

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Dr. Rayko Evstatiev

Universitätsklinik für Innere Medizin

Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

Medizinische Universität Wien

2024



Frage 1: Bei welcher/m Patient:in ist das klinische Bild mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung vereinbar?

- A. 13a, m, seit 4 Monaten Tenesmen, Urgency, häufige blutig-schleimige Stuhlabgänge, Endoskopie: zirkumferent oberflächliche Ulzera im Rectum
- B. 46a, w, seit Jahren immer wieder Schmerzen und Durchfall, chron. LWS-Schmerzen meist morgens, Endoskopie: Ileitis und diskontinuierliche Colitis mit Pflastersteinrelief
- C. 55a, w, seit 3 Jahren immer wieder Durchfälle, seit 1 Woche progrediente Verschlechterung mit Fieber, abd. Schmerzen und blutigem Durchfall, Stuhlku neg, Endoskopie: Rectum massive Ulzerationen und Vulnerabilität, Abbruch wg. Perforationsgefahr
- D. 22a, m, seit 6 Monaten immer wieder Schmerzen re. UB und Durchfall, Akutaufnahme bei massiver Verschlechterung mit Schmerzen, Fieber und Peritonitis, Akut-OP bei V.a. Appendizitis, intraoperativ Abszess re. UB und terminale Ileitis mit Fisteln und Stenose
- E. bei allen Patient:innen

Frage 1: Bei welcher/m Patient:in besteht das typische Bild einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung?

- A. 13a, m, seit 4 Monaten Tenesmen, Urgency, häufige blutig-schleimige Stuhlabgänge, Endoskopie: zirkumferent oberflächliche Ulzera im Rectum
- B. 46a, w, seit Jahren immer wieder Schmerzen und Durchfall, chron. LWS-Schmerzen meist morgens, Endoskopie: Ileitis und diskontinuierliche Colitis mit Pflastersteinrelief
- C. 55a, w, seit 3 Jahren immer wieder Durchfälle, seit 1 Woche progrediente Verschlechterung mit Fieber, abd. Schmerzen und blutigem Durchfall, Stuhlku neg, Endoskopie: Rectum massive Ulzerationen und Vulnerabilität, Abbruch wg. Perforationsgefahr
- D. 22a, m, seit 6 Monaten immer wieder Schmerzen re. UB und Durchfall, Akutaufnahme bei massiver Verschlechterung mit Schmerzen, Fieber und Peritonitis, Akut-OP bei V.a. Appendizitis, intraoperativ Abszess re. UB und terminale Ileitis mit Fisteln und Stenose
- E. bei allen Patient:innen**

CED ist ein Syndrom

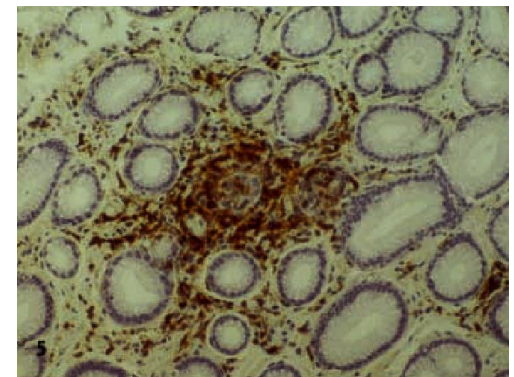
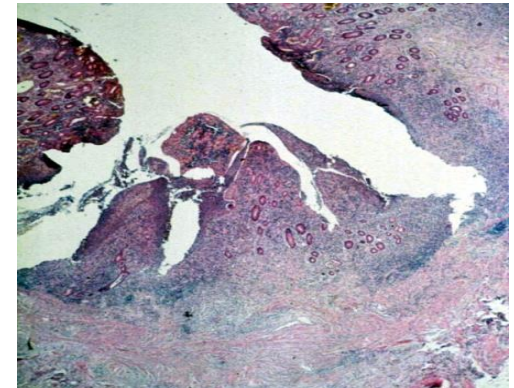
Take Home Message 1

CED: Symptome

	CD (n=279) %	UC (n=113) %
Durchfälle	89.5	96.4
Blut im Stuhl	27.3	89.3
Abd. Schmerzen	86.9	81.3
Unwohlsein	81.7	40.2
Gewichtsverlust	59.6	38.4
Arthralgien	29.2	27.7
Fieber	24.7	20.5
Übelkeit	28.1	6.3
Erbrechen	20.2	4.5
Fisteln	39.3	3.6

Merkmale bei M. Crohn

- Befall des gesamten GI-Trakts
- Diskontinuierlicher Befall: Segmentaler Befall und Skip lesions
- Tiefe fissurale Ulzera, aphthoide Läsionen, Pflastersteinrelief
- Transmurale Entzündung
- Stenosierende und perforierende Komplikationen
- Histo: Architekturstörung, lymphozytenreiche Infiltrate, diskontinuierliche Entzündung, Granulome

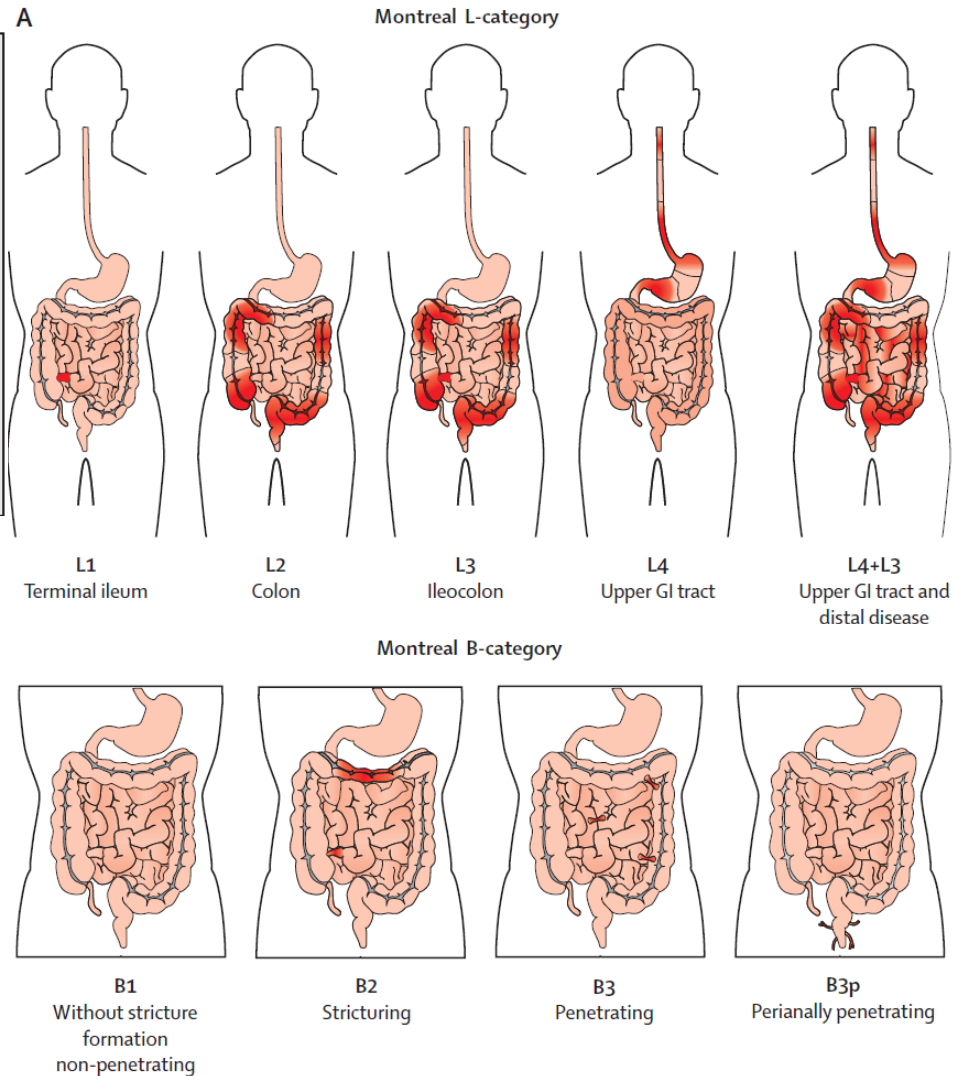


Phänotypen M. Crohn: Montreal-Modifikation der Vienna Klassifikation

Table 1 Vienna and Montreal classification for Crohn's disease

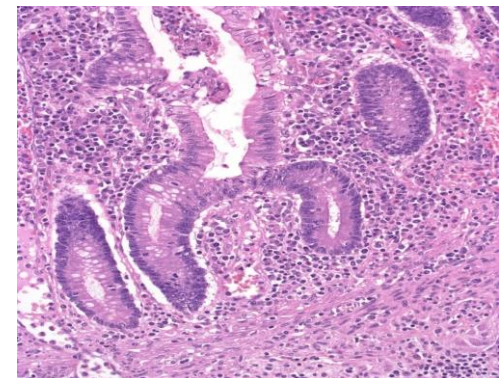
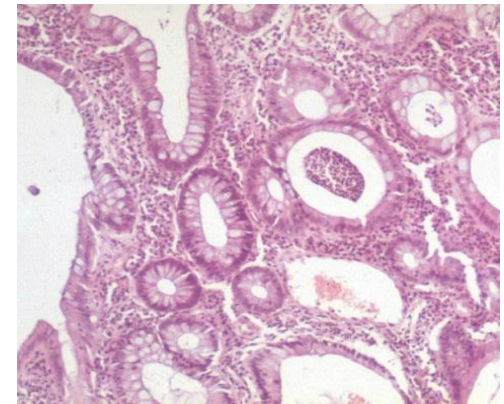
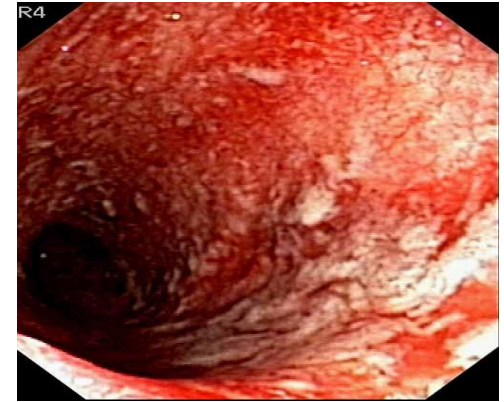
	Vienna	Montreal
Age at diagnosis	A1 below 40 y A2 above 40 y	A1 below 16 y A2 between 17 and 40 y A3 above 40 y
Location	L1 ileal L2 colonic L3 ileocolonic L4 upper	L1 ileal L2 colonic L3 ileocolonic L4 isolated upper disease*
Behaviour	B1 non-strictureing, non-penetrating B2 strictureing B3 penetrating	B1 non-strictureing, non-penetrating B2 strictureing B3 penetrating p perianal disease modifier†

*L4 is a modifier that can be added to L1-L3 when concomitant upper gastrointestinal disease is present.
†'p' is added to B1-B3 when concomitant perianal disease is present.



Merkmale bei CU

- Kontinuierlicher Befall
- Rectumbefall > 95%, nach proximal abnehmende Aktivität
- Isolierter Befall des Colorectums
- Selten Backwash-Ileitis
- Entzündung limitiert auf Mukosa
- Seichte Ulzera, Befall über die gesamte Zirkumferenz
- Histo: Architekturstörung, basale Plasmazytose, neutrophile Infiltration, Kryptitis, Kryptenabzesse, keine Granulome

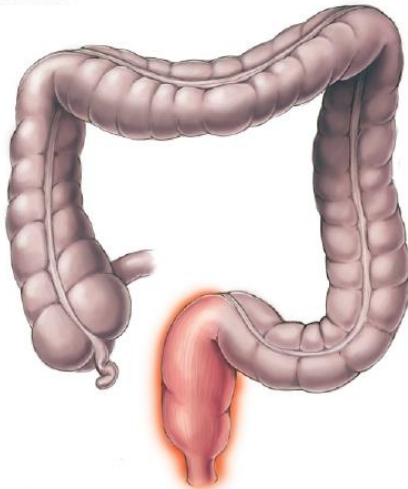


Phänotypen Colitis ulcerosa: Montreal-Modifikation der Vienna Klassifikation

Table 2 Montreal classification of extent of ulcerative colitis (UC)

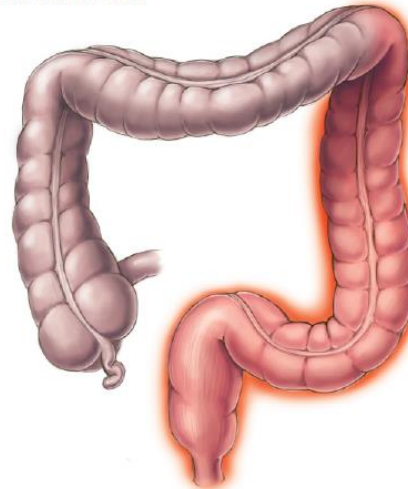
Extent	Anatomy
E1 Ulcerative proctitis	Involvement limited to the rectum (that is, proximal extent of inflammation is distal to the rectosigmoid junction)
E2 Left sided UC (distal UC)	Involvement limited to a proportion of the colorectum distal to the splenic flexure
E3 Extensive UC (pancolitis)	Involvement extends proximal to the splenic flexure

Proctitis



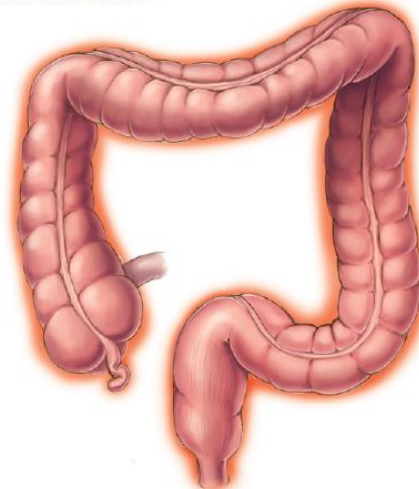
30–60% of patients
Symptoms
Rectal bleeding, tenesmus, urgency

Left-sided colitis



16–45% of patients
Symptoms
Proctitis plus diarrhoea, abdominal cramping

Extensive colitis



15–35% of patients
Symptoms
Left-sided colitis plus constitutional symptoms, fatigue, and fever

Baumgart et al, Lancet 2012; Satsangi et al, Gut 2006, Gasche et al, IBD 2000

Frage 2: Was ist ein Risikofaktor für die Entwicklung eines M. Crohn?

- A. Nichtraucher:in
- B. Pos. Familienanamnese
- C. Appendektomie
- D. Stattgehabte Clostridieninfektion
- E. Fleischkonsum

Frage 2: Was ist ein Risikofaktor für die Entwicklung eines M. Crohn?

- A. Nichtraucher:in
- B. Pos. Familienanamnese**
- C. Appendektomie
- D. Stattgehabte Clostridieninfektion
- E. Fleischkonsum

CED: Epidemiologie

- CU: Frauen \geq Männer
- MC: Männer \sim Frauen
- 20-30. Lebensjahr
- Risikofaktoren
 - MC: Rauchen
 - UC: Nichtraucher, Appendektomie ist protektiv
 - Erstgradige Verwandte mit CED (MC > CU)
 - Antibiotika im Kindesalter
 - Möglich: Masern, Mycobacterium tuberculosis, orale Kontrazeptiva
- Weltweite Prävalenz: ca. 350 pro 100 000, ca. 70 000 Österreicher, steigende Inzidenz

Frage 3: 64a, w, Bandscheibenprobleme seit Jahren, rezent aggraviert - Diclofenac, seit 1 Woche abdom. Schmerzen und blutige Diarrhoe. Was ist die wahrscheinlichste Diagnose?

- A. M. Crohn
- B. Colitis ulcerosa
- C. Kolonkarzinom
- D. NSAR-Colitis
- E. CMV-Colitis

Frage 3: 64a, w, Bandscheibenprobleme seit Jahren, rezent aggraviert - Diclofenac, seit 1 Woche abdom. Schmerzen und blutige Diarrhoe. Was ist die wahrscheinlichste Diagnose?

- A. M. Crohn
- B. Colitis ulcerosa
- C. Kolonkarzinom
- D. NSAR-Colitis**
- E. CMV-Colitis

Differentialdiagnose CED

- M. Crohn/Colitis ulcerosa/mikroskopische Colitis/IBDU
- Infektiöse Colitis
 - Salmonella, Shigella, Campylobacter, E. coli
 - Tbc
 - Yersinia
 - STD (Chlamydien, Gonorrhoe, Lues, Herpes)
 - Amoeba, Giardia, Würmer
 - Viren (HIV, CMV, chron. Noroviren/Adenoviren...)
- NSAR-Colitis
- Ischämische Colitis
- Strahlencolitis
- M. Behçet, Vaskulitis (Polyarteriitis nodosa, Takayasu-Arteriitis, Purpura Schönlein-Henoch...)
- Invaginationen/Volvulus
- Selten: eosinophile Enteritis/Colitis, GvHD, intestinale Manifestationen bei angeborenen Immundefekten..

Frage 4: Welche der u.g. Befunde sind bei einem aktiven ilealen M. Crohn untypisch?

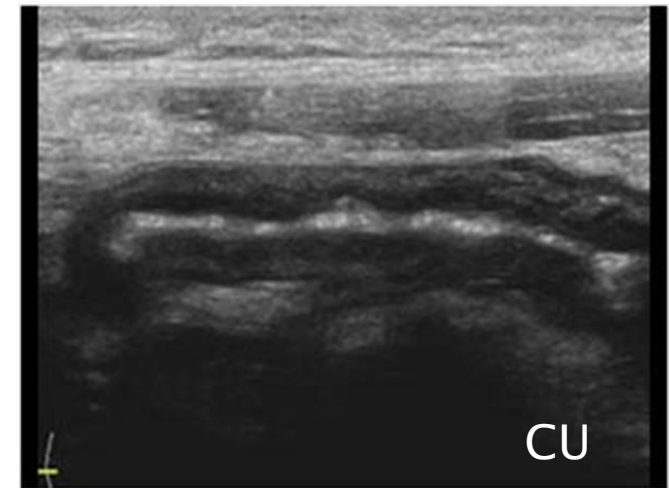
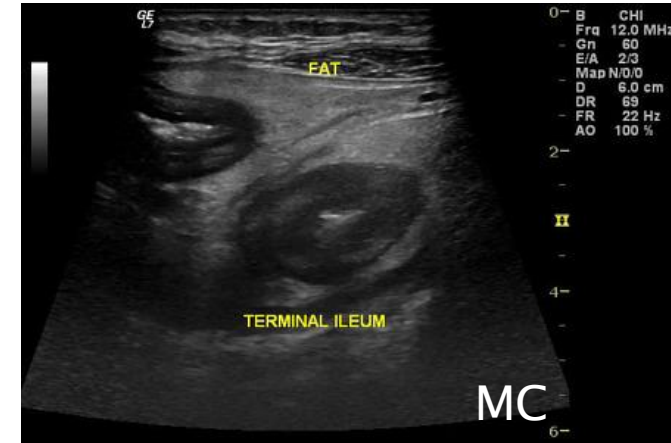
- A. hohes fäkales Calprotectin
- B. Ilealwandverdickung > 5 mm im Ultraschall
- C. pos. Anti-Saccharomyces-AK
- D. pos. x-ANCA
- E. Mikrozytäre Anämie

Frage 4: Welche der u.g. Befunde sind bei einem aktiven ilealen M. Crohn untypisch?

- A. hohes fäkales Calprotectin
- B. Ilealwandverdickung > 5 mm im Ultraschall
- C. pos. Anti-Saccharomyces-AK
- D. pos. x-ANCA**
- E. Mikrozytäre Anämie

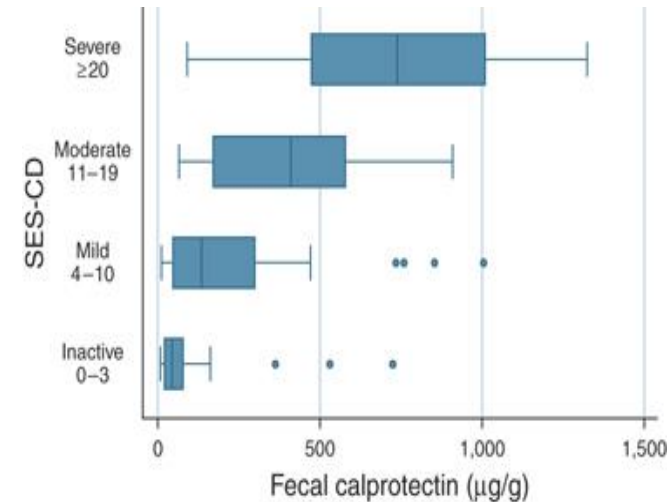
Diagnostik

- Diagnose basierend auf Klinik, Endoskopie, Histologie, Bildgebung, Labor sowie Ausschluss von DD (insbesondere Infekte)
- Endoskopie
 - Ileokoloskopie mit Segmentbiopsien ist ein Muss
 - Ggf. Gastroskopie mit Bx
 - Ggf. Kapselendoskopie
- Schnittbildgebung
 - Sonographie, ggf. „small intestinal contrast ultrasound“ (mit ca. 250-500 ml PEG, H₂O hilft auch)
 - Enterographie (trinken) und Enteroklysma (Duodenalsonde; besser für oberen GI-Trakt, und multiplen Stenosen)
 - E-CT mit iv Kontrast: bessere Schichtdicke – besser für Fisteln/Abszesse
 - E-MR mit iv Kontrast: bessere Beurteilung der Darmwand (Narbe vs. aktive Entzündung); bei jungen Pat. wg. Strahlung
 - MR kleines Becken und Endoanalsonographie: bei V.a. Perianalerkrankung



Diagnostik

- Labor
 - Blutbild inkl. Diff (wg. Medis), CRP, Albumin (enteraler Eiweißverlust!)
 - Eisenstatus; ggf. B12/Folsäure/Vitamin-D Status
 - Regelmäßig NFP und LFP sowie Amylase/Lipase (v.a. wg. Medis)
- Stuhlkulturen inkl. *C. difficile*, ggf. auch Parasiten und Protozoa
- Antikörper
 - ASCA (Anti-Saccharomyces cerevisiae-Antikörper): 60% pos bei MC, 10% pos bei CU
 - ANCA (p-ANCA, x-ANCA): 20% pos bei MC (vor allem kolonisch), 60-80% pos bei CU
- Calprotectin
 - als DD funktionelle (nicht entzündliche GI-Erkrankung)
 - als Verlaufskontrolle
- Vor Biologika: Quantiferon, C/P, Hepatitis- und HIV-Serologie

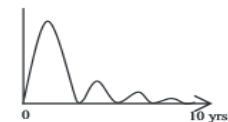


Gisbert et al, Inflamm Bowel Dis 2009

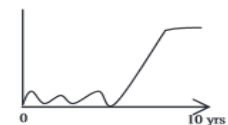
CED sind chronisch aktive destruierende Erkrankungen

Take Home Message 2

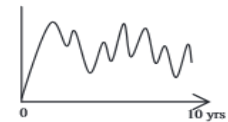
Verlauf von CED



Curve 1: Decrease in the severity of bowel symptoms during the follow-up period



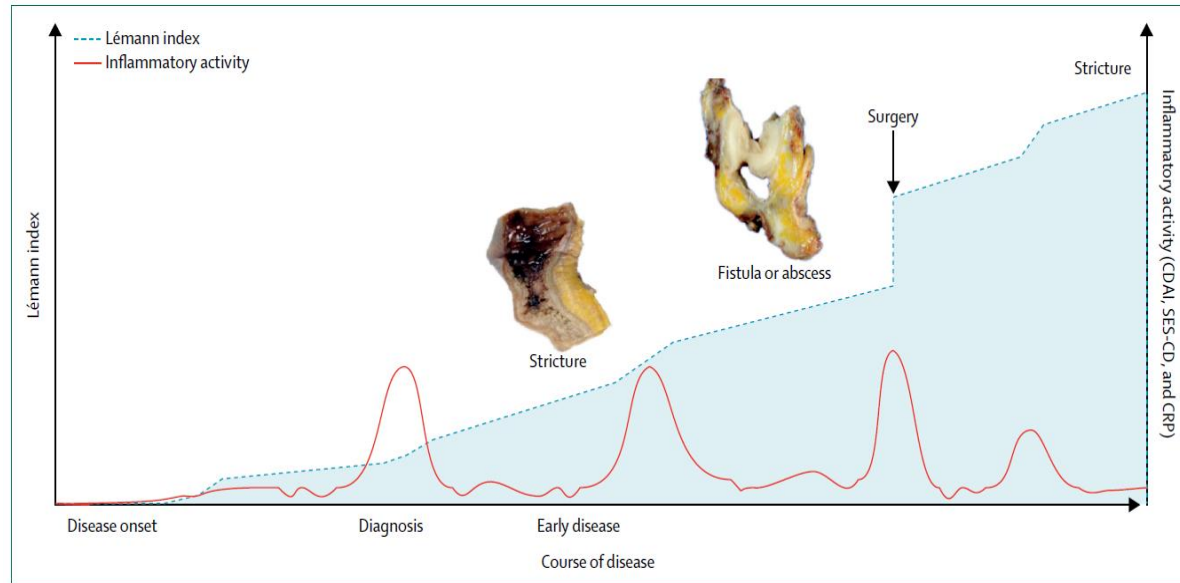
Curve 2: Increase in the severity of bowel symptoms during the follow-up period



Curve 3: Chronic continuous bowel symptoms during the follow-up period



Curve 4: Chronic relapsing bowel symptoms during the follow-up period

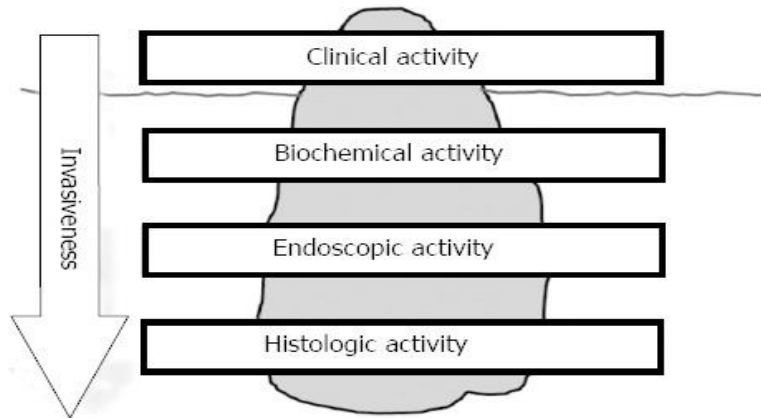


Progression = irreversibler Funktionsverlust!

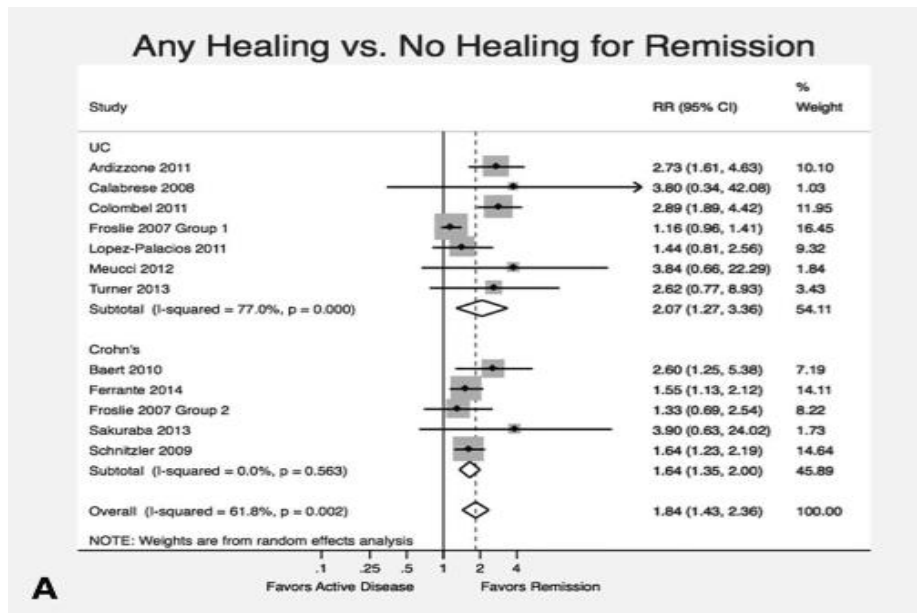


Therapieziele CED: mukosale Heilung!

Activity assessment in IBD: the iceberg phenomenon



- Endpoints in CED Studien:
 - clinical remission
 - endoscopic remission
 - deep remission (klinisch+endoskopisch)
 - biologic remission (CRP oder Calprotectin)
 - histologic remission



Die mukosale Heilung ist assoziiert mit höheren Remissionsraten sowie weniger OP und Hospitalisierungen

Grundsätzlich benötigt jede CED eine Erhaltungstherapie *

*Ausnahmen bestätigen die Regel

Take Home Message 3

Frage 5: 42a, w, ca. 3 breiige Stühle/d tw. mit Blutspuren und Tenesmen seit 2 Monaten, Colo: linksseitige Colitis, Histo: CU. Welche Therapie?

- A. keine Therapie, beobachten
- B. Mesalazin oral +/- topisch
- C. Azathioprin
- D. Prednisolon
- E. Adalimumab

Frage 5: 42a, w, ca. 3 breiige Stühle/d tw. mit Blutspuren und Tenesmen seit 2 Monaten, Colo: linksseitige Colitis, Histo: CU. Welche Therapie?

- A. keine Therapie, beobachten
- B. Mesalazin oral +/- topisch**
- C. Azathioprin
- D. Prednisolon
- E. Adalimumab

Therapie CU

- Remissionsinduktion:
 - Aminosalizylate topisch + oral
 - wenn nicht ausreichend: Steroide, Anti-TNF, VDZ, UST, Mirikizumab, JAKi, Ozanimod
- Remissionserhaltung:
 - Aminosalizylate oral oder topisch (Proctitis)
 - bei Unverträglichkeit: E. coli Nissle
 - wenn nicht ausreichend: Anti-TNF, VDZ, UST, Mirikizumab, JAKi, Ozanimod
 - +/- 5ASA

CU primär mit Mesalazin behandeln

Take Home Message 4

Medikamentöse Therapien bei CU: Aminosalizylate

- Wirkmechanismus unklar (\neq ASA!); lokale Wirkung auf die Schleimhaut
- Orale und rektale 5ASA Galeniken
- First line bei CU
 - Efficacy:
 - nach 1a: klin. Remission in 52-80%
 - mukosale Heilung in 37-53% , davon 76% in tiefer Remission nach 1a (Romkens et al, IBD 2012; MOMENTUM; Rubin et al, JCC 2016)

Medikamentöse Therapien bei CED:

Steroide bei CU

- Zur Remissionsinduktion oder als Bridging (zB. bei VDZ oder AZA) geeignet:
 - Budesonid-MMX 9 mg (Cortiment®) (CORE I, Sandborn et al, Gastroenterology 2012; CORE II, Travis et al, Gut 2014)
 - Systemische Steroide: (Truelove et al, BMJ 1955; Lennard-Jones et al, Lancet 1965) (NNT 2 für klin. Resp)
 - Prednisolon 40 mg p.o. für 1 Woche, langsamer Taper - 5mg/Woche → 8 Wochen

Medikamentöse Therapien bei CED: Steroide bei CU

- **Steroide sind keine suffiziente Erhaltungstherapie!**
 - kein Benefit ggü. Placebo nach 1 a (Truelove et al, BMJ 1955; Lennard-Jones et al, Lancet 1965)
 - Keine suffiziente mukosale Heilung mit Steroiden (Ardizzone et al, CGH 2011, Travis et al, Gut 2014)

Bei CU: Niemals ein Steroid ohne Planung des nächsten Schrittes

Take Home Message 7

Therapie: Remissionserhaltung CU

- Indikationen für Immunsuppression: **wenn 5ASA alleine nicht ausreicht**
 - steroidabhängiger Verlauf (d.h. Pat. kann das Steroid nicht ausschleichen)
 - steroidrefraktärer Verlauf (d.h. keine Remission mit Steroid alleine)
 - Frührezidiv (< 3 Monate nach letzter Remission)
 - häufige Rezidive (> 2x/Jahr)
 - aktive Erkrankung trotz optimierter 5-Aminosalizylattherapie
- **Treat to target! (STRIDE-II Konsensus)**

Bei CU „accelerated Stepup“ verwenden

Take Home Message 5

Therapeutika bei CU

Substanz	Induktion	Erhaltung	Frühansprechen (vs. Placebo)	Klin. Langzeit- Remission (vs Placebo)	Endosk. Remission
Infliximab	5 mg/kg iv Woche 0,2,6	5 mg/kg q8w oder 120-240 mg sc q2w	Wo 8: 69% vs. 37%	Wo 54: 21% vs 7%	Wo 54: 17%
Adalimumab	160mg/ 80mg Woche 0, 2	40 mg q2w	Wo 8: 55% vs 45%	Wo 52: 17% vs 9%	Wo 52: 25%
Golimumab	200mg/100mg Woche 0,2	50-100 mg q4w	Wo 6: 51% vs 30%	Wo 54: 28% vs 15%	Wo 54: 42%
Vedolizumab	300 mg iv Woche 0,2, 6	300 mg iv q8w oder 108 mg sc q2w	Wo 6: 47% vs 26%	Wo 52: 42% vs 16%	Wo 52: 52%
Ustekinumab	6 mg/kg iv Woche 0	90 mg sc q8w	Wo 8: 62% vs 31%	Wo 44: 44% vs 24%	Wo 44: 51%
Mirikizumab	300 mg Woche 0, 4, 8	Ab Woche 12 200 mg sc q 4 Wochen	Wo 12: 64% vs 42%	Wo 52: 50% vs 25%	Wo 52: 59%
Tofacitinib	10 mg 1-0-1 für 8 Wochen	5 mg 1-0-1	Wo 8: 60% vs 32%	Wo 52: 41% vs 11%	Wo 52: 46%
Filgotinib	200 mg 1-0-0	200 mg 1-0-0	n. berichtet	Wo 54: 37% vs 11%	Wo 54: 16%
Upadacitinib	45 mg 1-0-0 für 8 Wochen	30 mg 1-0-0	Wo 8: 73-74% vs 25-27%	Wo 52: 52% vs 12%	Wo 52: 26%
Ozanimod	1 mg 1-0-0	1 mg 1-0-0	Wo 10: 48% vs 26%	Wo 52: 37% vs 19%	Wo 52: 30%
Azathioprin	2-2,5 mg/kg	2-2,5 mg/kg	?	Rezidiv nach 1a: 24% vs 56%	?

Bei CU: Die Art der Erhaltungstherapie ist eine individuelle Therapieentscheidung

Take Home Message 6

Vor- und Nachteile der Therapeutika

- **cave: kaum Evidenz, kaum direkte Vergleiche:**
 - VARSITY: VDZ besser als ADA (Klin Remission 31% vs 23%)
 - Network-Metaanalysen : JAKi am besten
- **Anti-TNF:**
 - hochpotent, gut verträglich
 - fragl. weniger aktiv bei CU als bei MC
 - Wirkverlust wg Antikörperbildung – ev. + AZA/MTX; Spiegelkontrollen
 - cave: Infekte (Tbc!), Malignität (selbst kein hohes Risiko), Autoimmunität
 - ADA am schlechtesten

Vor- und Nachteile der Therapeutika

- Vedolizumab
 - langsamer Wirkeintritt – ggf. Steroidinduktion
 - besser als ADA in direktem Vergleich
 - niedrigstes Infektrisiko
 - kaum sek. Wirkverlust
- Ustekinumab (Anti-IL12/23), Mirikizumab (Anti-IL23)
 - UST: manchmal langsamer Wirkeintritt – ggf. Steroidinduktion
 - weniger Infektionen und Autoimmunität als bei Anti-TNFs
 - gute Wirksamkeit bei Anti-TNF Versagern
 - Neu: Kombi Guselkumab + Golimumab (VEGA Studie)

Vor- und Nachteile der Therapeutika

- JAK Inhibitoren (Tofacitinib, Filgotinib, Upadacitinib)
 - hochpotent, schnell wirksam
 - auch bei Anti-TNF Versagen
 - lt Netzwerk-Metaanalysen am stärksten
 - Infektrisiko
 - ? Sicherheitsbedenken (v.a. Tofacitinib)
 - ? reproduktive Toxizität
- S1P Antagonisten (Ozanimod)
 - hochpotent und schnell wirksam
 - ? Toxizität
 - ? reproduktive Toxizität

Vor- und Nachteile der Therapeutika

- Azathioprin
 - Substandard-Evidenz zur Effektivität
 - langsamer Wirkeintritt – ggf. Steroidinduktion
 - ggf. in Kombi mit Anti-TNF
 - cave NW und Langzeittoxizität (Malignität)
- Methotrexat
 - als Monotherapie bei CU nicht empfohlen
 - ev. als Kombi mit Anti-TNF (kaum Evidenz)

Komplikationen bei CED: akute schwere Colitis

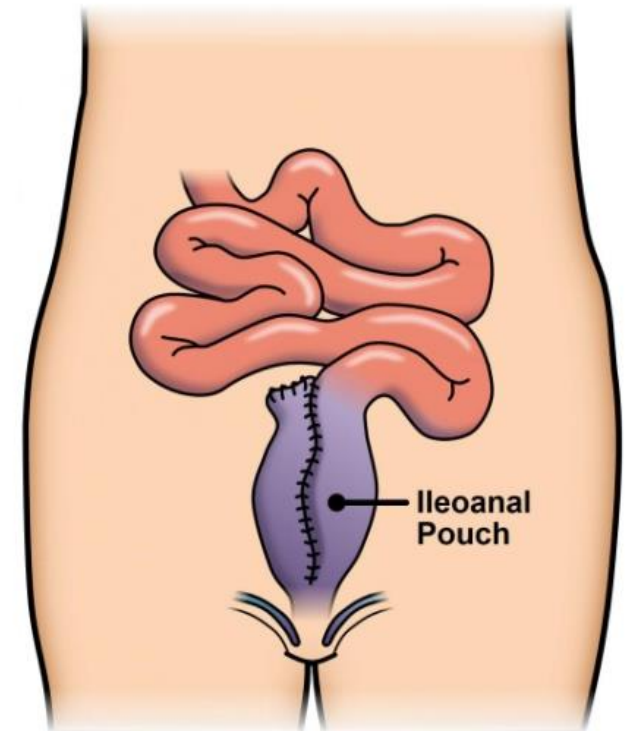
- Definiert durch ≥ 6 blutige Durchfälle UND systemische Entzündungsreaktion (HF > 90 , Fieber, Hb < 10.5 g/dl, BSG > 30 mm/h, CRP > 3 mg/dl)
- ca. 20% lifetime risk
- **Komplikationen**
 - Sepsis
 - Perforation
 - tox. Megacolon
 - refraktäre Blutung
 - **30% Risiko für Colectomie, ~2% Mortalität → stationäre Behandlung!**

Komplikationen bei CED: akute schwere Colitis

- Management
 - DD ausschließen (C. difficile, CMV)
 - iv Steroide (Prednisolon 75 mg)
 - Wenn nach 3d kein Erfolg (ca. 1/3 der Pat): Ciclosporin A oder IFX (oder Tofa)
 - CsA: (2-) 4 mg/kg/d kontinuierlich iv für 1 Woche, Talspiegel 150-250 ng/ml, dann oral
 - IFX 5 mg/kg Woche 0/2/6
 - gleich gut (Laharie et al, Lancet 2012; Williams et al, Lancet Gastroenterol Hepatol 2016 (CONSTRUCT))
 - neu: ev. Hochdosis-Tofacitinib + Steroid/CsA (Sedano et al, IBD 2021, Yang et al, IBD 2021)
 - +/- enterale Exklusionsdiät
 - 2. Rescueversuch nur in Ausnahmefällen
 - Wenn nach 3d kein Erfolg: ad Colectomie +/- Pouch (typischerweise 3-Stufen-OP)

Chirurgische Therapie bei CU

- Colectomie mit ilealer Pouch-analer Anastomose (ggf. Ileostoma)
- Ind:
 - Akute schwere refraktäre CU
 - Refraktäre CU
 - Krebs
- OP kurativ
- Kompl: Pouchitis, Cuffitis, Inkontinenz



Fürchte dich vor dem CRP bei CU

Take Home Message 8

Frage 6: 20a, m, abd. Schmerzen und Durchfälle seit 6 Monaten, neu: perianale Fistel, Colo: ileocolonischer M. Crohn. Welche Therapie am besten?

- A. Mesalazin
- B. Prednisolon
- C. Budesonid
- D. Azathioprin
- E. Infliximab

Frage 6: 20a, m, abd. Schmerzen und Durchfälle seit 6 Monaten, neu: perianale Fistel, Colo: ileocolonischer M. Crohn. Welche Therapie am besten?

- A. Mesalazin
- B. Prednisolon
- C. Budesonid
- D. Azathioprin
- E. Infliximab***

* Anti-TNFs sind als primäres Therapeutikum formell nicht zugelassen

Therapie MC: Remissionsinduktion

- MC
 - isolierter ilealer Befall, milde bis moderate Aktivität:
Budesonid po
 - sonst Steroide, Anti-TNF, (VDZ), UST, Risankizumab, Upadacitinib, +/- exklusive enterale Ernährung
 - **cave: Aminosalizylate unzureichend wirksam!**

Mesalamin wirkt bei CD nicht (ausreichend)

Take Home Message 9

Therapie: Remissionserhaltung MC

- Immunsuppression: **für alle außer leichte ileale Erkrankung!**
 - moderate bis schwere Erkrankung
 - steroidabhängiger und steroidrefraktärer Verlauf
 - früher Relapse nach Steroiden (< 3 Monate)
 - häufiger Relapse nach Steroiden (> 1 x/Jahr)
 - perianale Fisteln
 - im postoperativen Setting bei hohem Rezidivrisiko

Steroide bei MC

- **Systemische Steroide als Erhaltungstherapie ungeeignet!**
 - neuerlicher Schub nach 1a in ca. 75% der initialen Respondern (Ho et al, APT 2006; Kuenzig et al, Cochrane Database Syst Rev 2014)
 - unwirksam als Erhaltungstherapie (Steinhart et al, Cochrane Database Syst Rev 2003, Lichtenstein et al, APT 2009)
 - nur ca. 17-25% der Pat. erreichen eine endoskopische Remission (Modigliani et al, Gastroenterology 1990, Pigneur et al, JCC 2019)

Therapeutika bei MC

Substanz	Induktion	Erhaltung	Frühansprechen (vs. Placebo)	Klin. Langzeit- Remission (vs Placebo)	Endosk. Remission
Infliximab	5 mg/kg iv Woche 0, 2, 6	5 mg/kg q8w oder 120-240 mg sc q2w	Wo 4: 65% vs. 17%	Wo 54: 29-35% vs 9%	Wo 54: 30%
Infliximab + Azathioprin			?	Wo 50: 46%	Wo 50: 44%
Adalimumab	160mg/ 80mg Woche 0, 2	40 mg q2w	Wo 4: 59% vs 37%	Wo 56: 36% vs 12%	Wo 52: 24%
(Certolizumab Pegol)	400 mg sc Woche 0, 2, 4	400 mg q4w	Wo 6: 35% vs 27%	Wo 26: 62% vs 36%	Wo 54: 10%
Vedolizumab	300 mg iv Woche 0,2, 6	300 mg iv q8w oder 108 mg sc q2w	Wo 6: 31% vs 26%	Wo 52: 39% vs 22%	Wo 52: 18%
Ustekinumab	6 mg/kg iv Woche 0	90 mg sc q8w	Wo 6: 34-52% vs 22-29%	Wo 52: 53% vs 36%	Wo 52: 17%
Risankizumab	600 mg iv Woche 0, 4, 8	360 mg sc q8w ab Woche 12	Wo 4: 41% vs 25%	Wo 52: 36% vs 26%	Wo 52: 39%
Upadacitinib	45 mg po für 12 Wochen	30 mg po	Wo 12: 50% vs 29%	Wo 52: 48% vs 15%	Wo 52: 29%
Azathioprin	2-2,5 mg/kg	2-2,5 mg/kg	Nicht indiziert	Wo 50: 24% (SONIC)	17%
Methotrexat	25 mg im q1w für 16 Wochen	15 mg im q1w	Wo 16: 39% vs 19%	Wo 40: 65% vs 39% (nur Responders)	?

Bei MC: Die Art der Erhaltungstherapie ist eine individuelle Therapieentscheidung

Take Home Message 11

Bei MC: Niemals ein Steroid ohne Planung des nächsten Schrittes

Take Home Message 10

Therapiestrategien MC

- **Step-up vs Top-down:**
 - Biologika-Frühbeginn mit besserer Wirksamkeit und Langzeitprognose verbunden (D'Haens et al, Lancet 2008, Colombel et al, Lancet 2017; CALM, Hanzel et al, CGH 2022)
 - IFX+AZA besser als Monotherapie (Colombel et al, NEJM 2010; SONIC)
 - Deeskalation: nach 6-8 Monaten und deep remission: eher AZA ex (Louis et al, Lancet Gastro Hepa 2023; SPARE)
- **Frühbeginn mit Biologika bei ungünstigen prognostischen Faktoren:**
 - junge PatientInnen (Erstdiagnose < 40a)
 - Steroidtherapie bei Erstmanifestation, Versagen von AZA
 - Komplikation (Stenose, Fistel)
 - extensive Erkrankung, tiefe Ulzera, oberer GI Befall
- **Treat to target! (STRIDE-II Konsensus)**

Vor- und Nachteile der Therapeutika

- **cave: kaum Evidenz, kaum direkte Vergleiche:**
 - SEAVUE: UST gleich gut wie ADA (Klin Remission 65 % vs 61%)
 - Network-Metaanalysen : am besten IFX+AZA, (Risankizumab, Upadacitinib)
- Azathioprin
 - langsamer Wirkeintritt – ggf. Bridging notwendig
 - umstrittene Wirksamkeit als Monotherapie – IFX und ADA unterlegen
 - NW, Langzeitsicherheit (Malignität)
- Anti-TNF:
 - hochpotent, gut verträglich
 - Wirkverlust wg Antikörperbildung – **ev. + AZA/MTX**; Spiegelkontrollen
 - cave: Infekte (Tbc!), Malignität (höheres Risiko wenn + AZA), Autoimmunität
 - Certolizumab Pegol am schlechtesten

AGA Guidelines 2021, Sands et al, Lancet 2022 (SEAVUE), Barbeiro et al, Gut 2023, Neurath et al, Gut 2012, Panes et al, Gastroenterology 2013 (AZTEC); Cosnes et al, Gastroenterology 2013); Colombel et al, NEJM 2010 (SONIC), Matsumoto et al, JCC 2016 (DIAMOND), van de Castele et al, Gastro 2015 (TAXIT), D'Haens et al, Gastro 2015 (TAILORIX), Syversen et al, JAMA 2021 (NOR-DRUM)

Vor- und Nachteile der Therapeutika

- Vedolizumab
 - langsamer Wirkeintritt – ggf. Steroidinduktion
 - schlechter wirksam bei ilealem Befall
 - niedrigstes Infektrisiko
 - kaum sek. Wirkverlust
 - empfohlen bei Anti-TNF-Versagen
- Ustekinumab (Anti-IL12/23), Risankizumab (Anti-IL23)
 - manchmal langsamer Wirkeintritt – ggf. Steroidinduktion
 - weniger Infektionen und Autoimmunität als bei Anti-TNFs
 - empfohlen bei Anti-TNF Versagen
- Upadacitinib
 - hochpotent, rasch wirksam
 - auch bei perianaler Erkrankung und EIM
 - Nachteile: Infekte, ? Reproduktive Toxizität

Bei MC: hit hard and hit early (top-down)

Take Home Message 12

MC: Perianale Erkrankung

- in ca. 20-25%
- Klassifikation
 - simple vs. komplexe Fisteln
 - supra- vs. infralevatorische Fisteln
- Diagnostik: MR Becken oder EUS
- Therapie: Konservativ, Chirurgisch

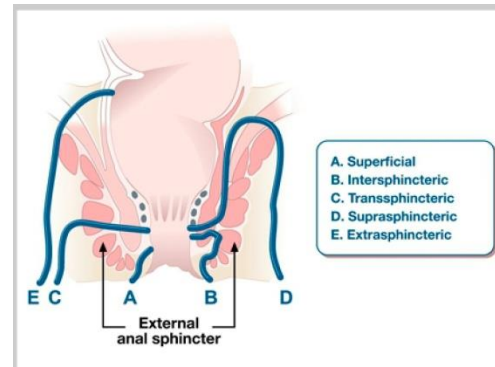


Figure 5. Parks Classification.

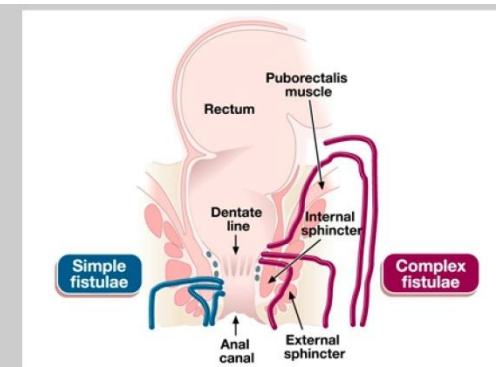


Figure 6. Simple and complex fistulae.



Frage 7: Was ist die häufigste Ursache für perianale Fisteln?

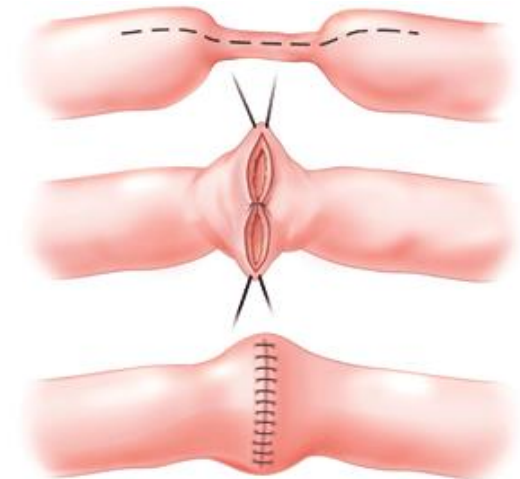
- A. M. Crohn
- B. Bestrahlung
- C. Geburtstrauma
- D. Rektale Fremdkörper
- E. Analdrüsenabszess

Frage 7: Was ist die häufigste Ursache für perianale Fisteln?

- A. M. Crohn
- B. Bestrahlung
- C. Geburtstrauma
- D. Rektale Fremdkörper
- E. Analdrüsenabszess**

Chirurgische Therapie bei MC

- Segmentresektionen, so wenig wie möglich
 - nicht kurativ
 - Ind: langstreckige, endoskopisch nicht behandelbare Strikturen, perforierende Komplikationen,
 - ev. Primär chirurgische Therapie bei isoliertem Ileumbefall
 - Kompl: post-OP Rezidiv, Kurzdarmsy
 - Strikturoplastik
 - KEINE Pouch
- Pharmakologische Remissionserhaltung:
 - Risikostratifizierung; Nikotin ex!!!
 - Anti-TNFs, ev. UST, VDZ



Illustrative risk groups	Typical patient characteristics corresponding to risk category	Illustrative risk of clinical recurrence (>18 mo after surgery)	Illustrative risk of endoscopic recurrence (>18 mo after surgery)
Lower risk	Older patient (older than 50 y) Nonsmoker First surgery for a short segment of fibrostenotic disease (<10 to 20 cm) Disease duration >10 y	20%	30%
Higher risk	Younger patient (younger than 30 y) Smoker, ≥2 prior surgeries for penetrating disease, with or without perianal disease	50%	80%

Frage 8: Welche/r Pat. hat kein erhöhtes Darmkrebsrisiko und benötigt keine Surveillance-Coloskopie?

- A. Colon. M. Crohn seit 10a, geringgradig aktiv unter Adalimumab
- B. Linksseitige Colitis seit 9 a, Remission unter Mesalazin
- C. Proctitis ulcerosa seit 15 a, mäßiggradig aktiv unter Mesalazin Supp.
- D. Colitis indeterminata seit 3 a, PSC, Remission unter Mesalazin
- E. Pancolitis ulcerosa seit 8 a, hochgradig aktiv unter Vedolizumab

Frage 8: Welche/r Pat. hat kein erhöhtes Darmkrebsrisiko und benötigt keine Surveillance-Coloskopie?

- A. Colon. M. Crohn seit 10a, geringgradig aktiv unter Adalimumab
- B. Linksseitige Colitis seit 9 a, Remission unter Mesalazin
- C. Proctitis ulcerosa seit 15 a, mäßiggradig aktiv unter Mesalazin Supp.**
- D. Colitis indeterminata seit 3 a, PSC, Remission unter Mesalazin
- E. Pancolitis ulcerosa seit 8 a, hochgradig aktiv unter Vedolizumab

Komplikationen bei CED: Darmkrebs

- Bei CU (außer Proctitis) und colonischem MC
- Häufigkeit:
 - in früheren Studien in bis zu 18% nach 30 Jahren (Eaden et al, Gut 2011)
 - neuere Studien (durch bessere Therapie/Surveillance?) : 7% nach 30a (Selinger et al, CGH 2014)
- Risikofaktoren:
 - Erkrankungsausdehnung, -Dauer und Schweregrad
 - PSC (absolute Risikoerhöhung um ~30%!)
- „Field effect“ bei Tu-Entstehung
- Surveillance nach Risikostratifizierung

Colonische CED ist eine Präkanzerose

Take Home Message 15

Komplikationen bei CED:

- Extraintestinale Manifestationen: muskuloskelettal, kutan, ophthalmologisch
- Anämie
- Osteoporose
- Thromboembolie
- Infektionen
- Malignität
 - Lymphome
 - Hautkrebs
 - andere Malignitäten

Extraintestinale Manifestationen können invalidisieren

Take Home Message 14

Zusammenfassung

- CED ist ein Syndrom
- CED sind chronisch aktive destruierende Erkrankungen
- Grundsätzlich benötigt jede CED eine Erhaltungstherapie
- CU primär mit Mesalazin behandeln; bei MC wirkt Mesalazin nicht (ausreichend)
- Steroide sind keine Erhaltungstherapie – niemals Steroid ohne Planung des nächsten Schrittes
- Die Art der Erhaltungstherapie ist eine individuelle Therapieentscheidung
- Bei CU: accelerated Step-up
- Bei MC: Top down
- Fürchte dich vor dem CRP bei CU (akute schwere Colitis ulcerosa)
- Extraintestinale Manifestationen können invalidisieren
- Colonische CED ist eine Präkanzerose

Vielen Dank!

