

SEMINAR

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Endoskopie in Diagnose, Therapie und Nachsorge

H. NEUMANN, M. F. NEURATH, R. ATREYA

In der Erstdiagnostik der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gehört eine komplette Ileokoloskopie zu den wichtigsten diagnostischen Maßnahmen, und auch im späteren Verlauf der Behandlung bleibt das Endoskop ein unersetzliches Werkzeug für den Arzt. Ein Überblick über die wichtigsten und häufigsten Verfahren – und ihre Risiken.



**MMW-Fortbildungsinitiative:
Gastroenterologie für den Hausarzt**

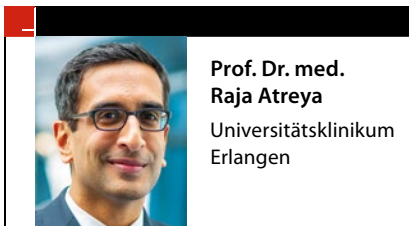
Regelmäßiger Sonderteil der
MMW-Fortschritte der Medizin.

Herausgeber:

Gesellschaft für Gastroenterologie
in Bayern e. V.; Tassilostr. 2, D-85540 Haar
Tel.: 089/3265-3672
E-Mail: info@gfgb.org
Internet: www.gfgb.org

Redaktion:

Prof. Dr. med. W. Scheppach, Würzburg
Prof. Dr. med. R. M. Strauch, München
Prof. Dr. med. D. Strobel, Erlangen
Prof. Dr. med. H. S. Füleßl, München



**Prof. Dr. med.
Raja Atreya**
Universitätsklinikum
Erlangen

— Bei der endoskopischen Erstbegutachtung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) sollten Biopsien separat aus dem terminalen Ileum und allen Kolonabschnitten inklusive des Rektums entnommen und in separate Gefäße aufgenommen werden. Später wird die Endoskopie an spezifische Fra-

gestellungen geknüpft und hilft etwa, die mukosale Entzündung vor einer Therapieänderung zu beurteilen oder bei M.-Crohn-Patienten postoperativ die Anastomose zu begutachten. Und auch verschiedene therapeutische Interventionen bedienen sich der Endoskopie.

Endoskopiebedingte Komplikationen

Im Allgemeinen ist die Endoskopie bei CED-Patienten im Vergleich zur normalen Population mit einem erhöhten Risiko verbunden (1% versus 0,6%) [1]. Risikofaktoren sind dabei hohes Alter, weibliches Geschlecht sowie therapeutische

endoskopische Interventionen, z. B. Dilatationstherapien. Typische Komplikationen der Endoskopie sind Blutungen, seltener auch Perforationen. Im Allgemeinen sind die endoskopischen Möglichkeiten zur Behandlung von Komplikationen bei CED-Patienten dieselben, die auch bei Patienten ohne CED zum Einsatz kommen. Allerdings sind endoskopische Injektionsverfahren und die Applikation von Clips wegen der häufig bestehenden chronischen Entzündung und der Gewebsfibrose zum Teil erschwert. Entsprechend ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Gastroenterologen und Chirurgen ausschlaggebend für ein optimales Patientenmanagement.

Endoskopische Dilatationen von Stenosen

Intestinale Stenosen stellen eine häufige Komplikation bei M.-Crohn-Patienten dar. Schon bei Diagnosestellung wird bei ca. 10% der Patienten eine Stenose festgestellt [2]. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass ca. 25% aller M.-Crohn-Patienten eine Stenose im Bereich des Dünndarms und 10% eine im Kolon entwickeln werden, welche mehrheitlich zumindest einmalig operiert werden müssen [3]. Neben einem operativen Vorgehen sollten auch medikamentöse Therapien und endoskopische Interventionen evaluiert werden.



© Patrick Pleul / dpa

Endoskopische Bildgebung ist die wichtigste Stütze der Therapie von CED.

Die am besten geeignete Therapie sollte möglichst interdisziplinär mit den Chirurgen festgelegt werden und ist abhängig von der klinischen Beschwerdesymptomatik, dem Befall, den bisherigen Therapien und den beim Patienten auftretenden Komplikationen. Hervorzuheben sind hierbei gemäß der vorliegenden M.-Crohn-Leitlinien isolierte, begrenzte Stenosen im Ileozökalbereich. Hier profitieren viele Patienten von einer primären Operation ohne intensiviertere medikamentöse Therapie.

Bislang gibt es kein breit angewandtes Klassifizierungssystem für bestehende Strikturen. Eine Einordnung mittels Anzahl, Ätiologie, Form, Länge, Lokalisation und assoziierten Komplikationen kann erwogen werden.

Akute, entzündliche Stenosen

Bei akuten, entzündlichen Stenosen sollte die initiale Therapie mit hochdosierten Glukokortikoiden (1 mg/kg KG Prednisolon) erfolgen. Falls sich unter engmaschiger klinischer Überwachung in Kombination mit einer sonografischen Verlaufskontrolle (Beurteilung einer prä-stenotischen Dilatation) keine Besserung erzielen lässt, kann eine Intensivierung mittels TNF-Antikörpertherapie erwogen werden.

Allerdings müssen mögliche peri- und postoperative Risiken der Medikation für den Fall bedacht werden, dass ein therapierefraktärer Verlauf eine operative Intervention nötig macht. Therapierefraktäre Stenosen werden mittels Strikturoplastik oder Resektion operativ behandelt. In einer entsprechenden Metaanalyse wurde bei 3.259 durchgeführten Strikturoplastiken eine chirurgische Rezidivrate von 28% nach fünf Jahren festgestellt [4].

Narbige Stenosen

Endoskopisch erreichbare, narbige Stenosen können grundsätzlich mittels Ballondilatation interventionell behandelt werden (Abb. 1). In einer entsprechenden Übersichtsarbeit wurden die Effektivität und Sicherheit dieser Methode bei 347 M.-Crohn-Patienten in 13 Studien untersucht. Die technische Erfolgsquote lag bei 86% mit einem im Mittel über 33

Monate anhaltenden klinischen Benefit. Größere Komplikationen traten bei 2% der Patienten auf. Eine Stenosenlänge von ≤ 4 cm war mit einem operationsfreien Ergebnis assoziiert. Die Dilatation der Stenosen in den Studien erfolgte von 18–25 mm [5]. Eine zusätzlich zur Dilatation durchgeführte intramukosale Injektion von Steroiden wird kontrovers diskutiert und aufgrund der unklaren Studienlage aktuell nicht empfohlen.

Zusammenfassend kann die Dilatation von kurzstreckigen, narbigen Stenosen empfohlen werden. Bei fehlendem therapeutischem Erfolg sollte frühzeitig auch ein operatives Vorgehen erwogen werden. Zum direkten Vergleich der beiden Optionen liegen bislang keine aussagekräftigen Studien vor.

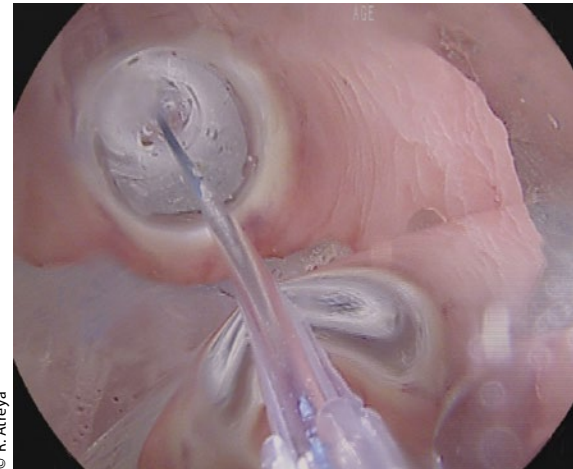
Endoskopische Therapie dysplastischer Läsionen

Das Risiko der Entwicklung maligner Läsionen bei CED-Patienten ist sowohl bei Colitis ulcerosa als auch bei M. Crohn deutlich erhöht. Die aktuelle Studienlage lässt jedoch vermuten, dass sich das Risiko von Colitis-ulcerosa-Patienten, an Darmkrebs zu erkranken, über die Zeit verringert [6]. Unklar ist dabei, ob das auf eine verbesserte medikamentöse Therapie oder eine bessere endoskopische Diagnostik von Vorläuferläsionen zurückgeht.

Das Karzinomrisiko ist dabei von der Dauer und der mukosalen Ausdehnung der Erkrankung abhängig. Des Weiteren haben Patienten mit gleichzeitig bestehender primärer sklerosierender Cholangitis (PSC) ein gegenüber CED-Patienten ohne PSC deutlich erhöhtes Darmkrebsrisiko [7].

Früherkennung von Darmkrebs

Der Darmkrebs bei CED, das sogenannte Kolitis-assoziierte Karzinom, entsteht über Vorstufen, die sogenannten intraepithelialen Neoplasien. Entsprechend ist das Ziel der endoskopischen Diagnostik die Früherkennung dieser Läsionen. Die regelmäßige Vorsorgekoloskopie bei Patienten mit CED wird daher von den Fachgesellschaften mit Nachdruck empfohlen [8]. Interessanterweise konnte jedoch bisher noch keine randomisierte,



Ballondilatation einer narbigen Anastomosenstenose bei M. Crohn.

kontrollierte Studie belegen, dass durch die Überwachungskoloskopie tatsächlich das Darmkrebsrisiko von CED-Patienten reduziert werden kann. Dagegen konnten Kohortenstudien zeigen, dass regelmäßige Vorsorgekoloskopien das Gesamtüberleben von CED-Patienten verbessern können [9].

Das wesentliche Ziel der Überwachungsprogramme bei CED ist die frühzeitige Detektion von Neoplasien und ihren Vorstufen. Diese Veränderungen werden entsprechend ihres Erscheinungsbildes als dysplasia-associated lesion or mass (DALM) und adenoma-like mass (ALM) bezeichnet. Dabei ist die endoskopische, aber auch die histologische Differenzierung von Kolitis-assoziierten Neoplasien und sporadischen Adenomen oft schwierig, insbesondere wenn die suspekt Läsion nicht endoskopisch reseziert wurde, sondern nur Schleimhautbiopsien entnommen wurden, die zur histopathologischen Aufarbeitung nicht immer ausreichen.

Die Detektion dysplastischer Areale bei CED-Patienten ist häufig erschwert, da sich die Läsionen oft sehr flach oder nur wenig erhaben darstellen. Dabei ist die möglichst frühzeitige Entdeckung entscheidend für das Management von Patienten mit CED, um das Risiko von Darmkrebs zu reduzieren. In einer Studie zeigte sich bei 13 von 40 Patienten, die eine Kolektomie nach dem Auftreten von niedrig- oder hochgradigen intraepithelialen Neoplasien erhalten hat-

ten, im Operationspräparat bereits Darmkrebs [10]. Ebenso konnte in weiteren Studien festgestellt werden, dass bei ca. 40% der CED-Patienten, bei denen in der Biopsie eine hochgradige Dysplasie diagnostiziert werden konnte, im Resektionspräparat bereits ein invasives Karzinom vorlag [11]. Die Diagnose einer Dysplasie sollte durch einen Referenzpathologen bestätigt werden.

Es wird davon ausgegangen, dass gegenwärtig bis zu 80% der Kolitis-assoziierten Neoplasien nicht während der Routineendoskopie sichtbar sind. Um die Genauigkeit der Weißlichtendoskopie zu verbessern, sollten bei Patienten mit länger bestehender Kolitis gemäß einer internationalen Konsensus-Empfehlung mindestens 32 Schleimhautbiopsien entnommen werden. Dabei sollten Quadrantenbiopsien alle 10 cm entnommen werden. Auch sollten die Gewebeproben ebenfalls in separaten Behältern mit exakter Lokalisationsangabe platziert werden [12].

Neue bildgebende Verfahren

Um das Risiko falsch negativer Befunde im Rahmen der Biopsieentnahme zu reduzieren, wurden innerhalb der letzten Jahre neue endoskopisch-bildgebende Techniken eingeführt. Zu diesen zählen die konventionelle Chromoendoskopie, die Magnifikationsendoskopie und die konfokale Laser-Endomikroskopie. Vor allem die konventionelle Chromoendoskopie, unter Verwendung von Methylenblau oder Indigo-Karmin, entdeckt signifikant mehr Dysplasien als die normale Weißlichtendoskopie [13].

Der Einsatz der Farbeendoskopie in der täglichen Praxis hat jedoch seine Limitationen. Dazu zählen zusätzliche Kosten, ein zum Teil erheblicher Zeitaufwand, aber auch anatomische Gegebenheiten des Dickdarms, die dazu führen, dass eine homogene Anfärbung der Kolonoberfläche in der Regel nicht möglich ist. Daher wurden neue Chromoendoskopietechniken entwickelt, die über das Prinzip optischer (NBI, CBI) oder digitaler Filter (FICE, i-scan, SPIES) eine bessere Darstellung vaskulärer Strukturen und eine exaktere Oberflächencharakterisierung ermögli-

chen. Obwohl diese neuen Chromoendoskopie-Techniken ihre Effektivität in der Diagnose, Detektion und Charakterisierung von kolorektalen Polypen zeigen konnten, fehlt gegenwärtig die Studienbasis, um sie auch bei CED-Patienten empfehlen zu können.

Die konfokale Laser-Endomikroskopie wurde dagegen als Verfahren etabliert, welches die optische Biopsie noch während der endoskopischen Untersuchung mit einer 1.000-fachen Vergrößerung ermöglicht. Eine randomisierte, kontrollierte Studie zeigte, dass mittels gezielter Biopsieentnahme durch die Anwendung der Endomikroskopie bis zu 50% an Biopsien eingespart und 4,75-mal mehr Neoplasien als mit der konventionellen Weißlichtendoskopie entdeckt werden konnten [14]. Die Endomikroskopie konnte neoplastische Veränderungen bei CED mit hoher Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit von jeweils weit über 90% vorhersagen.

Therapie von DALM

Die Therapie von sporadischen Adenomen und von DALM bei CED unterscheidet sich, da erstere konventionell endoskopisch reseziert und nachbeobachtet werden [15], wogegen der Nachweis einer DALM ein differenzierteres Vorgehen erfordert. Der zufällige Nachweis einer hochgradigen intraepithelialen Neoplasie in endoskopisch unauffälliger Schleimhaut stellt in der Regel eine Indikation zur Proktokolektomie dar. Hauptgrund sind synchron oder metachron auftretende Neoplasien, die häufig mit DALM einhergehen. Prominente, endoskopisch abtragbare Läsionen sollten komplett reseziert werden. Auch hier ist auf regelmäßige Nachkontrollen zu achten.

Zusammenfassung

Eine optimale Vorsorge von Patienten mit CED sollte regelmäßige Vorsorgekologoskopen einschließen. Entsprechend der Leitlinienempfehlung sollte die endoskopische Überwachung von Patienten mit Pankolitis acht Jahre nach der Erstdiagnose begonnen werden. Patienten mit Linksseitenkolitis beginnen nach 15 Jahren. Die Untersuchungen

sollten danach alle ein bis zwei Jahre wiederholt werden. Jedes Mal sollten dabei im gesamten Dickdarm alle 10 cm Quadrantenbiopsien entnommen werden. Wenn möglich sollten Farbstoffe (Methylenblau oder Indigo-Karmin) zum Einsatz kommen, um die Detektionsrate flacher Neoplasien zu verbessern. Der zufällige Nachweis einer hochgradigen intraepithelialen Neoplasie stellt die Indikation zur Proktokolektomie dar. Auch beim Auftreten von niedriggradigen intraepithelialen Neoplasien in Stufenbiopsien sollte mit dem Patienten die Indikation zur Proktokolektomie besprochen werden. Kontrollkologoskopen nach erfolgter Abtragung von Kolitis-assoziierten Neoplasien sollten innerhalb von sechs Monaten erfolgen.

Literatur unter mmw.de

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Raja Atreya
Medizinische Klinik 1,
Universitätsklinikum Erlangen
Ulmenweg 18, D-91054 Erlangen
E-Mail: raja.atreya@uk-erlangen.de

- Diese Arbeit wurde gefördert durch die Emerging Fields Initiative der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.

Endoskopie in der CED-Therapie

Fazit für die Praxis

1. Endoskopisch erreichbare, narbige Stenosen können grundsätzlich mittels Ballondilatation interventionell behandelt werden. Bei fehlendem therapeutischem Erfolg sollte frühzeitig auch ein operatives Vorgehen erwogen werden.
2. Die leitliniengemäße endoskopische Überwachung beginnt bei Patienten mit Pankolitis acht Jahre nach Diagnose und bei Patienten mit Linksseitenkolitis nach 15 Jahren. Sie sollte danach alle ein bis zwei Jahre wiederholt werden.

Keywords

Endoscopic therapies in inflammatory bowel diseases
Inflammatory bowel disease – endoscopy – dilatation – dysplasia

Literatur

1. Navaneethan U, Parasa S, Venkatesh PG et al. Prevalence and risk factors for colonic perforation during colonoscopy in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis*. 2011;5:189–95
2. Louis E, Collard A, Oger AF et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*. 2001;49:777–782
3. Chang CW, Wong JM, Tung CC et al. Intestinal stricture in Crohn's disease. *Intest Res*. 2015;13:19–26.
4. Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:1968–86
5. Hirai F, Beppu T, Takatsu N et al. Long-term outcome of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease. *Dig Endosc*. 2014;26:545–51.
6. Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT et al. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology*. 2012;143:375–81
7. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P et al.; CESA-ME Study Group. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2013;145:166–75
8. Annese V, Daperno M, Rutter MD et al.; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7:982–1018
9. Velayos FS, Loftus EV Jr, Jess T et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology*. 2006;130:1941–49
10. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet*. 1994;343:71–74
11. Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CB et al. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1994;107:934–44
12. Itzkowitz SH, Present DH; Crohn's and Colitis Foundation of America Colon Cancer in IBD Study Group. Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:314–21
13. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;124:880–88
14. Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K et al. Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132:874–82
15. Engelsgjerd M, Farraye FA, Odze RD. Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1999;117:1288–94