

## **Gastro-Konzil 2010:**

### **Rationelle Diagnostik und Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen**

*Zusammenfassung der Mitschrift der Vorträge von Prof. Schölmerich und Dr. Aust*

#### **Vortrag Prof. Schölmerich: Bewährtes und Neues in Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa**

##### **Zum natürlichen Verlauf und zur Prognose:**

Es ist festzustellen, dass sich Patienten mit M. Crohn bzw. Colitis ulcerosa hinsichtlich der Schwere der Verläufe individuell deutlich unterscheiden. Da in allererster Linie diejenigen Patienten bei Colitis ulcerosa mit einem schweren, rezidierten (therapierefraktären) Verlauf ein deutlich erhöhtes Karzinomrisiko aufweisen und die Studien zum Karzinomrisiko bei Colitis ulcerosa an Zentren durchgeführt wurden, die sich auf die Behandlung schwerer Verläufe spezialisiert haben, wurde das Karzinomrisiko der Colitis ulcerosa in der Vergangenheit deutlich überschätzt. Man geht heutzutage von einem Risiko von 0,03% pro Patient pro Jahr aus. Bei schweren Verläufen beträgt das Langzeitrisiko jedoch weiterhin 10%. Hinsichtlich der Risikofaktoren, die mit einer Colitis ulcerosa assoziiert sind, ist vor allem die Familienanamnese wichtig. Bei 2 Verwandten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung ist das Risiko, ebenfalls an einer Colitis ulcerosa zu erkranken, etwa um den Faktor 7 erhöht.

##### **Neues zur Pathogenese:**

Man geht heutzutage davon aus, dass die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen durch Fehlregulationen im Immunsystem bedingt sind. Dementsprechend wurden in letzter Zeit über 30 neue Suszeptibilitätsloci bei M. Crohn identifiziert, die ganz überwiegend mit Immundefekten bzw. intestinalen Barrierefunktionen zu tun haben. So konnte außerdem gezeigt werden, dass Patienten mit M. Crohn nach Haut- bzw. Schleimhautschädigung eine gestörte IL-8-Produktion und gestörte Akkumulation von neutrophilen Granulozyten aufwiesen.

##### **Diagnostik:**

- Zur Ausbreitungsdiagnostik empfiehlt Prof. Schölmerich bei Colitis ulcerosa die Koloskopie, bei M. Crohn die Koloskopie, eine Ösophagogastro-duodenoskopie sowie ein CT-Enteroklysma zur Beurteilung des Dünndarms. Eine Kapselendoskopie ist zwar gegenüber dem CT-Enteroklysma sensitiver hinsichtlich des Auffindens kleiner Läsionen, allerdings sind diese häufig ASS/NSAR-induziert und nicht durch den M. Crohn. Außerdem ist die

klinische Bedeutung dieser kleinen Läsionen umstritten.

- Prof. Schölmerich sieht keinen Nutzen von Random-Biopsien bei Überwachungskoloskopien von Colitis-Patienten. In der anschließenden Diskussion weist Prof. Stolte darauf hin, dass mittlerweile erfahrene Endoskopiker 80% der Dysplasien als auffälligen endoskopischen Befund erkennen. Außerdem sieht aufgrund der neuen Daten zum Karzinomrisiko Prof. Schölmerich den Nutzen der Kontrollendoskopien lediglich bei entsprechenden Hochrisikopatienten. Allerdings weist Prof. Schölmerich auch darauf hin, wenn sich ausgedehnte Veränderungen am Darm finden, die mit entsprechendem Funktionsverlust einhergehen („starres Rohr“), dass dann eine Kolektomie auch zur Karzinomprophylaxe bzw. rechtzeitigen Erkennung bereits vorhandener Karzinome aus seiner Sicht gerechtfertigt erscheint.

#### **Opportunistische Infektionen:**

Wichtig ist, dass vor allem bei Colitis ulcerosa (seltener aber auch bei M. Crohn) opportunistische Infektionen auftreten können. Dabei stehen vor allem die CMV-Infektion und eine Infektion mit Clostridium difficile im Vordergrund (letztere kann zu nicht gerechtfertigten Kolektomien führen!). Dementsprechend sollte im akuten Schub eine mikrobiologische Stuhluntersuchung zum Ausschluss einer Superinfektion durchgeführt werden. Wichtig wäre für den Pathologen auch eine Mitteilung, falls sich bei einer Colitis ulcerosa endoskopisch tiefe, serpingiöse Ulzera zeigen (da diese typisch für eine CMV-Infektion sind).

#### **Serummarker zur Beurteilung der Krankheitsaktivität:**

Die Serumspiegel von Calprotectin und Lactoferrin sind insbesondere beim M. Crohn zur Erfassung der intestinalen Entzündungsaktivität gut geeignet (so lassen sich vor allem bei Kindern Koloskopien einsparen).

### Therapie:

- Zur Therapie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung stehen vier verschiedene Wirkstoffklassen zur Verfügung:
  1. lokal wirksame Substanzen wie 5-ASA oder entsprechende topisch wirksame Steroide wie Budesonid
  2. systemisch wirksame Steroide
  3. weitere Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Cyclosporin A.
  4. Biologicals.
- Dabei legt Prof. Schölmerich Wert darauf, dass die Patienten weder über-, noch untertherapiert werden sollten. Er schlägt vor, die Therapie zu eskalieren, da vor allem Patienten mit hoher, therapierefraktärer Krankheitsaktivität vom Einsatz der neuen, sehr teuren Biologicals profitieren.
- Wichtig ist bei der Therapie zu beachten, dass alle systemisch wirksamen immunsuppressiven Substanzen, vor allem aber die Biologicals (wie Infliximab), mit einer erhöhten Rate an Infektionserkrankungen bis hin zur Sepsis einhergehen. Außerdem ist bei diesen Substanzen das Risiko, eine lymphoproliferative Erkrankung zu entwickeln, erhöht.
- Da die Immunsuppressiva nicht sofort wirken, wird vor allem in Frankreich die zunächst überlappende Gabe von Biologicals und Immunsuppressiva mit anschließendem Pausieren der Biologicals zur Therapie von schweren Verläufen/eines akuten Schubes einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung propagiert. Diese Regime ist hochwirksam, es muss jedoch unbedingt auf die Nebenwirkungen (v. a. Sepsis) geachtet werden.

## Vortrag Dr. Aust: Flache und polypoide intraepitheliale Neoplasien bei Colitis ulcerosa: histologische Differentialdiagnostik und klinische Bedeutung

- Es wird betont, dass das Karzinomrisiko bei CED-Patienten erhöht ist: 1% bis 2% aller kolorektalen Karzinome entstehen auf dem Boden einer CED-Erkrankung. Dabei steigt das Karzinomrisiko der Colitis ulcerosa-Patienten mit:
  - frühem Erkrankungsbeginn
  - zunehmender Erkrankungsdauer
  - zunehmender Erkrankungsausdehnung
  - hochgradiger Aktivität der Entzündung
  - Nachweis von Dysplasien/intraepithelialen Neoplasien (flach oder DALM)
  - gleichzeitig bestehender primär sklerosierender Cholangitis (PSC)
- Da Dysplasien häufig auch in flachen Läsionen entstehen, die in konventioneller endoskopischer Technik schwach oder kaum zu erkennen sind, können moderne Techniken wie hoch auflösende Videoendoskopie oder Magnifikationsendoskopie die Detektionsrate deutlich verbessern. Für Pathologen bleibt der HE-Schnitt der Goldstandard zur Diagnose einer Dysplasie (intraepitheliale Neoplasie) bei einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, wenngleich immunhistochemische Untersuchungen für den Proliferationsmarker Ki67 und das Protoonkogen p53 bei der Diagnosestellung hilfreich sein können.
- Da eine beträchtliche Interobserver-Variabilität hinsichtlich der Diagnose einer Kolitis-assoziierten Dysplasie besteht, empfiehlt die aktualisierte Leitlinie, dass die Dysplasiediagnose stets durch eine externe Zweitmeinung (eines erfahrenen Gastroenteropathologen) bestätigt werden sollte.
- Eine endoskopisch sichtbare Läsion mit Dysplasie (DALM) stellt laut WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2000 immer eine „high risk“-Läsion dar, auch wenn histologisch lediglich eine niedriggradige intraepitheliale Neoplasie in der Biopsie gefunden wurde.
- Die aktualisierte Leitlinie empfiehlt bei Nachweis einer hochgradigen intraepithelialen Neoplasie bzw. einer DALM die Proktokolektomie. Bei Nachweis einer niedriggradigen intraepithelialen Neoplasie sollte der Patient über das Malignitätsrisiko aufgeklärt werden und anschließend entweder eine Proktokolektomie (relative OP-Indikation) oder eine endoskopisch-bioptische Kontrolle innerhalb von 3 Monaten mit anschließender engmaschiger Überwachung angeboten werden.

- Wegen der therapeutischen Konsequenzen ist bei Biopsieentnahme/Abtragung von polypösen Läsionen bei einer Colitis ulcerosa die Unterscheidung zwischen einer DALM und einem sporadischen Adenom, das nicht mit einem erhöhten Karzinomrisiko assoziiert ist, entscheidend. Dies gelingt unseres Erachtens in vielen Fällen rein histologisch, in Zweifelsfällen kann jedoch, wie Frau Dr. Aust betont, der endoskopische Befund bzw. eine entsprechende Rücksprache mit dem Endoskopiker nützlich sein. In einigen Zweifelsfällen ist es auch nicht möglich, zwischen einer DALM und einem sporadischen Adenom zu unterscheiden.
- Wichtig für das Verständnis der Karzinogenese im Rahmen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen ist die sog. Feldkanzerisierung: d. h. molekulare Veränderungen gehen den histologisch nachweisbaren Dysplasien voraus und betreffen auch ein größeres Darmareal als die histologisch bzw. endoskopisch fassbaren Veränderungen.