzt sollte sowohl bei der Erstdiagnose zur Beurteilung der Krankheitsausdehnung und -aktivität als auch bei einem neuerlichen akuten Schub zum Ausschluss von Komplikationen die Darmsonografie eingesetzt werden. Diese sollte neben der Bestimmung des Calprotectins im Stuhl auch im Verlauf zum Monitoring der Erkrankungsaktivität eingesetzt werden.

In der initialen Labordiagnostik werden – neben einem großen Blutbild – mindestens Entzündungsparameter wie C-reaktives Protein, der Eisenstatus, die Leberwerte (inkl. Cholestaseparameter) sowie die Nierenfunktion bestimmt. Ein essenzieller Bestandteil der Erstdiagnostik umfasst außerdem den Ausschluss infektiöser Ursachen. Hierzu zählen die mikrobiologische Stuhlidiagnostik mit Untersuchung auf bakterielle Erreger sowie *Clostridioides-difficile*-Toxin [Blumenstein et al. 2025].

4 DIE LEITLINIENGERECHTE THERAPIE DER CU

4.1 LEITLINIENEMPFEHLUNG

Die Therapie der CU zielt auf eine rasche Induktion der klinischen Remission sowie auf eine langfristige steroidfreie klinische und endoskopische Remission ab, um die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten nachhaltig zu verbessern. Nach erfolgreicher Behandlung des akuten Schubs ist daher eine konsequente remissionserhaltende Therapie erforderlich, um Rückfälle zu verhindern und den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen. Die Wahl und Dauer der Therapie zur Remissionsinduktion und -erhaltung erfolgt individuell und orientiert sich u. a. an der Krankheitsausdehnung, der Häufigkeit und dem Schweregrad der Schübe, dem Ansprechen und der Verträglichkeit vorausgegangener Therapien, vorliegenden Komorbiditäten, dem Alter sowie den individuellen Präferenzen [Blumenstein et al. 2025].

4.2 THERAPIE BEI UNKOMPLIZIERTER CU

Die Auswahl der geeigneten Induktionstherapie bei leicht bis mäßig aktiver CU richtet sich nach der Ausdehnung der Entzündung. Bei einer auf das Rektum begrenzten Entzündung (Proktitis) stellt die rektale Gabe von Mesalazin (5-Aminosalicylsäure [5-ASA]) die Therapie der ersten Wahl dar. Bei unzureichendem Ansprechen der Proktitis auf die Monotherapie sollte die rektale Mesalazin-Anwendung entweder mit einem topischen Steroid oder einer oralen Mesalazin-Therapie kombiniert werden. Dabei ist auf eine adäquate Dosierung der eingesetzten Formulierungen zu achten. Eine weitere Option ist die Umstellung auf eine rektale Monotherapie mit Budesonid. Bei einer linksseitigen Colitis sollte initial eine Kombination aus oraler und rektaler Mesalazin-Gabe erfolgen. Bei fehlendem Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber Mesalazin ist der Einsatz von Budesonid MMX in oraler Form indiziert. Zeigt sich unter dieser medikamentösen Strategie keine ausreichende klinische Besserung, oder liegt bereits bei Diagnosestellung eine schwere Verlaufsform vor, ist eine systemische Glukokortikoidtherapie (Prednisolon) angezeigt.

Die remissionserhaltende Therapie richtet sich nach dem bisherigen Ansprechen und dem Befallsmuster. Mesalazin ist auch hier das Mittel der ersten Wahl, wenn zuvor ein Ansprechen auf Mesalazin oder Steroide bestand. Die remissionserhaltende Therapie sollte bei Wirksamkeit mindestens zwei Jahre fortgeführt werden. In ausgewählten Fällen kann eine mikrobiombasierte Therapie mit dem apathogenen *Escherichia coli*-Stamm Nissle 1917 als Alternative in Betracht gezogen werden. Bei Patientinnen und Patienten mit suboptimalem Ansprechen ist zunächst eine Dosisescalation bzw. die Kombination von oraler und rektaler Mesalazin-Gabe zu prüfen. Bei Therapieversagen sollte die Umstellung auf eine weiterführende Therapie mit immunmodulatorischen Substanzen oder Biologika bzw. *Small Molecules* erfolgen. Hierzu zählen u. a. IL-23-Antikörper, IL-12/23-Antikörper, Integrin-Antikörper, Januskinase-(JAK-)Inhibitoren, *Sphingosine-1-Phosphate-Receptor-1*-(S1PR)-Modulatoren, Thiopurine, sowie TNF-Antikörper, **Tabelle 1, Abbildung 2** [Blumenstein et al. 2025].

Tabelle 1: Übersicht unterschiedlicher Therapieoptionen zur Behandlung der CU; modifiziert nach [Blumenstein et al. 2025].
CU Colitis ulcerosa. IL Interleukin. JAK Januskinase. S1P Sphingosin-1-Phosphat. TNF Tumornekrosefaktor.

Wirkstoffklasse	Substanz
Biologika	
TNF- α -Antikörper	Adalimumab, Golimumab, Infliximab
Integrin-Antikörper	Vedolizumab
IL-12/23-Antikörper	Ustekinumab
IL-23-Antikörper	Guselkumab, Mirikizumab, Risankizumab
Small Molecules	
JAK-Inhibitoren	Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib
S1P-Modulatoren	Etrasimod, Ozanimod
Klassischer Immunmodulator	
Thiopurine	Azathioprin, 6-Mercaptopurin

Colitis ulcerosa

Remissionsinduktion

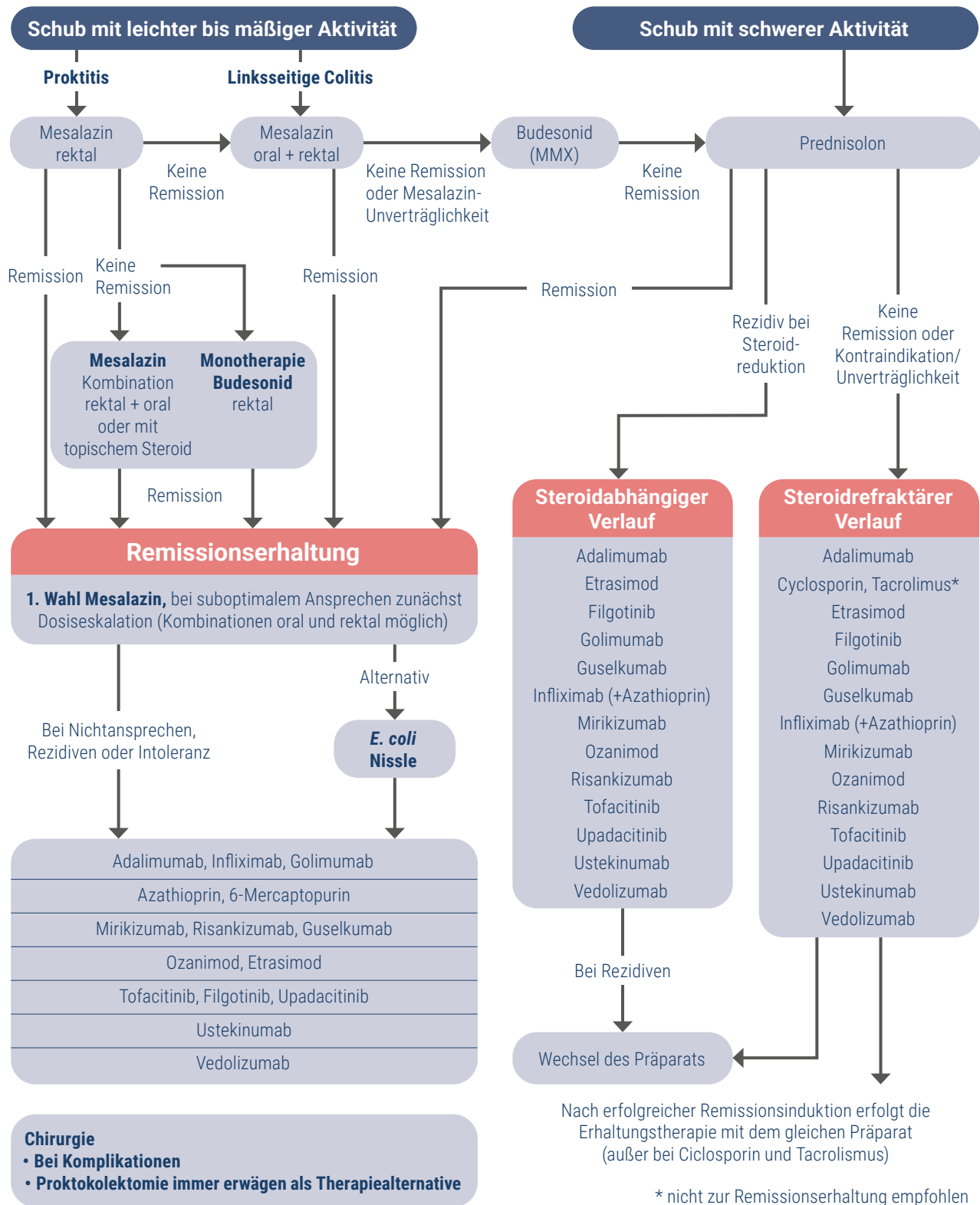


Abbildung 2: Exemplarischer Therapiealgorithmus bei Patientinnen und Patienten mit CU; modifiziert nach [Blumenstein et al. 2025]. CU Colitis ulcerosa. MM Multi-Matrix.

4.3 THERAPIE BEI KOMPLIZIERTER/ SCHWERER CU

Ein schwerer akuter Schub der CU erfordert in der Regel eine stationäre Behandlung. Die Betreuung sollte interdisziplinär erfolgen – idealerweise unter Einbindung erfahrener Medizinerinnen und Mediziner aus der Gastroenterologie und Abdominalchirurgie, um frühzeitig chirurgische Optionen abwägen zu können. Zur Akuttherapie kommt zunächst eine systemische Steroidbehandlung zum Einsatz. Bleibt die Wirkung aus oder liegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten vor, sollten Biologika oder *Small Molecules* zum Einsatz kommen. Die Auswahl erfolgt individuell unter Berücksichtigung von Vortherapie, Komorbiditäten und den Präferenzen der Patientinnen und Patienten. Bei einer schweren, steroidrefraktären Verlaufsform (ASUC) werden insbesondere Infliximab – möglichst in Kombination mit einem Thiopurin –, Ciclosporin A oder Tacrolimus empfohlen.

Patientinnen und Patienten mit steroidabhängiger CU sollten mit Immunsuppressiva, Biologika oder *Small Molecules* behandelt werden, um eine langfristige Krankheitskontrolle zu erreichen. Waren Ansprechen oder Verträglichkeit bisheriger Therapien unzureichend, bieten diese Wirkstoffe auch im weiteren Verlauf der Erkrankung eine gute Alternative. Bei stabiler Langzeitremission kann im Einzelfall eine Beendigung der remissionserhaltenden Therapie – z. B. mit Thiopurinen, Biologika oder *Small Molecules* – in Erwägung gezogen werden. Dies sollte stets individuell entschieden und von einem engmaschigen Monitoring begleitet werden (**Abbildung 2**). Bei therapierefraktären Verläufen oder schwerwiegenden drohenden Komplikationen kann eine Proktokolektomie indiziert sein [Blumenstein et al. 2025].

5 CU-THERAPIEZIELE IM WANDEL

5.1 SYMPTOMKONTROLLE UND ENDO-SKOPISCHE REMISSION

Die steroidfreie klinische Remission stellt seit vielen Jahren das primäre Ziel in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen dar. In den letzten Jahren wurden zunehmend differenzierte Therapieziele mit der Absicht diskutiert, die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit CU langfristig effektiver zu gestalten, konkret erneute Erkrankungsschübe und Komplikationen zu vermeiden. Diese Therapieziele wurden mit dem Begriff eines „*Treat-to-Target*“ (T2T) verknüpft. Gemeint ist mit diesem Ansatz, dass konsequent Therapieziele formuliert und deren Erreichung im Erkrankungsverlauf strukturiert überprüft wird. Auch die steroidfreie Remission stellt bereits ein solches Target im Sinne des T2T-Ansatzes dar. Im engeren Sinne ist häufig gemeint, über die steroidfreie klinische Remission hinausgehende, objektive Ziele anzustreben (z. B. biochemische, endoskopische oder histologische

Remission), die verbunden sind mit der Hoffnung, den weiteren Erkrankungsverlauf nach Erreichung dieser Ziele positiv zu beeinflussen.

Zur einheitlichen Festlegung dieser Therapieziele wurde unter der Leitung der *International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases* (IOIBD) die Initiative *Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease* (STRIDE) gegründet. Ihr Ziel ist es, einen internationalen Expertenkonsens zur praktischen Umsetzung von T2T-Strategien in der klinischen Versorgung zu formulieren [Peyrin-Biroulet et al. 2015, Turner et al. 2021]. Einen Handlungsvorschlag zum Vorgehen in der Betreuung von CU-Patientinnen und -Patienten wird in **Abbildung 3** dargestellt. Neben dem unmittelbaren kurzfristigen Behandlungsziel der Symptomkontrolle werden die klinische Remission, eine endoskopische Heilung, die Normalisierung der Lebensqualität sowie die Vermeidung körperlicher Einschränkungen als langfristige Hauptziele der Therapie benannt. Serologische und fäkale Biomarker (Calprotectin)

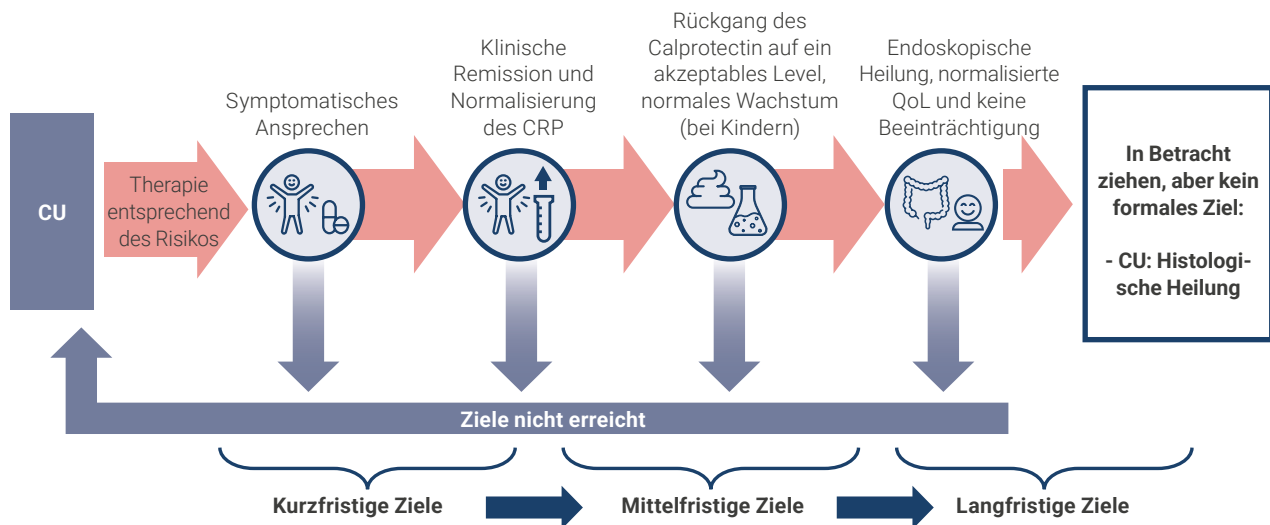


Abbildung 3: Konzept zum Vorgehen bei der Betreuung von CU-Patientinnen und -Patienten; modifiziert nach [Turner et al. 2021].
CED Chronisch-entzündliche Darmerkrankung. **CPR** C-reaktives Protein. **CU** Colitis ulcerosa. **QoL** Quality of Life.

werden als Zwischenziele angeregt, da sie die Therapieüberwachung im klinischen Alltag ergänzen und erleichtern. Ein potenziell ultimates Therapieziel stellt das gleichzeitige Erreichen von klinischer Remission sowie vollständiger endoskopischer und histologischer Heilung dar [Turner et al. 2021].

Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie der DGVS folgt teilweise den Empfehlungen der STRIDE-Initiative. So liegt laut Expertinnen und Experten das primäre Therapieziel bei CU darin, möglichst rasch eine klinische Remission zu erreichen und anschließend eine langfristige, steroidfreie Remission auf klinischer und endoskopischer Ebene zur Wiederherstellung und Erhaltung der Lebensqualität zu erreichen. In diesem Rahmen wird die Mukosaheilung – trotz uneinheitlicher Definition (meist *Mayo Endoscopic Subscore* [MES] ≤ 1) – als anzustrebendes Therapieziel genannt [Blumenstein et al. 2025]. Einschränkend muss bedacht werden, dass bisher noch keine interventionellen Studien vorliegen, die gezeigt haben, dass der Ansatz, objektive Therapieziele zu erreichen, tatsächlich mit einem günstigeren Erkrankungsverlauf verbunden ist.

5.2 DER KOMBINIERT E ENDPUNKT DER KLINISCHEN, ENDOSKOPISCHEN UND HISTOLOGISCHEN REMISSION ALS ZUKÜNFTIGES THERAPIEZIEL?

Während bei den STRIDE-Empfehlungen die klinische Remission und die endoskopische Heilung im Zentrum der therapeutischen Zielsetzung stehen, wird in jüngster Zeit auch die histologische Remission – das vollständige Fehlen mikroskopischer Entzündungsmerkmale – zunehmend als Therapieziel diskutiert. Expertinnen und Experten nehmen an, dass die bisherigen Therapieziele basierend auf klinischen und endoskopischen Parametern möglicherweise nicht ausreichend sind und durch eine histologische Beurteilung ergänzt werden sollten. Auf dieser Grundlage wurde ein erweitertes Konzept entwickelt, das das gleichzeitige Vorliegen einer klinischen, endoskopischen und histologischen Remission umfasst [D'Amico et al. 2024].

Retrospektive Studien haben gezeigt, dass die histologische Entzündungsaktivität maßgeblichen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung hat. Eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse untersuchte diesbezüglich den Einfluss der histologischen Krankheits-

aktivität auf den weiteren Verlauf der CU. Dabei zeigte sich, dass Patientinnen und Patienten mit histologischer Remission ein signifikant geringeres Risiko für klinische Rückfälle aufwiesen – sowohl im kurzfristigen (6 – 12 Monate) als auch im langfristigen Verlauf (> 12 Monate). Zudem war bei Patientinnen und Patienten mit aktiver histologischer Entzündung langfristig das Risiko für eine Hospitalisierung sowie die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs signifikant erhöht. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Erreichen einer histologischen Remission mit günstigeren klinischen Verläufen assoziiert ist und als ein ergänzendes Therapieziel evaluiert werden sollte [Shehab et al. 2024].

Eine weitere systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse untersuchte, ob strengere Definitionskriterien für die Remission bei CU – insbesondere die endoskopische Remission (MES = 0) und histologische Remission – mit einem geringeren Risiko für klinische Rückfälle einhergehen. In die Analyse wurden 17 Studien mit insgesamt 2.608 Teilnehmenden in klinischer Remission eingeschlossen. Dabei zeigte sich, dass das Risiko für einen klinischen Rückfall innerhalb von zwölf Monaten bei Patientinnen und Patienten mit einem MES = 0 im Vergleich zu jenen mit einem MES = 1 um 52 % reduziert war. Erreichten die Patientinnen und Patienten neben der endoskopischen Remission (MES = 0) zusätzlich eine histologische Remission, war das Rückfallrisiko sogar um 63 % niedriger als bei jenen mit persistierender histologischer Entzündungsaktivität [Yoon et al. 2020].

In einer prospektiven Kohorte von 81 CU-Patientinnen und -Patienten in klinischer Remission wurde außerdem die prädiktive Bedeutung des sogenannten *Barrier Healing* im Vergleich zu endoskopischer und histologischer Remission für langfristige Krankheitsverläufe untersucht. *Barrier Healing*, definiert als Wiederherstellung der Darmbarriere mit intaktem Epithel und normaler Funktion, die das Eindringen von Mikroben, Toxinen oder Antigenen verhindert, zeigte die höchste prädiktive Aussagekraft für *Major-Adverse-Outcome*-(MAO-)freies Überleben. MAO umfasst Schübe, CED-bedingte Hospitalisierung oder Operation sowie Beginn oder Dosiserhöhung von Steroiden, Immunsuppressiva, *Small Molecules* oder Biologika. Endoskopische und histologische Remission waren ebenfalls mit längerer MAO-freier Überlebenszeit assoziiert [Rath et al. 2023].

Die Daten der UNIFI-Studien zu Ustekinumab zeigten zudem, dass die Kombination aus histologischer und endoskopischer Verbesserung prädiktiv für bessere Ergebnisse in der Erhaltungsphase sein kann: An der Studie Teilnehmende, die nach der Induktionstherapie mit Ustekinumab sowohl eine histologische als auch eine endoskopische Verbesserung zeigten, hatten deutlich bessere Behandlungsergebnisse. Sie erreichten in Woche 44 um 10 % bis 20 % deutlich höhere Raten an histo-endoskopischer mukosaler Heilung, klinischer Remission und steroidfreier Remission. Besonders deutlich zeigte sich dies in Bezug auf die klinische Remission: 61 % der Betroffenen (56/92), die nach der Induktion eine kombinierte histo-endoskopische Mukosaheilung aufwiesen, befanden sich in Woche 44 in klinischer Remission. Im Vergleich dazu waren es nur 39 % (9/23) bei alleiniger endoskopischer Verbesserung und 34 % (24/71) bei alleiniger histologischer Verbesserung. Diese Ergebnisse unterstreichen den potenziellen klinischen Mehrwert eines kombinierten histologischen und endoskopischen Therapieziels [Li et al. 2020].

Darüber hinaus konnte anhand von Ergebnissen einer retrospektiven Kohortenstudie gezeigt werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit langjähriger ausgehnter CU das Risiko für die Entwicklung einer hochgradigen Dysplasie (HGD) oder eines CRC erhöht sein könnte, wenn trotz endoskopisch unauffälliger Mukosa eine persistierende histologische Entzündung besteht. In der Gruppe der Betroffenen mit HGD/CRC war die histologische Entzündungsaktivität bei makroskopisch unauffälligem Befund deutlich häufiger nachweisbar als in der Vergleichsgruppe ohne Neoplasie. Lediglich ein kleiner Anteil dieser Patientinnen und Patienten (15 % [3/20]) wies jemals eine vollständig entzündungsfreie Mukosa (endoskopisch und histologisch) auf [Korelitz et al. 2014].

5.3 EVIDENZBASIERTE ERREICHBARKEIT ANSPRUCHSVOLLER BEHANDLUNGSZIELE MIT MODERNEN THERAPEUTIKA

Moderne Therapien eröffnen neue Möglichkeiten zur Erreichung ambitionierter Behandlungsziele bei CU. Aktuelle Phase-III-Studiendaten zeigen, dass selbst anspruchsvolle Endpunkte – weit über die klinische Remission hinaus – zunehmend realisierbar sind.

5.4 INTEGRIN-ANTIKÖRPER

In der placebokontrollierten Phase-III-Studie GEMINI 1 konnte Vedolizumab sowohl im 8-wöchigen als auch im 4-wöchigen Dosierungsintervall eine klinische Remission über 52 Wochen aufrechterhalten (41,8 % und 44,8 %). Zudem wurde eine Mukosaheilung (MES 0/1) beobachtet: 51,6 % bei 8-wöchentlicher und 56,0 % bei 4-wöchentlicher Gabe, verglichen mit 19,8 % in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$) [Feagan et al. 2013].

In der Phase-IIIb-Head-to-Head-Studie VARSITY wurde in einer *Post-hoc*-Analyse auf Basis der 52-Wochen-Daten ein zusammengesetzter Endpunkt aus klinischer Remission (partieller Mayo-Score = 2 und kein einzelner Subscore > 1 [ausgenommen Sigmoidoskopie-Subscore]), endoskopischer Verbesserung ($MES \leq 1$) und minimaler histologischer Aktivität (*Robarts Histopathology Index* [RHI] < 5) untersucht. Hierbei erreichten 29,2 % der Patientinnen und Patienten unter Vedolizumab diesen Endpunkt, verglichen mit 16,3 % unter Adalimumab [Danese et al. 2021].

5.5 TNF- α -ANTIKÖRPER

In der *Post-hoc*-Analyse der Phase-III-Studie LIBERTY-UC wurde die Wirkung einer subkutanen Infliximab-Erhaltungstherapie auf anspruchsvolle endoskopische und histologische Endpunkte untersucht. Nach intravenöser Induktion und klinischem Ansprechen in Woche 10 wurden die Teilnehmenden 2:1 auf Infliximab subkutan (SC) oder Placebo randomisiert. Ab Woche 22 zeigte die Infliximab-SC-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine signifikante endoskopische Besserung ($MES \leq 1$; 50,7 % vs. 34,0 %; $p = 0,0011$), die bis Woche 54 anhielt (43,9 % vs. 22,2 %; $p < 0,0001$), sowie eine höhere histologische Remission ($RHI < 3$ ohne Neutrophile im Epithel oder in der Lamina propria). Die endoskopische Normalisierungsrate ($MES = 0$) stieg unter Infliximab SC von 23,8 % in Woche 8 auf 32,7 % in Woche 54, während sie in der Placebogruppe von 21,5 auf 11,1 % sank. Der Anteil der Teilnehmenden mit kombinierter histologischer Remission und endoskopischer Normalisierung war ab Woche 22 höher und zeigte einen signifikanten Unterschied in Woche 54 (27,9 vs. 11,1 %; $p < 0,0001$) [Colombel et al. 2025]. *Post-hoc*-Analysen sind ex-

plorativ und dienen der Hypothesengenerierung; ihre Ergebnisse haben daher keinen konfirmatorischen Charakter.

In der 52-wöchigen Phase-III-Studie ULTRA 2 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab bei Teilnehmenden mit CU untersucht, die auf konventionelle Therapien nicht angesprochen hatten. Patientinnen und Patienten, die nach der Induktionsphase in Woche 8 ein klinisches Ansprechen erreichten, wurden u. a. hinsichtlich der Mukosaheilung (endoskopischer Subscore = 0/1) in Woche 52 bewertet. Von 248 mit Adalimumab behandelten Patientinnen und Patienten erreichten 123 (49,6 % vs. 35 % [Placebo]; $p = 0,001$) in Woche 8 ein klinisches Ansprechen. Von diesen erreichten 30,9 % eine klinische Remission, 49,6 % weiterhin ein klinisches Ansprechen und 43,1 % eine Mukosaheilung in Woche 52 [Sandborn et al. 2013].

In der Phase-III-Studie PURSUIT-SC wurde die Wirkung einer subkutanen Induktionstherapie mit zwei Dosierungen Golimumab (Golimumab 200 mg bzw. 400 mg in Woche 0, gefolgt von 100 mg bzw. 200 mg in Woche 2) bei Teilnehmenden mit mittelschwerer bis schwerer CU im Vergleich zu Placebo untersucht. Von 774 randomisierten Patientinnen und Patienten nahmen 98 an einer vordefinierten Histologie-Substudie teil, bei der Biopsien zu Studienbeginn und in Woche 6 entnommen wurden. Die Proben wurden anhand des Geboes-Scores bewertet. In Woche 6 wiesen unter Golimumab (200 mg und 100 mg, $n = 30$; 400 mg und 200 mg, $n = 29$) im Vergleich zu Placebo ($n = 30$) weniger Teilnehmende einen Geboes-Score > 1 auf und mehr Teilnehmende einen Geboes-Score ≤ 1 . Golimumab hatte somit einen positiven Einfluss auf die histologische Entzündungsaktivität [Johansson et al. 2020].

5.6 IL-23-ANTIKÖRPER

In der Phase-III-Studie INSPIRE erreichten nach 12 Wochen Risankizumab-Induktionstherapie signifikant mehr Teilnehmende eine klinische Remission als unter Placebo (20,3 vs. 6,2 %; $p < 0,00001$). Auch das klinische Ansprechen war zu Woche 12 deutlich höher (64,3 vs. 35,7 %; $p < 0,00001$). Risankizumab führte zudem zu signifikant besseren endoskopischen und histologischen Ergebnissen, einschließlich endoskopischer

Verbesserung (36,5 vs. 12,1 %; $p < 0,00001$), endoskopischer Remission (10,6 vs. 3,4 %; $p < 0,00001$), *Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement* (HEMI) (24,5 vs. 7,7 %; $p < 0,00001$) und *Histologic-Endoscopic Mucosal Remission* (HEMR) (6,3 vs. 0,6 %; $p < 0,00001$) [Loftus et al. 2023].

In einer Analyse der Phase-III-Studie QUASAR von Panés et al. zeigten Patientinnen und Patienten mit klinischem Ansprechen auf eine intravenöse Guselkumab-Induktion unter subkutaner Erhaltungstherapie (100 mg alle 8 Wochen oder 200 mg alle 4 Wochen) deutlich höhere Raten histologischer Verbesserung (64,9 % und 64,2 % vs. 30,5 % unter Placebo, $p < 0,001$; Geboes $\leq 3,1$: Neutrophileninfiltration in < 5 % der Krypten, keine Kryptenzerstörung, keine Erosionen, Ulzerationen oder Granulationsgewebe) und histo-endoskopischer Mukosa-Verbesserung (43,6 % und 47,9 % vs. 16,8 % unter Placebo, $p < 0,001$; Geboes $\leq 3,1$ und Mayo-Endoskopie-Subscore 0 – 1 ohne Fragilität) nach 44 Wochen. Auch histologische Remission (59 % und 60,5 % vs. 26,8 % unter Placebo, $p < 0,001$; Geboes ≤ 2 : keine Neutrophilen, keine Kryptenzerstörung, keine Erosionen, Ulzerationen oder Granulationsgewebe) und histo-endoskopische Remission (31,4 % und 32,6 % vs. 14,2 %, $p < 0,001$; Geboes ≤ 2 und Mayo-Endoskopie-Subscore 0) traten signifikant häufiger unter Guselkumab auf. Diese Verbesserungen wurden unabhängig von einer vorherigen Biologika- oder JAK-Inhibitor-Therapie beobachtet [Panés et al. 2024].

Die Wirksamkeit von Mirikizumab wurde in zwei randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien bestätigt. Dabei zeigte die Substanz in Woche 40 der Erhaltungsphase Vorteile bei mehreren vordefinierten sekundären Endpunkten, darunter steroidfreie Remission, endoskopische Remission und Reduktion der Stuhldrang-Symptomatik. Eine histo-endoskopische mukosale Remission erreichten 43,3 % ($n = 158$) der Teilnehmenden unter Mirikizumab versus 21,8 % unter Placebo ($n = 38$; $p < 0,001$). Dieser Endpunkt war definiert als gleichzeitiges Vorliegen einer endoskopischen Remission (endoskopischer Subscore = 0/1) und eines Geboes-Subscores = 0 in den Kategorien 2B – 5 [D’Haens et al. 2023].

5.7 JAK-INHIBITOREN

Auch mit dem *Small Molecule* Upadacitinib wurden bei Teilnehmenden mit CU vielversprechende Ergebnisse erzielt. In der 8-wöchigen Induktionsphase des Phase-III-Studienprogramms zeigte Upadacitinib deutlich höhere Raten histologischer Verbesserung im Vergleich zu Placebo (55 % vs. 22,5 % [U-ACHIEVE] und 53,2 % vs. 24,5 % [U-ACCOMPLISH]; $p < 0,001$). Ein kombiniertes histo-endoskopisches Ansprechen (HEMI; MES 0/1 + Geboes $\leq 3,1$) erreichten 30,0 % vs. 6,6 % (U-ACHIEVE) und 36,7 % vs. 5,8 % (U-ACCOMPLISH) der Teilnehmenden ($p < 0,001$). Beim stringenteren Endpunkt der Mukosaheilung (MES = 0 + Geboes $< 2,0$) zeigte sich ebenfalls eine deutliche Überlegenheit im Vergleich zu Placebo (10,7 % vs. 1,3 % [U-ACHIEVE] und 13,5 % vs. 1,7 % [U-ACCOMPLISH]; $p < 0,001$). Diese Effekte hielten in der 52-wöchigen Erhaltungsphase sowohl mit einer Dosierung von 15 mg als auch unter 30 mg einmal täglich an: 42,8 % und 56,9 % der Patientinnen und Patienten erreichten eine histologische Verbesserung im Vergleich zu Placebo (20,6 %; $p < 0,001$), 34,8 % und 49,3 % ein HEMI-Ansprechen (vs. 11,8 % unter Placebo; $p < 0,001$), und 17,6 % sowie 19,0 % eine Mukosaheilung (MES = 0, Geboes $< 2,0$) – gegenüber lediglich 4,7 % ($p < 0,001$) in der Placebogruppe [Peyrin-Biroulet et al. 2022].

In den Phase-III-Studien OCTAVE Induction 1 und 2 sowie OCTAVE Sustain wurde die Wirkung von Tofacitinib u. a. auf die Mukosaheilung (endoskopischer Subscore = 0/1) bei mittelschwerer bis schwerer CU untersucht. In OCTAVE Induction 1 und 2 erreichten signifikant mehr Teilnehmende unter Tofacitinib 10 mg zweimal täglich, unabhängig von vorangegangener TNF-Antagonisten-Therapie, eine Mukosaheilung nach 8 Wochen als unter Placebo (31,3 % [$n = 476$] vs. 15,6 % [$n = 122$] bzw. 28,4 % [$n = 429$] vs. 11,6 % [$n = 112$]; $p < 0,001$). In der 52-wöchigen Erhaltungsstudie OCTAVE Sustain zeigte sich ebenfalls eine deutliche Überlegenheit: 37,4 % ($n = 198$) Tofacitinib 5 mg und 45,7 % ($n = 197$) 10 mg der Teilnehmenden erreichten eine Mukosaheilung gegenüber 13,1 % ($n = 26$) unter Placebo ($p < 0,001$) [Sandborn et al. 2017].

5.8 S1P-REZEPTOR-MODULATOREN

In den Phase-III-Studien ELEVATE UC 52 und ELEVATE UC 12 wurde die Wirkung von Etrasimod u. a. auf Mukosaheilung bei Teilnehmenden mit mittelschwerer bis schwerer CU untersucht. In ELEVATE UC 52 erreichten nach 12 Wochen 21,0 % (n = 58) der Patientinnen und Patienten unter Etrasimod u. a. eine kombinierte endoskopische Verbesserung und histologische Remission (endoskopischer Subscore = 1, Geboes-Score < 2,0) gegenüber 4,0 % (n = 6) unter Placebo (p < 0,0001). In ELEVATE UC 12 erreichten nach 12 Wochen 16,0 % (n = 36) der Patientinnen und Patienten unter Etrasimod und 9,0 % (n = 10) unter Placebo diesen Endpunkt (p = 0,036) [Sandborn et al. 2023].

In der Phase-III-Studie True North wurde Ozanimod als Induktions- und Erhaltungstherapie bei mittelschwerer bis schwerer CU untersucht. Während der Induktion erreichten 18,4 % (n = 79) der Teilnehmenden unter Ozanimod eine klinische Remission gegenüber 6,0 % (n = 13)

unter Placebo (p < 0,001); die klinische Ansprechrate lag bei 47,8 % (n = 205) vs. 25,9 % (n = 56, p < 0,001). In der Erhaltungsphase erreichten 37,0 % (n = 85) der Patienten unter Ozanimod eine Remission vs. 18,5 % (n = 42) unter Placebo, und das klinische Ansprechen lag bei 60,0 % (n = 138) vs. 41,0 % (n = 93; p < 0,001). Zudem erreichten in der Induktionstherapie nach 10 Wochen 12,6 % (n = 54) der mit Ozanimod behandelten Teilnehmenden eine Mukosaheilung (endoskopischer Score von ≤ 1; Geboes-Score < 2,0), während in der Placebogruppe nur 3,7 % (n = 8) der Teilnehmenden den Endpunkt erreichten (p < 0,001). Unter den 457 Teilnehmenden, die während der Induktionsphase auf Ozanimod angesprochen hatten und anschließend in der Erhaltungsphase erneut randomisiert wurden, erreichten 29,6 % (n = 68) der Ozanimod- und 14,1 % (n = 32) der Placebogruppe den Endpunkt der Mukosaheilung zu Woche 52 (p < 0,001) [Sandborn et al. 2021].

Eine Übersicht über die verschiedenen Studien sowie deren anspruchsvolle Endpunkte ist in **Tabelle 2** dargestellt.

Tabelle 2: Übersicht über Phase-III-Studien zu modernen Therapieoptionen mit Endpunkten, die auf fortgeschrittene Behandlungsziele ausgerichtet sind. **a** MES = 0/1. **b** RHI < 3 ohne Nachweis von Neutrophilen im Epithel oder in der Lamina propria. **c** MES = 0. **d** Endoskopischer Subscore = 0/1. **e** Geboes ≤ 3,1: Neutrophileninfiltration in < 5 % der Krypten, keine Kryptenzerstörung, keine Erosionen, Ulzerationen oder Granulationsgewebe **f** Geboes ≤ 3,1 und Mayo-Endoskopie-Subscore 0 – 1 ohne Fragilität. **g** Geboes ≤ 2B.0: keine Neutrophilen, keine Kryptenzerstörung, keine Erosionen, Ulzerationen oder Granulationsgewebe. **h** Geboes ≤ 2B.0 und Mayo Endoskopie-Subscore = 0. **i** Endoskopischer Subscore = 0/1 + Geboes-Subscores = 0 in Kategorien 2B. **j** Verringerung des Geboes-Scores verglichen zu Baseline. **k** MES = 0 + Geboes-Score < 2,0. **l** Endoskopischer Subscore = 0/1. **m** Geboes-Score < 2,0, endoskopischer Subscore ≤ 1. **n** Endoskopischer Score ≤ 1, Geboes-Score < 2,0. ***Treat-Through-Design.** **HEMI** Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement. **HEMR** Histologic-Endoscopic Mucosal Remission. **MES** Mayo Endoscopic Score. **RHI** Roberts Histopathology Index.

Autor/ Autorin	Art der Studie	Substanz	Endpunkt-Definition	Ergebnis	
				Biologika/ Small Molecules	Placebo
Feagan et al. 2013	Phase-III-Studie (GEMINI 1)	Vedolizumab	• Mukosale Heilung ^a	51,6 % (Gabe alle 8 Wochen) bzw. 56 % (Gabe alle 4 Wochen) nach 52 Wochen	19,8 % nach 52 Wochen
Danese et al. 2021	Phase-IIIb-Head-to-Head-Studie (VARSITY)*	Vedolizumab, Adalimumab	• Zusammengesetzter Endpunkt: klinische Remission + MES ≤ 1 + RHI < 5	29,2 % in Vedolizumab-Gruppe vs. 16,3 % in der Adalimumab-Gruppe nach 52 Wochen	
Colombel et al. 2025	Phase-III-Studie (LIBERTY-UC)	Infliximab	• Histologische Remission ^b • Endoskopische Normalisierung ^c • Kombiniertes Endpunkt: histologische Remission und endoskopische Normalisierung	Teilnehmende mit kombinierter histologischer Remission und endoskopischer Normalisierung: nach 54 Wochen 27,9 %	11,1 % nach 54 Wochen
Sandborn et al. 2013	Phase-III-Studie (ULTRA 2)	Adalimumab	• Mukosaheilung ^d	Mukosaheilung in Woche 52: 43,1 %	

Autor/ Autorin	Art der Studie	Substanz	Endpunkt-Definition	Ergebnis	
				Biologika/Small Molecule	Placebo
Loftus et al. 2023	Phase-III-Studie (INSPIRE)	Risankizumab	• HEMI • HEMR	Nach 12 Wochen: HEMI: 24,5 % HEMR: 6,3 %	Nach 12 Wochen: HEMI: 7,7 % HEMR: 0,6 %
Panés et al. 2024	Phase-III-Studie (QUASAR)	Guselkumab (100 mg alle 8 Wochen oder 200 mg alle 4 Wochen)	• Histologische Verbesserung^e • Histo-endoskopische Mukosa-Verbesserung^f • Histologische Remission^g • Histo-endoskopische Remission^h	Nach 44 Wochen: - Histologische Verbesserung: 64,9 % und 64,2 % - Histo-endoskopische Mukosa-Verbesserung: 43,6 % und 47,9 % - Histologische Remission: 59 % und 60,5 % - Histo-endoskopische Remission: 31,4 % und 32,6 %	Nach 44 Wochen: - Histologische Verbesserung: 30,5 % - Histo-endoskopische Mukosa-Verbesserung: 16,8 % - Histologische Remission: 26,8 % - Histo-endoskopische Remission: 14,2 %
D'Haens et al. 2023	Phase-III-Studien	Mirikizumab	• Histo-endoskopische mukosale Remission ⁱ	Histo-endoskopische mukosale Remission: in Woche 40 43,3 %	21,8 % in Woche 40
Peyrin-Biroulet et al. 2022	Phase-III-Studien (U-ACHIEVE und U-ACCOMPLISH)	Upadacitinib	• Histologische Verbesserung^j • HEMI • Mukosale Regeneration^k	Woche 8: - Histologisch Verbesserung: 55 % (U-ACHIEVE) und 53,2 % (U-ACCOMPLISH) - HEMI: 30,0 % (U-ACHIEVE) und 36,7 % (U-ACCOMPLISH) - Mukosaheilung: 10,7 % (U-ACHIEVE) und 13,5 % (U-ACCOMPLISH) Woche 52, Dosierung 15 mg und 30 mg einmal täglich: - Histologische Verbesserung: 42,8 % und 56,9 % - HEMI: 34,8 % und 49,3 % - Mukosaheilung: 17,6 % und 19,0 %	Woche 8: - Histologisch Verbesserung: 22,5 % (U-ACHIEVE) und 24,5 % (U-ACCOMPLISH) - HEMI: 6,6 % (U-ACHIEVE) und 5,8 % (U-ACCOMPLISH) - Mukosaheilung: 1,3 % (U-ACHIEVE) und 1,7 % (U-ACCOMPLISH) Woche 52, Dosierung 15 mg und 30 mg einmal täglich: - Histologische Verbesserung: 20,6 % - HEMI: 11,8 % - Mukosaheilung: 4,7 %
Sandborn et al. 2017	Phase-III-Studien (OCTAVE Induction 1 und 2, OCTAVE Sustain)	Tofacitinib	• Mukosaheilung ^l	• OCTAVE Induction 1 und 2 (10 mg) nach 8 Wochen: 31,3 % bzw. 28,4 • OCTAVE Sustain nach 52 Wochen: 37,4 % (5 mg) bzw. 45,7 % (10 mg)	• OCTAVE Induction 1 und 2 nach 8 Wochen: 15,6 % bzw. 11,6 % • OCTAVE Sustain nach 52 Wochen: 13,1 %
Sandborn et al. 2023	Phase-III-Studien (ELEVATE UC 52*, ELEVATE UC 12)	Etrasimod	• Kombinierte endoskopische Verbesserung und histologische Remission ^m	• ELEVATE UC 52 nach 12 Wochen: 21,0 % • ELEVATE UC 12 nach 12 Wochen: 16,0 %	• ELEVATE UC 52 nach 12 Wochen: 4,0 % • ELEVATE UC 12 nach 12 Wochen: 9,0 %
Sandborn et al. 2021	Phase-III-Studie (True North)	Ozanimod	• Mukosaheilung ⁿ	• Induktionstherapie nach 10 Wochen: 12,6 % • Erhaltungsphase nach 52 Wochen: 29,6 %	• Induktionstherapie nach 10 Wochen: 3,7 % • Erhaltungsphase nach 52 Wochen: 14,1 %

Bisher liegen hauptsächlich retrospektive Untersuchungen vor, in denen die klinische, endoskopische und histologische Remission jeweils separat bewertet wurden. Umfassende Daten zur Aussagekraft einer gleichzeitig erreichten Remission in allen drei Bereichen fehlen jedoch bislang, was die Bedeutung der prospektiven VERDICT-Studie mit ihren drei definierten Therapiezielen unterstreicht. In der aktuell laufenden VERDICT-Studie wird der Frage nachgegangen, welches Therapieziel bei mittelschwerer bis schwerer, aktiver CU den besten langfristigen Nutzen bietet. Dabei integriert die Studie systematisch das Konzept eines anspruchsvollen kombinierten Endpunktes – also das gleichzeitige Erreichen einer kortikosteroidfreien klinischen, endoskopischen und histologischen Remission – als potenzielles neues Therapieziel. Insgesamt wurden dazu 660 Patientinnen und Patienten randomisiert drei Gruppen zugeteilt, die unterschiedliche Behandlungsziele verfolgen: eine kortikosteroidfreie klinische Remission (*Mayo Rectal Bleeding Subscore* = 0; Gruppe 1), eine Kombination aus kortikosteroidfreier, klinischer und endoskopischer Remission (klinische Remission sowie *MES* ≤ 1; Gruppe 2) oder den kombinierten Endpunkt der gleichzeitigen kortikosteroidfreien klinischen, endoskopischen und

histologischen Remission (klinische und endoskopische Remission sowie *Geboes Score* < 2 B.O; Gruppe 3). Die Behandlung wird mit Vedolizumab gemäß einem Behandlungsalgorithmus eskaliert, der von der Basistherapie des Patienten, bis das Ziel in Woche 16, 32 oder 48 erreicht ist, abhängt. In der Primäranalyse wird geprüft, ob die Behandlungsgruppe 3 dem herkömmlichen Ziel der alleinigen kortikosteroidfreien klinischen Remission hinsichtlich der Vermeidung von CU-assoziierten Komplikationen überlegen ist [Jairath et al. 2024]. In den ersten Zwischenauswertungen konnte gezeigt werden, dass Vedolizumab bis Woche 48 in allen drei Behandlungsgruppen zu einer deutlichen Verbesserung der Erkrankung führte. In der beobachteten Population erreichten 90,3 % der Teilnehmenden in Gruppe 1, 77,3 % in Gruppe 2 und 67,2 % in Gruppe 3 ihr jeweiliges Therapieziel (**Abbildung 4**). Die bisherigen Ergebnisse untermauern die Möglichkeit des gleichzeitigen Erreichens einer kortikosteroidfreien klinischen, endoskopischen und histologischen Remission, das somit ein ebenso anspruchsvolles wie auch realistisches Therapieziel bei der CU darstellen kann [Jairath et al. 2025]. Die finalen Studienergebnisse werden für Herbst 2026 erwartet.

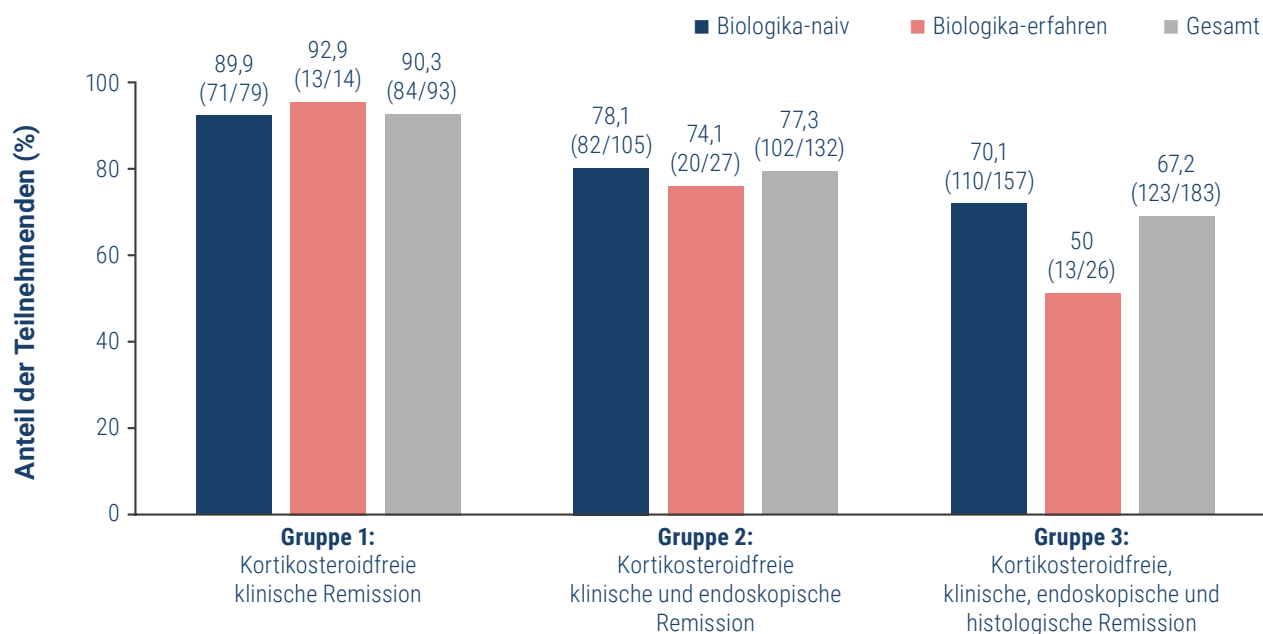


Abbildung 4: Erreichen der gruppenspezifischen Therapieziele nach 48 Behandlungswochen (*data as observed*) im Rahmen der VERDICT-Studie; modifiziert nach [Jairath et al. 2025].



Infobox

Histologische Scores bei CU [Geboes et al. 2000, Marchal-Bressenot et al. 2017, Lewis et al. 2008, Mosli et al. 2017]

Score	Erläuterung
Mayo-Score	Einschätzung der Krankheitsaktivität anhand von Stuhlfrequenz, Blutung, Endoskopiebefund und ärztlicher Gesamtbeurteilung (0 – 12 Punkte; höher = stärkere Aktivität)
Nancy-Score	Histologischer Aktivitätsindex, bewertet Entzündungsaktivität und Gewebeveränderungen (0 – 4 Punkte; höher = stärkere Entzündung)
Geboes-Score	Histologischer Score, stufenweise Bewertung von Entzündung, Kryptenarchitektur und neutrophilen Infiltraten (0 – 5 Punkte; höher = stärkere Entzündung)
<i>Robarts Histopathology Index (RHI)</i>	Quantitativer histologischer Score, misst neutrophile Infiltrate und Epithelzerstörung (0 – 33 Punkte; höher = stärkere Entzündung)

6 FAZIT

Die CU stellt aufgrund ihres chronischen, häufig schubförmigen Verlaufs, der teils schwerwiegenden Komplikationen und ihrer hohen Prävalenz eine große Herausforderung im klinischen Alltag dar. Die Erkrankung kann – insbesondere bei schwereren Verläufen – zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führen. Diese Belastungen verdeutlichen den dringenden Bedarf an langfristig wirksamen und individuell anpassbaren Therapiestrategien. In diesem Zusammenhang werden zunehmend präzisere und umfassendere Therapieziele diskutiert. Aktuelle Studien legen nahe, dass das

gleichzeitige Erreichen einer klinischen, einer endoskopischen und einer histologischen Remission mit einem günstigeren Langzeitverlauf assoziiert ist. Die kontinuierliche Weiterentwicklung dieser Zielsetzungen – und ihre Überführung in die klinische Praxis – könnten einen Paradigmenwechsel in der Behandlung der CU markieren. Zukünftige prospektive klinische Studien werden zeigen, ob diese ambitionierten Zielsetzungen tatsächlich dazu führen werden, den häufig noch komplizierten Erkrankungsverlauf der Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa zu verbessern.

7 LITERATUR

- Armuzzi A**, Liguori G. Dig Liv Dis. 2021;53(7):803-808.
- Atreya R**, Neumann H, Neurath MF. Dtsch Med Wochenschr. 2015;140(23):1762-1772.
- Blumenstein I**, et al. 2025. https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2016/10/Leitlinie-Colitis-ulcerosa_v7.0.pdf (zuletzt aufgerufen am 21.01.2026).
- Colombel JF**, et al. J Crohn's Colitis. 2025;19(Supplement_1):i81-i83.
- D'Amico F**, et al. Inflamm Bowel Dis. 2024;30(6):1009-1017.
- D'Haens G**, et al. N Engl J Med. 2023;388(26):2444-2455.
- Danese S**, et al. J Crohn's Colitis. 2021;15(Supplement_1):S305-S305.
- Feagan BG**, et al. N Engl J Med. 2013;369(8):699-710.
- Geboes K**, et al. Gut. 2000;47(3):404-409.
- Hein R**, et al. Scand J Gastroenterol. 2014;49(11):1325-1335.
- Jairath V**, et al. BMJ Open Gastroenterol. 2024;11(1).
- Jairath V**, et al. J Crohn's Colitis. 2025;19(Supplement_1):i180-i181.
- Johansson T**, et al. J Crohn's Colitis. 2020;14(Supplement_1):S560-S560.
- Kałuzna A**, Olczyk P, Komosińska-Vashev K. J Clin Med. 2022;11(2).
- Kobayashi T**, et al. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):74.
- Korelitz BI**, et al. World J Gastroenterol. 2014;20(17):4980-4986.
- Lewis JD**, et al. Inflamm Bowel Dis. 2008;14(12):1660-1666.
- Li K**, et al. Gastroenterology. 2020;159(6):2052-2064.
- Loftus EV**, Panaccione R, Parkes G. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2023;19(12 Suppl 9):9-10.
- Marchal-Bressenot A**, et al. Gut. 2017;66(1):43-49.
- Mitropoulou MA**, et al. Cureus. 2022;14(8):e28502.
- Monstad I**, et al. Ann Gastroenterol. 2014;27(2):95-104.
- Mosli MH**, et al. Gut. 2017;66(1):50-58.
- Panés J**, Dignass A, Hisamatsu T. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2024;20(12 Suppl 10):12-13.
- Peyrin-Biroulet L**, et al. Am J Gastroenterol. 2015;110(9):1324-1338.
- Peyrin-Biroulet L**, et al. J Crohn's Colitis. 2022;16(Supplement_1):i477-i478.
- Rath T**, et al. Gastroenterology. 2023;164(2):241-255.
- Rogler G**, et al. Gastroenterology. 2021;161(4):1118-1132.
- Sandborn WJ**, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37(2):204-213.
- Sandborn WJ**, et al. N Engl J Med. 2017;376(18):1723-1736.
- Sandborn WJ**, et al. N Engl J Med. 2021;385(14):1280-1291.
- Sandborn WJ**, et al. Lancet. 2023;401(10383):1159-1171.
- Schmidt C**, et al. Int J Colorectal Dis. 2022;37(2):485-493.
- Shehab M**, et al. Inflamm Bowel Dis. 2024;30(4):563-572.
- Turner D**, et al. Gastroenterology. 2021;160(5):1570-1583.
- Ungaro R**, et al. Lancet. 2017;389(10080):1756-1770.
- Wanderås MH**, et al. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2016;7(2):235-241.
- Yoon H**, et al. Gastroenterology. 2020;159(4):1262-1275.e1267.



<https://cmemeditpoint.de/gastroenterologie/krankheitskontrolle-colitis-ulcerosa/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welche Aussage zur Colitis ulcerosa (CU) ist **richtig**?

- A) CU ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung mit bevorzugtem Befall von Dickdarm und Rektum.
- B) CU verläuft kontinuierlich ohne Schübe.
- C) Die Prävalenz der CU in Deutschland liegt bei etwa 40 Fällen pro 100.000 Einwohnerinnen und Einwohnern.
- D) Der Krankheitsverlauf ist bei allen Betroffenen uniform und stets schwer.
- E) Die histologische Remission ist derzeit das zentrale Behandlungsziel in der Therapie der CU.

2. Welche Aussage zur Pathophysiologie der CU ist **falsch**?

- A) Die Entstehung der CU beruht auf einem multifaktoriellen Zusammenspiel genetischer, mikrobieller und umweltbedingter Einflüsse.
- B) Eine gestörte Balance zwischen Mikrobiota, Schleimhautbarriere und Immunsystem führt zu einer chronischen mukosalen Entzündung.
- C) Der Verlust Butyrat-bildender Bakterien führt zu einem Energiemangel der Epithelzellen und fördert oxidativen Stress.
- D) Eine Abnahme der *Tight Junctions* verringert die Permeabilität der Darmwand und schützt vor Antigeninvasion.
- E) Antigenpräsentierende Zellen aktivieren Neutrophile sowie T-Helfer-(Th-)2-, Th17- und Th9-Zellen, deren Zytokine die Barriere weiter schädigen.

3. Welche Aussage zu Symptomen und extraintestinalen Manifestationen (EIM) der CU ist **falsch**?

- A) Zu den Leitsymptomen der CU zählen Bauchschmerzen, Diarrhö, blutiger oder schleimiger Stuhl, Tenesmen und imperativer Stuhldrang.
- B) Zu den möglichen Allgemeinsymptomen gehören Fieber, Fatigue, Gewichtsverlust und Anämie.
- C) Mehr als 30 % der Patientinnen und Patienten entwickeln EIM im Krankheitsverlauf.
- D) Zu den häufigsten EIM zählen Arthropathien, mukokutane und okuläre Manifestationen sowie die primär sklerosierende Cholangitis.
- E) Vaskuläre Komplikationen treten bei CU grundsätzlich nicht auf und sind klinisch ohne Bedeutung.

4. Welche Aussage zu den Risikofaktoren der CU trifft zu?

- A) Eine genetische Prädisposition trägt zur Entstehung der Erkrankung bei.
- B) Varianten in *HNF4A* (*Hepatocyte Nuclear Factor 4 Alpha*) und *CDH1* (*Cadherin-1*) haben keinen Einfluss auf die Stabilität der Darmbarriere.
- C) Früheres Rauchen zählt zu den am besten belegten protektiven Faktoren gegenüber der CU.
- D) Ein Einfluss oraler Kontrazeptiva auf das Risiko einer CU-Erkrankung kann ausgeschlossen werden.
- E) Eine westliche Ernährung mit zahlreichen Zusatzstoffen senkt das Risiko einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung.

5. Welche Aussage zur Diagnosestellung der CU ist falsch?

- A) Die Diagnosestellung stützt sich auf Anamnese, klinische Untersuchung sowie typische laborchemische, sonografische, endoskopische und histologische Befunde.
- B) In der Anamnese sollten auch Reiseverhalten, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Impfstatus und Medikamenteneinnahmen erfasst werden.
- C) Die körperliche Untersuchung sollte umfassend erfolgen und die Inspektion der Mundhöhle sowie des perianalen Arealen einschließen.
- D) Eine histologische Untersuchung der Biopsien sollte vermieden werden, wenn endoskopisch typische Entzündungszeichen vorliegen.
- E) Die Darmsonografie sollte sowohl zur initialen Beurteilung als auch zur Verlaufsüberwachung eingesetzt werden.

6. Welcher der folgenden Faktoren spielt bei der individuellen Auswahl und Dauer der Therapie zur Remissionsinduktion und -erhaltung bei CU keine Rolle?

- A) Krankheitsausdehnung
- B) Schweregrad und Häufigkeit der Schübe
- C) Ansprechen und Verträglichkeit vorheriger Therapien
- D) Alter und Komorbiditäten
- E) Serum-Lipidprofil

7. Welche Maßnahme ist bei unzureichendem Ansprechen einer rektalen Mesalazin-Therapie bei mild-moderater Proktitis gemäß aktueller Leitlinie der nächste empfohlene Schritt?

- A) Umstellung auf eine alleinige orale Budesonid-MMX-Therapie
- B) Kombination der rektalen Mesalazin-Anwendung mit einem topischen Steroid oder einer oralen Mesalazin-Gabe
- C) Eskalation auf eine systemische Glukokortikoidtherapie mit Prednisolon
- D) Beginn einer Therapie mit einem IL-23-Antikörper
- E) Einsatz von TNF-Antikörpern in Kombination mit Thiopurinen

8. Welche Aussage zur Bedeutung des „Barrier Healing“ bei CU ist richtig?

- A) *Barrier Healing* beschreibt ausschließlich die endoskopische Beurteilung einer reizlosen Mukosa.
- B) *Barrier Healing* zeigte in einer prospektiven Kohorte die höchste prädiktive Aussagekraft für ein *Major-Adverse-Outcome*-(MAO)-freies Überleben.
- C) *Barrier Healing* bezieht sich auf das Fehlen klinischer Symptome.
- D) *Barrier Healing* entspricht ausschließlich einer Normalisierung der systemischen Entzündungsmarker.
- E) *Barrier Healing* beschreibt eine gesteigerte Immunreaktion der Darmmukosa im Rahmen der akuten Entzündungsphase.

9. Welche Aussage zu den Studienergebnissen von Vedolizumab bei CU stimmt nicht?

- A) In der Phase-III-Studie GEMINI konnte Vedolizumab sowohl bei 8-wöchentlicher als auch bei 4-wöchentlicher Gabe klinische Remissionen über 52 Wochen aufrechterhalten.
- B) In der GEMINI-Studie lag die Rate der Mukosaheilung (*Mayo Endoscopic Subscore* 0/1) bei rund der Hälfte der Behandelten und war signifikant höher als unter Placebo.
- C) In der VARSITY-Studie wurde ein zusammengesetzter Endpunkt aus klinischer Remission, endoskopischer Verbesserung und minimaler histologischer Aktivität untersucht.
- D) In der VARSITY-Studie erreichten mehr Patientinnen und Patienten unter Vedolizumab den kombinierten Endpunkt als unter Adalimumab.
- E) Der *Robarts Histopathology Index* wurde in der VARSITY-Studie zur Beurteilung der endoskopischen Aktivität verwendet.

10. Welcher der genannten Scores eignet sich am besten zur quantitativen Beurteilung neutrophiler Infiltrate und epithelialer Schädigungen bei CU?

- A) Mayo-Score
- B) Nancy-Score
- C) Geboes-Score
- D) *Robarts Histopathology Index*
- E) Alle genannten

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. med. Carsten Schmidt

Medizinische Klinik II

Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Diabetologie und Infektiologie

Klinikum Fulda gAG

Universitätsmedizin Marburg-Campus Fulda

Pacelliallee 4

36043 Fulda

INTERESSENKONFLIKTE

Abbvie, Alanta Health Group, Alfasigma, Amgen, Aristo, art tempi communications, Berlin Chemie, Biogen, BMS, CED Service, Celltrion, Dr. Falk, Eli Lilly, Emcure, Ewopharma, Ferring, Galapagos, Hexal, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, med update, Merckle, MSD, Norgine, Novartis, Olympus, Pentax, Pfizer, Sanofi, Shire, Shield Therapeutics, Takeda

Dr. med. Thomas Krause

MVZ Gastroenterologie Opernstraße

Opernstr. 9

34117 Kassel

INTERESSENKONFLIKTE

AbbVie, BMS, Ferring, Johnson & Johnson, Lilly, MSD, Pfizer, Takeda

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Dagmar Stumpfe & Cristina Garrido

KW MEDIPOINT GmbH, Köln

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Grünwald organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG mit insgesamt 23.100 € finanziert. Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.