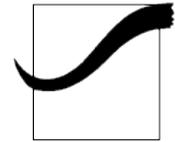




UNIVERSITÄT  
REGENSBURG

KLINIKUM



Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I

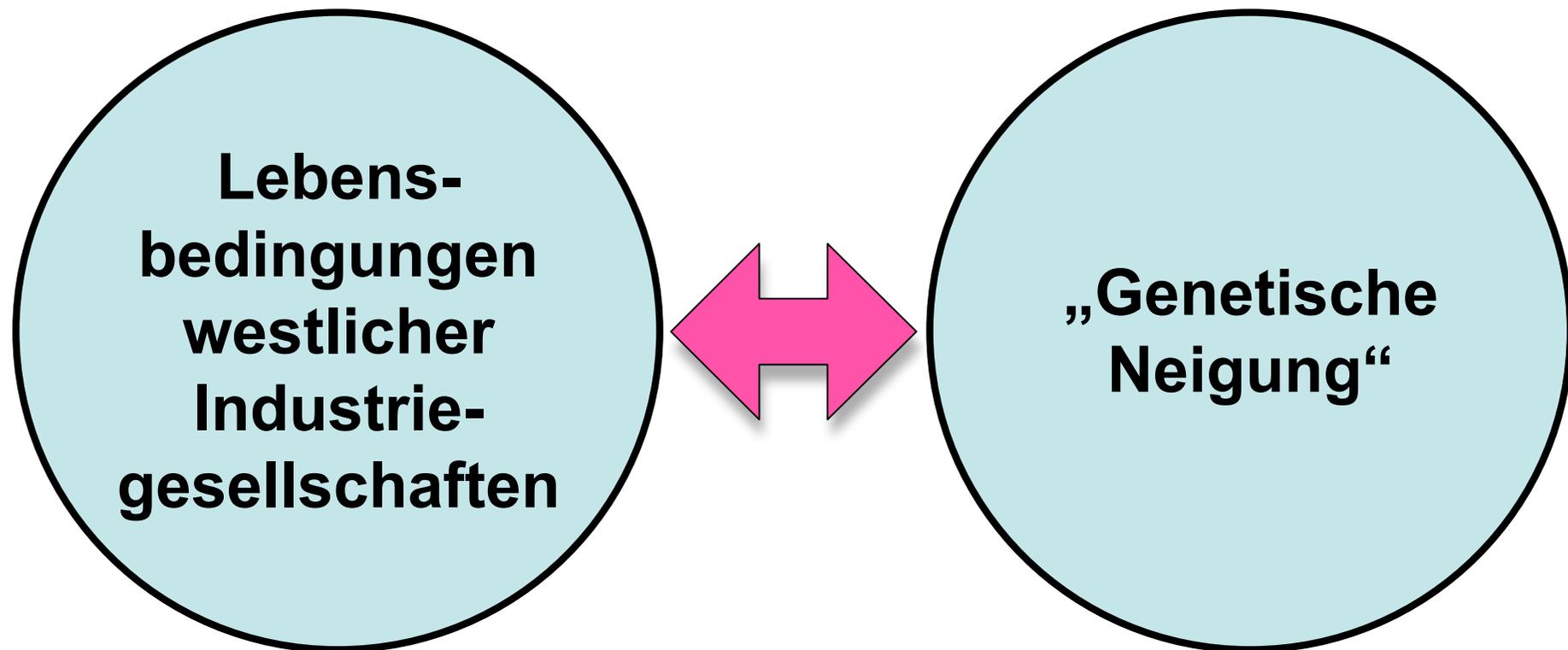
# **Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen: Welchen Einfluss haben Umweltfaktoren?**

Florian Obermeier

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I

Universität Regensburg

# Genetisches Risiko und Umweltfaktoren



# Welche Rolle spielen die Gene?

- Zwillingsstudien: Bei Vorliegen eines Morbus Crohn oder einer Colitis ulcerosa bei eineiigen Zwillingen:
  - > hat der zweite in 35% ebenfalls einen **Morbus Crohn** oder
  - > in 16% ebenfalls eine **Colitis ulcerosa**
- Bei zweieiigen Zwillingen:
  - > in 3% beide **Morbus Crohn**
- Geschwister: etwa 1-2%

# Welche Umweltfaktoren spielen eine Rolle – Appendektomie und Rauchen

**1. Patienten, bei denen eine Blinddarmentfernung durchgeführt wurde, erkranken seltener an Colitis Ulcerosa.**

*Russel et al., Gastroenterology 1998*

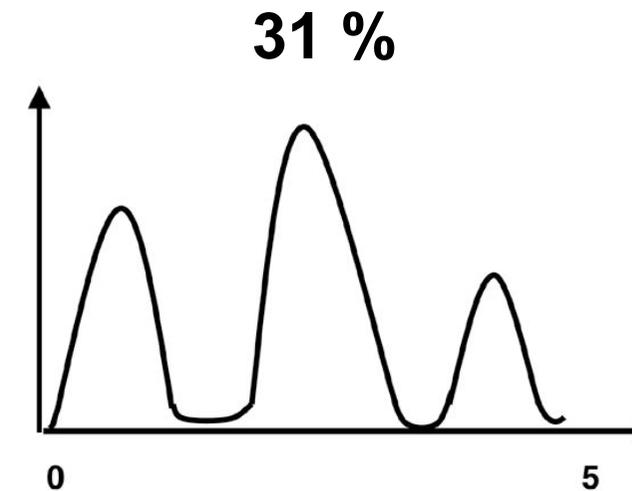
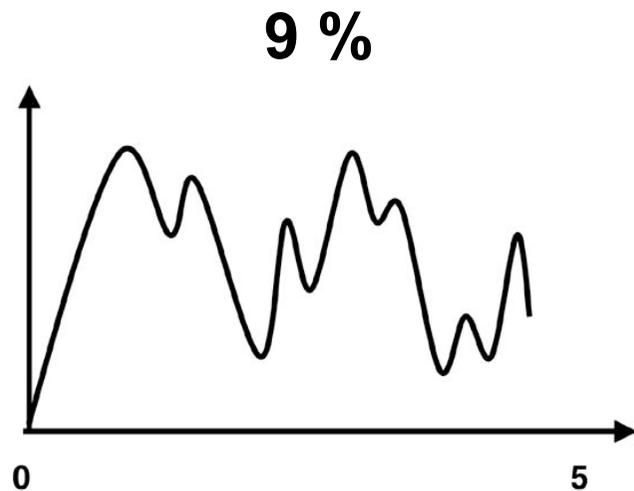
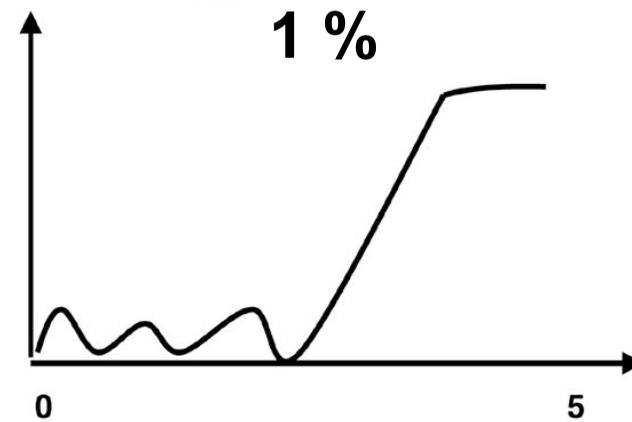
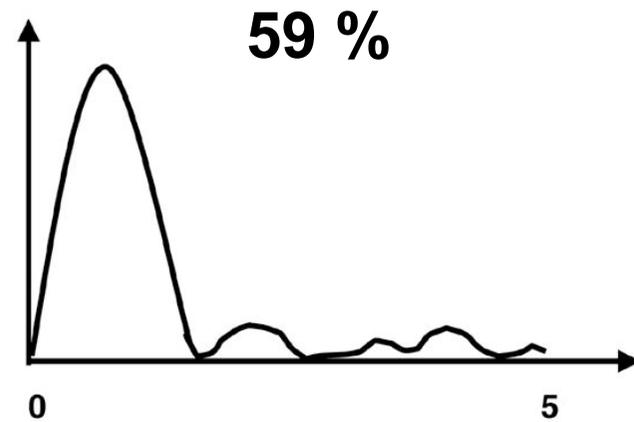
**2. Rauchen verdoppelt das Risiko an Morbus Crohn zu erkranken.**

*Calkins et al., Dig Dis Sci 1989, Mahid et al., Mayo Clin Proc 2006*

**3. Rauchen halbiert das Risiko an Colitis Ulcerosa zu erkranken.**

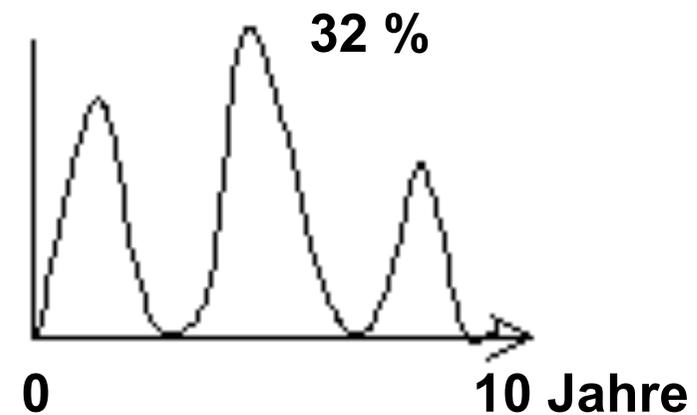
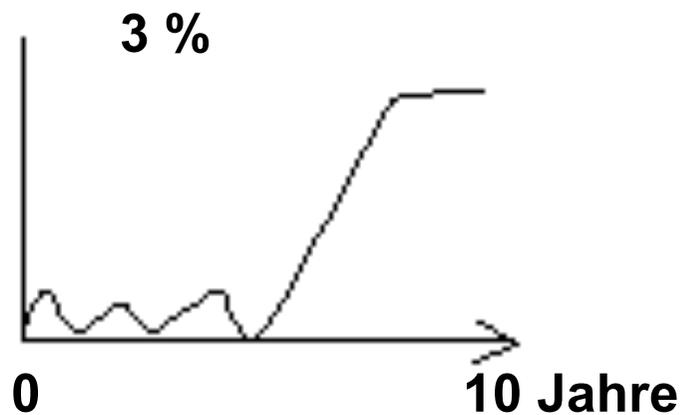
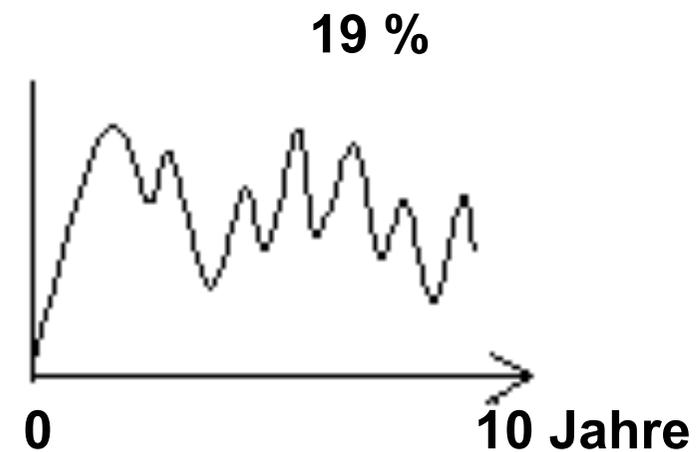
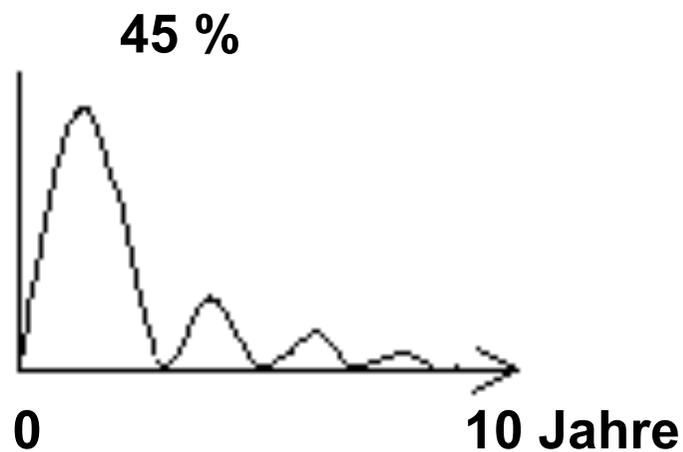
*Calkins et al., Dig Dis Sci 1989, Mahid et al., Mayo Clin Proc 2006*

# Verlauf bei 417 Patienten mit Colitis ulcerosa – IBSEN Studie (I)

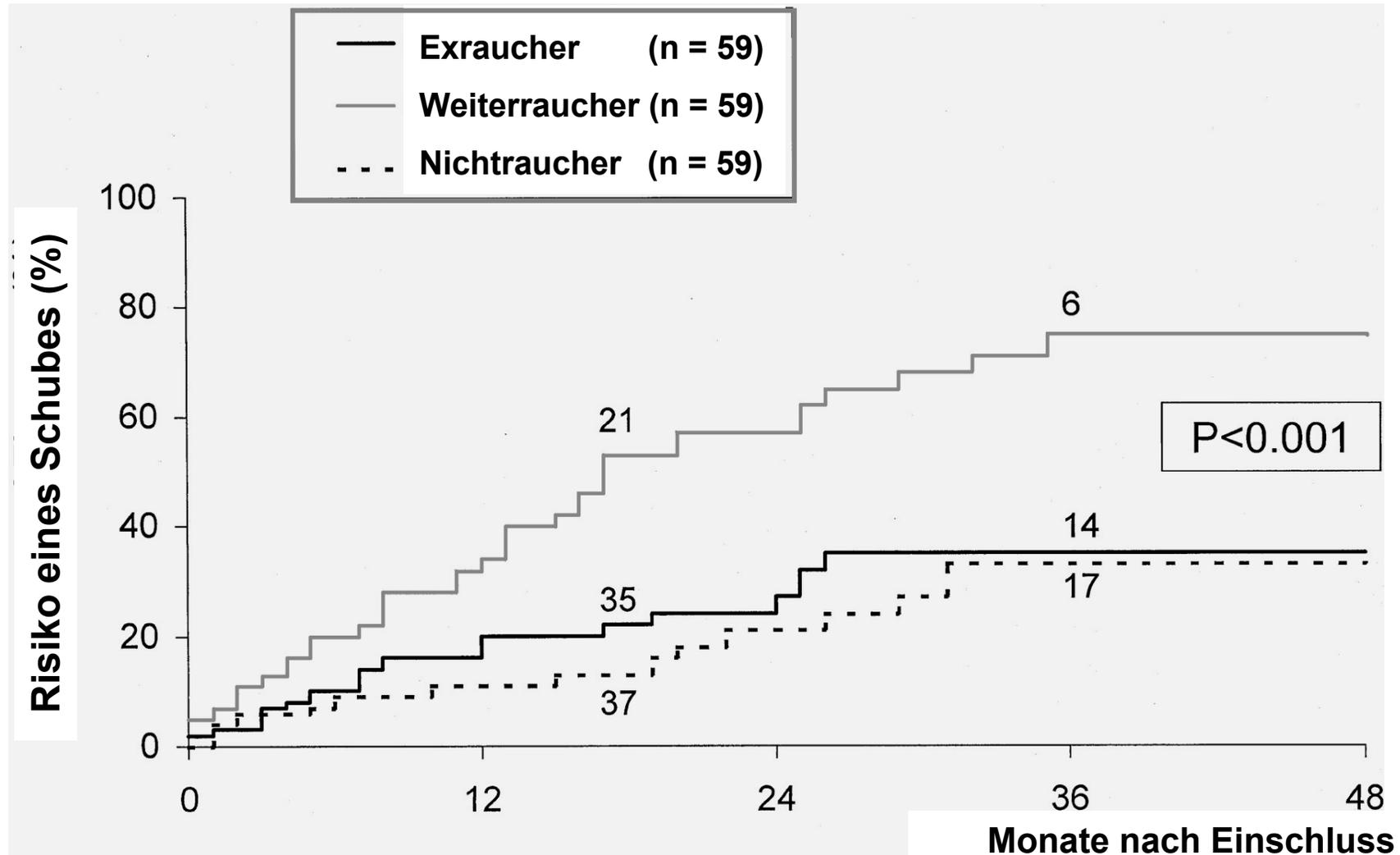


Jahre

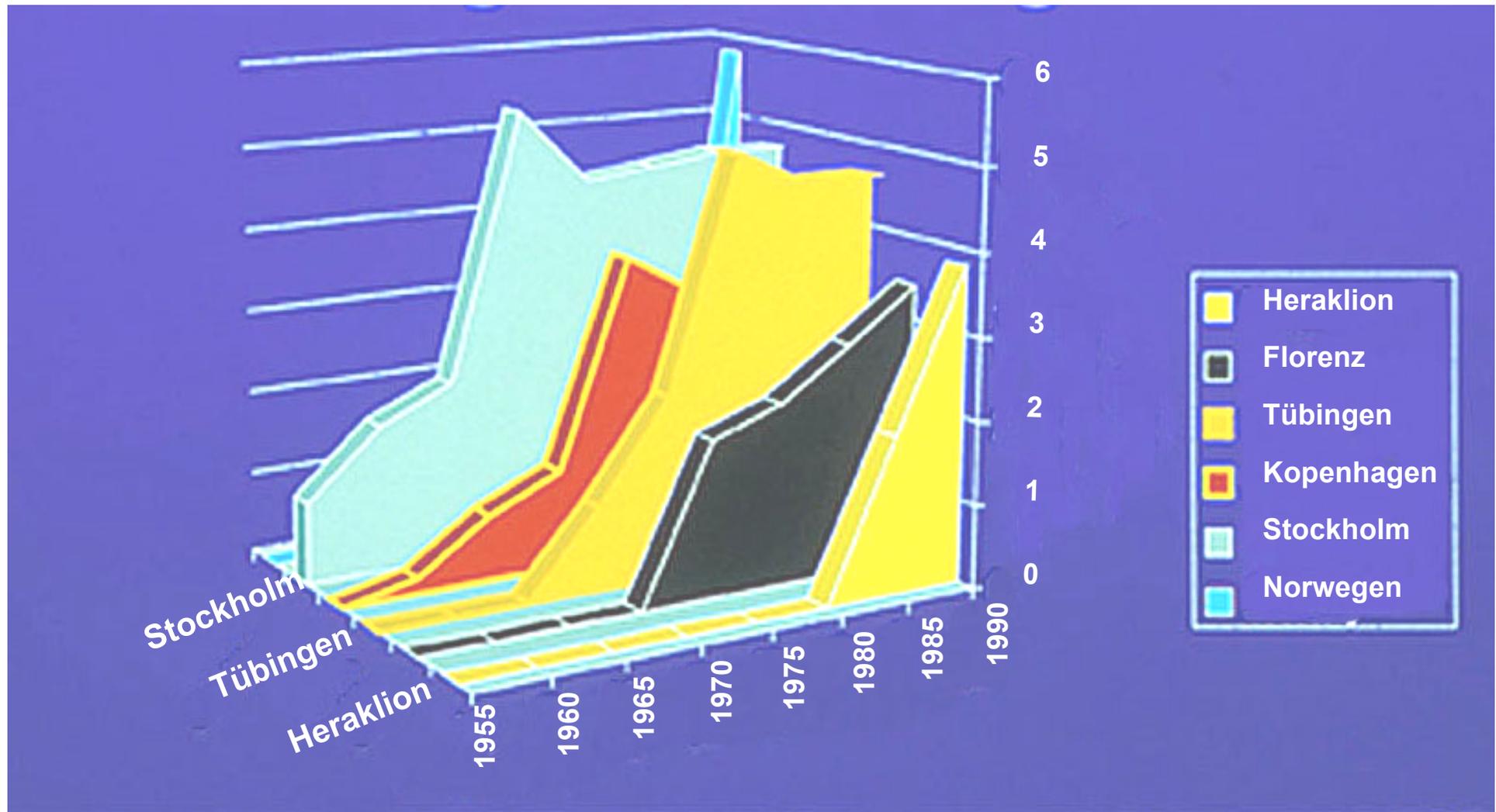
# Verlauf bei Morbus Crohn über 10 Jahre (IBSEN)



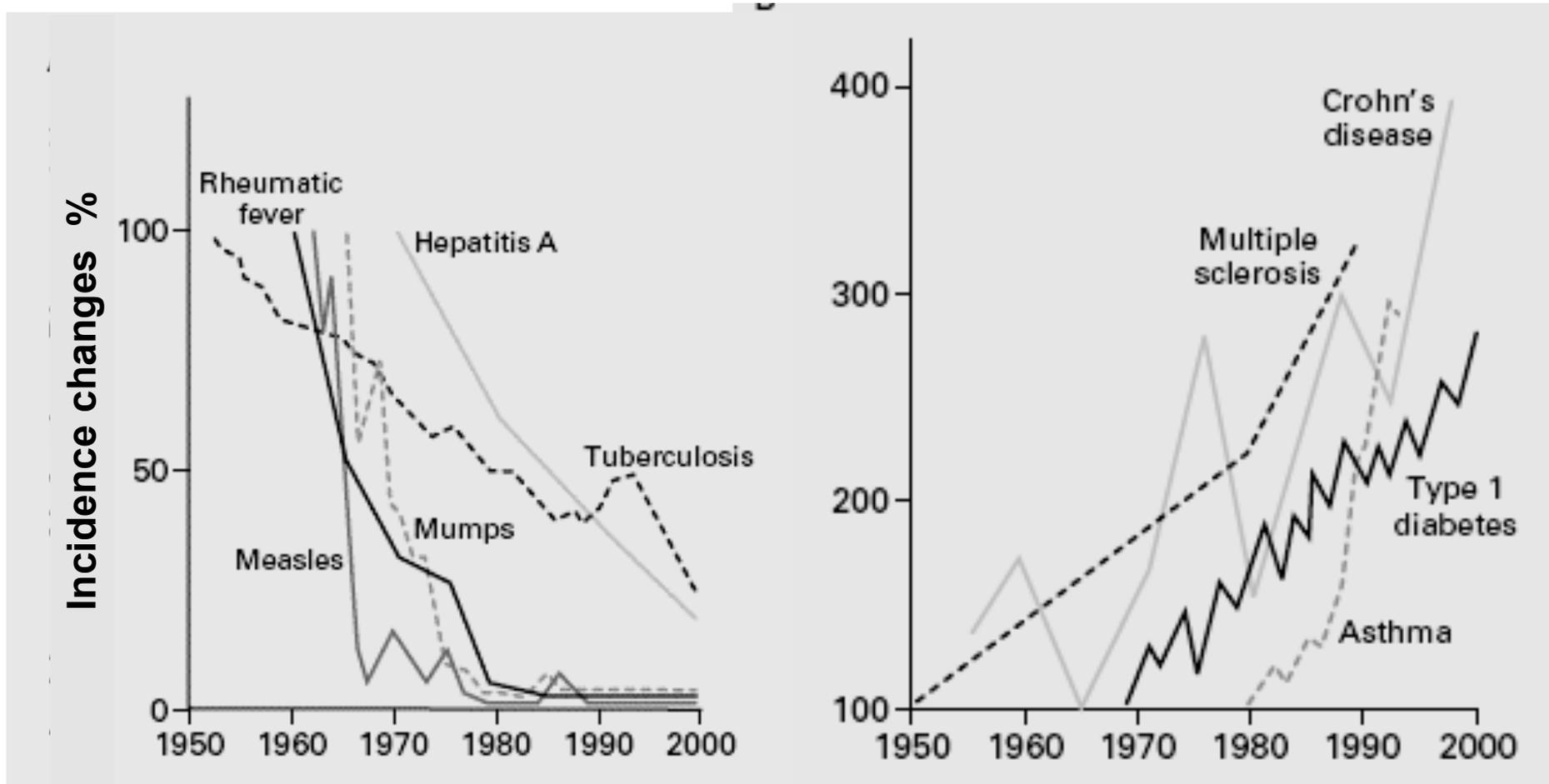
# Einfluss des Rauchens auf den Verlauf des Morbus Crohn – Interventionsstudie



## Anstieg der Inzidenz des Morbus Crohn in unterschiedlichen europäischen Orten



# Die Abnahme von Infektionserkrankungen geht mit einem Anstieg von Erkrankungen mit fehlgesteuerter Immunreaktion einher.



# Der Ursprung der „Hygiene Hypothese“

**Strachan DP** et al. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989

⇒ **Mit zunehmender Zahl älterer Geschwister sinkt das Risiko an Heuschnupfen zu erkranken.**

**Mit höheren hygienischen Standards steigt das Risiko für Erkrankungen, die mit unkontrollierten Immunreaktionen einhergehen (Allergien, Multiple Sklerose, CED,...).**

Oder

**„Dreck ist gesund“**

# Die Hygiene Hypothese und CED – Was spricht dafür?

Art der Studie	Effekt des Umweltfaktors auf das CED Risiko	Zitat
Fall Kontroll Studie (150-200 Patienten)	MC: <b>Fließend Warmwasser</b> 2-5 fach MC: <b>Separate Toilette</b> 3.3-fach	Gent et al, Lancet 1994, Duggan et al Gut 1998
Populationsbasierte Fall-Kontroll Studie MC n=222, CU n=60, Kontrollen=282	MC: Regelmässiger Genuss von <b>Leitungswasser</b> (0.5-fach)	Baron et al, Gut, 2005
Population basierte Fall Kontroll Studie MC n=140, CU 140 Kontrollen n=140,	<b>Nachweis von H. pylori Ak:</b> MC vs. Kontrollen (OR 0.2, kein Unterschied zwischen CU und Kontrollen).	Feeney et al, EJGH, 2002,
Fall-Kontroll Studie: MC 94, CU 185, Kontrollen 70	MC (13%) vs. CU (30%) vs; Kontrollen (37%;)	Väre et al, Scand J Gastroenterol, 2001

## Neue Erkenntnisse zu Umwelteinflüssen – - die Hygienehypothese

Kontakt mit Tieren im ersten Lebensjahr		OR (95 % CI)
MC	Haustiere	0.8 (0.6 – 1.1)
	Nutztiere	0.5 (0.3 – 0.8)
CU	Haustiere	0.7 (0.5 – 0.9)
	Nutztiere	0.3 (0.2 – 0.6)

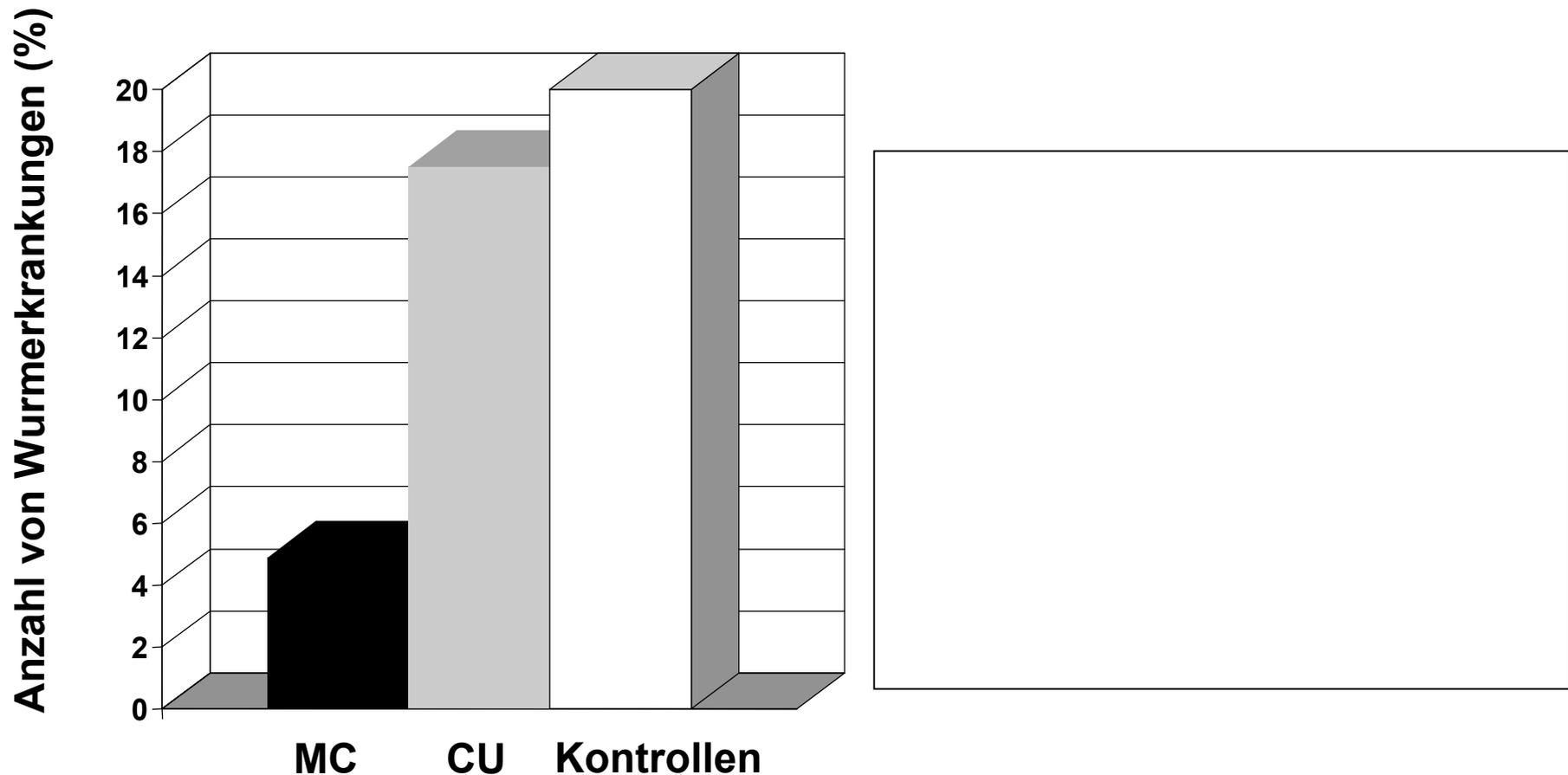
444 MC, 304 CU, 1481 Kontrollen (Strabismus Chirurgie)

## Die Hygiene Hypothese und CED: Hepatitis A Seroprävalenz als “Surrogatmarker” für niedrigere hygienische Standards

	Hepatitis A Seroprävalenz	N	Altersangepasste OR (95% CI)
Kontrollen	65 (34.9 %)	186	
C o l i t i s Ulcerosa	5 ( <b>10.4 %</b> )	48	<b>0.25</b> (0.09-0.71)
Morbus Crohn	17 (23.3 %)	73	0.75 (0.38-1.46)

## Wurminfektionen und CED

Frühere Wurminfektionen nach Angaben der befragten Patienten:



# Impfungen und Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen

Art der Impfung	Jahr der Einführung/ Empfehlung	Studien CED/ Ergebnisse
DPT (Diphtherie, Keuchhusten, Wundstarrkrampf)	Ende 1950	keine
BCG (Tuberkulose)	1953 (bis 1998)	3.3-fach (1.1-11.9) <i>Baron et al, Gut, 2005</i>
Poliomyelitis (Kinderlähmung)	1963, seit 1998 (inaktiviertes Virus)	<b>Keine Assoziation</b> <i>Baron et al, Gut, 2005</i>
Masern, Mumps, Röteln	Masern, Mumps seit 1976, in Kombination seit 1985	Verschiedene Studien
Hepatitis B	Seit 1995	keine
Haemophilus influenza b	Seit 1990	keine
Meningokokken	Seit 1990	keine
Pneumokokken	Seit 2006	keine
Windpocken	Seit 2004	keine

# Impfungen und CED

## ***Die MMR Geschichte:***

**Early report**

### **Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children**

*A J Wakefield, S H Murch, A Anthony, J Linnell, D M Casson, M Malik, M Berelowitz, A P Dhillon, M A Thomson, P Harvey, A Valentine, S E Davies, J A Walker-Smith*

THE LANCET • Vol 351 • February 28, 1998

- **MMR Impfraten gehen von 93% auf 60% zurück (Grossbritannien).**
- **Anstieg der Maserninzidenz von 50 Fällen/ Jahr auf über 700.**

# Masern Mumps Röteln Impfung und CED

Type of study	Results	Conclusion	Publication
Fall-Kontroll-Studie CED n=142 Kontrollen n=432	MC: OR 0.4, ns CU: OR 0.9, ns CED: OR 0.59, ns	Keine Assoziation zwischen CED und MMR Impfung	Davis R et al, Arch Pediatr Adolesc Med 2001
Populations-basierte Fall-Kontroll Studie MC n=222, CU n=60 Controls n=282	MC: OR 0.5 (0.35-0.9) ns	Keine Assoziation zwischen CED und MMR Impfung	Baron S et al, GUT, 2005
Populations-basierte Fall-Kontroll Studie MC n=235, CU n=137 Kontrollen n=310	Positiver Röteln Ak Nachweis: MC/ CU OR 0.2/ 0.3 (p<0.0002) Masern und Röteln: Kein	Röteln Infektion oder Impfung/ -> geringeres Risiko für CED	Bernstein C et al, Inflamm Bowel Dis, 2007

Einfluss auf CED Risiko

  
THE SUNDAY TIMES

**REVEALED: MMR RESEARCH SCANDAL**

The Sunday Times (London) February 22, 2004

By Brian Deer

# Infektionsrisiko unter immunsuppressiver Therapie bei CED

Medikation	Risikoerhöhung	(95% CI)	P-Wert
Corticosteroide	2.2	(1.1-4.8)	0.037
Azathioprin	3.4	(1.5-7.5)	0.002
Infliximab (anti-TNF)	11.2	(0.8-148)	0.07
Azathioprin + Corticosteroide	17.5	(4.5-68)	0.001
Azathioprin plus Infliximab plus Corticosteroide	“unendlich”		0.0003

## **CED und Umweltfaktoren – was ist wichtig?**

- Rauchen aufhören lohnt sich – effektiver als Medikamente zur Remissionserhaltung bei Morbus Crohn!!!

## **CED und Umweltfaktoren – was ist wichtig?**

- Übertriebene Hygiene erhöht möglicherweise das Risiko an CED zu erkranken.

## **CED und Umweltfaktoren – was ist wichtig**

○ Impfungen erhöhen das Risiko für CED **nicht!**

Sie sind sinnvoll – insbesondere vor Beginn einer Therapie mit Azathioprin/ Methotrexat/ anti-TNF.

**Vorsicht: Keine Lebend-Impfstoffe bei bereits laufender Immunsuppression (Masern, Mumps, Röteln, Windpocken)**

