

9. Zürcher oberländer Gastro-Meeting 2009

Update und praxisrelevante
Aspekte der Gastroenterologie

17.25	Das Reizdarmsyndrom – eine behandelbare Erkrankung? Mehr Fragen als Antworten Dr. med. Marco Bernardi
17.55	Appendizitis – oder doch nicht? Dr. med. Gerold Münst
18.20	Pause
18.30	Colitis ulcerosa Dr. med. Alf Karpf
18.55	Ausgewählte gastroenterologische Fälle Dr. med. Hansueli Ehrbar

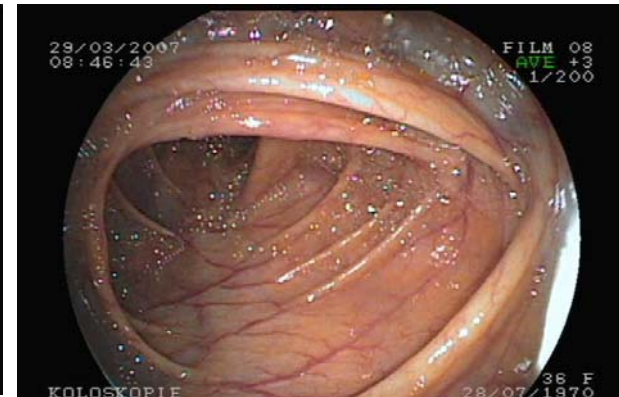
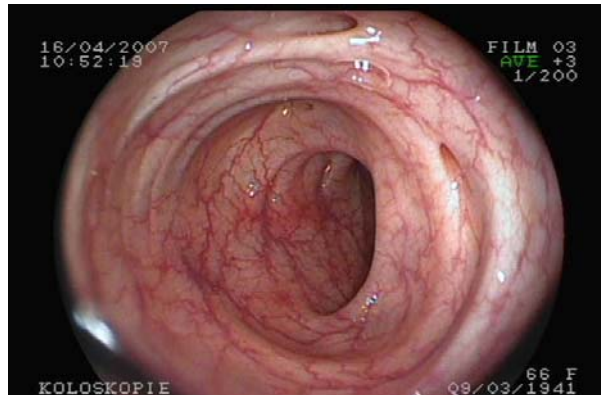
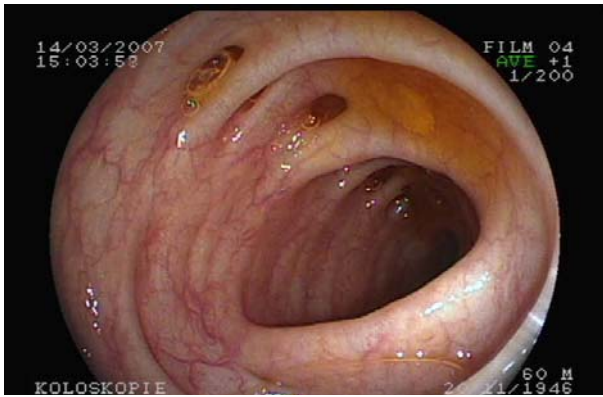
Colitis ulcerosa

Dr. Alf G. Karpf

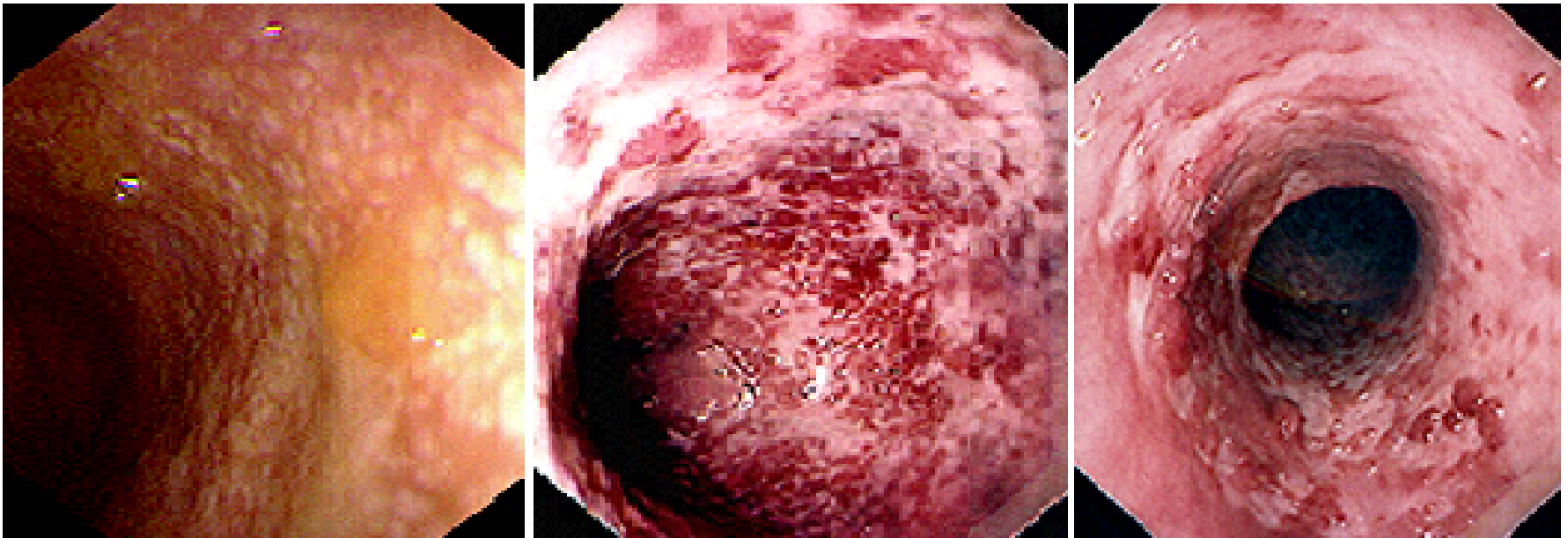
Facharzt Gastroenterologie FMH

Facharzt Innere Medizin FMH

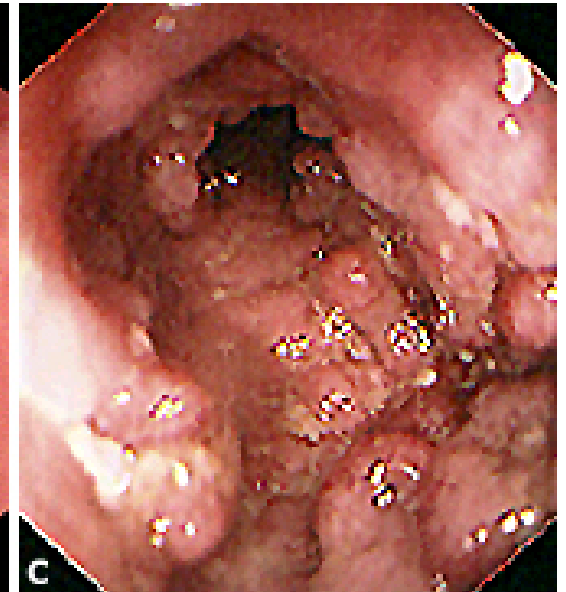
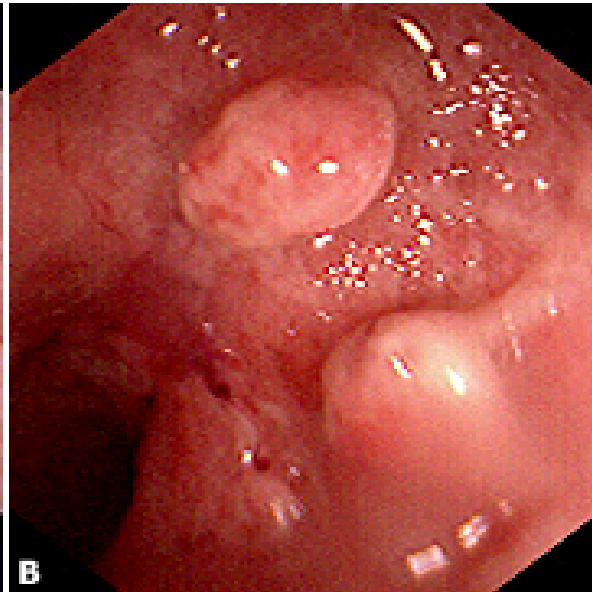
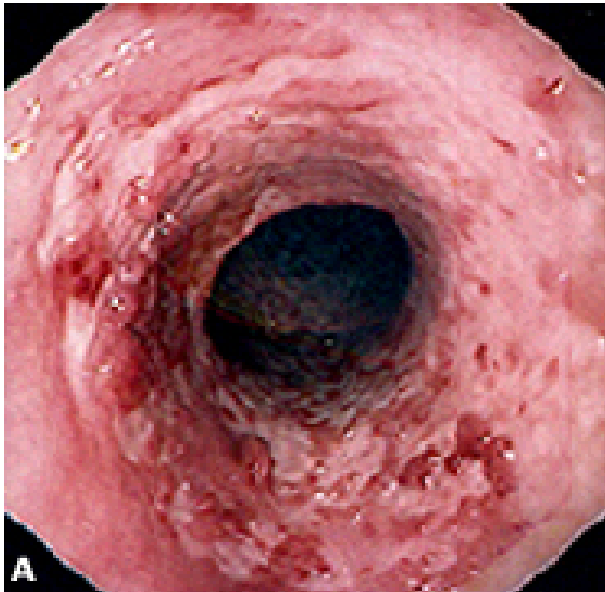
Colon



Colitis ulcerosa



Colitis ulcerosa



Colitis ulcerosa - Definition

- Rezidivierende, entzündliche und ulzerierende Erkrankung des Colons und Rektum
- Diarrhoe, Blutung, krampfartige Schmerzen, Inappetenz und Gewichtsverlust
- Diffuse Entzündung mit Ulcera, Kryptenabszesse, Infiltraten und verminderter Becherzellzahl

Chronisch entzündliche Darmerkrankung - Epidemiologie

- Prävalenz: 0.2 % (1 von 500)
- Colitis ulcerosa 49%
- Morbus Crohn 51%
- Schweiz: ca. 12'000 Patienten

Aetiologie und Pathogenese

Aetiologie - multifaktoriell

- Hereditäre Präferenz (Genetik, Ethnien)
- Umweltfaktoren (Nordsüdgefälle)
- Infekte - Viren ?

Pathogenese

- Darminhalt - Darmflora
- Darmwand - Barrierefunktion
- Immunsystem (T-Zellen, IL, TNF)

FAZIT
Immunsuppression!

Einteilung

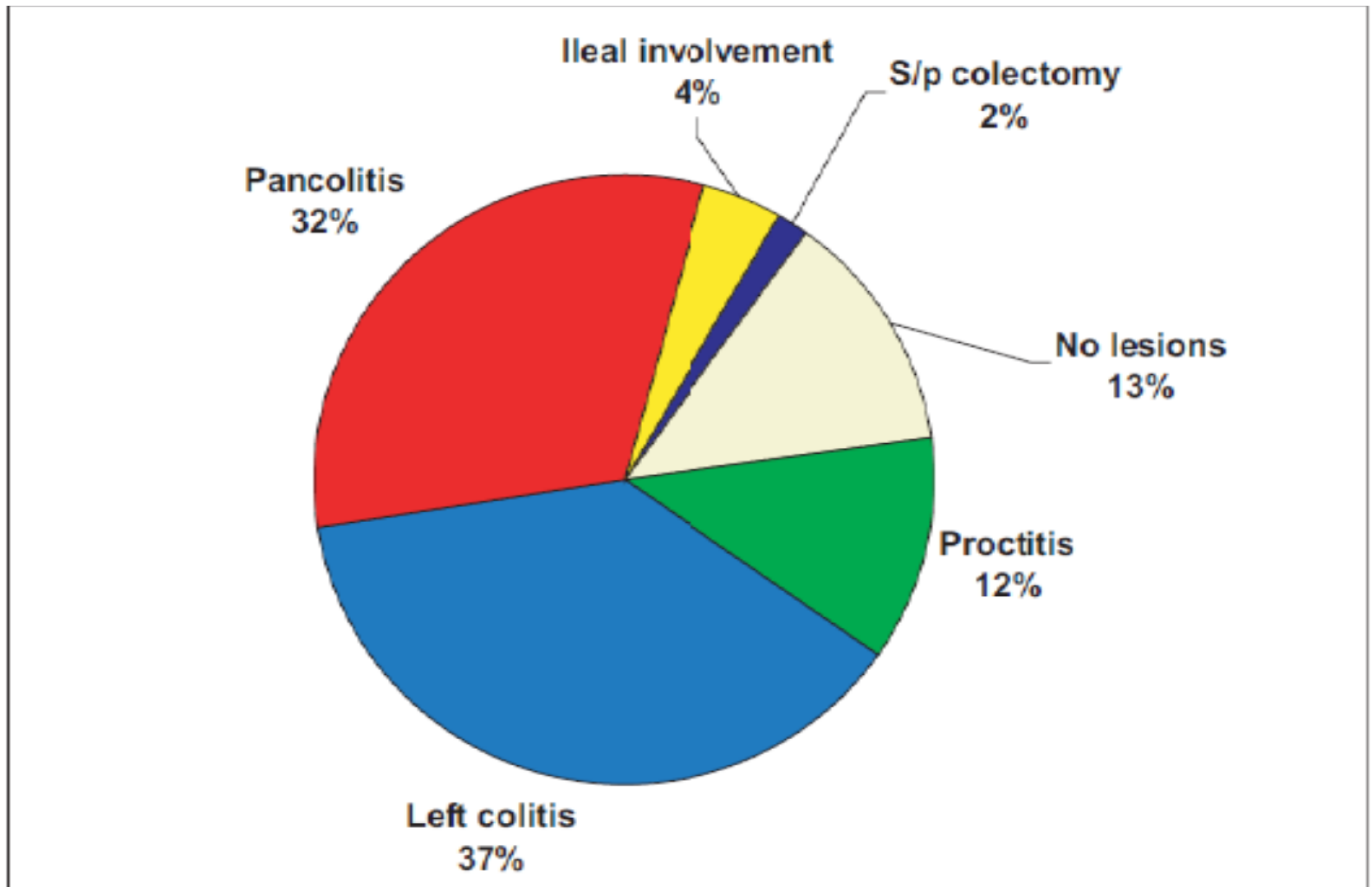
Lokalisation

- Distale Colitis – Proktitis
- Linkseitige Colitis
- Pancolitis

Klinische Krankheitsaktivität

- Leichter Schub/Aktivität
- Mittlerer Schub/Aktivität
- Schwere Schub/Aktivität
- Remission

Lokalisation



Leitsymptome Colitis ulcerosa

Diarrhoe	90%
Blutung	80%
Bauchschmerzen	47%
Anämie	40%
Gewichtsverlust	5%
Fieber	1%

Krankheitsaktivität Colitis ulcerosa

	leicht	mittel	schwer	Remission
Diarrhoe	< 4 / Tag	5 - 7 / Tag	> 6 / Tag	≤ 3 / Tag
Blut	(+)	+	++	-
Fieber	keines	> 37,3°C	> 38,8°C	keines
Anämie	keine	gering	Hb < 10	keine

Extraintestinale Manifestationen

Arthritis	26%
Erythema nodosum	19%
Pyoderma gangränosum	
Steatosis hepatis	7%
Primär sklerosierende Cholangitis	
Iridozyklitis, Uveitis	4%
Aphten	4%
Alveolitis, Lungenfibrose	< 1%

Erythema nodosum



Pyoderma gangrinosum



Diagnostik

- Labor
- Stuhlkulturen
- Koloskopie
- Histologie
- Ultraschall

Kein Goldstandard!

Diagnostik

- CRP, Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, INR
- Transaminasen, Cholestaseparameter
- Kreatinin, Urinstatus
- Serumferritin, Vitamin B12, (A, D)
- Stuhlkulturen, Stuhlmarker

Stuhlmarker

Calprotectin

- Stabil, in kleinen Stuhlmengen bestimmbar (ELISA)
- Proportional zur Neutrophilenmigration im Colon
- Unspezifisch
- Erhöht: Infekt, Neoplasie, Polypen

Calprotectin

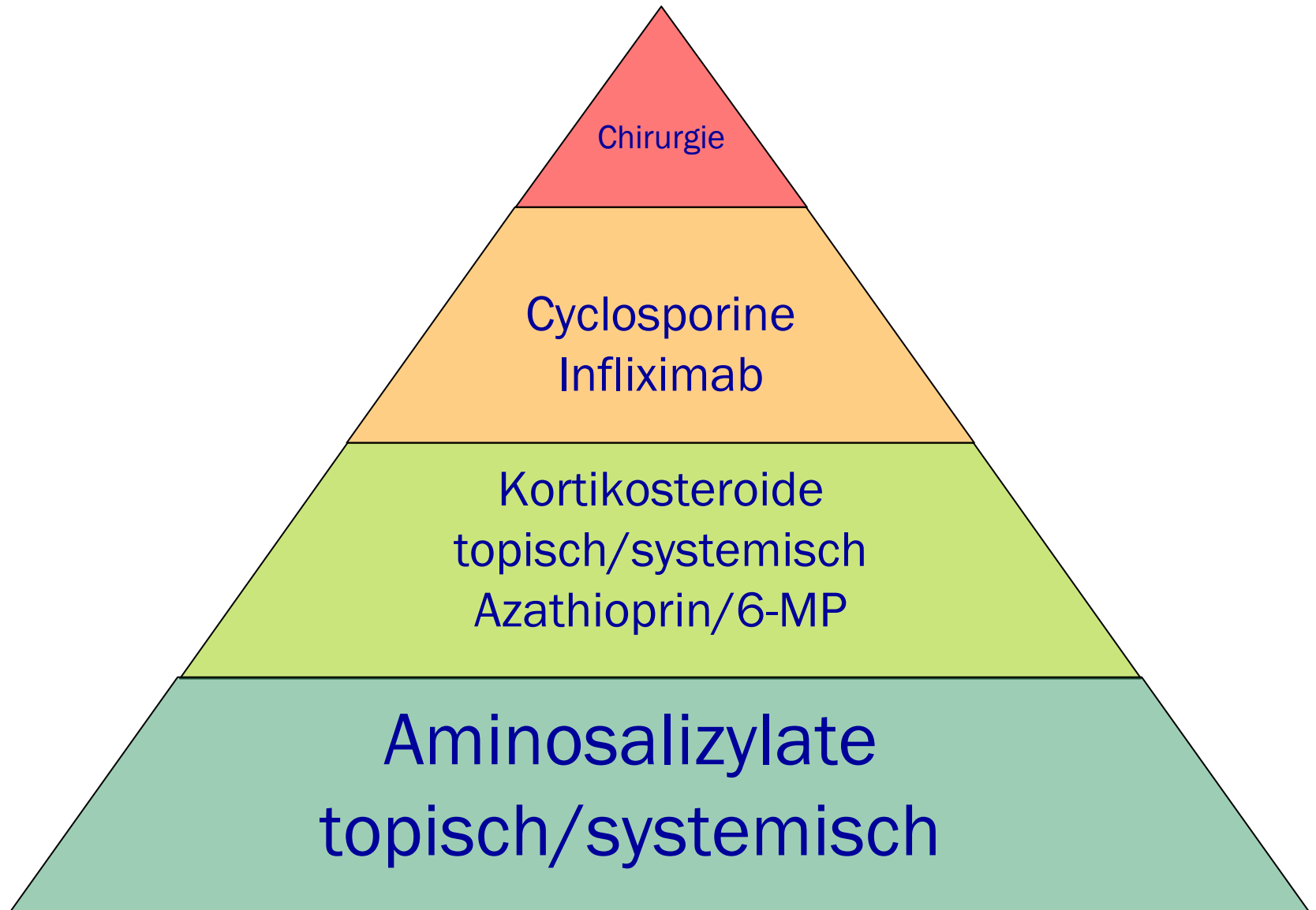
Calprotectin (>>> CRP, Leukozyten, BSR)

Korrelation mit:

- Schweregrad (Klinik)
- Colitis (Endoskopie/Histologie)
- Pouchitis

Cave: Erhöht: Infekt, Neoplasie, Polypen, NSAR
Blutungen (Epistaxis, Ulkus, Menstruation)

Therapie Colitis ulcerosa



Therapie - akuter Schub

Prednison

steroidrefraktär

steroidabhängig

Azathioprin

therapierefraktär

MTX/IFX

Cyclosporin, Tacrolimus, 6-TG, Chirurgie

5-ASA

5-ASA Dosisfindung

	3 x 0,5 g (n = 104)	3 x 1,0 g (n = 104)	3 x 2,0 g (n = 104)
8 Wochen			
Remission	56	58*	63
Zeit bis Ansprechen (Tag)	21,8	21,8	21,8
Endoskopische Heilung	42	48*	49
Endoskopische Remission	42	56*	63
7 Jahre (n)	11	7	9

Fazit
Dosierung optimieren!

* = signifikant

5-ASA Kombination

8 Wochen	5-ASA	2 x 2 g/d	2
Remission	4 Wochen (9%) 8 W	Placebo	
			89*
		58	86*

Fazit!
Kombination wirksamer!

5-ASA - Dosierungsintervall

Akuter Schub Colitis ulcerosa

- n = 380, Therapieerfolg
- Remission
- 1x6

Fazit!
80% der Patienten
bevorzugen Einmaldosierung!

Remission gleich (70 %)

5-ASA

Anwendung

- Topisch und/oder systemisch
- Induktionstherapie
- Remissionserhaltung
- Karzinomprävention

Nebenwirkungen

- Allerg. Exantheme, Interstitielle Nephritis

Schlussfolgerung

- 1x Dosierung wirksam
- „mehr ist besser“!
- Kombinationstherapie

Remission - Langzeittherapie?

Colitis ulcerosa

- 5-ASA mindestens 2 Jahre, wahrscheinlich länger
- systemisch: 1 bis 2 g/d
- topisch: 1 g/d Klysmen oder
500 mg/d Suppositorien

Kolorektale Karzinomprävention

5-Aminosalicylate use and colorctal cancer risk in inflammatory bowel disease

- n= 18'969 → 100 Karzinome
- 40% Risikoreduktion bei regelmässiger 5-ASA-Behandlung!

Kolorektale Karzinomprävention

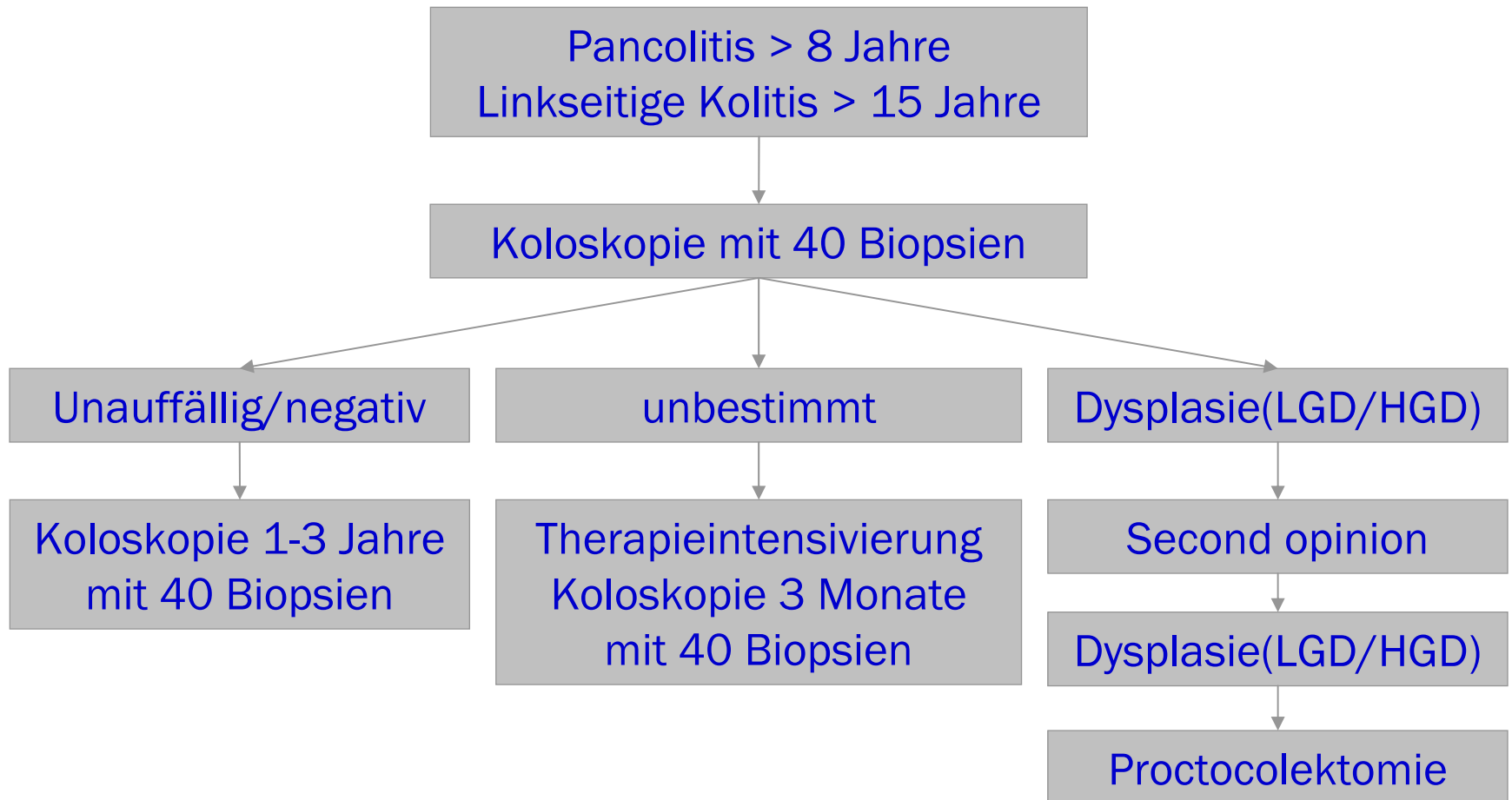
Chemoprävention mit 5-ASA

- Epidemiologische Daten
- Sinnvoll – wenig toxisch
- günstiges Medikament

Unklar

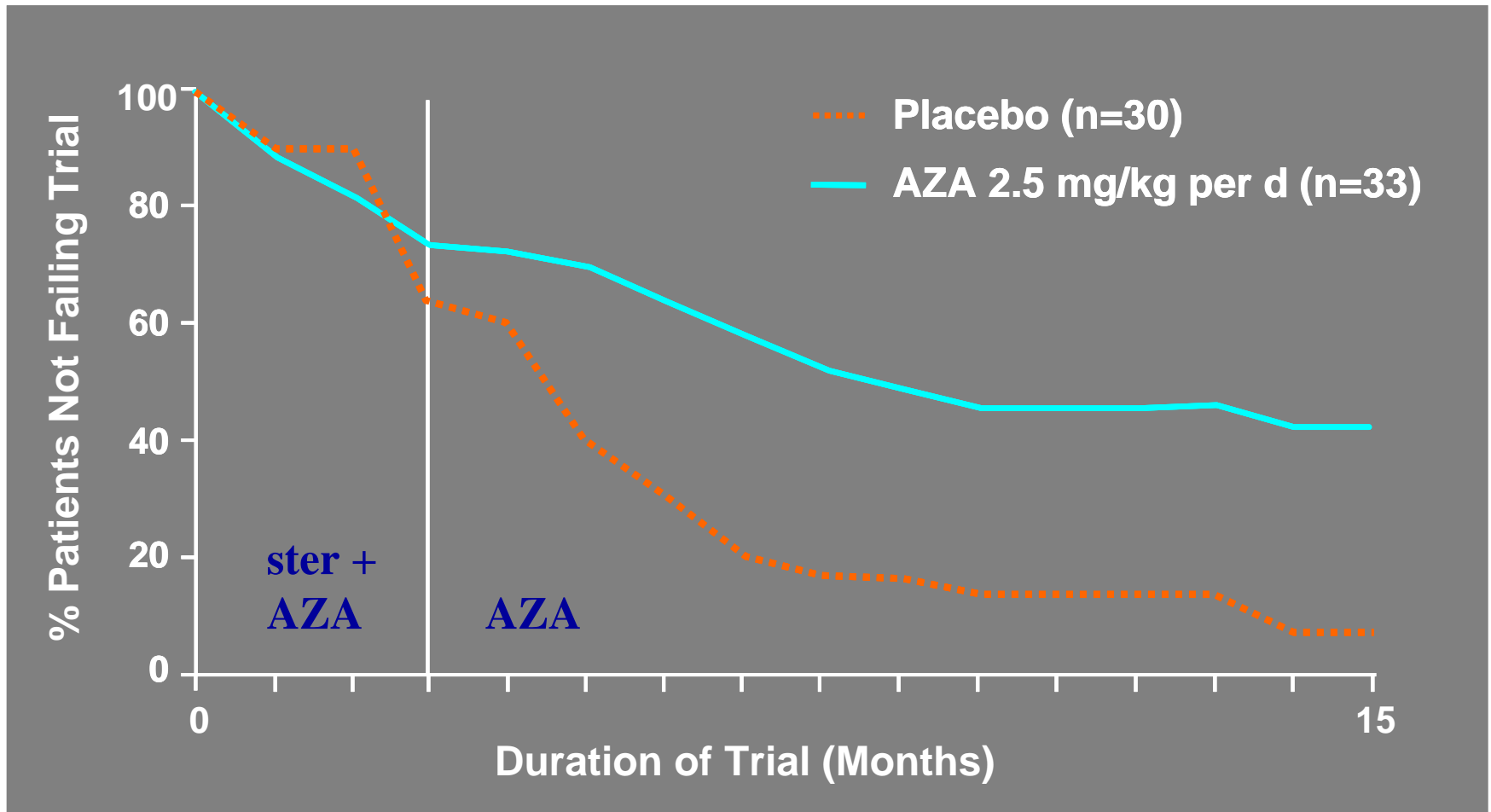
- Alle Patienten 5-ASA?
- Sind andere Medikamente auch wirksam?
- Patienten mit AZA in Remission: add on 5-ASA?

Kolorektale Karzinomprävention



Azathioprine is the best conventional drug to maintain clinical remission

Remission induced by prednisolone; tapered over 12 wk



Azathioprin

Wirksamkeit

- Remissionsinduktion NNT = 5
- Steroidsparender Effekt NNT = 3

Azathioprin - Indikationen

- > 2 steroidabhängige Schübe/Jahr
- Rezidive bei Steroiddosis < 15 mg/d
- Rezidiv innerhalb 6 Wochen nach Steroidstopp
- Schweres Rezidiv

Azathioprin

Nebenwirkungen:

- Nausea 6-Mercaptopurin (60% erfolgreich)
- Grippales Syndrom Therapie-Wechsel
- Pankreatitis Therapie-Wechsel
- Hepatotoxizität 3% Therapie-Wechsel
- Myelotoxizität 7% Dosisreduktion

Azathioprin

- Thiopurinmethyltransferaseaktivität (TPMT)
- Genomanalyse für TPMT vor Azathioprin-Behandlung (schwere Panzytopenie dosisabhängig)
 - 11 % Heterozygote Träger (50-60% der Standarddosis)
 - 0.3% Homozygote Individuen (5-10% der Standarddosis)

Infektionsrisiko unter Immunsuppression

	OR	Keime	
Kortikosteroide	3.4–3.69	Herpes zoster	28%
- KS < 20mg	2.56	Candida alb.	26%
- KS 20-40 mg	3.12	Herpes simplex	18%
- KS > 40 mg	9.16	CMV	12%
AZA/6MP	1.68–3.1	EBV	8%
Infliximab	4.4	Sonstige	9%
2 od. 3 Immunsuppressiva	14.9		
Alter > 50	3.0		

E. coli Nissle

1 Jahr	E. coli	5-ASA	p*
Rezidiv (PP/%) (n = 110/112)	36,4	33,0	0,004
Rezidiv (ITT/%) (n = 162/165)	45,1	36,4	0,017
UE (%)	29,6	29,1	

* Auf Äquivalenz getestet!

Therapierefraktäre Colitis – akuter Schub

- Superinfekt ausschliessen
- Stuhlkulturen – Mikrobiologie, Parasitologie
- Clostridium difficile
- Zytomegalie-Infektion
- Compliance/Adhärence
- Medikamentendosierung

Colitis ulcerosa - Chirurgie

Indikationen

- Akut
 - Fulminante Colitis
 - Toxisches Megacolon
 - Perforation
 - Blutung
- Versagen der medikamentösen Therapie
- Karzinom/Dysplasie

IPAA

Ileo-pouch-anale-Anastomose

- Kurativ
- Lebensqualität
- > 80% Kontinent
- 4-6 Stühle/Tag
- Karzinomrisiko tief
- Keine Medikamente
- Mortalität 0.5%
- Postop.Komplikationen 30%
- 3-10 Stühle/Tag
- Pouchitis 10-60%
- Fertilität 40-60%
- Abszesse/Fisteln/Strikturen 5-12 %
- Impotenz 1.5 %

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Eisenmangel

Therapie: Orale Eisensubstitution

- Schlechte Resorption
- Oxidativer Stress
- Diarrhöe

Fazit!
Intravenöse Eisensubstitution!

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

NSAR bei Gelenkbeschwerden ?

Klinischer Relaps innerhalb von 4 Wochen bei Patienten mit CED und Einnahme von NSAR

Substanz	Anzahl Patienten	Anzahl der Relapse (%)	p-Wert
Acetaminophen	36	0 (0)	
Naproxen	32	9 (28)	0,01
Diclofenac	29	5 (17)	0,08
Indomethacin	22	5 (24)	0,04

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Cave

- NSAR bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen
- Rezidivrate bis 25% in 2 Wochen!!

Alternativen:

- Paracetamol, Metamizol
- ASS tief dosiert
- COX-2 ?

Colitis ulcerosa und Nikotin

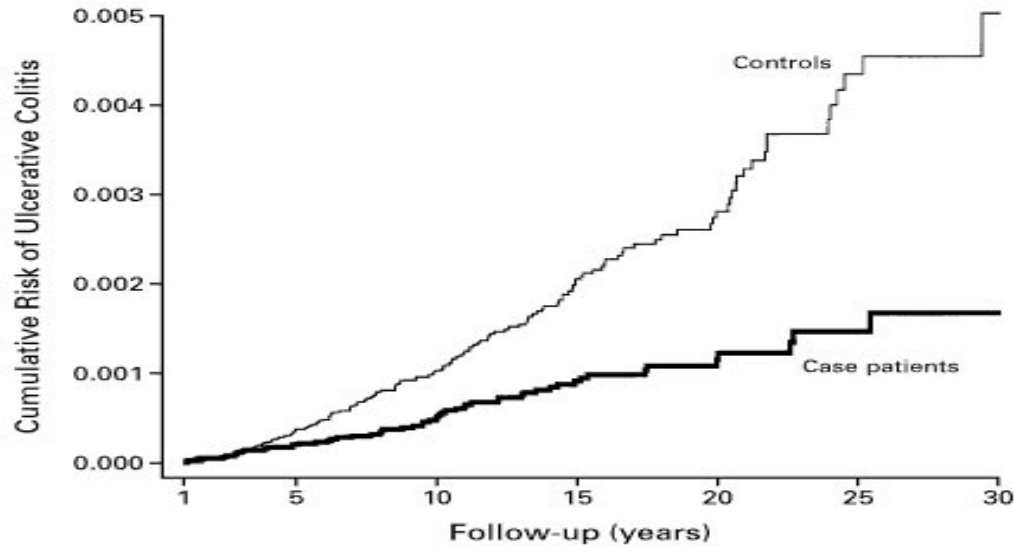
- Colitis ulcerosa: 80-90% Nichtraucher!
- Verlauf bei Raucher gutartiger:
 - Schubrate geringer
 - Weniger Hospitalisationen
 - Kortisonbedarf tiefer
 - Weniger Kolektomien
 - PSC seltener

Colitis ulcerosa und Appendektomie

Appendectomy and Protection against Ulcerative Colitis

- Schützt eine Appendektomie in jungen Jahren vor einer Erkrankung an einer Colitis ulcerosa?

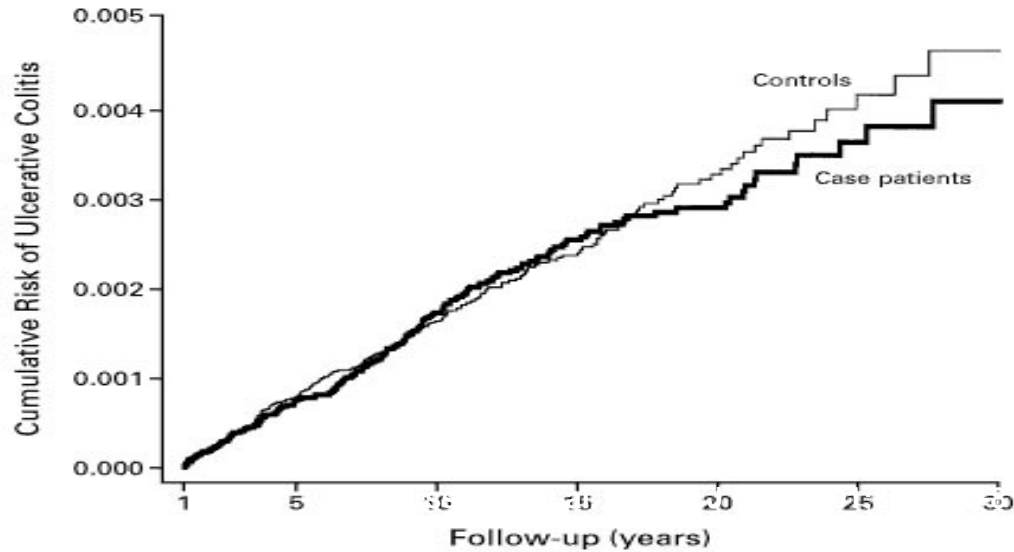
Appendectomy at <20 Years of Age



No. AT RISK

Case patients	76,807	66,478	46,844	28,877	14,035	5249	1538
Controls	76,807	66,515	46,897	28,903	14,052	5263	1549

Appendectomy at ≥ 20 Years of Age



No. AT RISK

Case patients	87,147	73,814	51,649	33,527	17,824	6070	1645
Controls	87,147	73,906	51,721	33,572	17,864	6123	1635

Schlussfolgerungen

- Adäquate Dosierung und optimierte Verabreichung der etablierten Medikamente:
 - Aminosalizylate
 - Azathioprin
 - Kortikosteroide
- Stuhlmarker Calprotectin – Aktivität/Monitoring

Schlussfolgerungen

- Individuelle massgeschneiderte Therapie
- 5-ASA
 - hochdosiert
 - kombiniert
 - 1 x Dosierung
- Karzinomprävention:
 - Ueberwachungskoloskopie
 - Chemoprävention mit 5-ASA

Schlussfolgerungen

- Steroide sind nach wie vor Mittel der Wahl zur Behandlung eines akuten Schubes.
- Steroide sind wirksam in der Dosierung 20 - 60mg/d
- Kein zusätzlicher Benefit mit >60mg/d
- Steroide sind nicht geeignet für eine Langzeittherapie oder zur Remissionerhaltung

Schlussfolgerungen

- Azathioprin:
 - Remissioninduktion
 - Steroidsparender Effekt
 - Thiopurinmethyltransferaseaktivität bestimmen
 - Regelmässige klinische und Laborkontrollen
- Infliximab und MTX selten notwendig, aber wirksam

Schlussfolgerungen

- Probiotika können in der Remission alternativ zu 5-ASA eingesetzt werden (E.coli Nissle)
- Tacrolimus, 6-TG, Leukozytenapherese
→ Zentren
- Biologicals, Prebiotika, Hormone, Fette
→ Studien
- Chirurgie kurativ – Komplikationsrisiko

Schlussfolgerungen

- Nichtraucher
- häufiger keine Appendektomie in der Jugend
- NSAR – Cave: schubauslösend !
- Pankreatitisrisiko erhöht
- Thromboembolische Komplikationen gehäuft
- Mangelernährung
 - Eisenmangel – intravenöse Substitution
 - Osteoporose

Schlussfolgerungen

- Kombinierte Betreuung
 - Hausarzt/Facharzt/Zentrum
- Compliance (Einhalten der Therapievorgaben)
- Adhärenz (Einhalten der vom Arzt und Patienten gemeinsam festgelegten Therapieziele)
- Motivation!!! --- Regelmässige Kontrollen!!!

Impact of Ulcerative Colitis from Patients and Physicians

	Lebensqualität ↓
Patienten	62%
Aerzte	36%

- Diarrhoe > 4 Wochen
- > 2 - 3 Stuhlgänge/Tag
- Flüssige, breiige, schleimige Stuhlkonsistenz
- Abdominale Schmerzen
- Blutbeimengungen im Stuhl

**Chronisch entzündliche
Darmerkrankung?**

Azathioprin

- Wirksamer Metabolit: 6-Mercaptopurin
- Wirkungseintritt: 4 bis 6 Wochen
- Regelmässige klinische Kontrollen
- Blutbild, Transaminasen
- 1., 2., 4., 8., 12. Woche - dann alle 8 - 12 Wochen

Azathioprin Therapie

TPMT-Aktivität

	Beginn	steigern
• Sehr hoch	100mg/d	2.5-3.5mg/d
• Hoch	50mg/d	2.5-3.5mg/d
• Erniedrigt	Genotyp bestimmen	

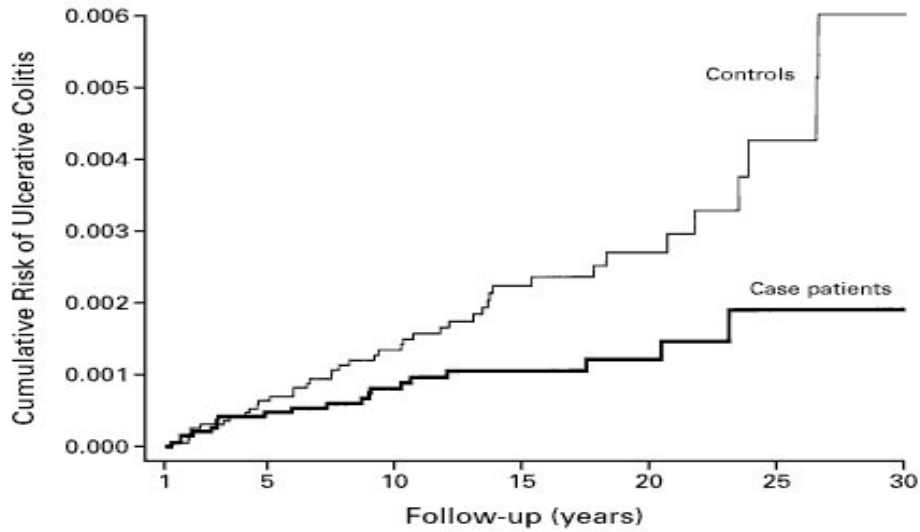
Genotyp

• Homozygot	2.5-5mg/d	Methotrexat
• Heterozygot	25mg/d	1.0-1.5mg/d

Behandlung mit Kortikosteroiden

Woche	Prednisolon/Tag
1	60 mg
2	40 mg
3	35 mg
4	30 mg
5	20 mg
6	15 mg
7 - 14	10 mg
weiter	5-10 mg individuell

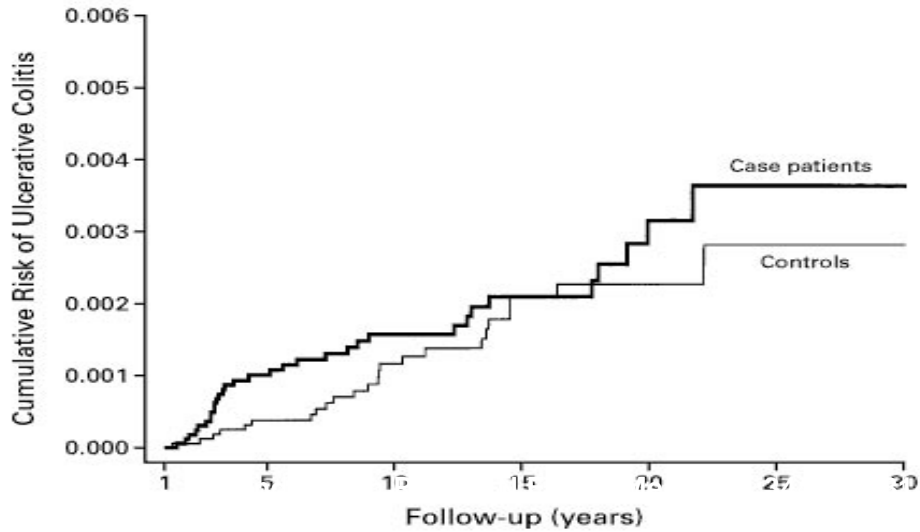
Appendectomy for Mesenteric Lymphadenitis



NO. AT RISK

Case patients	19,362	17,381	13,361	8688	4279	1565	535
Controls	19,362	17,383	13,378	8720	4314	1567	538

Appendectomy for Nonspecific Abdominal Pain



NO. AT RISK

Case patients	16,322	14,130	9879	6237	3047	534	83
Controls	16,322	14,188	9959	6314	3102	551	83

Nikotin: negativ assoziiert

M.Crohn

- Schweregrad
- Komplikationen
- Operationshäufigkeit

Ulkuskrankheit

Refluxkrankheit

Gastrointestinale Tumoren

- Oesophagus
- Kolon
- Pankreas
- Magen

Nikotin und Wirkmechanismen

Immunsuppression

- Lymphozyten und T

Synthese I

- TNF
-

Mu

**Fazit!
Nikotinstopp!**

Weniger Rauch, mehr Leben.



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra
Eidgenössisches Departement des Innern EDI
Bundesamt für Gesundheit BAG
Die Kampagne wird durch den Tabakpräventionsfonds finanziert