

# Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Intensivkurs Innere Medizin 2022

Matthias Treiber, Klinik für Innere Medizin II, Klinikum rechts der Isar

# Epidemiologie

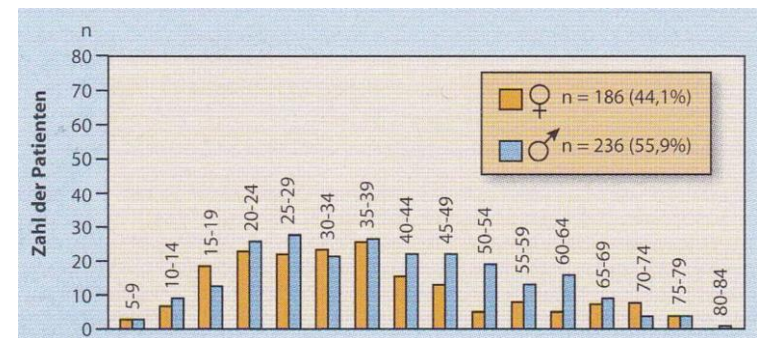
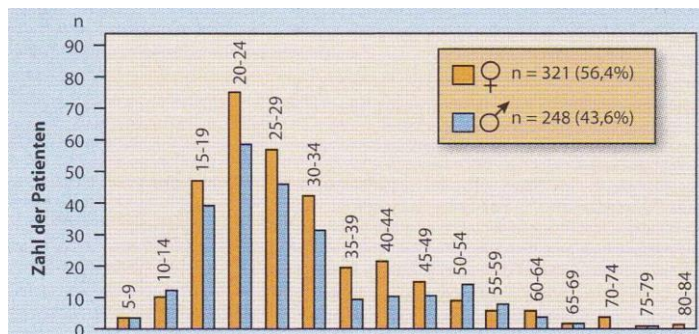
## M. Crohn

- Inzidenz: 3,9/100.000/Jahr
- Prävalenz: 322/100.000
- Altersgipfel: 15-34 Jahre
- Geschlecht: ♀/♂ = 1,3:1
- Gering erhöhte Mortalität



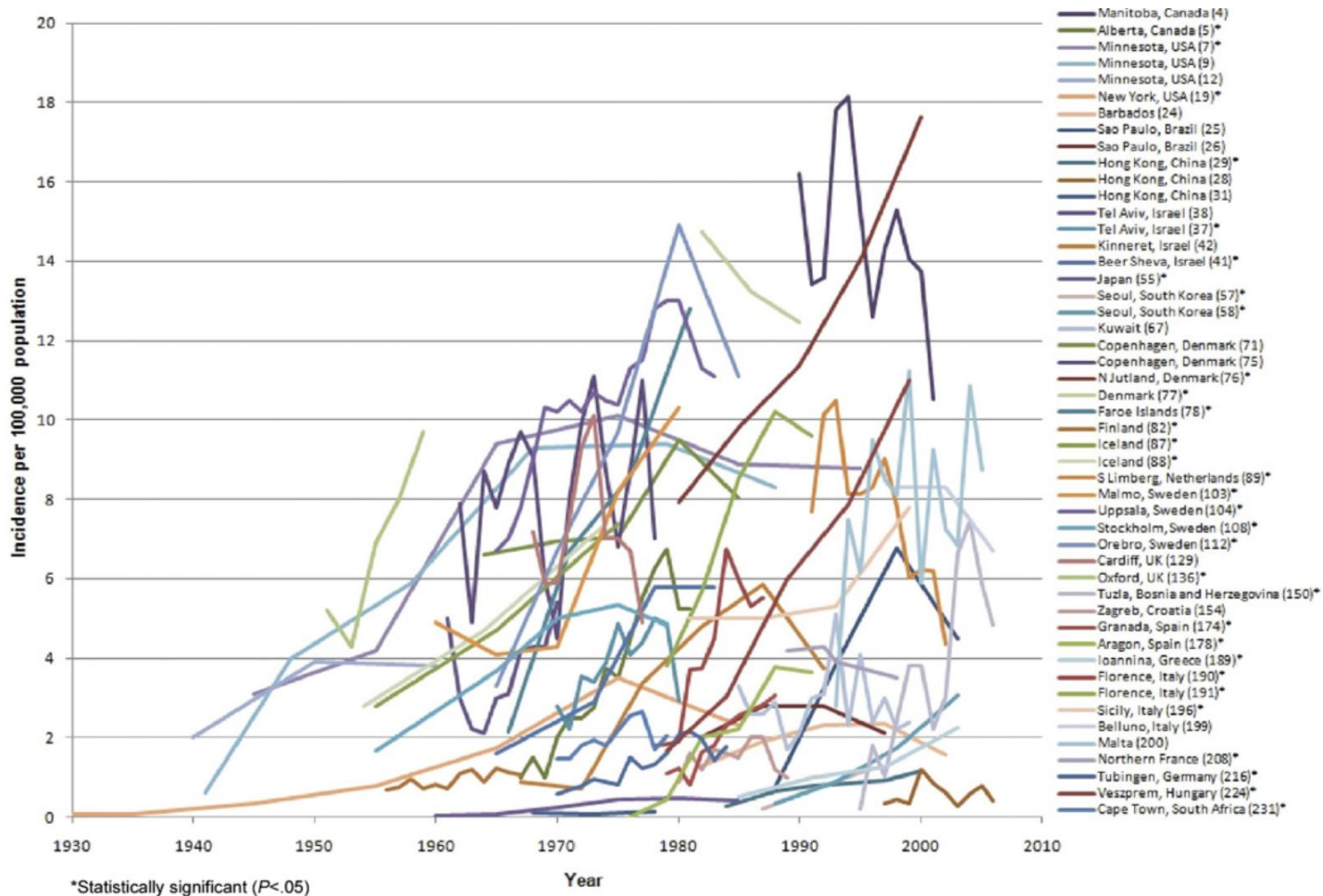
## Colitis ulcerosa

- Inzidenz: 6,6/100.000/Jahr
- Prävalenz: 412/100.000
- Altersgipfel: 20-39
- Geschlecht: 1:1
- Keine erhöhte Mortalität

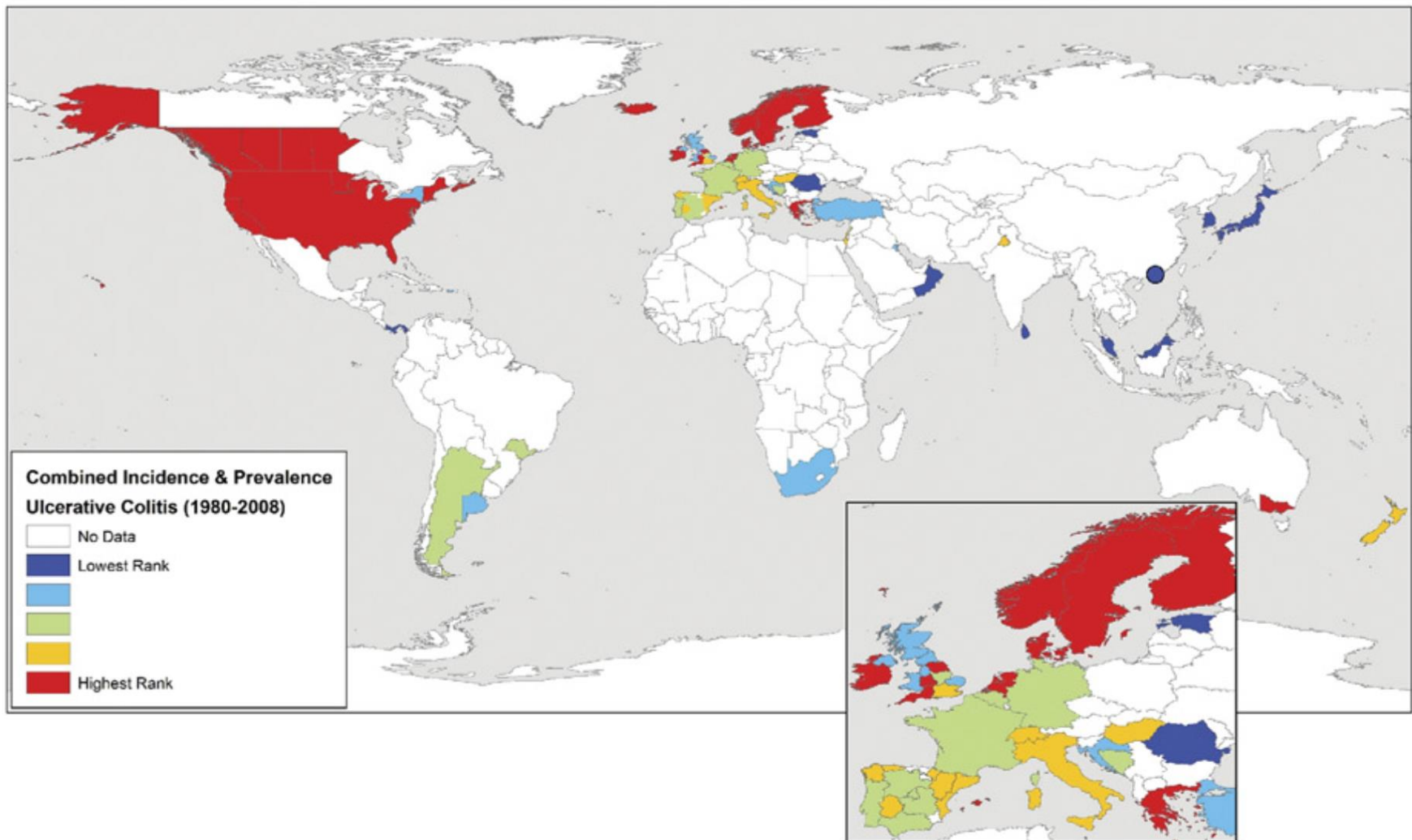


Hein *et al.*: Scandinavian Journal of Gastroenterology; Ott *et al.*: European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2008; Torres *et al.*: Lancet 2016; Ordás *et al.*: Lancet 2012; Molodecky *et al.*: Gastroenterology 2012; Jess *et al.*: Gastroenterology 2002; Fumery *et al.*: Clin Gastroenterol Hepatol. 2017

# Epidemiologie Colitis ulcerosa



# Epidemiologie Colitis ulcerosa



## Risikofaktoren für CED

### M. Crohn

- Familiäre Prädisposition für MC
- Rauchen
- Höchste Prävalenz in Nordamerika und Nordeuropa („industrialized lifestyle“)
- Antibiotika während Kindheit
- NSAR, Kontrazeptiva

#### *Protektiv:*

- Faserreiche Kost

### Colitis ulcerosa

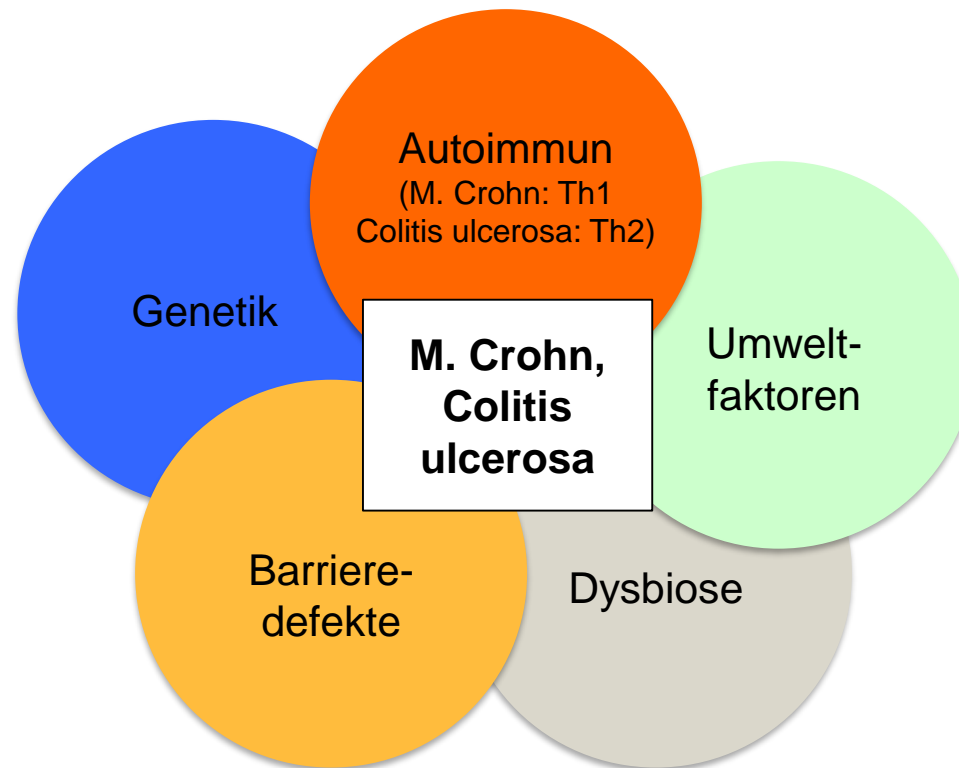
- Familiäre Prädisposition für CU
- Ex-Raucher
- Höchste Prävalenz in Nordamerika und Nordeuropa („industrialized lifestyle“)
- NSAR, Kontrazeptiva

#### *Protektiv:*

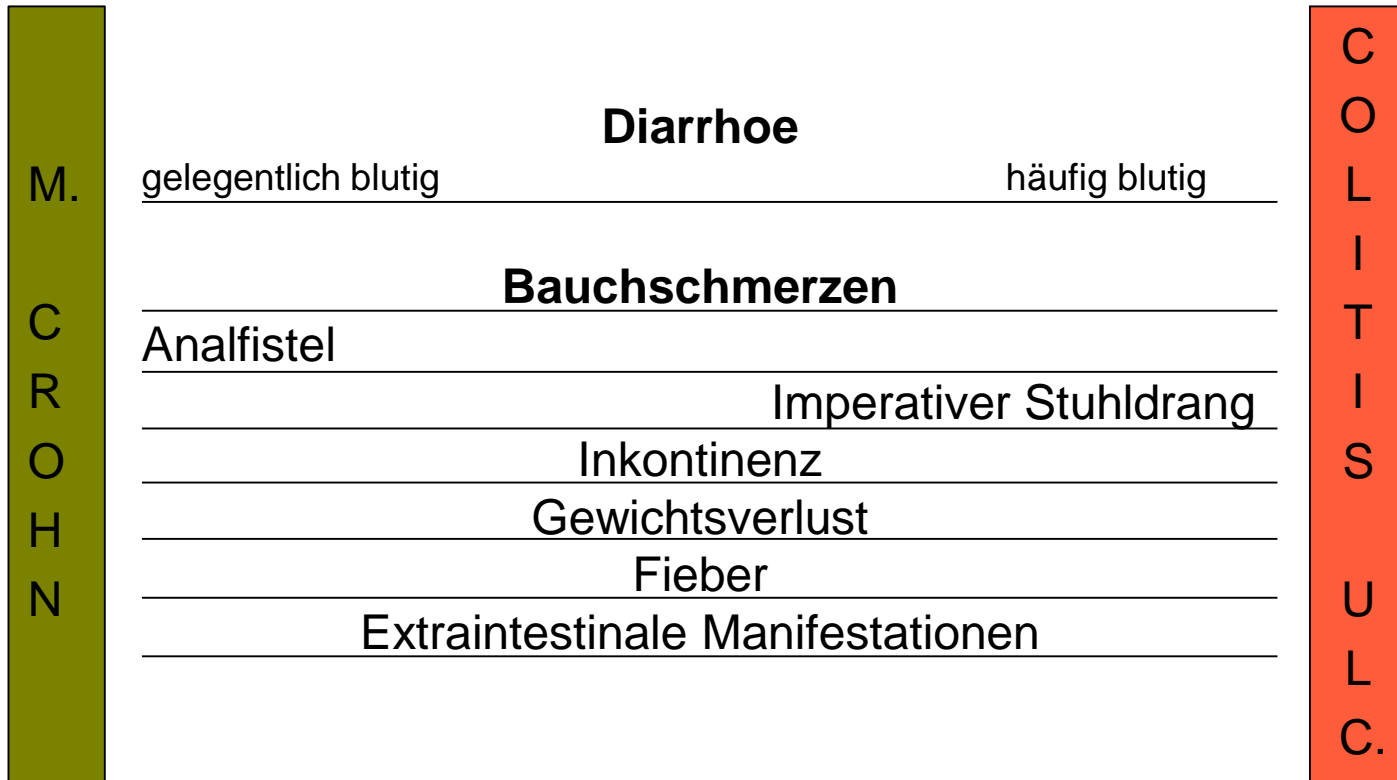
- Rauchen
- Appendizitis/Appendektomie in Kindheit

# Pathogenese CED

Multifaktoriell



# Klinische Beschwerden von CED



# Klinische Beschwerden von CED

## Extraintestinale Manifestationen, Häufigkeit

		M. Crohn	Colitis ulcerosa
Arthritis	Peripher Typ 1	6-11%	2,7-3,6%
	Peripher Typ2	2-4%	2-4%
	Axiale Arthritis	10	3
Haut	Erythema nodosum	10-15%	3-10%
	Pyoderma gangraenosum	1-2%	1-2%
Auge	(Epi-)Skleritis	2-3%	2-3%
	Uveitis (Iritis, Iridozyklitis)	2-6%	2-6%
Leber	PSC	1-2%	2-4%
Blut	Thrombembolien	1,2-6,7%	1,2-6,7%



# Klinische Beschwerden von CED

Extraintestinale Manifestationen: Arthritis Typ I



# Klinische Beschwerden von CED

## Extraintestinale Manifestationen, Häufigkeit

		M. Crohn	Colitis ulcerosa
Arthritis	Peripher Typ 1	6-11%	2,7-3,6%
	Peripher Typ2	2-4%	2-4%
	Axiale Arthritis	10	3
Haut	Erythema nodosum	10-15%	3-10%
	Pyoderma gangraenosum	1-2%	1-2%
Auge	(Epi-)Skleritis	2-3%	2-3%
	Uveitis (Iritis, Iridozyklitis)	2-6%	2-6%
Leber	PSC	1-2%	2-4%
Blut	Thrombembolien	1,2-6,7%	1,2-6,7%

## Klinische Beschwerden von CED

Extraintestinale Manifestationen: Erythema nodosum,  
Pyoderma gangraenosum



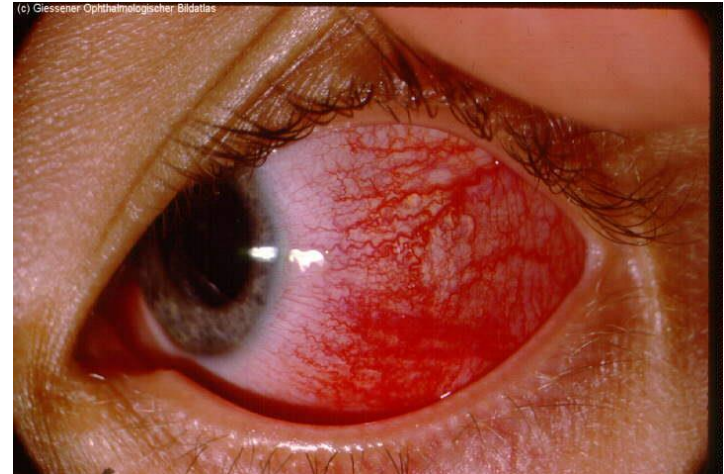
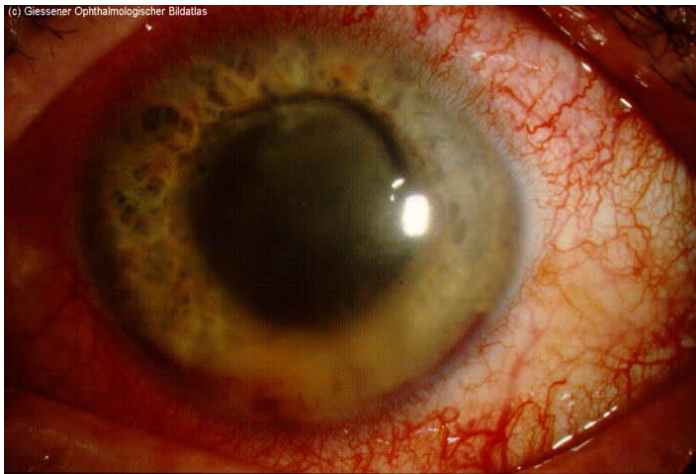
# Klinische Beschwerden von CED

## Extraintestinale Manifestationen, Häufigkeit

		M. Crohn	Colitis ulcerosa
Arthritis	Peripher Typ 1	6-11%	2,7-3,6%
	Peripher Typ2	2-4%	2-4%
	Axiale Arthritis	10	3
Haut	Erythema nodosum	10-15%	3-10%
	Pyoderma gangraenosum	1-2%	1-2%
Auge	(Epi-)Skleritis	2-3%	2-3%
	Uveitis (Iritis, Iridozyklitis)	2-6%	2-6%
Leber	PSC	1-2%	2-4%
Blut	Thrombembolien	1,2-6,7%	1,2-6,7%

# Klinische Beschwerden von CED

Extraintestinale Manifestationen: Iritis, Episkleritis



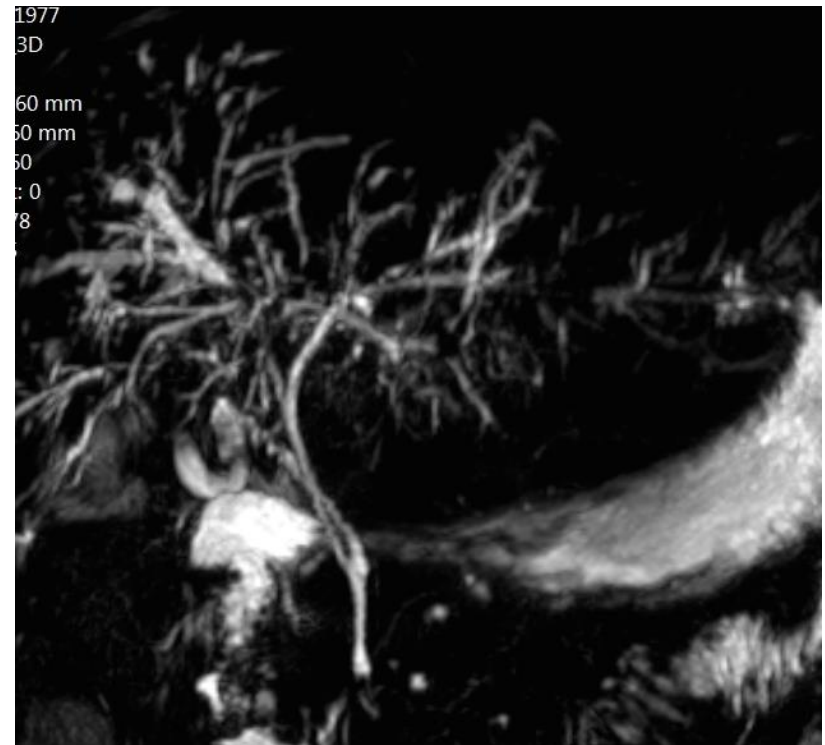
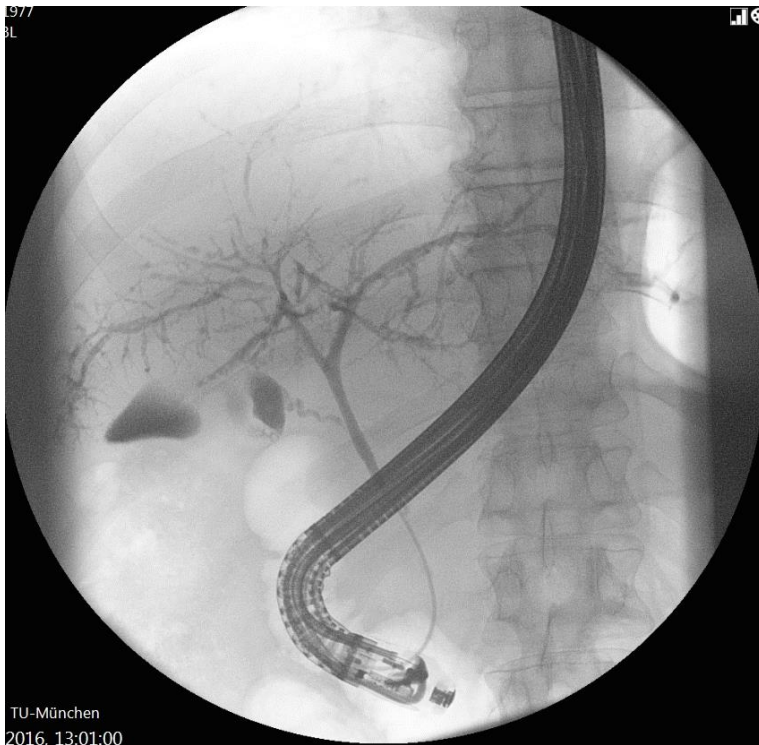
# Klinische Beschwerden von CED

## Extraintestinale Manifestationen, Häufigkeit

		M. Crohn	Colitis ulcerosa
Arthritis	Peripher Typ 1	6-11%	2,7-3,6%
	Peripher Typ2	2-4%	2-4%
	Axiale Arthritis	10	3
Haut	Erythema nodosum	10-15%	3-10%
	Pyoderma gangraenosum	1-2%	1-2%
Auge	(Epi-)Skleritis	2-3%	2-3%
	Uveitis (Iritis, Iridozyklitis)	2-6%	2-6%
Leber	PSC	1-2%	2-4%
Blut	Thrombembolien	1,2-6,7%	1,2-6,7%

# Klinische Beschwerden von CED

Extraintestinale Manifestationen: PSC



# Klinische Beschwerden von CED

## Extraintestinale Manifestationen, Häufigkeit

		M. Crohn	Colitis ulcerosa
Arthritis	Peripher Typ 1	6-11%	2,7-3,6%
	Peripher Typ2	2-4%	2-4%
	Axiale Arthritis	10	3
Haut	Erythema nodosum	10-15%	3-10%
	Pyoderma gangraenosum	1-2%	1-2%
Auge	(Epi-)Skleritis	2-3%	2-3%
	Uveitis (Iritis, Iridozyklitis)	2-6%	2-6%
Leber	PSC	1-2%	2-4%
Blut	Thrombembolien	1,2-6,7%	1,2-6,7%



## Komplikationen von CED

### M. Crohn

- Fisteln
- Abszess
- Perforation
- Stenosen
- Karzinom (Colonbefall)

### Colitis ulcerosa

- Blutung, Anämie
- Karzinom
- Toxisches Megacolon

Kurzdarmsyndrom, Mangelernährung

Stuhlinkontinenz

Infertilität

Einschränkungen im Sozialleben

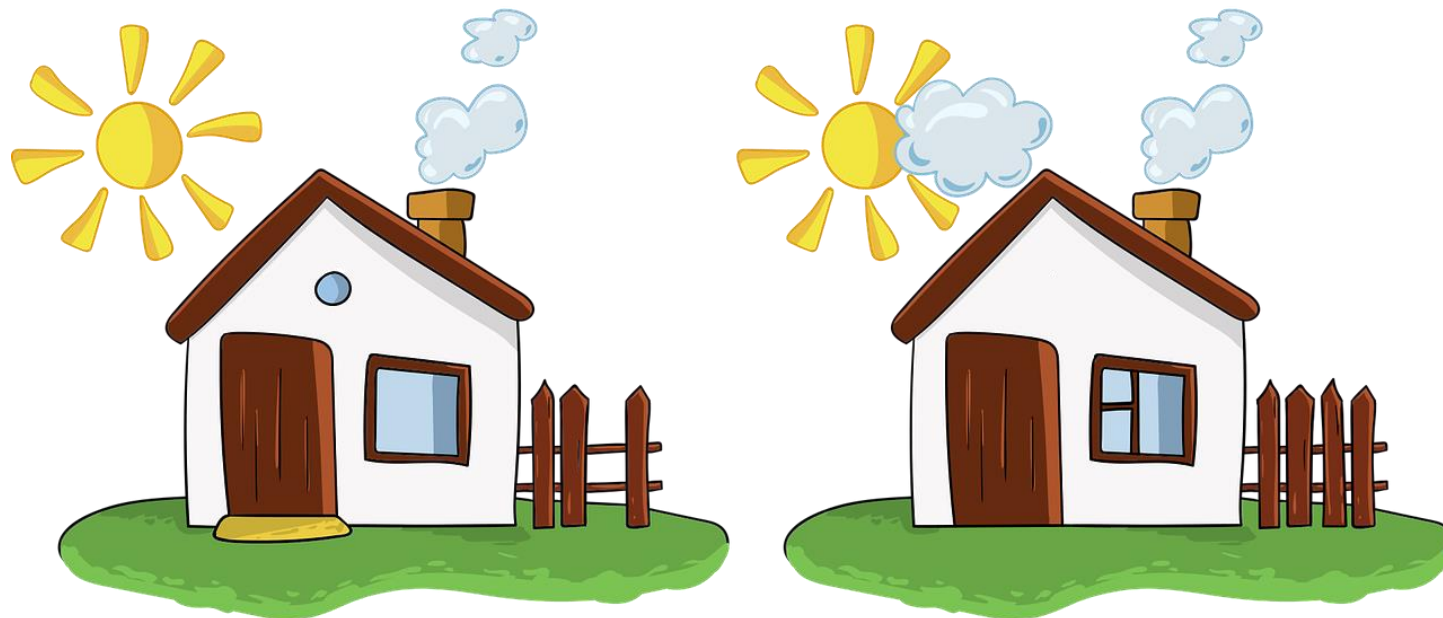
Sekundäre psychiatrische Erkrankungen

Erwerbsunfähigkeit, Behinderung

Medikamentennebenwirkungen

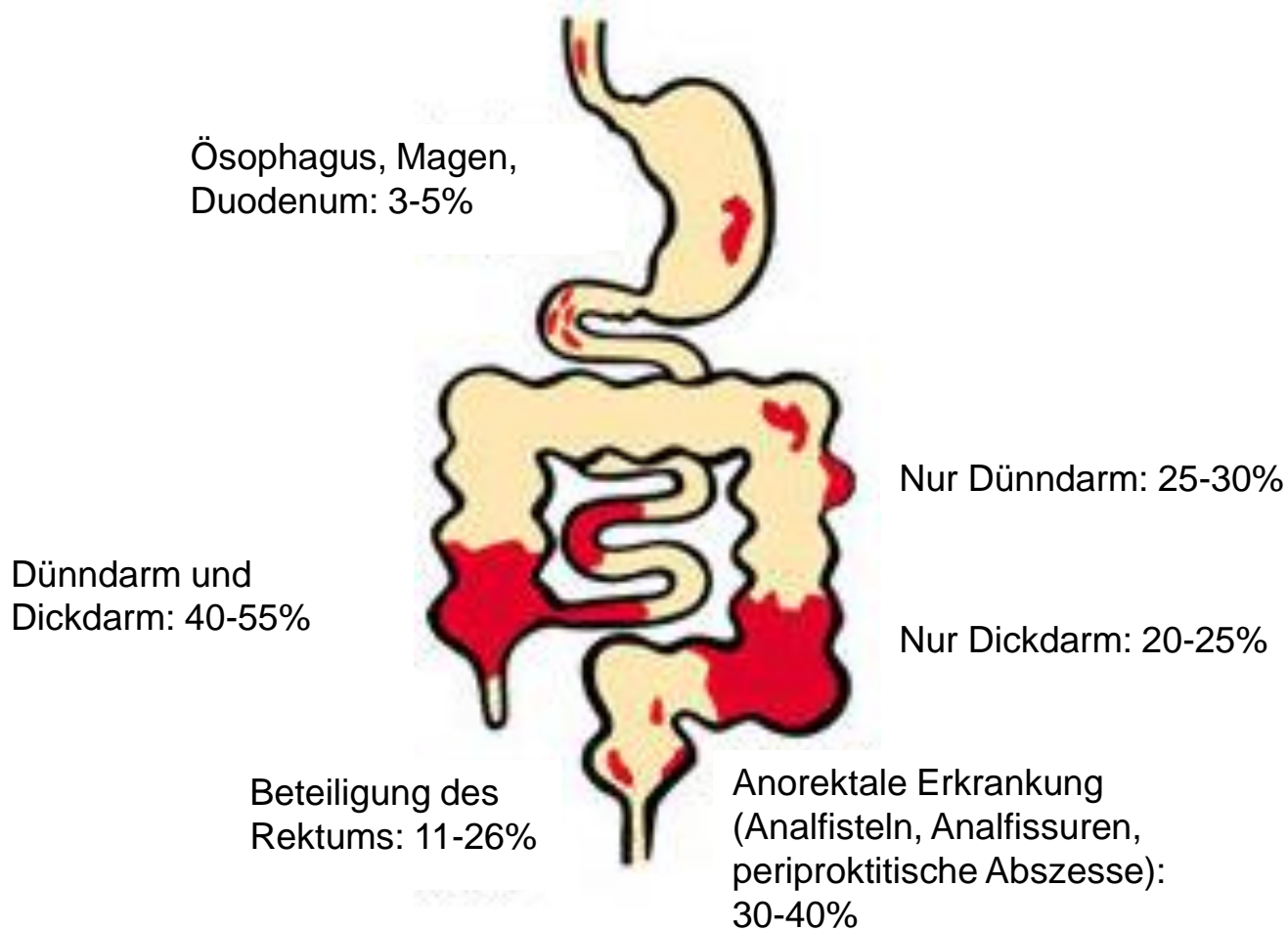
# M. Crohn, Colitis ulcerosa

## Unterschiede



# Befallsmuster M. Crohn

## Diskontinuierlicher Befall



# Befallsmuster Colitis ulcerosa

Kontinuierlicher Befall



**Proctitis:**  
 Rektale Blutung, Tenesmen,  
 Stuhldrang



**Linksseitencolitis:**  
 zusätzlich Diarrhoe,  
 Bauchkrämpfe



**Pancolitis:**  
 zusätzlich Fieber,  
 Abgeschlagenheit

Sondersituationen:

- backwash-Ileitis
- rectal sparing

# Diagnostik

## Histologie

Kritischer Befundbericht:

*„... Kein Nachweis von Kryptenabszessen oder epitheloidzelligen Granulomen. Die histologischen Veränderungen in Einsendung 2 - 4 passen zu einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, in Einsendung 2 mit ausgeprägter entzündlicher Aktivität. Das histologische Bild passt zu einem Morbus Crohn, ist hierfür jedoch letztendlich nicht beweisend. Kein Nachweis einer intraepithelialen Neoplasie.“*

- Es existiert kein „Goldstandard“ für die Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung
- Bei der Diagnosestellung müssen immer anamnestische, klinische, radiologische, endoskopische und histologische Kriterien mit einbezogen werden

## Diagnostik

Welcher Patient soll auf CED untersucht werden?

- Chronische Diarrhoe ohne Hinweis auf Infektion
- Chronische Bauchschmerzen
- Blut im Stuhl
- Nächtliche abdominelle Beschwerden (Diarrhoe, Bauchschmerzen)
- Perianale Fisteln oder Abszesse

# Diagnostik

Patient mit Verdacht auf CED

Anamnese: chronische  
Diarrhoe +/- Blutaufgaben,  
rezidiv. Bauchschmerzen

# Diagnostik

Patient mit Verdacht auf CED

Anamnese: chronische  
Diarrhoe +/- Blutaufgaben,  
rezidiv. Bauchschmerzen

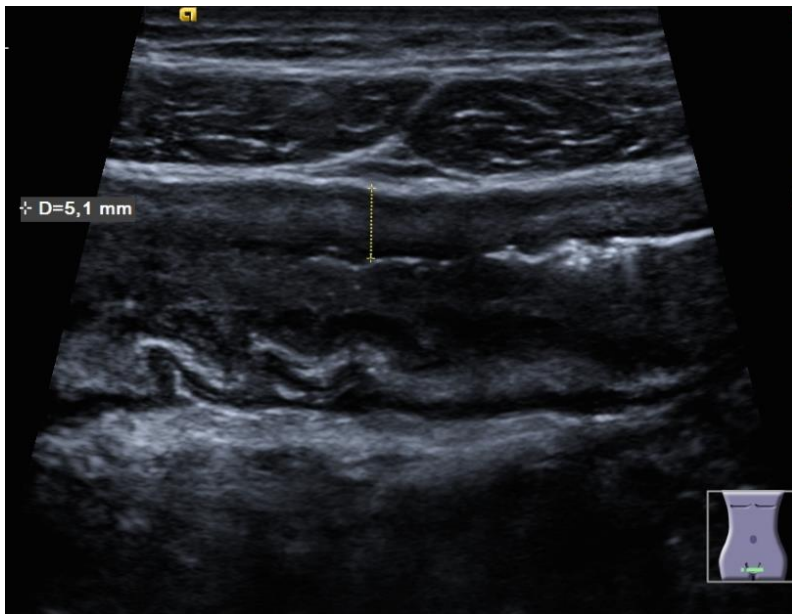


Sonographie: verdickte  
Darmwandabschnitte,  
Hyperperfusion?  
Fäkales Calprotectin >50 µg/g?

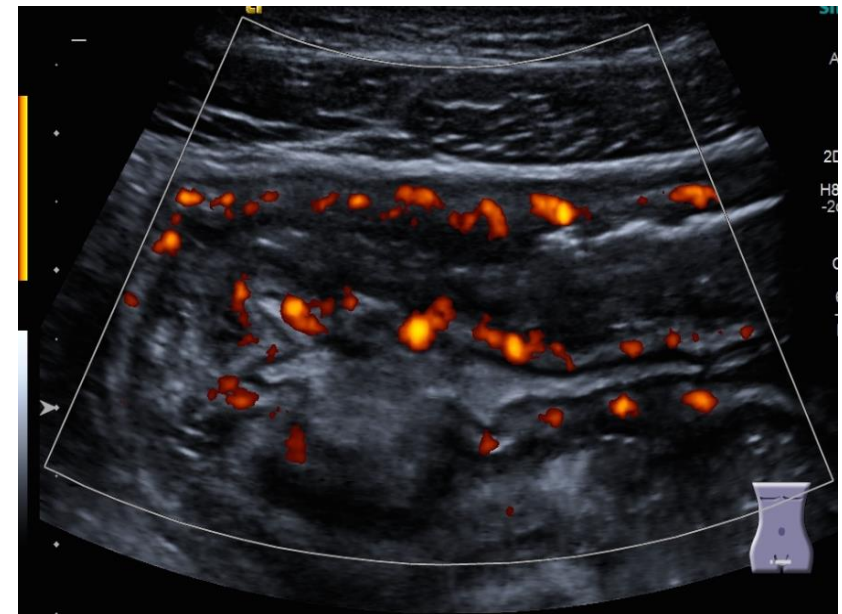


# Diagnostik

## Darmwandsonographie M. Crohn



Verdickte Darmwand  $>3\text{ mm}$

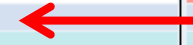


Hyperperfusion

# Diagnostik

Labor M. Crohn

Serumchemie						
135 - 145	mmol/l	Natrium	136			
3.5 - 5.0	mmol/l	Kalium	4.2			
0.5 - 1.1	mg/dl	Kreatinin	0.7			
7 - 18	mg/dl	Harnstoff-N (	8			
< 39	U/l	Gamma-GT	8			
10 - 35	U/l	GPT (ALAT)	14			
10 - 35	U/l	GOT (ASAT)	18			
> 60	ml/min	GFR (MDRD)	>60			
37 - 145	µg/dl	Eisen			14	L*
< 0.5	mg/dl	CRP (C-reakt.)	8.2	H		
Gerinnung						
70 - 120	%	QUICK-Wert	85			
		Intern.Norm	1.1			
26 - 37	sec	aPTT	31			
Hämatologie						
4.0 - 9.0	G/l	Leukozyten	8.71			
4.1 - 5.4	T/l	Erythrozyten	4.9			
12 - 16	g/dl	Hämoglobin	12.5			
37 - 43	%	Hämatokrit	37.8			
27 - 32	pg	MCH	26	L		
82 - 92	f1	MCV	77	L		
32 - 36	g/dl	MCHC	33.1			
150 - 450	G/l	Thrombozyten	367			
Sondermaterial						
< 50	mg/kg	Calprotectin		1287	H*	
Immunologie						
10 - 120	ng/ml	Ferritin			129	H
200 - 360	mg/dl	Transferrin			248	
15 - 45	%	Transferrin-S			4	L*
Kommentare						
		—>				
unbekannt						
0.83 - 1.76	mg/l	Lösl. Transfe				



# Diagnostik

## Labor Colitis ulcerosa

<b>Serumchemie</b>			
135 - 145	mmol/l	Natrium	139
3.5 - 5.0	mmol/l	Kalium	4.1
0.5 - 1.1	mg/dl	Kreatinin	0.7
7 - 18	mg/dl	Harnstoff-N (	4 L
< 1.2	mg/dl	Bilirubin, ge	0.5
< 39	U/l	Gamma-GT	12
10 - 35	U/l	GOT (ASAT)	15
< 244	U/l	LDH	247 H
> 60	ml/min	GFR (MDRD)	>60
> 90	ml/min	GFR (CKD-EPI)	106
70 - 110	mg/dl	Glucose (Seru	130 H
< 140	U/l	Creatinkinase	67
< 0.5	mg/dl	CRP (C-reakt.	0.1
<b>Gerinnung</b>			
70 - 120	%	QUICK-Wert	98
		Intern.Norm	1.0
26 - 37	sec	aPTT	25 L
<b>Hämatologie</b>			
4.0 - 9.0	G/l	Leukozyten	10.23 H
4.1 - 5.4	T/l	Erythrozyten	4.5
12 - 16	g/dl	Hämoglobin	12.9
37 - 43	%	Hämatokrit	39.0
27 - 32	pg	MCH	29
82 - 92	fl	MCV	86
32 - 36	g/dl	MCHC	33.1
150 - 450	G/l	Thrombozyten	392
<b>Urin</b>			
		Stix:Spezif.	1.005
n.nwb.	Leu/µl	Stix:Leukozyt	neg
n.nwb.		Stix:Nitrit	neg
5 - 7		Stix:pH-Wert	7
n.nwb.	mg/dl	Stix:Eiweiß	neg
n.nwb.	mg/dl	Stix:Glucose	norm
n.nwb.	mg/dl	Stix:Ketonkör	neg
< 1	mg/dl	Stix:Urobilin	norm
< 1	mg/dl	Stix:Bilirubi	neg
n.nwb.	Ery/µl	Stix:Blut	neg
		Urin-Sediment	
<b>Sondermaterial</b>			
< 50	mg/kg	Calprotectin	722 H

# Diagnostik

## Labor Colitis ulcerosa

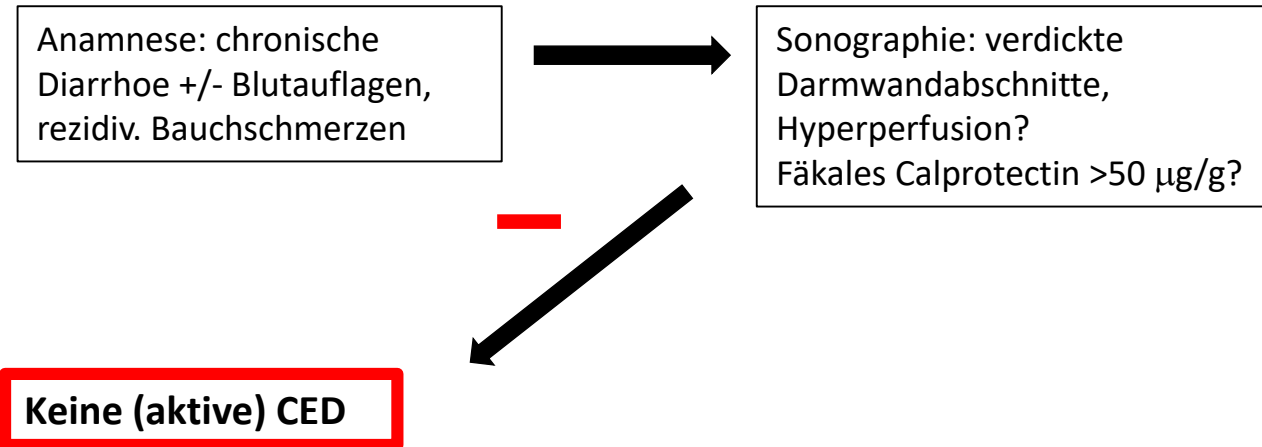
Serumchemie			
135 - 145	mmol/l	Natrium	139
3.5 - 5.0	mmol/l	Kalium	4.1
0.5 - 1.1	mg/dl	Kreatinin	0.7
7 - 18	mg/dl	Harnstoff-N	4 L
< 1.2	mg/dl	Bilirubin, ge	0.5
< 39	U/l	Gamma-GT	12
10 - 35	U/l	GOT (ASAT)	15
< 244	U/l	LDH	247 H
> 60	ml/min	GFR (MDRD)	>60
> 90	ml/min	GFR (CKD-EPI)	106
70 - 110	mg/dl	Glucose (Seru	130 H
< 140	U/l	Creatinkinase	67
< 0.5	mg/dl	CRP (C-reakt.	0.1
Gerinnung			
70 - 120	%	QUICK-Wert	98
		Intern.Norm	1.0
26 - 37	sec	aPTT	25 L
Hämatologie			
4.0 - 9.0	G/l	Leukozyten	10.23 H
4.1 - 5.4	T/l	Erythrozyten	4.5

**CRP ist nicht geeignet zur alleinigen Abschätzung der Aktivität einer Colitis ulcerosa**

n.nwb.		Stix:Nitrit	neg
5 - 7		Stix:pH-Wert	7
n.nwb.	mg/dl	Stix:Eiweiß	neg
n.nwb.	mg/dl	Stix:Glucose	norm
n.nwb.	mg/dl	Stix:Ketonkör	neg
< 1	mg/dl	Stix:Urobilin	norm
< 1	mg/dl	Stix:Bilirubi	neg
n.nwb.	Ery/µl	Stix:Blut	neg
		Urin-Sediment	
Sondermaterial			
< 50	mg/kg	Calprotectin	722 H

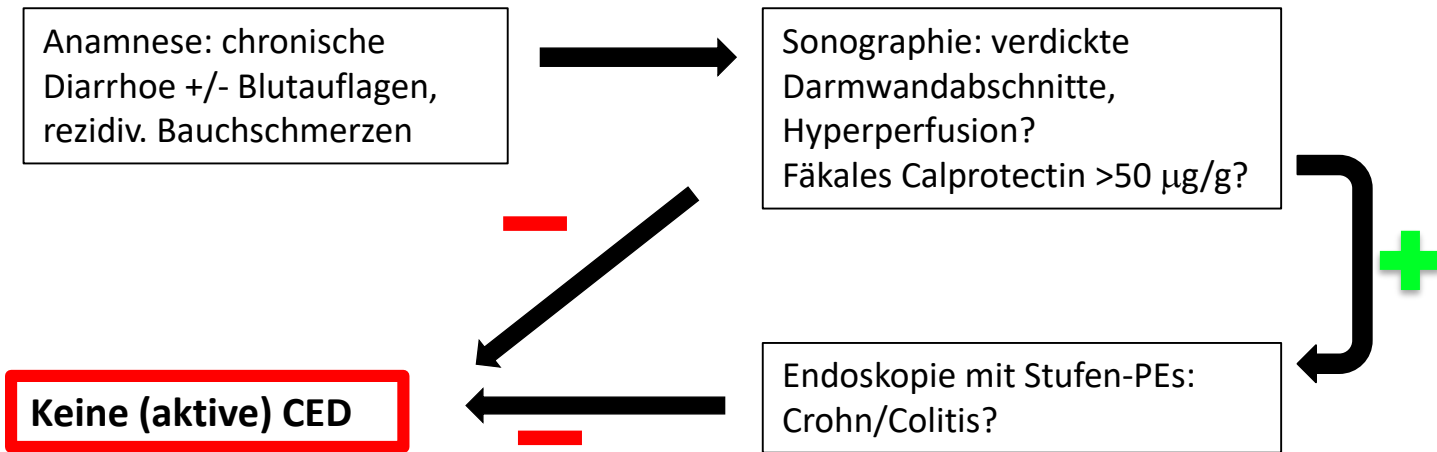
# Diagnostik

Patient mit Verdacht auf CED



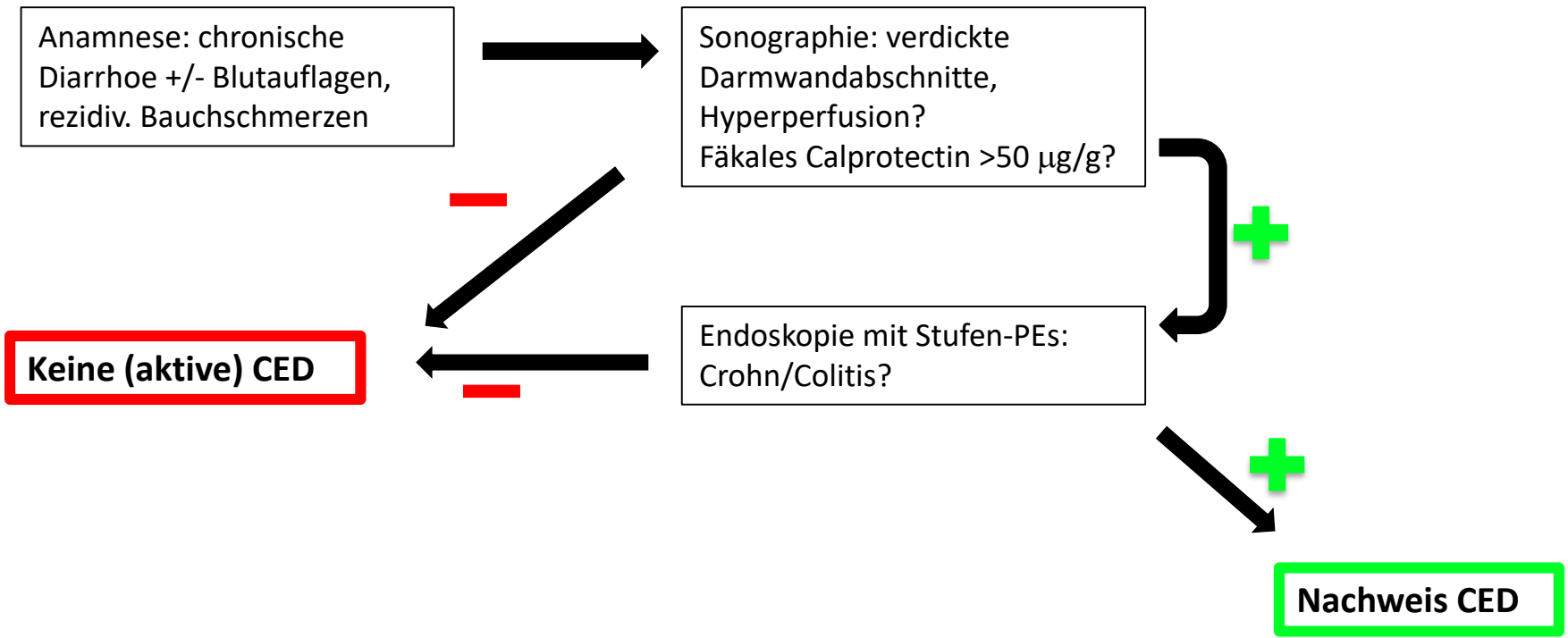
# Diagnostik

Patient mit Verdacht auf CED



# Diagnostik

Patient mit Verdacht auf CED

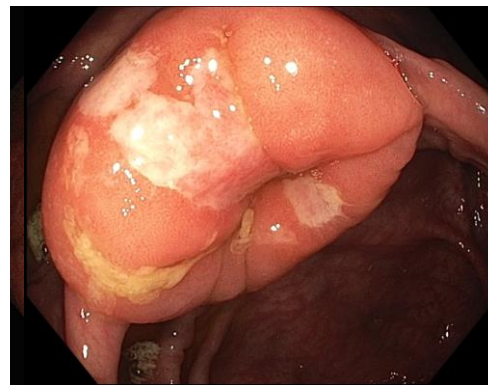


# Diagnostik

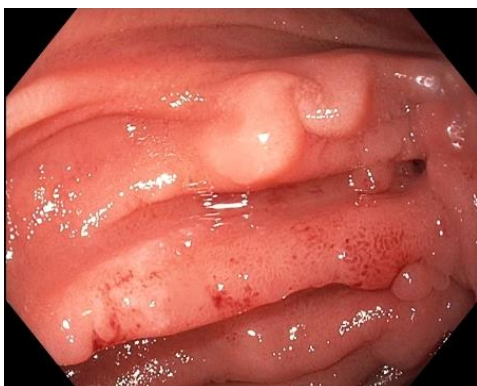
## Endoskopie M. Crohn



Aphthen



Ulcera („landkartenartig“)



Fisteln

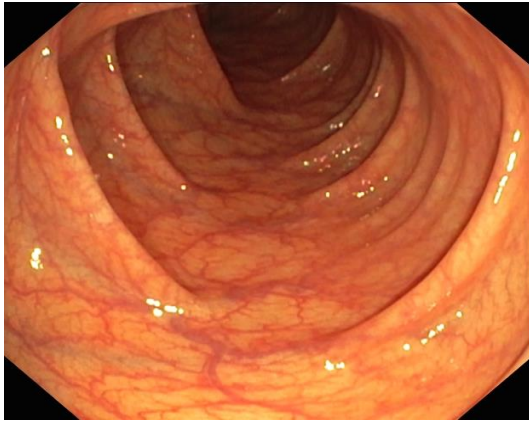


Stenosen, Pflastersteinrelief

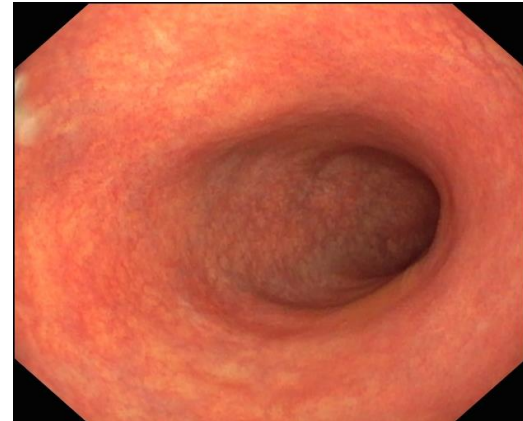


# Diagnostik

## Endoskopie Colitis ulcerosa



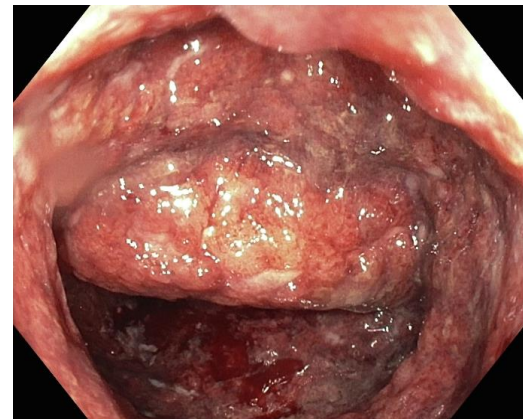
Remission (unauffällige Schleimhaut)



Verwaschene Gefäßzeichnung



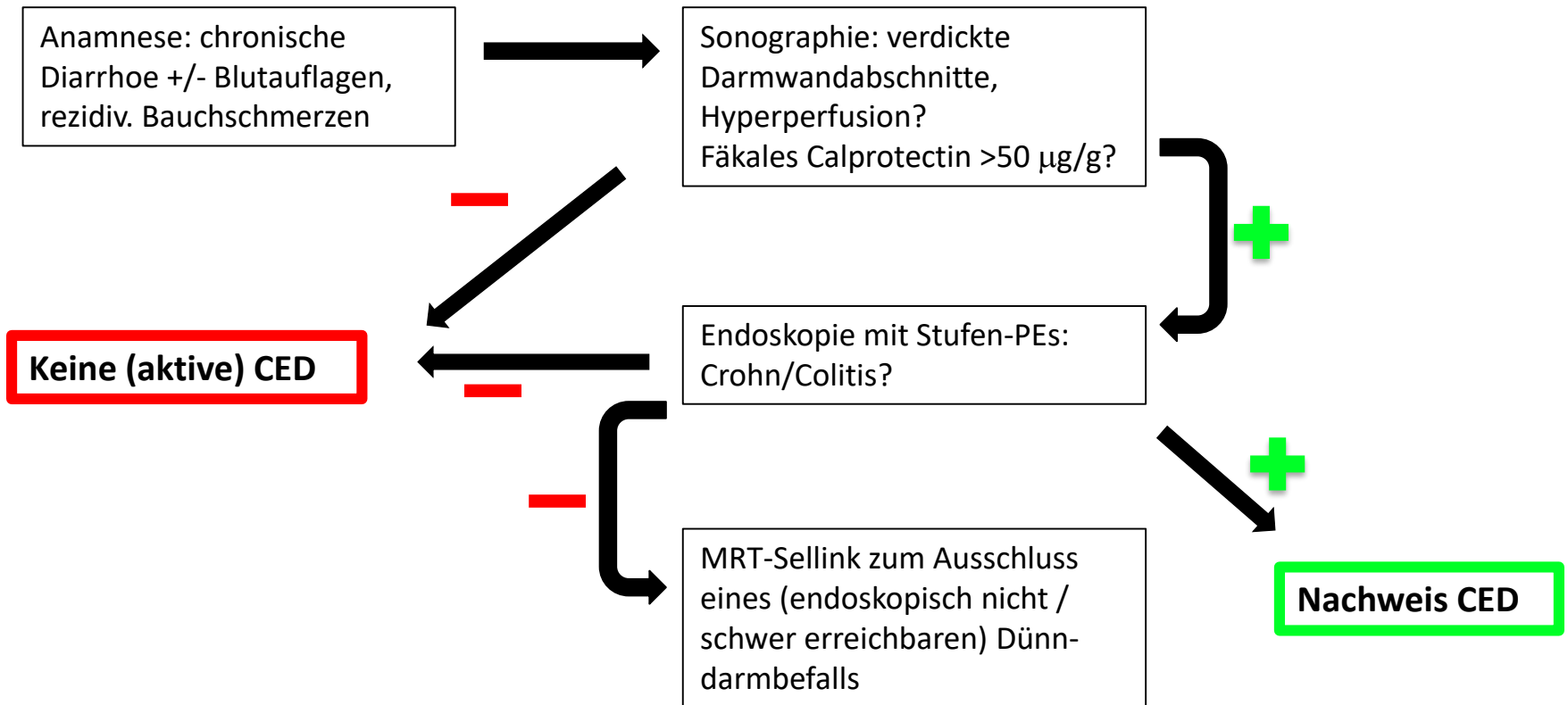
Aufgehobene Gefäßzeichnung,  
kleine Ulcera



Große Ulcera,  
Spontane Blutungen

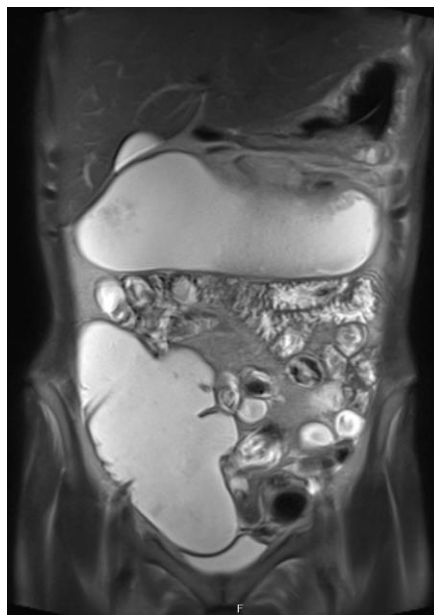
# Diagnostik

Patient mit Verdacht auf CED



# Diagnostik

## Magnetresonanztomographie (Sellink)



# Therapie

## Substanzklassen

- Aminosalicylate: Mesalazin, Sulfasalazin (Co-Drug: Sulfapyridin + Mesalazin)
- Topisch wirksame Steroide: Budesonid
- Systemisches Kortison: Prednisolon
- Immunmodulatoren
  - Azathioprin, 6-Mercaptopurin (Purinanaloga)
  - MTX (Folsäureantagonist) → nur bei MC
  - Calcineurininhibitoren (Cyclosporin A, Tacrolimus)
- Biologicals, „small molecules“
  - TNF- $\alpha$  Antikörper: Infliximab, Adalimumab, Golimumab, (Certolizumab)
  - Integrin-Antikörper: Vedolizumab
  - IL-12/23 Antikörper: Ustekinumab
  - JAK-Inhibitoren: Tofacitinib, Filgotinib, Upadacitinib → nur bei CU
  - S1P-Rezeptor Modulatoren: Ozanimod → nur bei CU

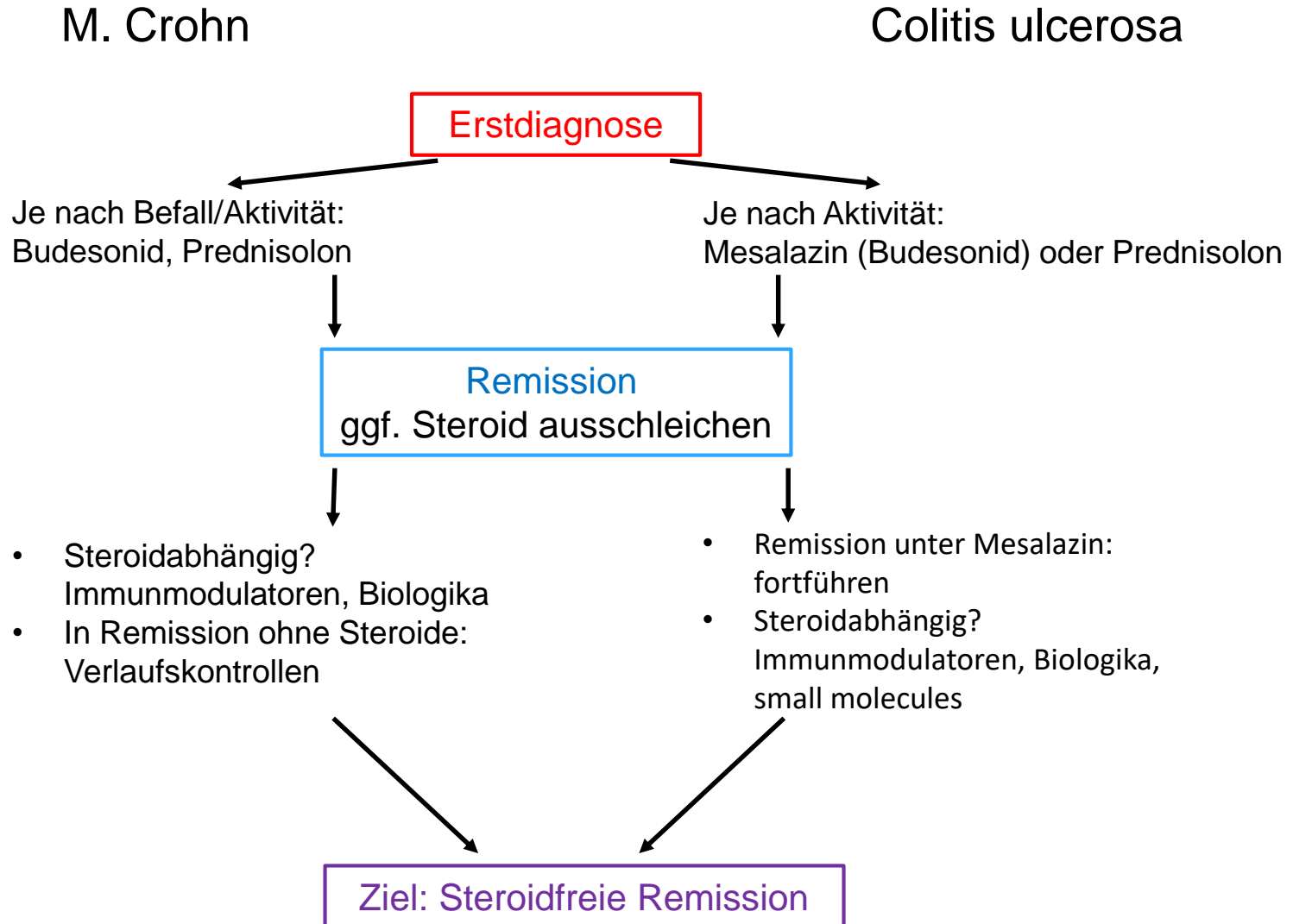
# Therapie

## Substanzklassen

- Aminosalicylate: Mesalazin, Sulfasalazin (Co-Drug: Sulfapyridin + Mesalazin)
- Topisch wirksame Steroide: Budesonid
- Systemisches Kortison: Prednisolon
- Immunmodulatoren
  - Azathioprin, 6-Mercaptopurin (Purinanaloga)
  - MTX (Folsäureantagonist) → nur bei MC
  - Calcineurininhibitoren (Cyclosporin A, Tacrolimus)
- Biologicals, „small molecules“
  - TNF- $\alpha$  Antikörper: Infliximab, Adalimumab, Golimumab (Certolizumab)
  - Integrin-Antikörper: Vedolizumab
  - IL-12/23 Antikörper: Ustekinumab
  - JAK-Inhibitoren: Tofacitinib, Filgotinib, Upadacitinib → nur bei CU
  - S1P-Rezeptor Modulatoren: Ozanimod → nur bei CU

rot = schnell wirksam  
 blau = intermediär  
 grün = langsam wirksam

# Therapie M. Crohn, Colitis ulcerosa



# Therapie

Colitis ulcerosa: Applikationsformen von Mesalazin und Budesonid



Proctitis:

Mesalazin Supp. 1g/d

Befall Rektum und Sigma:

- Mesalazin Rektalschaum 1g/d
- Budesonid Rektalschaum 2mg/d

Linksseitencolitis:

- Mesalazin Klysma 2g/d
- Budesonid Klysma 2,3mg/d

Pancolitis:

- Mesalazin p.o. 3g/d + topisches Mesalazin
- Budesonid MMX 9mg/d

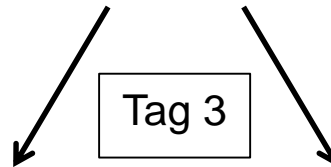
# Colitis ulcerosa

## Schwerer Schub (ASUC)

> 5 blutige Stuhlgänge/d + ein Zeichen einer systemischen Erkrankung  
 (HF >90/min, Temperatur >37,8°C, ESR >30mm/h, CRP >3mg/dL):

### Stationäre Behandlung

Prednisolon 1mg/kg KG i.v.



#### **Steroidresponsibel:**

weiter Prednisolon,  
 Umsetzen auf oral,  
 Ausschleichen, bei  
 steroidabhängigem  
 Verlauf: Azathioprin,  
 Vedolizumab oder  
 TNF- $\alpha$  Antikörper

#### **Steroidrefraktär:**

Chirurgen  
 informieren, Wechsel  
 auf Ciclosporin i.v.  
 oder TNF- $\alpha$   
 Antikörper



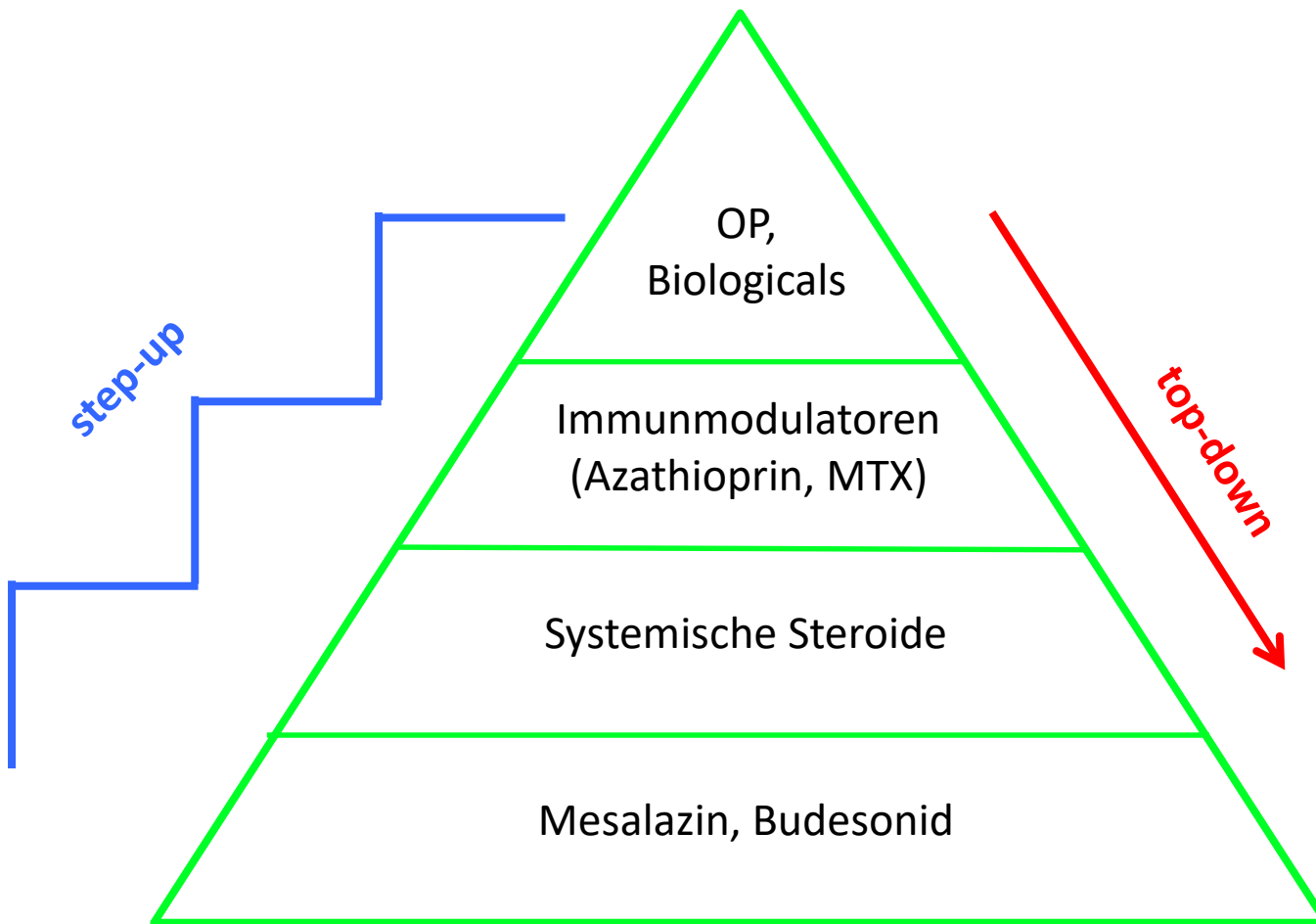
#### **Weiterhin refraktär (Tag 7):**

Colectomie



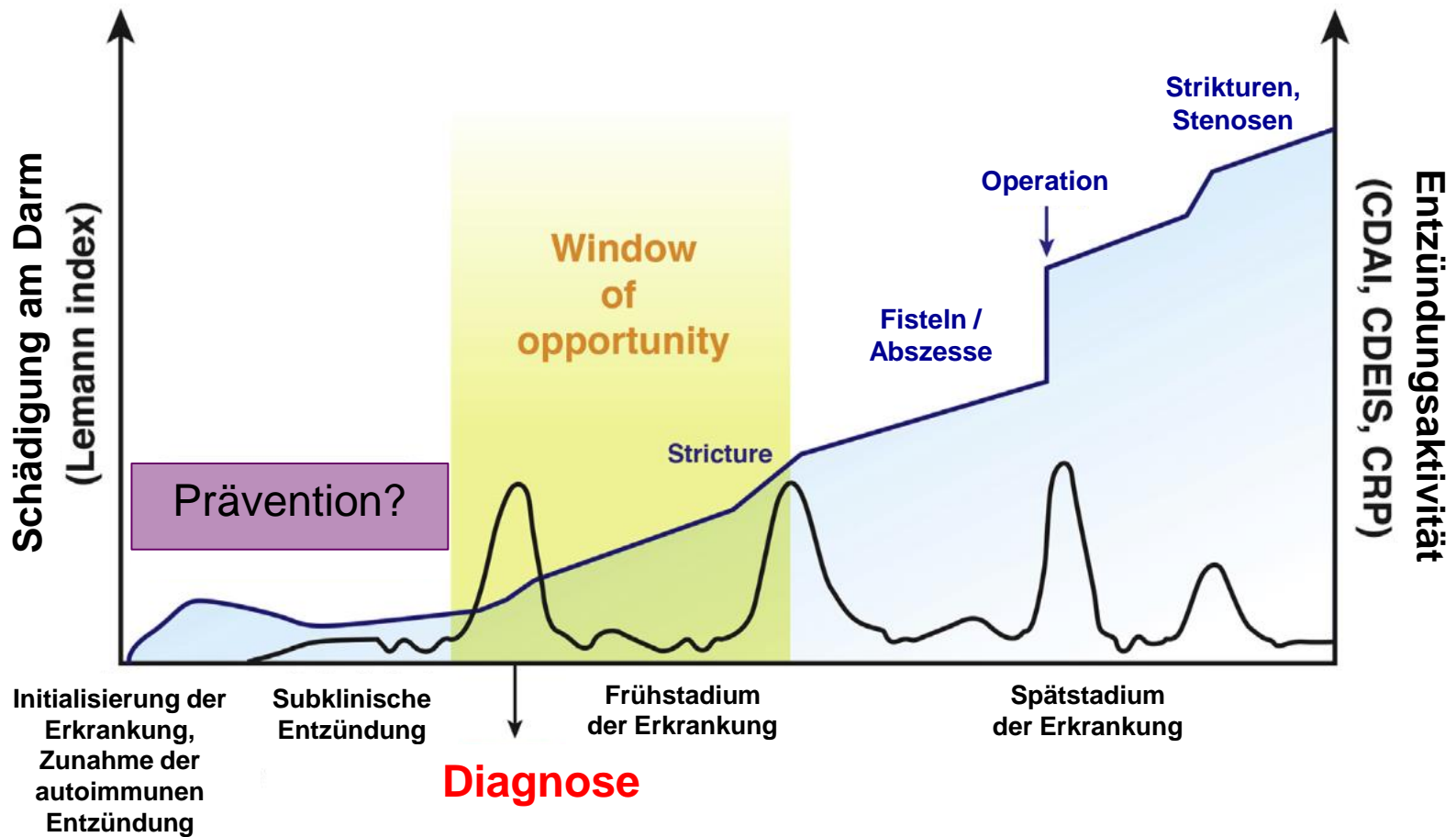
# Therapie: Strategie

step-up vs. top-down



# Therapie

## Therapiestrategien



# Therapie

Chirurgisch, Endoskopisch

## Chirurgisch

- M. Crohn:
  - Resektion (z.B. Ileozökalresektion, Colonssegmentresektion)
  - Strikturoplastik bei langstreckigen Stenosen (Heinecke-Mikulicz)
  - Fistulotomie
  - Abszessspaltung und -drainage
- Colitis ulcerosa:
  - Colectomie mit J-Pouch
- Protektive Stoma-Anlage (z.B. bei komplizierten Fisteln, Perforation)

## Endoskopisch

- Ballondilatation von kurzstreckigen Stenosen (bis 5 cm)
- Fisteltherapie (Fadeneinlage, Verschluss mit Clip)

## Verlaufskontrollen bei CED

### Vorsorge- / Surveillancekoloskopie

#### Colitis ulcerosa:

- Erste Vorsorgekoloskopie 8 Jahre nach Symptombeginn (außer Proctitis)
- Weitere Surveillance-Koloskopien nach Risikostratifizierung
  - Hochrisiko: nächste Koloskopie nach 1 Jahr  
*Z.n. Striktur oder Dysplasie, PSC, schwere Pancolitis ulcerosa*
  - Intermediäres Risiko: nächste Koloskopie nach 2-3 Jahren  
*Pancolitis mit geringer bis moderater Aktivität, Vorhandensein postentzündlicher Polypen, positive Familienanamnese für kolorektale Karzinome (Verwandte/r 1. Grades, <50 Jahre bei ED)*
  - Geringes Risiko: nächste Koloskopie nach 5 Jahren  
*Keine Hochrisiko- oder Intermediärrisikokriterien*

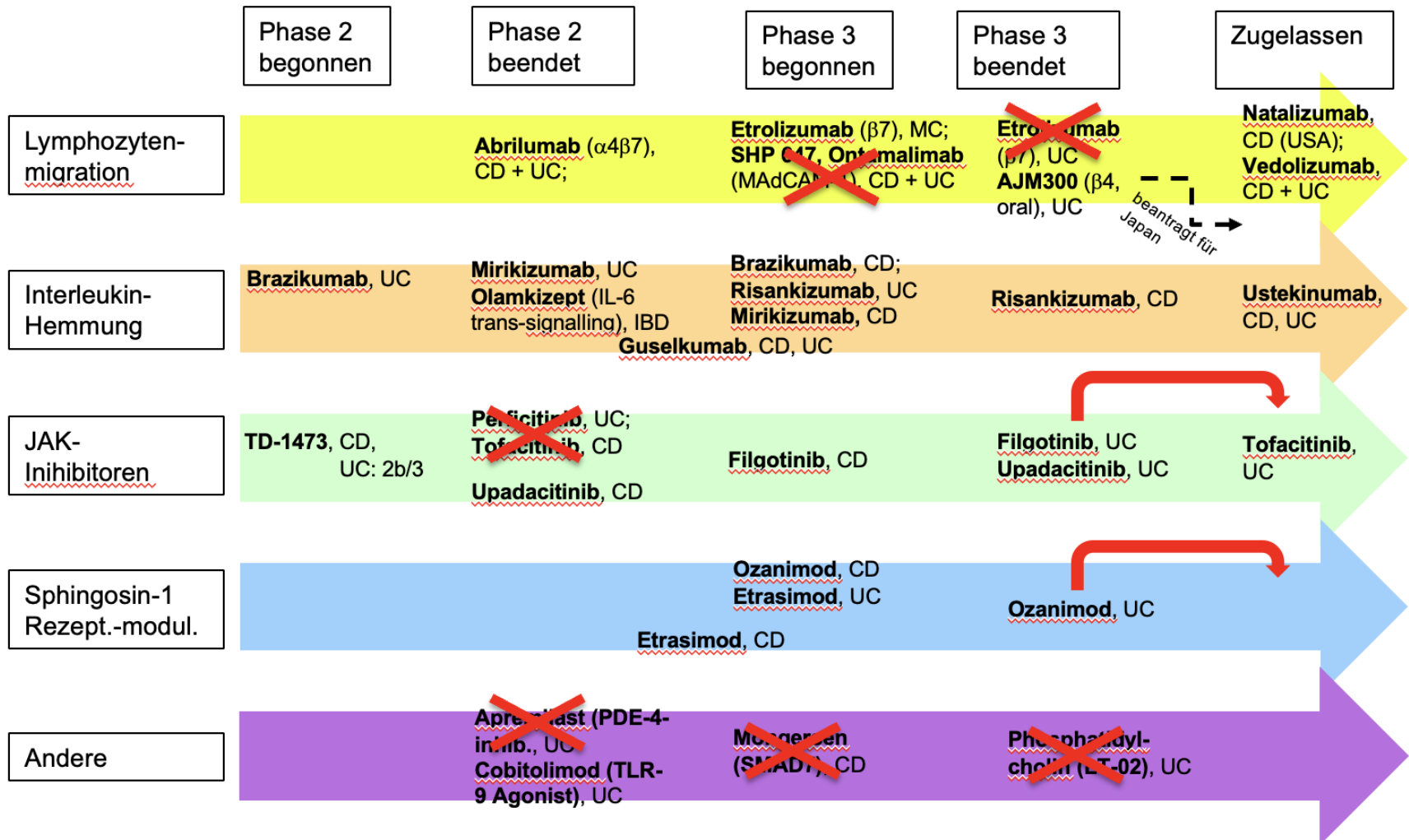
#### Colitis Crohn: analoges Vorgehen zur Colitis ulcerosa

Technik: Chromoendoskopie oder Quadrantenbiopsien alle 10 cm

## Zusammenfassung

- Die Inzidenz von CED ist insgesamt zunehmend, betroffen sind häufig junge Erwachsene
- Leitsymptome von CED: chronische Diarrhoe (teilweise blutig) und Bauchschmerzen
- M. Crohn: diskontinuierlicher Befall; Colitis ulcerosa: kontinuierlicher Befall von anal nach oral
- Diagnostik: kein Goldstandard, immer aus mehreren Komponenten
- Therapie: richtet sich nach Erkrankung (M. Crohn / Colitis ulcerosa), Lokalisation, Ausmaß des Befalls, Aktivität, Risikofaktoren
- Verlaufskontrollen unter Therapie: Erkennen von Schüben oder Wirkungsverlust einer Therapie, Vermeidung von Komplikationen

# Ausblick neue Medikamente



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

