

# 16. Zürcheroberländer Gastromeeting

Donnerstag 1. September 2016

Chronisch entzündliche Darmkrankheiten  
- ein Update für die Praxis

Dr. med. Alf Karpf  
FMH Gastroenterologie  
FMH Innere Medizin  
[www.gastropneumo.ch](http://www.gastropneumo.ch)

# Praxisrelevanz ?

## Diagnose

- rasch – sicher – kosteneffizient

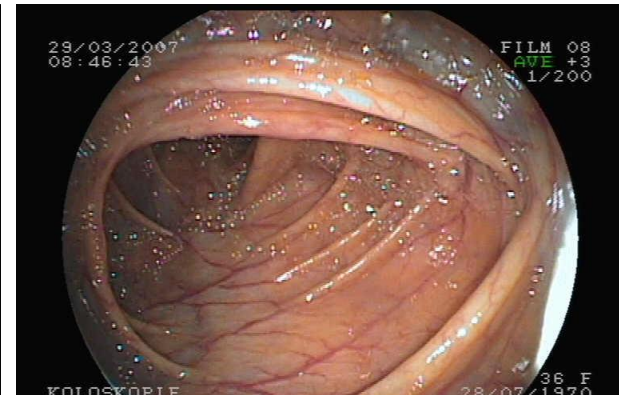
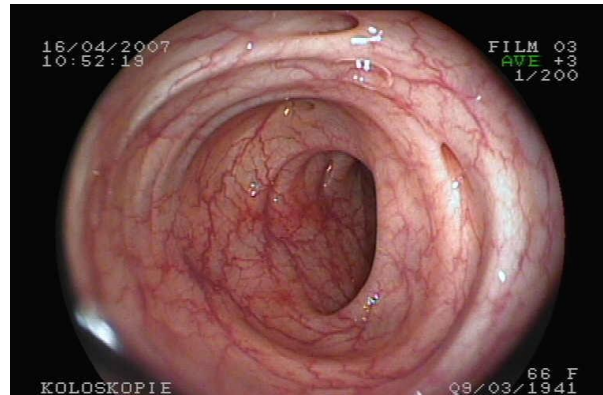
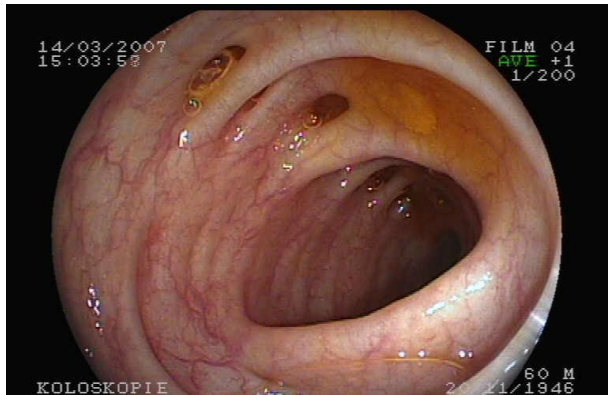
## Zuständigkeit

- Grundversorger – Facharzt – Zentrum ?
- Überwachung – Nachsorge
- nicht zuviel – nicht zuwenig

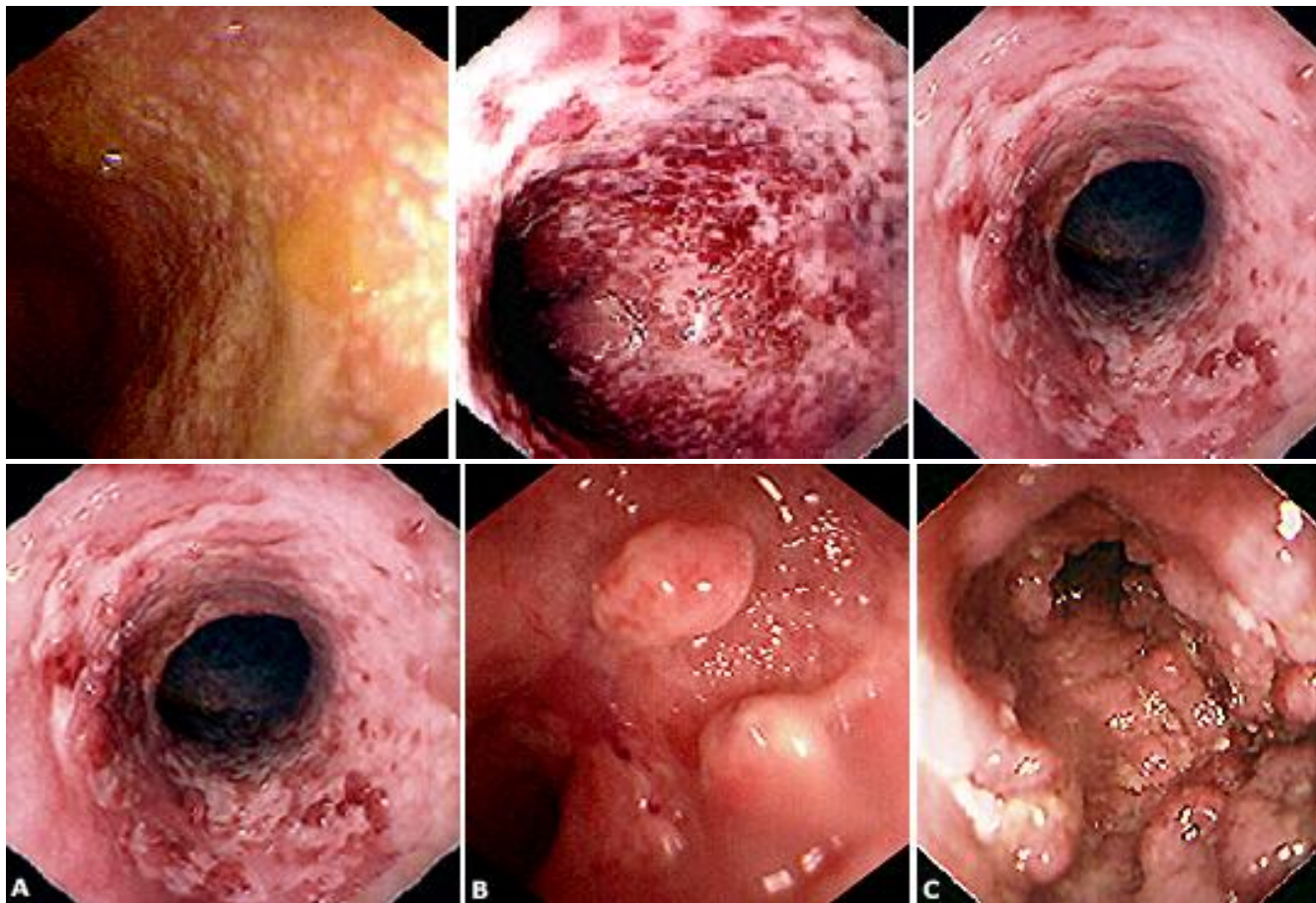
# Chronisch entzündliche Darmkrankheiten (CED)

- Colitis ulcerosa
- Morbus Crohn
- Colitis indeterminata
  
- Inzidenz/Prävalenz steigend
- 3 bis 4 pro 1'000 Einwohner
- 8'000 – 12'000 Patienten in der CH

# Colon



# Colitis ulcerosa



# Colitis ulcerosa



## **Proktitis ulcerosa**

Häufigkeit: 40%

Befallen: Enddarm und Sigma



## **Linksseitenkolitis**

Häufigkeit: 40%

Befallen: absteigender Dickdarm

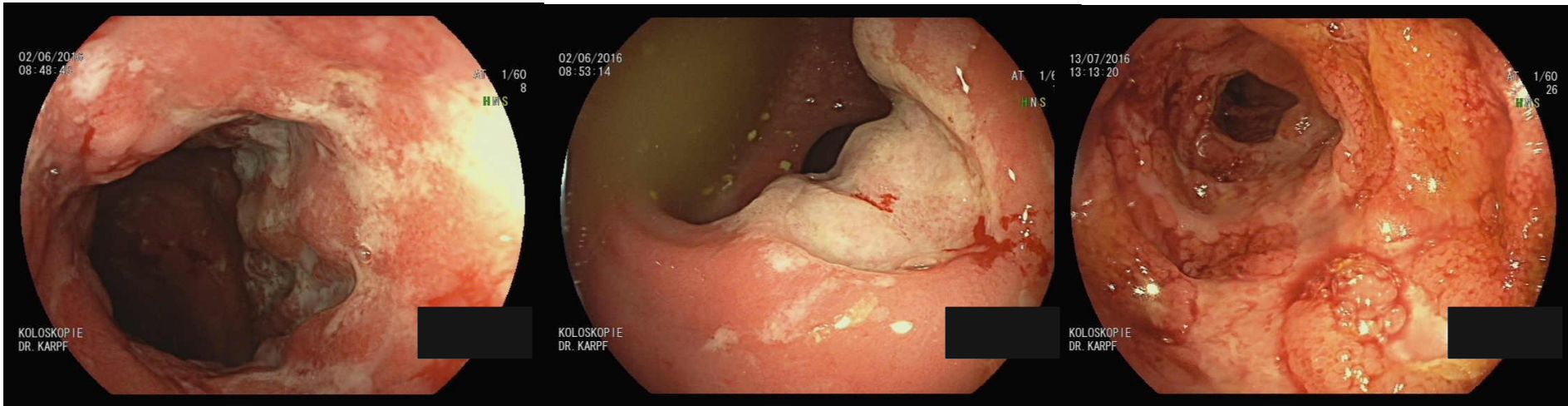


## **Pancolitis ulcerosa**

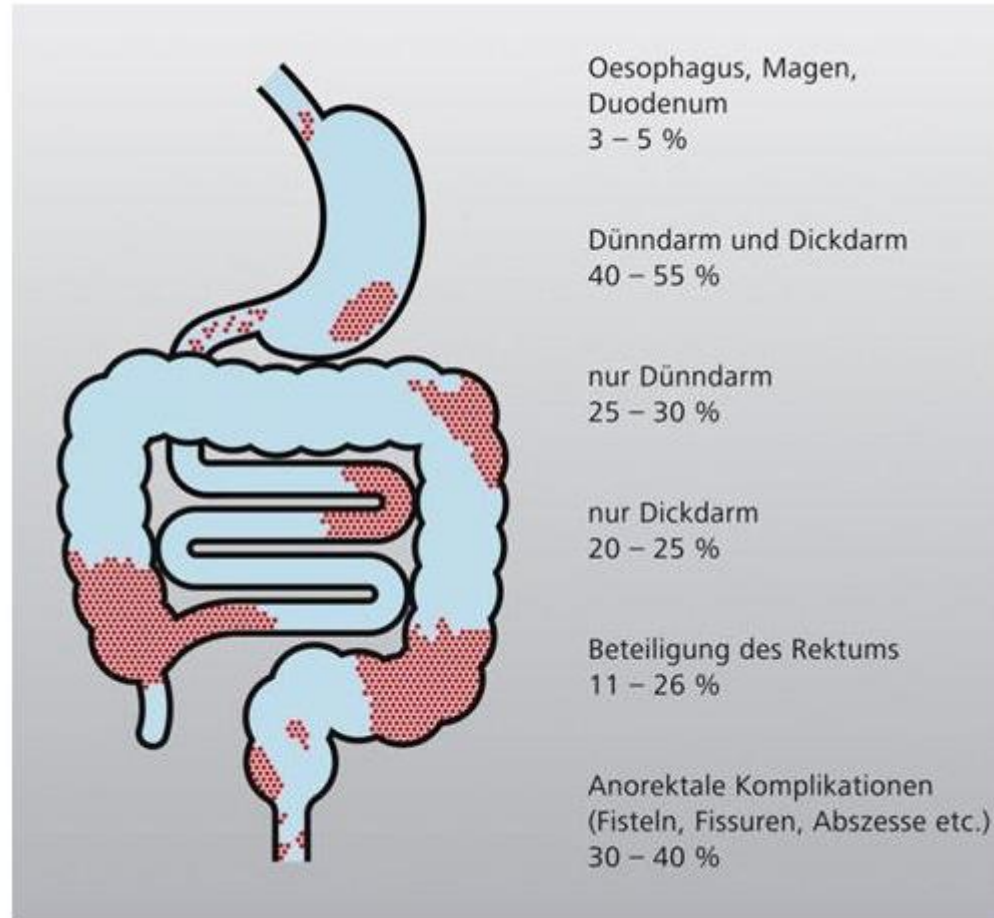
Häufigkeit: 20%

Befallen: gesamter Dickdarm

# Morbus Crohn



# Morbus Crohn





# Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

## Aetiologie - multifaktoriell

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

## Pathogenese

- Dysbiose intestinale Flora
  - Microbiom
- Darmwand: Barrierefunktion
  - Immunsystem (T-Zellen, IL, TNF, Zytokine)
  - Inadäquate mukosale Immunantwort

**FAZIT**  
**Immunsuppression!**

# Diagnose bei CED

- Klinik und Verlauf
- Endoskopie mit Biopsie
- Ultraschall/MRT-Enteroklyse
- Labor und Stuhluntersuchungen
- Differentialdiagnosen
- Anamnese

**Kein Goldstandard!**

# Verzögerte Diagnose

Diagnosestellung nach Initialsymptomen

	50%	75%
Morbus Crohn	12	24 Monate
Colitis ulcerosa	6	12 Monate

- Patienten Delay + Doktor Delay
- RF: Frauen, < 40 LJ, Morbus Crohn (Ileum!)
- Verzögerte Diagnostik hat negative Folgen!

# Leitsymptome Colitis ulcerosa

Diarrhoe	95%
Blutung	85%
Bauchschmerzen	47%
Gewichtsverlust	38%
Gelenkschmerzen	27%
Fieber	20%

# Leitsymptome Morbus Crohn

Diarrhoe	85%	Übelkeit	28%
Blutung	25%	Erbrechen	20%
Bauchschmerzen	88%	Abszesse	26%
Gewichtsverlust	60%	Fisteln	20%
Gelenkschmerzen	30%		
Fieber	25%		

# Erythema nodosum



# Pyoderma gangrinosum



# Extraintestinale Manifestationen

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



# Differentialdiagnosen

- Colon irritabile
- Medikamentös-toxische Colitis  
NSAR/Antibiotika
- Bakterielle/Virale Gastroenteritiden
- Ischämische Kolitis
- Clostridium difficile
- Divertikulitis

# Calprotectin

- >150 diskriminiert zwischen organisch und nicht organisch: Abklärung
- Kolon irritabile/Reizdarm
  - < 20 Keine Abklärung
  - 20-50 Grenzbereich
    - Wiederholen
    - Wait and see
    - Symptome/Anamnese

# Calprotectin und CED

**Calprotectin** (>>> CRP, Leukozyten, BSR)

Korrelation mit:

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

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

# Calprotectin bei CED

- < 100                      Remission
- >250                      relevante Läsionen
- >500                      Cave Schub
- Calprotectin bei CU besser als bei MC
- Steigt vor dem Schub an, Medikamente nicht reduzieren
- Postoperativ nach Ileocecalresektion (2/4/6 Monate), falls erhöht: Koloskopie und Therapie

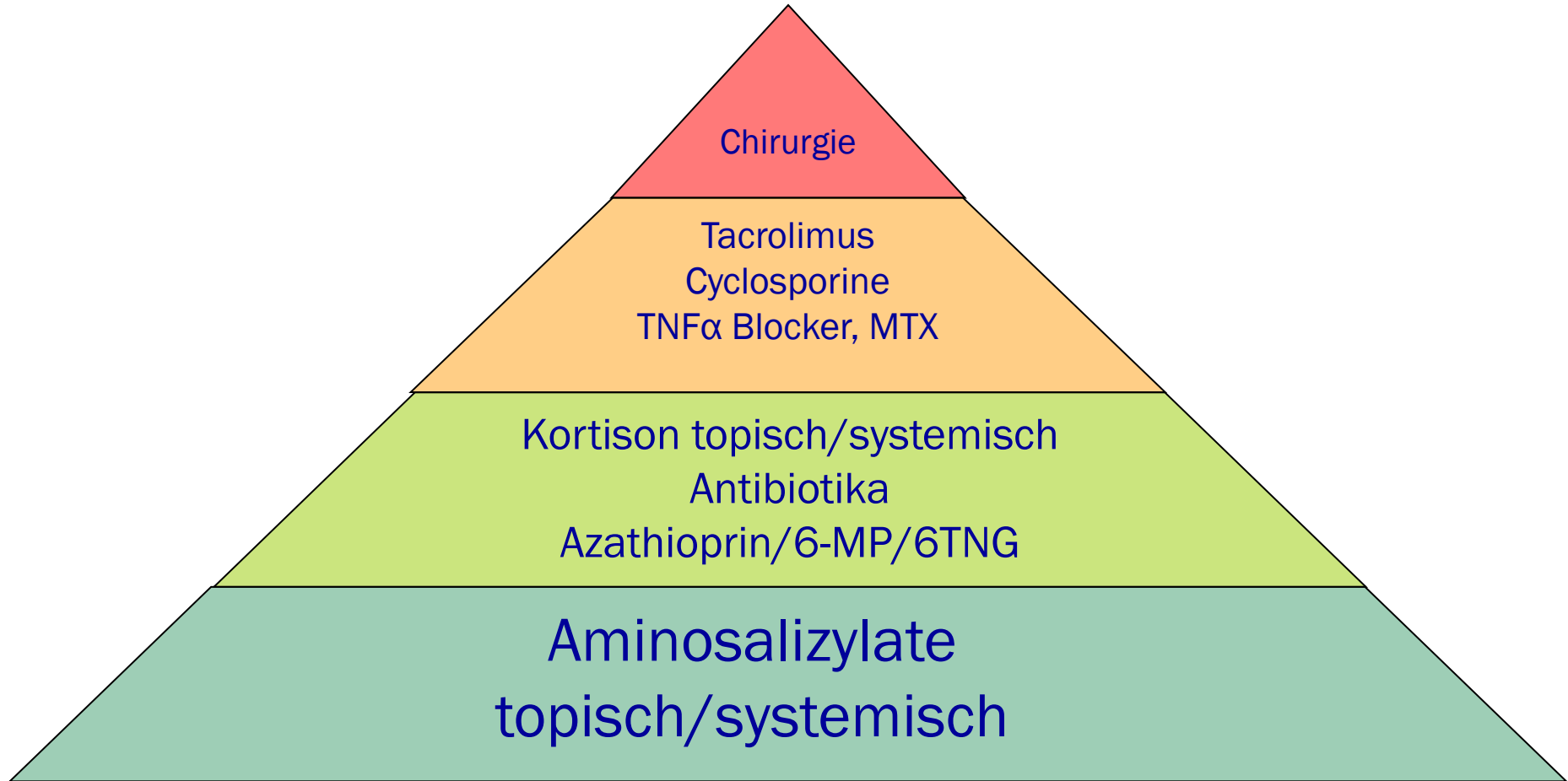
# Risikofaktoren für Schub

- Medikamentöse Non-Compliance
- NSAR
- Perorale Eisenpräparate
  - Substitution intravenöse bei IBD
- Nikotinkarenz bei Colitis ulcerosa
- Stress?
- Flugreisen

# Ziele der Therapie

- Steroidfreie Remission
- Weniger Hospitalisationen
- Weniger Operationen
- Lebensqualität
- Mukosaheilung
- Fistelheilung
- Karzinomprävention

# CED Therapie

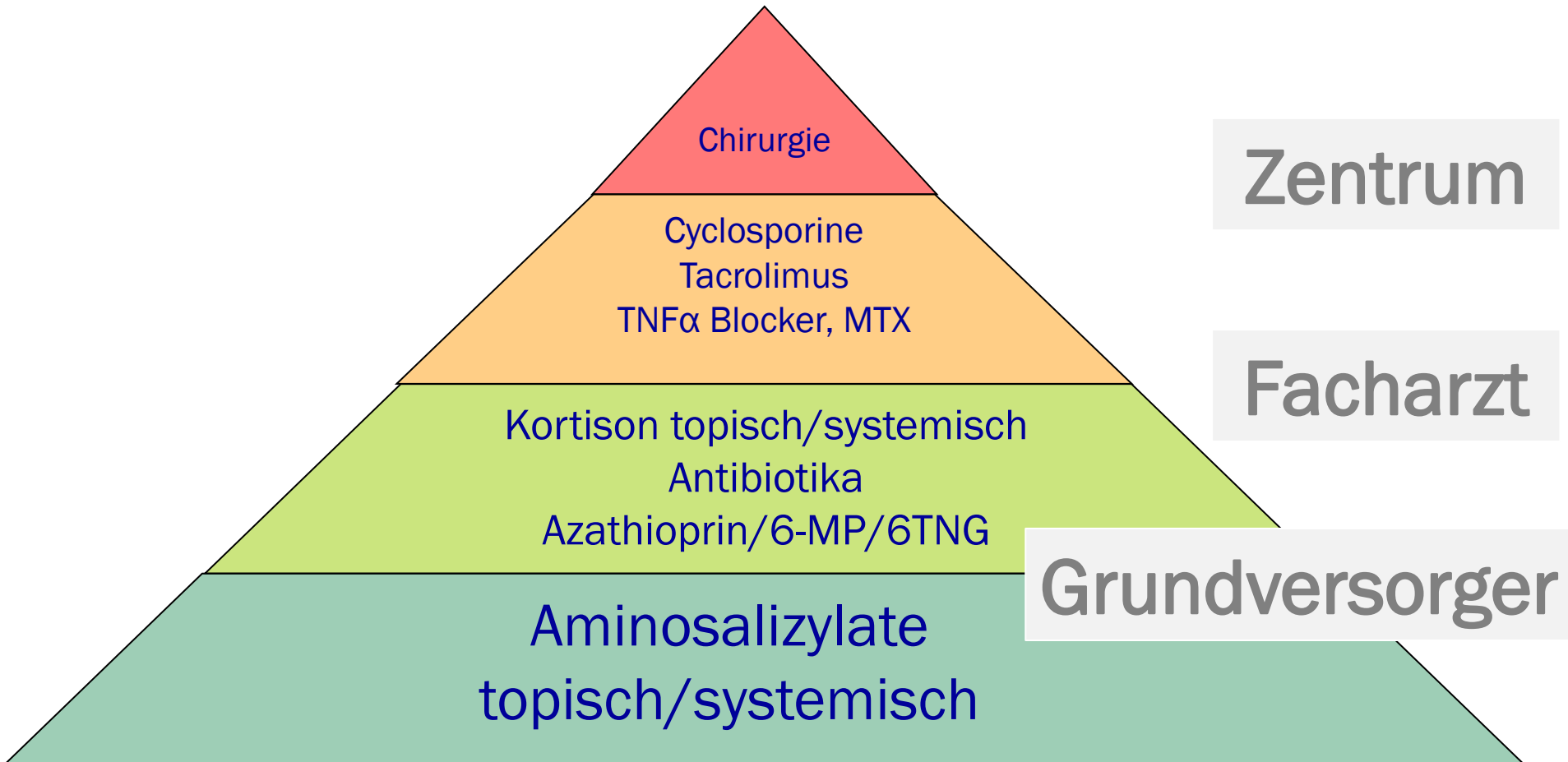


# Therapie Optionen bei CED

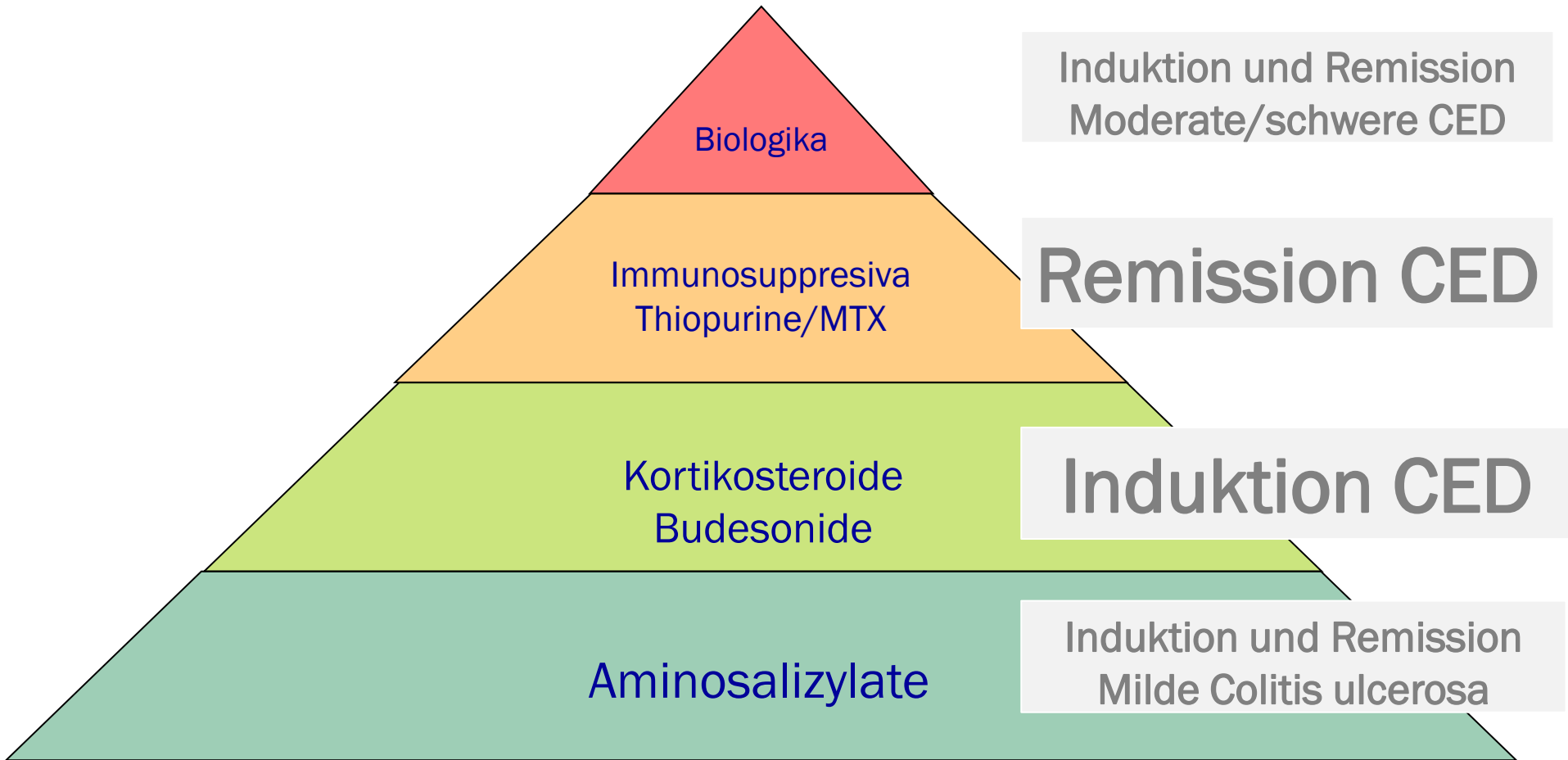
MC	Therapie	CU
+	Chirurgie	+
-	Calcineurinhemmer, Ciclosporin, Tacrolimus	+
-	Golimumab	+
+	Vedolizumab	+
+	Certolizumab	-
+++	Infliximab, Adalimumab	++
+	Methotrexat	-
+	Metronidazol, Ciprofloxacin	-
++	Azathioprin/6-MP/6-NTG	+++
+++	Systemische Steroide, Budesonid	+++
+	Aminosalicylate, Salazosulfapyridine	+++
-	Probiotika (E.Coli Nissle), Weihrauch, Anthocyane	+
?	Stuhltransplantation, Helminthen ( Trichuris suis ova)	+



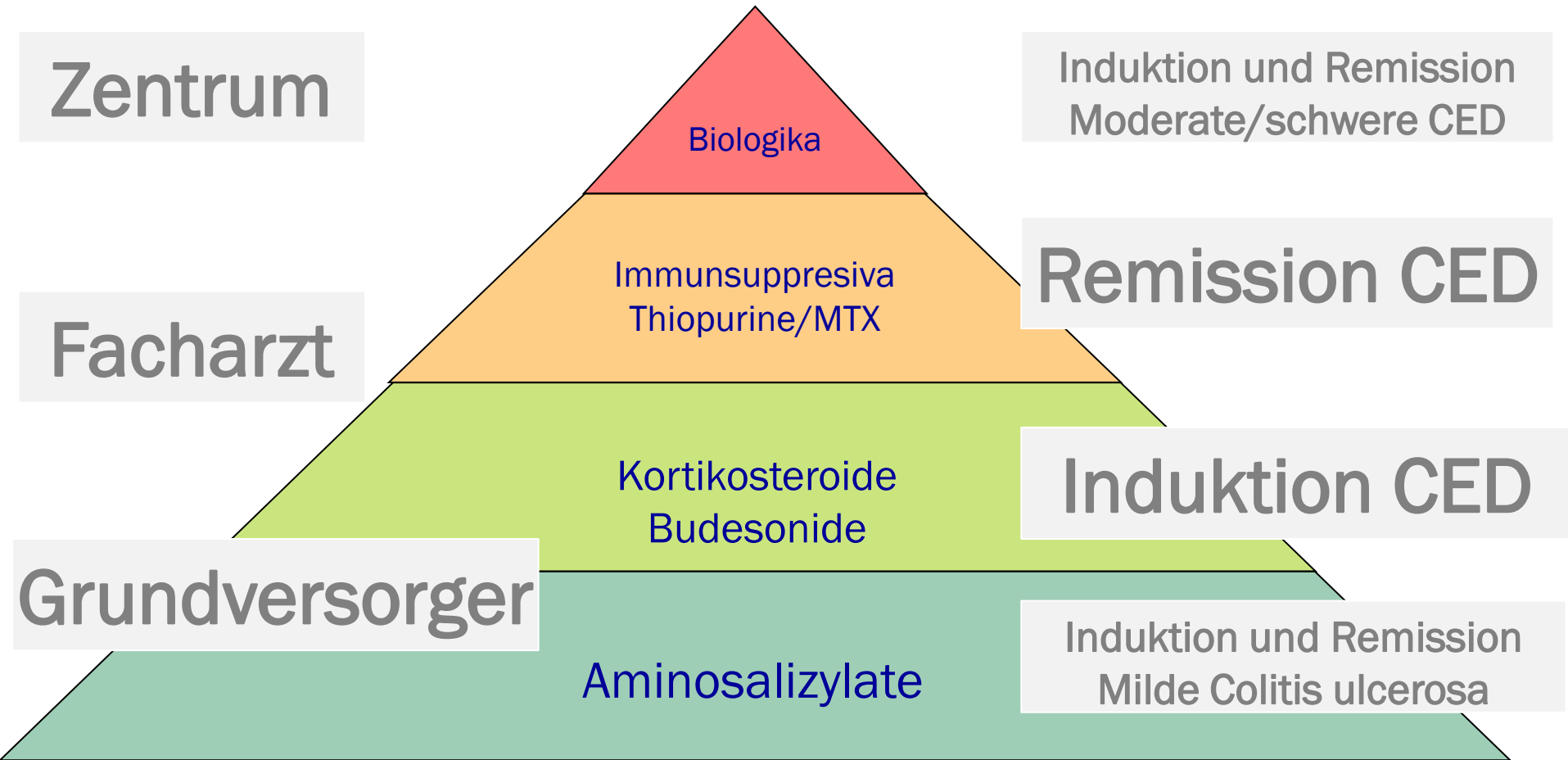
# CED Therapie



# CED Therapie



# CED Therapie



# Therapie - akuter Schub

**Prednison**

steroidrefraktär

steroidabhängig

**Azathioprin**

therapierefraktär

**MTX/Biologika**

**Cyclosporin, Tacrolimus, Chirurgie**

**5-ASA**

# Colitis ulcerosa

- Die 5-ASA Kombinationstherapie oral/topisch ist besser als eine Monotherapie.
- 5-ASA topisch für alle CU-Patienten!
- Suppositorien werden besser toleriert als Einläufe.
- 5-ASA Langzeitrezidivprophylaxe: Mesalazin sollte bei allen Patienten eingesetzt werden.

# Akuter Schub CED

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

# Therapie - Remission

Azathioprin

(Prednison)

Biologika/MTX

Tacrolimus, Cyclosporin)

5-ASA

# Colitis ulcerosa

- 5-ASA (5-Aminosalicylate, Mesalazin)
  - Basis für Induktion und Remission
  - hochdosiert
  - kombiniert topisch/systemisch
  - 1 x Dosierung
  - Die topische Behandlung wird häufig in der Remission abgesetzt.

5-ASA vs Placebo: 40-50% therapeutischer Vorteil

80% zufriedenstellend behandelbar

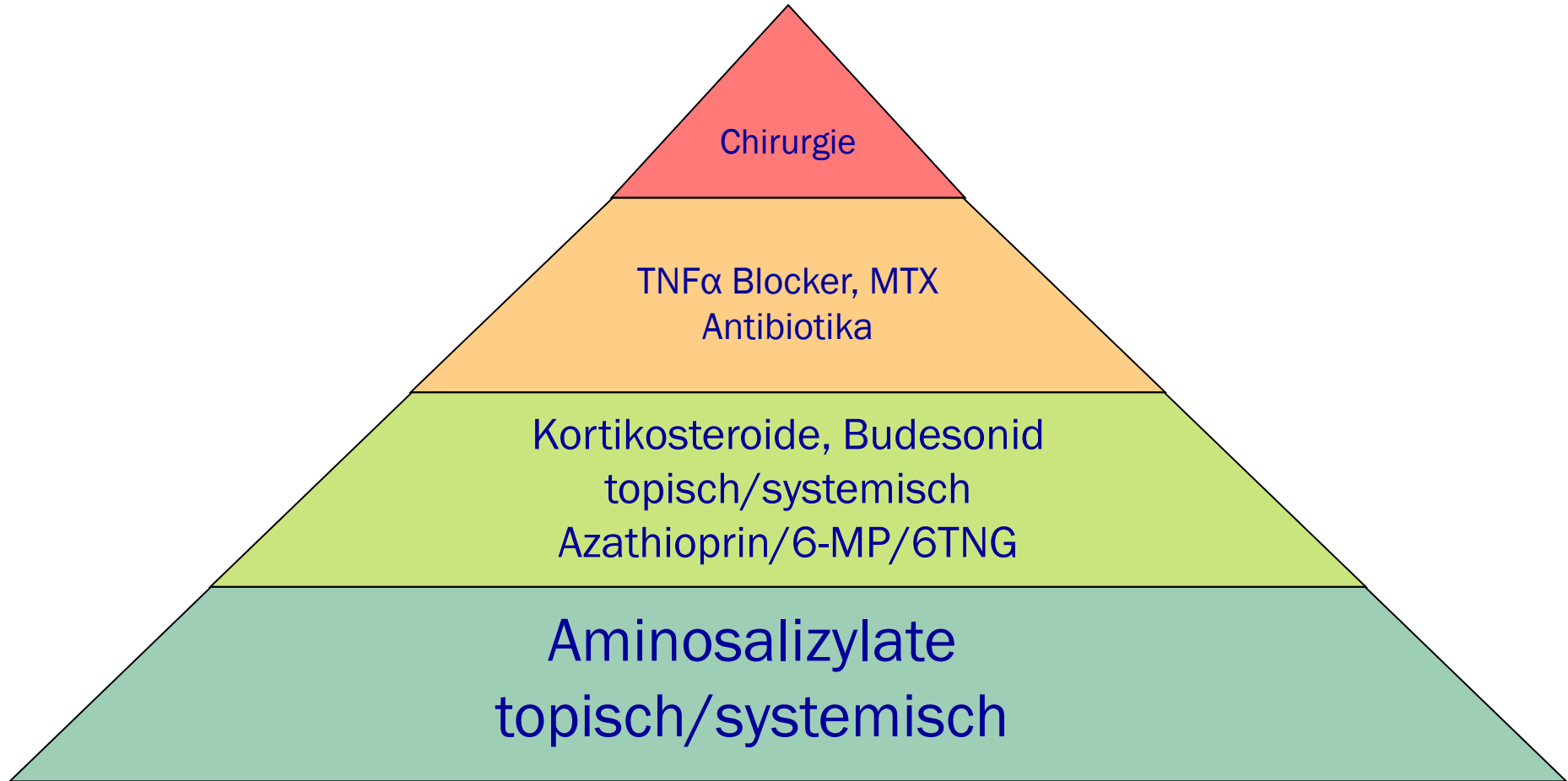


# Colitis ulcerosa

- Azathioprin:
  - Remissioninduktion
  - Steroidsparender Effekt
  - Thiopurinmethyltransferaseaktivität bestimmen
  - Regelmässige klinische und Laborkontrollen
- TNF  $\alpha$  Blocker und Methotrexat (MTX) selten notwendig, aber wirksam
- Keine automatische Kombination von TNF $\alpha$  Hemmer und Azathioprin
- Besser medizinische Langzeittherapie als zu frühe Kolektomie!

# Morbus Crohn Therapie

## Step up - step down ?



# M.Crohn

- Verzögerte Diagnostik höheres Operationsrisiko und mehr Strikturen
- Operationen trotz aktuell modernster Therapiestrategien häufig
- Kortikosteroide nur als Schubtherapie
- Nikotinkarenz !!
- Step up oder Step down Strategie je nach Schweregrad

# Therapie M. Crohn

Hochrisikopatienten:

- Frühe Behandlung und top down Strategie
  - Erkrankungsbeginn < 40 Lebensjahr
  - Ileokolischer Befall
  - Perianale Beteiligung, Fisteln
  - Gewichtsverlust
  - Hoher Steroidbedarf bei Erstmanifestation
  - Tiefe Ulzera im Kolon

# Biologika bei CED

Biologika bei CED		
Indikation	TNF- $\alpha$ - Hemmer	Integrinhemmer
Morbus Crohn	Infliximab (Remicade <sup>®</sup> )	Vedolizumab (Entyvio <sup>®</sup> )
	Adalimumab (Humira <sup>®</sup> )	
	Certolizumab (Cinzia <sup>®</sup> )	
Colitis ulcerosa	Infliximab (Remicade <sup>®</sup> )	Vedolizumab(Entyvio <sup>®</sup> )
	Adalimumab (Humira <sup>®</sup> )	
	Golimumab (Simponi <sup>®</sup> )	

**10 bis 30 % kein Ansprechen**  
**30% Wirkverlust**  
**Abbruchrate nach 5 Jahren 25 bis 40%**

# Biologika bei CED

- Beim Morbus Crohn weniger entzündungsbedingte Operationen
- Colitis ulcerosa kein Einfluss auf Kolektomierate
- Keine grundsätzliche Verbesserung des Verlaufs bei IBD!
- Weniger Hospitalisationen
- Keine automatische Kombination von Biologika und Thiopurinen

# CED Therapie

## Risiken einer immunsuppressiven Therapie

- Infekte
- Reaktivierung latenter Infektionen
- Hauttumoren
- EBV-assoziierte Lymphome

# 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		



# Azathioprin bei M. Crohn

- Der frühe Einsatz von Azathioprin bringt keine Vorteile gegenüber der Standardtherapie bei Erstdiagnose
- Lymphome unter Thiopurinen sind häufiger, das Risiko normalisiert sich nach Absetzen
- 35 bis 65 LJ nutzen der Kombitherapie überwiegt Lymphomrisiko ( TNF- $\alpha$ /AZA) aber nur 10 bis 15% profitieren von der Kombi-Behandlung!

Immunsuppressiva und TNF-  
Antikörper stoppen ?

# Optimale Therapiedauer ?

Therapiestopp:

Azathioprin      1/3 Rezidiv in 1 Jahr

                         2/3 in Remission

Sehr gutes Ansprechen auf erneute Therapie

Kriterien für Patienten Selektion noch unklar

# Optimale Therapiedauer M. Crohn?

- 1 Jahr in Remission
- CRP ( <20), Calprotektion (<250)
- Hb, Lc normal
- Endoskopie (Mukosaheilung?)

# Wann können Immunsuppressiva oder TNF-Antikörper gestoppt werden?

Empfehlung europäische Expertenkommission:

Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat

- Nach 4 Jahren in klinischer Remission

Anti-TNF Monotherapie

- Nach 2 Jahren in klinischer und endoskopischer Remission
- Nach 4 Jahren in klinischer Remission

Anti-TNF in Kombination mit Immunsuppressivum

- Nach 2 Jahren in klinischer Remission

# Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

## NEWS – FUTURE !

- Integrin-Inhibitoren
- Januskinase-Inhibitoren
- Interleukin-12/23-Inhibitoren
- Stuhltransplantation
- Cucurmin bei Colitis ulcerosa
- Mongersen (Antisense-Oligonucleotid)

# Resultate nach 8-wöchiger Stuhlübertragung

Outcome	Gruppe Stuhl- übertragung % (n = 41)	Gruppe Plazebo % (n = 40)	P-Wert
Klinische Remission	44	20	0,02
Klinische Response	54	23	< 0,01
Endoskopische Remission	17	8	0,19
Endoskopische Response	37	10	< 0,01
Klinische Remission plus endoskopische Remission und Response	27	8	0,02

Paramsothy S et al.: Multi-donor intense faecal microbiota transplantations is an effective treatment for resistant ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial.

ECCO 2016, Oral presentations OP017

# Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

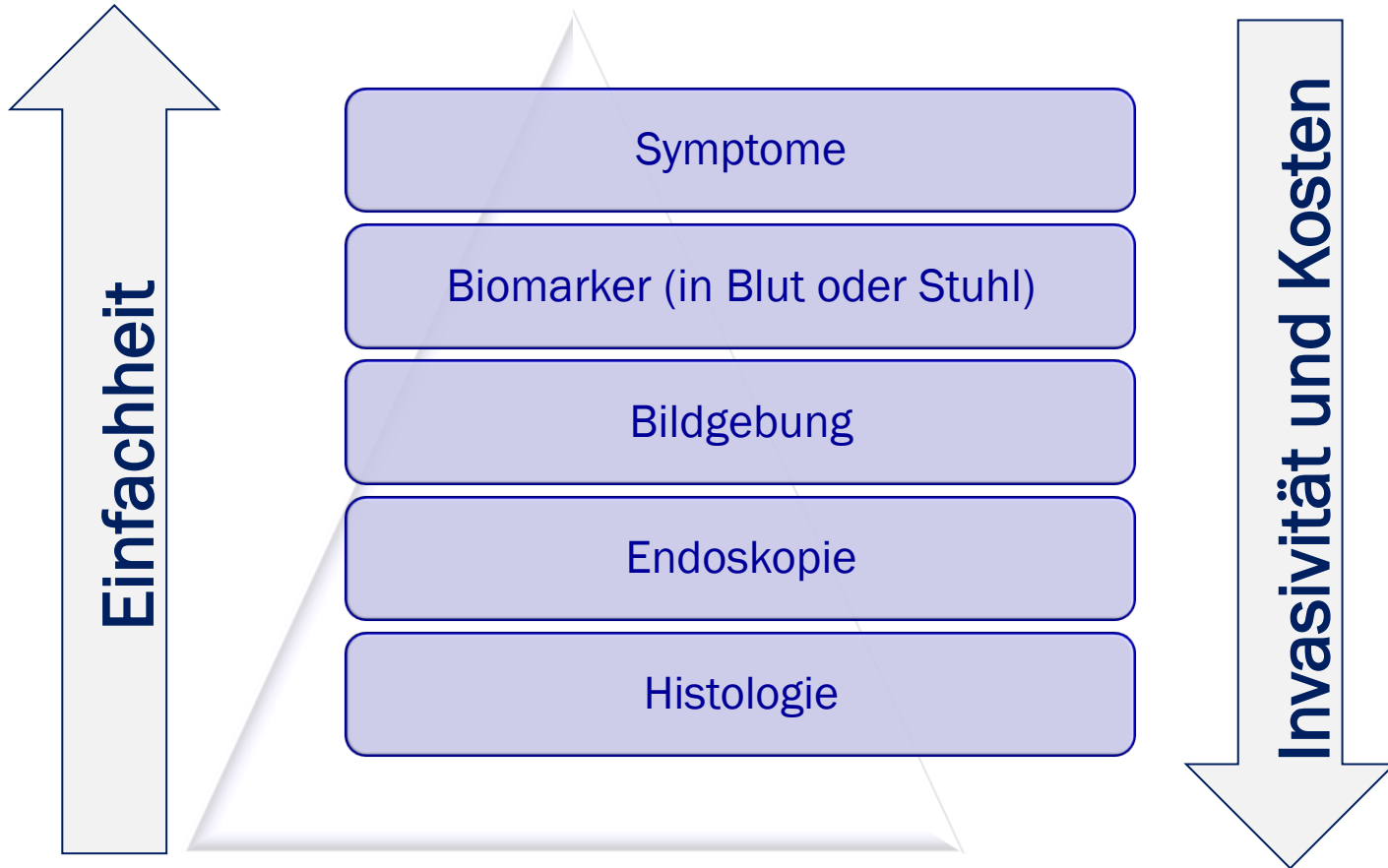
NEWS – FUTURE !

- Integrin-Inhibitoren
- Januskinase-Inhibitoren
- Interleukin-12/23-Inhibitoren
- Stuhltransplantation

**Kontrolliert in Studien!**



# Aktivität der CED



# Labor Kontrollen in Remission

- 1 bis 2 x jährlich (Azathioprin 6-12 Wochen)
- Blutbild, CRP, Calprotectin
- Kreatinin, Urinstatus (5-ASA, Mesalazin)
- Transaminasen,  $\gamma$ -GT, Alk. Phosphatasen
- Vitamine: B 12, D3
- Serum Ferritin, Folsäure
- Neoplasie – Prävention (Koloskopie, Haut)
- Impfstatus, DXA

# Impfungen bei CED

- Alle CED Patienten konsequent impfen
- Impfantwort schwächer, aber meist protektiv
- Grippeimpfung
- Hepatitis, Tetanus..
- Impfstatus regelmässig überprüfen
- Grundimmunisierung vor Combi-Therapie !
- Cave : Lebendimpfstoffe:Varizellen,Herpes zoster, Gelbfieber, Masern/Mumps/Röteln

# Colitis ulcerosa

Überwachungskoloskopie

Beginn: 6-8 Jahre nach Erstdiagnose

Colitis ulcerosa und PSC: jährliche Koloskopie

Hochrisikopatienten: alle 1-2 Jahre

Niedriges Risiko: alle 3-4 Jahre

Nur Proktitis: normale Vorsorgeempfehlung

# Fazit

## Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

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