

# Chronische Entzündliche Darmerkrankungen

Dr. med. P. Juillerat, MSc

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin  
Inselspital, Bern

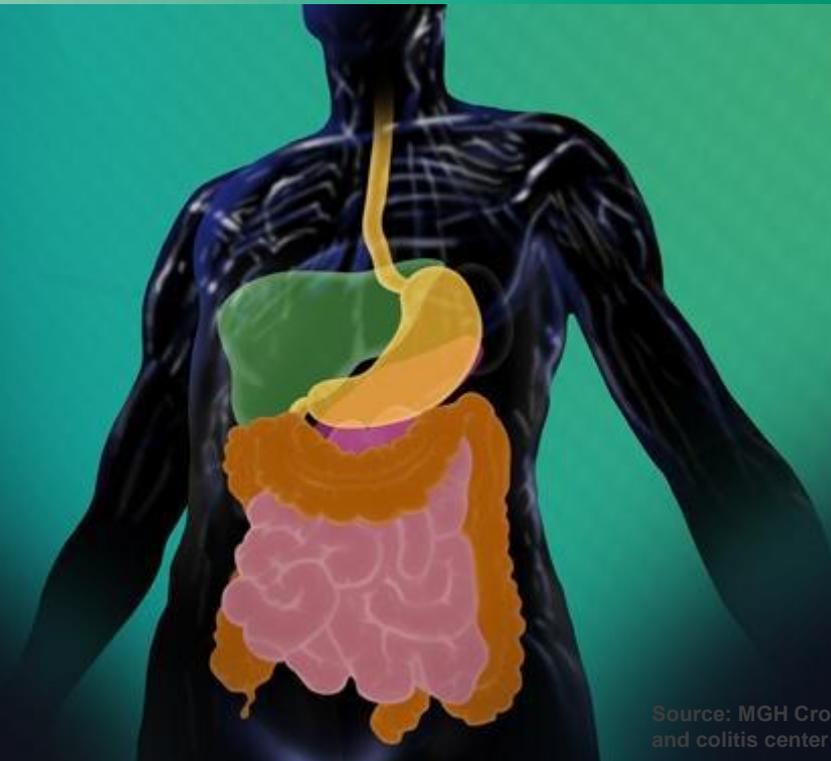
 **INSELSPITAL**  
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN  
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE  
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Freitag 8<sup>ten</sup> Nov. 2013

Vorlesung 4. Jahr Medizin

**Colitis / Crohn SJ4**

[Pascal.juillerat@insel.ch](mailto:Pascal.juillerat@insel.ch)



Source: MGH Crohn's  
and colitis center

# Aufbau

- **Einführung**
  - **Pathogenese/ Incidenz/ Prävalenz /**
  - **Symptomen / Diagnosestellung / DD.**
- **Klinischer verlauf (Befallsmuster) /extraintestinalen Manifestationen / Komplikationen**
- **Therapie des Morbus Crohn und Colitis ulcerosa**

# Morbus Crohn

**Burrill B. Crohn Mount Sinai Hospital New York City**

1932: Erste Beschreibung 14 Patienten

*Crohn, B.B., Ginzburg, I. & Oppenheimer, G.D. Regional ileitis: a pathological and clinical entity. JAMA 1932, 99: 1323-9.*



VOLUME 99  
NUMBER 16

REGIONAL ILEITIS—CROHN ET AL.

1323

important in making the intestinal incision for any ureteral transplantation. The intestine should be held by four traction loops, which, when possible, should include any visible vessel in the intestinal wall that may cross the proposed line of incision. With a very sharp lance pointed knife, the peritoneum and part of the muscular coat are cut. The knife is now turned flat-wise and with the point of the knife the remaining muscle fibers are teased through with gentle strokes, which cause the muscle ends to separate without damage to the submucosal vessels or membrane. With the handle of the knife, the muscle coat is pushed back, exposing the outer surface of the intestinal mucous membrane. This part of the operation must be done very delicately.

Technic 3, because of its simplicity, seems destined to assume an important rôle. Based on experimental surgery on animals and the very limited experience

## REGIONAL ILEITIS

A PATHOLOGIC AND CLINICAL ENTITY

BURRILL B. CROHN, M.D.

LEON GINZBURG, M.D.

AND

GORDON D. OPPENHEIMER, M.D.

NEW YORK

We propose to describe, in its pathologic and clinical details, a disease of the terminal ileum, affecting mainly young adults, characterized by a subacute or chronic necrotizing and cicatrizing inflammation. The ulceration of the mucosa is accompanied by a disproportionate connective tissue reaction of the remaining walls of the involved intestine, a process which frequently leads to stenosis of the lumen of the intestine, associated with

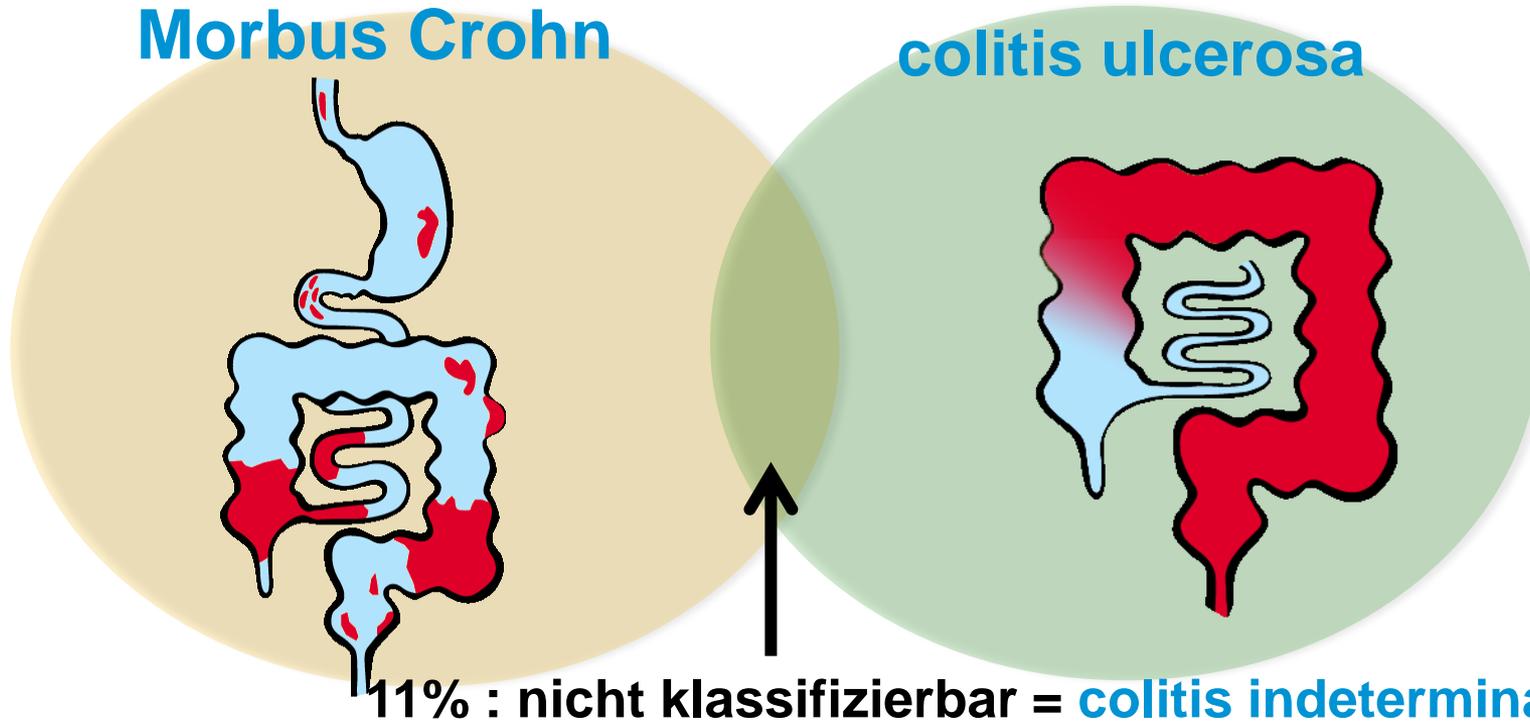
## Definition

**Chronische rezidivierende entzündliche und ulzerierende Erkrankungen :**

- des ganzen Verdauungstrakts - des Kolon und Rektum

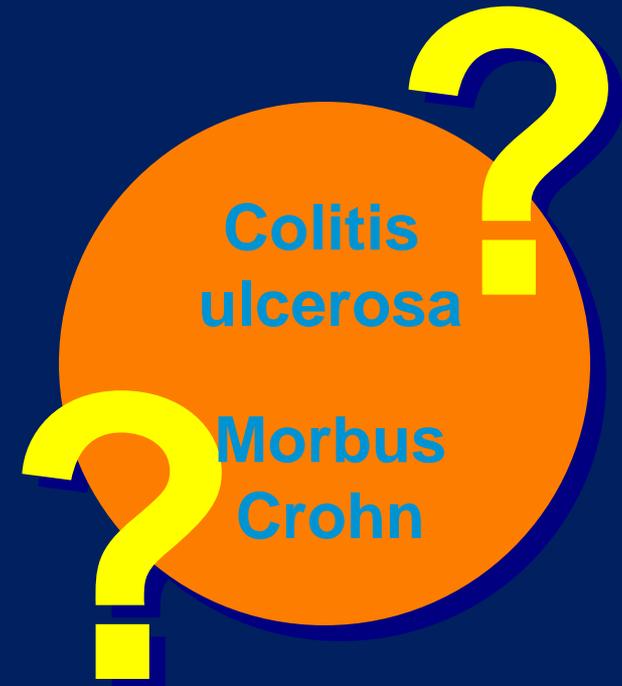
**Morbus Crohn**

**colitis ulcerosa**

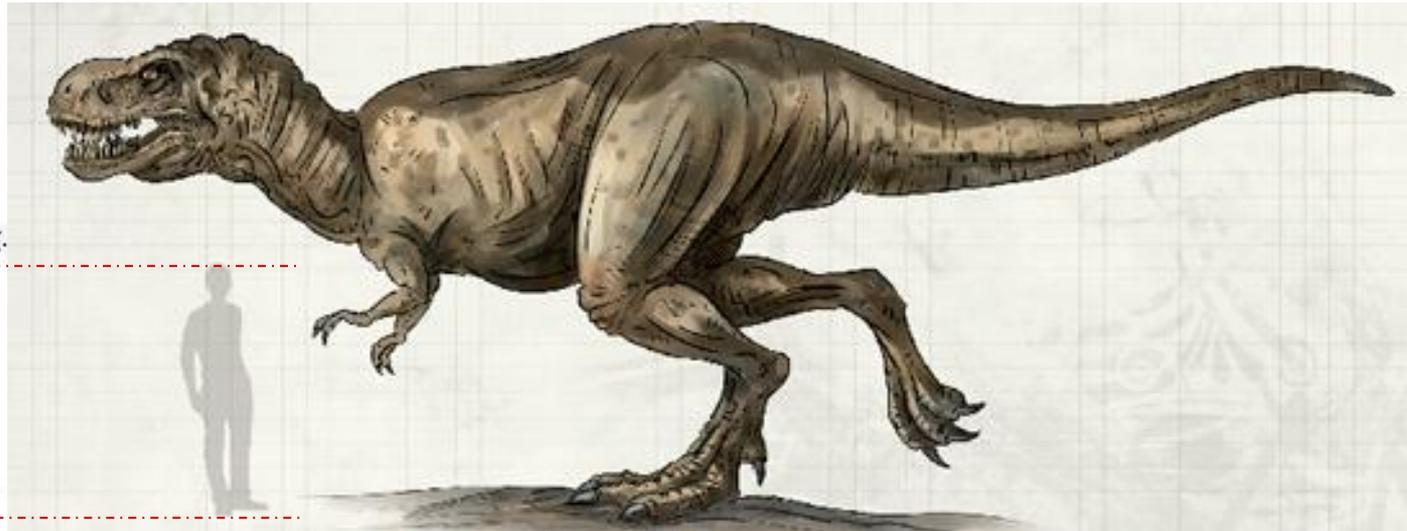
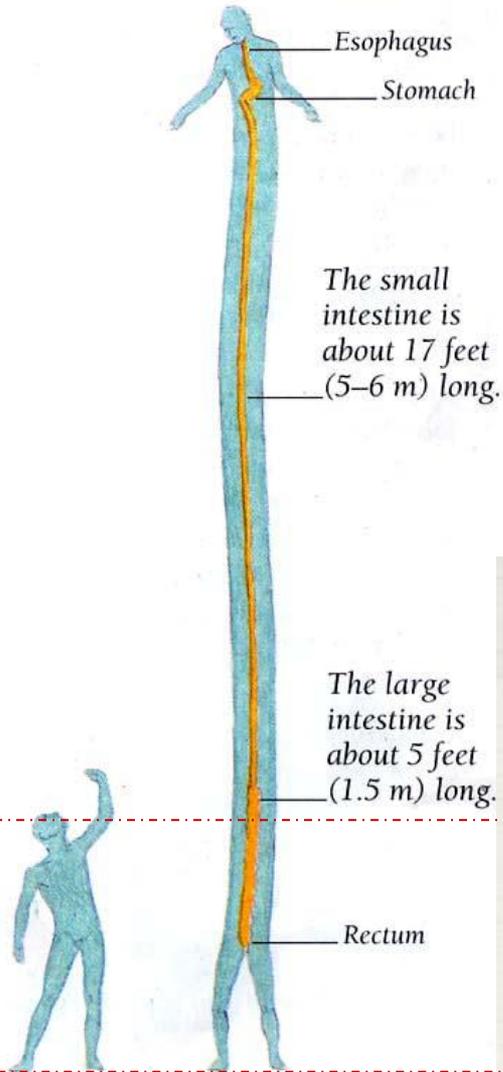


**PATHOGENESE**

**WARUM**

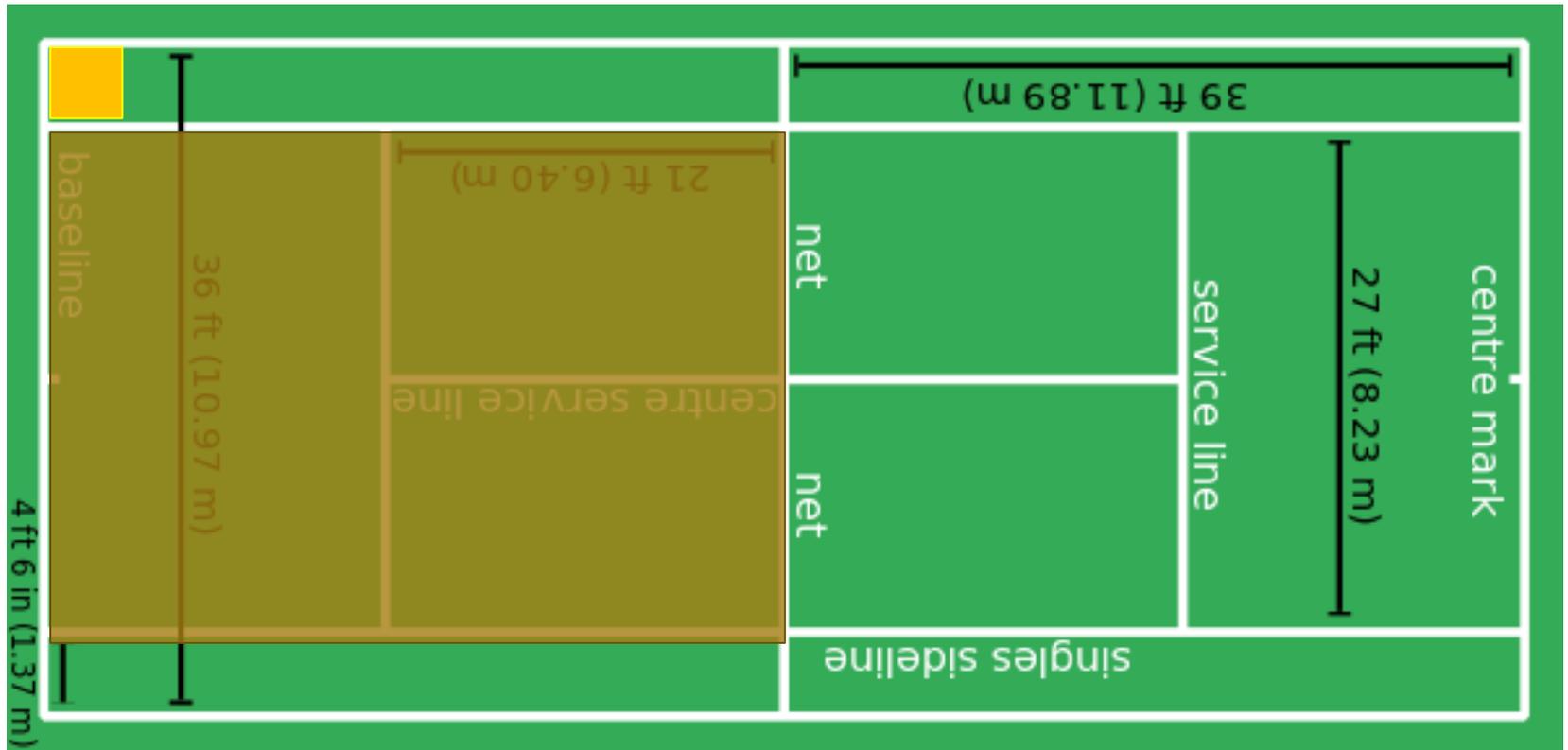


# Länge des Darmes...



# und... die riesige Darmoberfläche !

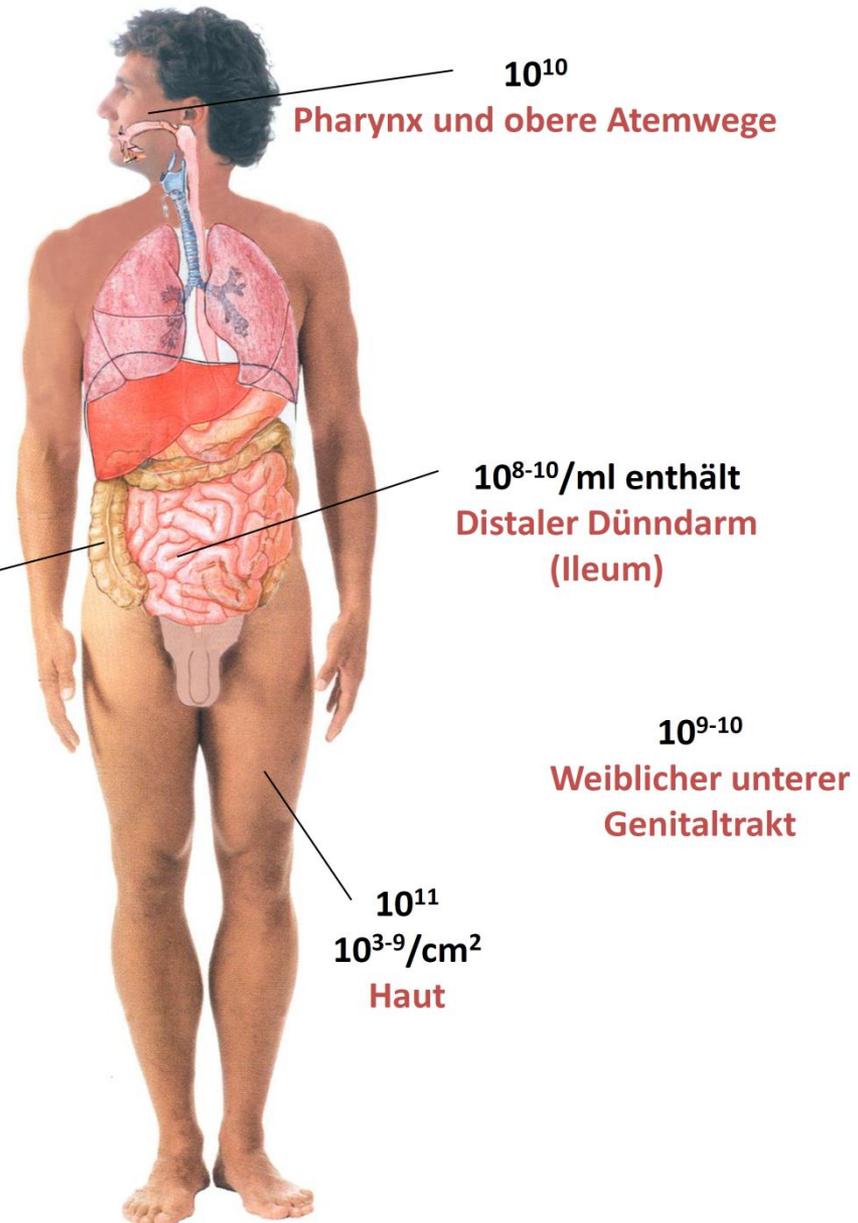
Haut 2 m<sup>2</sup>



Lunge 100 m<sup>2</sup>

Darm 300 - 500m<sup>2</sup>

# Körperoberflächen und Schleimhäute sind stark besiedelt mit nicht pathogenen kommensalen Mikroorganismen



Environmental  
microorganisms 10<sup>14</sup>  
>  
Eukaryotic cells 10<sup>13</sup>

# Pathogenese von chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen.

→ Neue Hypothese : (1) **Immundefekt !**

## Genetik (GWAS)

**NOD2 / Card15**

**IRGM**

**ATG16L1**

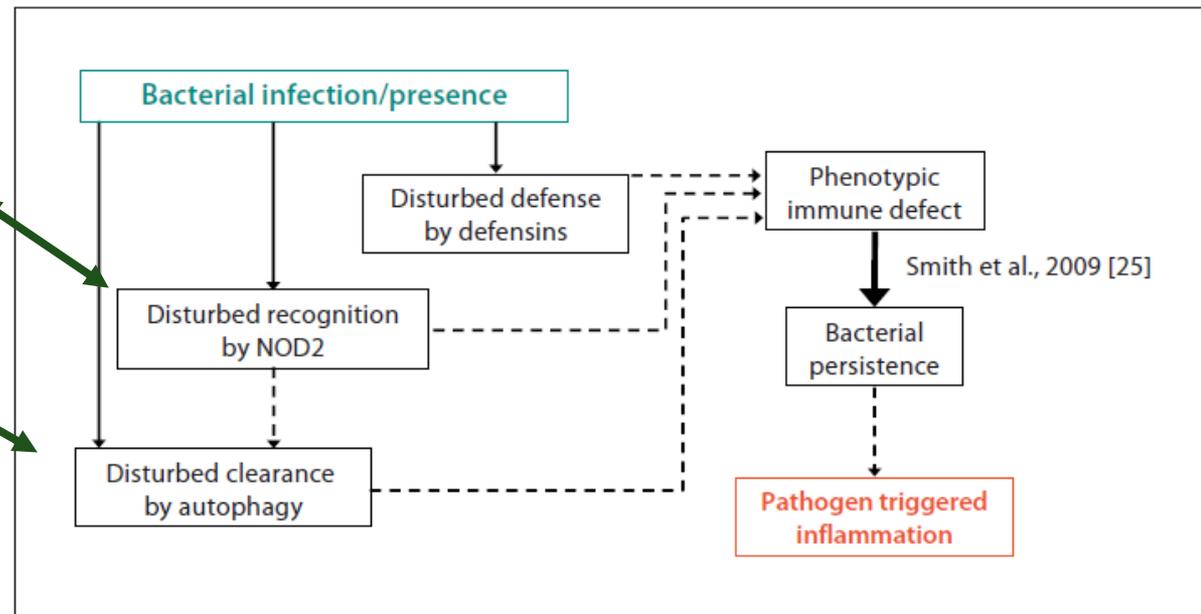


Fig. 3. Crohn's disease as a consequence of immune deficiency [27].

# Familienanamnese - Genetische Prädisposition

- Eher eine **polygene Ätiologie** mit additivem Effekt multipler Krankheitsgene wahrscheinlich:
- ca. 10 % der Patienten haben eine positive Familienanamnese
- **Risiko 2 - 10 % erhöht bei Erkrankung von Verwandten 1. Grades**  
**2-5% bei Morbus Crohn, 0.5- 1.6% bei colitis ulcerosa**

**→Beide Eltern mit der Erkrankung: bis 30%**

Yang H, Rotter JI. In: *Inflammatory Bowel Disease. From Bench to Bedside*. 1993:32-64.

Peeters, GE 1996; 111: 597

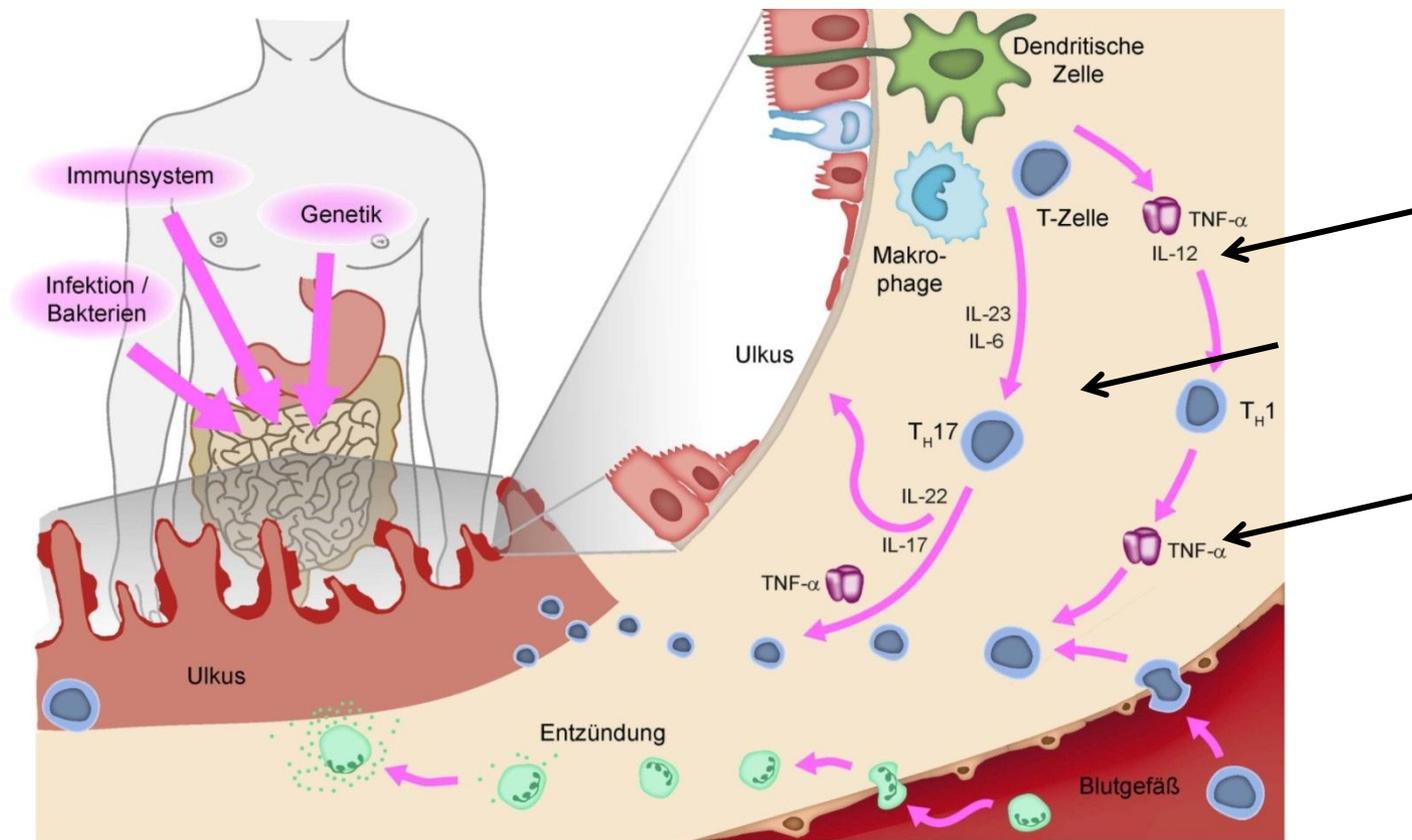
Orholm, NEJM 1991; 324: 84

ECCO Guidelines : IBD and Pregnancy 2010

# Pathogenese von chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen.

→ Neue Hypothesen : (1) Immundefekt !

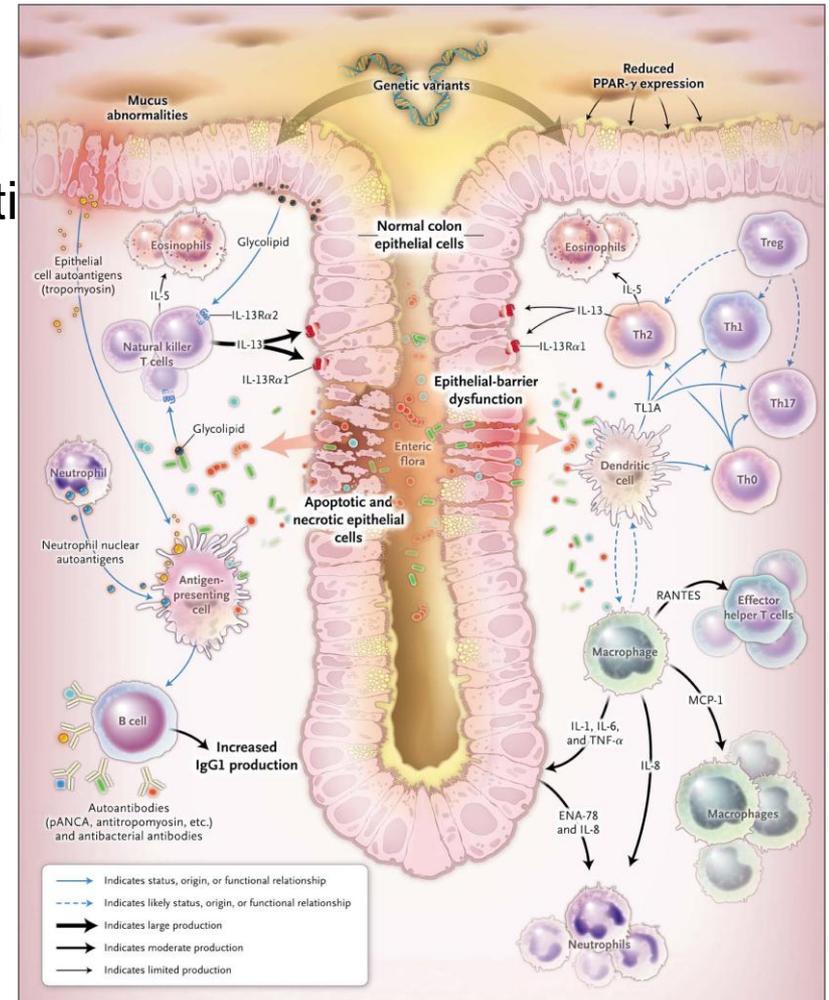
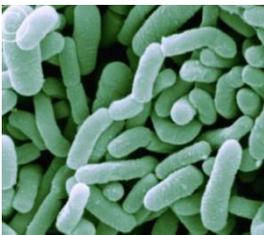
(2) extreme Reaktion ! des Immunsystems



# Pathogenese von chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen.

→ Neue Hypothesen : (1) Immundefekt !  
 (2) extreme Reaktion  
 (3) **Dysbiosis**

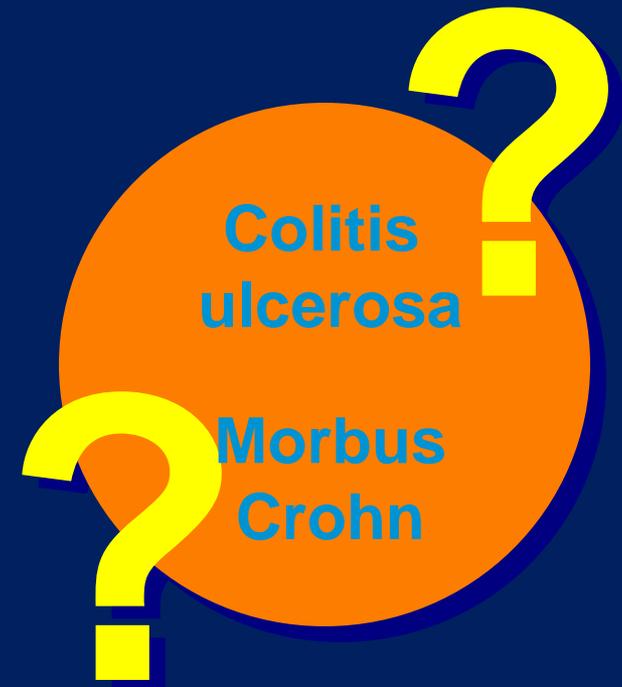
↑ Bacteroides und ↓ Firmicutes  
 (Clostridien) in IBD Patienten.  
 - gewisse Bakterien können die Homeostase im Darm verändern (T reg Induktion).



Danese S, Fiocchi C. N Engl J Med 2011 vol. 365:1713-1725

INCIDENZ / PRÄVALENZ

WIE OFT



## Eine Studie über die Prävalenz im Kanton Waadt

⇒ **1/500 Mensch hat eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED)**

**d.h. für die Schweiz :**

(Waadt ist vergleichbar mit der CH für Alter und Geschlecht)

**12'000 CED patients (6100 CD; 5900 UC)**

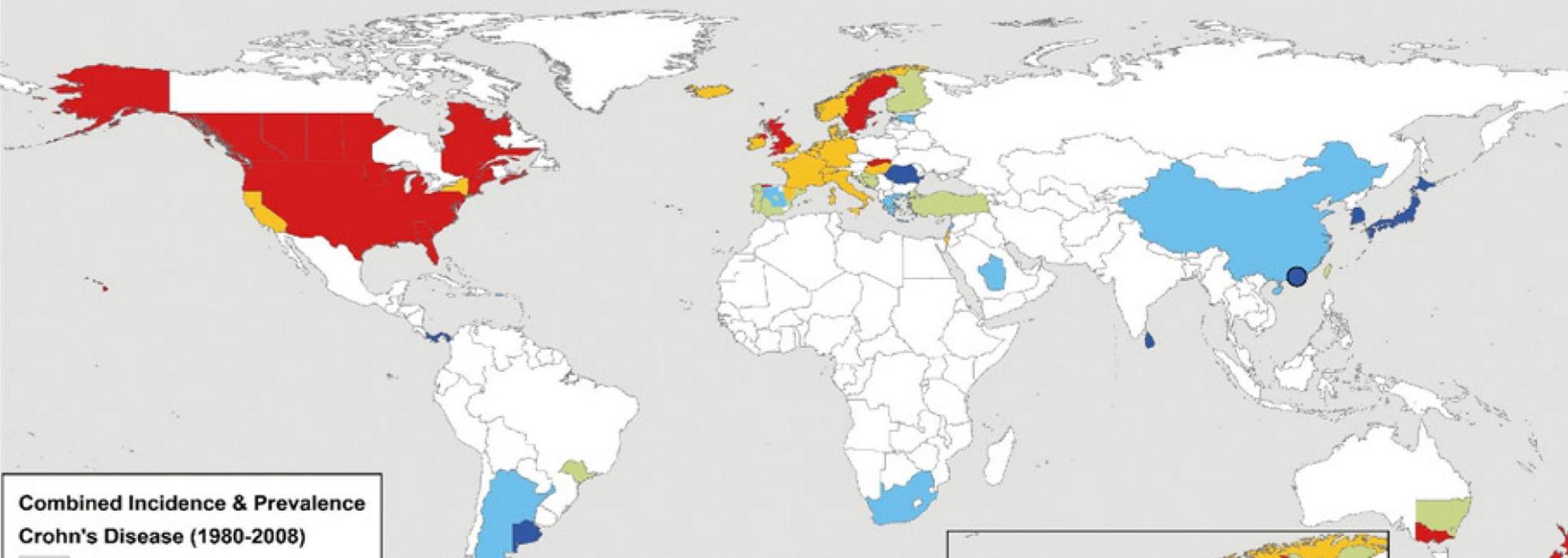
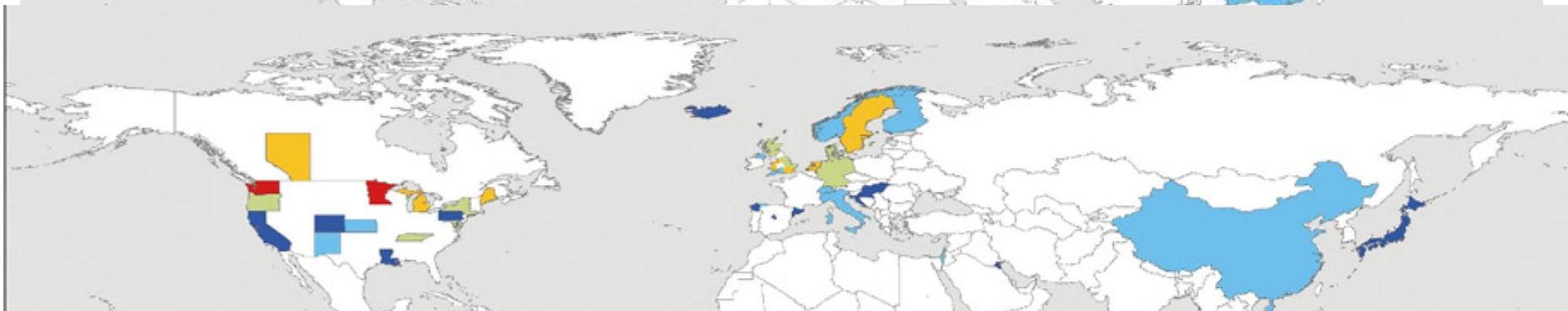
Age and sex-adjusted prevalence rates of UC and CD<sup>36</sup>

	<i>N</i> (IBD)	Prevalence rate <sup>a</sup>		<i>N</i> (UC)	Prevalence rate <sup>a</sup>		<i>N</i> (CD)	Prevalence rate <sup>a</sup>	
Total	1016	205.6		497	100.6		519	105.0	
Adjusted <sup>b</sup>	11,977	205.7	[202.0–209.4]	5870	100.7	[98.2–103.4]	6108	105.0	[102.3–107.7]

<sup>a</sup> Crude rate (cases per 100,000 person years).

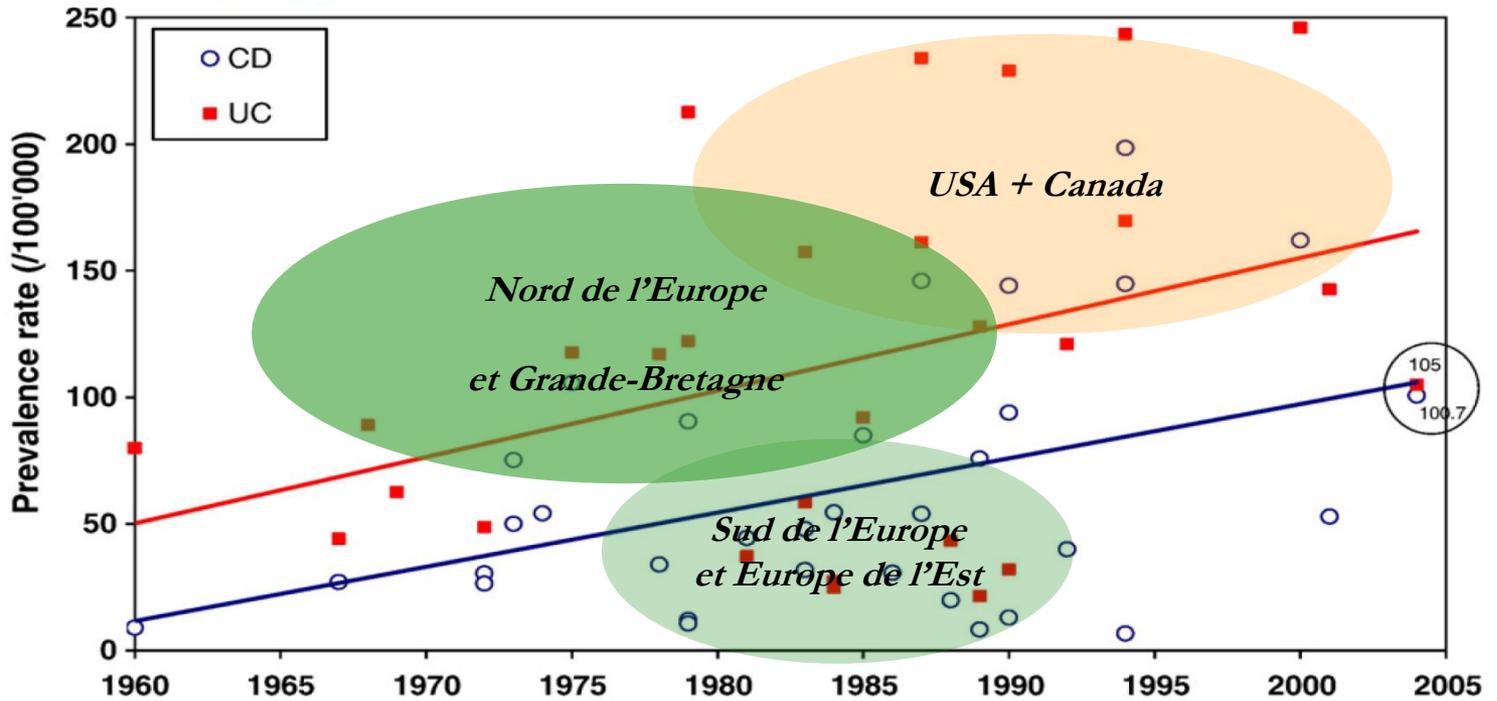
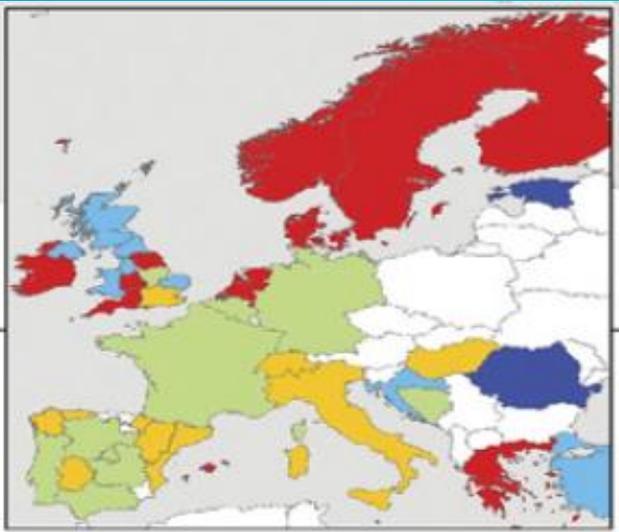
<sup>b</sup> Male and female rates are age adjusted to Swiss population, 2004 [95% confidence interval (CI)].

# Kombinierte Inzidenz und Prävalenz



Combined Incidence & Prevalence  
Crohn's Disease (1980-2008)

# Schweiz im Vergleich zu Europa



Time trends in CD and UC prevalences in selected population-based studies.

# DIAGNOSTELLUNG

## Verdacht auf chronisch entzündliche Darmerkrankung

### Anamnese

- ▶ Diarrhö > 4 Wochen
- ▶ > 2 Stuhlgänge / Tag
- ▶ Flüssiger / breiiger Stuhlgang
- ▶ Abdominelle Schmerzen
- ▶ Blutbeimengungen im Stuhl



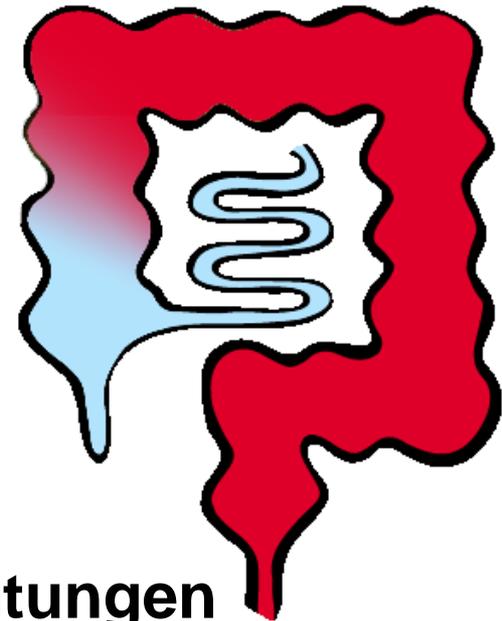
**oft bei jungen Leuten : 20-30 J. alt !**

# Morbus Crohn



Diarrhö,  
Schmerzen,  
Malabsorption, ...

# Colitis ulcerosa



rektale Blutungen  
Tenesmus

segmental ↔ kontinuierlich  
transmural ↔ oberflächlich

gesamter GI-Trakt ↔ nur  
Kolon

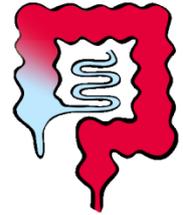
**Fistel, Abzesse, Stenose**

**Toxisch Megakolon, Perforation**

# Morbus Crohn



# Colitis ulcerosa



Segmental, Mund bis anus	Kontinuierlich, Nur Colon (ev. «backwash ileitis»)
<b>Chronische Diarrhö (&lt; 6 wo)</b>	<b>Blutiger Diarrhö – v.a. Frischblut</b>
Krämpfartige Schmerzen	
Subileus (nausea, erbrechen)	Tenesmen
Appetitlosigkeit ↔ Gewichtverlust	
<b>Malabsorption</b> (vit.A, D, E, K, B12, Folsäure) <b>Anämie</b> (Eisen, inflammatorisch)	<b>Anämie</b> (Blutverlust)
Fieber	
<b>Fistel, Abszesse, Stenose</b>	<b>Toxisch Megakolon, Perforation</b>

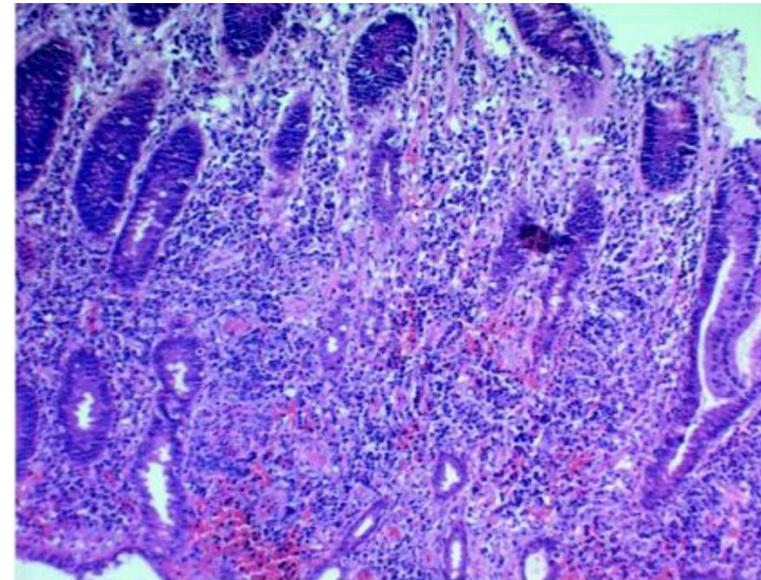
Hoffmann JC et al. DGVS Leitlinien Z Gastroenterol 2008; 46: 1094–1146  
Sands BE et al. Gastroenterology 2004;126:1518–1532

# HISTOLOGIE

## Normal



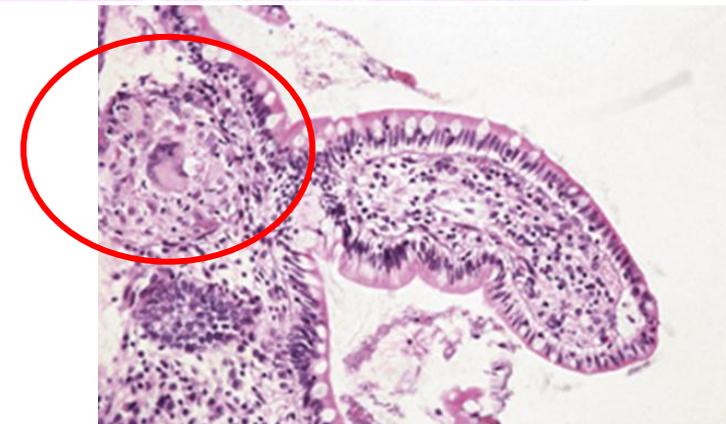
## Morbus Crohn



Diskontinuierliche Lokale Entzündung der ganzen Wand mit :

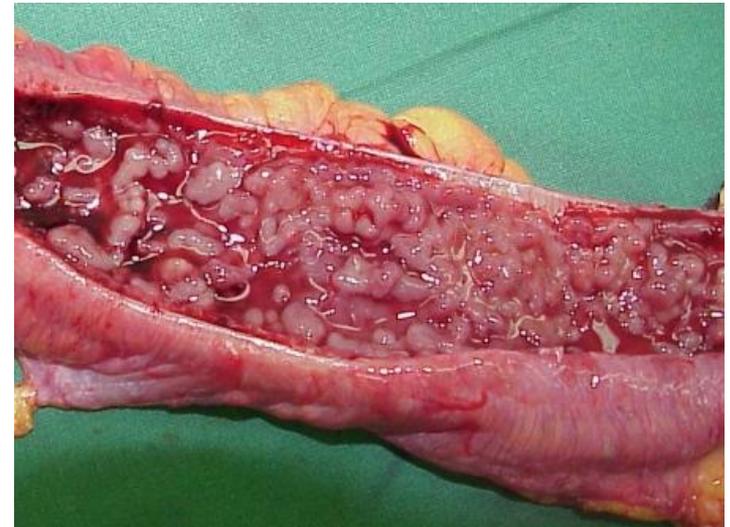
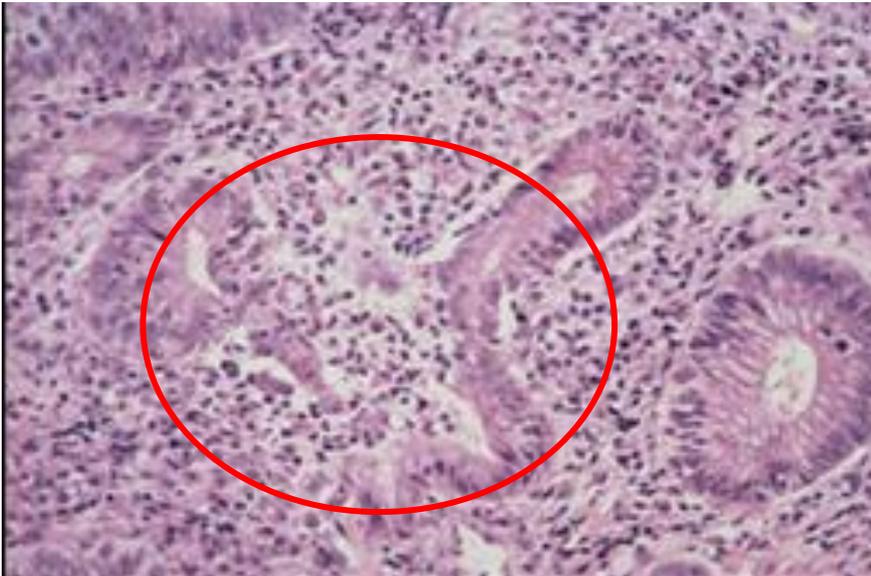
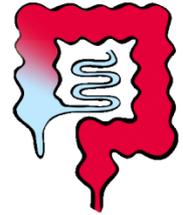
- 1) Störungen der Krypten und Villusarchitektur
- 2) Infiltraten aus Lymphozyten und Plasmazellen
- 3) epitheloidzellige Granulome (20–40 %)
- 4) Reduktion der Anzahl von Becherzellen

Macro : Mikroerosionen, Fissuren, Ulcera



# HISTOLOGIE

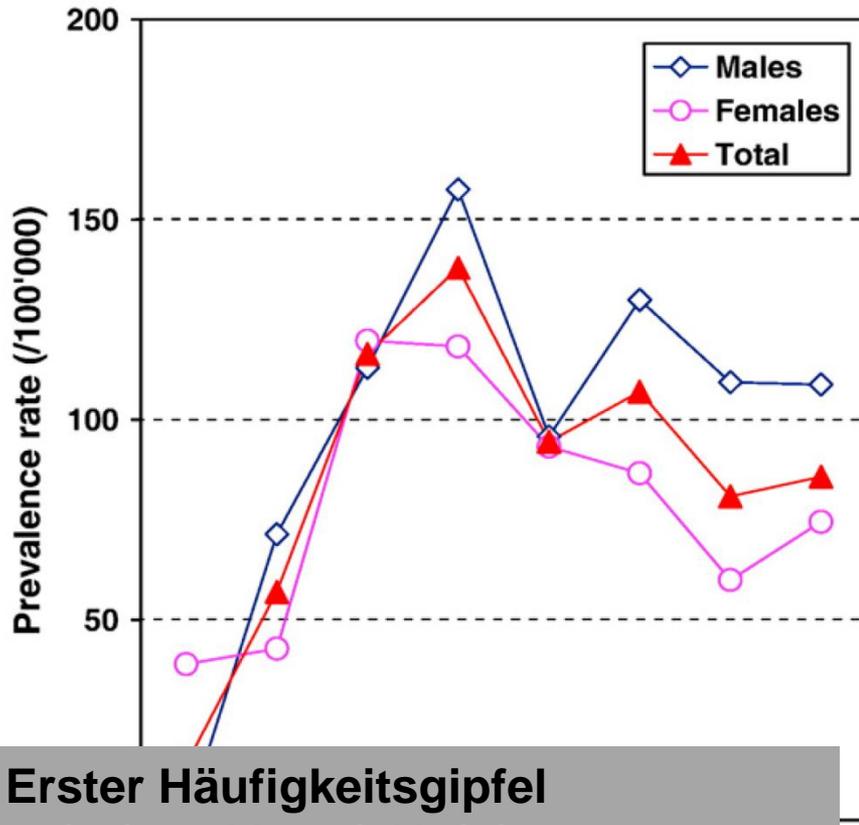
## Colitis ulcerosa



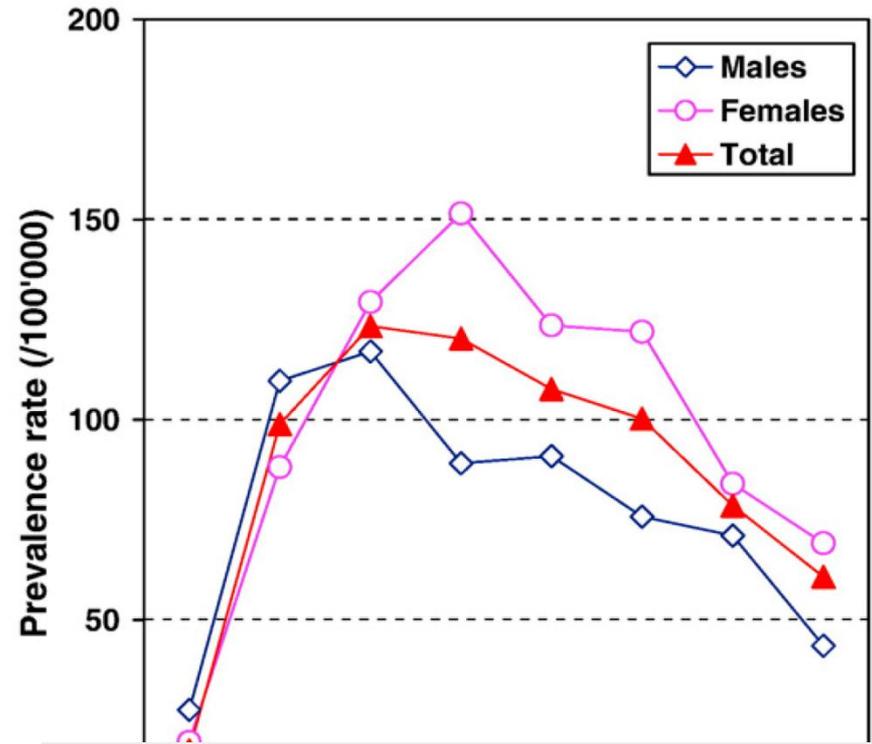
**Kontinuierliche Diffuse oberflächliche (nur Mucosa und Submucosa )  
Entzündung mit :**

- 1) Kryptenabszessen**
- 2) Infiltraten**
- 3) verminderter Becherzellzahl**

## Ulcerative colitis



## Crohn's disease

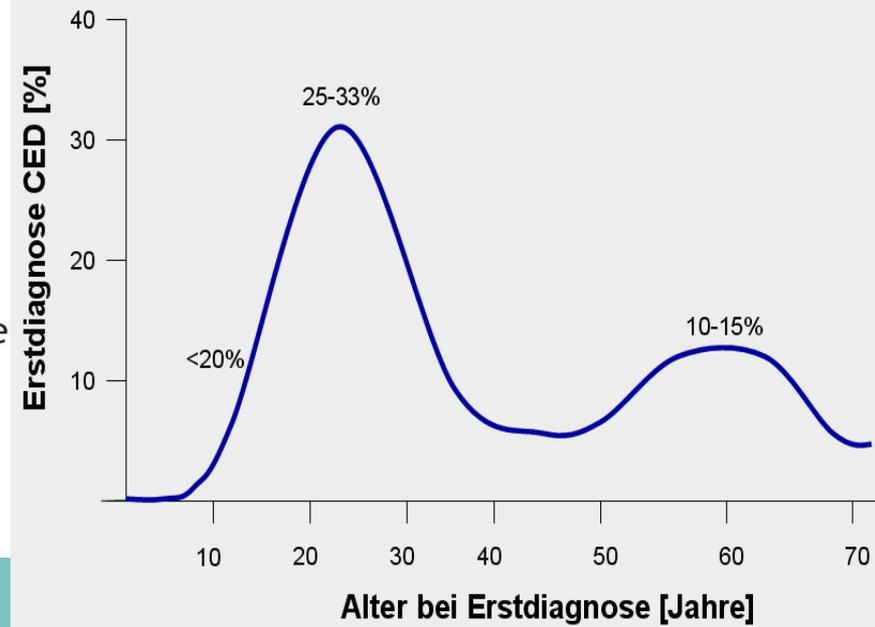


**Erster Häufigkeitsgipfel**  
zwischen 20 und 40 Jahren

**Zweiter Häufigkeitsgipfel**  
um 60-70 Jahre

20 – 30% der Patienten sind  
< 20 Jahre

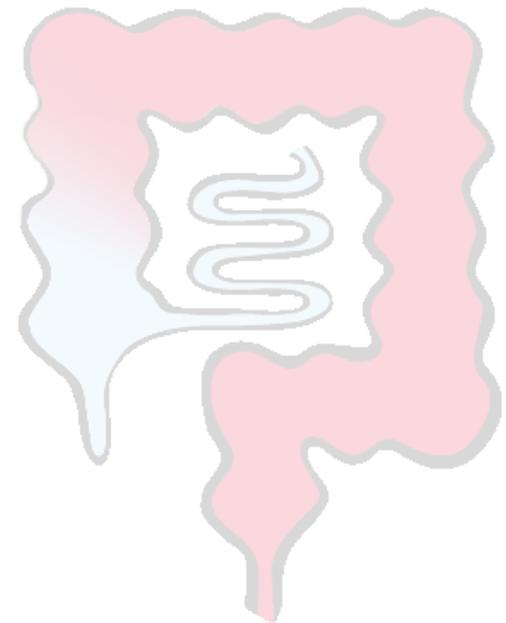
**Juillerat et al. JCC 2008**



## Morbus Crohn



## Colitis ulcerosa

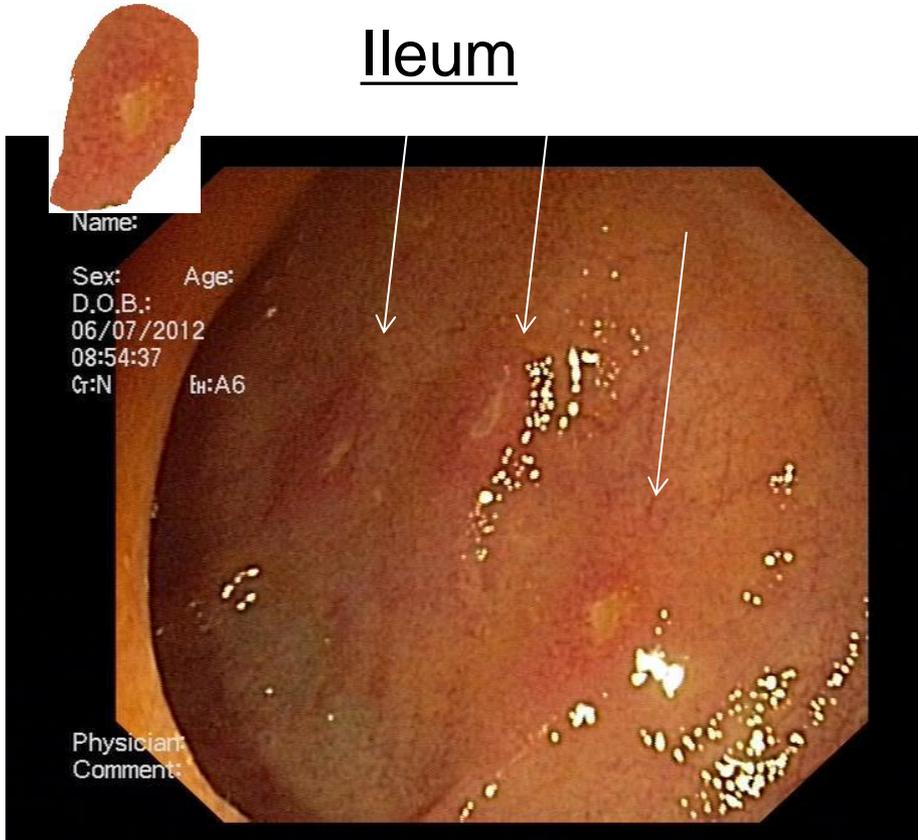


# Diagnose Morbus Crohn – Ileitis terminalis

- typisch: Aphthen im Ileum



Ileum

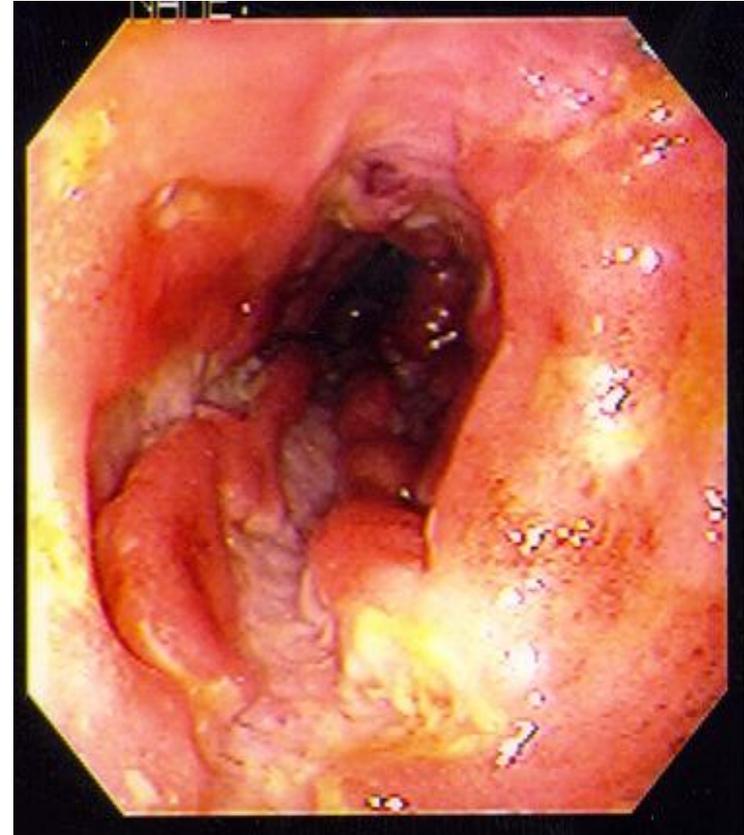
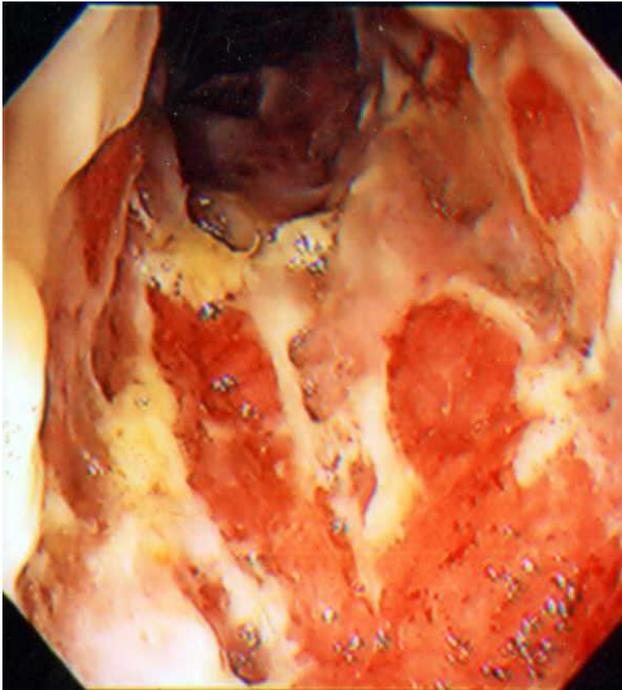


Caecum



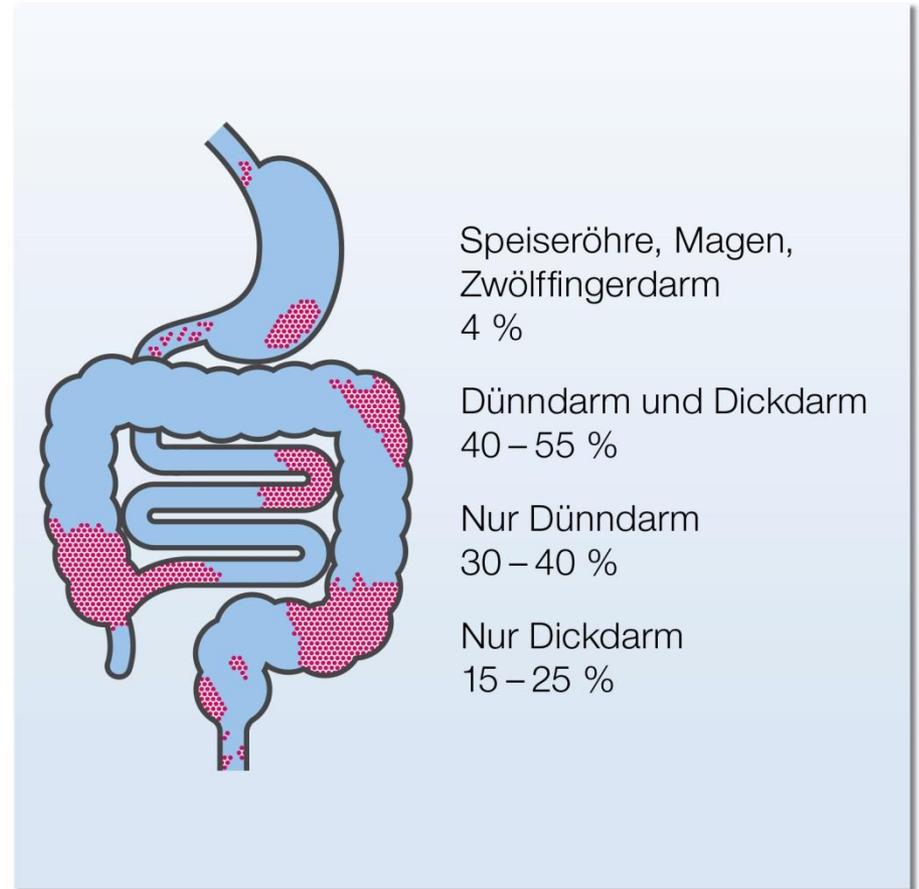
## Diagnose Morbus Crohn – Ileitis terminalis

- Erosionen/Ulzera mit typischem „Pflastersteinrelief“ der Mucosa

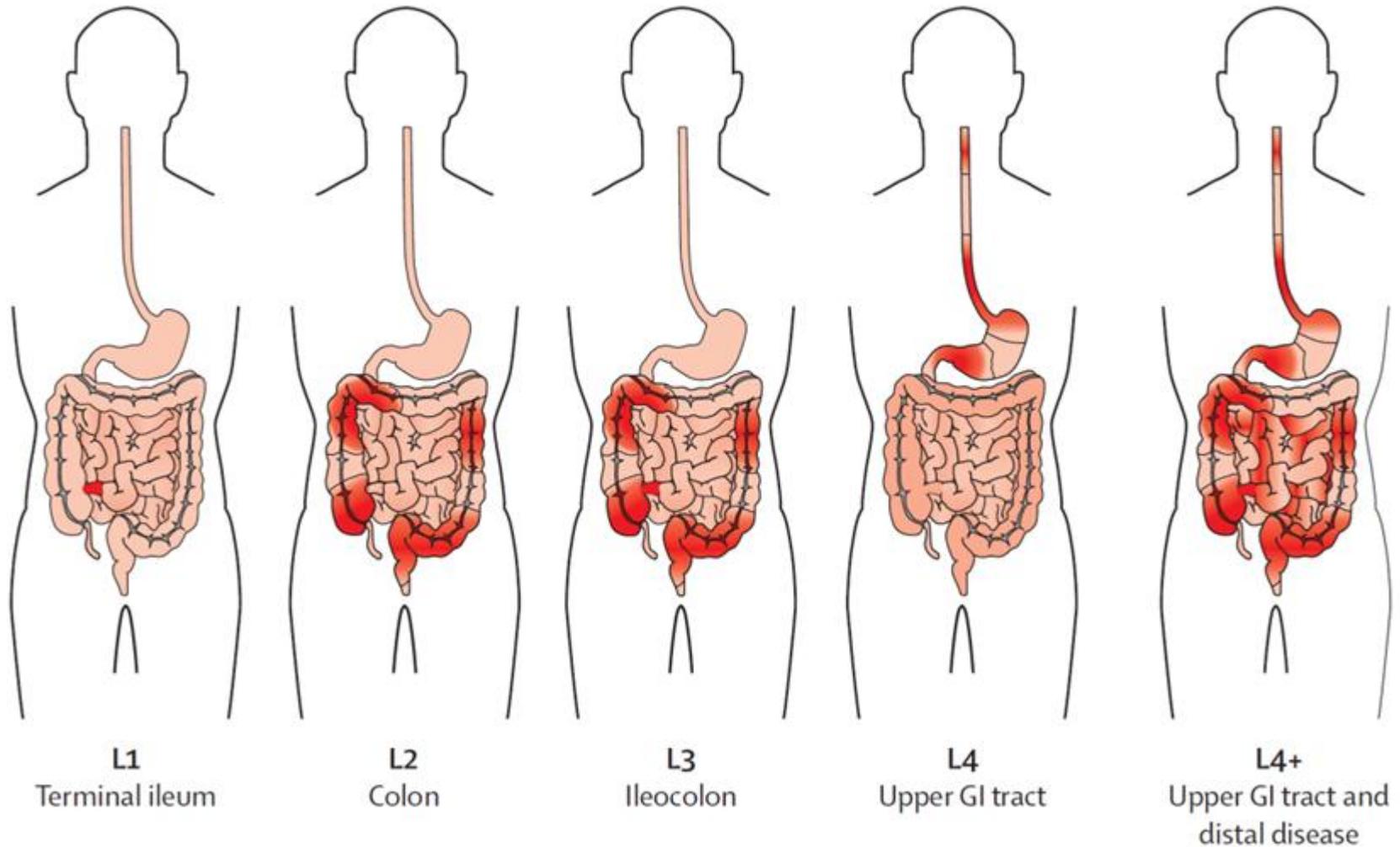


# Befallsmuster bei Morbus Crohn

- Am häufigsten: Übergang vom Dickdarm zum Dünndarm betroffen (Ileozökalbefall)
- Rektum selten befallen
- Gelegentlich mit Fisteln verbunden



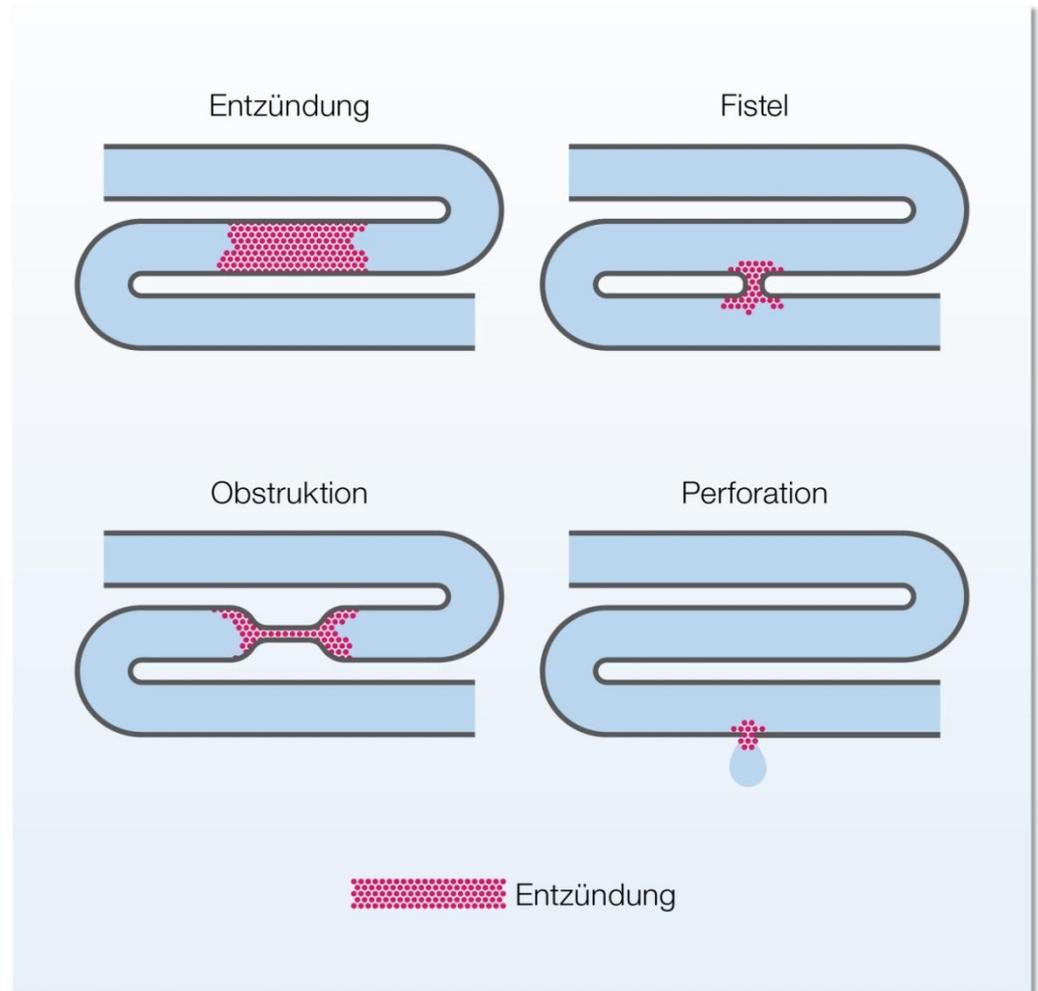
# Montréal Klassifikation der Beteiligung bei Morbus Crohn



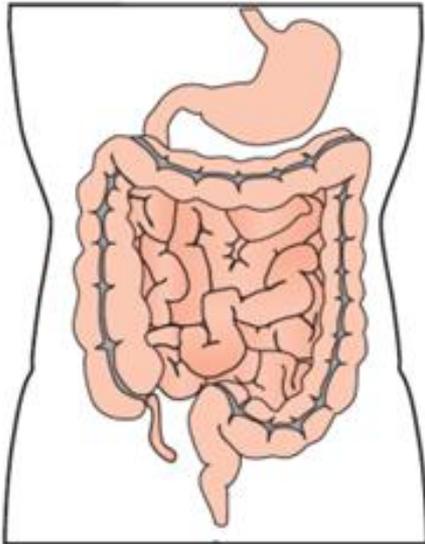
Silverberg MS, et al. Can J Gastroenterol 2005; 19:5–36.  
Quelle: Baumgart *et al.* Lancet 2012

# Morbus Crohn – Darmsymptomatik

- Entzündlich
- Stenosierend  
(Stenose = Verengung)
- Penetrierend  
mit Fisteln und/oder  
Konglomerattumor  
(Verklebung bzw.  
Verwachsung von z. B.  
Dick- und Dünndarm)

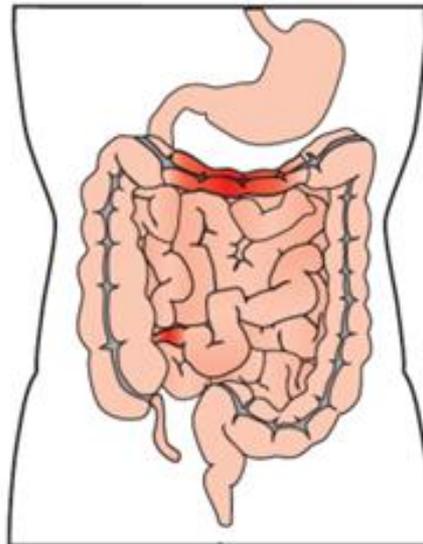


# Montréal Klassifikation des Benehmens bei Morbus Crohn



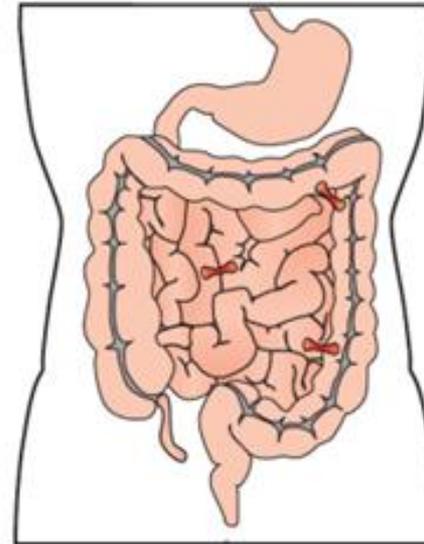
**B1**

Without stricture  
formation  
non-penetrating



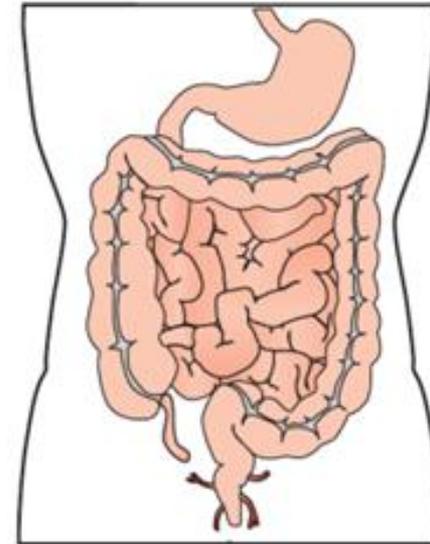
**B2**

With stricture formation



**B3**

Internally penetrating



**B3p**

Perianally penetrating

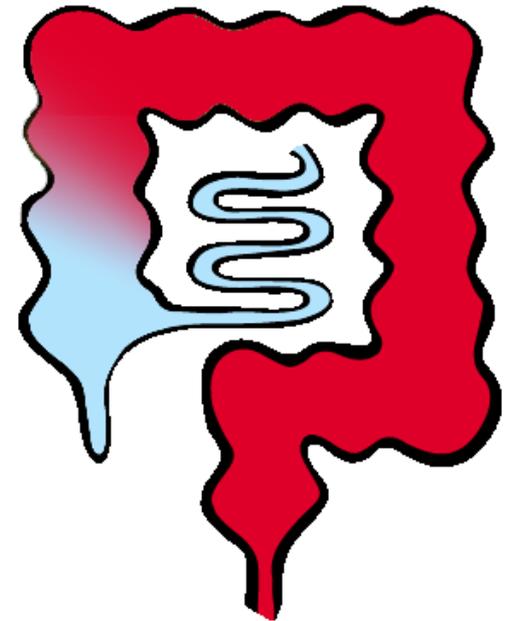
Silverberg MS, et al. *Can J Gastroenterol* 2005; 19:5–36.

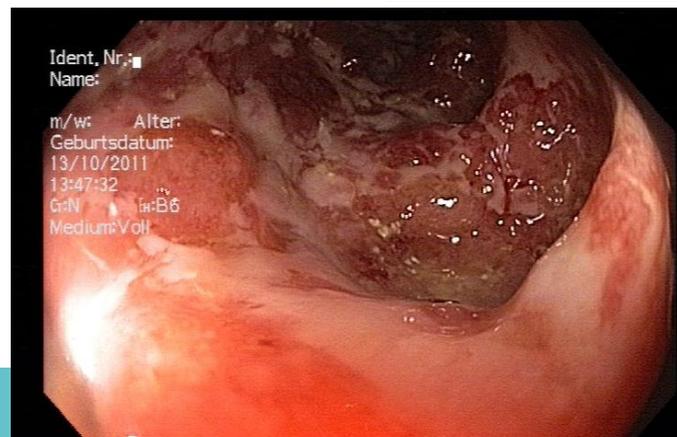
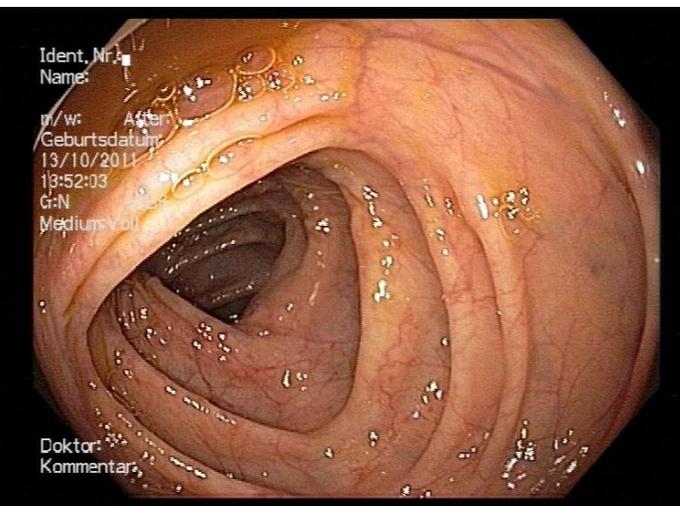
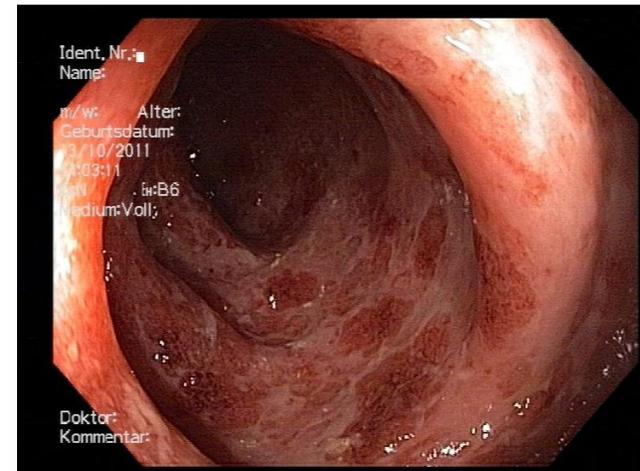
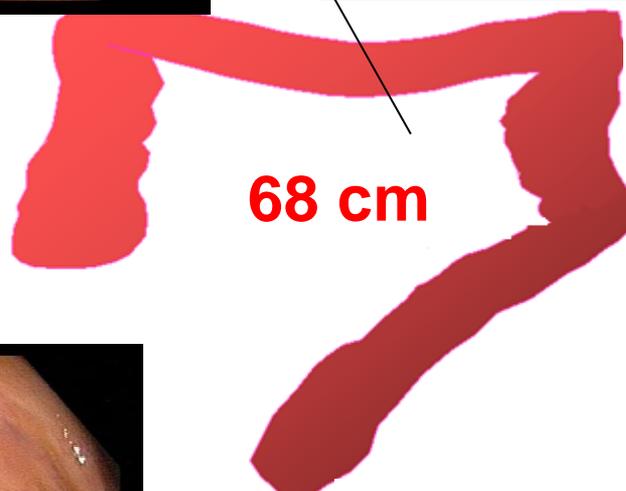
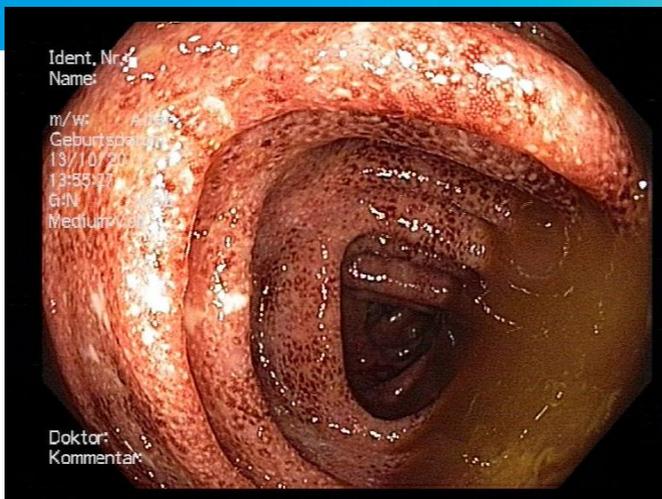
Quelle: Baumgart *et al.* *Lancet* 2012

## Morbus Crohn



## Colitis ulcerosa





gnoc

rosa

# Montréal Klassifikation der Beteiligung bei Colitis ulcerosa

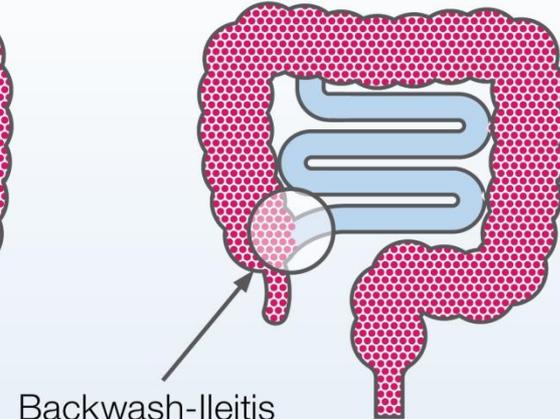
E1



E2



E3



## •Proktitis (40–50 %)

- Schmerzhafter Stuhldrang (Tenesmus)
- Stuhlinkontinenz
- Blut- und Schleimabgang

## Linksseitenkolitis (30–40 %)

- Blutige Durchfälle
- Obstipation

## Pankolitis (20 %)

- Gewichtsverlust
- Fieber
- Massive Blutungen
- Bauchschmerzen

## Backwash-Ileitis (10–20 % der Patienten mit Pankolitis)

- Befall über den Dickdarm hinaus in das letzte Stück des Dünndarms

Harrisons Gastroenterologie und Hepatologie, 1. Auflage; Martin Zeitz, Hartmut H.-J. Schmidt, Christian Bojarski (Hrsg.); ABW Wissenschaftsverlag, 2011.

# DIFFERENTIAL DIAGNOSE

**UND WENN NICHT**

Colitis  
ulcerosa

Morbus  
Crohn

# nicht-infektiöse und entzündliche Differentialdiagnosen

Akute Appendizitis	<b>CT</b>
Divertikulitis	<b>CT</b>
Colitis ulcerosa (CD)	Blutige Diarrhoe, <b>Sigmoidoskopie</b>
Microscopische Kolitis	Wässrige Diarrhoe ± NSAR, Sigmoidoskopie
Behcet's Disease	Ethnie, Klinik, 'MAGENTA'
Strahlen-Enteritis	Nach Radiotherapy
Sarkoidose	<b>Thorax-Röntgen</b>
Immundefizienz	Immunglobuline, <b>vor Allem wichtig in Kindern</b>
Vaskulitis	Normalerweise assoziiert mit systemischer Vaskulitis: Nierenfunktion, Hautmanifestationen (Purpura)
Autoimmun	Arthritis, Hautmanifestationen

# nicht-infektiöse, nicht-entzündliche Differentialdiagnose

Reizdarm-Syndrom	Normales Labor (insbesondere <b>CRP</b> ), normales Stuhl- <b>Calprotectin</b> , Normale <b>kolorektale Biopsien</b>
NSAR-Enteropathie	<b>Medikamenten-Anamnese</b> , kann mit Anämie oder Hypoalbuminämie, assoziiert sein. CRP normal
Intestinale Medikamenten-Nebenwirkungen	Sehr unterschiedlich: <b>Medikamenten-Anamnese</b> – DD: Laxatien-Abusus, Essstörungen
Ischämische Kolitis	Kardiovaskuläre Risikofaktoren

# Differentialdiagnose – maligne

---

Kolonkarzinom **Kolonoskopie**

---

Dünndarm-  
Malignom,  
Lymphom

**MR- oder CT-  
Enteroklyse**

---

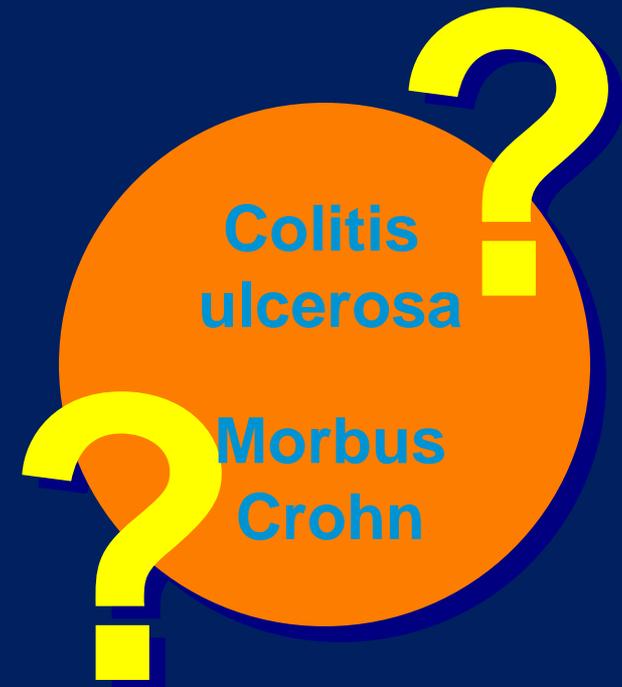
VERLAUF

Risikofaktoren

Extraintestinale Manifestationen

Komplikationen

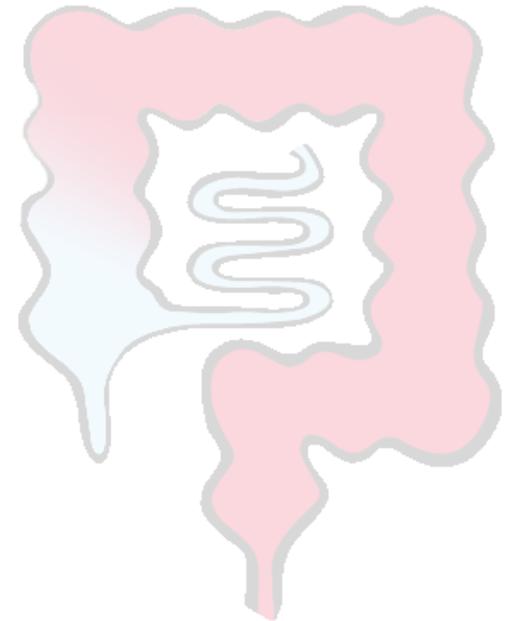
**WIE WEITER**



## Morbus Crohn



## Colitis ulcerosa



# Erkrankungsaktivität

- **Morbus Crohn**

- **geringe, mäßig oder hoch**

- Crohn's Disease Activity Index (CDAI, HBI)

- endoskopischer Scores (CDEIS, SES, Rutgeerts)

*Aktive Erkrankung > 220*

*Remission < 150*

# Crohn's Disease Activity Index: CDAI

Symptom	Multiplikationsf.
1. Anzahl der ungeformten Stühle in der letzten Woche	2
2. Schwere der Schmerzattacken (Summe über eine Woche) (0 = keine; 1 = gering; 2 = mäßig; 3 = stark)	5
3. Allgemeinbefinden (Summe über eine Woche) (0 = gut; 1 = mäßig; 2 = schlecht; 3 = sehr schlecht; 4 = unerträglich)	7
4. Anzahl der mit M. Crohn assoziierten Symptome	20
– Arthritis oder Arthralgien	
– Erythema nodosum	
– Stomatitis aphthosa	
– Pyoderma gangraenosum	
– Iritis oder Uveitis	
– Analfissur, -fistel, -abszeß	
– andere Fisteln	
– Temperatur über 37,5 °C in der letzten Woche	
5. symptomatische Durchfallbehandlung, wenn ja:	30
6. Resistenz im Abdomen (0 = nein; 2 = fraglich; 3 = sicher)	10
7. 47 minus Hämatokrit (Männer) } 41 minus Hämatokrit (Frauen) }	6 (Vorzeichen)
8. $1 - \frac{\text{Gewicht (kg)}}{\text{Standardgewicht (kg)}}$	100
<b>Summenwert <math>\geq 150</math> = ruhende Erkrankung</b>	
<b>Summenwert <math>&gt;220</math> = aktive Erkrankung</b>	

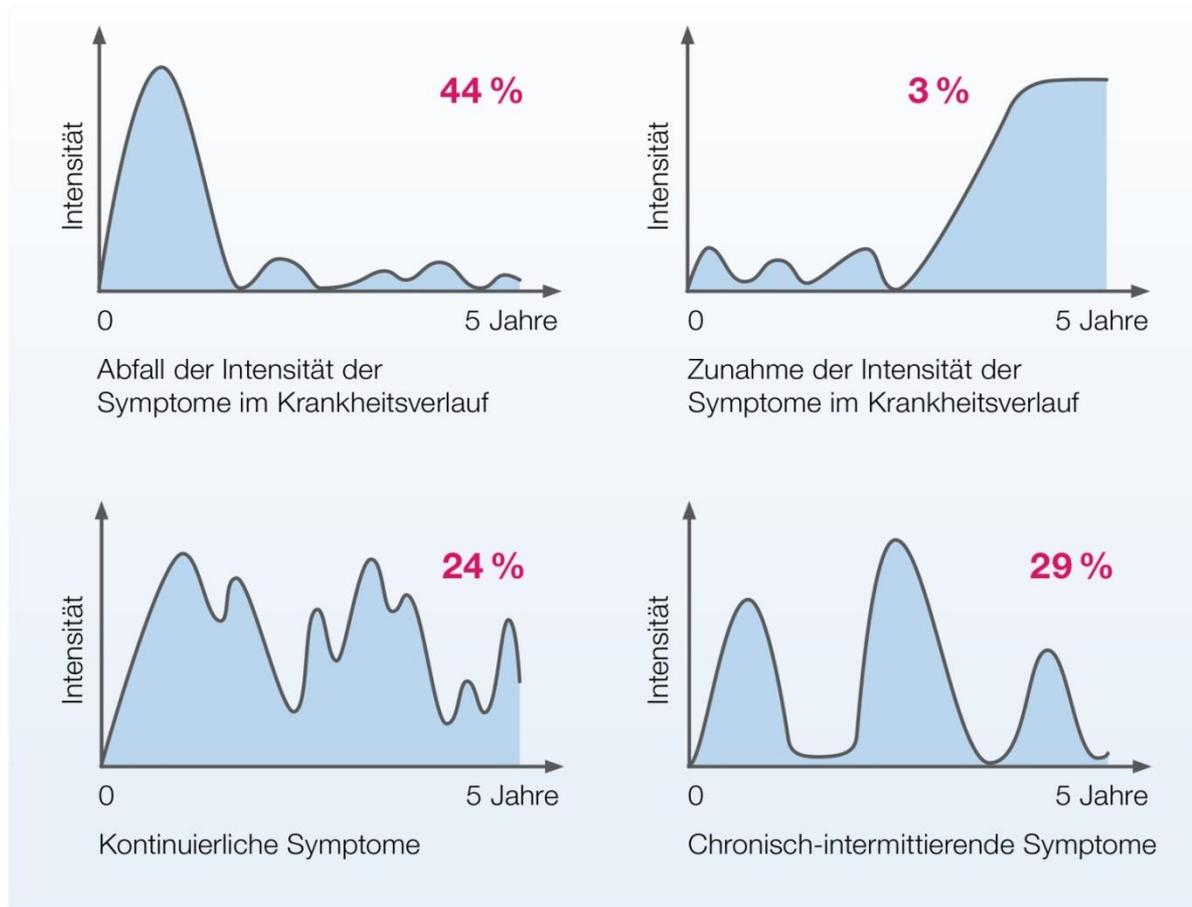
## Harvey Bradshaw Index

Harvey RF, Bradshaw JM.

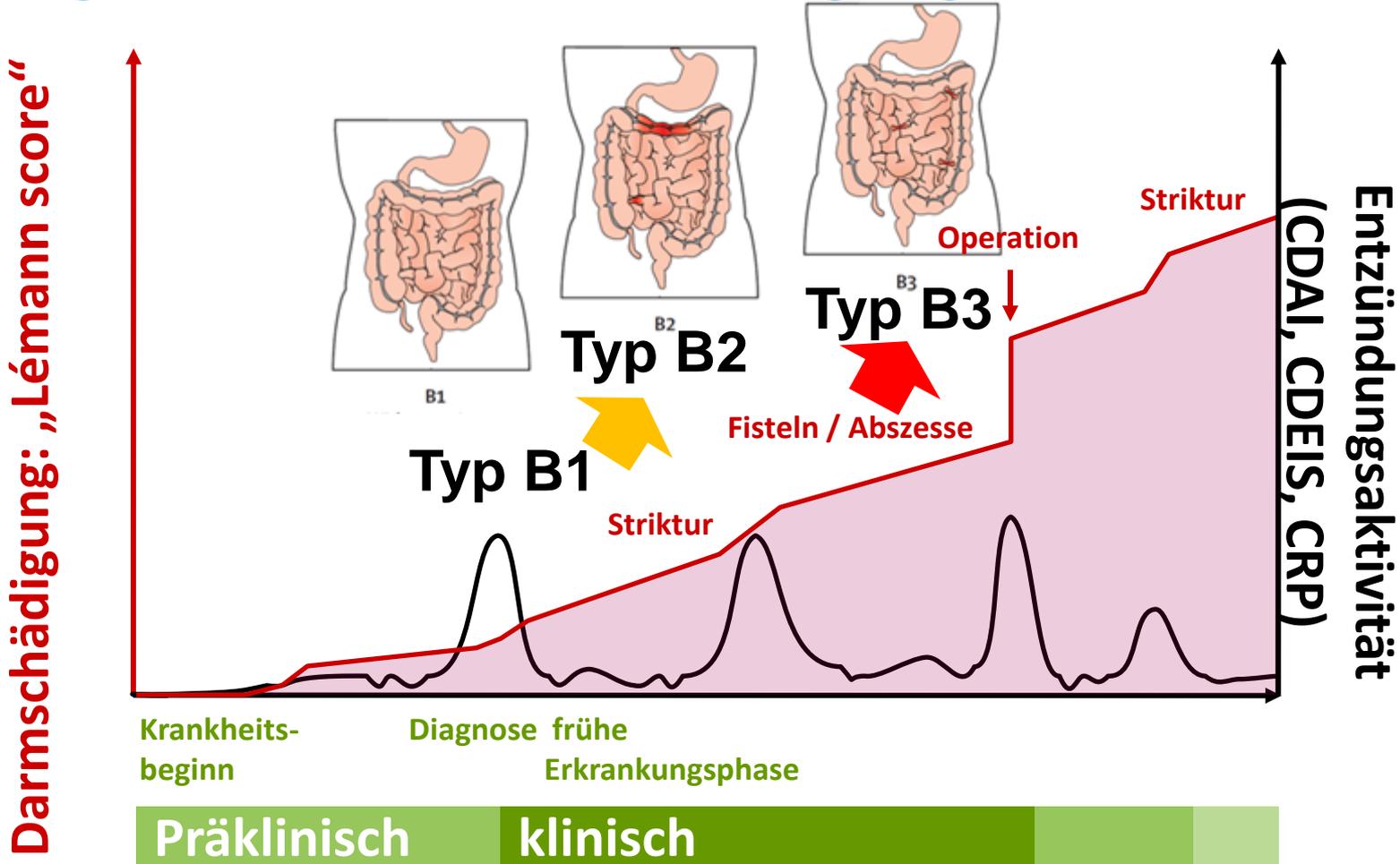
A simple index of Crohn's disease activity.

The Lancet 1980;315:514

# Morbus Crohn – typische Verlaufsformen



# Progression der Darmschädigung bei M. Crohn

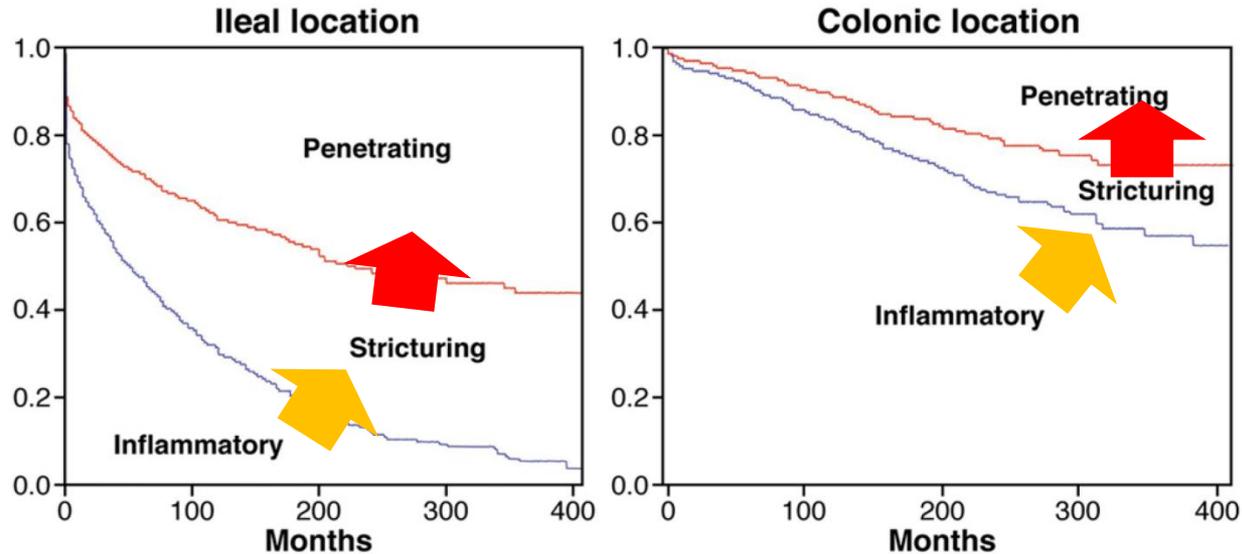


CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CDEIS: Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity; CRP: C-reaktives Protein

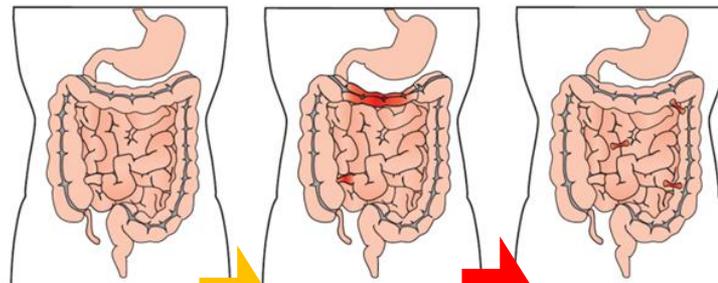
Pariente B, et al. *Inflamm Bowel* 2011;17:1415–1422.

# Morbus Crohn : klinischer Verlauf

— Survival without intestinal penetrating complication  
 — Survival without any intestinal complication



No. at risk 1448 262 67 19 4 1129 474 183 68 20



**B1** Without stricture formation non-penetrating

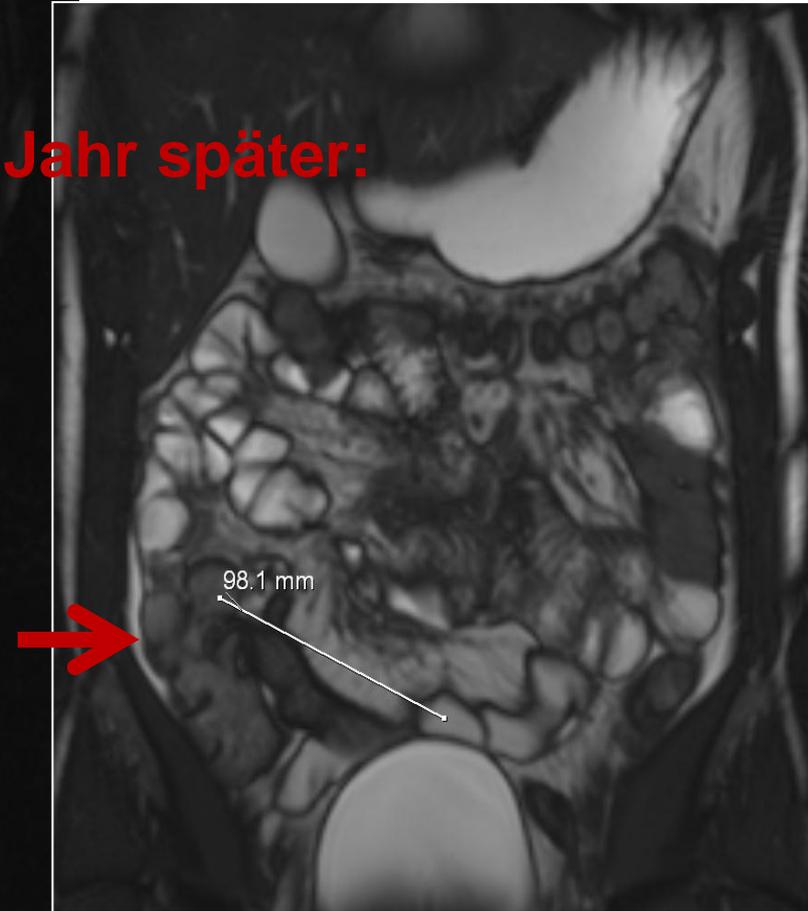
**B2** With stricture formation

**B3** Internally penetrating

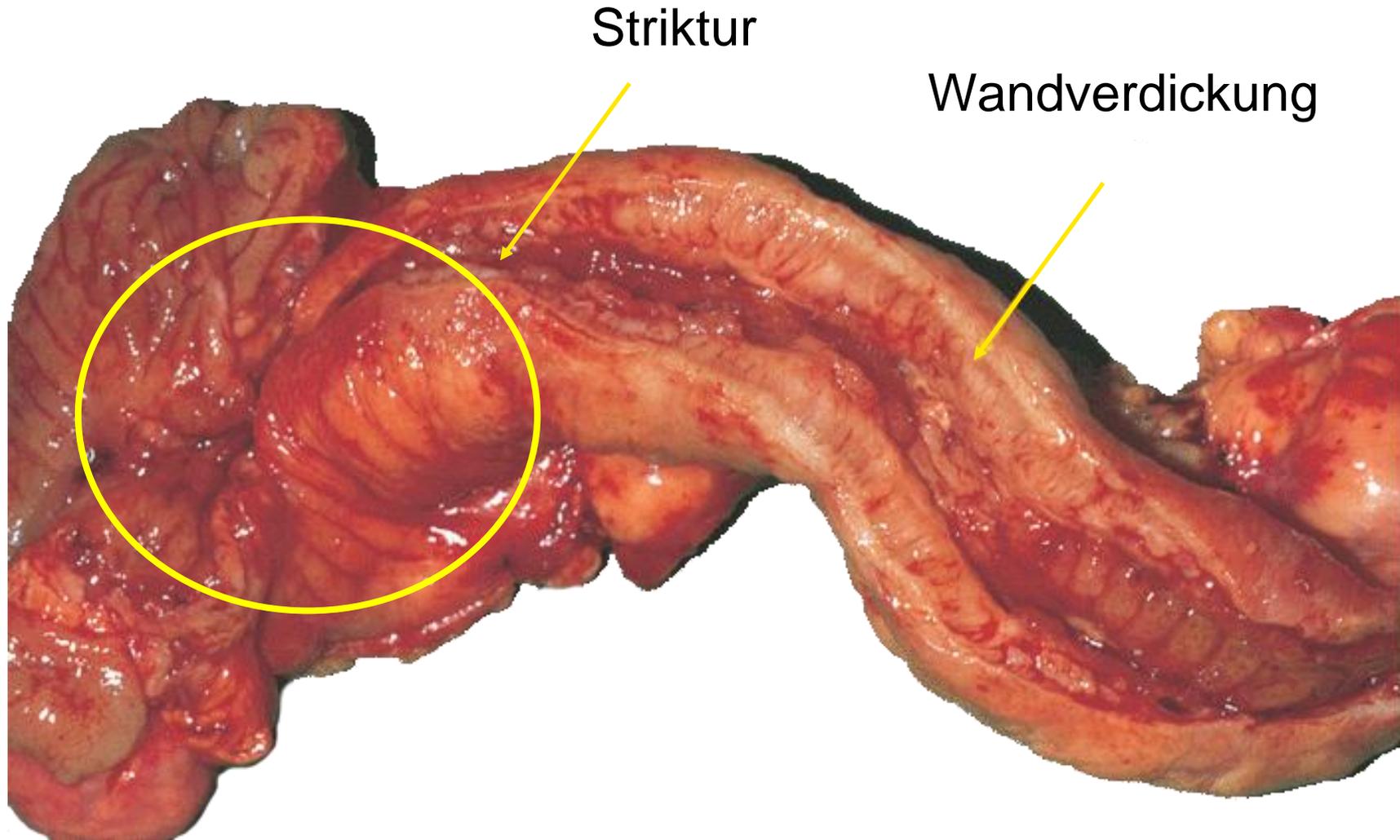
## MRT-Beispiel - B1 Typ -



Ein Jahr später:



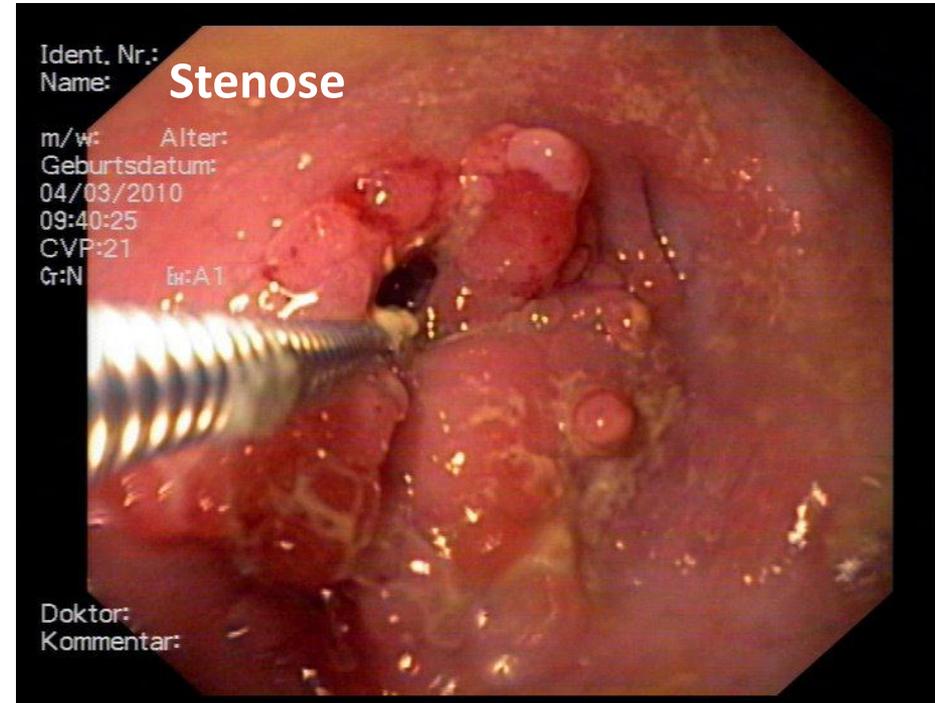
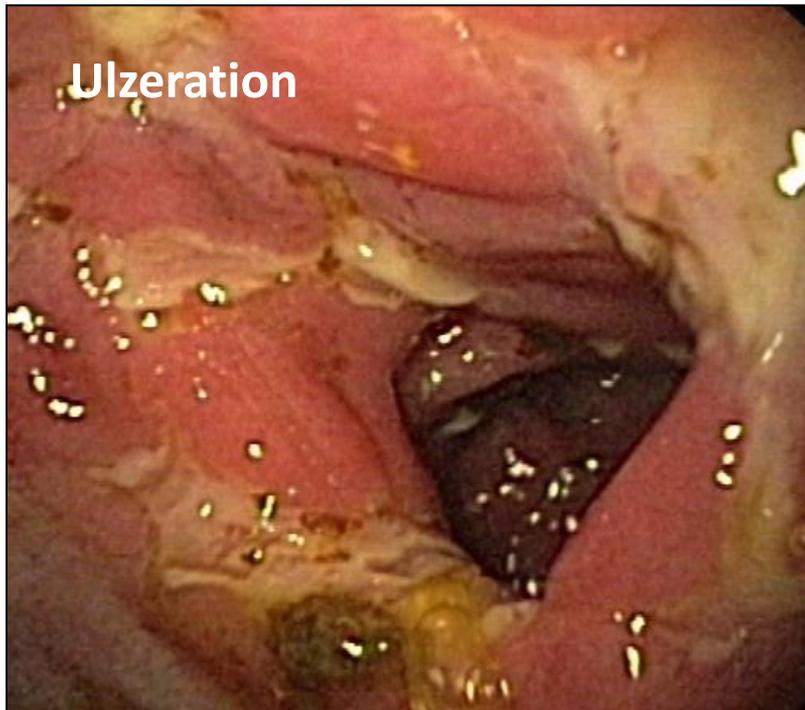
# Morbus Crohn: Resektat



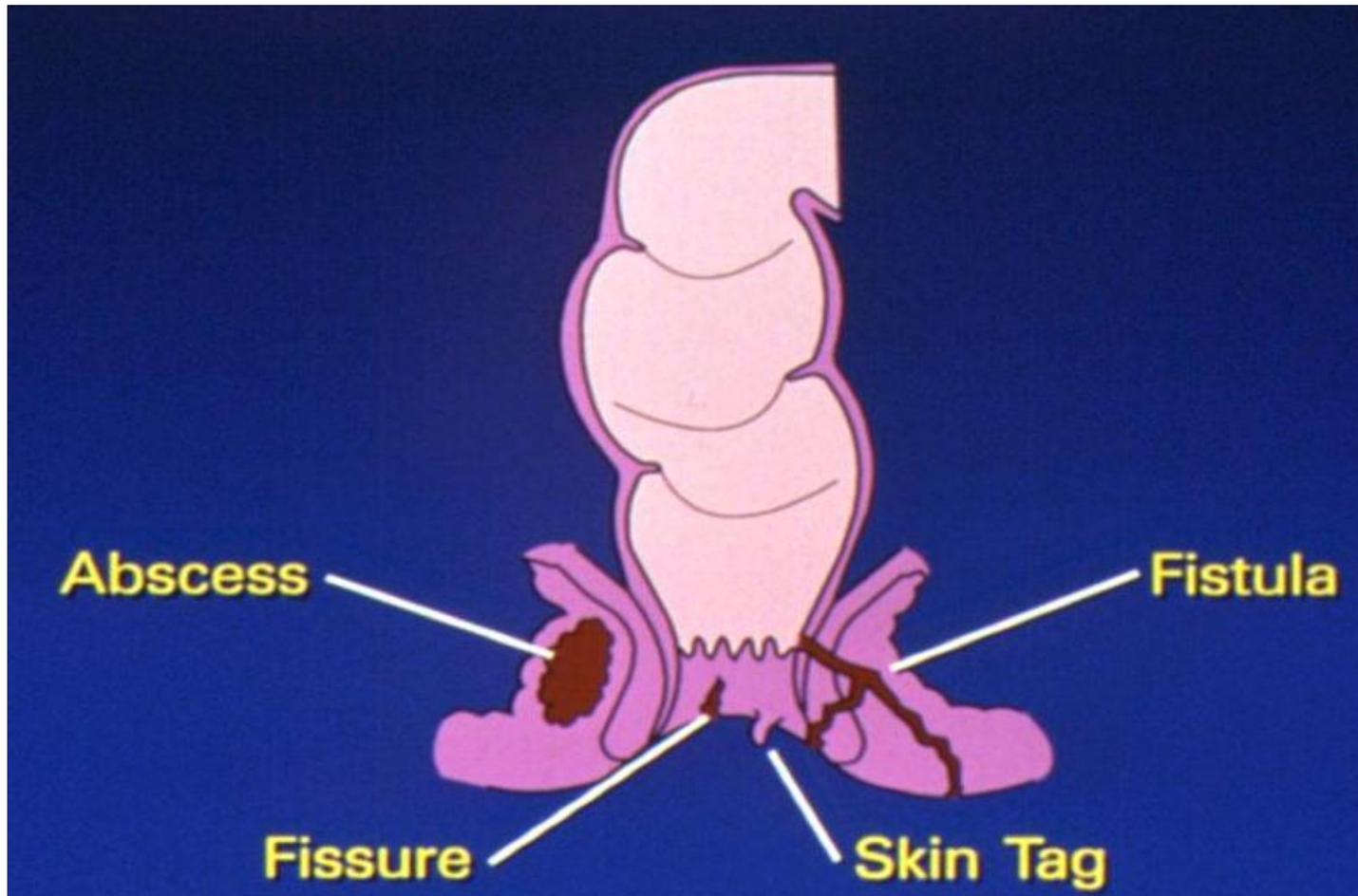
Striktur

Wandverdickung

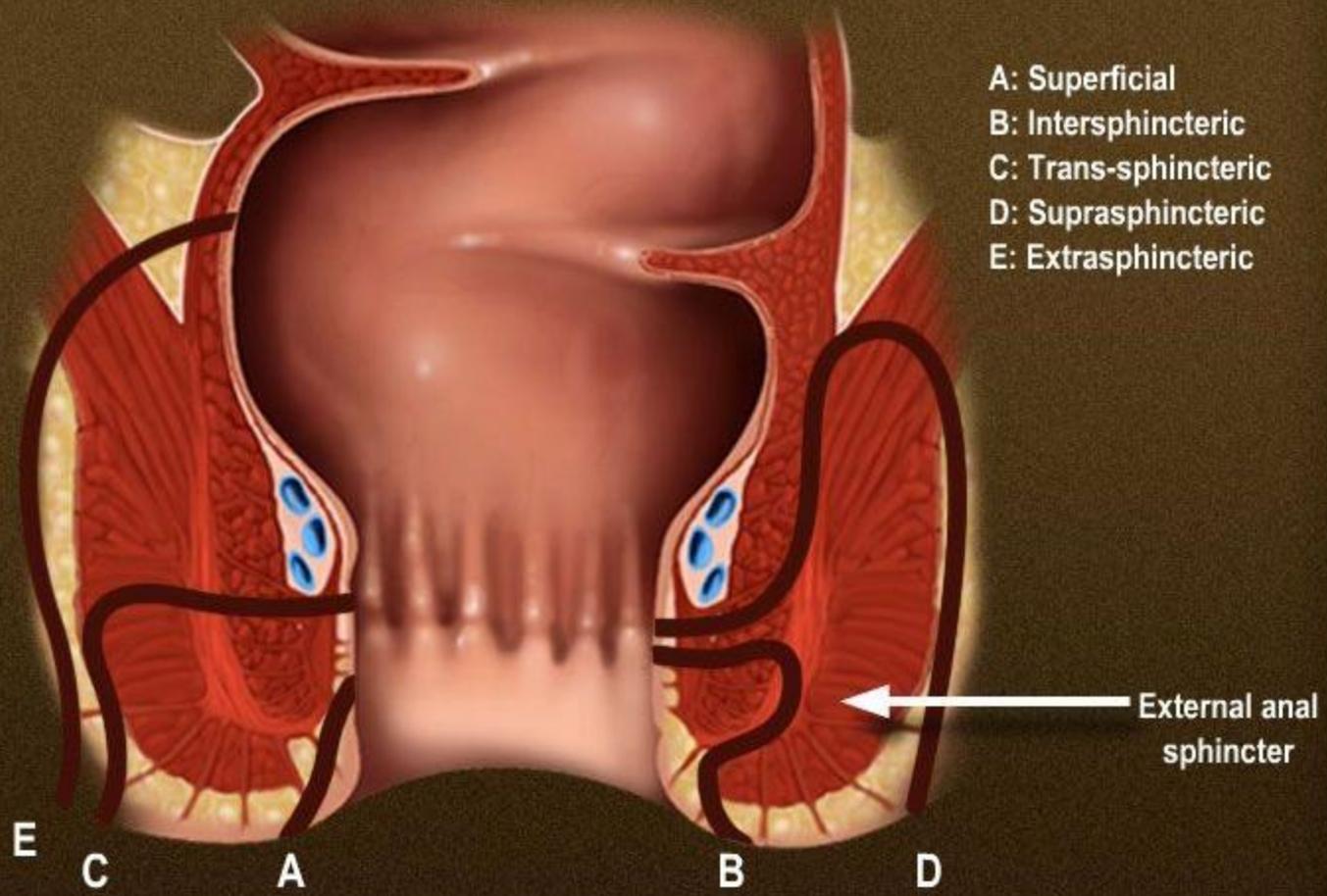
# Komplikationen bei Morbus Crohn: Darmulzerationen und Stenosen – B2 Typ -



# Morbus Crohn: Perianale Komplikationen – p-



# Park's Classification of Perianal Fistulas



# Endoskopischer Score für Morbus Crohn: CDEIS – Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity

5 Lokalisationen: Rektum / Colon sigmoideum / descendens / transversum / ascendens und Ileum

X

- Ausdehnung der Schleimhautulceration (cm)
- Ausdehnung der Stenosen (cm)
- Oberflächenulcerationen: ja (6), nein (0)
- Tiefe Oberflächenulcerationen: ja (12), nein (0)

CDEIS <6: endoskopische Remission  
<4: Mukosaheilung

Medscape						
CDEIS						
	Ileum	Sigmoid and left colon	Transverse	Right colon	Rectum	
Deep ulcerations (0 if non; 12 points if present)	0	0	0	0	0	Total 1+ 0
Superficial ulcerations (0 if non; 12 points if present)	0	0	0	0	0	Total 2+ 0
Surface involved by disease (cm)	20	0	0	0	0	Total 3+ 20
Surface involved by ulcerations (cm)	0	0	0	0	0	Total 4+ 0
<b>TOTAL A</b>						<b>20</b>
Number of segments explored (1-5) n						<b>5</b>
Total A/n						<b>TOTAL B 4</b>
If ulcerated stenosis is present anywhere add 3 C						<b>0</b>
If non-ulcerated stenosis is present anywhere add 3 D						<b>0</b>
TOTAL B + C + D = CDEIS score						<b>4</b>

Gesamtpunktzahl / Anzahl der untersuchten Segmente (1 bis 5)

+ Stenosen (ulzeriert oder nicht ulzeriert) (je 3)

→ Vereinfachter Score:

***SES-CD : simple endoscopic activity score***

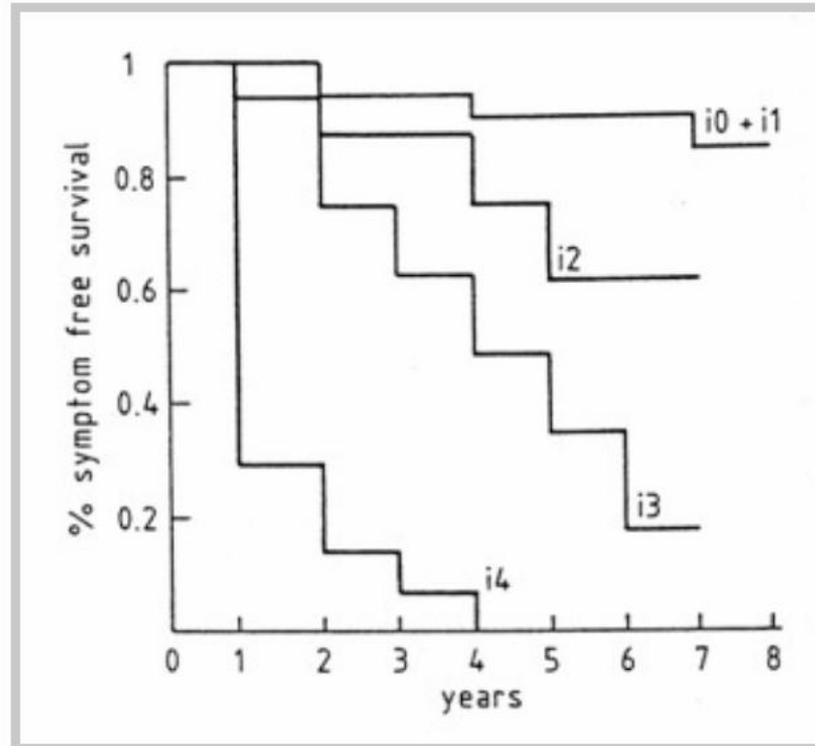
	Ileum	Right colon	Transverse colon	Left colon	Rectum	Total
Presence and size of ulcers (0-3)	--	2	1	1	1	5
Extent of ulcerated surface (0-3)	--	1	1	1	1	4
Extent of affected surface (0-3)	--	2	1	1	1	5
Presence and type of narrowings (0-3)	--	3	0	0	0	3
<b>SES-CD =</b>						<b>17</b>

***Keine Grenzwerte für Remission/Mukosaheilung definiert***

# Morbus Crohn: Rezidivrisiko, je nach Schweregrad der endoskopischen Läsionen

## nur im postoperativen Kontext

- i0 Keine Läsionen
- i1 < 5 oberflächliche Ulcera
- i2 Anastomotischer Ulcera
- i3 Diffuse Ileitis
- i4 Tiefe Ulcera oder Stenose



**Klinisches Rezidiv nach endoskopischem Stadium (Jahren nach Intervention; n=89)**

*Rutgeerts P et al. Gastroenterology 1990; 99: 956*

# Erkrankungsaktivität

- **Morbus Crohn**

- geringe, mäßig oder hoch
- Crohn's Disease Activity Index (CDAI)
- endoskopischer Score (CDEIS)

*Aktive Erkrankung > 220*

*Remission < 150*

- **Colitis ulcerosa**

- SCCAI, MTWSI, **Truelove** → Hospitalisationskriterien
- Mayo endoscopic Score

# Colitis ulcerosa: Schweregrad / Hospitalisationskriterien



Aktivität	Mild - Moderate	Schwer
Anz. Stühle/ d	< oder = 5	> 5
Blutbeimengung	wenig	viel
Temperatur	< 37,5° C	> oder = 37,5° C
Puls	< 90/min	> oder = 90
BSG	< 30 mm/h	> oder = 30mm/h
Hämoglobin	> 10g/dl	< oder = 10g/dl

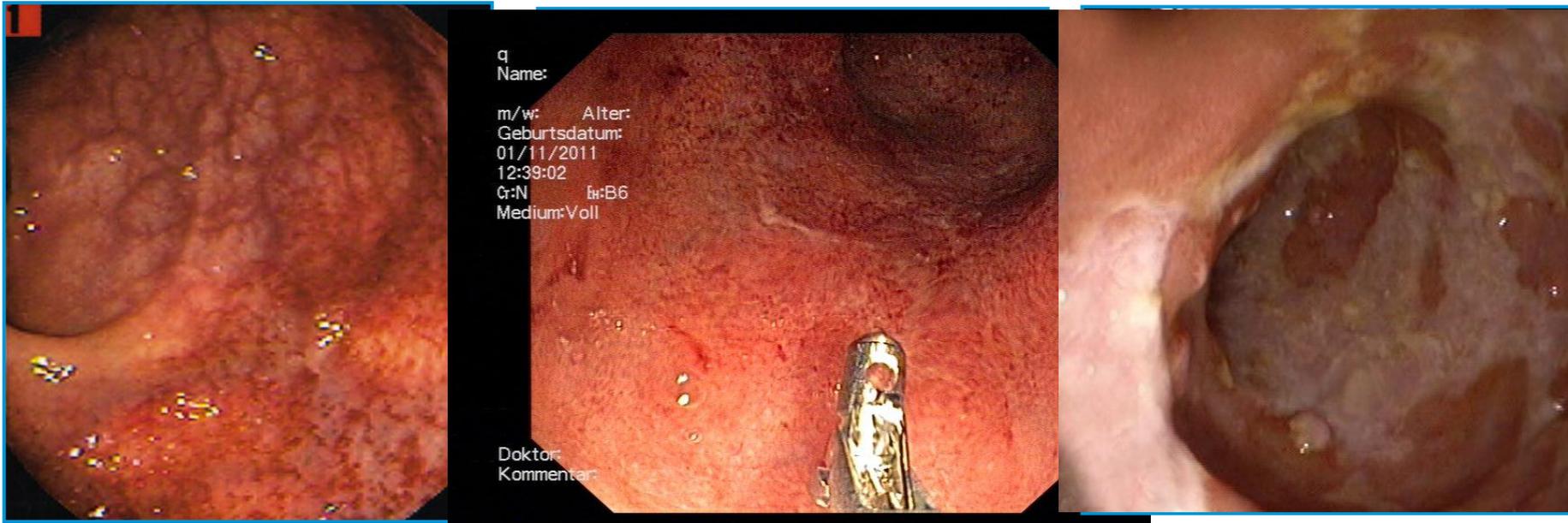


## Fulminante oder toxische Kolitis:

- mehr als 10 Stühle/d, kontinuierlicher Blutabgang, gespanntes Abdomen
- radiologisch Wandverdickung und möglicherweise Dilatation (Megacolon)

# Mayo clinic (Rochester, USA) Klassifikation

**0 = Remission**



**Mayo 1 = geringgradig**

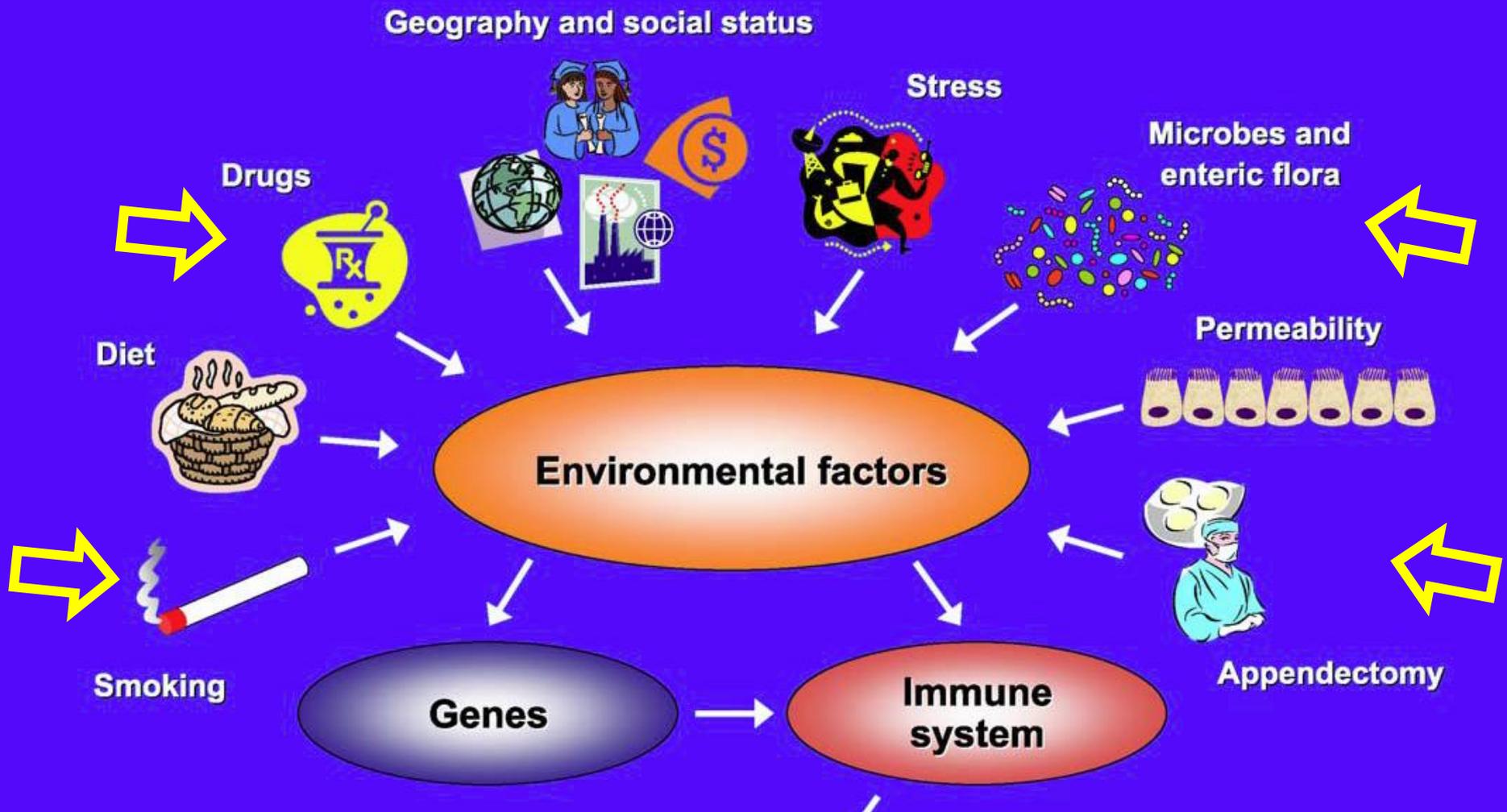
- Erythem +
- ↓ Gefäßmuster
- berührungsempfindlich

**Mayo 2 = mittelgradig**

- Erythem ++
- Verlust des Gefäßmusters
- empfindlich ++
- **Erosionen**

**Mayo 3 = hochgradig**

- spontane Blutungen
- **Ulzerationen**



**CAVEAT** : Diese **Umweltfaktoren** können eine gewisse Rolle spielen, aber (ausser für **Rauchen und NSAIDS**) gibt es keine Empfehlungen die zu vermeiden.

Das Immunsystem und die Prädisposition (Genetik) sind auch wichtig.

→ Der Einfluss auf CED ist **MULTIFAKTORIEL**, nicht universell.

# Rauchen



**Protectiv für Colitis ulcerosa !! (OR 0.5)**

**ABER, keinen Grund zum Rauchen!**

**und negativ für Morbus Crohn (OR 2.0)**

Cosnes J et al. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18:481-496.

Beaugerie L et al. *Am J Gastroenterol.* 2001

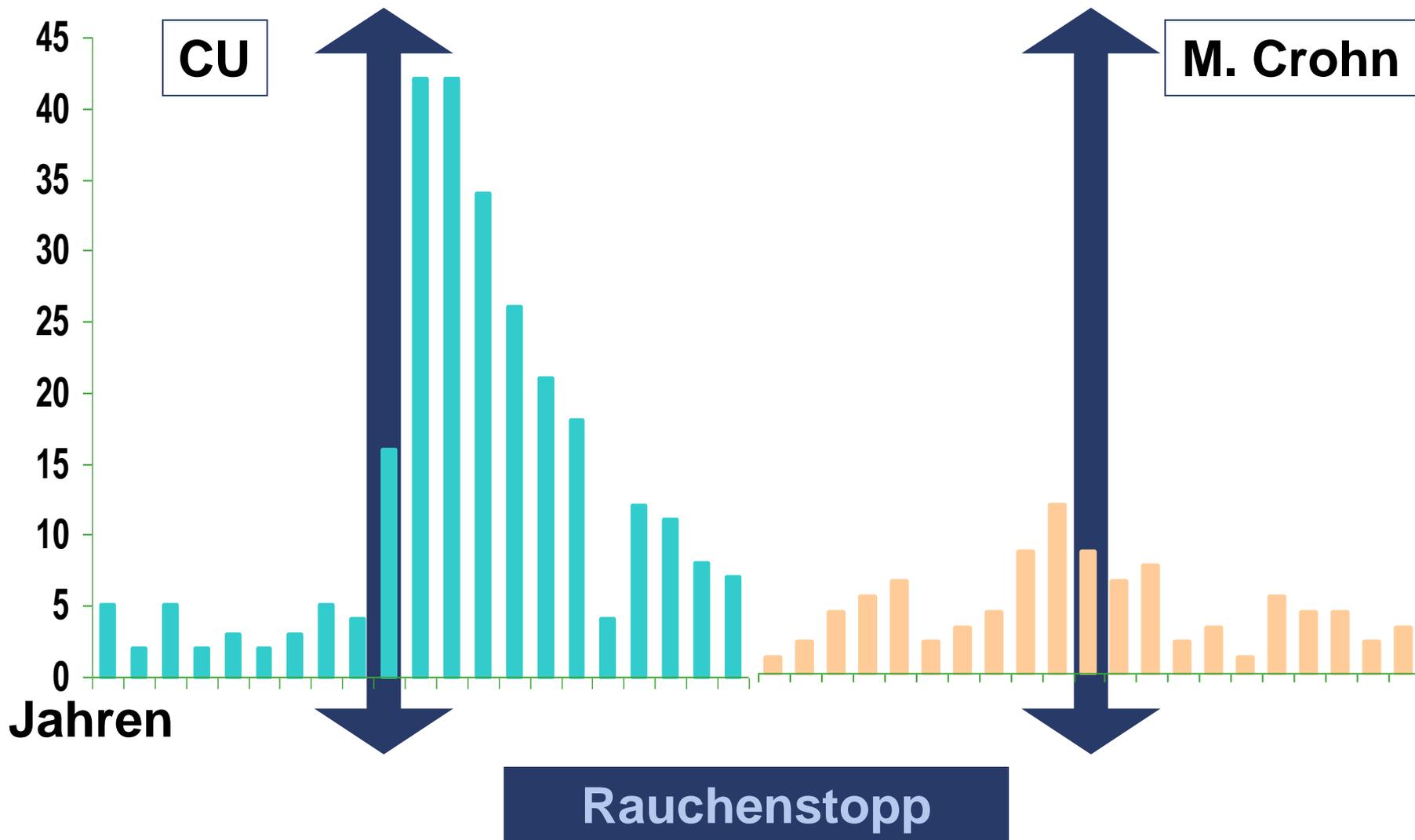
Seksik P et al. *Inflamm Bowel Dis.* 2009

Cosnes J, et al. *Gastroenterology* 2001;120:1093–9.

Rubin DT, Hanauer SB. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:855– 62.

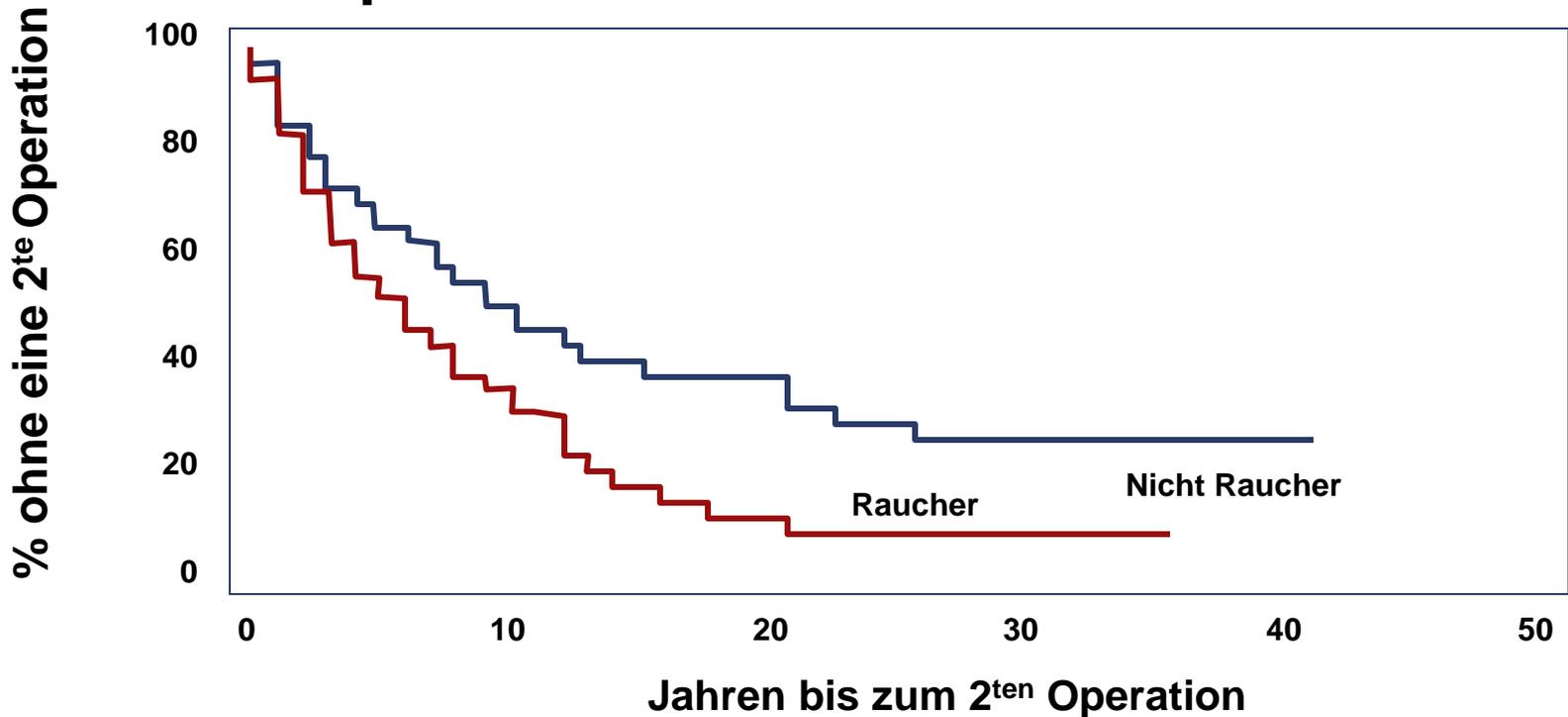


# Rauchenstopp und entstehung einer CED



# Rauchen und Risiko einer zweiten Operation bei Morbus Crohn

## Kaplan-Meier Kurve



Raucher vs. nicht Raucher

OR  
5.76

**6x erhöht !**

p-value  
0.0164



# Letzte Studie

## Risikofaktoren bei 267 CED Pat. vs. 267 Kontrollen

- **Rauchen** : ↑ **Crohn** , **aber** ↓ **Colitis ulcerosa**  
 , sowie **Appendektomie**

## Umstritten : Risikofaktoren

- Impfung gegen Keuchhusten / Polio.
- Impfung gegen Masern (nur CU).
- Wenig Fasern, viel Zucker

## Protective

- Gestillt werden > 6 Mo.
- Tonsillektomie

## Environmental factors in inflammatory bowel disease: A case-control study based on a Danish inception cohort

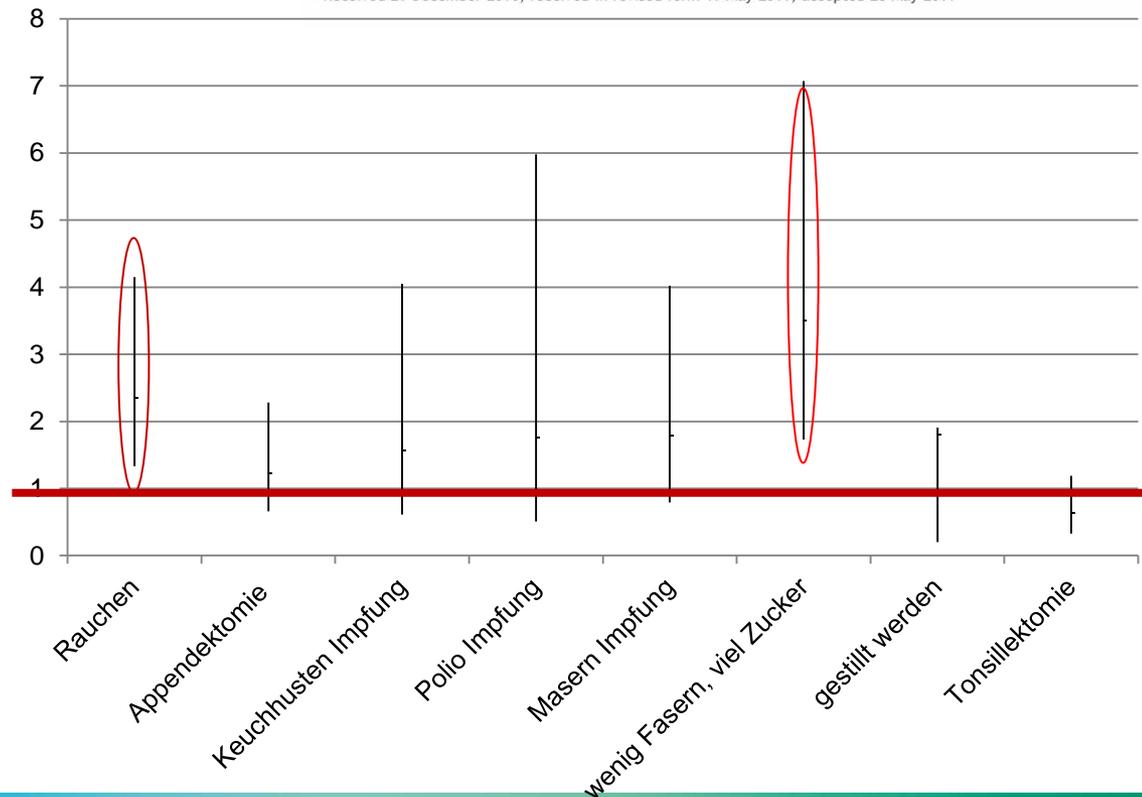
Tanja Stenbaek Hansen <sup>a</sup>, Tine Jess <sup>b, c</sup>, Ida Vind <sup>a</sup>, Margarita Elkjaer <sup>a</sup>,  
Malene Fey Nielsen <sup>a</sup>, Michael Gamborg <sup>b</sup>, Pia Munkholm <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Gastrointestinal Unit, Medical Section, Herlev University Hospital, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark

<sup>b</sup> Institute of Preventive Medicine, Copenhagen University Hospital, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark

<sup>c</sup> Department of Epidemiology Research, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark

Received 29 December 2010; received in revised form 19 May 2011; accepted 26 May 2011



# NSAIDS



**Risiko für:**

- **Inzidenz : 2x erhöhung**

Ananthakrishnan, *et al* . Ann Intern Med. 2012;156:350-359.

Abraham and Cho N Engl J Med 2009;361:2066-78.

Bernstein et al, A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD.

Am. J Gastroenterol 2010; 105:1994-2002

Berg DJ, Zhang J, Weinstock JV, Ismail HF, Earle KA, Alila H, et al. Rapid development of colitis in NSAID-treated IL- 10-deficient mice. Gastroenterology 2002;123:1527 –42.

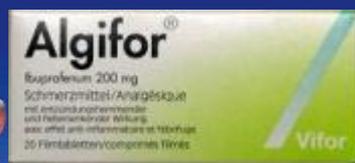


## Nicht Steroidal AntiRheumatika (NSAR)

- Veränderung der Darmbarriere → ↑ **Interaktion Darmflora** mit Immun Zellen.
  - ↓ Plättchen Aggregation
  - ↑ inflammatorische Zytokine
- } **Microvaskuläre Stressantwort**

→ *Schlechte Funktion der Darmwand und Gefäße*

**Schwieriger Verlauf – Schüben –**



# Die Pille

- John Hopkins University



Contraception 82 (2010) 72–85

Contraception

Review article

## Contraceptive use among women with inflammatory bowel disease: A systematic review<sup>☆</sup>

Lauren B. Zapata<sup>a,\*</sup>, Melissa E. Paulen<sup>a</sup>, Catherine Cansino<sup>b</sup>,  
Polly A. Marchbanks<sup>a</sup>, Kathryn M. Curtis<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Division of Reproductive Health, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30341, USA

<sup>b</sup>Johns Hopkins Bayview Medical Center, Baltimore, MD 21223, USA

Received 4 February 2010; accepted 4 February 2010

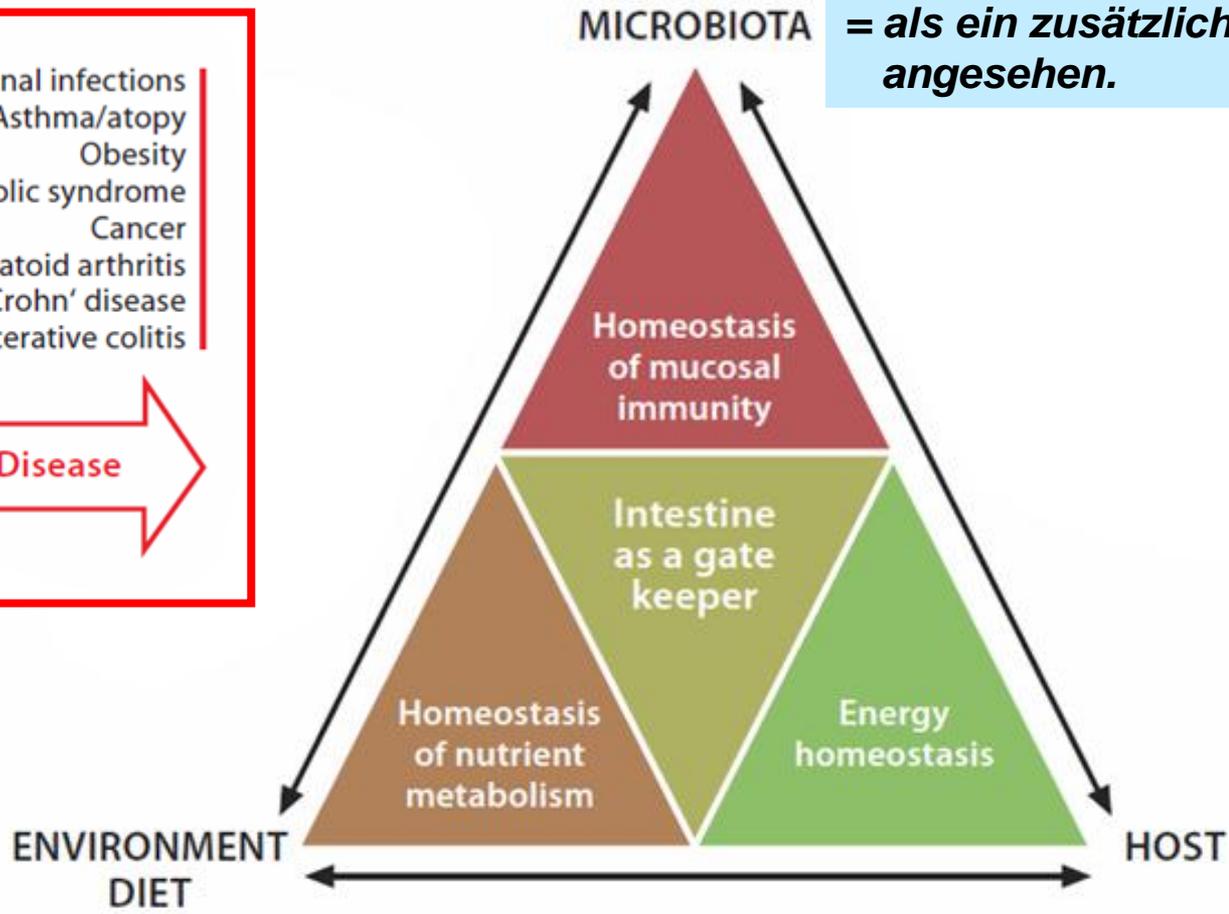
« Kein Erhöhtes Risiko von Schüben »

**Absorption: Kein Unterschied zwischen Pat. mit :  
Colitis ulcerosa – Morbus Crohn (ilealer Befall) - Kontrolle**

# Darmflora

- Gastrointestinal infections
  - Asthma/atopy
  - Obesity
  - Metabolic syndrome
  - Cancer
  - Rheumatoid arthritis
  - Crohn' disease
  - Ulcerative colitis
- Disease

MICROBIOTA = als ein zusätzliches «Organ» angesehen.



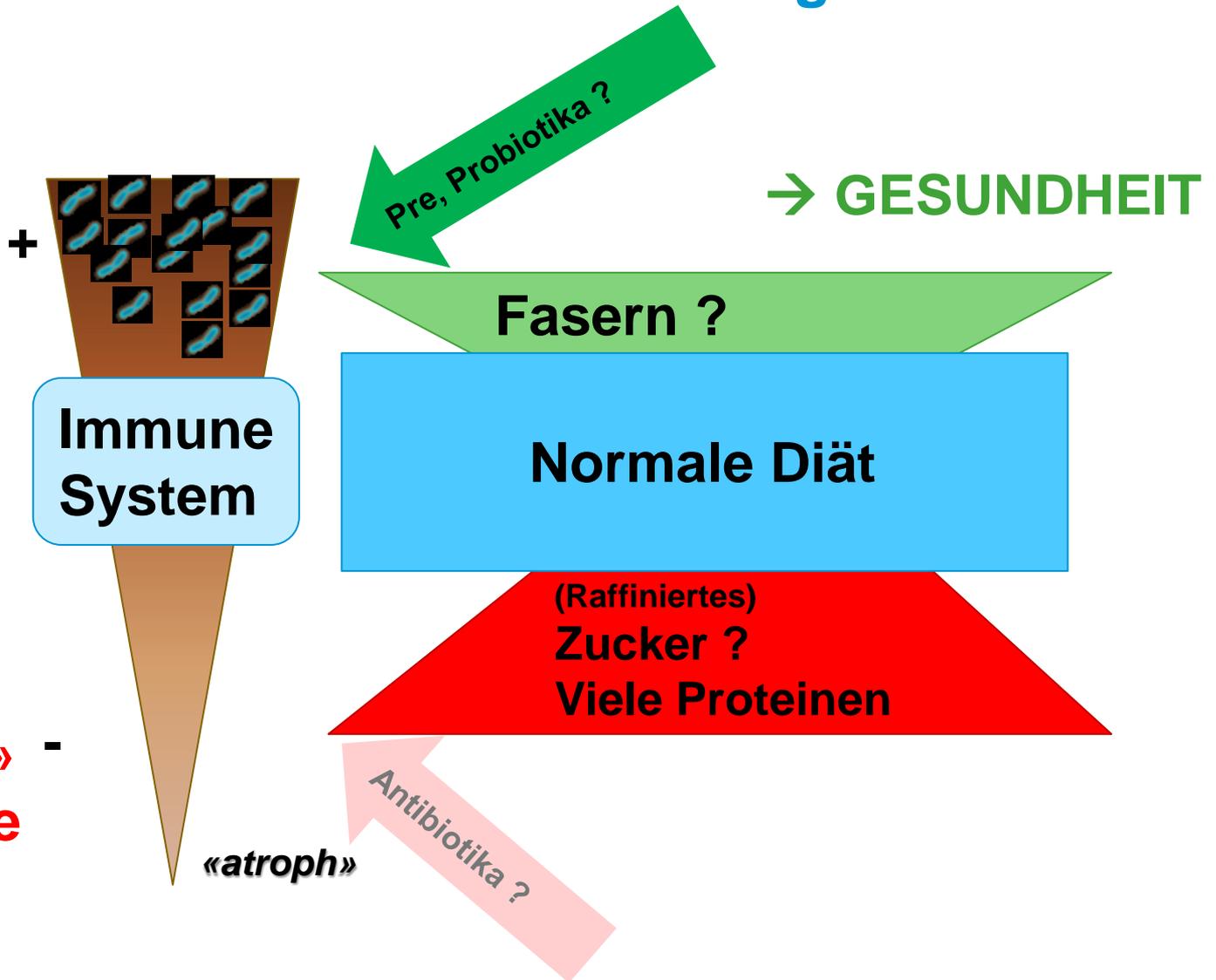
- Resistance to infections
  - No intestinal disorders
  - Healthy ageing
- Health

# Diät und Microflora - Zusammenfassung

Darmflora  
Diversität  
=  
Stabilität,  
Homeostasis

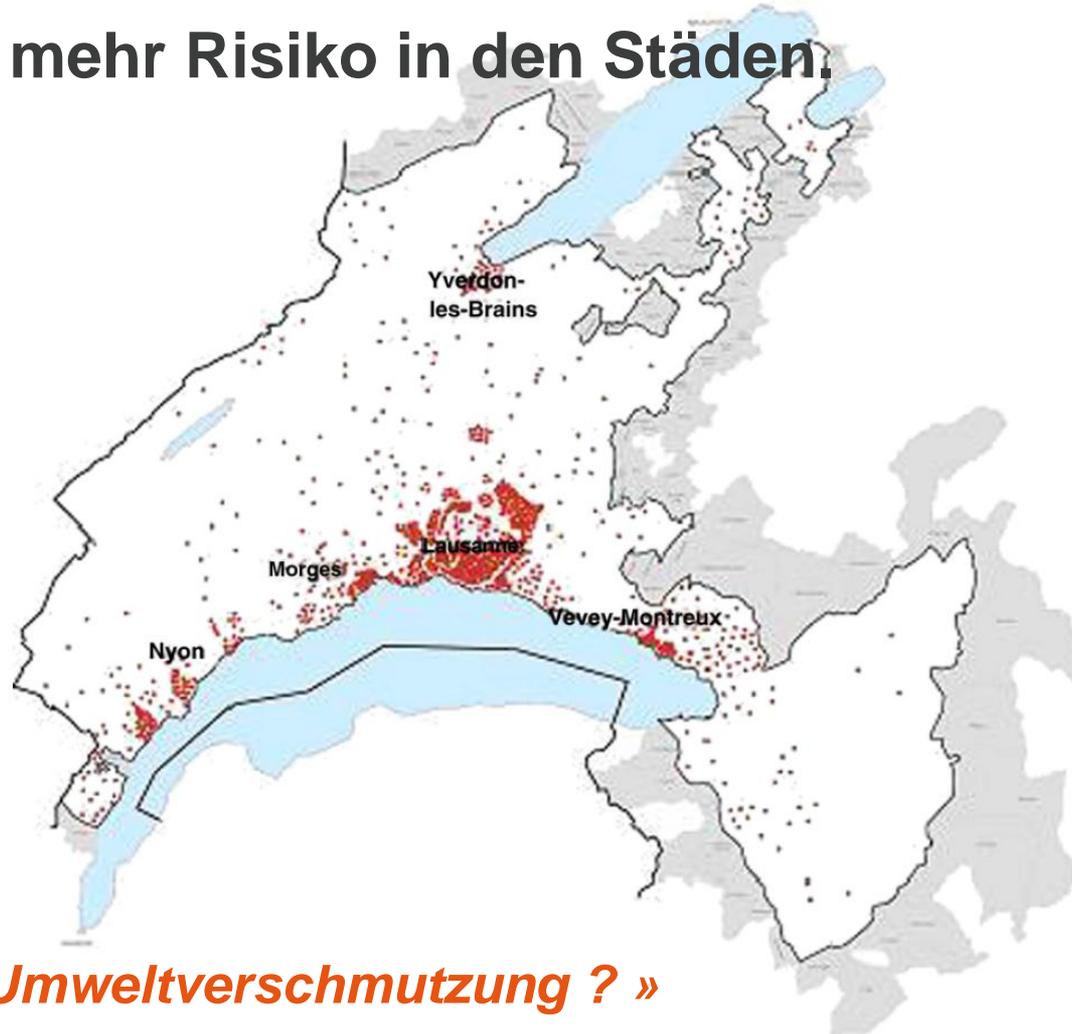
**TOLERANZ**

→ « Dysbiose » -  
→ CED, Schübe



## Landschaft → Stadt Gradient

50% - 60% mehr Risiko in den Städten.



« Umweltverschmutzung ? »

## **Extraintestinale Manifestationen = Extraintestinale Manifestationen der Grundkrankheit**

**sind definiert als assoziierte Organerkrankungen außerhalb des Gastrointestinaltraktes**

**Muss von extraintestinalen Komplikationen (und Nebenwirkungen von Medikamenten) unterscheiden werden .**

**Als **extraintestinale Komplikationen** der CED**

**werden direkte Folge der gestörten intestinalen Funktion, also:**

- CED-bedingte Ernährungs- oder Vitamin-Mangelzustände (z.B. Osteoporose).**
- Gallen- und Nierensteine.**

**Rheumatologische**

**Periphere  
Arthritiden Typ I / II**

**Spondylarthritiden**

**Ophtalmologische**

**Uveitis  
(Epi)Scleritis**

**Dermatologische**

**Stomatitis**

**Pyoderma gangrenosum  
Erythema nodosum**

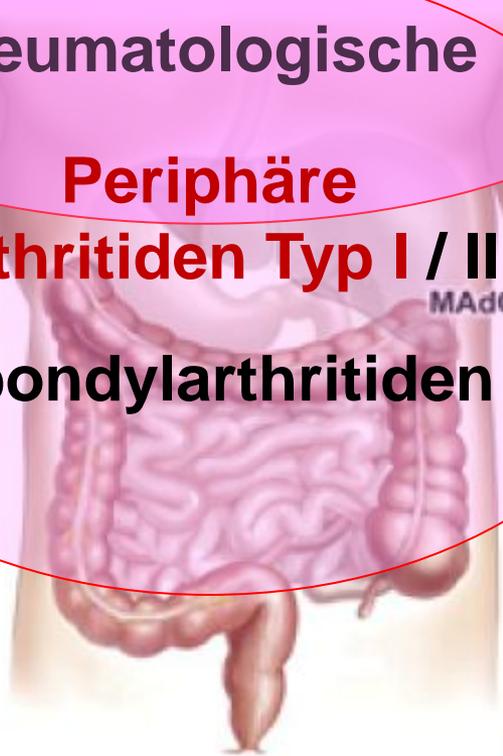
**Hepatologische**

**PSC**

Rheumatologische

Periphere  
Arthritiden Typ I / II

Spondylarthritiden



MAdCAM-1 :  $\alpha 4 \beta 7$

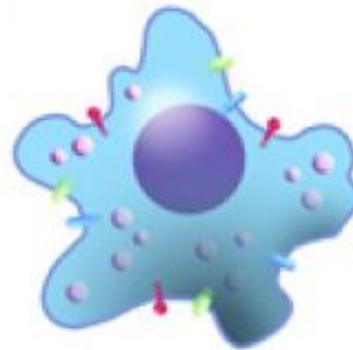
$\alpha 4$  integrins ( $\alpha 4 \beta 7 / \beta 1$ ) : VCAM-1

L-selectin : PNA<sup>d</sup>

CD44 : ?

CD18 : ICAM-1

VAP-1R : VAP-1



PSGL-1 : P-Selectin

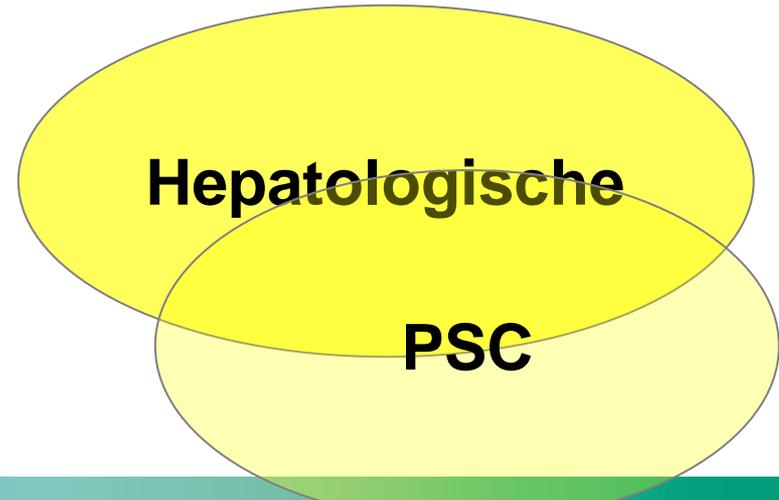
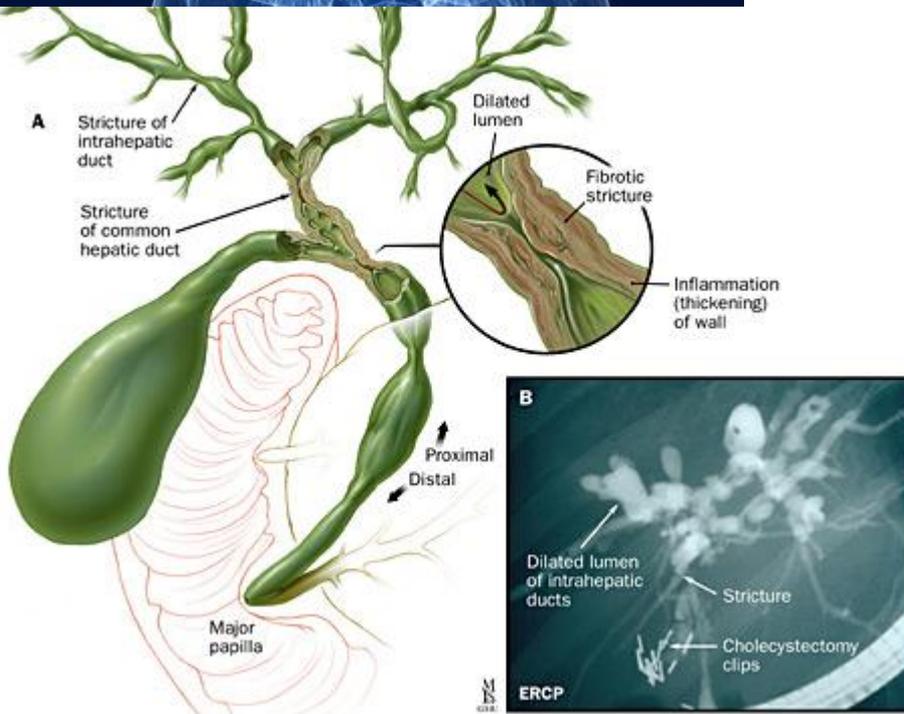
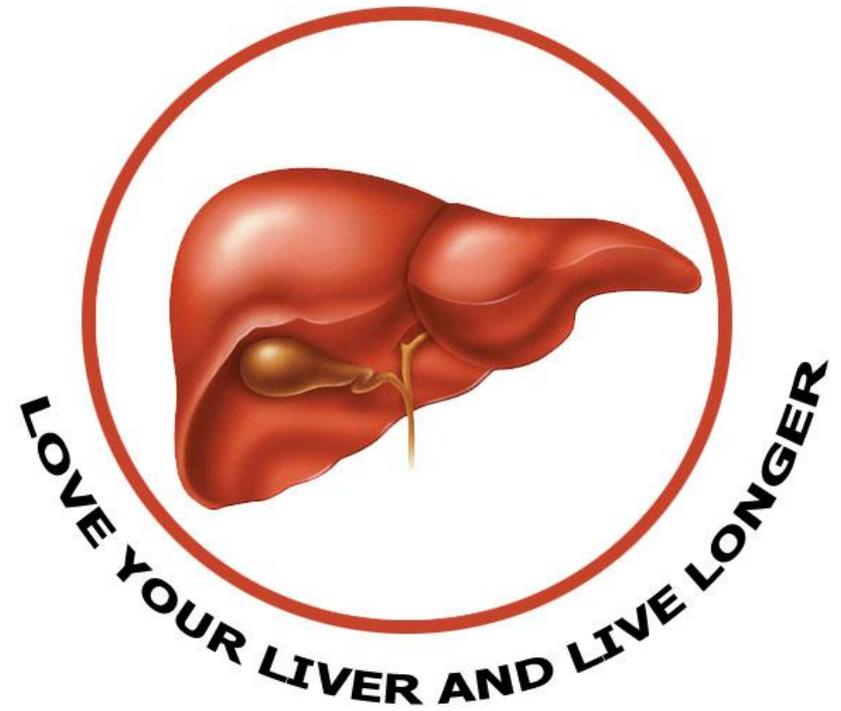




**ca.15% der CED.**

**Dermatologische  
Stomatitis**

**Pyoderma gangrenosum  
Erythema nodosum**



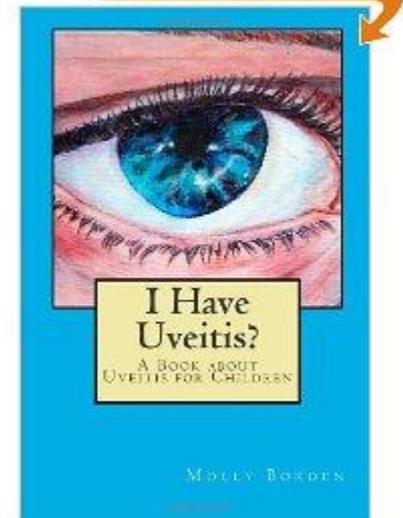


Ophtalmologische

Uveitis

(epi)Scleritis

Click to **LOOK INSIDE!**



## Gruppe II: Extraintestinale Komplikationen !

→ Von einer gestörten Darmfunktion / der Malabsorption

- **Osteopenia/ porose**
- **Osteonekrose**  
(auch Steroid-bedingt)

- **Gallensteine**
- **Choledocholithiasis**
- **Leberabszess**
- **Portalvenen  
Thrombose**

### **Hematologisch :**

- **Anemia**
- **Gerinungstörungen**

### **Pancreas:**

- **Morbus Crohn der Papille**

### **Harnwege:**

- **Nierensteine**

## Gruppe III: Seltene EI Manifestationen und assoziierte Erkrankungen

Hypertrophische  
Osteoarthropathien  
Polychondritis

- Pyostomatitis vegetans
- Psoriasis
- Erythema multiformis
- Bullöse Epidermolyse
- Vasculitis
- Sweet Syndrome
- Cutaner metastatischer M. Crohn

Hematologische, HNO,  
ZNS, pulmonale und  
cardiale Manifestationen  
des Morbus Crohns

- Pericholangitis
- Zirrhose
- Steatose
- Granulomatöse Hepatitis
- Autoimmune Hepatitis

Harnwege:

- Amyloidose
- Obstructive Uropathie
- Fisteln

Pancreas:

- Granulomatöse Pankreatitis

# Komplikationsmanagement bei chronisch entzündlichen Darmkrankheiten

Eisen, Folat und Vitamin B12

Knochendichte und Kalziumstatus

Carbohydrat-Malabsorption

Gallensalz-Malabsorption (CD)

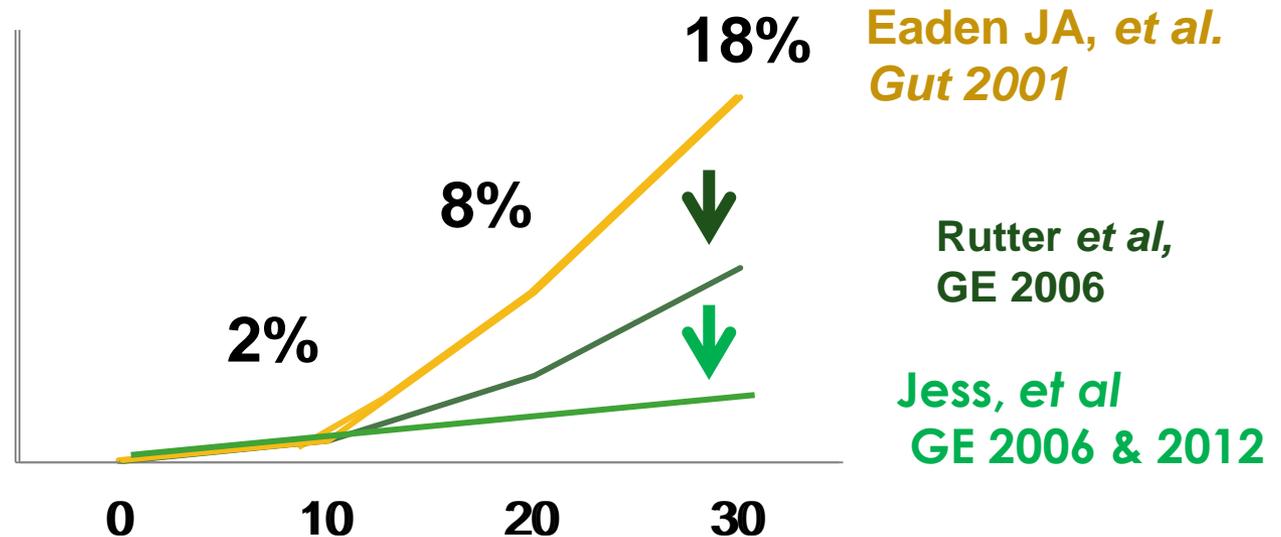
Strikturen und Fisteln (CD)

Opportunistische Infektionen bei Patienten  
unter Immunosuppression

Screening für maligne Erkrankungen

# IBD und Darmkrebs

Darmkrebs-Risiko (%)



AGA Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2010;138:738–745

Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010

# Empfehlungen zum Darmkrebs-Screening bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

## Patienten mit **Colitis** (*M. Crohn* oder *Colitis ulcerosa*)

- Zunächst auf der Grundlage der Dauer der Erkrankung in Abhängig von der Ausdehnung:

**8–10 Jahre**

(Pancolitis)

15-20 Jahre

(nur linksseitige Colitis)

- Danach Kontrollen (insbesondere bei Pancolitis)

**alle 2–3 Jahre**

2. Jahrzehnt

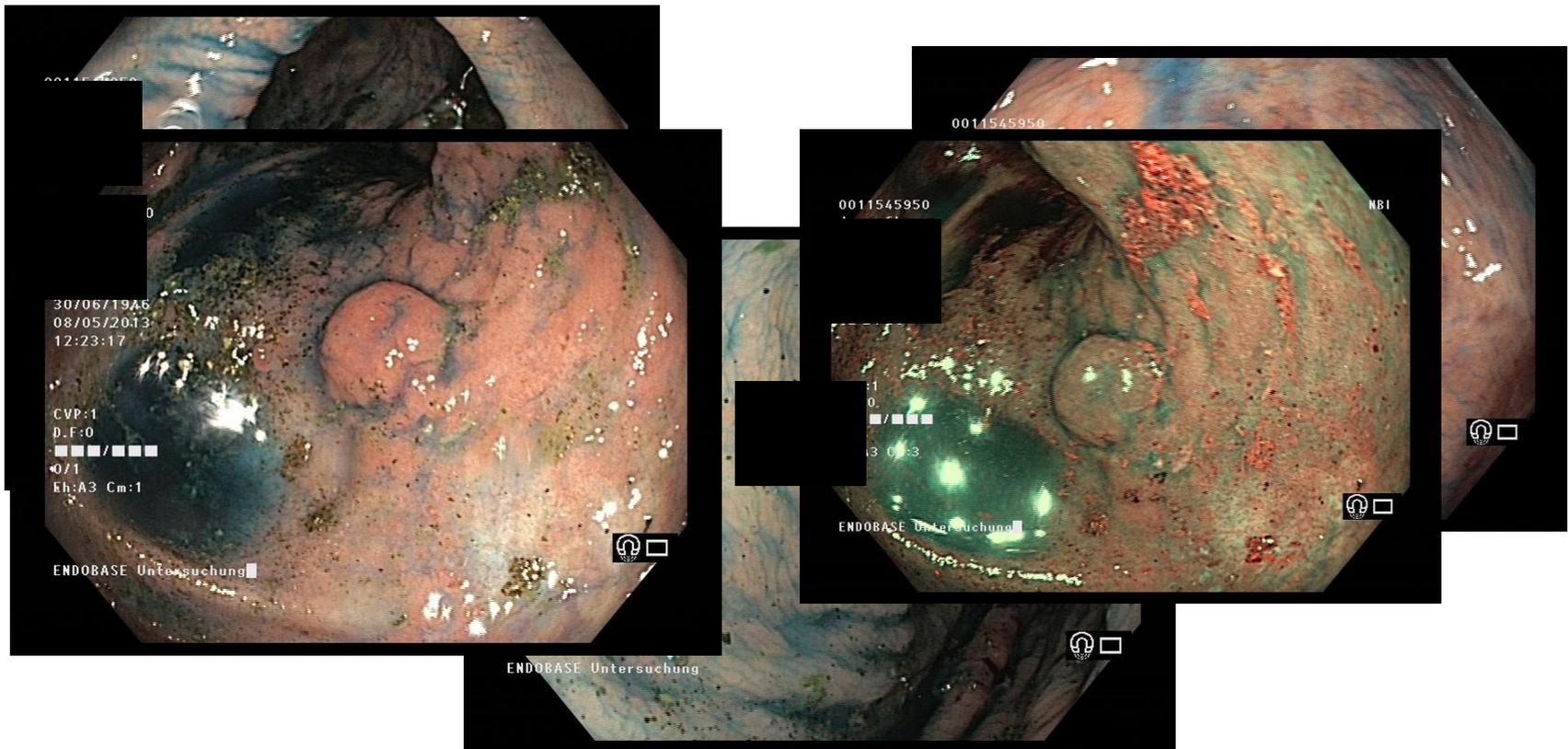
**alle 1-2 Jahre**

3., 4., ... Jahrzehnt

- **CAVE:** 1 × jedes Jahr ab Diag. einer primär sklerosierenden Cholangitis

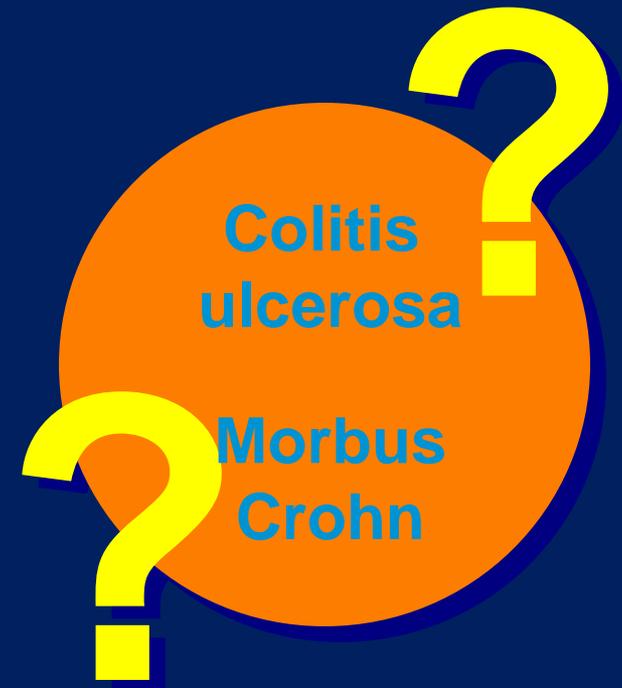
# Chromoendoskopie

- Indigokarmin (oder Methylenblau)  
Ampulle von 5 ml, verdünnt auf 20 ml [Spritze] (oder 10 ml/50 ml)  
→ Spray – Katheter => Anwendung min. 40 ml



# THERAPIE

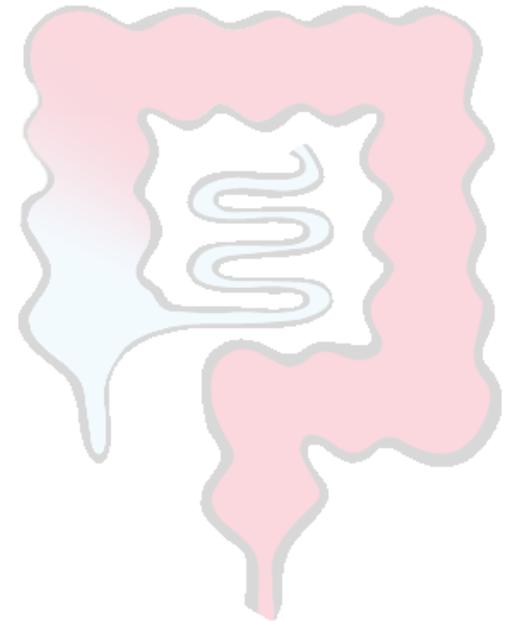
**WIE Behandeln**



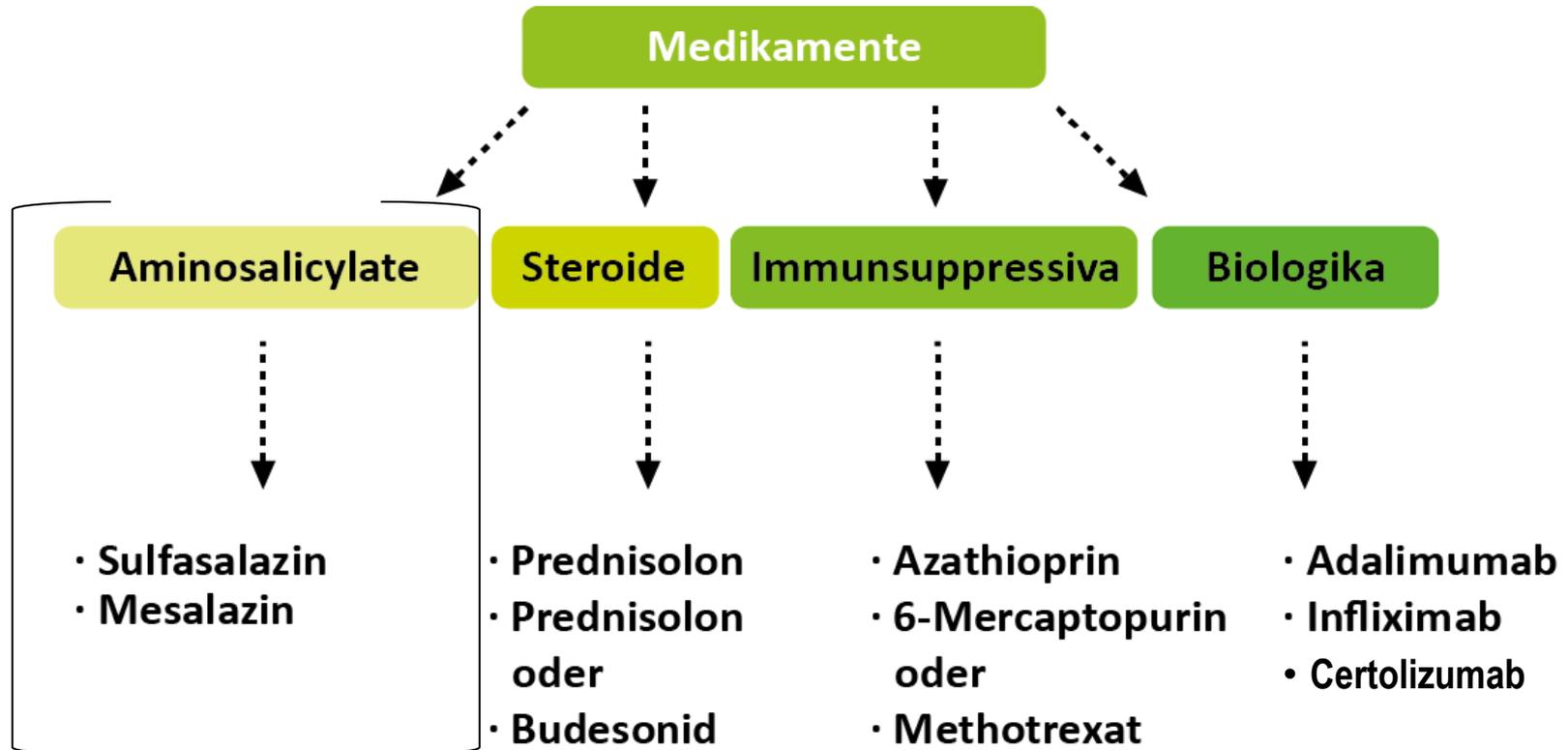
## Morbus Crohn



## Colitis ulcerosa



# Morbus Crohn – entzündungshemmende Medikamente zur Therapie



Nach Harrison's Gastroenterologie und Hepatologie, 1. Auflage; Martin Zeitz, Hartmut H.-J. Schmidt, Christian Bojarski (Hrsg.); ABW Wissenschaftsverlag, 2011.

Nach Baumgart DC, Sandborn WJ. *Lancet* 2012; 380: 1590–1605.

Nach Hoffmann JC, et al. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 1094–1146.

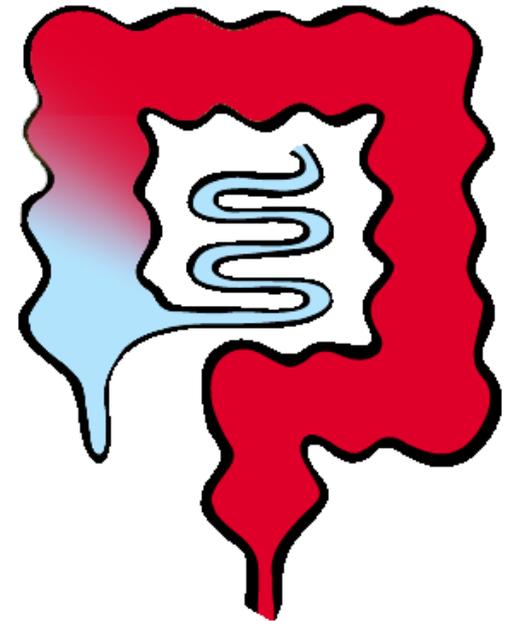
# Behandlungsmöglichkeiten beim Morbus Crohn

Morbus Crohn					
	<i>Akute Behandlung</i>	<i>Remissions- Erhaltung</i>	<i>Ileozoekal</i>	<i>Kolitis</i>	<i>fistulierend</i>
Budesonid	+	-	+	-	-
Prednisolon	+	-	+/-	+	-
5'ASA	-	-	-	-	-
Immunmodulator	-	+	+	+	+
Anti-TNF	+	+	+	+	+
Ciprofloxacin	-	-	-	-	+
Metronidazol	-	-	-	+	+
Elemental diet	+	+/-	+	+	+

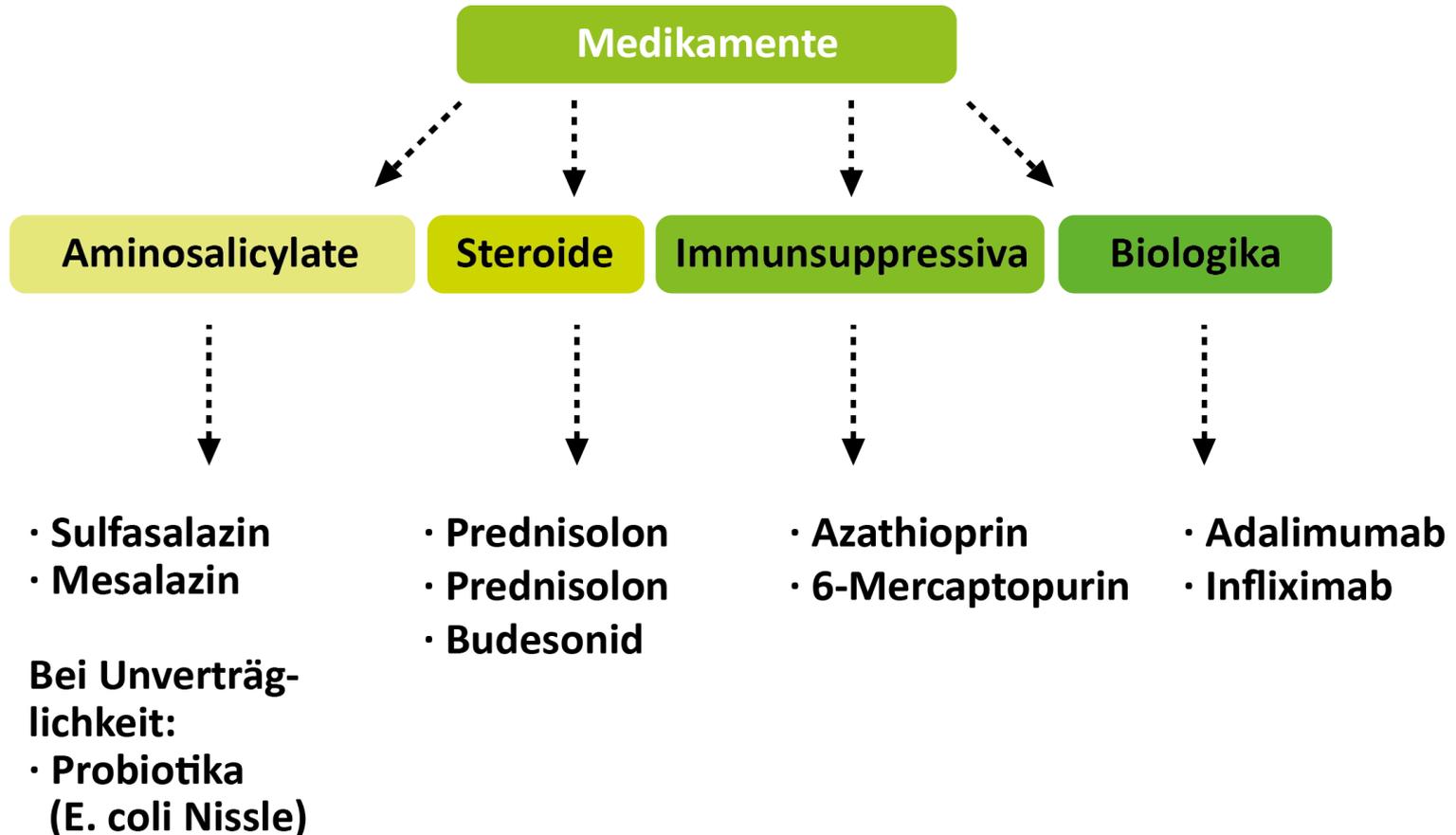
## Morbus Crohn



## Colitis ulcerosa



# Colitis ulcerosa – Medikamentöse Therapie



Nach Harrisons Gastroenterologie und Hepatologie, 1. Auflage; Martin Zeitz, Hartmut H.-J. Schmidt, Christian Bojarski (Hrsg.); ABW Wissenschaftsverlag, 2011.

Dignass A, et al. *Z Gastroenterol* 2011;49:1276–1341.

Dignass A, et al. *J Crohn's Colitis* 2012;6:991–1030.

# Behandlungsmodalitäten der Colitis ulcerosa

Medication	Proktosigmoiditis		Colitis ulcerosa	
	Akute Behandlung	Remissions-Erhaltung	Akute Behandlung	Remissions-Erhaltung
Budesonid	Rektal nicht oral	Rektal nicht oral	-	-
Prednisolon	Rektal besser	Rektal besser	+	-
5'ASA	Rektal	Rektal oder oral	+	+
Immunomodulator	-	-	Cyclosporin	Azathioprin
Anti-TNF	-	-	Entlastungs-therapie	+
Ciprofloxacin	-	-	-	-
Metronidazole	-	-	-	-
Elemental diet	-	-	-	-