

# Überwachungsstrategien bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

26.01.2018

12. Jahrestagung der Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie  
in Berlin und Brandenburg

**Raja Atreya**  
**Medizinische Klinik 1**  
**Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg**



12. Jahrestagung der Gesellschaft für  
Gastroenterologie und Hepatologie in  
Berlin und Brandenburg

# Potentieller Interessenskonflikte

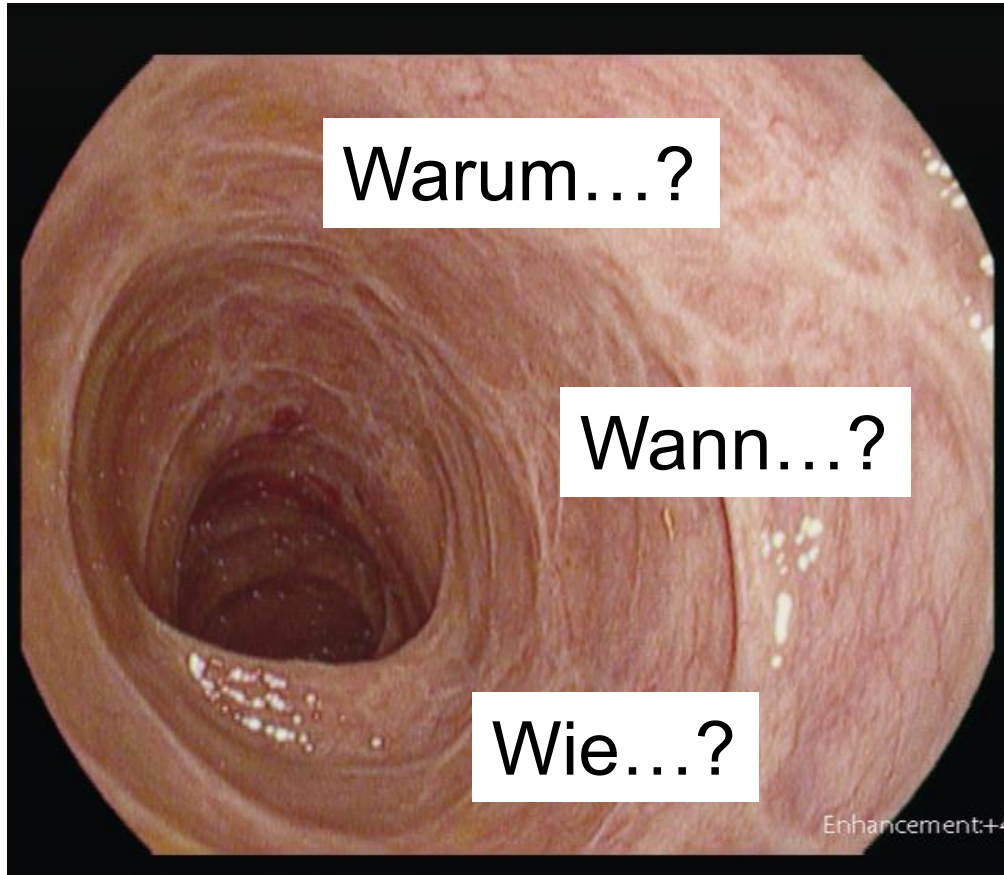
## **Beratungstätigkeit:**

AbbVie, InDex Pharmaceuticals, Janssen, Pfizer, Stelic Ind.

## **Honorare:**

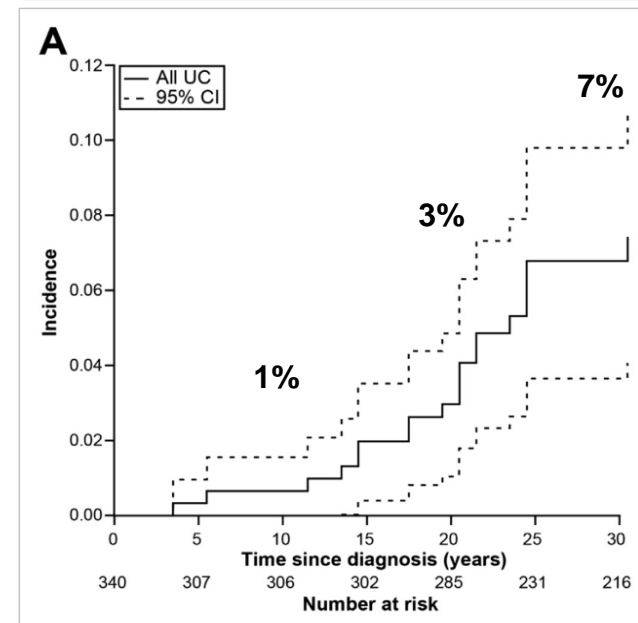
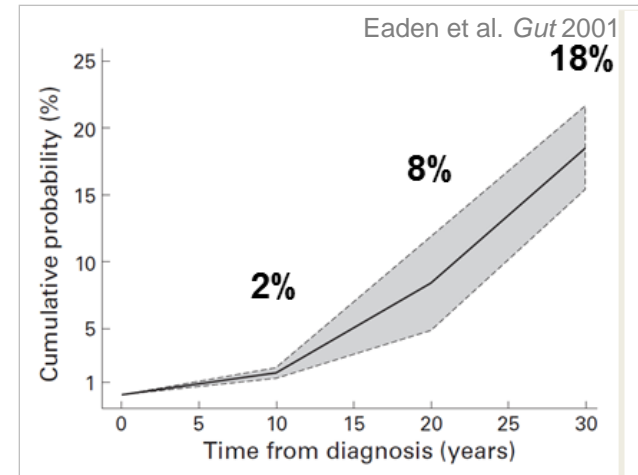
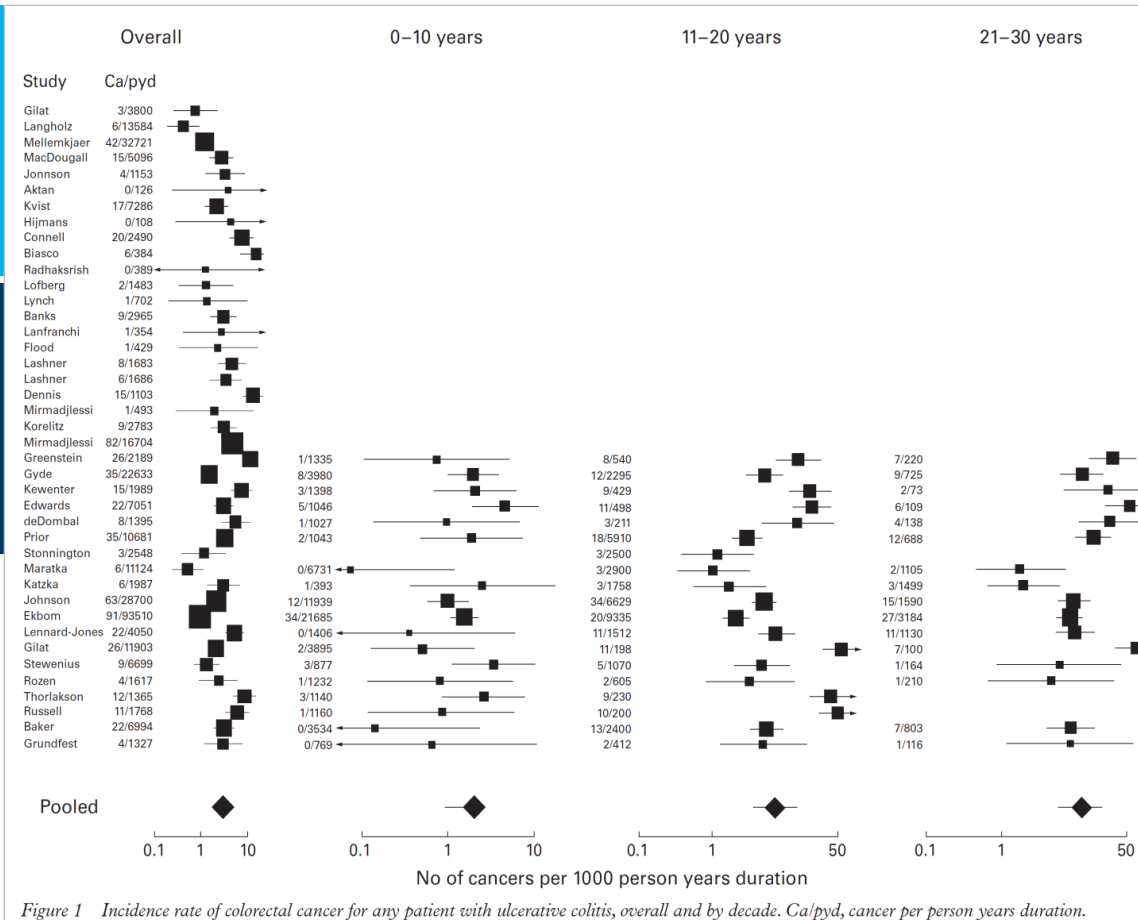
AbbVie, Dr. Falk Pharma, Janssen, MSD Sharp & Dome GmbH,  
Roche Pharma, Takeda Pharma GmbH

# Überwachungsstrategien bei CED-Patienten

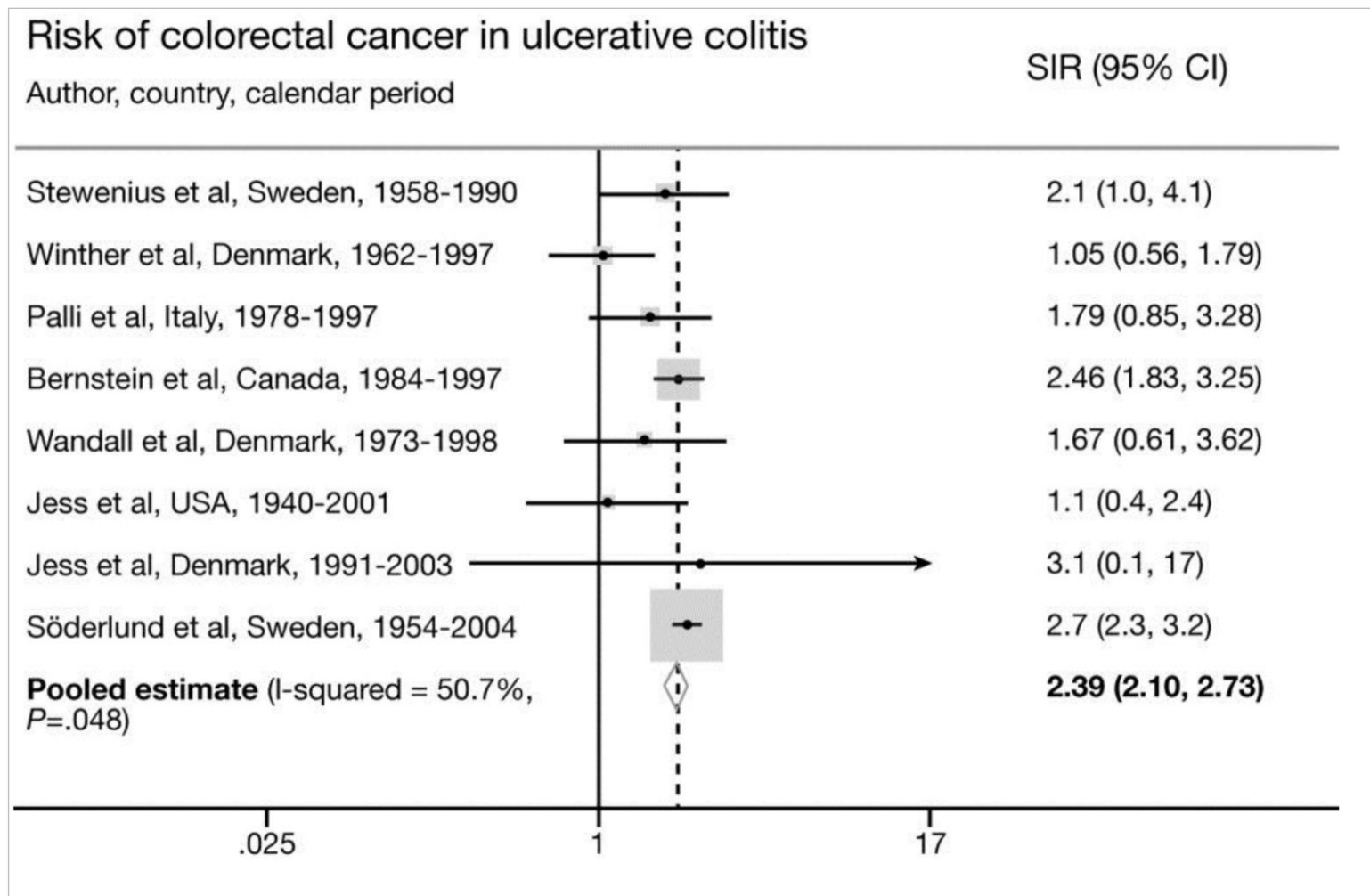


- 54 Jahre alter Patient
- ED Colitis ulcerosa vor 19 Jahren
- Lange in Remission unter Mesalazin
- Vor 8 Jahren rezidivierende Schübe
- Z.n. erfolgloser Azathioprin-Therapie
- Seit 5 Jahren Infliximab-Therapie
- Klinische Remission
- Vorsorgekoloskopie

# Inzidenz des Kolitis-assoziiertes Karzinom bei CU



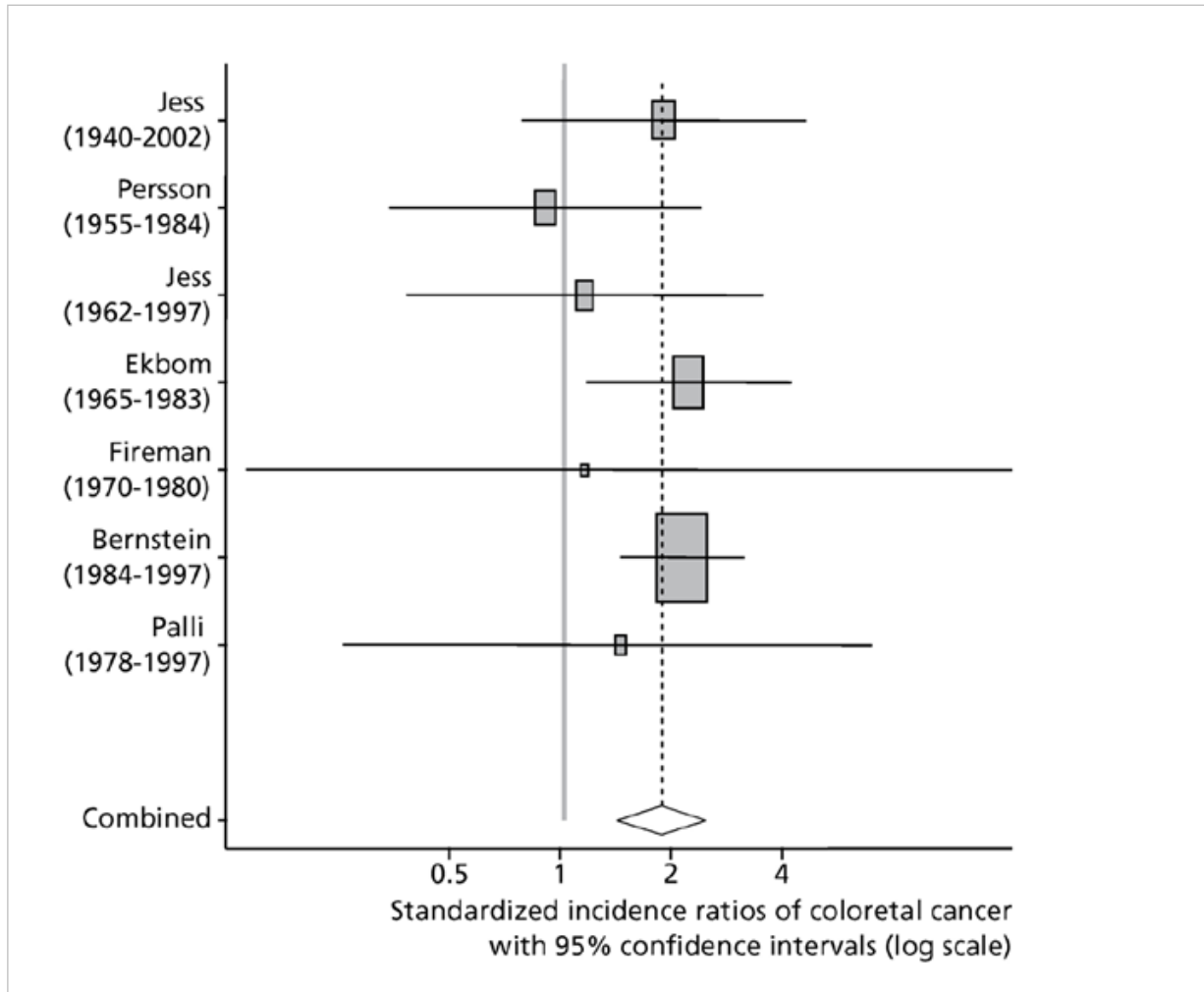
# Meta-Analyse: Kolonkarzinom Colitis ulcerosa



**Standardisierte Inzidenzrate Kolitis-assoziiertes KRK: 2,4 (KI 2,1-2,7)**

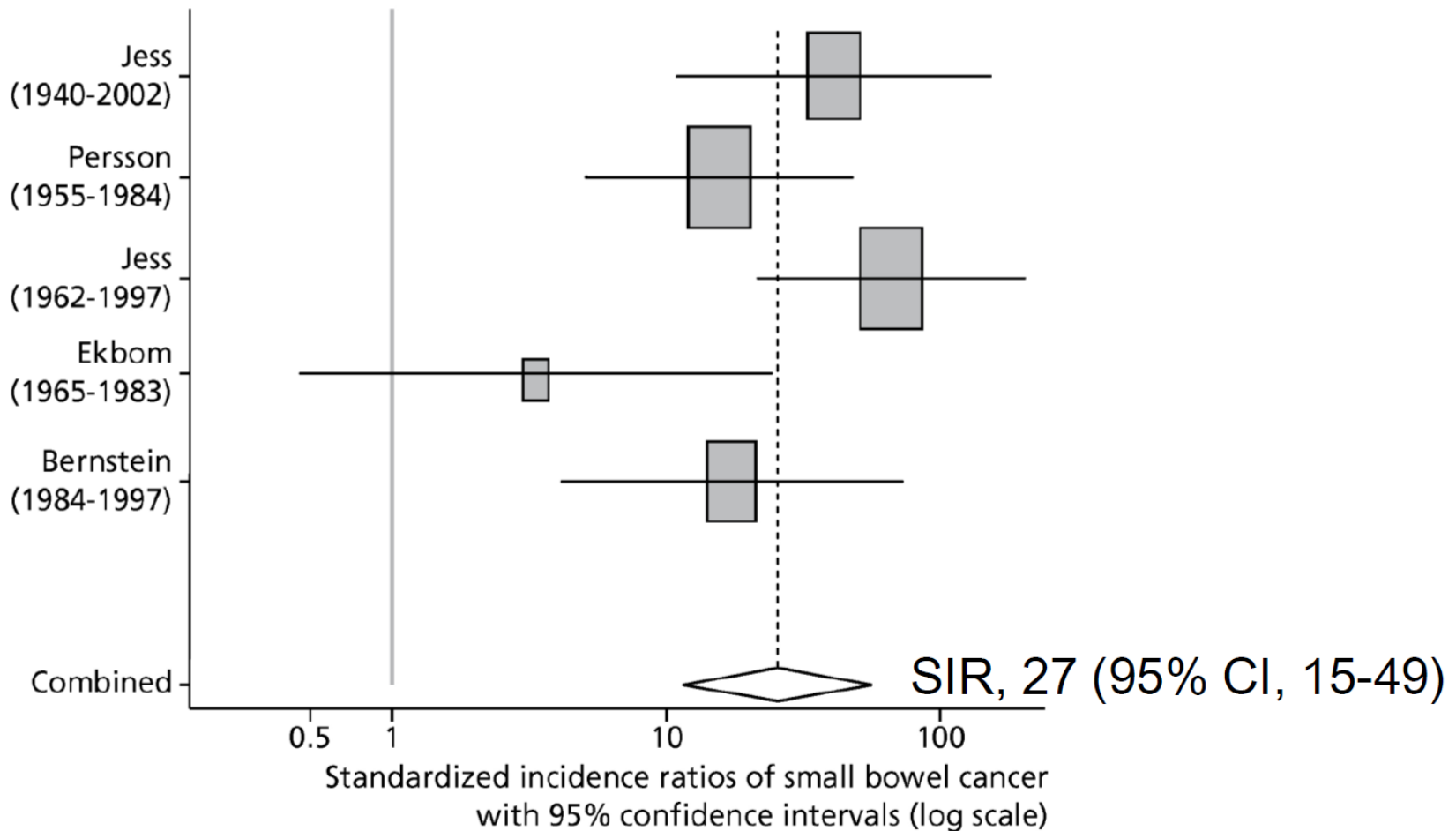
Männer 2.6 (2.2-3); Frauen 1.9 (1.5-2.3); <40 8.6 (3.8-19.5); ausgedehnter Befall 4.8 (3.9-5.9)

# Meta-Analyse: Kolonkarzinom Crohn Colitis



**Standardisierte Inzidenzrate Kolitis-assoziiertes Karzinom: 1,9 (KI 1,4-2,5)**

# Meta-Analyse: Dünndarmkarzinom Morbus Crohn mit Befall des Dünndarms



# Effektivität der Überwachungskoloskopie

Krankheitsstadium	Surveillance	Keine Surveillance	RR (95% CI)
Choi et al. (Dukes A/B)	<b>15/19 (79%)</b>	<b>9/22 (41%)</b>	<b>1,93 (1,15-3,51)</b>
Lutgens et al. (AJCC 0/1)	<b>12/23 (52%)</b>	<b>28/115 (24,3%)</b>	<b>2,14 (1,24-3,43)</b>

CRC Mortalität	Surveillance	Keine Surveillance	RR (95% CI)
Lashner et al.	4/91 (4,4%)	2/95 (2,1%)	2,09 (0,39-11,12)
Choi et al.	4/19 (21,1%)	11/22 (50%)	0,42 (0,16-1,02)
Lutgens et al.	1/23 (4,35%)	29/115 (25,22%)	0,17 (0,02-0,86)
Gesamt	<b>9/133 (6,77%)</b>	<b>42/233 (18,1%)</b>	<b>0,37 (0,17-0,76)</b>

5-Jahres ÜL	Surveillance	Keine Surveillance	p
Choi et al.	<b>77,2%</b>	<b>36,3%</b>	<b>0,026</b>
Lutgens et al.	<b>100%</b>	<b>74%</b>	<b>0,042</b>



# Ausbreitung als Risikofaktor



RR

1.7 (0.8-3.2)

2.8 (1.6-4.4)

14.8 (11.4-18.9)

CAVE: Ausdehnung kann sich verändern

# Familiäre Belastung

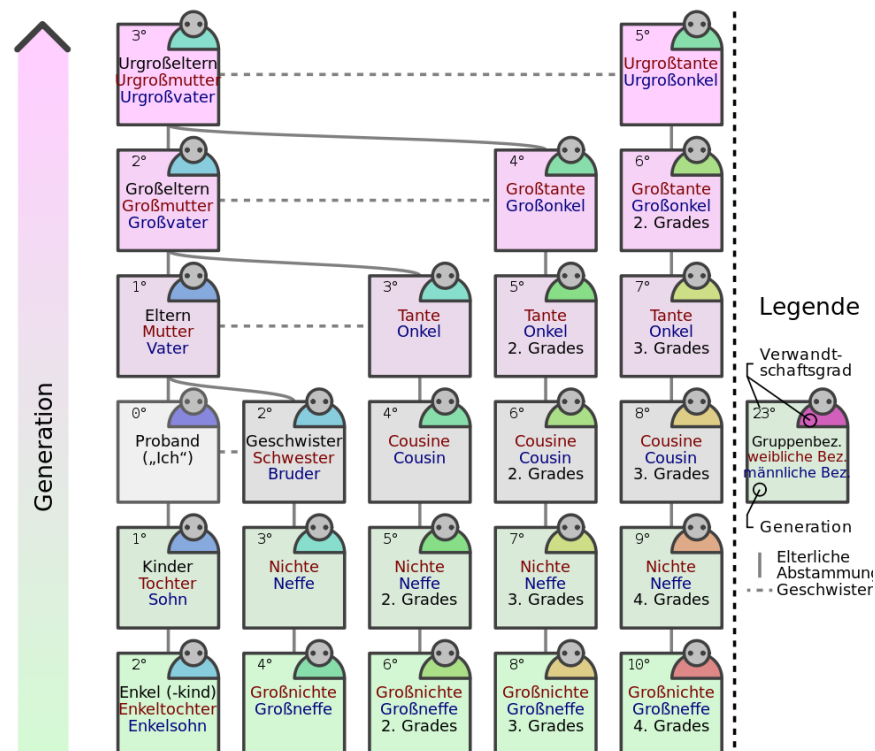
19.876 CED-Patienten in einer populationsbasierten Kohortenstudie ausgewertet

**Erstgradiger Verwandter mit einem KRK**

**RR 2.5 (1.4-4.4)**

**Erstgradiger Verwandter mit einem KRK < 50 J. als ED**

**RR 9.2 (3.7-23)**

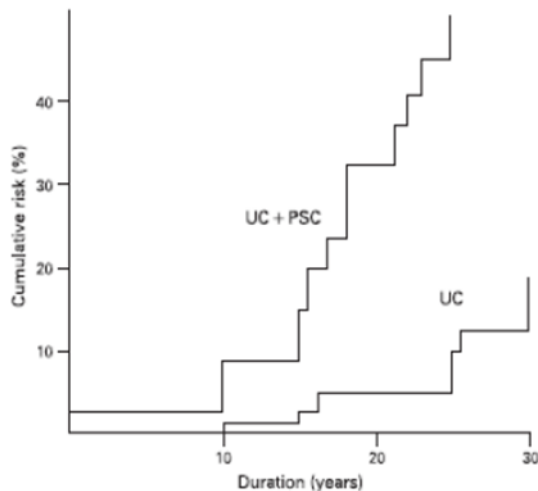


# Primär sklerosierende Cholangitis

## Inzidenz Kolitis-assoziiertes Karzinom

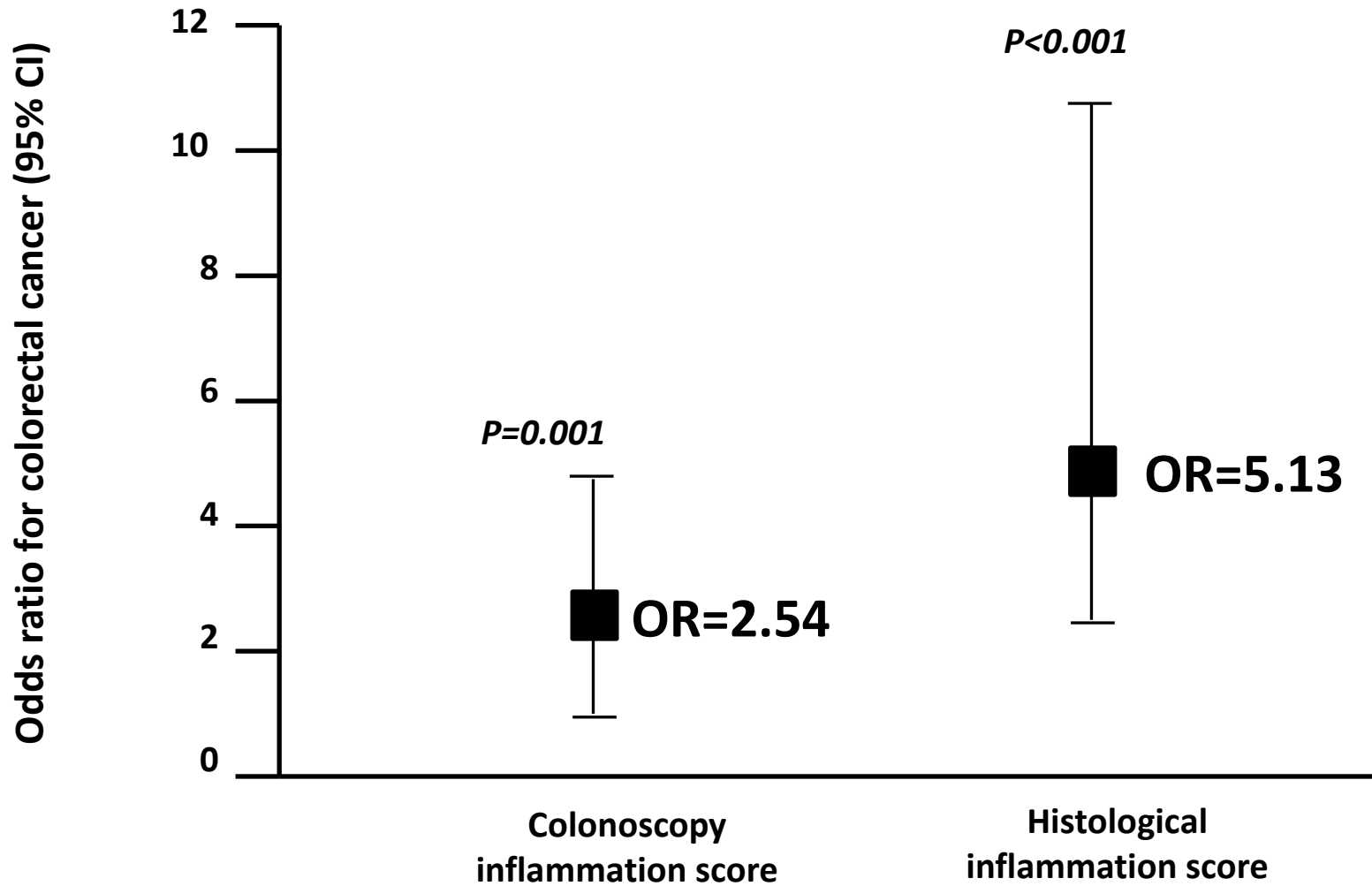
Dauer der Colitis	PSC	Keine PSC
10 Jahre	9%	2%
20 Jahre	31%	5%
25 Jahre	50%	10%

**Meta-Analyse OR 4.79 (3.58-6.41)**



- Tritt früher im Erkrankungsverlauf auf
- Häufiger im rechtsseitigen Kolon

# Entzündungsaktivität



OR is for a 1-unit increase in score

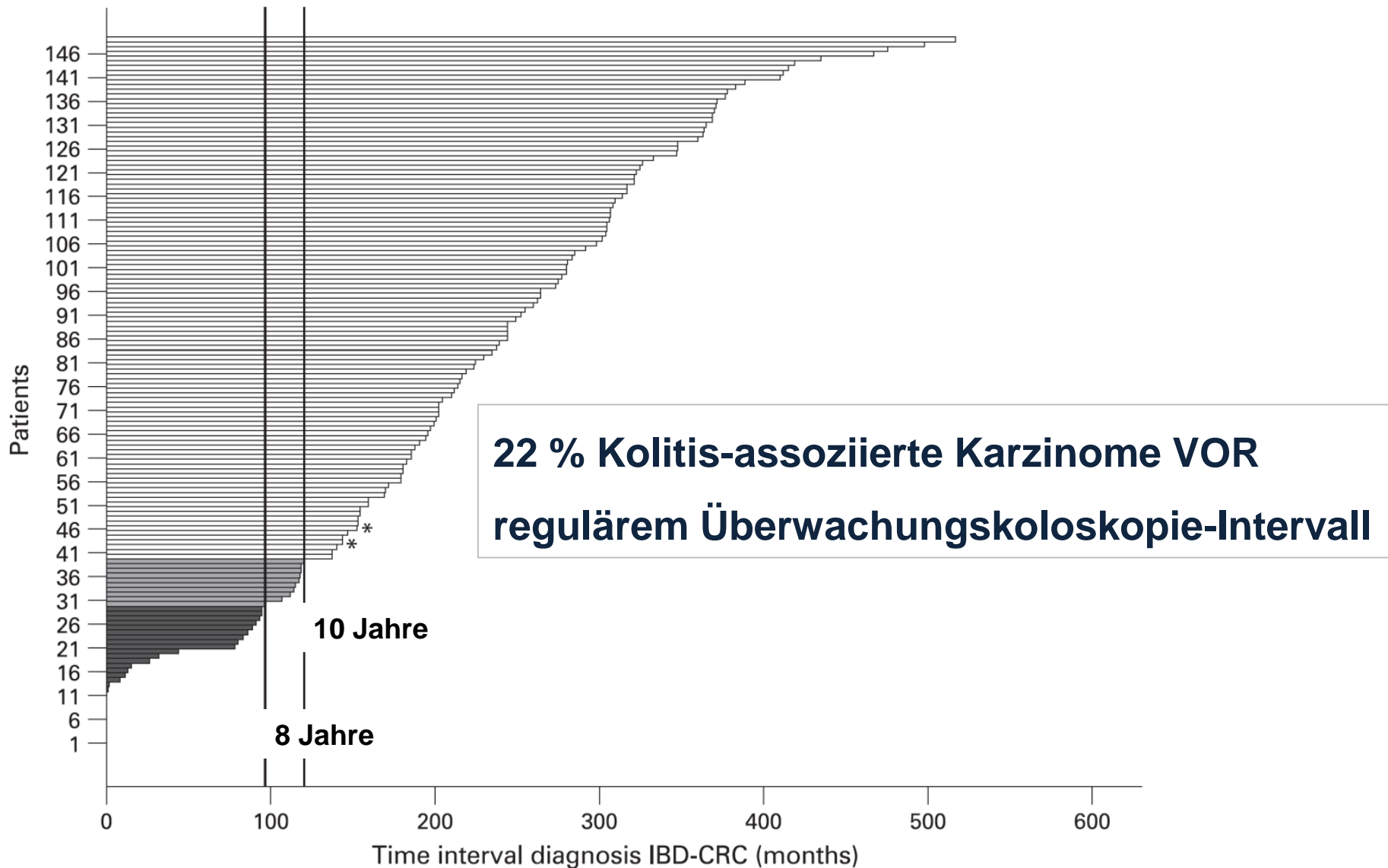
# Pseudopolypen, Strikturen, tubuläres Kolon....

**Table 2** Univariate analysis on the full cohort

Variable	Group	Controls	Cases	Odds ratio (95% CI)	p Value
Backwash ileitis	No	85 (89)	41 (85)	1	0.19
	Yes	10 (11)	7 (15)	2.56 (0.63, 12.42)	
Shortened colon	No	135 (99)	63 (93)	1	0.04
	Yes	1 (1)	5 (7)	10.0 (1.17, 85.6)	
Tubular colon	No	105 (77)	44 (65)	1	0.05
	Yes	31 (23)	24 (35)	2.03 (1.00, 4.08)	
Featureless colon	No	121 (89)	58 (85)	1	0.43
	Yes	15 (11)	10 (15)	1.44 (0.58, 3.60)	
Scarring	No	110 (81)	49 (72)	1	0.14
	Yes	26 (19)	19 (28)	1.70 (0.83, 3.48)	
Segment of severe inflammation	No	129 (95)	56 (82)	1	0.008
	Yes	7 (5)	12 (18)	3.38 (1.41, 10.13)	
Normal colonic appearance	No	52 (38)	41 (60)	1	0.003
	Yes	84 (62)	27 (40)	0.40 (0.21, 0.74)	
Post-inflammatory polyps	No	83 (61)	26 (38)	1	0.006
	Yes	53 (39)	42 (62)	2.14 (1.24, 3.70)	
Colonic stricture	No	132 (96)	61 (90)	1	0.04
	Yes	4 (3)	7 (10)	4.22 (1.08, 15.54)	

95% CI, 95% confidence interval.

# Kolitis-assoziierte Karzinome und Krankheitsdauer



# DGVS-Leitlinie CU: Risikostratifizierung

## Empfehlung 1.31

**Untersuchungsintervall ab dem 6. - 8. Erkrankungsjahr zur Überwachungskoloskopie  
(bei Erfüllung eines Kriteriums gilt das jeweils höchste Risiko)**

<b>Jedes Jahr (hohes Risiko)</b>	<b>Alle 2-3 Jahre (intermediäres Risiko)</b>	<b>Alle 4 Jahre (geringes Risiko)</b>
<i>Ausgedehnte Kolitis mit hochgradiger Entzündung</i>	<i>Kolitis mit milder bis mäßiggradiger Kolitis</i>	<i>Es liegt keines der Kriterien für ein hohes oder intermediäres Risiko vor</i>
<i>Erstgradiger Verwandter mit KRK &lt; 50 Jahre</i>	<i>Erstgradiger Verwandter mit KRK &gt; 50 Jahre</i>	
<i>IEN in den letzten 5 Jahren</i>	<i>Viele Pseudopolypen</i>	
<i>PSC</i>		
<i>Stenose</i>		

# High-Definition vs. Standard Definition WLE

**Supplemental Table 2.** Summary Results, Surveillance Colonoscopy With High Definition White Light Colonoscopy Compared to Standard Definition White Light Colonoscopy in Inflammatory Bowel Disease Patients

Outcome	High definition white light N = 209*	Standard definition white light N = 160*	Prevalence or risk ratio (95% CI)	Summary
No. of patients with dysplasia	24 (11.5%)	8 (5.0%)	2.3 (1.0-5.1)	Surveillance colonoscopy using high definition white light detected 2.3 times more patients with dysplasia compared to standard white light.
No. of patients with endoscopically visible dysplasia	22	5	3.37 (1.28-8.89)	Targeted biopsy strategy during high definition colonoscopy was 3 times more likely to detect patients with dysplastic lesions than targeted biopsy strategy during standard white light colonoscopy.
No. of dysplastic lesions/areas	32	11	–	Surveillance colonoscopy using high definition white light detected more dysplasia compared to standard white light.

CI, Confidence interval.

–, ratio cannot be calculated.

\*Study included 353 patients with 369 colonoscopies. The data are reported on the 209 colonoscopies in the high definition group and 160 in the standard definition group.



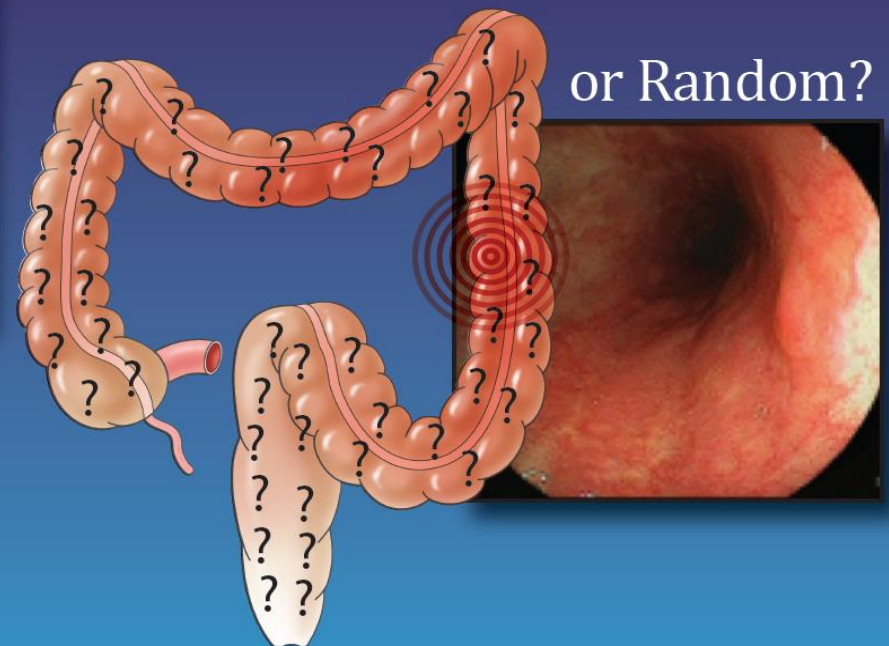
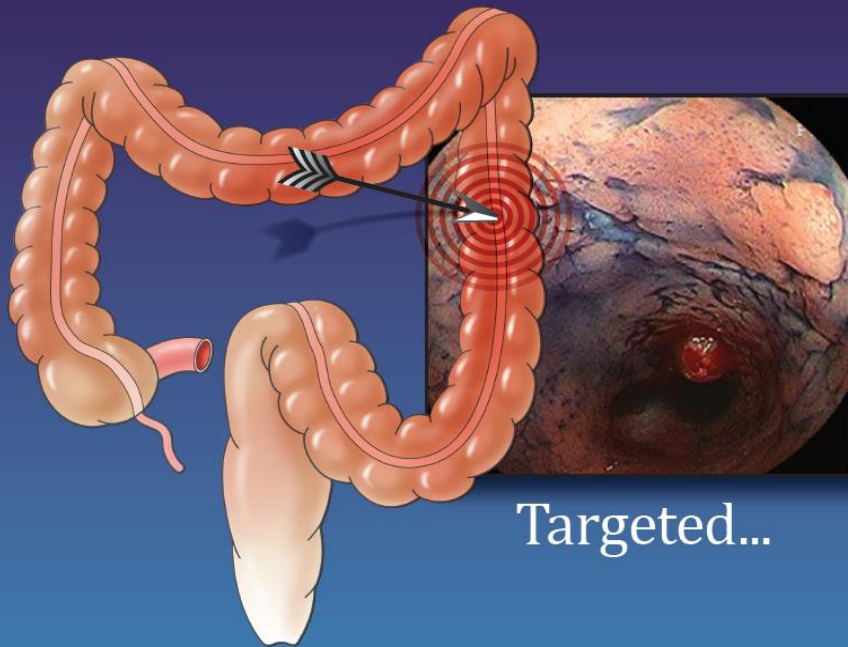
# Gastroenterology

www.gastrojournal.org

Volume 151 Number 6

December 2016

## Optimizing Biopsy Strategies for Colitis-Associated Cancer **1122**

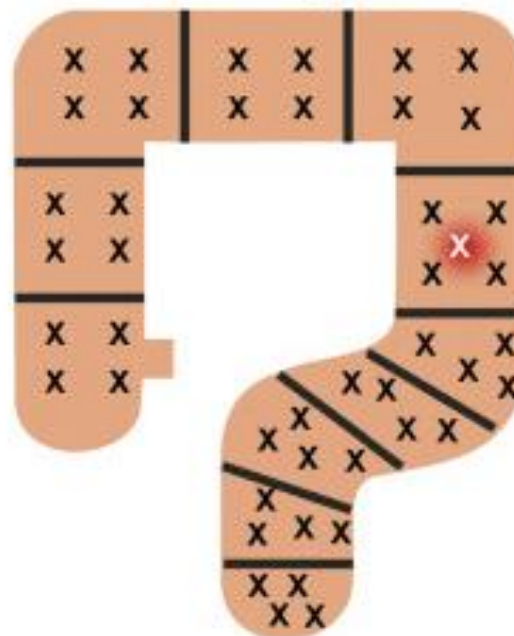


# Zufallsbiopsien bei Überwachungskoloskopien

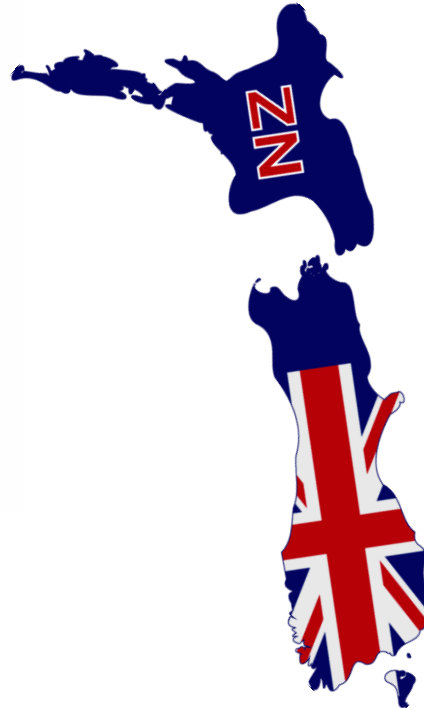
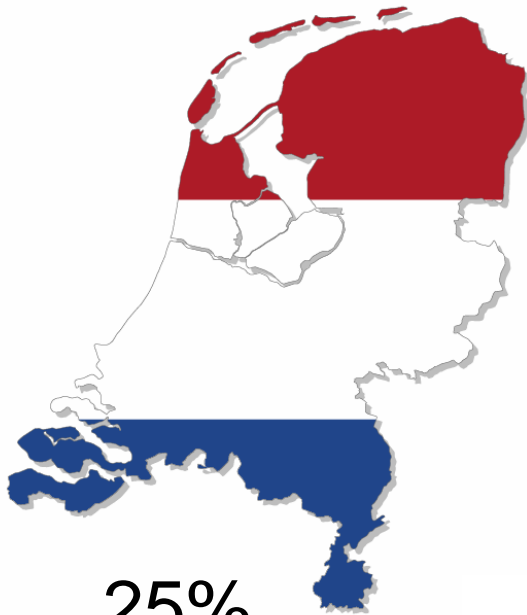
## Empfehlung 8.13\*

Bei einer Überwachungskoloskopie bei CU sollen sowohl ungezielte Biopsien (mindestens 4 alle 10 cm) als auch gezielte Biopsien aus allen auffälligen Arealen entnommen werden.

[Evidenzgrad: B, Konsensusstärke: Konsens, Empfehlungsstärke: ↑ ↑]



# Zufallsbiopsien - Adhärenz



# Zufallsbiopsien bei Überwachungskoloskopien

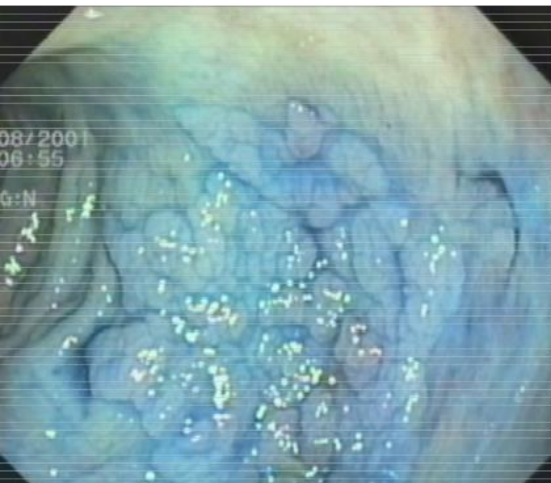
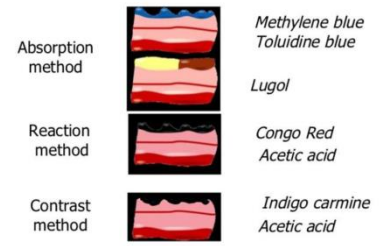
**Supplemental Table 25.** Study Outcomes\*, Random Biopsies in Patients who Underwent Chromoendoscopy Surveillance







Study	Type of study*	No. of patients total	No. of patients with dysplasia	Random biopsy		
				Total no. of random biopsy specimens taken	No. of random biopsy specimens with dysplasia	No. of patients with dysplasia on random biopsy alone
Matsumoto <sup>3</sup>	Prospective tandem cohort	57	12	702	3	1
Rutter <sup>4</sup>	Prospective tandem cohort	100	9	2904	0	0
Marion <sup>6</sup>	Prospective tandem cohort	102	22	3264	3	2
Gunther <sup>7</sup>	Retrospective two groups	100	2	1811	0	0
Hlavaty <sup>8</sup>	Prospective cohort	30	4	1576	0	0
Mousatta <sup>18</sup>	Prospective cohort	900	93	27596	18	9
Picco <sup>10</sup>	Prospective tandem cohort	75	16	2400	3	2
Efthymiou <sup>17</sup>	Prospective tandem cohort	44	12	474	12	Not stated
Kiesslich <sup>2</sup>	Randomized two groups	84	13	2352	0	Not stated
Kiesslich <sup>5</sup>	Randomized two groups	80	11	1376	0	Not stated
Chiorean <sup>9</sup>	Prospective tandem cohort	63	Not stated	4067	6	Not stated

\*Data provided are single arm or subset chromoendoscopy cohorts of the studies.

- 45 dysplastische Läsionen aus 48.522 Zufallsbiopsien
- Notwendigkeit für > 1000 Biopsien für die Detektion einer Dysplasie

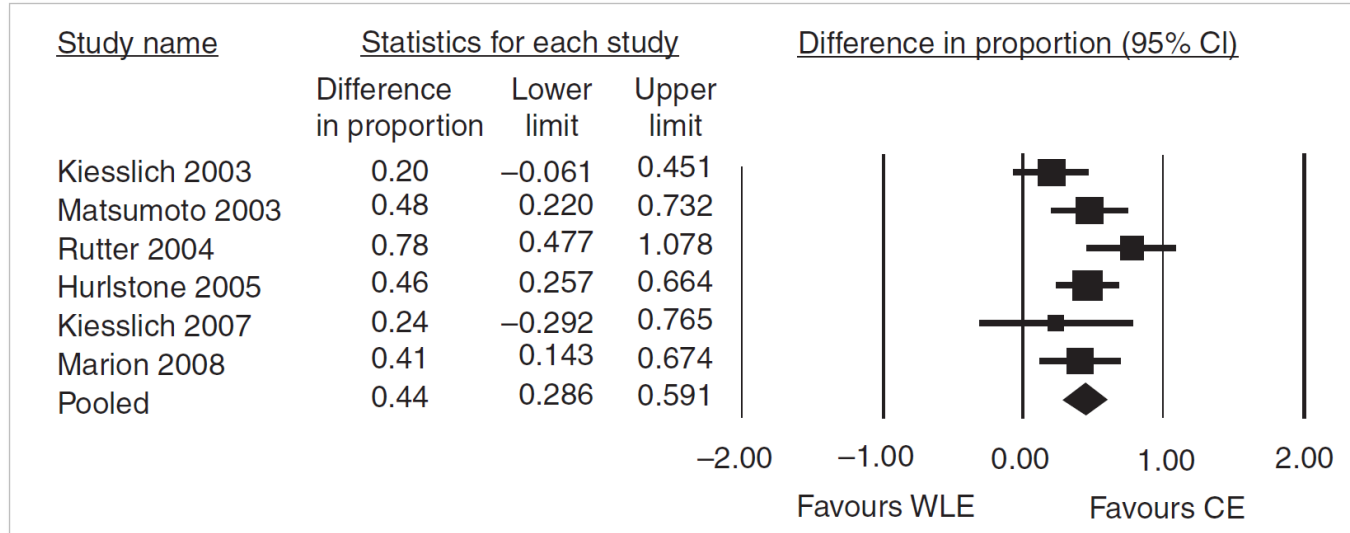
# Stellenwert der Chromoendoskopie



Purpose	Technique	Method	Dilution*	Color	
Lesion detection	Pan chromo-endoscopy	Water jet channel using auxillary foot pump or biopsy channel using spray catheter	Indigo carmine (0.8%, 5ml ampule): 2 ampules + 250ml water (0.03%)  Methylene blue (1%, 10ml ampule): 1 ampule + 240ml water (0.04%)	 	
Lesion characterization and delineation of borders	Targeted chromo-endoscopy	Syringe spray through biopsy channel	Indigo carmine (0.8%, 5ml ampule): 1 ampule + 25ml water (0.13%)  Methylene blue (1%, 10ml ampule): 1 ampule + 40ml water (0.2%)	 	

\*Various dilutions ranging from 0.03-0.2% of indigo carmine and methylene blue have been reported for for panchromoendoscopy.

# Detektion Dysplasien: SD-CE vs. SD-WLE

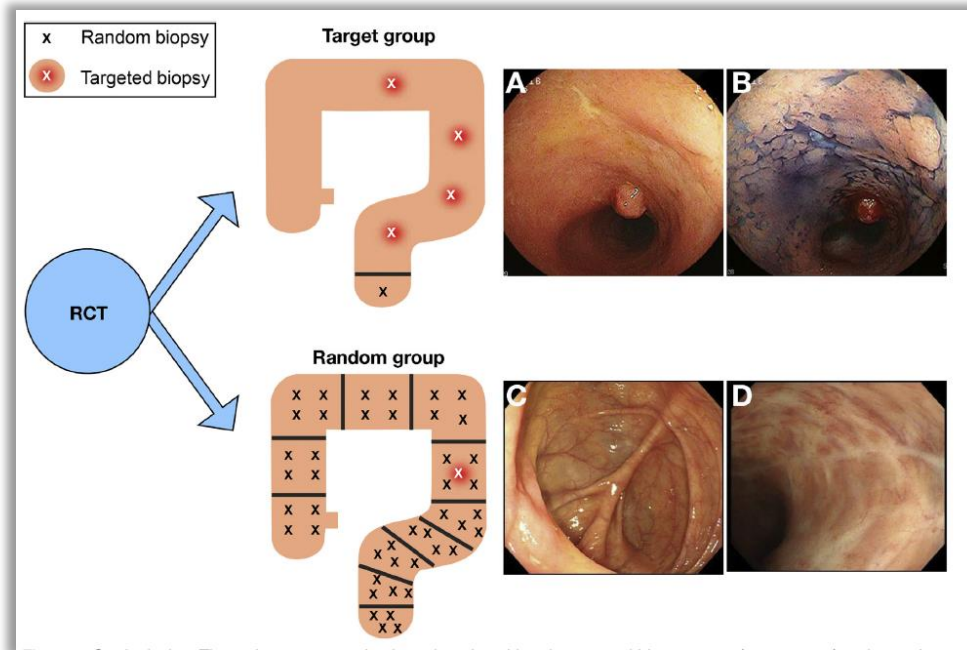


*Offene Frage:  
Outcome verbessert...?*

**TABLE 6.** Incremental Yield of Chromoendoscopy During UC Surveillance Colonoscopy Among 75 Patients

Type of Analysis	Lesion Types	WLE	WLE + IC	Absolute Increase in Yield (%)	Relative Increase in Yield (%)	P
Patients with dysplasia (%)	All	7 (9.3%)	16 (21.3%)	9 (12%)	129%	0.007
	Flat	1 (1.3%)	7 (9.3%)	6 (8%)	600%	0.011
Dysplastic lesions (mean per patient)	All	10 (0.13)	22 (0.293)	12 (16%)	120%	0.004
	Flat	1 (0.013)	8 (0.107)	7 (9%)	700%	<0.001

# Randomisierte Studie – Gezielte vs. Zufallsbiopsie



Zufallsbiopsie	Gezielte Biopsie
n=107	N=114
Anzahl Biopsien: 35	Anzahl Biopsien: 35
Zeit: 42 Minuten	Zeit: 27 Minuten
Dysplasien: 10	Dysplasien: 13
Low grade: 18	Low grade: 3
High grade: 0	High grade: 1

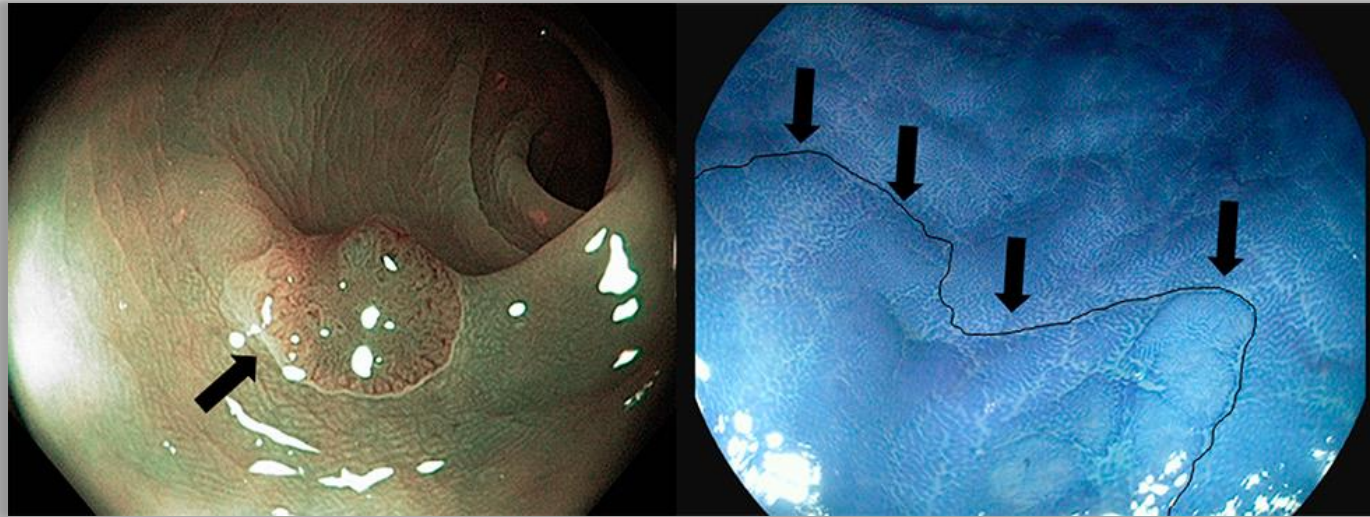
# Virtuelle Chromoendoskopie...?

## **Empfehlung 1.36**

Der Stellenwert der hochauflösenden virtuellen Chromoendoskopie (NBI, FICE, iScan) in Kombination mit gezielten Biopsien ohne zufällige Biopsien ist nicht ausreichend definiert und sollte deshalb nicht als alleinige Strategie verfolgt werden (Evidenzgrad II, Empfehlungsgrad B).



# Virtuelle Chromoendoskopie...?



**Table 2** Number of patients with neoplastic lesions and the types of lesions identified

	CE group (n=66)	NBI group (n=65)
Patients with neoplasia, n (%)	14 (21.2%)	14 (21.5%)
Total number of neoplastic lesions	31	21
<i>Number of lesions according to histology</i>		
Carcinoma	0	1
High-grade dysplasia	0	1
Low-grade dysplasia	30	19
DALM	2	0
ALM	12	9
Serrated adenoma	10	2
Sporadic adenoma	6	8
Indefinite for dysplasia	1	0

**Table 3** Colonoscopy procedure times

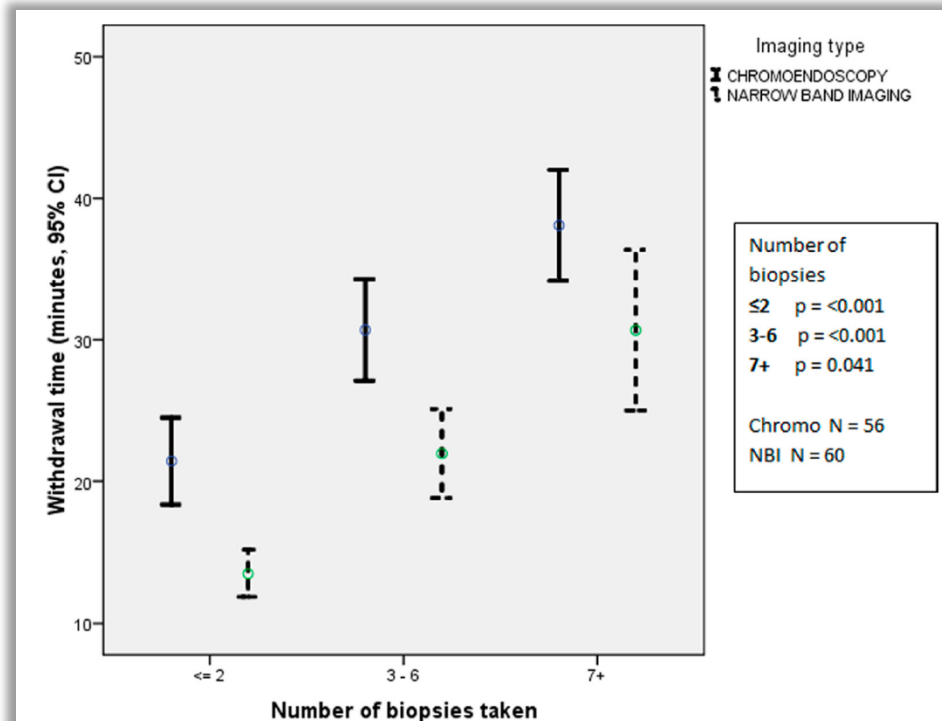
	Chromoendoscopy (n=56)	Narrow band imaging (n=60)	p Value
Total scopy time in minutes Median (IQR p25–p75)	32.5 (26.0–40.8)	25.0 (19.0–33.0)	<0.001
Total withdrawal time in minutes Median (IQR p25–p75)	27.0 (20.0–33.8)	18.5 (12.3–25.0)	<0.001

# Virtuelle Chromoendoskopie...?



Table 4 Per lesion neoplasia rate

	Chromoendoscopy (n=66)	Narrow band imaging (n=65)
Total number of neoplastic lesions identified	31	21
Total number of lesions identified (neoplastic + non-neoplastic)	178	129
Percentage of lesions that were neoplastic	17.4	16.3



# DGVS-Leitlinie: Durchführung der Überwachungskoloskopie bei Colitis ulcerosa

## Empfehlung 1.39

**Gezielte Biopsien sollten aus allen endoskopisch suspekten Läsionen** entnommen werden. Die Überwachungskoloskopie sollte in einem sauberen Darm mit ausreichender Rückzugszeit erfolgen (Evidenzgrad IV, Empfehlungsgrad B).

## Empfehlung 1.40

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).

# Klassifikation der Läsionen

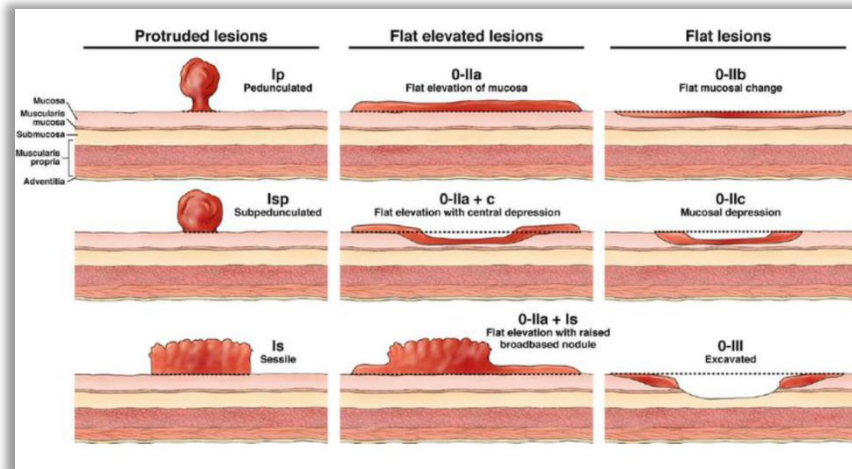
## Polypoide Läsion

Gestielte (Paris Klassifikation Typ 1p), sessile (Typ 1s) Läsionen, welche von der Mukosa ausgehend in das Lumen hervorragen (> 2,5 mm).

## Nicht-polypoide Läsionen

Typ IIa (flat-elevated), Typ IIb (flat-flat), Typ IIc (flat-depressed) Läsionen. Samtartige Flecken, Plaques, irreguläre Unebenheiten und Knötchen, Verdickungen, strikturierende Läsionen und breitbasierte Massen

## Endoskopisch unsichtbare dysplastische Läsion



# Fazit

- Erhöhtes Risiko für Colitis-assoziierte Kolonkarzinome bei Colitis ulcerosa und Crohn Colitis Patienten
- Kolonkarzinommortalität kann durch endoskopische Überwachung gesenkt werden
- Intervall der Überwachungskoloskopie sollte abhängig von Risikostratifizierung der Patienten sein
- Überwachungskoloskopien mit Chromoendoskopie und gezielten Biopsien werden als Mittel der Wahl empfohlen