

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

PD Dr. med. J.G. Bode

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie

Direktor: Professor Dr. D. Häussinger

Johannes.Bode@med.uni-duesseldorf.de



Vortrag CED 2009_J Bode

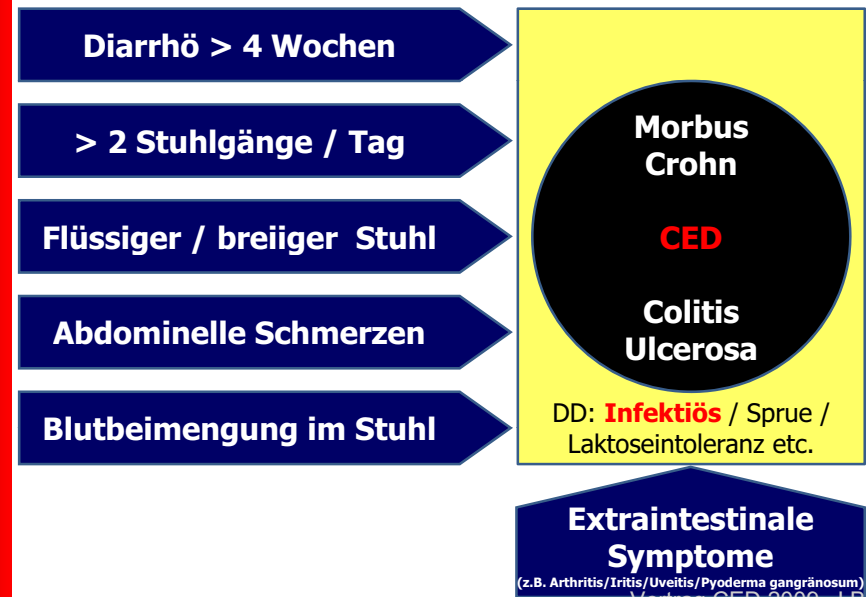
- **Symptomatik und Diagnostik**
- **Ätiologie**
- **Einflussfaktoren: Ernährung/Lebenstil**
- **Therapie**

Vortrag CED 2009_J Bode

- **Symptomatik und Diagnostik**
- **Ätiologie**
- **Einflussfaktoren: Ernährung/Lebenstil**
- **Therapie**

Vortrag CED 2009_J Bode

CED Leitsymptome



Vortrag CED 2009_J Bode

Symptomatik

	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn
Blutung	80 %	22 %
Diarrhö	90 %	73 %
Bauchschmerzen	47 %	77 %
Fisteln	0 %	40 %
Gewichtsverlust	5 %	54 %
Fieber	1 %	35 %
Anämie	40 %	27 %

Vortrag CED 2009_J Bode

Epidemiologie

Prävalenz

Morbus Crohn 10 – 70 / 100.000 Einwohner
Colitis ulcerosa 20 – 130 / 100.000 Einwohner

Inzidenz

Morbus Crohn 0,5 – 6,3 / 100.000 Einwohner und Jahr
Colitis ulcerosa 1,3 – 15,1 / 100.000 Einwohner und Jahr

Vortrag CED 2009_J Bode

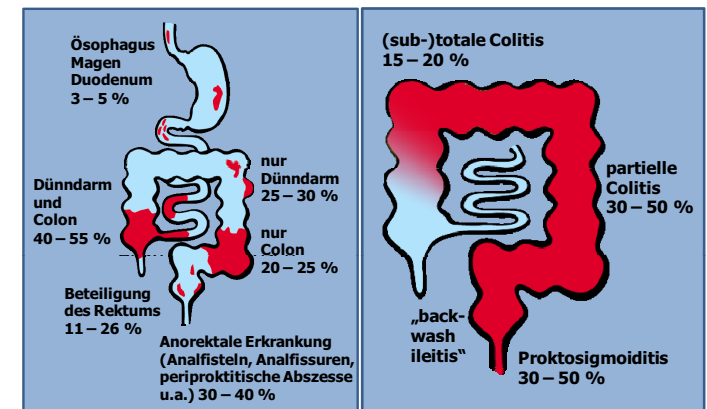
Diagnostik

	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn
Erstdiagnose und Schub	Koloskopie Bildgebung	Koloskopie Gastroskopie Bildgebung Dünndarm
	BSG, Leukozyten, CRP, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, AP, --GT, GOT, GPT, PTZ, Vitamin A, Vitamin B₁₂ und Stuhl: pathogene Keime	
Kontrolle	Sigmoidoskopie (Koloskopie) (Ultraschall, CT)	Ultraschall (CT)
	BSG, Leukozyten, CRP	

Vortrag CED 2009_J Bode

Differentialdiagnostik

	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Bevorzugter Befall	Terminales Ileum (bis 80%)	Rektum (~100%)
Befallsmuster	Diskontinuierlich gesamter GI-Trakt	Kontinuierlich Kolon



Vortrag CED 2009_J Bode

Differentialdiagnostik

	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Bevorzugter Befall	Terminales Ileum (bis 80%)	Rektum (~100%)
Befallsmuster	Diskontinuierlich gesamter GI-Trakt	Kontinuierlich Kolon
Pathologie	Transmurale Entzündung	Nur Mukosa
Extraintestinale Manifestationen	Erythema nodosum Pyoderma gangraenosum Uveitis, Arthritiden	Seltener
Typische Komplikationen	Fisteln, Fissuren, Abszesse, Stenosen, Konglomerattumoren	Toxisches Megakolon Blutungen
Klinik	Schmerzen Koliken Fisteln	Blutige Diarrhoen

Vortrag CED 2009_J Bode

Diagnostik

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED):

Extraintestinale Manifestationen

		Häufigkeit
Gelenke	Polyarthritits, Monarthritits, Sakroileitis	26 %
Haut	Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum	19 %
Leber	Fettleber, chronisch aktive Hepatitis, primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	7 %
Augen	Iridozyklitis, Uveitis	4 %
Mund	Aphthen	4 %
Lunge	Alveolitis, Lungenfibrose	< 1 %

Vortrag CED 2009_J Bode

Diagnostik

Diagnosestellung

Colitis ulcerosa: Schweregrade

	milde	schwer	schwerst
Diarrhö	< 6 / Tag	> 6 / Tag	> 10 / Tag
Blutungen	gering	stark	sehr stark
Anämie	gering	Hb < 10	Hb < 8
Fieber	keines	> 37,8°C	> 38,8°C
BSG	30	> 30	> 50
Albumin	normal	3 – 4 g %	< 3 g %

Vortrag CED 2009_J Bode

Diagnostik

Diagnosestellung

Morbus-Crohn-Aktivitätsindex (CAAI)

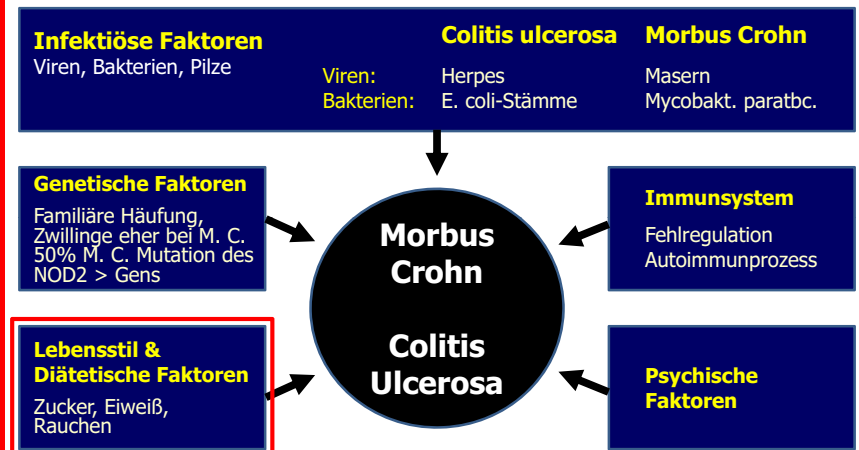
Zahl der ungeformten Stühle (pro Woche)	x	2
Bauchschmerzen (Wochenscore)	x	5
Allgemeinbefinden (Wochenscore)	x	7
Hautveränderungen, Gelenkschmerzen, Uveitis, Fieber, Fisteln	je	20
Diarrhötherapie, symptomatisch		30
Resistenz 0 – 1 – 2	x	30
Hämatokrit (Standard-HK – aktueller HK)	x	6
Gewicht (1 – Gewicht/Standardgewicht)	x	100

Best et al. (1979)
Vortrag CED 2009_J Bode

- Symptomatik und Diagnostik
- Ätiologie
- Einflussfaktoren: Ernährung/Lebenstil
- Therapie

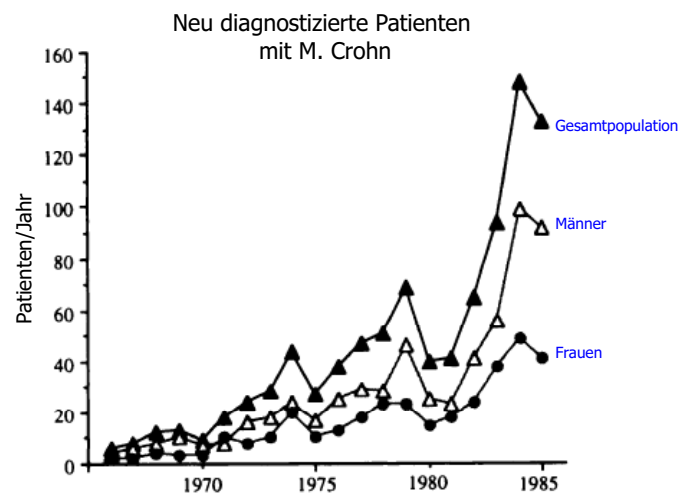
Vortrag CED 2009_J Bode

Ätiologie/Pathogenese



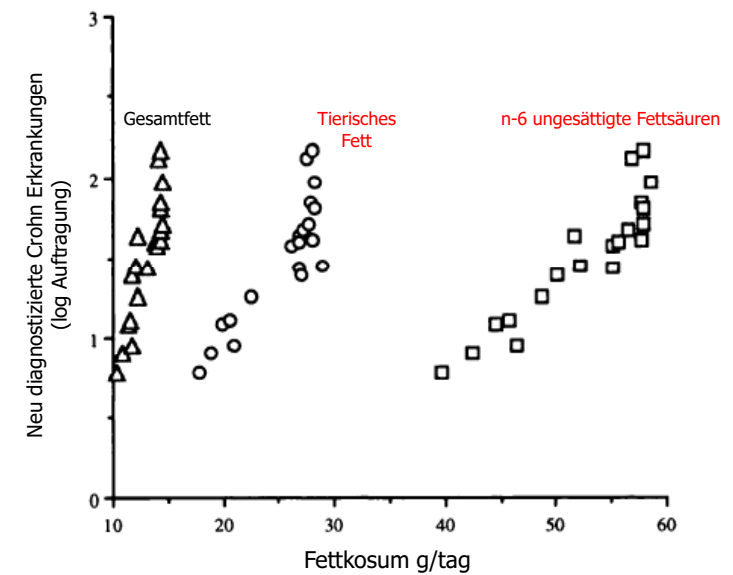
Vortrag CED 2009_J Bode

Ernährungsgewohnheit und Crohninzidenz in Japan



Shoda R et al., Am J Clin Nutr, 1996

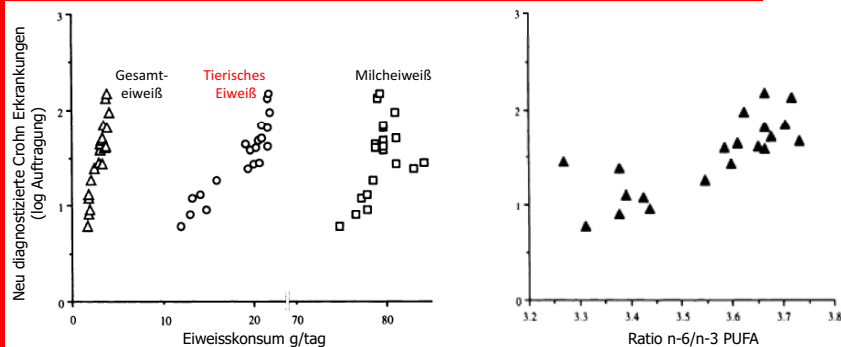
Vortrag CED 2009_J Bode



Shoda R et al., Am J Clin Nutr, 1996

Vortrag CED 2009_J Bode

Ernährungsgewohnheit und Crohn-Inzidenz



Erhöhte Inzidenz des M. Crohn korreliert mit:

- Vermehrter Konsum von:
 - n-6 ungesättigten Fettsäuren
 - tierischem Eiweiss
- Reduzierter Konsum von:
 - n-3 ungesättigten Fettsäuren

Shoda R et al., Am J Clin Nutr, 1996
Vortrag CED 2009_J Bode

Ernährungsgewohnheit und Rezidivrate einer CU

	Median daily consumption (g)		Categorical analysis (comparing tertiles to tertile of lowest dietary intake)			Continuous analysis	
	Relapse	Non-relapse	Medium intake OR (95% CI)	High intake OR (95% CI)	LRT p	Linear trend OR/10g	(95% CI)
Cereals and cereal products	256	259	0.82 (0.37-1.82)	1.04 (0.46-2.35)	0.816	1.01	(0.99-1.04)
Milk and milk products	221	201	1.17 (0.53-2.59)	1.33 (0.60-2.97)	0.779	1.00	(0.99-1.02)
Eggs	16	13	1.78 (0.80-3.98)	2.26 (1.01-5.08)	0.119	1.05	(0.94-1.18)
Vegetables	334	345	0.68 (0.30-1.53)	1.12 (0.50-2.52)	0.439	1.01	(0.98-1.03)
Fruit	220	260	0.98 (0.44-2.19)	0.79 (0.35-1.79)	0.818	1.00	(0.98-1.02)
Fish and fish products	32	35	1.52 (0.67-3.46)	1.26 (0.56-2.81)	0.602	1.02	(0.94-1.11)
Meat and meat products	195	146	1.37 (0.60-3.13)	3.20 (1.31-7.79)	0.027	1.08	(1.03-1.12)
Red and processed meat	172	124	2.16 (0.93-4.98)	5.19 (2.09-12.9)	0.001	1.10	(1.05-1.15)
Nonalcoholic beverages	1234	1260	0.92 (0.42-2.13)	1.23 (0.74-3.21)	0.361	1.00	(1.00-1.01)
Alcoholic beverages	238	150	0.80 (0.35-1.82)	2.71 (1.10-6.67)	0.017	1.01	(1.00-1.02)
Sugars, preserves, and snacks	44	54	1.29 (0.58-2.87)	0.94 (0.42-2.12)	0.723	1.01	(0.94-1.08)

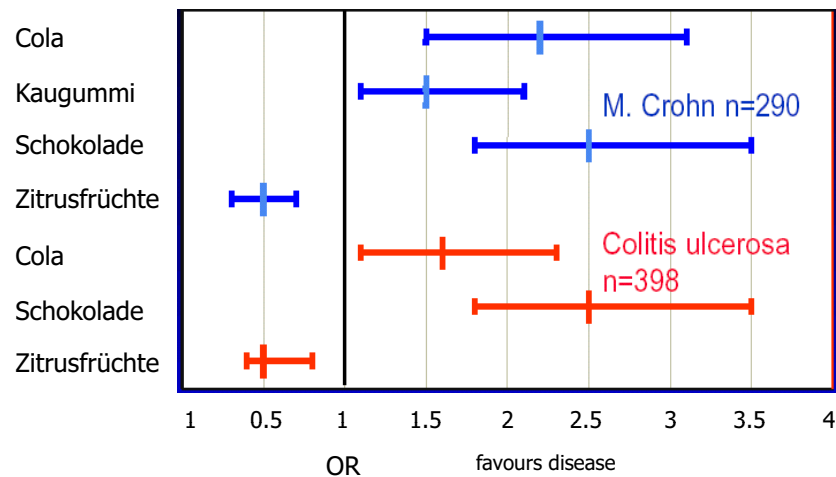
p value from likelihood ratio test (LRT).
OR (95% CI), odds ratio (95% confidence interval).

Erhöhtes Risiko für Rezidiv eines M. Crohn korreliert mit:

- Vermehrter Konsum von:
 - „rotem“ Fleisch und prozessiertes Fleisch
 - Alkoholischen Getränken

Jowett et al., Gut, 2004
Vortrag CED 2009_J Bode

Assoziation zwischen Ernährungsgewohnheiten und CED



Russel et al., Eur J Gastro Hep, 1998
Vortrag CED 2009_J Bode

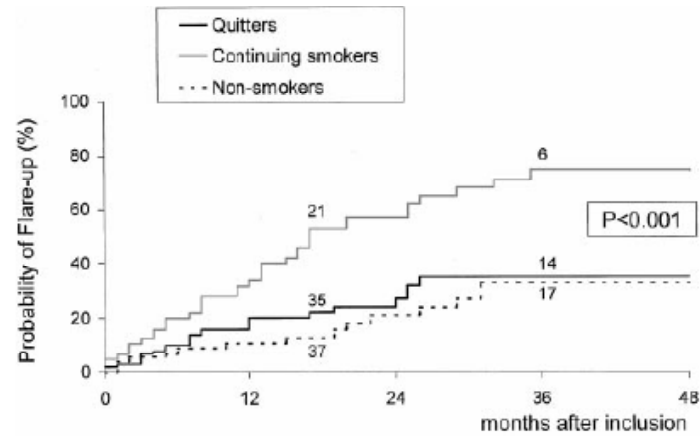
Lebensstil CED

Ernährung und Krankheitsentstehung der CED: Vermutete Risikofaktoren

Vermehrter Konsum	Verminderter Konsum
Raffinierter Zucker	Ballaststoffe
Back- und Brauhefe	ω -3-Fettsäuren
Transfettsäuren	
Tierisches Eiweiß	

Vortrag CED 2009_J Bode

Lebensstil: Rezidivrate M. Crohn bei Rauchern



Rezidivrate innerhalb von 4 Jahren:

- **Raucher 70%**
- **Nichtraucher 35%**

Cosnes et al., Gastroenterology, 2001
Vortrag CED 2009_J Bode

Lebensstil: Prävention durch Ernährung?

- Es ist wahrscheinlich, dass die Ernährung als einer der Umweltfaktoren zur Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankung beiträgt.
- Aufgrund methodischer Limitationen bislang veröffentlichter Studien existieren keine schlüssigen Beweise für eine Auslösung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen durch Nahrungsmittel
- Eine Diät zur Prophylaxe einer CED gibt es nicht
- Rauchen ist ein Risikofaktor bei M. Crohn

DGEM-Leitlinie „Enterale Ernährung“ 2003 / aktualisiert 2006
Vortrag CED 2009_J Bode

- **Symptomatik und Diagnostik**
- **Ätiologie**
- **Einflussfaktoren: Ernährung/Lebensstil**
- **Therapie**

Vortrag CED 2009_J Bode

CED: Therapieziele

- Induktion der Remission
- Remissionserhalt
- Wiederherstellung und Erhalt der Ernährung
- Lebensqualität erhalten
- Chirurgische Intervention (Wahl des optimalen Zeitpunktes)

Vortrag CED 2009_J Bode

CED: Therapiestrategie

- Therapie:
 - des akuten Schubes (Remissionsinduktion)
 - zur Erhaltung der Remission
- Therapie erfolgt abhängig
 - vom Schweregrad
 - von der Lokalisation

Vortrag CED 2009_J Bode

Medikamentöse Therapie bei CED: etablierte Substanzen

	Wirksubstanz	Morbus Crohn	Colitis Ulcerosa
Aminosalicylate	Mesalazin Olsalazin Sulfasalazin	ja Nein (ja)	ja ja ja
Kortikosteroide systemisch	Prednis(lo)n 6-Methylprednisolon	ja ja	ja ja
Kortikosteroide topisch	Budesonid Fluticason Beclomethason	ja nein nein	ja ja ja
Immunsuppressiva	Azathioprin Methotrexat Cyclosporin A	ja (ja) nein	(ja) nein ja
Antikörper	Anti-TNF (Infliximab Adaluminab)	ja	(ja)
Antibiotika	Metronidazol Ciprofloxazin	ja ja	ja ja

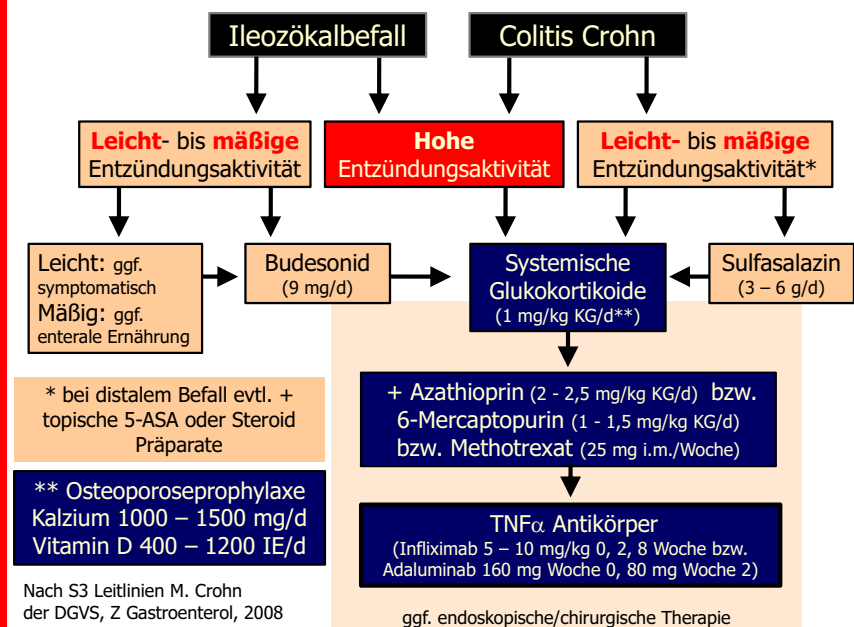
Vortrag CED 2009_J Bode

Geschichte der Therapie des Morbus Crohn

- 1979 → Sulfasalazin, Steroide
- 1980 → Antibiotika, Azathioprin, 6-MP
- 1993 → 5-ASA
- 1994 → Budesonid
- 1995 → Mtx
- 1998 → Infliximab
- 2004 → Zweitgenerations Biologica

Vortrag CED 2009_J Bode

Stufentherapie zur Remissionsinduktion bei M. Crohn



Vortrag CED 2009_J Bode

Therapie M. Crohn: Remissionserhalt

- Rezidivhäufigkeit im ersten Jahr bei 30 bis 60 % und im zweiten Jahr 40 bis 70 %
- Keine ausreichende Basis eine remissionserhaltende Therapie generell durchzuführen
- z.B.: nach erstem Schub mit leichter bis mäßiger Erkrankungsaktivität kann von einer remissionserhaltenden Therapie zunächst abgesehen werden

S3 Leitlinien M. Crohn der DGVS, Z Gastroenterol, 2008
Vortrag CED 2009_J Bode

Therapie M. Crohn: Remissionserhalt

- Rauchen erhöht das Rezidivrisiko beim M. Crohn signifikant > Nikotinkarenz
- Weder für **Pro- oder Prebiotika noch für Nahrungszusatz wie Fischöl** (ω -3-Fettsäuren) konnte eine remissionserhaltende Wirkung beim M. Crohn ausreichend sicher belegt werden

S3 Leitlinien M. Crohn der DGVS, Z Gastroenterol, 2008
Vortrag CED 2009_J Bode

Therapie M. Crohn: Remissionserhalt

- Eine remissionserhaltende Wirkung von Mesalazin ließ sich in Metaanalysen nicht bestätigen
- Steroide (inklusive Budesonid) sind für die remissionserhaltende Therapie ungeeignet **!**
- Bei komplexen Krankheitsverlauf remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin (2 – 2.5 mg/kg KG/d) oder 6-Mercaptopurin (1 – 1.5 mg/kg KG/d)

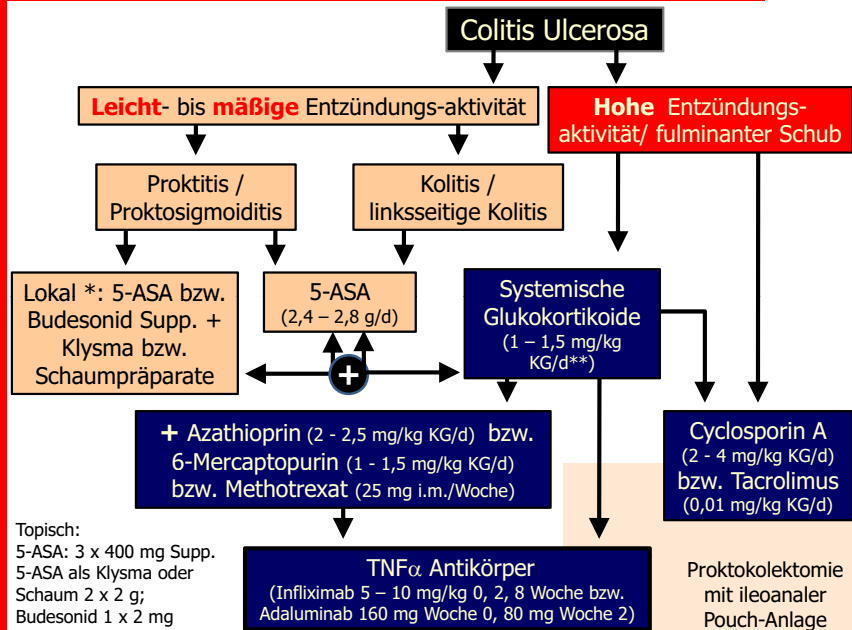
S3 Leitlinien M. Crohn der DGVS, Z Gastroenterol, 2008
Benchimal et al, Cochrane Database Syst Rev, 2009
Kamm MA, Aliment Pharmacol Ther, 2004
Vortrag CED 2009_J Bode

Therapie M. Crohn: Remissionserhalt

- Dauer der remissionserhaltenden Therapie mindesten 4 Jahre
- Bei Versagen von Azathioprin bzw. 6 Mercaptopurin Wechsel auf
 - Methotrexat (25 mg i.m./Woche)
 - TNF α Antagonisten:
 - Infliximab (5 – 10 mg/kg KG) zu Woche 2, 6 und dann alle 8 Wochen in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin
 - Adaluminab nach Induktionsregime 80 mg s.c. alle 1 bis 2 Wochen

Rutgeerts et al, Gastroenterology, 2004
Vermeire et al, Gut, 2007
Feagan et al, Gastroenterology, 2008
S3 Leitlinien M. Crohn der DGVS, Z Gastroenterol, 2008
Vortrag CED 2009_J Bode

Stufentherapie zur Remissionsinduktion bei Colitis Ulcerosa



Vortrag CED 2009_J Bode

Therapie Colitis Ulcerosa: Remissionserhalt

- Bei gesicherte CU sollte eine remissionserhaltende Therapie erfolgen
- Mittel der ersten Wahl für die Remissionserhaltende Therapie sind Aminosalizylate (oral/rektal)
- Zugelassen:
 - Oral:
 - Sulfasalazin 2 g /d
 - 5-ASA 1,5 g /d
 - Olsalazin 1 g /d
 - Rektal bei Linksseitenkolitis:
 - 5-ASA Klysmen 1 g /d oder 4 g alle 3 Tage
 - Rektal bei Proktitis:
 - 5-ASA Suppositorien 0,5 g 2x /d oder 1 g /d 3 x / Woche

Leitlinien Colitis Ulcerosa der DGVS, Z Gastroenterol, 2004
Kornbluth et al, J Clin Gastroenterol, 1993
Ardiszone et al, Aliment Pharmacol Ther, 1999

Vortrag CED 2009_J Bode

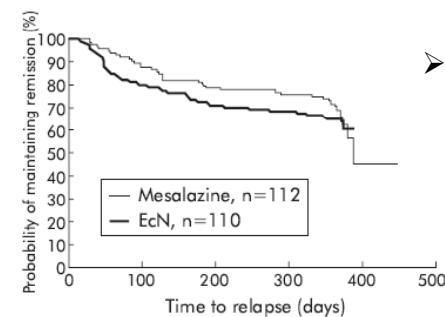
Therapie Colitis Ulcerosa: Remissionserhalt

- Nach schwerem/fulminantem Schub und Remissionsinduktion durch Cyclosporin A remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin (2 – 2.5 mg/kg KG/d) oder 6-Mercaptopurin (1 – 1.5 mg/kg KG/d)

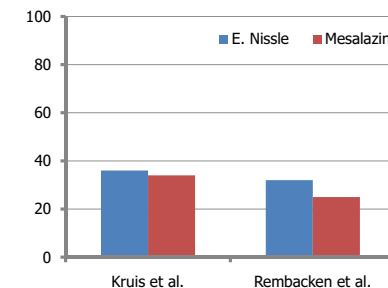
Leitlinien Colitis Ulcerosa der DGVS, Z Gastroenterol, 2004
Kornbluth et al, J Clin Gastroenterol, 1993
Ardiszone et al, Aliment Pharmacol Ther, 1999

Vortrag CED 2009_J Bode

Therapie Colitis Ulcerosa: Remissionserhalt



- E. Coli Nissle 1917 ist in der remissionserhaltenden Wirkung zu Mesalazin gleichwertig

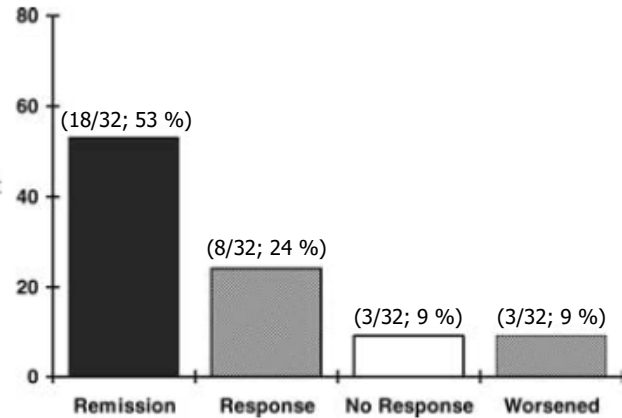


Kruis et al, Gut, 2004
Rembacken et al, Lancet, 1999

Vortrag CED 2009_J Bode

Therapie M. Crohn: Probiotika in der Therapie / Pilotstudie

- Seit 1 Jahr gesicherte UC
- Leichte bis mäßige Aktivität mit über mind. 2 Wochen erfolgloser Mesalazin Therapie
- Therapie mit VSL#3 probiotische Mixtur



Bibiloni et al, Am J Gastroenterol, 2005
Vortrag CED 2009_J Bode

Therapie CED: Pre-/Probiotika in der Therapie

- **Probiotica:**
 - Lactobacillus > Effekt in experimentellen Kolitismodellen der jedoch in klinischen Studien nicht belegt werden
 - Bifidobacterium fermentierte Milch > reduziert Colitis ulcerosa Aktivitätsindex und Exazerbation klinischer Symptomatik
 - Clostridium butyricum M588 > Effekt auf experimentelle Kolitismodelle
 - Taenia Suis > führte in zwei doppelt verblindeten Placebo-kontrollierten Studien zur reduzierten Aktivität von CU und MC

Damaskos and Kolios, Br J Clin Pharmacol, 2008
Seksik et al, Mol Nutr Food Res, 2008
Razvi and Seidner, Curr Opin Gastroenterol, 2007
Vortrag CED 2009_J Bode

Therapie CED: Pre-/Probiotika in der Therapie

- **Prebiotica:**
 - Lactose > ohne Einfluss auf die Entzündungs-aktivität von CED
 - Oligofruktose + Inulin > positive Effekt in experimentellen Kolitismodellen. Zusätzliche Gabe zu Mesalazin führt möglicherweise zu einer früheren Remissioninduktion
 - Psyllium (Plantago ovata) > beeinflusst Aktivität in experimentellen Kolitismodellen. In einer klinischen Studie Remissionsinduktion gleich effektiv wie Sulfasalazin
 - Germinated barley foodstuff > wirksam in experimentellen Kolitismodellen. In einer klinischen Studie an CU Patienten unter Standardbehandlung > Reduktion des klinischen Aktivitätsindex

Bibiloni et al, Am J Gastroenterol, 2005
Vortrag CED 2009_J Bode

Therapie CED: Mangelernährung

	Morbus Crohn (%)	Colitis Ulcerosa (%)
Gewichtsverlust	65 – 75	18 – 62
Hypoalbuminämie	25 – 80	25 – 50
Anämie	60 – 80	66
Eisenmangel	39	81
Vit. B12, D, Folsäure	50 – 75	30 – 40

Depew, Can J Gastroenterol, 1990
Vortrag CED 2009_J Bode

Therapie CED: Mangelernährung

	Morbus Crohn (%)	Colitis Ulcerosa (%)
Zinkmangel	42 – 92	15 – 52
Magnesiummangel	30 – 68	2 – 55
Calciummangel	20 – 60	0 – 46
Lactosintolleranz	30 – 40	25 – 65

Depew, Can J Gastroenterol, 1990
Vortrag CED 2009_J Bode

Therapie CED: Ursache der Mangelernährung

Verminderte orale Aufnahme

- Durch die Erkrankung induziert (abdominelle Schmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Anorexie)
- Iatrogen (restriktive Diäten ohne Supplementation)

Mangelhafte Absorption

- Verringerte absorptive Fläche durch die Erkrankung oder Resektionen
- Gallensalzverlust nach Ileumresektion (Gallensäurenverlustsyndrom)
- Bakterielle Fehlbesiedlung
- Medikamentenbedingte Malabsorption

Vortrag CED 2009_J Bode

Therapie CED: Ursache der Mangelernährung

Erhöhte Sekretion und Nährstoffverlust

- Eiweißverlustenteropathie
- Elektrolyt- und Spurenelementverlust durch Diarrhoe/Fistel
- Gastrointestinale Blutverluste

Erhöhte Nutzung bzw erhöhter Bedarf

- Fieber, Infektion, Fisteln

Vortrag CED 2009_J Bode

Therapie CED: Ursache der Mangelernährung

Medikamenten-Nahrungsinhaltstoff-Interaktionen

- Steroide und Kalziumabsorption / Proteinmetabolismus
- Azulfidine und Folsäureresorption
- Cholestyramin und Resorption fettlöslicher Vitamine

Vortrag CED 2009_J Bode

Therapie CED: Therapeutische Maßnahmen

- **In Ruhephasen gibt es keine spezifische remissionserhaltende Diät bei M. Crohn oder Colitis Ulcerosa („Leichte Vollkost“)**
- Bei Laktoseintoleranz Beschränkung der Milchzuckerzufuhr auf < 10 g/Tag
- Bei Stenosen Reduktion der Ballaststoffzufuhr auf < 15g /Tag

DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung, 2003
ESPEN-Leitlinien Enterale Ernährung, 2006

Vortrag CED 2009_J Bode

Therapie CED: Therapeutische Maßnahmen

- Bei Gallensäureverlustsyndrom / Chologener Diarrhoe / Steatorrhoe:
 - Oxalatarme Diät
 - Kalziumsubstitution (hält Oxalsäure im Darmlumen zurück)
 - Einsatz von leichter resorbierbaren MCT-Fetten
 - an der Durchfallfrequenz orientierter Einsatz von Colestyramin
- Eisensubstitution: wenn möglich oral 100mg/Tag
- Bei langfristiger Steroidtherapie (>6 Monate) Vit-D Substitution (1000 I.E./Tag) u. Calcium 1000mg/Tag
- Vit-B-12, Folsäure und Zinksubstitution bei nachgewiesenem Mangel

DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung, 2003
ESPEN-Leitlinien Enterale Ernährung, 2006

Vortrag CED 2009_J Bode

Therapie CED: Therapeutische Maßnahmen

- Bei Malnutrition Nährstoffsupplementierung mit Trink- bzw. Sondennahrung bis zu 500-1000 kcal/Tag zusätzlich über einen Zeitraum von 4-6 Wochen
- Die parenterale Ernährung bleibt spezifischen Situationen vorbehalten:
 - Schwerer Schub mit Unmöglichkeit der adäquaten Nahrungsaufnahme
 - Ileussyndromatik
 - Ausgeprägte perioperative Mangelernährung

DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung, 2003
ESPEN-Leitlinien Enterale Ernährung, 2006

Vortrag CED 2009_J Bode

Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit

Vortrag CED 2009_J Bode