

10. März 2016, Liechtenstein

Diagnostik, Therapie und Führung der Patienten bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Gerhard Rogler, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, UniversitätsSpital Zürich



Grundsätzliche wichtige Unterscheidung:

- organische versus funktionelle Beschwerden
- Chronische Abdominalbeschwerden, Meteorismus, Obstipation, Diarrhoe und Stuhlunregelmäßigkeiten sind sehr häufige Symptome in der allgemeinärztlichen, internistischen und gastroenterologischen Praxis.
- Bei etwa 50 % der Patienten kann die Routinediagnostik keine richtungsweisenden Befunde liefern.
- Es besteht Unsicherheit über das Ausmaß der notwendigen Ausschlussdiagnostik.



Grundsätzliche wichtige Unterscheidung:

- organische versus funktionelle Beschwerden
- Bei einer Stichproben-Analyse berichteten 13 % von 2050 Personen über Blähungen und 11 % über Bauchschmerzen in den letzten 7 Tagen ¹
- 30–50 % der Menschen mit anhaltenden Bauchbeschwerden suchen einen Arzt auf ²



¹ Hiller W, Rief W, Brähler E. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2006;
² Oberndorff-Klein Woolthuis AH, Brummer RJ, et al. IScand J Gastroenterol Suppl 2004

- organische versus funktionelle Beschwerden

- Bei nur etwa 50 % der Patienten, die sich mit anhaltenden Bauchbeschwerden (> 3 Monate) beim Allgemeinarzt oder Gastroenterologen vorstellen liegt eine funktionelle gastrointestinale Störung vor (1)



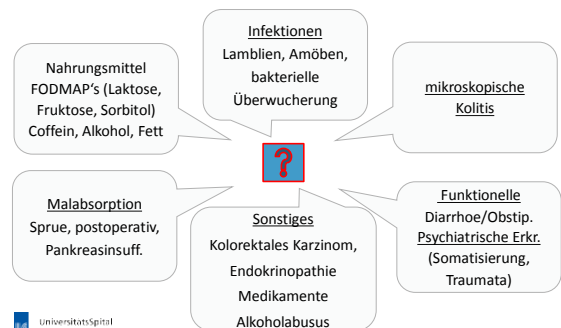
² Oberndorff-Klein Woolthuis AH, Brummer RJ, et al. IScand J Gastroenterol Suppl 2004

Klinische Symptome von CED sind unspezifisch

	M. Crohn (n = 279)	Colitis ulcerosa (n = 113)
Durchfälle	89.5 %	96.4 %
Blutbeimengungen	23.3 %	89.3 %
Schmerzen	86.9 %	81.3 %
allg. Unwohlsein	81.7 %	40.2 %
Gewichtsverlust	59.6 %	38.4 %
Arthralgien	29.2 %	27.7 %
Fieber	24.7 %	20.5 %
Hautveränderungen	14.2 %	15.2 %



Differentialdiagnosen von IBD



1. Termin bei gastrointestinalen Beschwerden

Anamnese

Status

Basis-Labor (Diff-BB, Chemie mit Leber/Pankreas/Niere, Entzündungsmarker)

Ultraschall Abdomen (oder 2. Visite)

Provisorische Planung weiteres Abklärungsprozedere angepasst an Patienten (Berücksichtigung Anamnese, Status, Labor)

Red Flags

Anamnese

- Symptombeginn >50 Jahre
- Gewichtsverlust
- Familienanamnese für kolorektales Karzinom / IBD
- Blut ab ano
- Nächtliche Symptome

Befunde

- Fieber
- Abnormalitäten im Status
- Pos. Hämoccult

Labor

- Anämie
- Leukozytose
- CRP ↑
- Abnorme Chemie

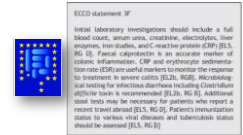


Weitere Laboruntersuchungen

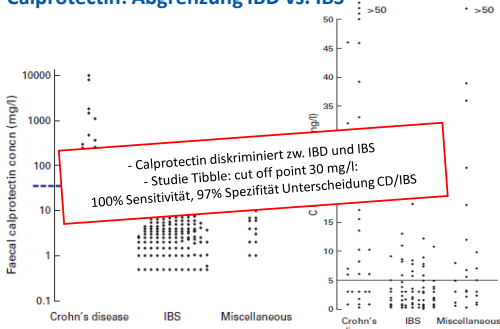
- TSH
- Sprue Serologie
 - (immer, keine positive Evidenz) Hamm LR, Am J Gastroenterol. 1999 May;94(5):1279-82.
- Calprotectin
 - (bei Diarrhoe-Komponente, OR 4,34) Garcia Rodriguez LA, Scand J Gastroenterol 2000; 35: 306-311
 - (bei Diarrhoe-Komponente, OR 16.3-27.8) Sanders et al. Lancet 2003; 358:1504
 - (bei Diarrhoe-Komponente, OR 16.3-27.8) Langhorst J. Am J Gastroenterol 2006; 103: 162-9
 - (bei Diarrhoe-Komponente, OR 16.3-27.8) Tibble et al. Gastroenterology 2002 Aug;123(2):450-60
- Pankreaselastase Stuhl
 - (6.1% bei Diarrhoe-Komponente)
- Parasitologie Stuhl (3x)
 - (bei Diarrhoe-Komponente, Reiseanamnese, keine Evidenz) Leeds J, Clin Gastr Hepatol 2010 May;8(5):433-8
- Laktasedefizienz
 - (LCT-13910, bei Diarrhoe-Komponente) Hamm LR, Am J Gastroenterol. 1999 May;94(5):1279-82.
 - (LCT-13910, bei Diarrhoe-Komponente) Kumar S. J Gastroenterol Hepat. 2012 Sep 18 (epub). Corley et al. South Med J 2009 Oct; 102(10):1010-12
 - (LCT-13910, bei Diarrhoe-Komponente) Bernardes-Silva CF 2007 Nov;386(1-2):7-11

Basislabor

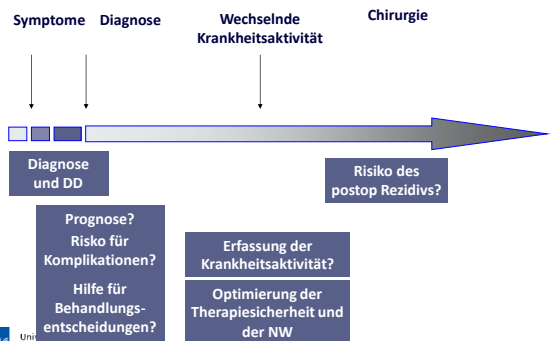
- Blutbild, CRP
- Elektrolyte, Leberwerte
- Stuhlprobe
 - Clostridium difficile (Toxin und Kultur)
 - allgemeine Stuhl bakteriologie
 - Parasitologie (Amöben, Lamblien)
 - fäkales Calprotectin



Calprotectin: Abgrenzung IBD vs. IBS



Wann brauchen wir Diagnostik bei CED?



Initiales Labor (ECCO 2E)

Blutbild (Anämie und Thrombozytose)

CRP und BSG (korreliert mit klinischen Aktivitätsindizes)

» BSG korreliert mehr mit Aktivität von Colitis als Ileitis

» CRP und BSG sind unspezifisch

Stuhlmarker

- Stuhl bakteriologie, Clostridium difficile -Toxin
- weitere Stuhluntersuchungen bei Reiseanamnese
- Flüssigkeitsmangel, Malabsorption
- Leberparameter
- pANCA / ASCA

UniversitätsSpital Zürich
Van Assche et al; J Crohn 2010; 4:7
Hafmann; Z Gastroenterol 2008; 46:1094

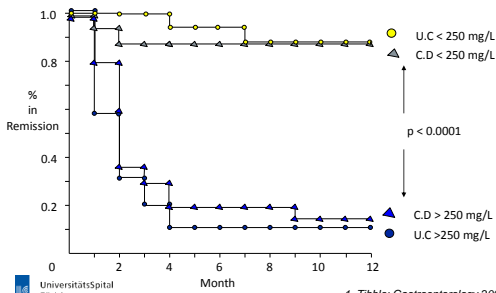
Weitere Laboranalysen

Test	IBD vs other disease	UC vs CD	Risk of complications	Active disease vs remission	Assess mucosal healing	Predict relapse	Predict response to therapy
Calprotectin	+			+	+	+	+
Lactoferrin	+			+	+	+	+
SI00A12	+			+	+	+	+
CRP	+			+	+	+	+
ESR	+			+		+	
Serologies		+	+				+

UniversitätsSpital Zürich
Lewis; Gastroenterology 2011; 140:1817

Calprotectin und Schubrisiko

- Tibble: 43 pt mit CD, 37 mit UC in klinischer Remission, calprotectin
- Relapse definiert mit klinischen Aktivitätsindizes, 12 Monate



UniversitätsSpital Zürich

Serumantikörper bei CED

Antikörper	Bindet	CD	UC
ASCA	Mannose von Saccharomyces cerevisiae	+ (40-60%)	-
pANCA	Neutrophile	+ (UC-like CD)	+ (40-60%)
PAB	Pankreas	+ (15-30%)	+
Omp (C)	Outer Membrane porin (E. Coli)	+ (20-40%)	+
I2	Pseudomonas fluorescens	+ (20-40%)	-
cBir1	Flagellin	+ (20-50%)	-
ACCA	Glycan (Chitobioside)	+ (20-40%)	-
ALCA	Glycan (Laminaribioside)	+ (20-40%)	-

UniversitätsSpital Zürich

Serumantikörper bei CED

	CD	UC	Healthy
P-ANCA	2-28%	45-82%	1-7%
ASCA	41.7%	5-15%	5%
Anti-OMPC	24-55%	5-11%	5%
Anti-I2	54%	10%	4%
Anti-CBir 1	50%	6%	8%
Antiglycan Ab's	36%	< 10%	0%
PAB (IIF)	27-39%	2-6%	0-2%

UniversitätsSpital Zürich
1. Papp; World J Gastro 2007 13: 2028

Labor bei bekannter UC (Schub)

- Blutbild, CRP, Elektrolyte, Leberwerte
- Calprotectin als Verlaufsparemeter
- Infektiöse Erreger (C. Diff.) jedes Mal suchen?

diagnostische Ausbeute gering^{1,2}

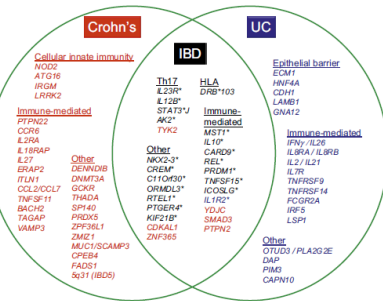


- nicht bei jedem flare Suche nach Pathogenen notwendig, sicher aber bei jedem refraktären oder schweren Schub, bzw. nach vorgehendem Antibiotikagebrauch
- bei Immunsupprimierten an CMV denken

UniversitätsSpital Zürich

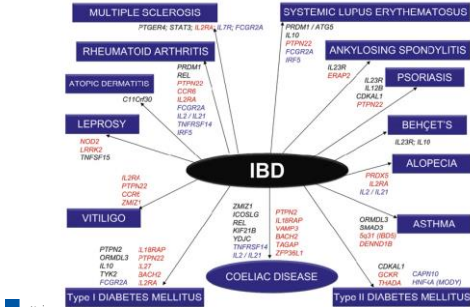
1: Brown W.S. et al.; Digestion 1992 2: Weber P. et al.; J Clin Gastroenterol 1992

> 190 genetische Risikofaktoren



C W Lee et al., New IBD genetics: common pathways with other diseases, Gut 2011;60:1739-1753

Einige CED Risikofaktoren spielen bei vielen anderen Autoimmunerkrankungen eine Rolle



C W Lee et al., Gut 2011;60:1739-1753

Macht die genetische Analyse Sinn?

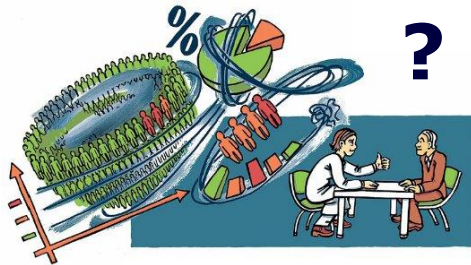
«Ich habe eine schwere Colitis. Ich will wissen, ob meine Kinder auch ein erhöhtes Risiko haben»

«Wenn ich Risikogene habe, will ich keine Kinder»

«Bin ich schuld daran, dass meine Tochter einen Morbus Crohn hat?»

"The risks that kill you are not necessarily the risks that anger and frighten you"

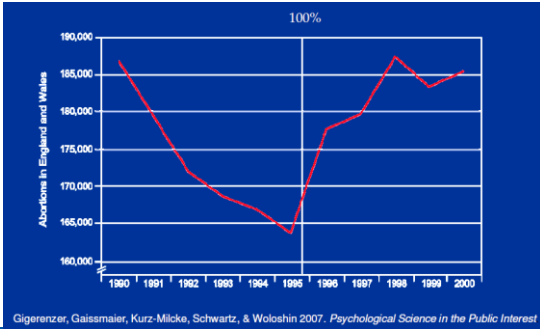
Sandman 1987



Die Fehlbewertung von Risiken kann fatale Folgen haben:

- 1995 führten Berichte der britischen Presse über das doppelt so hohe Thromboserisiko bestimmter Antibabypillen zu panischer Verunsicherung bei Frauen, die teilweise die Pille spontan absetzten.
- Es entstanden ungefähr 13.000 zusätzliche Abtreibungen in England und Wales im Folgejahr.

Risiko-Bewertung



UniversitätsSpital
Zürich

Die Fehlbewertung von Risiken kann fatale Folgen haben:

- An den Folgen dieser Abtreibungen starben mehr Frauen (u.a. durch Thrombosen), als durch das erhöhte Risiko der Pille zu erwarten war
- Hätten die Medien nicht relative Risikoangaben verwendet („Das Risiko steigt um 100 Prozent“), sondern stattdessen das absolute Risiko angegeben („statt 1 erleiden 2 von je 7.000 Frauen eine Thrombose“) wäre das reale Risiko besser verständlich gewesen.

UniversitätsSpital
Zürich

Sollte man einen Gentest für NOD2 machen?

- Veränderungen im NOD-2 Gen mit erhöhtem Risiko für M. Crohn verbunden
- Risiko bis zu 4-fach bei einer Mutation
- Risiko bis zu 40-fach bei zwei Mutationen
- bis 28 % aller Patienten mit Morbus Crohn haben Veränderungen im NOD-2 Gen, aber nur 14% aller nicht Betroffenen

UniversitätsSpital
Zürich

Hugot et al; Ogura et al: *Nature* 2001

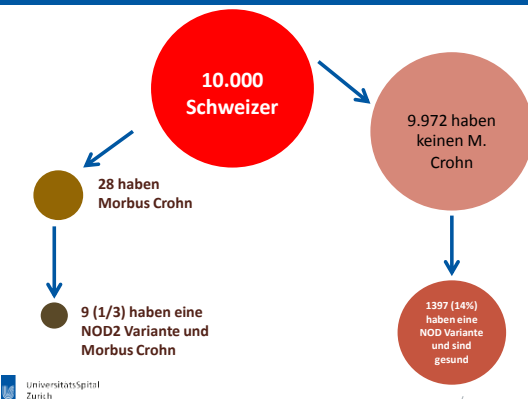
Sollte man einen Gentest für NOD2 machen?

- Jeder 400ste Schweizer hat einen Morbus Crohn

UniversitätsSpital
Zürich

Sollte man einen Gentest für IBD machen?

Nein!



UniversitätsSpital
Zürich

UniversitätsSpital
Zürich

Sollte man alle Patienten mit IBD auf Zöliakie screenen?

- 1% der Schweizer Bevölkerung hat eine Zöliakie
- Die Serum-Tests für tissue Transglutaminase zeigen eine Sensitivität von 98% (erkennen 98 von 100 Patienten, die tatsächlich eine Zöliakie haben)
- Die Serum-Tests für tissue Transglutaminase zeigen eine Spezifität von 98% (nur 2% der positiv diagnostizierten haben keine Zöliakie)

