

Die neuen Colitis Ulcerosa Leitlinien der DGVS 2017/2018

Andreas Sturm

**Klinik für Innere Medizin I
Schwerpunkt Gastroenterologie**

**DRK Kliniken Berlin | Westend
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Charité - Universitätsmedizin Berlin**

Mögliche Interessenkonflikte

Mein Arbeitgeber oder ich haben für Vorträge, Beratungen, Veranstaltungen oder Forschungunterstützung in den letzten 5 Jahren eine finanzielle Unterstützung von folgenden Firmen erhalten:

AbbVie, Dr. Falk Pharma, Ferring, Hospira, Pfizer, Mundipharma, Johnson & Johnson, Jansen, Samsung, MSD, Takeda

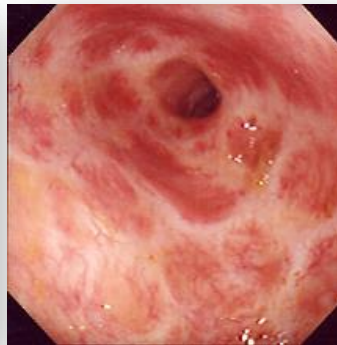
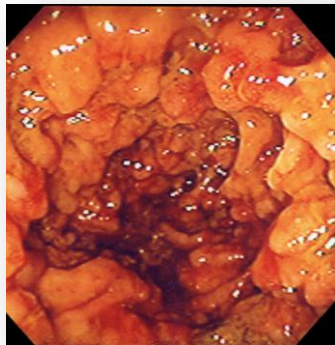
Ich habe keine Aktien pharmazeutischer Unternehmen

Diagnostik

Überwachungskoloskopien bei langjähriger Colitis ulcerosa

Statement

Da die Colitis-assoziierte Kolonkarzinommortalität durch eine endoskopische Überwachung gesenkt werden kann, sollten **angepasst an eine Risikostratifizierung Überwachungskoloskopien** erfolgen (Evidenzgrad III, Empfehlungsgrad B) Starker Konsens: 98%



Endoskopisch nicht
überwachbar

Untersuchungsintervall der Überwachungskoloskopie nach Risikostratifizierung

Untersuchungsintervall ab dem 8. Erkrankungsjahr zur Überwachungskoloskopie nach Risikostratifizierung bei Colitis ulcerosa (bei Erfüllung eines Kriteriums gilt das jeweils höchste Risiko)

jedes Jahr (hohes Risiko)	alle 2-3 Jahre (intermediäres Risiko)	alle 4 Jahre (geringes Risiko)
ausgedehnte Kolitis mit hochgradiger Entzündung	Kolitis mit milder bis mäßiggradiger Kolitis	Es liegt keines der Kriterien für ein hohes oder intermediäres Risiko vor
erstgradiger Verwandter mit KRK < 50 Jahre	erstgradiger Verwandter mit KRK > 50 Jahre	
IEN in den letzten 5 Jahren	viele Pseudopolypen	
PSC		
Stenose		

Wie soll die Überwachungskoloskopie durchgeführt werden?

Statement

Die Überwachungskoloskopie sollte als **Chromoendoskopie mit gezielten Biopsien** ohne zusätzliche zufällige Biopsien als Überwachungsverfahren der Wahl durchgeführt werden (Evidenzgrad I, Empfehlungsgrad B). **Alternativ** kann eine **hochauflösende Weißlicht-Endoskopie (HDWLE) mit gezielten Biopsien** jeder sichtbaren Läsion ohne zusätzliche zufällige Biopsien mit besonderer Sorgfalt und entsprechender Rückzugszeit durchgeführt werden (Evidenzgrad II, Empfehlungsgrad B). Falls die HDWLE Endoskopie nicht zur Verfügung steht sollen zusätzlich ungezielte Stufenbiopsien entnommen werden (Evidenzgrad II, Empfehlungsgrad B) Konsens: 95%

Vorgehen bei Nachweis einer Dysplasie

Statement

Im Falle einer sichtbaren Läsion mit IEN/Dysplasie sollte eine **Differenzierung** durch den Endoskopiker der CED assoziierten Neoplasien **in polypoide oder nicht polypoide Läsionen** erfolgen, jeweils mit Angabe des IEN/Dysplasiegrades (LGIEN oder HGIEN), da diese Aussage von therapeutischer Bedeutung ist (Evidenzgrad III, Empfehlungsgrad B) Starker Konsens: 94%

Relevanz einer niedriggradigen Dysplasie

Metaanalyse von Kohortenanalysen (14 Studien, 671 Patienten)

- Jährliches Risiko der Inzidenz eines **KRK von 0,8%** und einer **fortgeschrittenen Neoplasie von 1,8%**
- Faktoren, welche signifikant mit einer Progression der Dysplasie assoziiert waren:
 - PSC (OR 3,4),
 - Nicht sichtbare Dysplasie (OR 1,9),
 - Distale Lokalisation (OR 2,0)
 - Multifokale Dysplasien (OR 3,5).
- Bei **17% der bei niedriggradiger IEN** kolektomierten Patienten besteht ein **synchrones KRK**

Bei dem Nachweis einer **endoskopisch nicht resektablen Läsion mit IEN/Dysplasie oder eines Adenokarzinoms (B)** soll wegen der hohen Assoziation mit einem metachronen oder synchronen Karzinom eine **Proktokolektomie** erfolgen (EG II, Empfehlungsgrad A) Starker Konsens: 96%

Bei endoskopisch **komplett resezierten polypoiden Läsionen mit Dysplasie/IEN** ohne weitere Dysplasien im übrigen Kolon kann als Überwachungsstrategie die **Koloskopie in jährlichen Abständen** empfohlen werden (EG III, Empfehlungsgrad B) Konsens: 92%

Nach der **kompletten endoskopischen Resektion von nichtpolypoiden Läsionen mit Dysplasie/IEN** ohne weitere Dysplasien im übrigen Kolon sollte die **endoskopische Überwachung in jährlichen Abständen** durchgeführt werden (EG III, Empfehlungsgrad B) Konsens: 92%

Umgang mit Dysplasien aus endoskopisch unauffälligen Arealen

Statement

Falls IEN/Dysplasien aus **endoskopisch unauffälligen Arealen** detektiert werden sollte in Abhängigkeit der Graduierung der Dysplasie eine endoskopische und bioptische Kontrolle durchgeführt werden. Bei bestätigten **niedriggradigen IEN** sollte eine **erneute endoskopisch/bioptische Kontrolle innerhalb von 3-6 Monaten** durchgeführt werden. Alternativ kann auch eine Proktokolektomie mit dem Patienten diskutiert werden. Bei bestätigten **hochgradigen IEN** soll eine Empfehlung zur **Proktokolektomie** gegeben werden (Evidenzgrad III, Empfehlungsgrad B) Konsens: 93%.

Umgang mit Dysplasien

Statement

Polyphen mit Dysplasien, die sich proximal zu den Segmenten mit anamnestisch maximaler makroskopischer oder histologischer CU Beteiligung ergeben, werden als sporadische Adenome betrachtet und sollten bei endoskopischer Resektabilität entsprechend behandelt werden (Evidenzgrad II, Empfehlungsgrad B) Konsens: 90%



IEN -
Endoskopisch
nicht befallen



Resektion und
Behandlung wie
sporadische
Adenome

Vorgehen bei Kolonstenosen bei Colitis ulcerosa

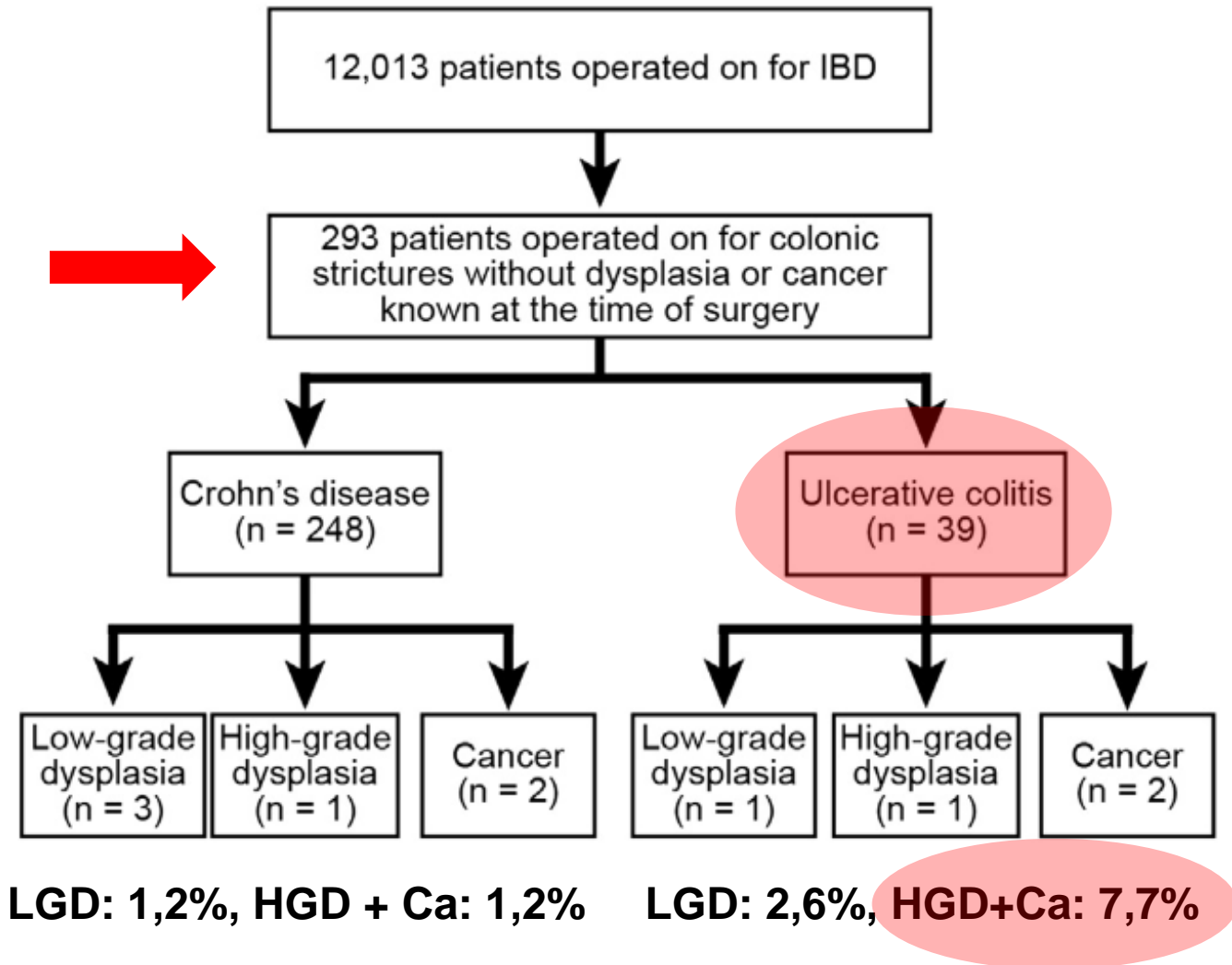
Statement

Da das Vorliegen einer Kolonstenose bei Colitis ulcerosa malignitätsverdächtig ist, sollte eine ausgiebige Biopsieentnahme aus dem Bereich der Stenose erfolgen und zusätzlich eine bildgebende Diagnostik (z.B. CT, MRT) erfolgen. Bei **unklarer Dignität einer Kolonstenose** soll die Entscheidung zur Operation großzügig gestellt werden (Evidenzgrad IV, Empfehlungsgrad B)

Starker Konsens: 97%



Risk of cancer in colonic strictures in UC



Statement

EBV-seronegative erwachsene Patienten sollten möglichst nicht mit Thiopurinen behandelt werden (Evidenzgrad III, Empfehlungsgrad B). Konsens: 87%. Die Therapieentscheidung bei Kindern stellt eine Sondersituation dar und erfordert eine Risikoabwägung

Bei einer **EBV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankung** sollte die immunmodulatorische Therapie mit Thiopurinen beendet werden (Evidenzgrad III, Empfehlungsgrad B). Starker Konsens: 97%

Bei einer **EBV-(Re-)Infektion** sollte eine immunsuppressive/immunmodulierende Therapie pausiert werden (Evidenzgrad III, Empfehlungsgrad B). Konsens: 87%

EBV, Thiopurine und Lymphomrisiko bei CED

- CESAME-Kohorte: 5-faches Lymphomrisiko unter Thiopurinen
- 1 zusätzliches Lymphom auf 300-1400 Patientenjahre
- 12 der 15 Thiopurin assoziierten Lymphome in CESAME-Kohore sind EBV assoziiert
- Primäre EBV-Infektion in CESAME-Kohorte und in Kasuistiken mit lymphoproliferativer Erkrankung assoziiert

Beaugerie W et al. *Lancet* 2009

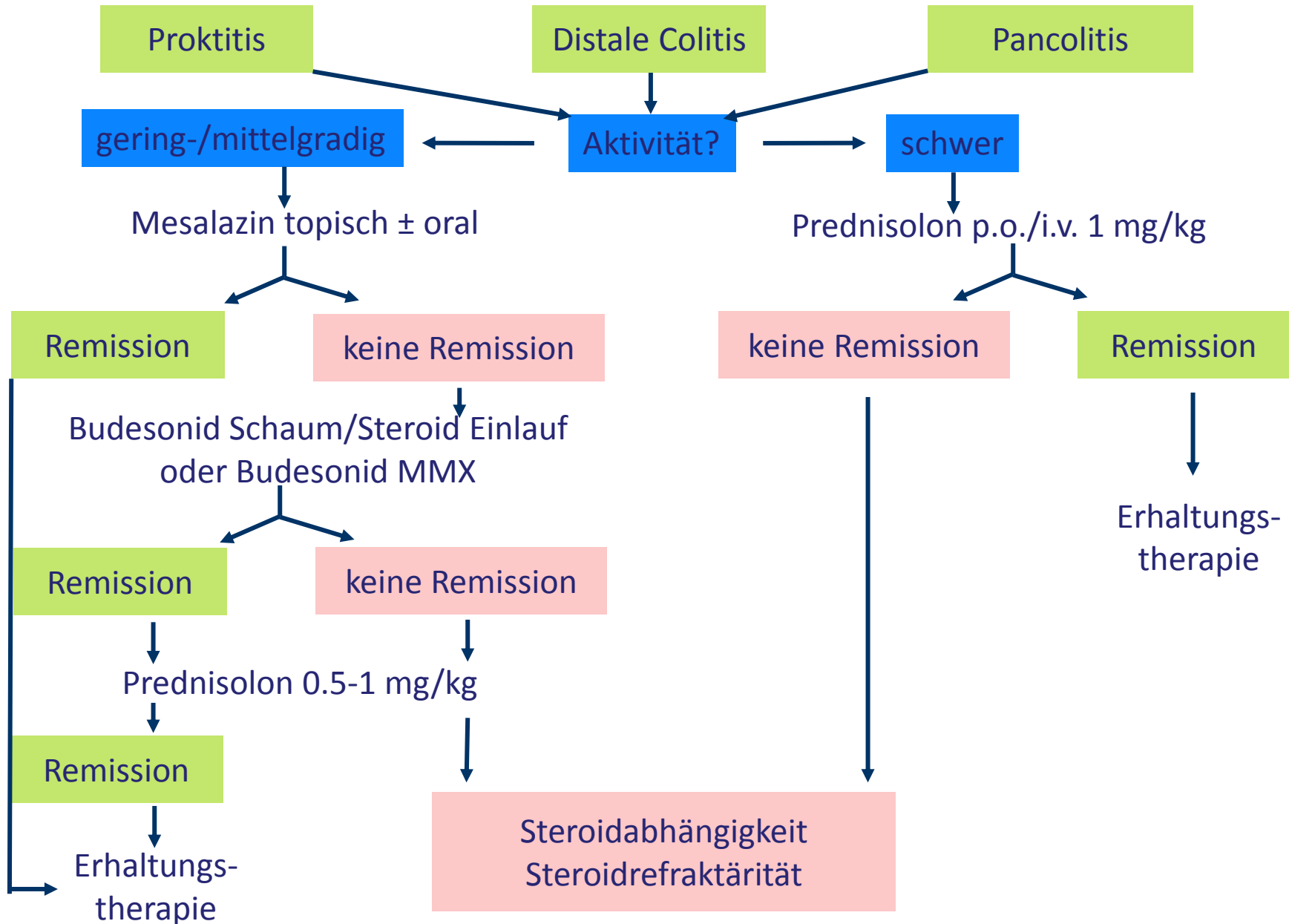
Nissen LH et al. *JCC* 2015

- Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS): schwere Komplikation einer akuten EBV-Infektion unter Thiopurinen, 30% Mortalität

Fries W et al. *AP&T* 2013

Therapie

Standardtherapie bei Colitis ulcerosa



Therapie der Colitis ulcerosa

Statement

Eine systemische Steroidtherapie (0,5–1mg/kg KG/d Prednisolonäquivalent) soll begonnen werden, wenn die Symptome der CU nicht auf die unter 4.4. – 4.6. genannte Therapie ansprechen (EL1, EG A). **Budesonid MMX 9 mg/d kann bei leichter bis mäßig aktiver linksseitiger CU bei unzureichendem Ansprechen oder einer Unverträglichkeit von 5-Aminosalizylaten freisetzenden Präparaten eingesetzt werden (EL II, Empfehlungsgrad B). Starker Konsens: 95%**

Komplizierte Verlaufsformen der Colitis ulcerosa/Schwere Colitis ulcerosa

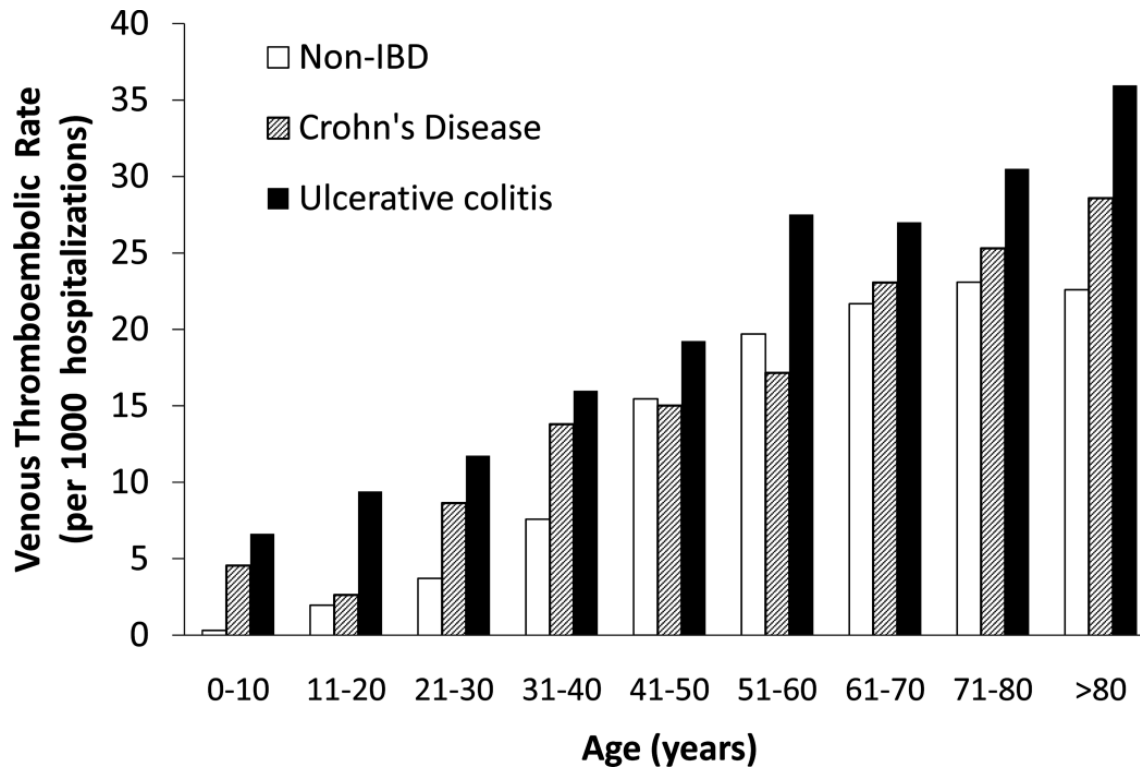
Statement

Patienten mit einem schweren akuten Schub einer Colitis ulcerosa sollten **stationär** behandelt werden (EL 4, Empfehlungsgrad B). Die Behandlung sollte in enger Zusammenarbeit in einem interdisziplinären Team incl. eines erfahrenen Abdominalchirurgen erfolgen. (EL 5, Empfehlungsgrad B). Starker Konsens: 95%

Patienten mit einem schweren akuten Schub sollten eine **Thromboseprophylaxe** erhalten (EL III, Empfehlungsgrad B) Starker Konsens: 96%

Thromboembolische Komplikationen bei hospitalisierten CED-Patienten

Nationale Erhebung 1998-2004; n=638.925



Mortalität 2.1 fach erhöht bei IBD im

Vergleich zu Non-IBD

Nguyen GC et al. *Am J Gastro* 2008

Colitis ulcerosa refraktär auf systemische Steroidtherapie

Statement

Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit **mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität**, welche unzureichend auf die Behandlung mit systemischen Steroiden ansprechen bzw. bei denen Kontraindikationen oder Intoleranz vorliegen, sollen mit **anti-TNF Antikörpern** (EL 1, Empfehlungsgrad A) **oder Ciclosporin A** (EL 1, Empfehlungsgrad B) **oder Tacrolimus** (EL 2, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Im Falle von Infliximab sollte vorzugsweise eine Kombinationstherapie mit einem Thiopurin eingesetzt werden (EL 2, Empfehlungsgrad B). Bei der Therapieentscheidung sollte eine Proktokolektomie mit in Erwägung gezogen werden (EL V, Empfehlungsgrad B). Starker Konsens: 97%

Steroidrefraktäre Colitis – **Remissionserhaltung** nach dem Einsatz von Calcineurininhibitoren oder anti-TNF

Statement

Nach Ansprechen auf eine Therapie mit Calcineurininhibitoren kann eine Therapie mit **Azathioprin/Mercaptopurin** (EL II, Empfehlungsgrad B) oder **Vedolizumab** (EL III, Empfehlungsgrad 0) eingeleitet werden, bei Ansprechen auf eine Therapie mit Anti-TNF-Antikörpern soll diese Therapie zur Remissionserhaltung fortgesetzt werden (EL II, Empfehlungsgrad A). Konsens: 82%

Therapie der steroidabhängigen Colitis ulcerosa

Statement

Patienten mit einer **steroidabhängigen Colitis ulcerosa** sollten mit einem **Thiopurin** (EL II, EG B) **oder TNF-Antikörpern** (EL I, Empfehlungsgrad B) (im Falle von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin (EL II, EG B)) **oder mit Vedolizumab** (EL II, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Starker Konsens: 100%

Colitis ulcerosa mit primärem oder sekundärem Therapieversagen unter einer Therapie mit TNF-Antikörpern

Statement

Patienten mit **primärem Versagen auf eine Therapie mit TNF-Antikörpern** sollten mit **Vedolizumab** (EL II, Empfehlungsgrad B) oder **Calcineurininhibitoren** (EL III, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Patienten mit mittelschwerer Colitis ulcerosa mit **sekundärem Versagen auf eine Therapie mit TNF-Antikörpern**, sollten mit **alternativen TNF-Antikörpern** (EL IV, Empfehlungsgrad B) oder **Vedolizumab** (EL II, Empfehlungsgrad B) oder **Calcineurininhibitoren** (EL III, Empfehlungsgrad B) behandelt werden. Eine Proktokolektomie sollte in Erwägung gezogen werden. Starker Konsens: 97%

Remissionserhaltung bei kompliziertem Verlauf einer Colitis ulcerosa

Statement

Bei Patienten, die auf eine **remissionsinduzierende Therapie mit TNF-Antikörpern** ansprechen, ist eine **remissionserhaltende Therapie mit TNF-Antikörpern** mit oder ohne Thiopurinen sinnvoll [EL I, Empfehlungsgrad A]. Bei Patienten, die auf eine **Induktionstherapie mit Vedolizumab** ansprechen, ist eine **Remissionserhaltung mit Vedolizumab** sinnvoll [EL II, Empfehlungsgrad A]. Eine Alternative stellt eine Remissionserhaltung mit Thiopurinen dar [EL III, Empfehlungsgrad B] Starker Konsens: 96%.