

Mikroskopische Kolitis Update 2022

Ahmed Madisch
Centrum Gastroenterologie Bethanien
Agaplesion Krankenhaus Bethanien
Frankfurt



Centrum Gastroenterologie Bethanien



1

Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

Leitlinien – Mitarbeit

DGVS/DGNM: Divertikel – Helicobacter – Reizdarmsyndrom– Obstipation -
Refluxkrankheit

Vortragshonorare, Beraterhonorare

Dr. Falk Pharma, Synformulas, Dr. Kade, Luvos, Microbiotica, Bayer, Reckitt-
Benckiser, Janssen

Dr. Schwabe, KyowaKirin, Nordmark, Astellas, Tillots, Norgine,

Aktien

keine

Andere finanzielle Beziehungen

keine

2

Die Mikroskopische Kolitis ist einen CED

CONSENSUS/GUIDELINES

European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease ☆



F. Magro^{a,*1}, C. Langner^{b,1}, A. Driessen^c, A. Ensari^d, K. Geboes^e, G.J. Mantzaris^f, V. Villanacci^g, G. Becheanu^h, P. Borralho Nunesⁱ, G. Cathomas^j, W. Fries^k, A. Jouret-Mourin^l, C. Mescoli^m, G. de Petrisⁿ, C.A. Rubio^o, N.A. Shepherd^p, M. Vieth^q, R. Eliakim^r on behalf of the European Society of Pathology (ESP) and the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)²

ECCO ESP statement 31

The term **microscopic colitis** describes a **clinical pathological entity** characterized by **three elements**: (i) a clinical history of **chronic watery (non-bloody) diarrhea**; (ii) a **normal or almost normal endoscopic appearance** of the colon; (iii) a **distinct histologic pattern**. The latter can be either that of **collagenous colitis** or that of **lymphocytic colitis** [EL1]

J Crohns & Colitis 2013

3

REVIEW ARTICLE

ueg journal WILEY

European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations

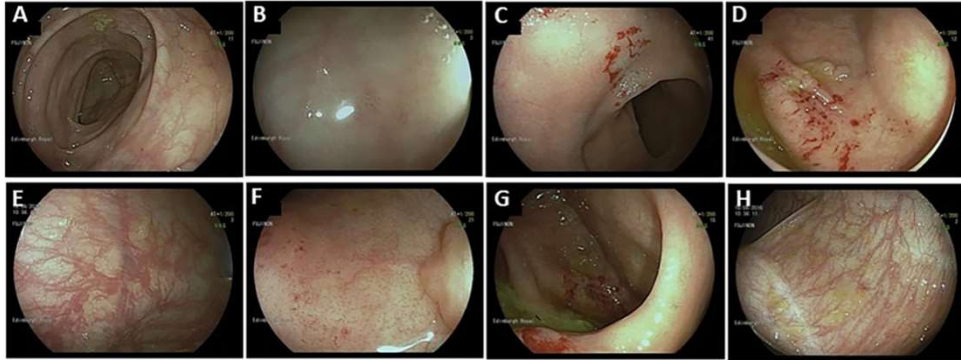
Stephan Miehke^{1,2} | Danila Guagnozzi^{3,4,5,6} | Yamile Zabana^{6,7} | Gian E. Tontini⁸ | Anne-Marie Kanstrup Fiehn⁹ | Signe Wildt^{10,11} | Johan Bohr¹² | Ole Bonderup¹³ | Gerd Bouma¹⁴ | Mauro D'Amato¹⁵ | Peter J. Heiberg Engel¹⁶ | Fernando Fernandez-Banares^{6,7} | Gilles Macaigne¹⁷ | Henrik Hjortswang^{18,19} | Elisabeth Hultgren-Hörnquist²⁰ | Anastasios Koulaouzis²¹ | Jouzas Kupcinkas²² | Stefania Landolfi²³ | Giovanni Latella²⁴ | Alfredo Lucendo²⁵ | Ivan Lyutakov²⁶ | Ahmed Madisch²⁷ | Fernando Magro²⁸ | Wojciech Marlicz²⁹ | Emese Mihaly³⁰ | Lars K. Munck^{10,11} | Ann-Elisabeth Ostvik^{31,32} | Árpád V. Patai^{33,34} | Plamen Penchev²⁶ | Karolina Skonieczna-Żydecka³⁵ | Bas Verhaegh³⁶ | Andreas Münch^{18,19}

Miehke et al. United European Gastroenterol J. 2021;9:13–37.

4

Endoskopische Befunde bei Mikroskopischer Kolitis

Systematischer Review: 80 Artikel (49 Case reports), 1582 Patienten



Erythem, Ödem, Vulnerabilität, Kontaktblutung, Narben, Pseudomembranen, Verlust der Gefäßzeichnung, Hypervaskularität, Erosionen, Ulzerationen, Lazerationen...

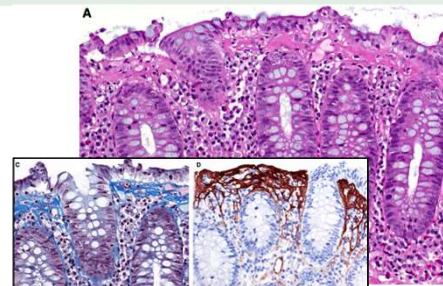
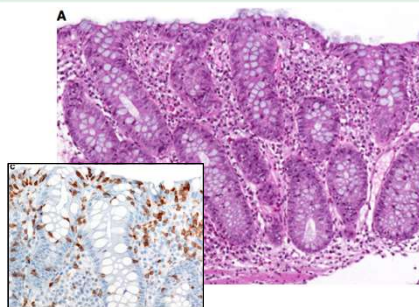
... in bis zu 38 % der Fälle

Marlicz W et al, Dig Liver Dis 2017

5

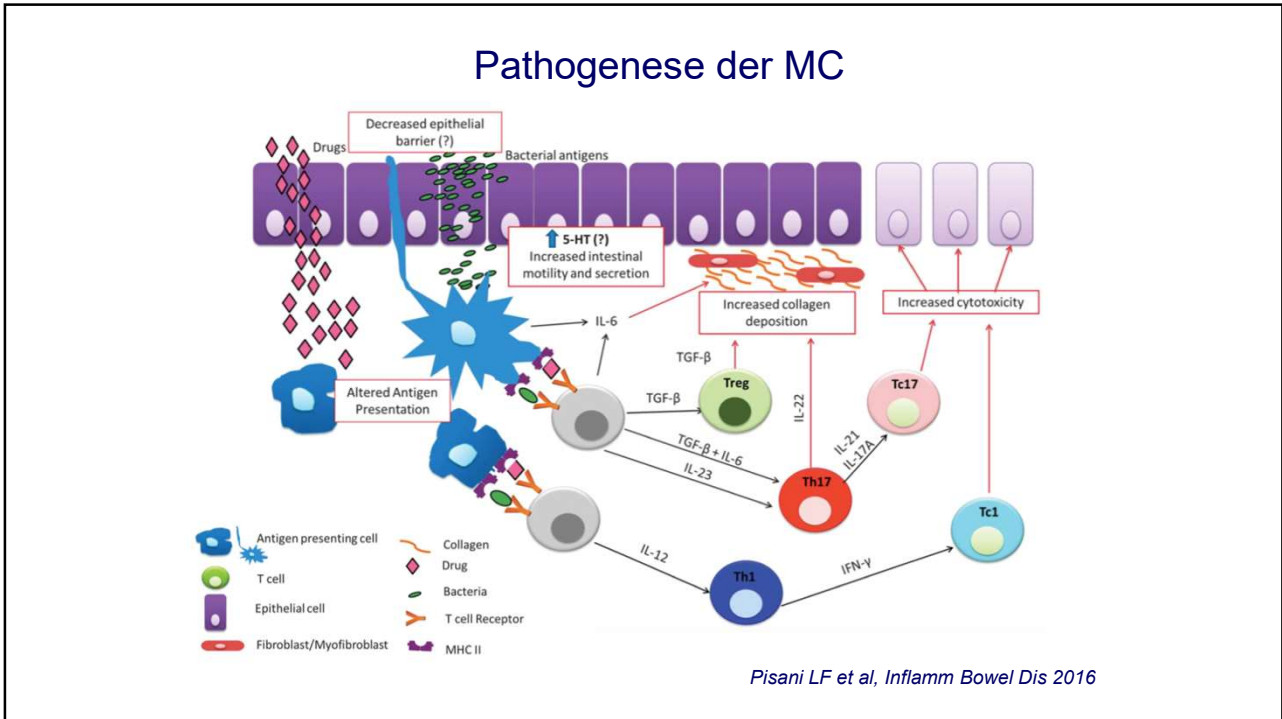
Histologische Kriterien der Mikroskopischen Kolitis

	Lymphocytic colitis	Incomplete lymphocytic colitis	Collagenous colitis	Incomplete collagenous colitis
Mononuclear inflammation in the lamina propria	Moderately increased	Slightly increased	Moderately increased	Slightly increased
Number of intraepithelial lymphocytes	>20/100 cells	>10 to ≤20/100 cells	Normal or slightly increased	Normal or slightly increased
Thickness of subepithelial collagen band	Normal or slightly increased	Normal or slightly increased	>10 μm	>5 to ≤10 μm

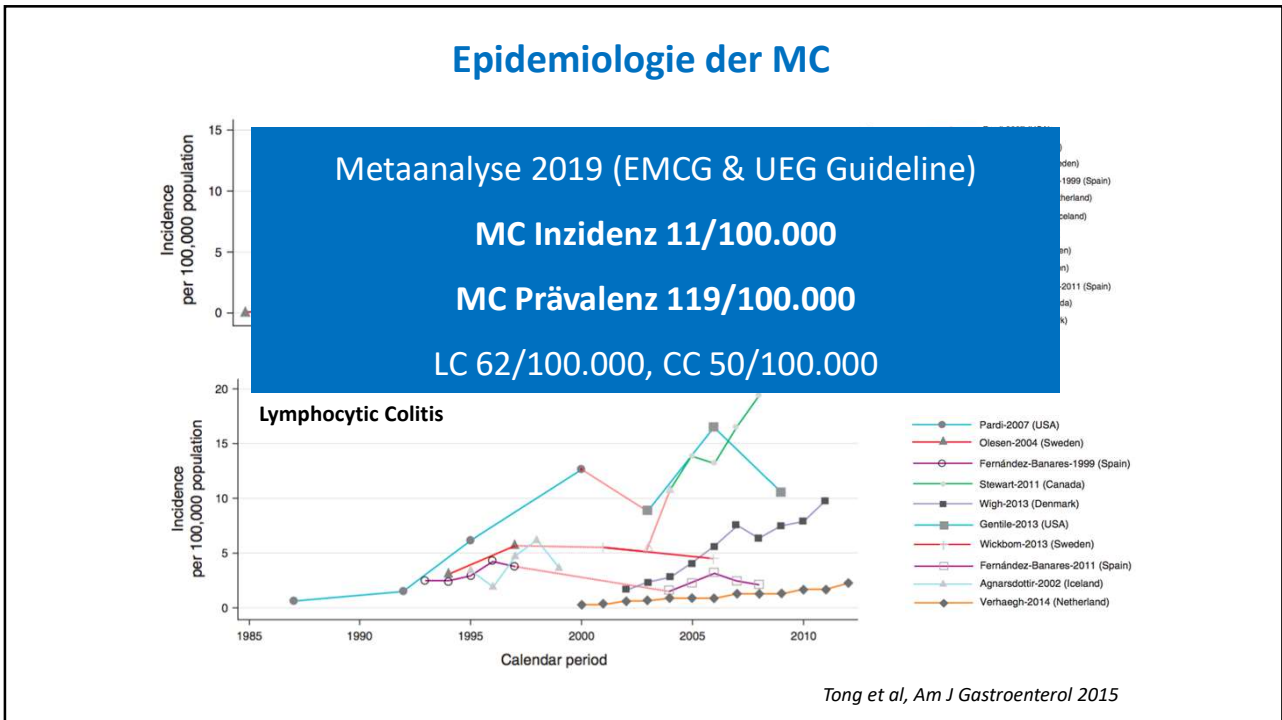


Miehlke et al, Lancet Gastroenterol Hepatol 2019

6



7

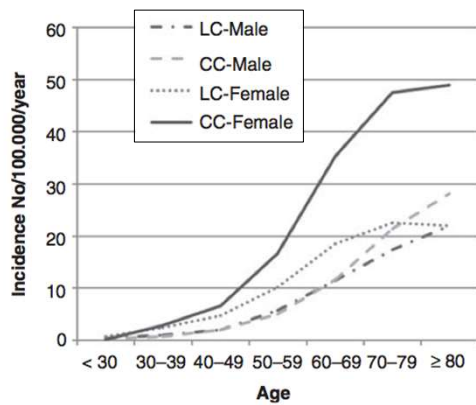


8

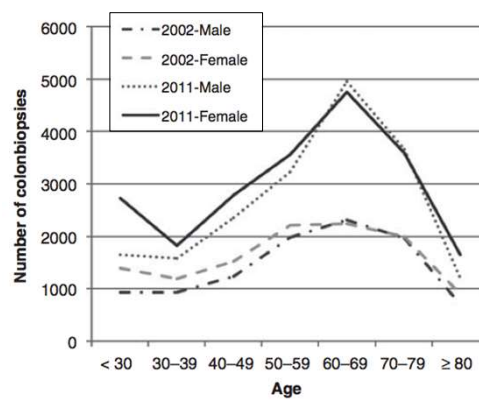
Epidemiologie der MC

Nation-wide, register-based Cohort Study, Denmark, 2002-2011

Age-specific Incidence



Biopsy Rate

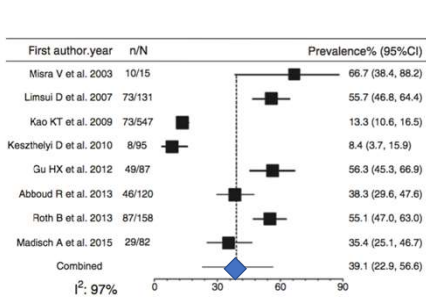


Bonderup OK et al, Scand J Gastroenterol 2015

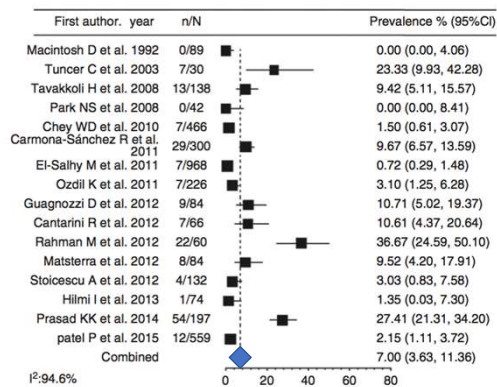
9

Symptom-Überlappung zwischen MC und RDS-D

Metaanalyse: 26 Studien, 5099 Patienten



Kriterien für RDS-D
in MC
39.1 %



Prävalenz der MC in RDS-D
9.8 %

Guagnozzi D et al, Aliment Phramacol Ther 2016

10

Wichtige Risikofaktoren für MC¹⁻⁹



Medikamente

- Bis zu **4x** höheres Risiko bei kürzlicher Einnahme von NSAIDs oder PPIs
- Auch die kürzliche Einnahme von SSRIs erhöht das Risiko für MC



Lebensweise

- Rauchen ist ein Risikofaktor für MC
- Raucher können eine MC **>10 Jahre** früher als Nichtraucher ausbilden



Begleiterkrankungen

- **34 %** der Patienten mit MC leiden auch an einer Autoimmunerkrankung
 - Das Risiko für eine Zöliakie ist bei MC-Patienten um das 50-fache erhöht
 - Etwa 20 % der MC-Patienten leiden unter Schilddrüsendysfunktion
 - Etwa 28 % der MC-Patienten leiden an rheumatischer Arthritis

PPIs, Protonenpumpenhemmer; NSAIDs, nichtsteroidale Entzündungshemmer; SSRIs, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer.

1. Münch A, et al. J Crohn's Colitis 2012; 6: 932-45. 2. Madisch A, et al. Z Gastroenterol 2014;52:1062-5,3. Macaigne G, et al. Am J Gastroenterol 2014;109:1461-70. 4. Verhaegh BPM, et al. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:1004-13. 5. Masclee GMC, et al. Am J Gastroenterol 2015;110:749-59. 6. Langner C, et al. Histopathology 2015; 66: 613-26. 7. Park T, et al. World J Gastroenterol 2015; 21(29): 8804-10. 8. Münch A and Langner C. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13: 228-36. 9. Stewart M, et al. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:1340-49.

International Journal of Colorectal Disease
<https://doi.org/10.1007/s00384-020-03747-z>

ORIGINAL ARTICLE

Int J Colorectal Dis 2021;36:151-159.

Distribution of histopathological features along the colon in microscopic colitis

Anne-Marie Kanstrup Fiehn^{1,2} • Stephan Miehke³ • Daniel Hübner⁴ • Michael Vieth⁵ • Ole Bonderup⁶ • Fernando Fernández-Bañares⁷ • Emese Mihaly⁸ • Juozas Dabkevicius⁹ • Ahmed Madisch¹⁰ • Lars Kristian Muncck^{2,11} • Tanju Nacak¹² • Ralf Mohrbacher¹² • Ralph Mueller¹³ • Michael Strohmann¹² • Andreas Münch¹³



Biopsien von	Diagnostic Yield for Collagen Band >10 µm
Ascending + Transverse + Descending	96.2 %
Ascending + Descending	94.9 %
Ascending + Transverse	91.1 %
Ascending + Descending + Sigmoid	91.1 %
Transverse + Descending	89.9 %
Descending + Sigmoid	83.5 %

zum sicheren Ausschluß bzw. Diagnosesicherung der kollagenen Kolitis
 Komplette Koloskopie mit Stufenbiopsien

MC – Wo und wieviel biopsieren?



Where should biopsies be taken in patients with suspected MC?

Recommendation 4.5: We recommend ileocolonoscopy with biopsies from at least the right and left side of the colon.

LE: high; GR: strong in favour; agreement: 100%, strong consensus.

Recommendation 2:

It is advisable to obtain biopsies from each of the examined colonic segments (ascending, transverse and descending colon, and sigmoid colon) separately, specifying the location corresponding to each biopsy.



SMCG 2016

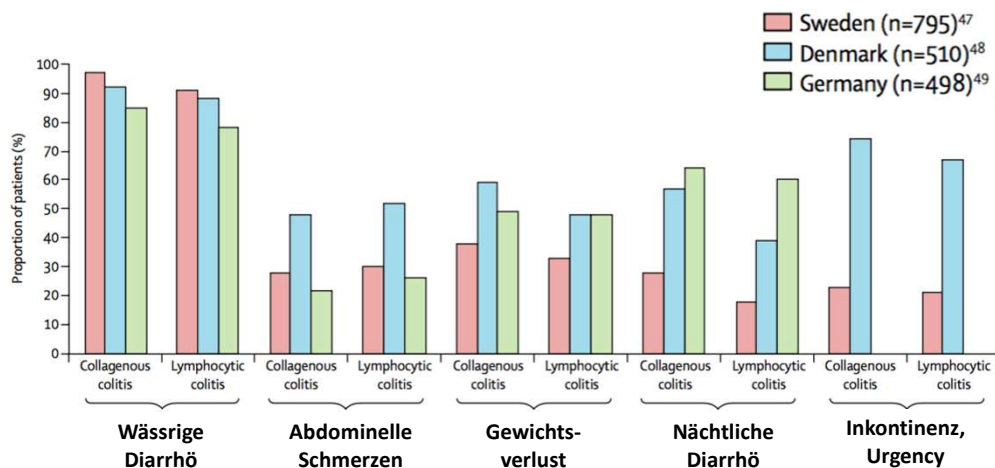
Recommendation 3:

At least two biopsies should be obtained from each explored segment.

LE: Low; GR: Strong; Agreement: 100%, votes: strongly agree (100%).

13

Symptome der Mikroskopischen Kolitis



Miehke et al, Lancet Gastroenterol Hepatol 2019

14

CC und LC weisen ähnliche klinische Merkmale auf¹

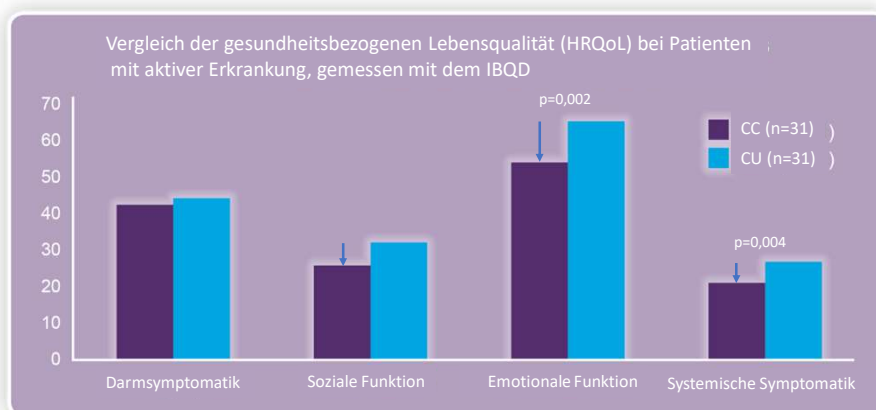
Klinische Merkmale	CC (n=287)	LC (n=207)
Durchschnittsalter (Jahre)	66	61
Weiblich (%)	76,9	76
Durchschnittliche Stuhlhäufigkeit	6	6
Wässrige Stühle	85	78,5
Anhaltende Diarrhoe (%)	63,6	58,7
Intermittierende Diarrhoe (%)	26,2	31,3
Nächtliche Stühle (%)	64	60,8
Bauchschmerzen (%)	22	26,5
Durchschnittl. Gewichtsverlust (kg)	3	6

- Patienten mit MCI weisen klinische Merkmale auf, die von LC und CC nicht zu unterscheiden sind²

Madisch A, et al. Z Gastroenterol 2014;52:1062–5..

15

CC kann sich stärker auf die Lebensqualität auswirken als CU



Bei Patienten mit CC waren krankheitsbedingte Sorgen stärker ausgeprägt als bei CU-Patienten ($p=0,037$)

IBDQ, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (Fragebogen bei entzündlicher Darmerkrankung).
Hjortswang H, et al. Dig Liv Dis 2011;43:102–9.

16

Fäkale Biomarker bei MC

Cell type	Fecal marker	Setting	Findings and statistics	Sample size (N)	Reference
Neutrophils	Myeloperoxidase	CC vs. HC	Median 11.7 vs. 2.5 µg/g $p < 0.05$	18 vs. 20	Lettesjö et al. (36)
		CC vs. IBS	Median 11.7 vs. 1.7 µg/g $p < 0.01$	18 vs. 46	Lettesjö et al. (36)
		CC vs. HC	10.4 vs. 4.9 µg/g	9 vs. 45	Wagner et al. (37)
	Calprotectin				
	Lactoferrin				
Eosinophils	Eosinophil protein X				
		Eosinophil cationic protein			
Mast cells, other leucocytes	Tryptase IL-1 β TNFa	CC vs. IBS vs. HC	Undetectable levels	18 vs. 46 vs. 19	Lettesjö et al. (36)
		CC vs. HC	$p < 0.001$	12 vs. 43	Wagner et al. (40)
		CC vs. IBD	$p < 0.001$	12 vs. 32	Wagner et al. (40)
Endocrine cells	Chromogranin A	CC vs. HC	$p < 0.001$	12 vs. 43	Wagner et al. (40)
		CC vs. IBD	$p < 0.001$	12 vs. 32	Wagner et al. (40)
	Chromogranin B	CC vs. HC	$p < 0.001$	12 vs. 43	Wagner et al. (40)
	Secretoneurin	CC vs. IBD	$p < 0.01$	12 vs. 43	Wagner et al. (40)
		CC vs. IBD	$p < 0.001$	12 vs. 32	Wagner et al. (40)

„So far, none of the tested molecules present sufficient accuracy for use in clinical practice....“

Pisani LF et al, Front Med 2017

17

Therapieziele bei Mikroskopischer Kolitis

- ✓ Symptombesserung, Beschwerdefreiheit
- ✓ Besserung/Normalisierung der Lebensqualität
- ✓ Besserung/Normalisierung der Histologie (?)
- ✓ Verhütung des Rezidivs im Langzeitverlauf

18

Initial-Therapie der Mikroskopischen Kolitis mit Budesonid 9 mg/d (6-8 Wochen)

Stephan Miehlke, Bas Verhaegh, Gian Eugenio Tontini, Ahmed Madisch, Cord Langner, Andreas Münch

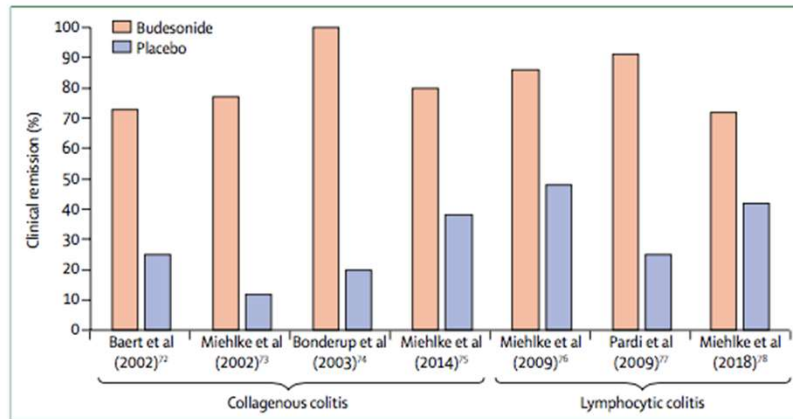


Figure 4: Randomised placebo-controlled trials of budesonide to induce remission in microscopic colitis

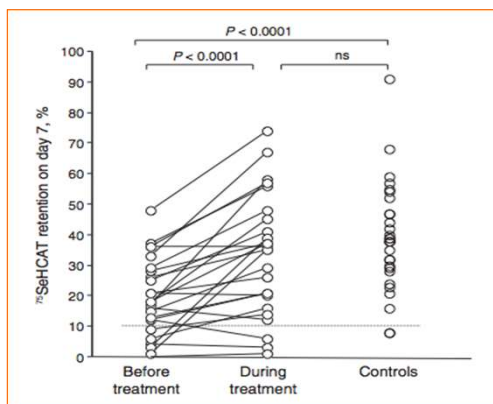
Lancet Gastroenterol Hepatol 2019; 4: 305–14

19

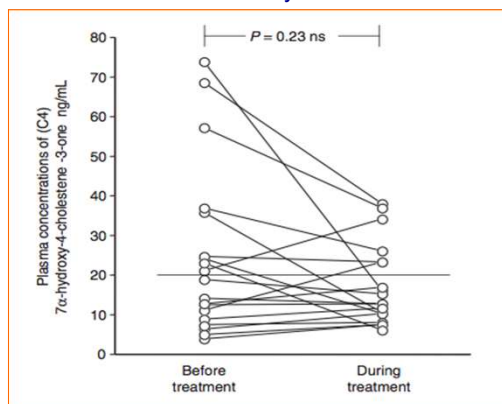
Einfluss von Budesonid auf die Gallensäuremalabsorption bei MC

Budesonid 9 mg /Tag für 8 Wochen

⁷⁵SeHCAT-Test



Bile Acid Synthesis



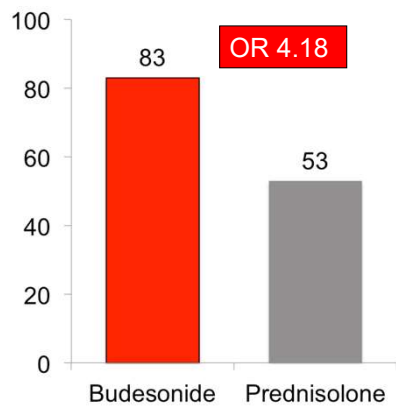
Bajor et al, Aliment Pharmacol Ther 2006

20

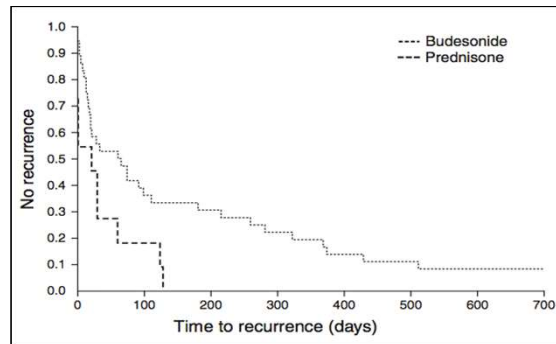
Budesonid und Prednisolon bei MC

U.S. Kohortenstudie (315 MC pts), Steroidtherapie (25%)

Komplette Remission (%)



Rezidiv nach Absetzen der Therapie

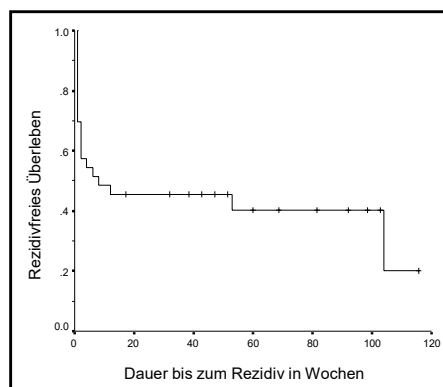


Gentile NM et al, Am J Gastroenterol 2013

21

Klinische Rezidive der Kollagenen Kolitis nach Budesonid-induzierter Remission

- 33 Patienten in CR nach Budesonid 9 mg für 6 Wochen
- Follow-up 16 Monate (7-29)



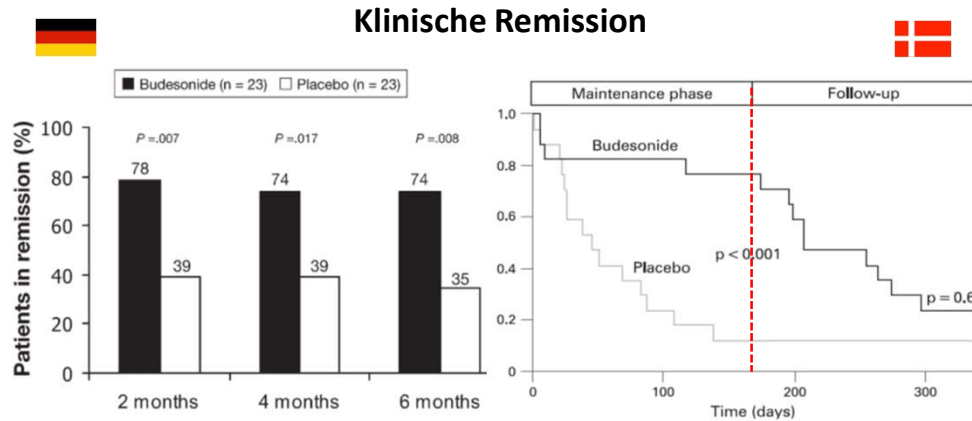
- 20 klinische Rezidive (62 %)
- median 2 Wochen (1-104)
- 88 % in den ersten 3 Monaten

Miehlke et al, Aliment Pharmacol Ther 2005

22

Remissionserhaltende Therapie der Kollagenen Kolitis mit Budesonid

Budesonid 6 mg/d vs. Placebo für 6 Monate



Miehlke et al, Gastroenterology 2008

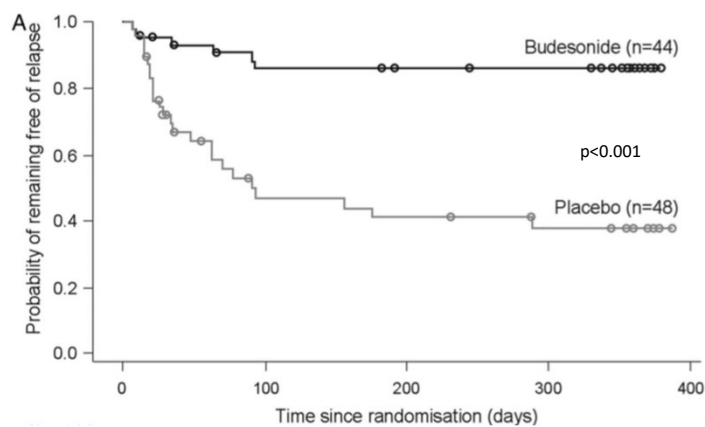
Bonderup et al, Gut 2009

23

Remissionserhaltende Therapie der Kollagenen Kolitis mit Budesonid

Budesonid 4,5 mg/d vs. Placebo für 12 Monate

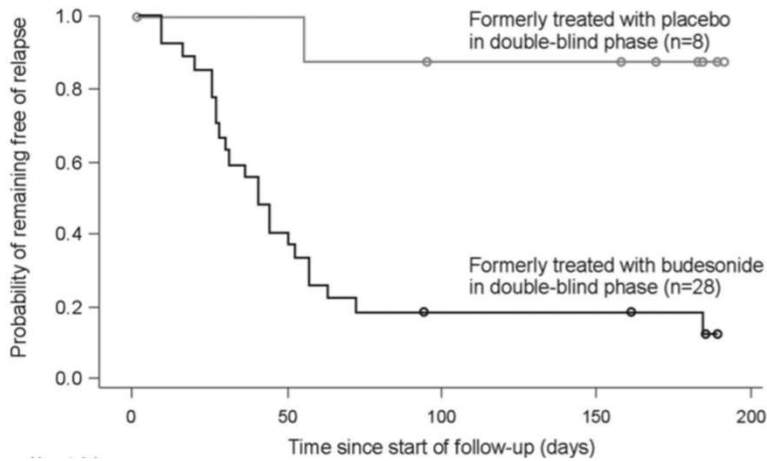
Klinische Remission



Münch et al, Gut 2016

24

Klinische Rezidivrate der CC nach 1-jähriger Therapie mit Budesonid



Münch et al, Gut 2016

25

Immune modulator therapy for microscopic colitis in a case series of 73 patients

	Thiopurines ^a (N=49)	Methotrexate (N=12)	Calcineurin inhibitors (N=2)	Anti-TNF therapy (N=10)
Median age at diagnosis, years (range)	48.9 (40.5-63.7)	53.5 (49.8-59.5)	40 (32.7-43.2)	39.3 (36.1-45.6)
Median age at treatment start, years (range)	51.8 (43.6-64.6)	55 (52.8-60.9)	41 (36.7-45.2)	45 (42-49)
Female, n (%)	41 (84%)	10 (83%)	2 (100%)	8 (80%)
White race, n (%)	49 (100%)	12 (100%)	2 (100%)	10 (100%)
Collagenous colitis, n (%)	34 (69%)	7 (58%)	2 (100%)	8 (80%)
Treatment indication				
Budesonide dependence, n (%)	18 (37%)	3 (25%)	0 (0%)	0 (0%)
Budesonide intolerance, n (%)	3 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)
Budesonide-refractory disease, n (%)	28 (57%)	9 (75%)	2 (100%)	9 (90%)

4 months
(1.5-15)
CR 43 %
PR 22 %
steroid-free
41 %

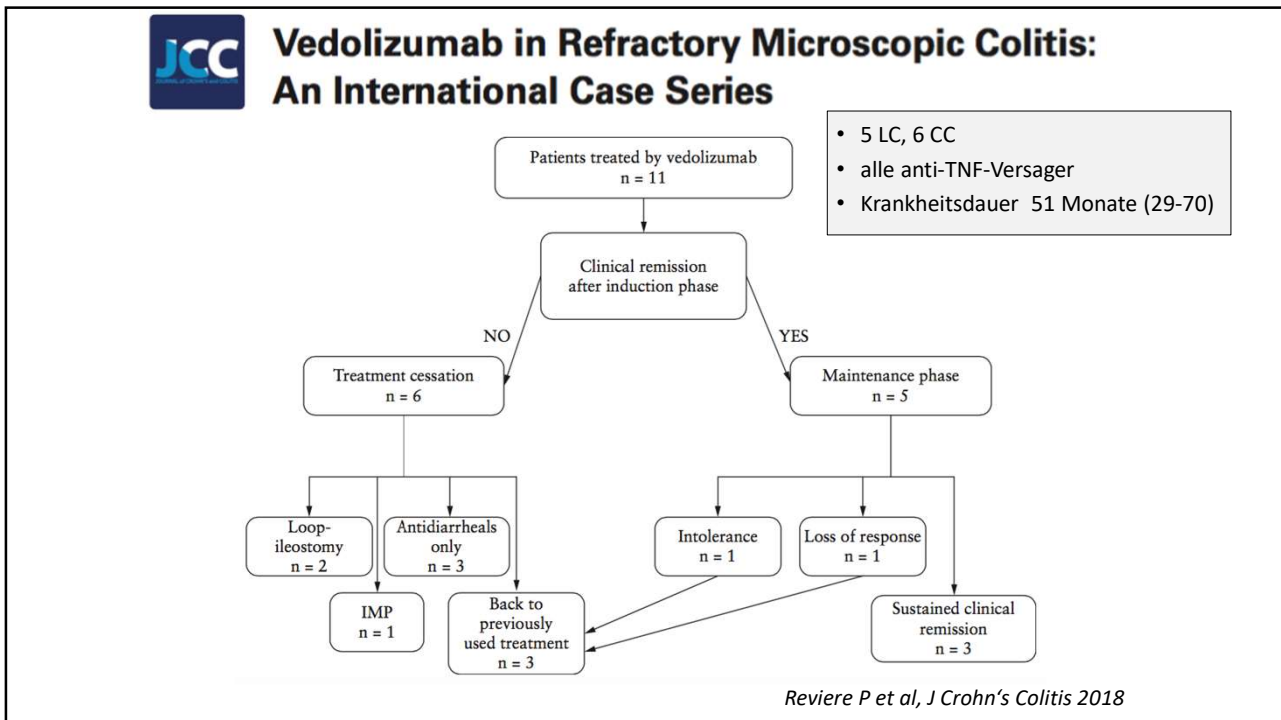
14 months
(3-18.8)
CR 58 %
PR 17 %
Steroid-free
50 %

4 months
(1.5-15)
1x CR with
tacrolimus

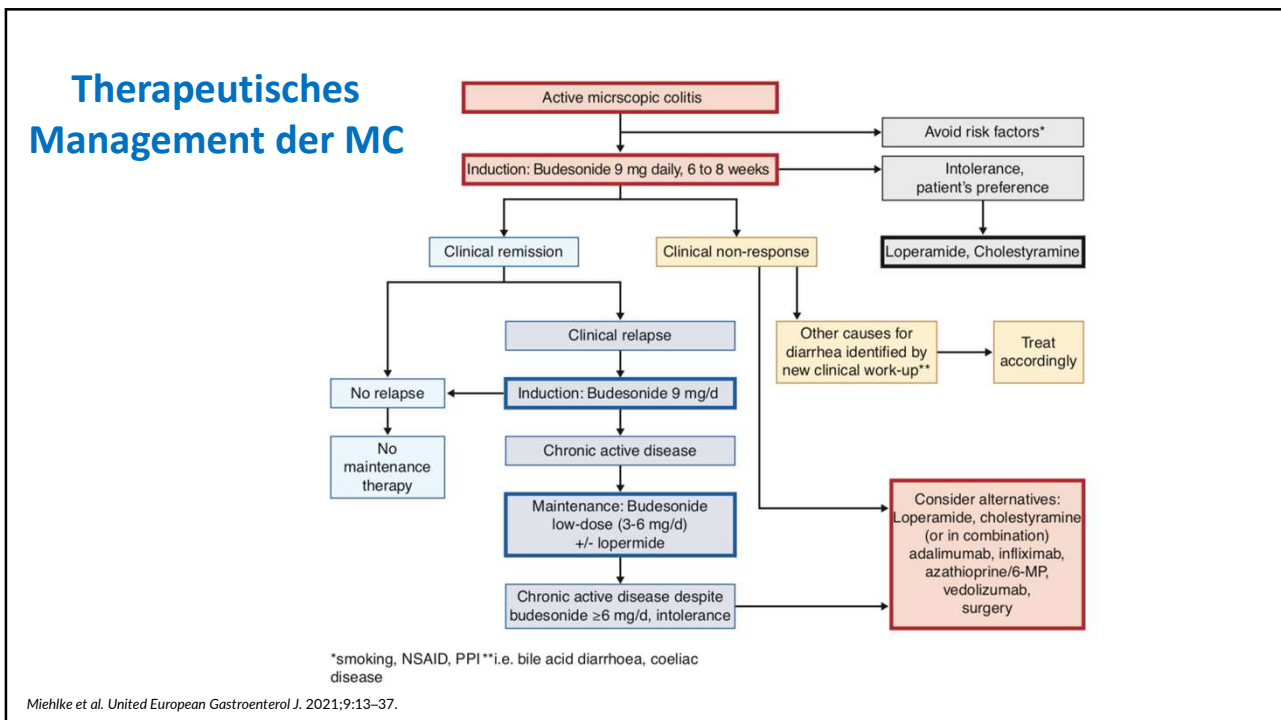
4 months
(2.3-5.5)
CR 40 %
PR 40 %

Cotter TG et al, Aliment Pharmacol Ther 2017

26



27



28

Take Home Messages

- MC ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, die mit einer signifikanten Symptomlast und einer deutlich reduzierten LQ assoziiert ist
- Die Diagnose der MC basiert ausschließlich auf der Histologie (keine validierten Biomarker)
- Risikofaktoren: weibliches Geschlecht, höheres Alter, Rauchen, Medikamente (NSAR,PPI, SSRI), postmenopausale Hormone
- Therapie der Wahl ist orales Budesonid
- Immunomodulatoren und Biologika (IFX/ADA/VEDO) sind Reserveoptionen für refraktäre oder Budesonid-abhängige (>6m/d) Patienten mit hoher Krankheitsaktivität

29



30

