

M. Crohn

Fortbildung vom 25.11.21

Dr. med. C. Hess
Leitender Arzt Gastroenterologie
PD Dr. med. L. Biedermann
Leitender Arzt Gastroenterologie

IBDnet
Swiss Research and Communication
Network on Inflammatory Bowel Disease

USZ Universitäts
Spital Zürich

gzo
spital
wetzikon



**BE NICE TO ME! I MAY BE
YOUR NURSE ONE DAY**



**REMEMBER: NEEDLES AND CATHETERS
COME IN SIZES I CHOOSE.**

USZ Universitäts
Spital Zürich

Universität
Zürich UZH

ETH zürich



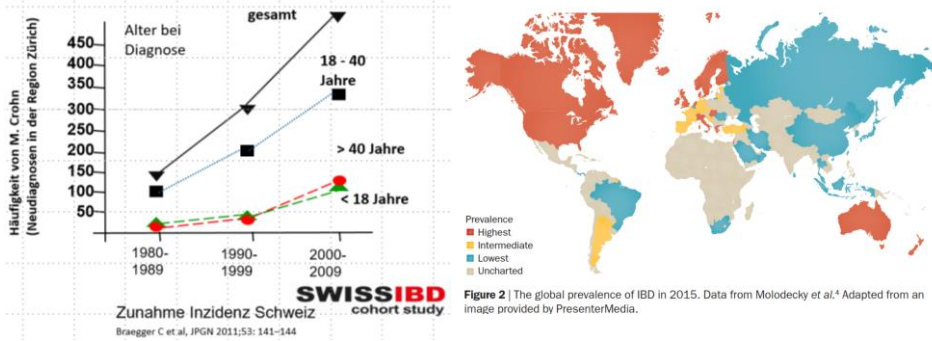
How to Make Online Meetings Less Boring



Prävalenz & Inzidenz

Höchste Inzidenz und Prävalenz in westlichen, industrialisierten Ländern

- Keine Geschlechterdominanz
- Nord-Süd & West-Ost Gradient
- Zunahme der Inzidenz weltweit



5

Pathophysiologie

Allgemein

- Exakte Ätiologie unbekannt
- Interaktionen zwischen genetischen- und Umwelt-Faktoren
- Genetik
 - 10-15x erhöhtes Risiko bei Verwandten 1. Grades²
 - Erhöhtes Risiko bei monozygoten Zwillingen (35%) (nur 3% bei dizygoten)¹
 - Bei monozygoten Zwillingen phänotypische Konkordanz
 - Prävalenz unter Ashkenazi-Juden erhöht³
- Mikrobiom
- Störung der Schleimhautbarriere
- Dysbalance des Immunsystems führt zu überschüssiger Immunreaktion/Entzündung

1. Spehlmann; *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14: 968

2. Bengtson; *J Crohns Colitis* 2009; 3: 92

3. Bengtson; *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15: 1867

6

Pathophysiologie

Assoziierte Risikofaktoren

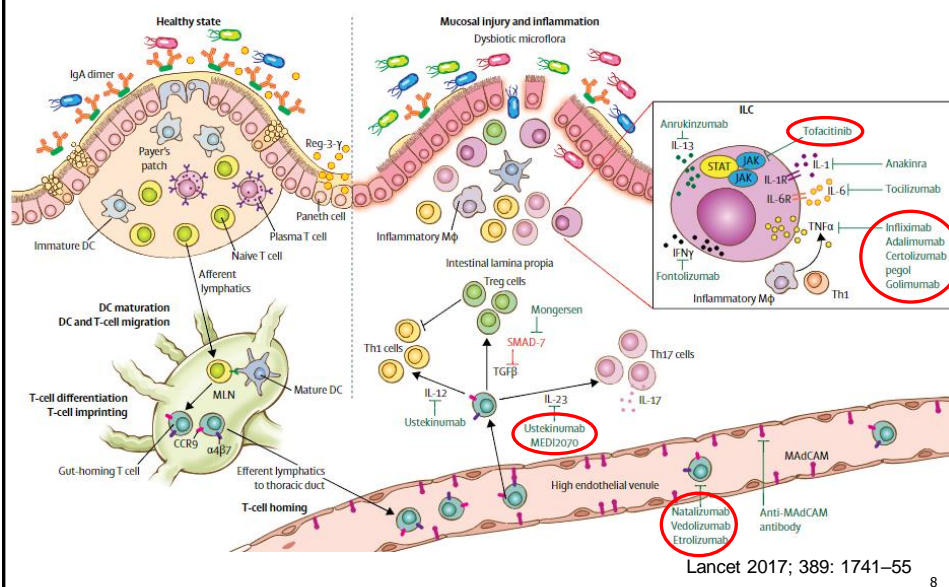
- **NSAR:** Kohortenstudie (NHS I)¹, follow up knapp 1'300'000 Patientenjahre: NSAR 15 d/Mt → erhöhtes Risiko für CD
- **Depression (Frauen):** Kohortenstudie (NHS I/II)², follow-up 1'800'000 Patientenjahre: → erhöhtes Risiko für CD
- **Rauchen**^{2,3}:
 - Erhöht Risiko für flare/Steroidbedarf⁴
 - Erhöhte Risiko für CD⁵
- **Orale Kontrazeptiva:**
 - Erhöhtes Risiko für CD⁶

1. Ananthkrishnan; Ann Int Med 2012; 156: 350
2. Ananthkrishnan; Clin Gastro Hepatology 2013; 11: 57
3. Ananthkrishnan; Curr Gastroenterol Rep 2013; 15: 302
4. Sutherland; Gastroenterology 1990; 98: 1123
5. Cosnes; Inflamm Bowel Dis; 2008;14:14
6. Cornish; Am J GE; 2008; 103:2394-2400

7

Pathophysiologie

Entzündungs-Pathway



8

Vieles hat sich verändert...

... am wenigsten aber wohl die Gene...

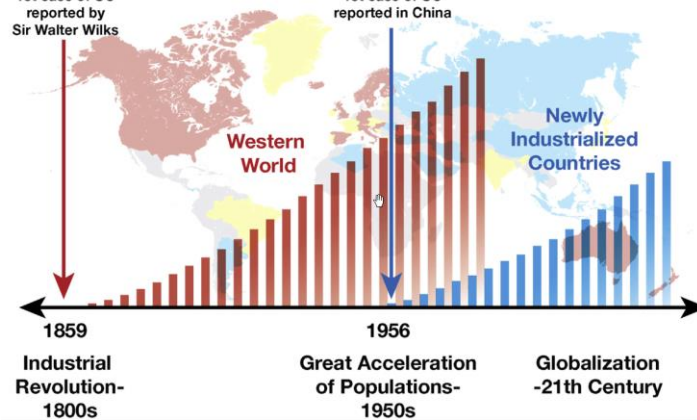
- Smog, Feinstaub, Partikel, Ozon – Klima
- Sitzende Lebensstil; "Stresslevel"
- Ernährung



IBD -Anstieg

1st case of UC reported by Sir Walter Wilks

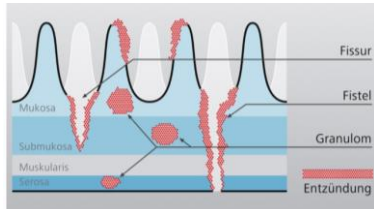
1st case of UC reported in China



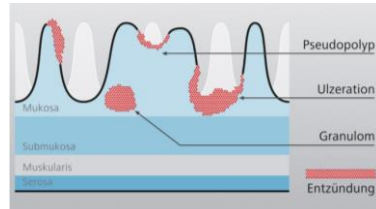
Klinik

Wandbefall

M. Crohn



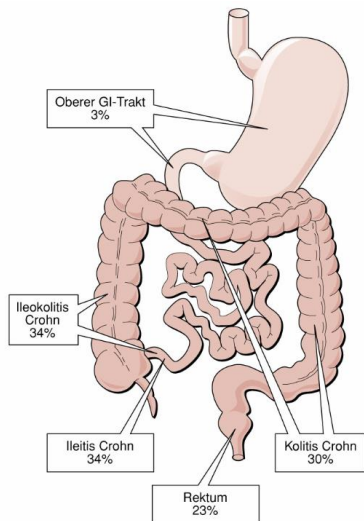
Colitis ulcerosa



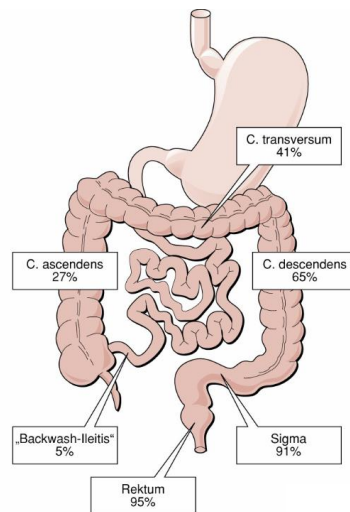
Klinik

Ausdehnung

M. Crohn



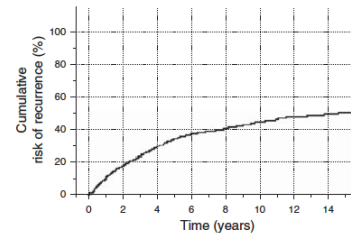
Colitis ulcerosa



Natürlicher Verlauf

«natural history» 1935 – 2008 (Peyrin-Biroulet)

- Bei Diagnosestellung
 - 30% mit Ileitis, Kolitis, oder Ileocolitis
 - Bis zu 30% mit Strikturen/Fisteln
 - Ca. 30% mit perianalem Befall
- Verlauf
 - 10% mit "anhaltender klinischer Remission"
 - 30% mit Steroid-Abhängigkeit
 - 50% der Patienten mit Operation innerhalb 10 Jahren nach Diagnosestellung
 - Postoperatives Relaps (klinisch): 44-55% nach 10 Jahren

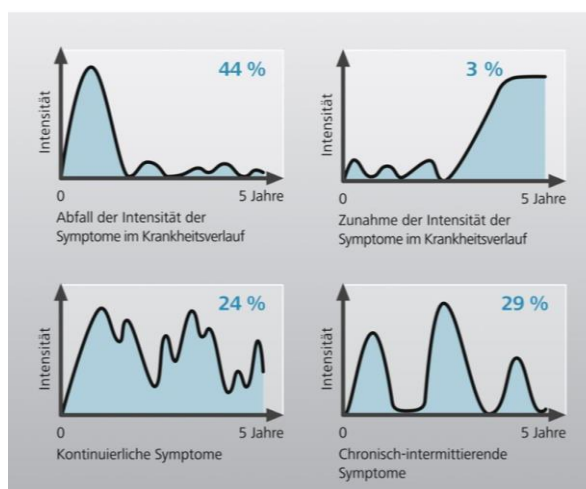


Peyrin-Biroulet; Am J Gastroenterol 2010; 105: 289
Thia; Gastroenterology 2010; 139: 1147

13

Natürlicher Verlauf

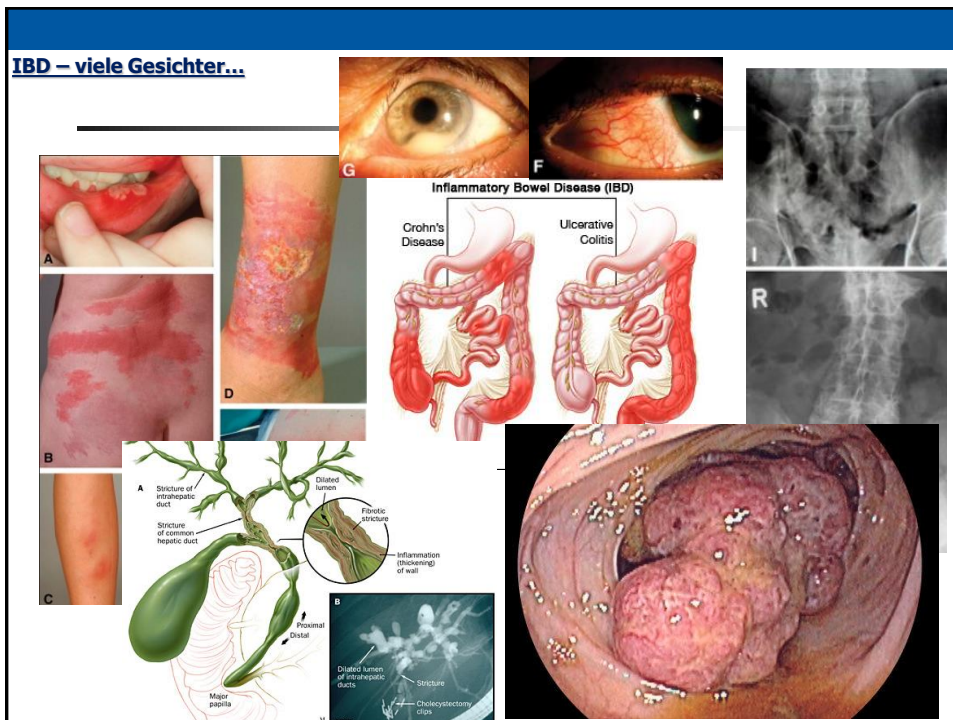
Verlaufsformen



Typischer Krankheitsverlauf:

- Bei ca. 50% nehmen die Symptome im Verlauf ab
- Meist rezidivierende Episoden mit Relapse und Remission

14



Extraintestinale Manifestationen

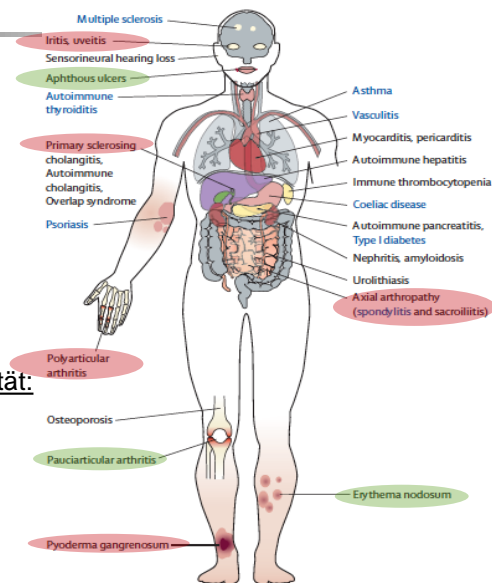
Betrifft 50% der Crohn-Patienten

Parallel zur Krankheitsaktivität:

- Aphthöse Ulcera
- Erythema nodosum
- Episkleritis
- Periphere Arthritis Typ 1 (grosse Gelenke)

Unabhängig zur Krankheitsaktivität:

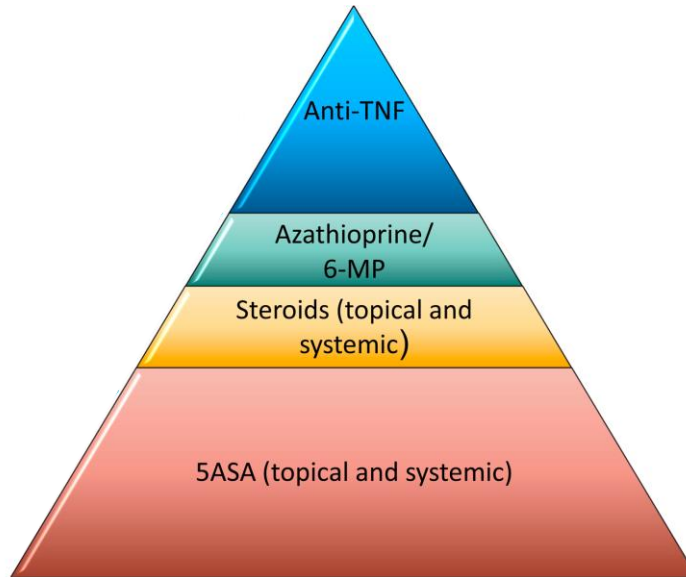
- PSC
- Pyoderma gangrenosum
- Uveitis
- Axiale Arthritis; periphere Arthritis Typ 2



Baumgart; Lancet 2012; 380: 1590–1605

16

IBD – Therapien



IBD-Therapie

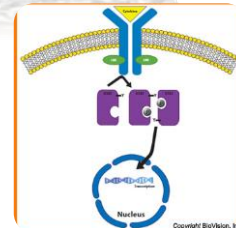
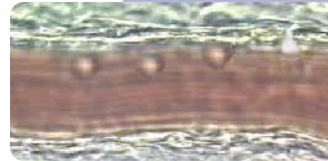
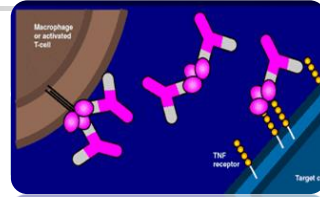
Biologische Therapien...???



Therapie

Biologika (= Biopharmaka) - Typen

- Gerinnungsfaktoren, Hormone, Impfstoffe, Botenstoffe (Cytokine)...
- Bei IBD bisher vor allem **Antikörper gegen TNF α** (Tumor-Nekrose-Faktor)
- In den letzten Jahren auch Antikörper gegen **Integrine** (Botenstoffe zum Andocken und Durchwandern der weissen Blutzellen) und **IL 12/23**
- **Small molecules** (\neq Biologika!): blockieren/modulieren die Signalwege von Botenstoffen (Cytokine)



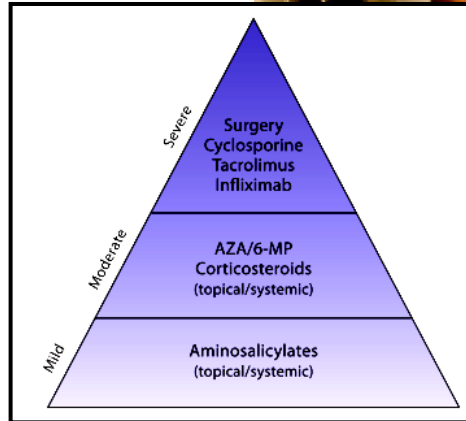
Therapie: und noch so ein small molecule...



Therapie: Steroide – darf man das...?

Wann sind systemische Steroide sinnvoll ?

- 1. Ideal für einen mittel-schweren bis schweren Schub

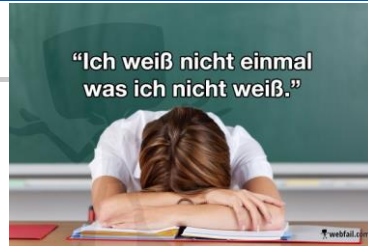


Therapie: Steroide – darf man das...?

Wann sind systemische Steroide sinnvoll ?

- 2. Kurzfristige Ruhe – dringend benötigt

“Ich weiß nicht einmal was ich nicht weiß.”

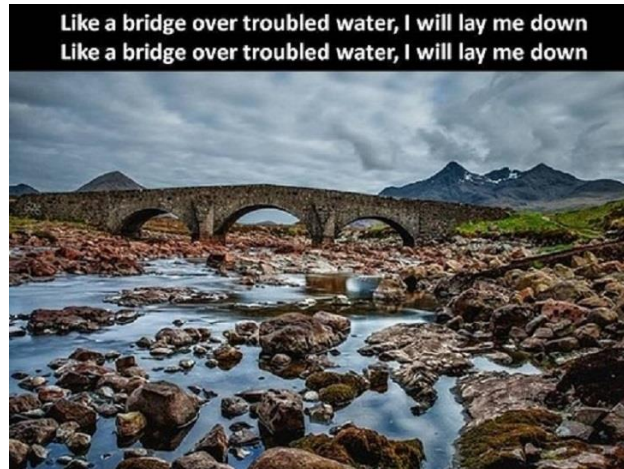


LASS MICH IN
RUHE!

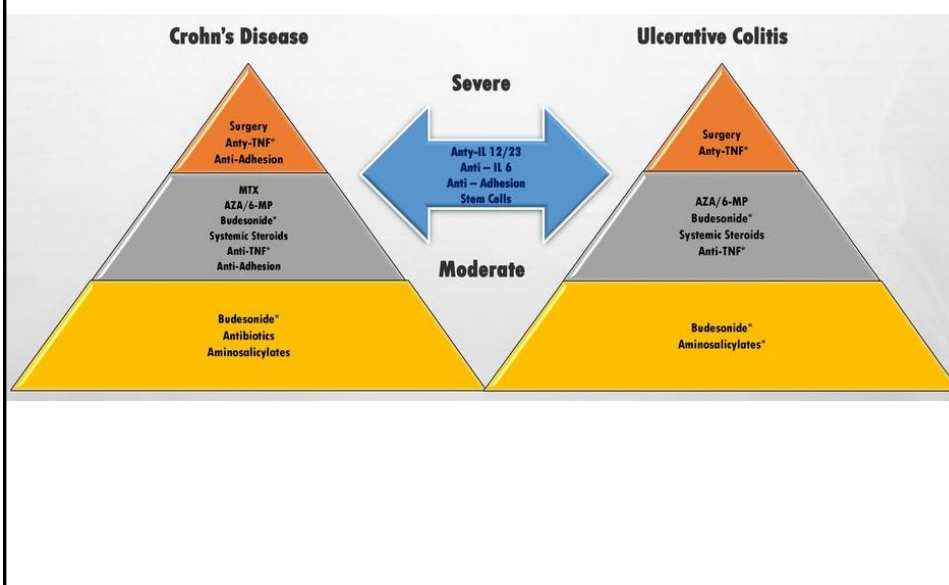
Therapie: Steroide – darf man das...?

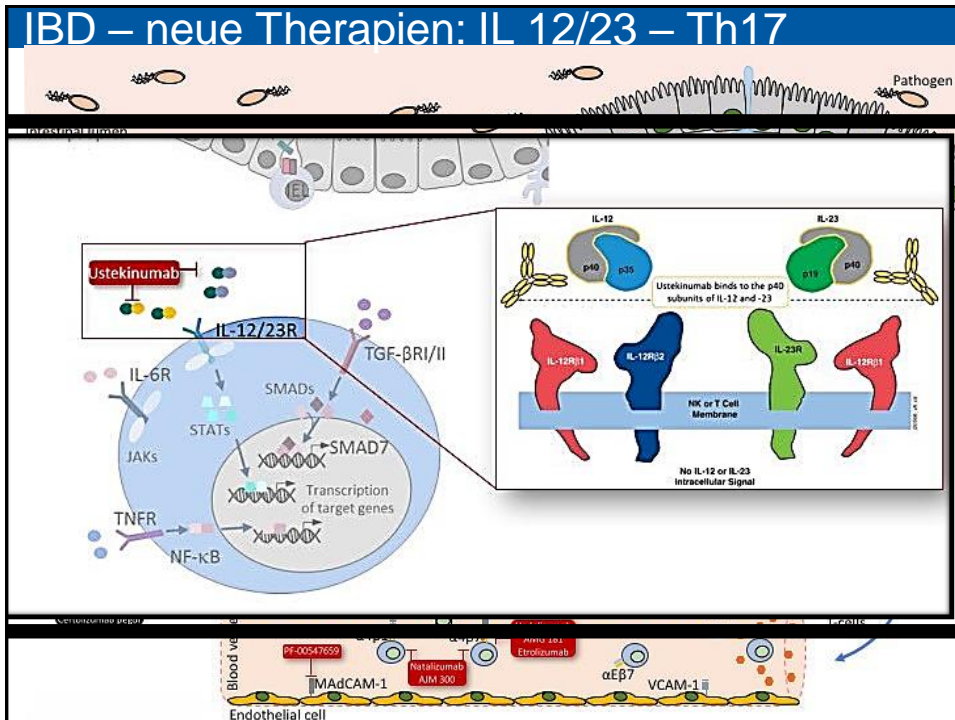
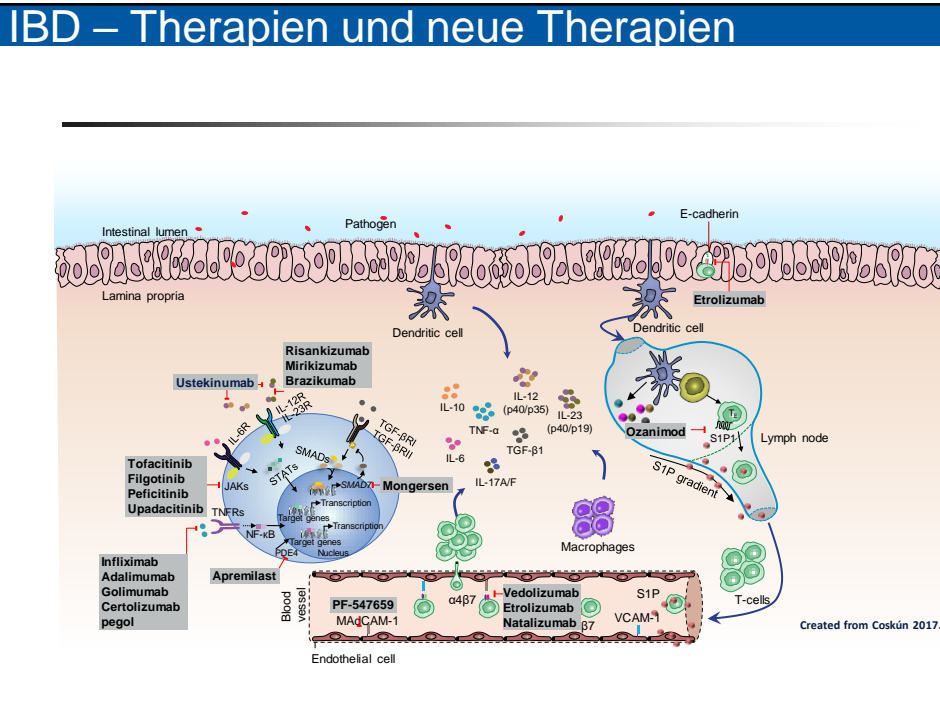
Wann sind systemische Steroide sinnvoll ?

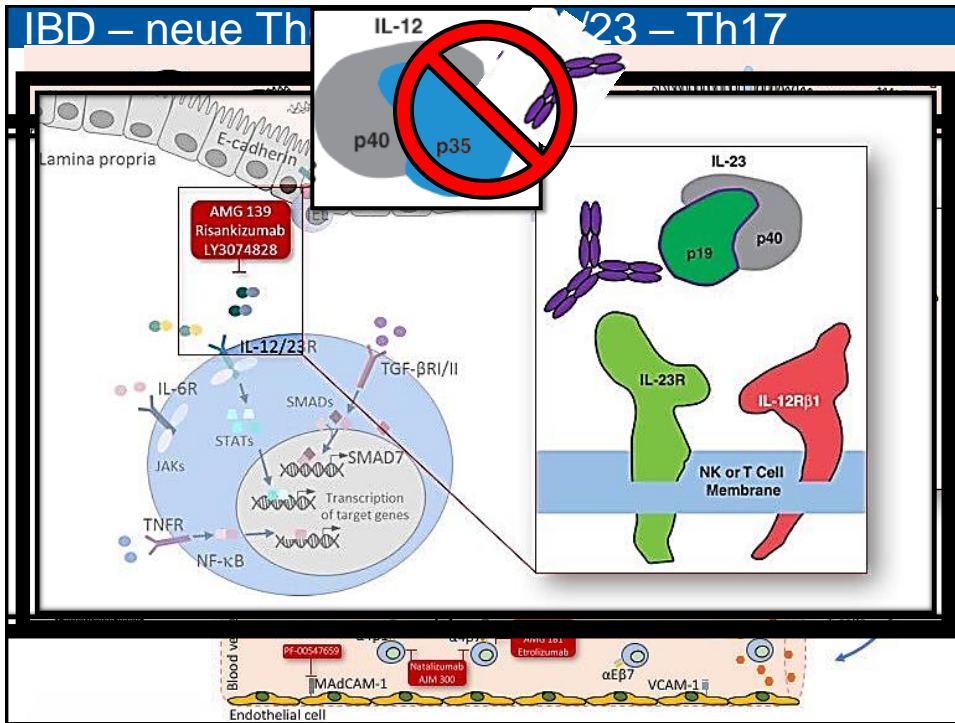
- 3. bis etwas anderes greifen kann...



Therapie: Crohn vs. Colitis – so verschieden?







Komplikationen

- Fisteln
 - Entero-enterische
 - Anale Fisteln
 - Abszesse
 - Stenosen
- 28%
- 20-35%

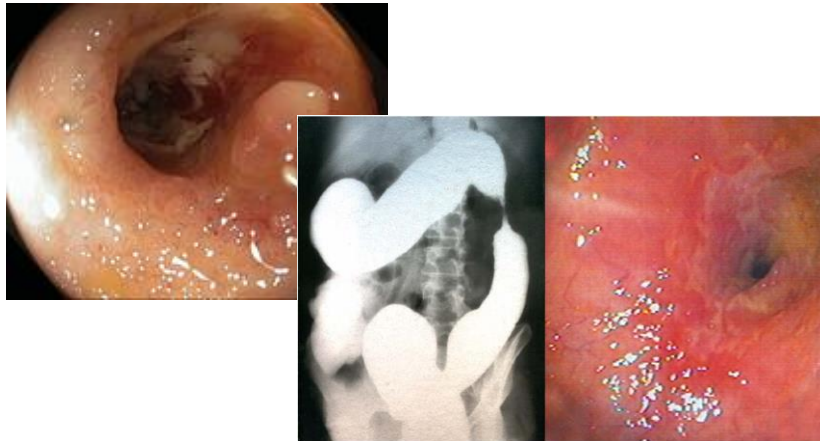
Komplikationen treten bei MC-Patienten:

- 48-52% innerhalb 5 Jahren
- 69-70% innerhalb 10 Jahre nach Diagnose auf

Gut 2013;62:1072-1084.

Stenosen

- Entzündung führt zur Stimulation von mesenchymalen Zellen und zur Einlagerung von Kollagen.

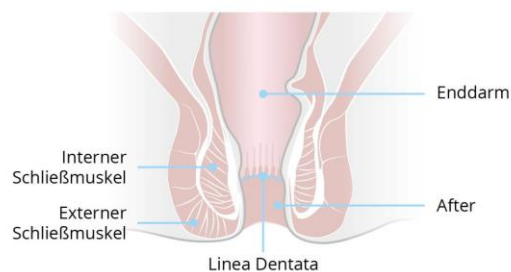


29

Anale Fisteln

Anatomie

- Perianale Fisteln betreffen bis zu 28% der M. Crohn Patienten innerhalb von 20 Jahren nach Diagnose.
- Perianale Fisteln gehören bei ca. 10% der Patienten zur Erstmanifestation von M. Crohn.



Schwartz DA et al. Gastroenterol. 2002;122:875-880.
 Panés J et al. Lancet. 2016;388(10051):1281-90.
 Bell SJ et al. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:1145-51.
 Hellers G et al. Gut. 1980;21:525-527.

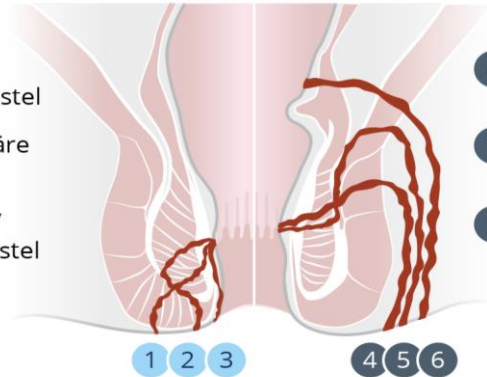
30

Anale Fisteln

Anatomie

Einfache Fisteln

- 1 (Tiefe) trans-sphinktäre Fistel
- 2 Intersphinktäre Fistel
- 3 Superfizielle/ subkutane Fistel



Komplexe Fisteln

- 4 (Hohe) trans-sphinktäre Fistel
- 5 Suprasphinktäre Fistel
- 6 Extrasphinktäre Fistel

31

Anale Fisteln

Klinische Bedeutung

- Schmerzen beim Stuhlgang, Sitzen oder Laufen
- Chronische Sekretion von Blut, Eiter oder Stuhl
- Künstlicher Darmausgang bei ca. 20 % der Patienten
- Stuhlinkontinenz bei Schädigung der Schließmuskeln
- Wesentliche Verschlechterung des Langzeitverlaufs

Beaugerie L et al. Gastroenterol. 2006;130:650-6.
 Joos AK et al. Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date
 2009;3(4):221-236.

32

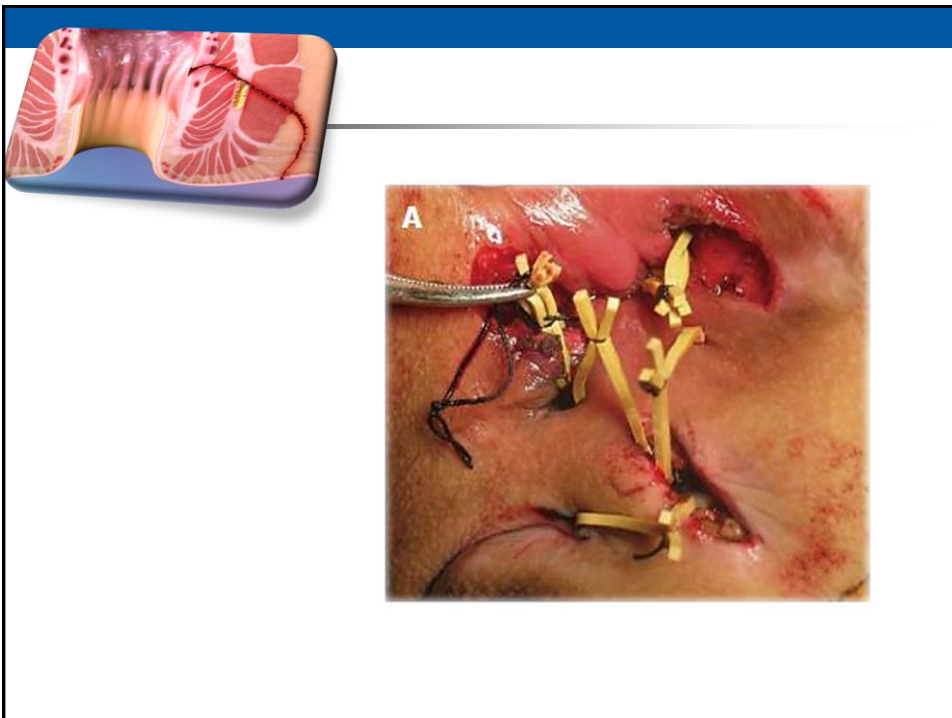
Anale Fisteln

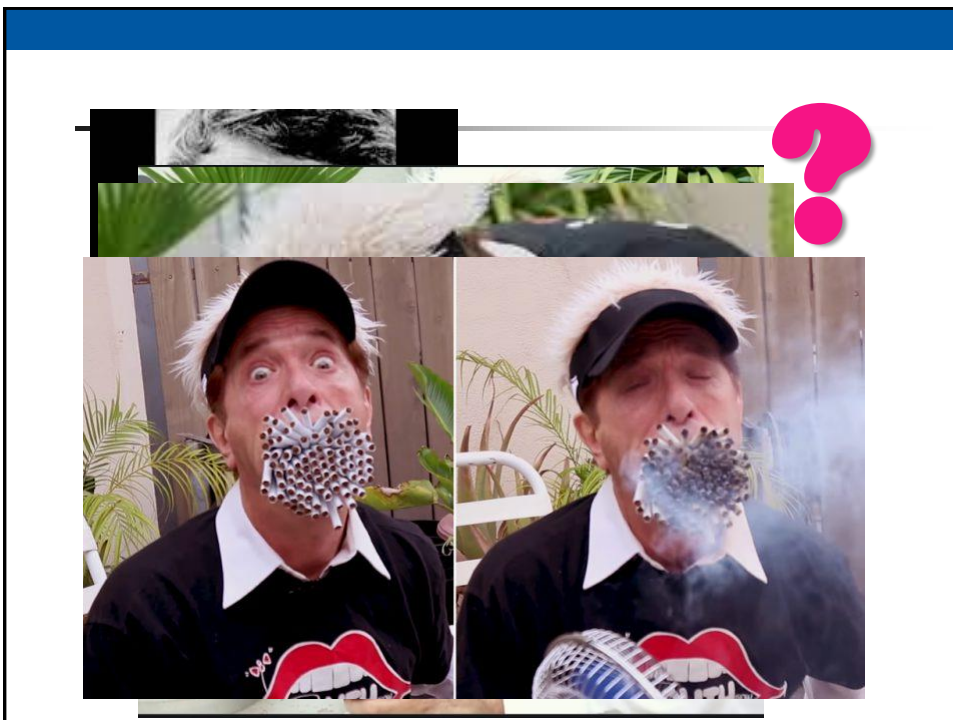
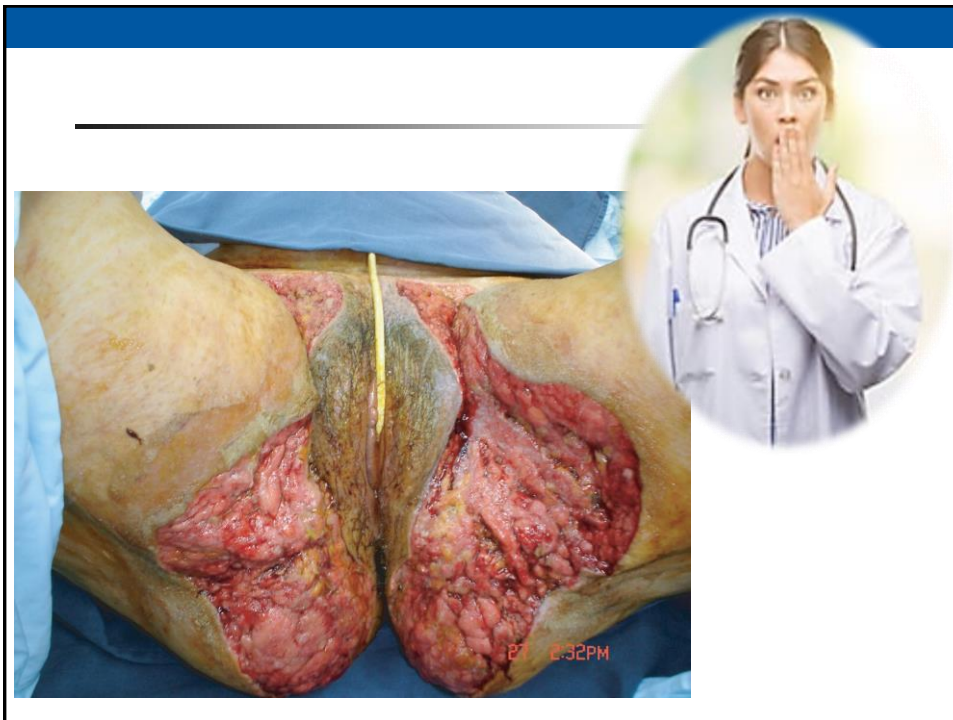
Soziale Bedeutung

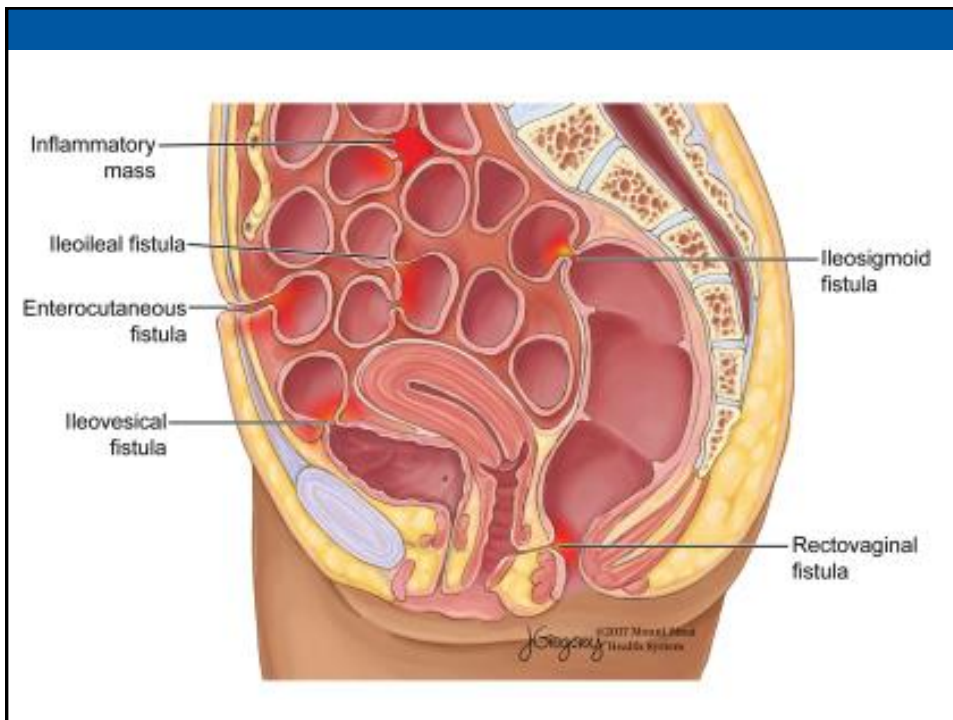
- Stark abnehmende Lebensqualität³
- Vermehrte Arbeitsausfälle⁷
- Steigert die Angst und Depression
- Hemmt die Sexualität und/oder das Sexualleben in der Partnerschaft

Mahadev S et al. Dis Colon Rectum. 2011;54:579-85.
Ramos A et al. United European Gastroenterol J.
2015;3:335-42.

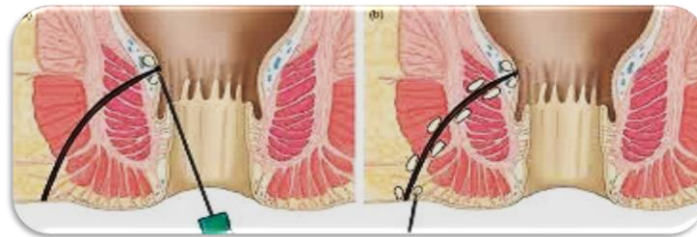
33







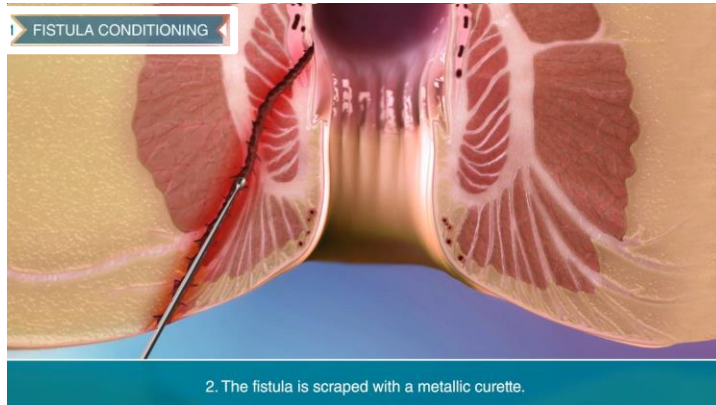
Expandierte, allogene, aus Fettgewebe isolierte mesenchymale Stammzellen (Cx601) zur Therapie komplexer perianaler Fisteln bei Morbus Crohn: Eine Phase 3 randomisierte, doppelblinde kontrollierte Studie



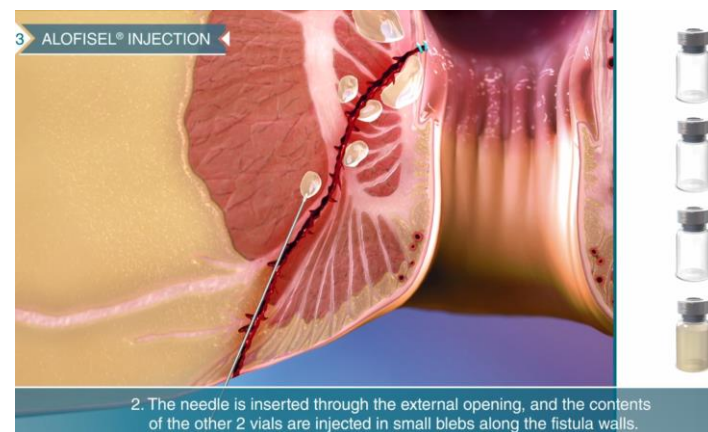
Einzelne intraläsionale Injektion von 120 Millionen Cx601-Zellen oder 24 ml Kochsalzlösung (Placebo)

Julián Panés et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial Lancet 2016; 388: 1281–90

Darvadstrocel (Alofisel) – adipose-derived stem cells



Darvadstrocel (Alofisel) – adipose-derived stem cells

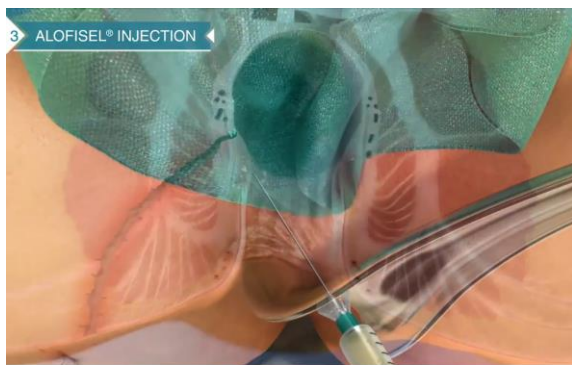


IBD – neue Therapien: Alofisel



Panes J., Lancet. 2017

IBD – neue Therapien: Alofisel



1. The needle is inserted through the anus, and the contents of 2 vials are injected in small blebs around the internal opening.

Panes J., Lancet. 2017

