

Inhalt

- 1. Genetik**
- 2. Management von Patienten mit M. Crohn**
- 3. Management von Patienten mit Colitis ulcerosa**

Genetik

- 1. Suche nach präklinischem M. Crohn**
- 2. Phänotyp und NOD2**
- 3. Zwillingsstudien**

Suche nach subklinischen Krankheitszeichen von M. Crohn

49 Patienten mit M. Crohn identifiziert

→ 16 Patienten

→ 151/260 (58%) Verwandte 1. Grades

*B. Thjodleifsson et al.,
Gastroenterology 2003; 124:1728-1737*

Calprotectin als Marker für intestinale Entzündung

- ◆ Calprotectin in Granulozyten, Monozyten, Makrophagen, Eosinophilen.
- ◆ Sehr stabil in Stuhl über mehrere Tage.

Calprotectin als Screening

- 602 Patienten mit Bauchschmerzen
- Alle invasive Abklärung (Rx, Endo)
- Ausgedehntes Labor inkl. Stuhltests

Validierung von Calprotectin

1. 263 Patienten mit org Krankheit
2. 339 mit Reizdarm

Test Performance Calprotectin

Bei Grenzwert 10 mg/L:

Sensitivität: 89%

Spezifität: 79%

Reizdarm (Romkriterien positiv)

Sensitivität: 85%

Spezifität: 71%

Schlussfolgerung Calprotectin

**Einfacher Marker, um entzündliche
Darmkrankheiten von funktionellen
Darmkrankheiten zu differenzieren.**

Demographische Angaben

	Patienten mit M. Crohn (N=49)	Verwandte (N=151)	Partner (N=16)
Geschlecht (M/F)	27/22	67/84	5/11
Alter (Jahr)	37 ± 16	42 ± 16	44 ± 11
Dünnd/Ileum	12		
Ileum/Kolon	21		
Nur Kolon	16		
Voroper.	15		

Stuhl Calprotectin- Konzentrationen

→ Crohnpatienten	47mg/L(27-95) *
→ Verwandte	11mg/L (9-14) *
→ Partner	4mg/L (3-6)
→ Gesunde Kontrollen	4mg/L (3-5)

→* $p < 0.0001$ vs. Kontrollen

Calprotectin Konzentrationen bei Kontrollen und Verwandten 1. Grades

→ Kontrollen	(N=163)	1.27	(1.14 - 1.40)
→ Geschwister	(N=39)	2.36	(1.97 - 2.74)
→ Eltern	(N=27)	2.59	(2.23 - 2.97)
→ Kinder	(N=14)	2.32	(1.73 - 2.90)
→ Halb-Geschw.	(N=10)	1.96	(0.85 - 3.08)

(Daten sind Mean log)

Interpretation

Hohe Prävalenz von subklinischer Entzündung bei Verwandten 1. Grades von Patienten mit M. Crohn.

Phänotyp und NOD2 Mutationen

- ◆ Vergleich von 2 Kohorten mit 181 Patienten analysiert
- ◆ 3 Varianten von NOD2 bestimmt

Resultate NOD2 Varianten

- **NOD2 Varianten mit fibrostenotischem M.Crohn assoziiert**
- **Assoziation unabhängig von der Herkunft**

Schlussfolgerungen NOD2 Phänotyp

- **Variationen im NOD2 Gen sind Kofaktoren zur Entwicklung eines fibrostenotischen M. Crohn**

IBD in einer Schwedischen Zwillingskohorte

- 1988 1. Publikation zur Epidemiologie von IBD in einer definierten Zwillingskohorte
(Tysk et al., Gut 1988; 24: 990-996)
- → Langzeitverlauf in dieser Kohorte

*Halfvarson et al.
Gastroenterology 2003; 124:1767-1773*

Langzeitverlauf



- ◆ 3 nicht auffindbar
- ◆ 8 Studienteilnahme abgelehnt

Colitis ulcerosa : Konkordanz (%)

	Eineiige Zwill.	Zweieiige Zwill.
→1985	6.3% (1/16)	0
→2000	18.8% (3/16)	0

Morbus Crohn : Konkordanz (%)

	Eineiige Zwill.	Zweieiige Zwill.
→1985	44% (8/18)	3.8%
→2000	50% (9/18)	3.8%

Zusammenfassung

➔ Hohe Konkordanz

- in Bezug auf Alter der Diagnosestellung
- Krankheitslokalisation
- Krankheitsverlauf bei eineiigen Zwillingen mit M. Crohn.

Schlussfolgerungen

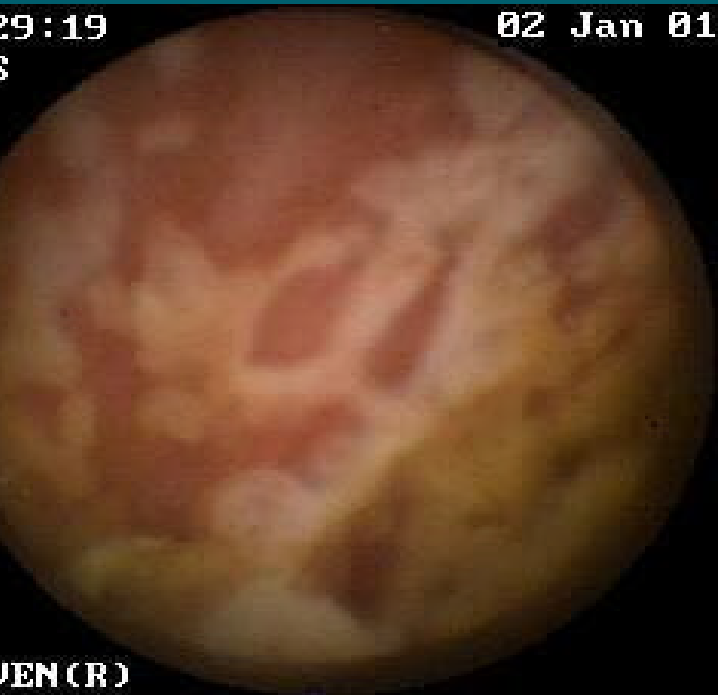
1. Der genetische Einfluss ist bei M. Crohn grösser als bei Colitis ulcerosa.
2. Es besteht eine überraschende Ähnlichkeit in Bezug auf Phänotyp bei betroffenen Zwillingen mit M. Crohn.

Management von Patienten mit M. Crohn

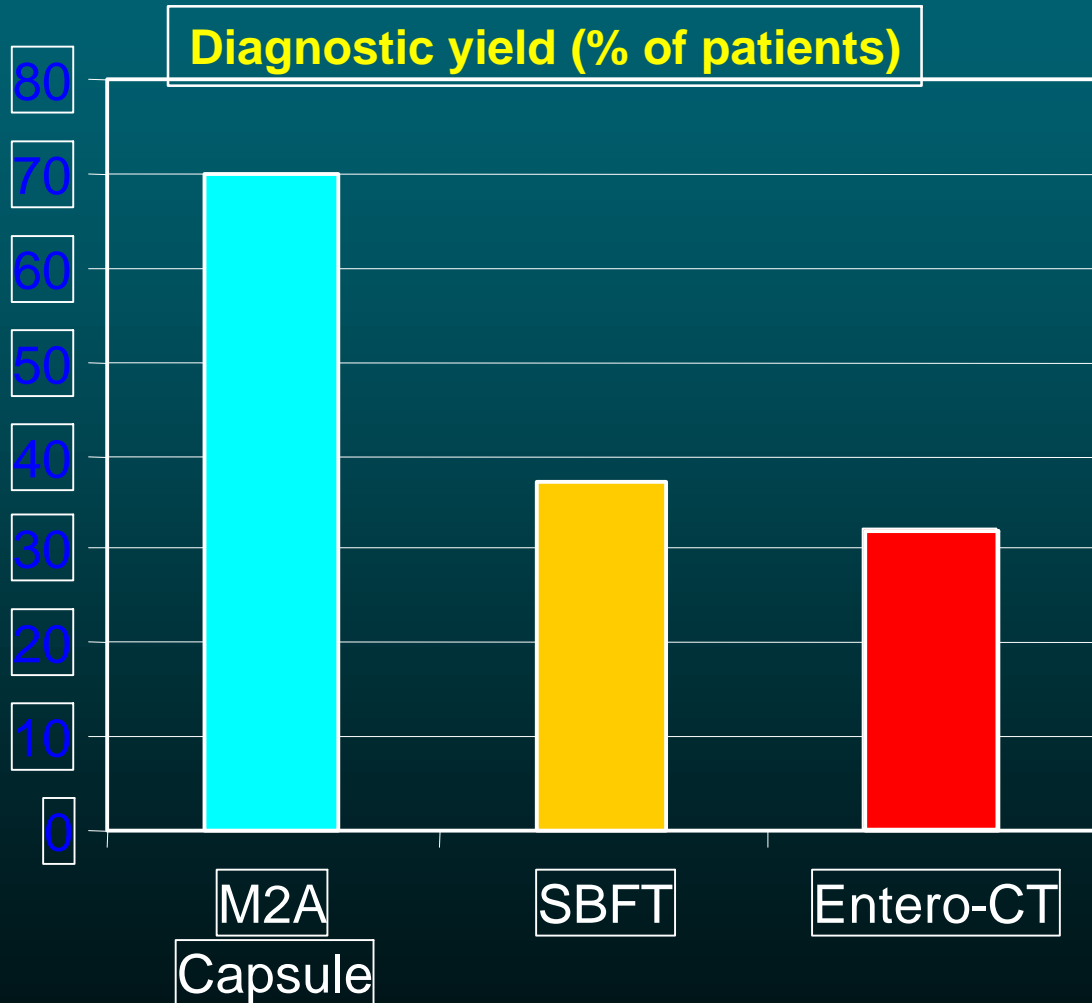
- 1. Welche Patienten profitieren von Infliximab?**
- 2. Andere Therapieoptionen**
- 3. Frakturrisiko bei M. Crohnpatienten**

Kapsel Endoskopie bei

M. Crohn



Kapsel Endoskopie bei Verdacht auf intestinalen M.Crohn



* P < 0.04

Nachweis von Crohn-Läsionen durch Kapsel Endoskopie

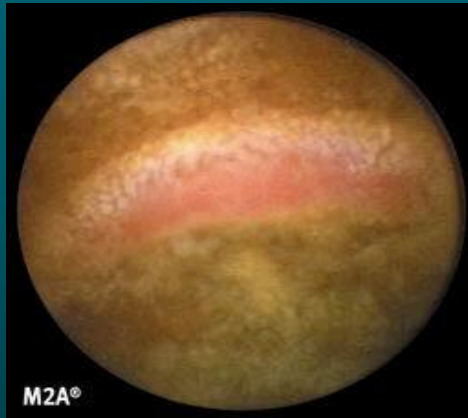
17 Pat. Mit Verdacht auf M. Crohn (w/m: 9/8, 37 Jahre alt)

Symptome:	Diarrhö	7
	Abdom. Schmerzen	8
	Hypochrome Anämie	9
	Gewichtsverlust	3

Results:

Crohn`s Läsionen: 12 (70.6%)

Brauchen wir noch Biospien um den Entzündungsprozess im Dünndarm nachzuweisen ?



Villous erosion



Thickened infiltrated folds (Jejunum)



Aphthous ulcerations (ileum)



Linear ulcerations

„Non-passage“ der Kapsel

- Nur 0.75 % nicht-natürliche Exkretion der Kapsel in > 900 Patienten (Barkin et al.*)
- In 100 % dieser Patienten wurde intraoperativ die Ursache gefunden*
- Keine Notfalloperationen (Elektiveingriffe)
- Operation / Resektion löste das klinische Problem*

Welche Patienten sprechen auf Infixima an?

→ Ziel der Studie

- Identifikation von Prädiktoren
- Bessere Selektion von Patienter

Infliximab bei M. Crohn: Prädiktoren

73% der Nichtraucher vs 22% der Raucher ($p < 0.001$)

Immunosupp ja : 74% vs Immunosupp nein: 39%

($p < 0.007$)

**Bei Fisteln: kein Unterschied zwischen Raucher und
Nichtraucher**

Infliximab bei M. Crohn: Prädiktoren

Multivariable logistische Regressionsanalyse bestätigt:)

Bei Infliximabgabe ist Rauchen mit einem schlechteren Therapieerfolg assoziiert.

Schlussfolgerungen

1. Bei entzündlichem M. Crohn ist Infliximabgabe und Immunosuppression bei Nichtrauchern mit
 - einem besseren Therapieerfolg
 - einem länger anhaltenden Therapieerfolgverbunden.
2. Bei Fisteln ist Infliximabgabe bei Nichtrauchern mit einem länger anhaltenden Therapieerfolg verbunden.

Natalizumab bei aktivem M. Crohn

1. Natalizumab= Integrininhibitor
2. Monoklonaler, humanisierter AK gegen alpha4 Integrin

Natalizumab bei M. Crohn: Studiendesign

Doppel-blind, randomisiert, Placebo-kontrolliert

248 Patienten mit aktivem M.Crohn (CDAI 220-450)

4 Gruppen:

- 2 Placeboinfusionen, (N=63)**
- 1 Placeboinfusion, 1 Natalizumabinfusion, (N=68)**
- 2 Natalizumabinfusionen (3mg/kg), (N=66)**
- 2 Natalizumabinfusionen (6mg/kg), (N=51)**

Natalizumab bei M. Crohn: Resultate

primärer Endpunkt: Remission nach 6 Wochen (CDAI<150)

Placeboinfusionen,	27%
Placebo, 1 Natalizumab,	29%
Natalizumabinfusionen (3mg/kg),	44%
Natalizumabinfusionen (6mg/kg),	31%

Schlussfolgerungen

- 1.** Der primäre Endpunkt wurde verfehlt.
- 2.** Die besten Resultate wurden mit 2 Infusionen mit 3mg/kg erreicht.
- 3.** Natalizumab scheint weniger wirksam als Infliximab.

Wie gross ist das Frakturrisiko bei Crohnpatienten?

→ Ziel der Studie

- Osteoporoserisiko ist erhöht
- Wie gross ist das Frakturrisiko?

Olmsted County Minnesota

Alle Crohnpatienten zwischen 1940 und 1993 identifiziert

Alle Frakturen erfasst

Vergleich mit entsprechender Kontrollpopulation

Resultate Frakturrisiko bei M. Crohn

Risk Ratio im Vergleich zur Kontrollpopulation
identisch

Kumulative Inzidenz nach Kaplan-Meier:

M. Crohn: 36%

Kontrollgruppe 32%, $p=0.792$

Schlussfolgerungen

Das Frakturenrisiko ist in Crohnpatienten nicht erhöht.

Management von Patienten mit CU

1. Infliximab bei Colitis ulcerosa
2. Management von Patienten mit M. Crohn
3. Nebenwirkungen von 5-ASA Präparaten

Infliximab bei Colitis ulcerosa: RCT bei steroid-resistenten Patienten

43 Patienten randomisiert

20 Placebo, 23 Infliximab

Dosierung: 5mg/kg KG nach 0 und 2 Wochen

Reevaluation nach 2 und 6 Wochen

Remission: UCSS < 2, Baron Score von 0

Infliximab bei Colitis ulcerosa: Resultate

Nach 2 Wochen: kein Unterschied zwischen I und P

Remission nach 6 Wochen:

Infliximab	9/23 (=39%)	
Placebo	6/20 (=30%)	NS

Schlussfolgerungen

Auf Grund dieser Daten scheint Infliximab bei Colitis ulcerosa wenig wirksam.

Nebenwirkungen von Sulphasalazin und Mesalazin - 1

(Daten aus Spontaberichte aus Committee on Safety of Medicine)

307 schwere unerwünschte Nebenwirkungen

Interstitielle Nephritis

- ♦ **Mesalazin** **10.4/10⁶ Verschreibungen**
- ♦ **Sulphasalazin** **0/10⁶**

Ransford and Langmann, Gut 2002; 51:536-539

Nebenwirkungen von Sulphasalazin und Mesalazin - 2

Pankreatitis

- ◆ Mesalazin 7.5/10⁶ Verschreibungen
- ◆ Sulphasalazin 1.1/10⁶

Blutbildveränderungen

- ◆ Mesalazin 18.6/10⁶ Verschreibungen
- ◆ Sulphasalazin 27.6/10⁶

Schlussfolgerungen der Autoren

- **Interstitielle Nephritis und Pankreatitis sind mit Mesalazintherapie assoziiert.**

Limiten der Studie

- 1. Unvollständige Datenlage**
(nur ~10% der schweren Nebenwirkungen werden gemeldet)
- 2. Qualität der Daten (unvollständige Daten !)**
- konkomittierende Therapie (Innurek? Methotrexat?)
- 3. Kausalität zwischen Ereignis und Medikament**
Pankreatitis und interstitielle Nephritis können als Komplikationen von IBD auftreten
- 4. Aber: Aufmerksamkeit in der Praxis notwendig**
- 5. Nebenwirkungen melden**