

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Extraintestinale Manifestationen
bei chronisch-entzündlichen
Darmerkrankungen**

Krones E, Fickert P

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2013; 11 (1), 15-20

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the 

Krause & Pacherneegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Extraintestinale Manifestationen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

E. Krones, P. Fickert

Kurzfassung: Extraintestinale Manifestationen umfassen Krankheitsbilder, die außerhalb des Gastrointestinaltrakts bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa auftreten und eine gemeinsame Pathogenese vermuten lassen. Zu den häufigsten extraintestinalen Manifestationen zählen Gelenksbeschwerden sowie Hautmanifestationen, wie das Erythema nodosum oder das Pyoderma gangraenosum, Augenbeteiligungen im Sinne einer Episcleritis oder anterioren Uveitis und die primär sklerosierende Cholangitis. Diese Erkrankungen treten zum Teil schubassoziiert und zum Teil unabhängig von der Aktivität der begleitenden chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) auf. Das therapeutische Management der schubassoziierten extraintestinalen Manifestationen besteht im Wesentlichen in der Therapie der CED. Neben extraintestinalen Manifestationen

im engeren Sinn gilt es bei CED eine Vielzahl an extraintestinalen Komplikationen und assoziierten Autoimmunerkrankungen zu beachten.

Schlüsselwörter: extraintestinale Manifestationen, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED), primär sklerosierende Cholangitis

Abstract: Extraintestinal Manifestations in IBD. Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis involve organs outside the GI tract and may significantly affect morbidity and mortality. The most common extraintestinal disorders include joint manifestations, dermatological manifestations such as erythema nodosum or pyoderma gangraenosum,

involvement of the eyes such as episcleritis or uveitis, and primary sclerosing cholangitis. While most of these diseases are related to intestinal disease activity, some run an independent course. The therapeutic management of extraintestinal disorders which tend to follow the clinical course of the bowel disease is treatment of the underlying IBD. Additionally to "classical" extraintestinal manifestations, extraintestinal complications such as osteoporosis and thromboembolic events or non-IBD-specific autoimmune diseases independent of the bowel disease are frequently observed in IBD patients. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2013; 11 (1): 15–20.**

Key words: extraintestinal manifestations, Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease

■ Einleitung

Als extraintestinale Manifestationen (EIM) chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED) werden Krankheitsbilder zusammengefasst, die außerhalb des Gastrointestinaltrakts bei Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) gehäuft beobachtet werden. Diese auffällige klinische Assoziation führte zur attraktiven Hypothese einer gemeinsamen Pathogenese. EIM können beinahe jedes Organsystem betreffen und beeinflussen signifikant die Morbidität und Mortalität von CED-Patienten [1, 2].

Aktuell liegt keine exakte Definition der EIM bei CED vor. Eine klare Unterscheidung zwischen EIM im engeren Sinn, extraintestinalen Begleiterkrankungen, nicht-krankheitsspezifischen Komplikationen und assoziierten Autoimmunerkrankungen (z. B. hämolytische Anämie, Thyreoiditis, Vitiligo, insulinabhängiger Diabetes mellitus) ist daher *per definitionem* nicht möglich, erscheint aber aus didaktischen und praktischen Gründen erstrebenswert und sinnvoll (Tab. 1). Zu den extraintestinalen Begleiterkrankungen werden beispielsweise Nieren- oder Gallensteine gezählt, die bei CED-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung gehäuft vorkommen [3, 4]. Die nicht-krankheitsspezifischen Komplikationen umfassen thromboembolische Ereignisse, Osteoporose oder Amyloidose. Bei den EIM kann zwischen solchen, die mit der Krankheitsaktivität der CED assoziiert sind, und solchen, die unabhängig von der

Krankheitsaktivität der CED auftreten, unterschieden werden (Tab. 2). Die Häufigkeit von EIM bei CD beträgt 43 % und bei CU 31 %. Etwa 15 % aller Patienten mit MC und 8 % mit CU leiden an mehr als einer EIM [4].

Die vorliegende Übersichtsarbeit zielt auf die Darstellung der EIM im engeren Sinne mit Fokus auf die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ab.

■ Gelenksbeschwerden

Arthritiden der peripheren Gelenke sowie des Achsenskeletts (Sacroiliacalgelenk, Wirbelsäule, Hüfte, Schulter) stellen die

Tabelle 1: Extraintestinale Manifestationen, assoziierte Autoimmunerkrankungen und extraintestinale Komplikationen bei CED.

Extraintestinale Manifestationen	Assoziierte Autoimmunerkrankungen	Extraintestinale Komplikationen
Periphere Arthritis	Hämolytische Anämie	Thromboembolische Komplikationen
Spondylarthropathie	Schilddrüsenerkrankungen	Osteoporose
Erythema nodosum	Osteopenie	Nierensteine
Pyoderma gangraenosum	Vitiligo	Gallensteine
Uveitis	Insulinabhängiger Diabetes mellitus	Amyloidose
Episkleritis		
Primär sklerosierende Cholangitis		
Aphtöse Ulzera		

Tabelle 2: Schubassoziierte und nicht-schubassoziierte EIM bei CED.

Mit Krankheitsaktivität assoziiert	Unabhängig von der Krankheitsaktivität
Periphere Arthritiden	Spondylarthropathie
Erythema nodosum	Pyoderma gangraenosum
Aphtöse Ulzera	Primär sklerosierende Cholangitis

Eingelangt am 12. Oktober 2011; angenommen nach Revision am 22. März 2012; Pre-Publishing Online am 6. August 2012

Aus der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Peter Fickert, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: peter.fickert@medunigraz.at

häufigsten EIM bei CED dar und gehören zur Gruppe der seronegativen Spondylarthropathien. Eine Beteiligung der peripheren Gelenke oder des Achsenskeletts kann gleichzeitig mit einer CED auftreten, kann dieser jedoch auch vorausgehen oder erst bis zu 10 Jahre nach Diagnosestellung auftreten [5]. Die peripheren Arthritiden bei CED werden üblicherweise in eine Arthritis Typ I (d. h. < 5 Gelenke betroffen; meist große Gelenke wie Knie, Hüfte oder Ellbogen; stark mit der Aktivität der CED assoziiert; meist akute Verläufe) und Typ II (d. h. > 5 Gelenke, meist symmetrische Beteiligung der Metacarpophalangeal- und Metatarsophalangealgelenke, meist unabhängig von der Krankheitsaktivität der CED, eher chronische Verläufe) unterteilt [5]. Eine Beteiligung der peripheren Gelenke wird vor allem bei Patienten mit CU oder MC-Kolitis beobachtet [5]. Meist beginnt die Gelenksymptomatik kurz nach oder synchron mit dem Kolitisschub. Eine Beteiligung des Achsenskeletts (Spondylarthropathie) manifestiert sich zumeist als Sakroiliitis oder ankylosierende Spondylitis. HLA B27 ist bei CED-assoziierten Spondylitiden nachweisbar, kommt jedoch im Vergleich zur idiopathischen ankylosierenden Spondylitis deutlich seltener vor [6]. Oftmals liegen gleichzeitig eine Synovitis, Dactylitis („Wurstfinger“) oder Zeichen einer Enthesiopathie vor (z. B. Fasciitis plantaris, Achillodynie). Eine Spondylarthropathie kommt bei MC (bis zu 22 %) etwas häufiger vor als bei CU (2–6 %), ist jedoch meist unabhängig von der Aktivität der CED [5].

Diagnostik

Die Diagnose einer Gelenkbeteiligung im Rahmen einer CED erfolgt klinisch durch Anamnese („entzündlicher Rückenschmerz“) und klinische Untersuchung (Funktionstests). Zur Diagnose

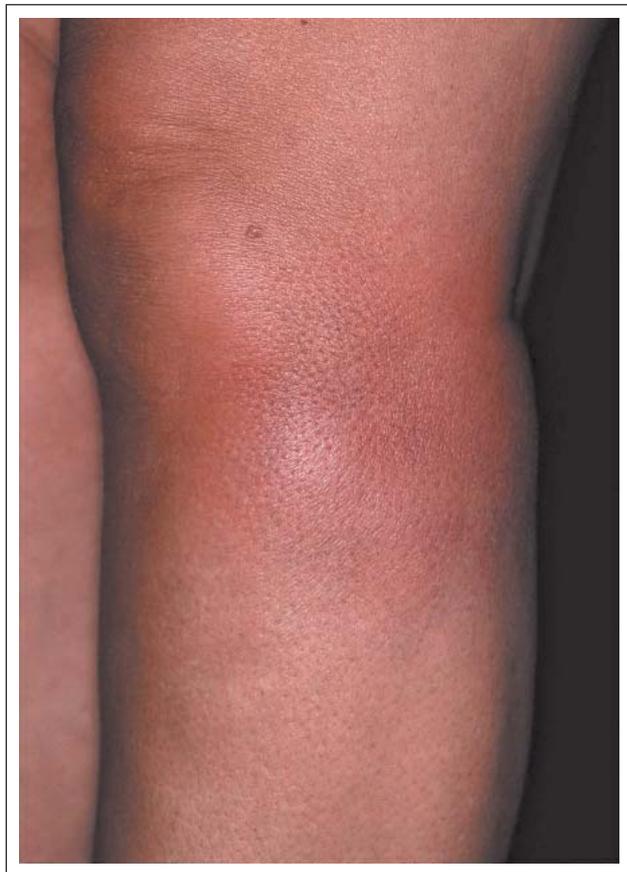


Abbildung 1: Erythema nodosum bei Morbus Crohn.

einer Sakroiliitis empfiehlt sich zudem eine Magnetresonanztomographie der Wirbelsäule und der Sakroiliacalgelenke [7].

Therapie

Die Behandlung von enteropathischen Arthropathien umfasst in erster Linie die Therapie der zugrunde liegenden CED, wobei es bei einem Teil der Patienten trotz Remission der CED zu persistierenden Gelenksbeschwerden kommt [8]. Neben der Therapie der Grundkrankheit spielen sowohl physikalische Therapiemaßnahmen als auch die medikamentöse Schmerztherapie eine wesentliche Rolle. Dabei sollten vor allem NSAR gemieden werden, da diese neben Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt möglicherweise auch Schübe einer CED triggern könnten [5]. COX-2-Inhibitoren hingegen scheinen diese Risiken vielversprechend zu verringern [9, 10]. Alternativ kann bei Patienten mit CU und peripheren Arthritiden primär eine Therapie mit Sulfasalazin eingesetzt werden [7, 11].

■ Augenerkrankungen bei CED

Zu den häufigsten EIM am Auge zählen die Episkleritis und die anteriore Uveitis (Iridocyclitis). Diese Augenerkrankungen treten bei etwa 10 % der CED-Patienten auf [12]. Selteneren Manifestationen am Augenhintergrund wie eine Papillitis oder Retrobulbärneuritis beobachtet werden [3, 7]. Bei Verdacht auf eine Augenbeteiligung im Rahmen einer CED ist eine augenfachärztliche Untersuchung erforderlich. Augenbeteiligungen treten gehäuft bei hoher Krankheitsaktivität der CED und gleichzeitiger Gelenkbeteiligung auf [13], wobei die Datenlage bezüglich Zusammenhang mit der CED-Aktivität uneinheitlich erscheint [14, 15]. Obwohl Augenerkrankungen zu den selteneren EIM bei CED zählen, klagt ein großer Teil der CED-Patienten über subjektive Beschwerden wie trockene oder juckende Augen, die auch Ausdruck einer medikamentösen Nebenwirkung sein können. Interessanterweise konnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Augentrockenheit und der Einnahme von 5-ASA-Präparaten gefunden werden [16]. Als Komplikation einer Steroidtherapie kann es zum Auftreten eines Katarakts kommen [16].

■ Hautmanifestationen

CED-assoziierte Hautmanifestationen kommen bei etwa 1/3 der Patienten vor [17] und werden in spezifische und reaktive Läsionen unterteilt [18]. Spezifische Hautläsionen umfassen die bei MC häufig auftretenden Fissuren, Fisteln oder die orale Manifestation. Zu den reaktiven Hautläsionen bei CED zählen das Erythema nodosum (EN) und das Pyoderma gangraenosum (PG), wobei das PG nicht schubassoziiert aufzutreten scheint [13]. Seltener Hautveränderungen, deren vermehrtes Auftreten bei CED berichtet wurde, umfassen Hauterkrankungen wie die Psoriasis, Rosacea, Epidermolysis bullosa acquisita und das Sweet-Syndrom [3]. Die Diagnostik der Hautmanifestationen bei CED erfolgt klinisch. Am häufigsten kommen das EN und das PG vor.

Erythema nodosum

Das EN, welches vor allem Frauen betrifft und sowohl mit einem Befall des Kolons als auch mit dem Vorhandensein von Arthritiden assoziiert ist [19], tritt charakteristischerweise an

den Streckseiten der unteren Extremität als bläulich-livide, druckdolente und schmerzhafte Knoten auf (Abb. 1). Die Therapie des EN umfasst die Therapie der zugrunde liegenden CED, wobei initial eine hochdosierte Therapie mit Kortikosteroiden empfohlen wird [7].

Pyoderma gangraenosum (PG)

Die Prädilektionsstellen des PG sind ebenso wie beim EN die Streckseiten der unteren Extremität, wobei es im Bereich des gesamten Integuments und auch besonders perianastomosal auftreten kann. Klinisch zeigen sich schmerzhafte ulzeröse oder gangränöse Hautläsionen (Abb. 2). Eine Biopsie des PG sollte vermieden werden, da dies zur Exazerbation der Läsionen führen kann [20]. Pathogenetisch liegt dem PG eine überschießende Reaktion des Immunsystems zugrunde. Der klinische Verlauf des PG ist meist unabhängig von der Krankheitsaktivität der CED, mittels entzündungshemmender oder immunsuppressiver Therapie kann jedoch ein gutes Therapieansprechen erreicht werden. Anti-TNF-AK gelten als äußerst effektiv in der Therapie des PG [21–23].

Stomatitis aphtosa

Aphtöse Läsionen der Mundschleimhaut sind die häufigsten oralen Läsionen bei CED und kommen bei etwa 10 % aller Patienten vor. Aphten zeigen sich als flache runde Ulzera mit zentralem Fibrinbelag und erythematösem Rand. Sie treten meist gleichzeitig mit dem Schub einer CED oder anderen EIM

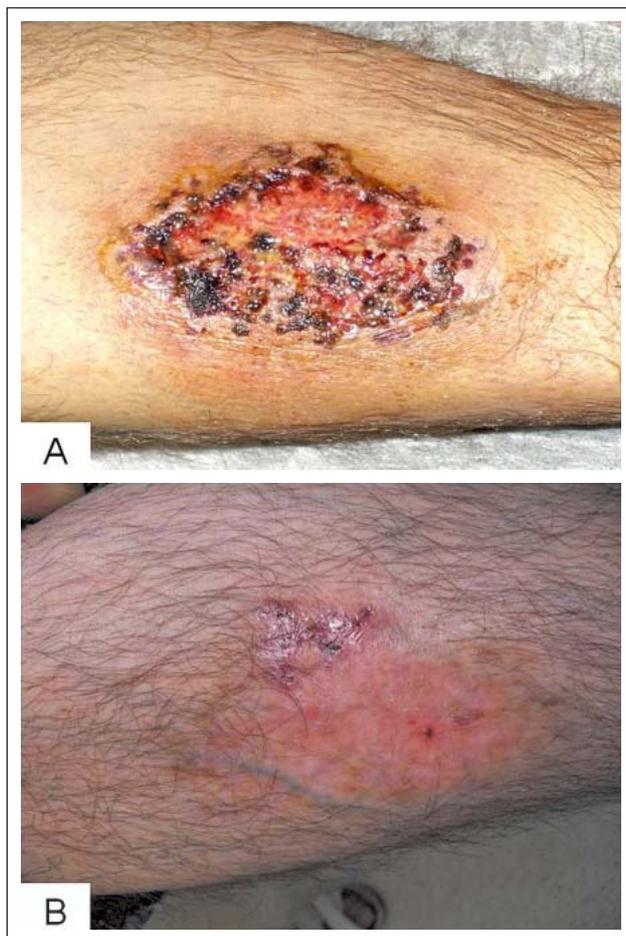


Abbildung 2: Pyoderma gangraenosum vor (A) und 6 Wochen nach Anti-TNF- α -Therapie (B).

auf [17, 19]. Differenzialdiagnostisch sind vor allem HSV-Infektionen und ein Behçet-Syndrom zu beachten. Die oft sehr schmerzhaften Läsionen sprechen gut auf Lidocain-Gel, Salbeitee und gegebenenfalls ein Steroidgel an.

■ Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

Die PSC gilt aus klinischer Sicht als die komplexeste und gefährlichste EIM bei CED. Ätiologie und Pathogenese dieser chronisch-entzündlichen cholestatischen Lebererkrankung, die jeden Abschnitt des Gallengangssystems betreffen kann, sind bislang unklar, wenngleich aktuell vor allem im Bereich der Genetik neue Erkenntnisse gewonnen werden konnten. Daneben verfolgen Hypothesen die Frage einer möglichen autoimmunologischen Genese oder die Bedeutung toxischer Galle. Die höchste Prävalenz der PSC ist in Nordeuropa zu finden [24]. In etwa $\frac{2}{3}$ der Fälle sind junge Männer zwischen 30 und 40 Jahren betroffen, wobei sich die Erkrankung sowohl vor dem 10. als auch nach dem 80. Lebensjahr erstmanifestieren kann. Bei bis zu 80 % der PSC-Patienten liegt eine CED vor, wobei diese auch Jahre vor der Erstmanifestation der PSC diagnostiziert werden kann [25]. In bis zu 80 % liegt eine meist rechtsseitige CU vor [26, 27]. Bei bis zu 13 % der Patienten ist ein MC zu finden, der meist eine Beteiligung des Kolons zeigt [25–27]. Charakteristischerweise zeigt sich eine CED bei PSC meist als extensive Kolitis mit Betonung des rechtsseitigen Kolons und Aussparung des Rektums [25, 28]. Die Assoziation der PSC mit CED lässt eine gemeinsame Pathogenese vermuten, die genauen Zusammenhänge sind aber unklar. Im Gegensatz zu den extraintestinalen Haut- und Augenmanifestationen der CED, welche parallel zur Entzündung im Darm auftreten, ist jedoch der Verlauf und die Aktivität der PSC unabhängig von der Aktivität der CED [29]. Interessanterweise kann eine PSC sogar Jahre nach einer totalen Proktokolektomie wegen CU auftreten. Die schwerwiegendste Komplikation der PSC ist das cholangiozelluläre Karzinom. Die Hälfte aller Fälle tritt bereits im ersten Jahr nach Diagnosestellung der PSC auf [30, 31].

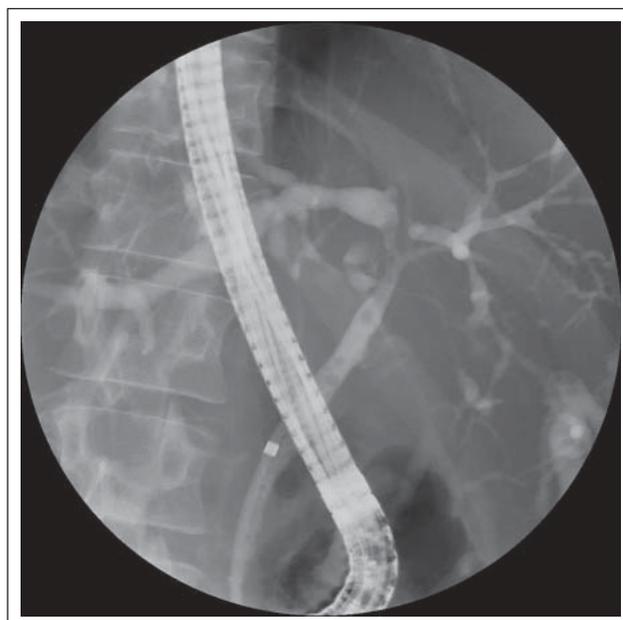


Abbildung 3: ERCP-Bild einer primär sklerosierenden Cholangitis.

Daneben haben PSC-Patienten ein erhöhtes Risiko, ein kolorektales oder Pankreaskarzinom zu entwickeln. Vor allem Patienten mit CU und PSC haben im Vergleich zu Patienten mit CU ohne PSC ein signifikant erhöhtes Risiko, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln [32]. Surveillance-Koloskopien mit Stufenbiopsien bei Patienten mit PSC und CED sollten zumindest in 1–2-jährlichen Intervallen durchgeführt werden [25, 33].

Diagnostik

Die Cholangiographie stellt den Goldstandard in der Diagnostik der PSC dar (Abb. 3). Dort zeigen sich multifokale langstreckige Strikturen mit dazwischen liegenden Erweiterungen des Gallengangsystems [34, 35]. Stellte bisher die endoskopische retrograde Cholangiographie (ERC) den Goldstandard dar, wird diese zunehmend von der Magnetresonanztomographie (MRC) abgelöst [25]. Diese sollte bei allen CED-Patienten mit cholestatischem Enzymmuster erfolgen. Die ERC ist nunmehr Fällen mit unschlüssiger MRC oder hoher Wahrscheinlichkeit einer endoskopischen Intervention aus diagnostischen oder therapeutischen Zwecken vorbehalten (z. B. Dilatation einer Stenose, Einbringen eines Stents oder Entnahme einer Bürstenzytologie, Biopsie zum Ausschluss eines cholangiozellulären Karzinoms) [25]. Die Leberbiopsie spielt in der Diagnostik der PSC eine untergeordnete Rolle und sollte lediglich bei dringendem klinischem Verdacht auf eine PSC trotz normaler MRCP zum Ausschluss einer „small-duct PSC“ oder zum Ausschluss eines Overlap-Syndroms mit einer Autoimmunhepatitis durchgeführt werden [25].

Therapie

Ursodeoxycholsäure (UDCA)

Die Wirksamkeit von UDCA zur medikamentösen Therapie der PSC scheint hinsichtlich eines gewissen serumbiochemischen sowie histologischen Benefits sowie eines chemopräventiven Effekts im Darm gegeben zu sein [36–39]. UDCA führte jedoch in kontrollierten randomisierten Studien mit ausreichender Fallzahl zu keinem signifikanten Effekt auf das Überleben von PSC-Patienten [40–42]. Die Empfehlungen der Fachschaften (EASL, AASLD) diesbezüglich sind uneinheitlich, wobei insbesondere vor einer Dosissteigerung > 28–30 mg/kg/d wegen der potenziellen Erhöhung von Komplikationen und Nebenwirkungen gewarnt werden muss [25, 33, 43]. Nor-UDCA (einseitenkettenverkürztes UDCA-Derivat) sowie Farnesoid-X-Rezeptoragonisten (z. B. 6 α -Ethyl-Chenodeoxycholsäure) stellen mögliche, zukünftige, hoffnungsvolle medikamentöse Therapieoptionen bei PSC dar [44, 45].

Endoskopische Therapie

Bei dominanten Gallengangsstrikturen (Restlumen des Ductus choledochus \leq 1,5 mm, Ductus hepaticus \leq 1 mm) ist ein endoskopischer Therapieansatz mittels ERCP indiziert, wobei hier die Ballondilatation als primäre Therapieoption zu erwägen ist. Erweist sich eine Dilatation alleine als ineffektiv, so empfiehlt sich die kurzzeitige Implantation von Stents, die zur Vermeidung einer Cholangitis eine Liegedauer von 2–3 Wochen nicht überschreiten sollen [25, 33, 46, 47].

Lebertransplantation

Die Indikationen zur Lebertransplantation umfassen bei Patienten mit PSC neben der fortgeschrittenen Lebererkrankung mit Dekompensation unerträglichen, durch medikamentöse

Therapie nicht behandelbaren Pruritus, rezidivierende bakterielle Cholangitiden sowie – in hoch spezialisierten Zentren – sehr früh erkannte und nach speziellen Kriterien selektierte cholangiozelluläre Karzinome [25, 48–50].

IgG4-assoziierte sklerosierende Cholangitis

Die IgG4-assoziierte sklerosierende Cholangitis, die im Gegensatz zur PSC ausgezeichnet auf eine Therapie mit Kortikosteroiden anspricht, ist häufig mit einer Autoimmunpankreatitis vergesellschaftet und zeichnet sich meist durch erhöhte Serum-IgG4-Spiegel und ein histologisch nachweisbares IgG4-positives lymphoplasmazelluläres Infiltrat im Bereich der Gallenwege aus [51–53]. Interessanterweise konnten erhöhte Serum-IgG4-Spiegel auch bei Patienten mit „klassischer“ PSC nachgewiesen werden [54]. Das seltene Vorkommen einer IgG4-assoziierten sklerosierenden Cholangitis in Zusammenhang mit CED wurde erstmals bei einem Zwillingsspaar mit CU beschrieben [55]. Die genaue Abtrennung IgG4-assoziiierter Gallenwegserkrankungen gegenüber der PSC bedarf weiterer klinischer Studien.

■ Seltene extraintestinale Manifestationen

Pulmonale Manifestationen

Atemwegserkrankungen im Zusammenhang mit CED wurden seit den 1970er-Jahren beschrieben, dennoch ist eine pulmonale Beteiligung bei CED aufgrund ihres Manifestationszeitpunkts (z. B. nach Proktokolektomie) sowie der schwierigen Differenzierung zu bereits vorbestehenden Lungenerkrankungen schwer abzugrenzen [56]. Fallberichte von pulmonalen Manifestationen bei CED beinhalten Erkrankungen wie eine interstitielle Pneumonitis, Trachealstenose, Bronchiolitis, pulmonale Vaskulitis, Bronchiolitis obliterans, nekrotisierende pulmonale Noduli, Serositis sowie pulmonale Infiltrate mit Eosinophilie [56]. Klinische Symptome wie progredienter Husten, pleuritische Thoraxschmerzen und Dyspnoe sollten an pulmonale Manifestationen einer CED denken lassen, welche ehestmöglich mittels Computertomographie, Lungenfunktionsuntersuchung und Bronchoskopie weiter differenziert werden sollen [56]. Differenzialdiagnostisch muss an eine Pulmonalarterienembolie sowie an mögliche pulmonale Nebenwirkungen von 5-Aminosalicylsäure, Salazosulfapyridin oder Methotrexat gedacht werden. Neben inhalativen und systemischen Steroiden, die zu sehr guten Therapieergebnissen führen, wurde auch die Wirksamkeit von Infliximab berichtet [56].

Pankreatitis bei MC

Im Zuge eines MC kann es zum Auftreten einer Pankreatitis oder aber einer asymptomatischen Erhöhung der Amylase und Lipase kommen. Eine Pankreatitis bei MC kann entweder im Rahmen einer Cholezytolithiasis als extraintestinale Komplikation, als Medikamentennebenwirkung unter Azathioprin oder als EIM auftreten [3].

■ Nicht-krankheitsspezifische Komplikationen

Thrombembolische Ereignisse

Die Inzidenz thrombembolischer Ereignisse liegt bei MC bei etwa 0,5–6 %. Das Risiko, eine tiefe Beinvenenthrombose zu

entwickeln, ist im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht [3]. Bei akutem Schub der Grunderkrankung sollte daher bei eingeschränkter Mobilität verstärkt auf eine Thromboseprophylaxe mit niedrigmolekularen Heparinen geachtet werden.

Osteoporose

Die Minderung der Knochendichte zählt zu den wichtigsten extraintestinalen Komplikationen bei CED [57]. Die Häufigkeit der Osteoporose liegt bei CU bei bis zu 18 % und bei bis zu 37 % bei MC. Eine Osteopenie wird mit bis zu 67 % bei CU bzw. bis zu 92 % bei einem Großteil der CED-Patienten mittels Osteodensitometrie, dem diagnostischen Verfahren der Wahl, diagnostiziert. Das Risiko für Wirbelfrakturen ist bei CED-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung signifikant erhöht [3, 7]. Zu den Risikofaktoren für eine Osteoporose bei Patienten mit MC zählen die Gabe von Kortikosteroiden, ein niedriger BMI, Rauchen sowie Dünndarmresektionen [3, 58–60]. Zur Prävention einer Knochendichteminderung muss bei jeder systemischen Therapie mit Kortikosteroiden die Substitution von Kalzium und Vitamin D₃ erfolgen [7].

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Extraintestinale Manifestationen beeinflussen signifikant die Morbidität und Mortalität von CED-Patienten und können zum vordergründigen klinischen Problem betroffener Patienten werden. Neben dem großen Spektrum der EIM gibt es eine Vielzahl an extraintestinalen Komplikationen und assoziierten Autoimmunerkrankungen. Aufgrund der Komplexität in Hinblick auf die Differenzialdiagnose und Therapie erfordern diese Erkrankungen zumeist ein interdisziplinäres Management. In der Praxis gilt es, auf EIM zu achten, diese rechtzeitig zu erkennen und die Patienten gegebenenfalls an spezialisierte Zentren zuzuweisen.

1. Welche Erkrankung zählt zu den klassischen extraintestinalen Manifestationen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen?

- Erythema nodosum
- Primär biliäre Zirrhose
- Autoimmunhämolytische Anämie
- Hashimoto-Thyreoiditis

2. Die medikamentöse Therapie der primär sklerosierenden Cholangitis mit Ursodeoxycholsäure

- ist in jedem Fall indiziert.
- gilt als kontraindiziert.
- wird initial mit 30 mg/kg/d begonnen.
- wird in den Fachempfehlungen kontrovers diskutiert.

3. Zu den extraintestinalen Manifestationen, die stark mit der Krankheitsaktivität der zugrunde liegenden chronisch entzündlichen Darmerkrankung assoziiert sind, zählt

- das Pyoderma gangraenosum
- die primär sklerosierende Cholangitis
- das Erythema nodosum
- die Spondylarthropathie

4. Das Pyoderma gangraenosum

- gilt als extraintestinale Hautmanifestation bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und tritt in der Regel schubassoziiert auf.
- tritt bevorzugt an den Streckseiten der unteren Extremität auf, kann jedoch das gesamte Integument betreffen.
- wird mittels Hautbiopsie diagnostiziert.
- darf unter keinen Umständen mit immunsuppressiver Therapie behandelt werden.

5. Die Osteoporose

- kommt bei CED-Patienten selten vor.
- zählt zu den assoziierten Autoimmunerkrankungen bei CED.
- ist bei Patienten mit Colitis ulcerosa häufiger zu finden als bei Patienten mit Morbus Crohn.
- zählt zu den wichtigsten extraintestinalen Komplikationen bei CED.

6. Die primär sklerosierende Cholangitis gilt als Präkanzerose. Welche Karzinome kommen bei PSC gehäuft vor?

- Kolonkarzinom, Bronchuskarzinom, Mammakarzinom
- Cholangiozelluläres Karzinom, Leiomyosarkom, malignes Melanom
- Cholangiozelluläres Karzinom, Bronchuskarzinom, Magenkarzinom
- Cholangiozelluläres Karzinom, Kolonkarzinom, Pankreaskarzinom

7. Welches diagnostische Verfahren ist bei Patienten mit CED und cholestatischem Enzymmuster primär indiziert?

- Leberbiopsie
- MRCP
- ERCP

Lösung

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Danksagung

Wir danken Herrn Univ.-Prof. Dr. Christoph Högenauer (Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz) für die Überlassung der Abbildungen und Frau OA Dr. Florentine Fürst (Klinische Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz) für die inhaltliche Unterstützung.

Literatur:

- Das KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1–13.

2. Monsén U, Sorstad J, Hellers G, et al. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 711–6.
3. Adler G, Reinshagen M. [Extraintestinal manifestations]. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 54–61.
4. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 110–9.
5. Bourikas LA, Papadakis KA. Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1915–24.
6. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 451–71.
7. Reinshagen M, Folsch UR. [Extraintestinal manifestations in ulcerative colitis]. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 1024–8.
8. Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology* 1979; 77: 914–20.
9. Mahadevan U, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 910–4.
10. Reinisch W, Miehsler W, Dejaco C, et al. An open-label trial of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor, rofecoxib, in inflammatory bowel disease-associated peripheral arthritis and arthralgia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1371–80.
11. Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, et al. A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1157–70.
12. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1116–22.
13. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 401–12.
14. Hopkins DJ, Horan E, Burton IL, et al. Ocular disorders in a series of 332 patients with Crohn's disease. *Br J Ophthalmol* 1974; 58: 732–7.
15. Yilmaz S, Aydemir E, Maden A, et al. The prevalence of ocular involvement in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 1027–30.
16. Cury DB, Moss AC. Ocular manifestations in a community-based cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1393–6.
17. Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2005; 81: 580–5.
18. Gregory B, Ho VC. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disorders. Part II. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 371–83.
19. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23: 29–34.
20. Blittz NM, Rudikoff D. Pyoderma gangrenosum. *Mt Sinai J Med* 2001; 68: 287–97.
21. Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2702–7.
22. Regueiro M, Valentine J, Plevy S, et al. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1821–6.
23. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006; 55: 505–9.
24. Karlsen TH, Schrupf E, Boberg KM. Update on primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 390–400.
25. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 660–78.
26. Fausa O, Schrupf E, Eljio K. Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 1991; 11: 31–9.
27. Loftus EV Jr, Harewood GC, Loftus CG, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005; 54: 91–6.
28. Broome U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 31–41.
29. Eksteen B, Miles AE, Grant AJ, et al. Lymphocyte homing in the pathogenesis of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Med* 2004; 4: 173–80.
30. Harnois DM, Gores GJ, Ludwig J, et al. Are patients with cirrhotic stage primary sclerosing cholangitis at risk for the development of hepatocellular cancer? *J Hepatol* 1997; 27: 512–6.
31. Lazaridis KN, Gores GJ. Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 42–51.
32. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 48–54.
33. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases.* *J Hepatol* 2009; 51: 237–67.
34. MacCarty RL, LaRusso NF, Wiesner RH, et al. Primary sclerosing cholangitis: findings on cholangiography and pancreatography. *Radiology* 1983; 149: 39–44.
35. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995; 332: 924–33.
36. Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology* 2005; 129: 1464–72.
37. Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK, et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 889–93.
38. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001; 134: 89–95.
39. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group.* *N Engl J Med* 1997; 336: 691–5.
40. Stiehl A, Walker S, Stiehl L, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period. *J Hepatol* 1994; 20: 57–64.
41. Beuers U, Spengler U, Kruis W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 1992; 16: 707–14.
42. Mitchell SA, Bansal DS, Hunt N, et al. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001; 121: 900–7.
43. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; 50: 808–14.
44. Fickert P, Wagner M, Marschall HU, et al. 24-norursodeoxycholic acid is superior to ursodeoxycholic acid in the treatment of sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice. *Gastroenterology* 2006; 130: 465–81.
45. Halilbasic E, Fiorotto R, Fickert P, et al. Side chain structure determines unique physiologic and therapeutic properties of norursodeoxycholic acid in Mdr2^{-/-} mice. *Hepatology* 2009; 49: 1972–81.
46. Culver EL, Chapman RW. Systematic review: management options for primary sclerosing cholangitis and its variant forms – IgG4-associated cholangitis and overlap with autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1273–91.
47. van Milligen de Wit AW, Rauws EA, van Bracht J, et al. Lack of complications following short-term stent therapy for extrahepatic bile duct strictures in primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 344–7.
48. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, et al. Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 201–7.
49. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005; 242: 451–8.
50. Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transpl Int* 2010; 23: 692–7.
51. Krones E, Graziadei I, Trauner M, et al. Evolving concepts in primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 2012; 32: 352–69.
52. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706–15.
53. Nakazawa T, Ohara H, Ando T, et al. Clinical course and indications for steroid therapy of sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 584–8.
54. Björnsson E, Chari S, Silveira M, et al. Primary sclerosing cholangitis associated with elevated immunoglobulin G4: clinical characteristics and response to therapy. *Am J Ther* 2011; 18: 198–205.
55. Dastis SN, Latine D, Sempoux C, et al. Ulcerative colitis associated with IgG4 cholangitis: similar features in two HLA identical siblings. *J Hepatol* 2009; 51: 601–5.
56. Bachmann O, Langer F, Rademacher J. [Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease]. *Internist (Berl)* 2010; 51 (Suppl 1): 264–8.
57. Miheller P, Lorinczy K, Lakatos PL. Clinical relevance of changes in bone metabolism in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5536–42.
58. Silvennoinen JA, Lehtola JK, Niemela SE. Smoking is a risk factor for osteoporosis in women with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 367–71.
59. Andreassen H, Rungby J, Dahlerup JF, et al. Inflammatory bowel disease and osteoporosis. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1247–55.
60. Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemela SE, et al. A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1995; 37: 71–6.

Ass. Dr. Elisabeth Krones

2009 Promotion zum Doktor der gesamten Heilkunde. Seither Ärztin in Facharzt Ausbildung an der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz.



Richtige Lösung von S. 19: 1a; 2d; 3c; 4b; 5d; 6d; 7b

← Zurück

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)