

Schwerpunkt: Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Gastroenterologie 2013 · 8:217–225

DOI 10.1007/s11377-012-0726-2

Online publiziert: 24. März 2013

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

J. Zeitz^{1,2} · S.R. Vavricka^{2,3}¹ Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, UniversitätsSpital Zürich² Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, UniversitätsSpital Zürich³ Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Stadtspital Triemli, Zürich**Redaktion**

M. Fried, Zürich

M. Zeitz, Hamburg

Therapie der extraintestinalen CED-Manifestationen

Eine schwierige Herausforderung

Vorbemerkungen

Die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED), Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (CU), betreffen hauptsächlich den Gastrointestinaltrakt. Sie sind jedoch auch häufig mit einer Vielzahl an extraintestinalen Manifestationen (EIM) vergesellschaftet [1]. Dazu werden Hautmanifestationen wie Erythema nodosum und das Pyoderma gangraenosum, Augenbeteiligungen wie die Episkleritis und Uveitis, Gelenkmanifestationen wie die periphere und axiale Arthritis gezählt. Eine weitere Entität ist die primär sklerosierende Cholangitis (PSC). EIM finden sich bei Patienten mit Morbus Crohn in 20–40% und bei Patienten mit Colitis ulcerosa in 15–20% der Fälle [2, 3, 4]. Während das Erythema nodosum, die periphere Arthritis und die Episkleritis größtenteils in Abhängigkeit von der CED-Aktivität verlaufen, können die Uveitis, das Pyoderma gangraenosum und die PSC unabhängig davon auftreten [5].

Trotz intensiver Forschung und zunehmender klinischer Erfahrung im Umgang mit EIM bleibt ihre Behandlung ein schwieriges Thema. Aufgrund der Fülle von involvierten Organsystemen sollte sie am besten durch ein spezialisiertes interdisziplinäres Team durchgeführt werden. In diesem Artikel werden das klinische Management und die Behandlungsmöglichkeiten bei den verschiedenen ex-

traintestinalen CED-Manifestationen beleuchtet (Zusammenfassung in **Tab. 1**).

Arthritis und Arthropathie

Epidemiologie

Die Diagnose einer CED-assoziierten nichtaxialen Arthritis und Arthropathie erfolgt klinisch. Die Einteilung wurde durch die Oxfordgruppe festgelegt [6]:

- Typ I ist eine akute, selbstlimitierende (<10 Wochen), pauciartikuläre (<5 Gelenke betreffend) Arthropathie der großen Gelenke.
- Typ II ist eine polyartikuläre Arthropathie und betrifft die kleinen Gelenke. Die Symptome können für Monate bis Jahre persistieren.

Während der Typ I im Rahmen der Aktivität der CED auftritt, ist der Typ II größtenteils unabhängig von der zugrunde liegenden CED [6]. Die Prävalenz vom Typ II beträgt für CU und M. Crohn 2–4%. Zu der axialen Arthritis werden die ankylosierende Spondylitis und die Sakroiliitis gezählt, sie treten bei 2–6% der CED-Patienten auf [7]. Eine Arthritis tritt häufiger bei M.-Crohn- als bei CU-Patienten auf, auch sind Frauen und Patienten mit einer Kolonbeteiligung häufiger betroffen [2, 3, 6].

Behandlung

Die Behandlung einer mit CED-assoziierten Arthritis und Arthropathie ist hauptsächlich empirisch und sollte sich an der Schwere der Symptome und der Assoziation mit der Aktivität der Grundkrankheit orientieren.

Typ-I-Arthritis. Der Krankheitsverlauf der Typ-I-Arthritis ist eng mit der Aktivität der zugrunde liegenden CED verknüpft. Zur Verwendung kommen Steroide, Immunmodulatoren und TNF-Hemmer [8, 9]. Da diese Form der Arthritis selbstlimitierend ist, sind die Symptome meist nach spätestens 10 Wochen rückläufig [6]. Zur Linderung der Symptome kommen zusätzlich Physiotherapie und Ruhigstellung in Frage. Als analgetische Therapie werden nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) wie auch selektive COX-2-Inhibitoren eingesetzt; jedoch sollten sie nur über einen kurzen Zeitraum verwendet werden, da sie die zugrunde liegende CED verstärken können [10]. Eine Verbesserung der Symptome kann durch die Zugabe von Sulfasalazin erreicht werden: auf der einen Seite durch den antiarthritischen Effekt und auch durch die Verhinderung eines Rezidivs [11]. Symptomatische Schmerzlinderung kann zusätzlich durch Ruhe und Physiotherapie erreicht werden. Des Weiteren kann eine Steroidinjektion in die am

stärksten betroffenen Gelenke versucht werden, was jedoch meist nur eine temporäre Linderung der Beschwerden verschafft.

Typ-II-Arthritis. Da die Symptome bei der Typ-II-Arthritis über Jahre persistieren können, ist oft eine Langzeitbehandlung indiziert. Zur Verwendung kommen häufig Sulfasalazin oder auch bei schwereren Verlaufsformen Methotrexat (MTX) und systemische Steroide. In einigen Studien konnte auch ein beeindruckender Effekt einer TNF-Hemmer-Therapie mit Infliximab (IFX) gezeigt werden [12, 13].

Axiale Arthritis. Bei der Behandlung der axialen Arthritis spielt intensive Physiotherapie eine entscheidende Rolle, die Hauptstützen der medikamentösen Therapie sind NSAR [8]. Sulfasalazin, Methotrexat und Azathioprine werden bei der ankylosierenden Spondylitis mit axialer Symptomatik als ineffektiv oder nur mäßig effektiv angesehen. Sollte eine NSAR-Therapie sich als nicht effektiv genug zeigen oder nicht vertragen werden, dann können IFX oder Adalimumab (ADA) zum Einsatz kommen [14]. Das dabei vorhandene (wenn auch geringe) Risiko von schweren Infektionen sollte nicht außer Acht gelassen werden.

Hautbeteiligung

Epidemiologie

Die Prävalenz von verschiedenen Hautbeteiligungen im Rahmen einer CED wird zwischen 2 und 34% angegeben [15]. Die Diagnose einer Hautmanifestation bei CED ist eine klinische Diagnose, basierend auf ihren charakteristischen klinischen Merkmalen und dem Ausschluss anderer spezifischer Hauterkrankungen [8, 9]. Zu den häufigsten Hautbeteiligungen gehören:

- Pyoderma gangraenosum (■ Abb. 1),
- Erythema nodosum (■ Abb. 2),
- aphtöse Stomatitis.

Das Erythema nodosum tritt meist während aktiver CED-Phasen auf und ist durch schmerzhafte erhabene, rötlich-violette Knoten, häufig im Bereich der Schienbeine, charakterisiert. Patienten

mit M. Crohn (10–15%) sind häufiger betroffen als solche mit CU (3–10%; [2, 3, 16, 17]).

Den Hautläsionen des Pyoderma gangraenosum geht häufig ein Trauma voraus, das auch viele Jahre zurückliegen kann. Es kann am ganzen Körper auftreten, meist, wie auch im Falle des Erythema nodosum, im Bereich der Schienbeine oder auch an angrenzenden Bereichen von Stomas. Das Pyoderma gangraenosum ist eine Ausschlussdiagnose und wird häufig fehlagnostiziert. Es ist mit 1–2% sowohl bei M. Crohn als auch bei CU deutlich seltener anzutreffen als das Erythema nodosum.

Die aphtöse Stomatitis ist bei 10% der M.-Crohn- und 4% der CU-Patienten anzutreffen, in einer Schweizer Kohortenstudie war sie mit einer Gesamtprävalenz von 7,4% die zweithäufigste anzutreffende EIM [3].

Das Sweet-Syndrom (■ Abb. 3) wird in einigen Arbeiten ebenfalls als EIM bei CED beschrieben [18, 19]. Es gehört zu den akuten neutrophilen Dermatosen, zu denen auch das Pyoderma gangraenosum zählt, kann jedoch durch das Aussehen, die Verteilung und die histologischen Merkmale davon unterschieden werden. Es besteht eine Prädisposition für Patienten mit Kolonbeteiligung (100%), Patienten mit anderen EIM (77%) und Frauen (87%). Die Hautveränderungen gehen meist mit aktiver Krankheitsaktivität einher (67–80%), jedoch können diese auch in 21% der Fälle den intestinalen Symptomen vorausgehen [15].

Behandlung

Pyoderma gangraenosum. Da das Pyoderma gangraenosum invalidisierend sein kann, sollte das primäre therapeutische Ziel eine schnelle Heilung sein. Kern der Behandlung ist eine effektive Immunsuppression. Am häufigsten kommen dabei hochdosierte systemische Steroide zum Einsatz (0,5–2 mg/kg/Tag), während intravenöses Cyclosporin oder Tacrolimus für steroidrefraktäre Fälle vorgesehen sind [11, 20, 21].

Seit der Einführung einer TNF-hemmenden Therapie mit Infliximab (IFX) haben sich neue Möglichkeiten für eine effektive Therapie ergeben. In einer ers-

ten randomisierten placebokontrollierten Multizenterstudie ließ sich 2006 ein klinisches Ansprechen von insgesamt 69% nach 4- und 6-wöchiger Behandlung mit 5 mg/kg intravenösem IFX erreichen; 21% der Patienten waren bei Woche 6 in kompletter Remission [22].

Erythema nodosum. Bei der Therapie des Erythema nodosum steht die Behandlung der zugrunde liegenden CED im Vordergrund. Dabei kommen Steroide zum Einsatz. In schwereren oder steroidrefraktären Fällen kann eine immunmodulatorische Therapie oder eine TNF-Hemmer-Therapie mit IFX oder ADA, allein oder in Kombination, diskutiert werden [9, 11].

Aphtöse Stomatitis. Bei der aphtösen Stomatitis kann eine Behandlung der CED erfolgreich sein. Zur symptomatischen Therapie kann 2%iges Lidocain-Gel verwendet werden. Zusätzlich kann eine topische Steroidtherapie mit 0,1% Triamcinolon-Paste oder 0,5 mg/5 ml Dexamethason-Mundspülung oder auch eine topische antientzündliche Therapie mit 5%iger Amlexanox-Paste zu einer verbesserten Heilung führen [24].

Sweet-Syndrom. Beim Sweet-Syndrom sind in der Literatur diverse Therapieoptionen beschrieben (u. a. Prednison p.o., Methylprednisolon i.v., Dapson, Colchizin, Indemethacin, Cyclosporin, TNF-Hemmer, topische Steroide). Als primäre Therapie sollte, sobald die Diagnose gestellt werden konnte, eine topische und systemische Therapie mit Steroiden (0,5–1 mg/kg/Tag) initiiert werden [23].

Augenbeteiligung

Epidemiologie

Bei CED-Patienten kann es im Verlauf der Erkrankung in 4–12% der Fälle zu einer Augenbeteiligung kommen [25]. Am häufigsten sind dabei die Episkleritis und die Uveitis anzutreffen. Die Häufigkeit wird in verschiedenen Kohortenstudien M. Crohn und CU mit 3–6% angegeben [2, 4]. In einer kürzlich durchgeführten Schweizer Kohortenstudie zeigte sich eine Prävalenz der Uveitis von 4% bei CU- und von 6% bei M.-Crohn-Patienten [3].

Hier steht eine Anzeige.



Die Uveitis tritt in Verbindung mit einer CED häufig beidseitig auf, kann sehr langdauernd sein und ist durch verschwommene Sicht, Photophobie, Augen- und Kopfschmerzen gekennzeichnet. Die Episkleritis äußert sich meist durch hyperämische Skleren und ist meist schmerzlos. Die Diagnose kann erst nach Ausschluss einer Uveitis gestellt werden.

» Bei Patienten mit Langzeitsteroidtherapie müssen regelmäßige ophthalmologische Kontrollen stattfinden

Als Komplikation eines chronischen Steroidgebrauchs kann es bei bis zu 25% der Patienten, die eine Steroiddosis von ≥ 15 mg Prednison über einen Zeitraum von einem Jahr einnehmen, zu einem posterioren subkapsulären Katarakt kommen. Deshalb sollten bei Patienten mit einer Langzeitsteroidtherapie regelmäßige ophthalmologische Kontrollen stattfinden [26].

Behandlung

Episkleritis. Die Episkleritis ist meist selbstlimitierend und muss für gewöhnlich nicht spezifisch behandelt werden. Im Vordergrund stehen eine Behandlung der zugrunde liegenden CED, zusammen mit einer Analgesie und topischen Steroiden [25, 27]. Bei der Gabe von topischen Steroiden muss streng auf die mögliche Entwicklung von Infektionen, Ulzerationen und Uveitiden geachtet werden.

Uveitis. Bei der Uveitis handelt es anders als bei der Episkleritis aufgrund des potenziellen Risikos eines Sehverlustes um einen *ophthalmologischen Notfall*. Die Therapie umfasst üblicherweise eine Kombination aus topischen und systemischen Steroiden. Azathioprin, Methotrexat und TNF-Hemmer sind therapierefraktären Fällen vorbehalten [8, 9].

Primär sklerosierende Cholangitis

Epidemiologie

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine seltene chronisch-choles-

Gastroenterologie 2013 · 8:217–225 DOI 10.1007/s11377-012-0726-2
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

J. Zeitz · S.R. Vavricka

Therapie der extraintestinalen CED-Manifestationen. Eine schwierige Herausforderung

Zusammenfassung

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED), die nicht auf das Gastrointestinalsystem beschränkt sind. Zusätzlich können diverse Organsysteme mit betroffen sein, was die CED zu einer Systemerkrankung macht. Die häufigsten extraintestinalen Manifestationen beinhalten muskuloskeletale, ophthalmologische, dermatologische und hepatobiliäre Erkrankungen, obwohl prinzipiell jedes Organsystem betroffen sein kann. Sie können signifikant zur Morbidität von CED-Patienten beitragen und die Lebensqualität deutlich einschränken. Die Betreuung sollte aufgrund der Vielfalt der betroffenen Organsysteme interdisziplinär durch ein in der CED-Behandlung geschultes medizinisches Personal erfolgen. Ein frühes Erkennen von extraintestinalen Manifestationen ermöglicht eine gezielte Therapie und verringert die Gesamt-

morbidität der betroffenen Patienten. Insbesondere kann eine effektive Erhaltungstherapie das Auftreten von Manifestationen, die eng mit der Krankheitsaktivität der zugrunde liegenden CED verknüpft sind, vermeiden helfen. Neben spezifischen Interventionen, die nicht mit der Krankheitsaktivität der CED verknüpft sind, spielt eine antiinflammatorische oder immunmodulatorische Therapie eine entscheidende Rolle. Zudem gewinnt die Verwendung einer TNF-Hemmertherapie in der Behandlung von verschiedenen extraintestinalen Manifestationen zunehmend an Bedeutung.

Schlüsselwörter

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) · Morbus Crohn · Colitis ulcerosa · Immunmodulatorische Therapie · TNF-Hemmertherapie

Therapy of extraintestinal manifestation in CIBD. A difficult challenge

Abstract

Crohn's disease and ulcerative colitis are chronic inflammatory bowel diseases (CIBD) which are not limited to the gastrointestinal system. Diverse other organ systems can be affected which makes CIBD into a systemic disease. The most common extraintestinal manifestations include musculoskeletal, ophthalmological, dermatological and hepatobiliary diseases although every organ system can principally be affected. They can make a significant contribution to morbidity in patients with CIBD and severely limit the quality of life. Due to the multitude of affected organ systems treatment is interdisciplinary and carried out by medical personnel trained in the treatment of CIBD. Early recognition of extraintestinal manifestations allows targeted therapy and reduces the total morbidity of

affected patients. An effective maintenance therapy in particular can help to avoid the occurrence of manifestations which are closely linked to the disease activity of the underlying CIBD. Apart from specific interventions which are not linked to the disease activity of CIBD, anti-inflammatory and immunomodulatory therapies play a decisive role. Additionally, the use of tumor necrosis factor (TNF) inhibition therapy is becoming increasingly more important for the treatment of various extraintestinal manifestations.

Keywords

Chronic inflammatory bowel diseases (CIBD) · Crohn's disease · Ulcerative colitis · Immunomodulatory therapy · Tumor necrosis factor inhibition therapy

tische Erkrankung des hepatobiliären Systems, bei der es durch chronische Entzündung und Fibrose zu einer Destruktion der intra- und extrahepatischen Gallenwege kommt. Sie kann unbehandelt zu Leberversagen und Tod führen. PSC-Patienten haben ein 10–20%iges Lebenszeitrisiko eines cholangiozellulären Karzinoms [28]. Ein erster Zusammenhang zwischen PSC und CED wurde erstmals

1965 beschrieben [29]. In einer schwedischen Kohorte von 1500 CU-Patienten ließ sich eine PSC-Prävalenz von 3,7%, in einer ungarischen von 1,6% nachweisen.

Rund 70% der PSC-Patienten leiden an einer CU. Für M. Crohn sind niedrigere Prävalenzen von 1–2% beschrieben [2, 3, 11, 30].

Bei knapp 10% der PSC-Patienten mit werden erhöhte IgG4-Konzentrationen

Tab. 1 Behandlungsmöglichkeiten extraintestinaler CED-Manifestationen						
Extraintestinale Manifestation	Beschreibung	Chance ^a	EIM-Prävalenz	Urs. Beh. ^b	Therapie	Lokale Therapie
Gelenke						
Typ-1-Arthropathie	Große Gelenke, selbstlimitierend (<10 Wochen), pauciartikulär (<5 Gelenke)	+	MC 6–11 CU 2,7–3,6%	+	Sulfasalazin, Steroide, TNF-Ak, kurzzeitig NSAR und COX-2-Hemmer	Physiotherapie, intraartikulär Steroide
Typ-2-Arthropathie	Kleine Gelenke, polyartikulär (>5 Gelenke), Dauer: Monate bis Jahre	–	2–4% bei CED	–	Sulfasalazin, MTX, IFX	
Sakroiliitis	Gesäßschmerzen nach längerem Sitzen oder Liegen, die sich bei Bewegung bessern	–	2–6% bei CED	–	IFX, ADA, kurzzeitig NSAR und COX-2-Hemmer	
Ankylosierende Spondylitis	Chronisch-entzündliche Rückenschmerzen (in der Nacht und in Ruhe, gebessert durch Bewegung), Morgensteifigkeit, eingeschränkte Flexion der Wirbelsäule	–	2–6% bei CED			
Haut						
Erythema nodosum	Schmerzhafte, rötlich-violette Knoten, v. a. Schienbein	+	MC 10–15% CU 3–10%	+	Steroide, AZA, TNF-Ak	
Pyoderma gangraenosum	Vorangegangene Traumata, v. a. Schienbein, rund um Stomas	+	1–2% bei CED	+	Steroide, iv. CyA, Tacrolimus, TNF-Ak	Topische Steroide
Sweet-Syndrom	Schmerzhafte rote Papeln oder Knoten meist im Bereich von Gesicht, Hals und Extremitäten. Häufig asymmetrisch verteilt. Patienten mit Kolonbeteiligung, v. a. Frauen	+	Selten, aktuell nur Fallbeschreibungen	+	Steroide, Dapson, Colchizin, Indomethazin, CyA, TNF-Ak	Topische Steroide
Aphthöse Stomatitis	Oberflächliche runde Ulzerationen mit zentraler fibrinöser Membran und erythematösem Hof	+	MC 10% CU 4%	+		Lidocain-Gel, topische Steroide, Amlexanox-Paste

Fortsetzung auf Seite 222

im Serum gefunden. Diese sog. IgG4-assoziierte Cholangitis muss von der eigentlichen PSC unterschieden werden. Die Cholangitis bei diesen Patienten spricht auf eine Steroidtherapie an [31].

Behandlung

In der Vergangenheit wurden verschiedenste Therapieoptionen für die PSC evaluiert. Obwohl der Nutzen nicht gesichert ist, ist aktuell die Therapie der Wahl

eine Behandlung mit Ursodeoxycholsäure (UDCA). Es wird entsprechend der aktuellen Studienlage in einer niedrigen bis mittleren Dosierung von 10–15 mg/kg angewendet. Die Studienlage zur Frage einer chemopräventiven Wirkung von

Tab. 1 Behandlungsmöglichkeiten extraintestinaler CED-Manifestationen (Fortsetzung)

Extraintestinale Manifestation	Beschreibung	Chance ^a	EIM-Prävalenz	Urs. Beh. ^b	Therapie	Lokale Therapie
Augen						
Episkleritis	Gerötete Skleren und Konjunktiven. Kann schmerzlos sein, Brennen und Juckreiz möglich	(+)	4–12% bei CED	–	Selbstlimitierend	Topische Steroide
Uveitis	Häufig beidseitig, schwerwiegend und langandauernd. Augenschmerzen, verschwommene Sicht, Photophobie, Kopfschmerzen	–	3–6% bei CED	–	Systemische Steroide, AZA; MTX, TNF-Ak	Topische Steroide
Verschiedene						
Primär sklerosierende Cholangitis IgG4-assoziierte Cholangitis	Chronisch-cholestatiche Erkrankung des hepato-biliären Systems. Destruktion der intra- und extrahepatischen Gallenwege durch chron. Entzündung und Fibrose	–	CU 3,7% MC 1–2%	–	UDCA 10–15 mg/kg (Nutzen nicht gesichert, s. Text), Lebertransplantation, bei IgG4-assoziiierter Cholangitis Steroidtherapie	ERCP
Osteoporose	Reduktion der Knochendichte. Auftreten von Frakturen ohne adäquates Trauma. Keilwirbelbildung im Bereich der Wirbelsäule	(+)	18–42%	–	Vitamin D und Kalziumsubstitution, Biphosphonate	–
Thrombosen	Tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien	+	1–6%	–	Therapeutische Antikoagulation Risikostratifizierung und bei Bedarf Thromboseprophylaxe	–

^aAbhängig von der CED-Aktivität, ^bBehandlung der zugrunde liegenden Krankheit. ADA Adalimumab, AZA Azathioprin, CU Colitis ulcerosa, CyA Cyclosporin A, ERCP endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie, IFX Infliximab, MC Morbus Crohn, MTX Methotrexat, TNF-Ak Antikörper gegen Tumornekrosefaktor, UDCA Ursodeoxycholsäure

UDCA auf die Entwicklung einer kolorektalen Neoplasie bzw. eines cholangiozellulären Karzinoms ist ebenfalls unklar. In einer kürzlich durchgeführten Metaanalyse zeigten sich jedoch Hinweise für eine Reduktion des Adenom- bzw. Kolonkarzinomrisikos durch Anwendung von UDCA [32]. Ob eine Hochdosis-UDCA-Therapie einen Vorteil gegenüber einer niedrigen Dosierung hat, wird kontrovers diskutiert [28]. Bei Patienten mit CU und PSC wurde sogar ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer kolorektalen Neoplasie nach hochdosierter UDCA-Therapie nachgewiesen [33]. Auch der PCS-

Verlauf scheint unter einer Hochdosistherapie mit UDCA ungünstiger zu sein [34].

Aktuell gibt es keinen sicheren Hinweis für den Nutzen einer TNF-hemmenden Therapie mit Infliximab oder Adalimumab [35]. Auch für die Anwendung von weiteren Therapieoptionen (z. B. Steroide, Cyclosporin, Tacrolimus, Methotrexat) gibt es nur limitierte klinische Erfahrung mit Verbesserung der Leberwerte, aber ohne sichere Hinweise für eine histologische Verbesserung [11]. Allerdings muss eine IgG4-assoziierte Cholangitis ausgeschlossen werden, da diese auf eine Steroidtherapie anspricht [31].

Eine endoskopische Therapie von dominanten Strikturen kann den langfristigen Verlauf positiv beeinflussen. Durch eine orthotope Lebertransplantation wird ein gutes Outcome bei Patienten mit einer PSC im Endstadium ermöglicht [34].

Osteoporose und Osteopenie

Epidemiologie

Bei CED wird häufig eine erniedrigte Knochendichte beobachtet, hauptsächlich bedingt durch Vitamin-D- und Kalziummangel, Malnutrition und eine mögliche



Abb. 1 ◀ Pyoderma gangraenosum am linken Fuß eines 50-jährigen Patienten mit M. Crohn

Steroidtherapie. Der Goldstandard für die Messung der Knochendichte ist die DEXA („dual-energy X-ray absorptiometry“).

Die WHO hat die Osteoporose definiert als eine Knochendichte von 2,5 Standardabweichungen unter dem Durchschnittswert für junge erwachsene Frauen [36]. Die Hälfte der CED-Patienten entwickelt im Verlauf eine signifikante Reduktion der Knochendichte [37].

Die Prävalenz von Osteoporose bei CED-Patienten wird in der Literatur zwischen 18 und 42% angegeben [38]. Bei CU-Patienten scheint sie niedriger zu sein als bei Patienten mit M. Crohn [39, 40].

Behandlung

Da es nicht genug klinische Daten zur Osteoporosetherapie von CED-Patienten gibt, richten sich die meisten Therapieempfehlungen nach den Erfahrungen bei postmenopausalen Frauen oder bei steroidinduzierter Osteoporose. Durch eine Behandlung mit 500–1000 mg Calcium/Tag und 800–1000 IU Vitamin D/Tag kann eine Zunahme der Knochendichte erreicht werden. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass verschiedene Bisphosphonate zu einer Verbesserung der Knochendichte bei M.-Crohn- und CU-Patienten führen [37]. Bisphosphonate sollten daher bei Patienten mit nachgewiesener Osteoporose, höherem Alter oder Langzeitsteroidtherapie zur Anwendung kommen. Es konnte auch gezeigt werden, dass eine TNF-Hemmer-Therapie mit einer Verbesserung der Knochendichte bei M. Crohn assoziiert ist. Unter einer Erhaltungstherapie ließ sich ein positiver Effekt auf die Knochendichte nachweisen. Bei M. Crohn führte Infi-

ximab zu einem verbesserten Knochenstoffwechsel [41, 42].

Thrombosen

Epidemiologie

CED-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE). Die Prävalenz liegt hier zwischen 1,2 und 6,7% [43, 44, 45]. VTE treten meist unprovokiert und bei aktiver Erkrankung auf, zusätzlich besteht ein erhöhtes Risiko für rezidivierende Ereignisse [45, 46]. Die häufigste Manifestation stellt mit bis zu 90,4% eine tiefe Venenthrombose bzw. eine Lungenembolie dar.

Patienten mit VTE sind älter als solche ohne VTE. Rund 10–20% der Krankenhauspatienten können sekundär eine VTE entwickeln [47, 48]. Grundsätzlich sollten CED-Patienten über VTE-Risikofaktoren wie die Verwendung von oralen Kontrazeptiva und Immobilisation im Rahmen von Flug- oder Busreisen aufgeklärt werden.

Behandlung

Die Behandlung von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien richtet sich nach internationalen Richtlinien. Besonderes Augenmerk liegt auf der Risikostratifizierung und im Bedarfsfall der Initiierung einer Thromboseprophylaxe [49]. Durch eine effektive Thromboseprophylaxe kann das Risiko für das Auftreten einer VTE im Allgemeinen halbiert werden [50, 51]. Eine akute tiefe Venenthrombose bzw. Lungenembolie bedarf der therapeutischen Antikoagulation. In der



Abb. 2 ▲ Erythema nodosum am linken Unterschenkel einer 76-jährigen Patientin mit Colitis ulcerosa



Abb. 3 ▲ Sweet-Syndrom, tieflumbal links, bei einer 56-jährigen Patientin mit M. Crohn

Akutphase kommen niedermolekulares oder unfraktioniertes Heparin oder auch Faktor-Xa-Inhibitoren zu Einsatz, danach Vitamin-K-Antagonisten wie Marcumar. Die Dauer sollte mindestens 3 Monate betragen. Bei Patienten mit rezidivierenden VTE sollte eine Langzeittherapie ins Auge gefasst werden. Es gibt aktuell keine Daten, ob für CED-Patienten unter Antikoagulation ein höheres Blutungsrisiko als Nicht-CED-Patienten besteht.

Die Hospitalisation aufgrund einer akuten medizinischen Problematik ist mit einem 4- bis 8-fach erhöhten Risiko für VTE und einer 2,5-fach erhöhten Mortalität verbunden. Dies trifft insbesondere für

Patienten mit schwerer oder fulminanter CU oder M. Crohn zu, aber auch für solche mit aktiver fistulierender Erkrankung, insbesondere im Rahmen verlängerter Immobilisation. Das Risiko kann durch eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem oder unfraktioniertem Heparin oder Faktor-Xa-Inhibitoren verringert werden [52]. Des Weiteren sollte nach abdominaler Chirurgie eine Thromboseprophylaxe gemäß den etablierten Richtlinien durchgeführt werden.

Fazit für die Praxis

- Die CED muss nicht auf das Gastrointestinalsystem beschränkt bleiben. Zusätzlich können diverse Organsysteme mit betroffen sein, am häufigsten finden sich muskuloskeletale, ophthalmologische, dermatologische und hepatobiliäre Manifestationen.
- Die Betreuung sollte interdisziplinär durch ein in der CED-Behandlung geschultes medizinisches Personal erfolgen.
- Die Früherkennung von extraintestinalen Manifestationen ermöglicht eine gezielte Therapie und verringert die Gesamtmorbidität der betroffenen Patienten.
- Neben spezifischen Interventionen, die nicht mit der Krankheitsaktivität der CED verknüpft sind, spielt eine antiinflammatorische oder immunmodulatorische Therapie eine entscheidende Rolle. Zudem gewinnt die Verwendung einer TNF-Hemmer-Therapie in der Behandlung von verschiedenen extraintestinalen Manifestationen zunehmend an Bedeutung.

Korrespondenzadresse



PD Dr. S.R. Vavricka
Klinik für Gastroenterologie
und Hepatologie,
Städtspital Triemli
Birmensdorferstr. 497,
8063 Zürich, Schweiz
stephan.vavricka@
triemli.stzh.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seinen Koautor an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Peyrin-Biroulet L et al (2011) Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflamm Bowel Dis* 17: 471–478
2. Lakatos L et al (2003) Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 9: 2300–2307
3. Vavricka SR et al (2011) Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 106: 110–119
4. Bernstein CN et al (2001) The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 96: 1116–1122
5. Bernstein CN (2002) Treatment of the extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 4: 513–516
6. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP (1998) Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 42: 387–391
7. Russell AS (1977) Arthritis, inflammatory bowel disease, and histocompatibility antigens. *Ann Intern Med* 86: 820–821
8. Van Assche G et al (2010) The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *J Crohns Colitis* 4: 63–101
9. Van Assche G et al (2012) Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 3: Special situations. *J Crohn's colitis*
10. Singh S, Graff LA, Bernstein CN (2009) Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD? *Am J Gastroenterol* 104: 1298–1313 (quiz 1314)
11. Lakatos PL et al (2012) Treatment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Digestion*, 86(Suppl 1): 28–35
12. Herfarth H et al (2002) Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab (Remicade) in a German prospective, open-label, multicenter trial in refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 97: 2688–2690
13. Kaufman I et al (2005) The effect of infliximab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Rheumatol Int* 25: 406–410
14. Zochling J et al (2006) Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 65: 423–432
15. Ardizzone S et al (2008) Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 40(Suppl 2): S253–S259
16. Orchard TR et al (2002) Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 123: 714–718
17. Farhi D et al (2008) Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine* 87: 281–293
18. Travis S et al (1997) Sweet's syndrome: an unusual cutaneous feature of Crohn's disease or ulcerative colitis. The South West Gastroenterology Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 9: 715–720
19. Orchard T (2003) Extraintestinal complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 5: 512–517
20. Juillerat P et al (2007) Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Digestion* 76: 141–148
21. Bennett ML et al (2000) Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine* 79: 37–46
22. Brooklyn TN et al (2006) Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 55: 505–509
23. Dabade TS, Davis MD (2011) Diagnosis and treatment of the neutrophilic dermatoses (pyoderma gangrenosum, Sweet's syndrome). *Dermatol Ther* 24: 273–284
24. Trost LB, McDonnell JK (2005) Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 81(959): 580–585
25. Manganelli C, Turco S, Balestrazzi E (2009) Ophthalmological aspects of IBD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 13 (Suppl 1): 11–13
26. Biancone L et al (2008) European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *J Crohns Colitis* 2: 63–92
27. Mintz R et al (2004) Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 10: 135–139
28. Michaels A, Levy C (2008) The medical management of primary sclerosing cholangitis. *Medscape J Med* 10: 61
29. Smith MP, Loe RH (1965) Sclerosing Cholangitis; review of recent case reports and associated diseases and four new cases. *Am J Surg* 110: 239–246
30. Olsson R et al (1991) Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 100: 1319–1323
31. Ghazale A et al (2008) Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 134: 706–715
32. Ashraf I et al (2012) Ursodeoxycholic acid in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis for prevention of colon cancer: a meta-analysis. *Indian J Gastroenterol* 31: 69–74
33. Eaton JE et al (2011) High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 106: 1638–1645
34. Barnabas A, Chapman RW (2012) Primary sclerosing cholangitis: is any treatment worthwhile? *Curr Gastroenterol Rep* 14: 17–24
35. Barrie A, Regueiro M (2007) Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 13: 1424–1429
36. (o A) 2001 NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7–29, 2000: highlights of the conference. *South Med J* 94: 569–573
37. Reinshagen M (2008) Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2: 202–207
38. Miheller P, Lorinczy K, Lakatos PL (2010) Clinical relevance of changes in bone metabolism in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 16: 5536–5542
39. Jahnsen J et al (1997) Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. *Gut* 40: 313–319
40. Ghosh S et al (1994) Low bone mineral density in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis, at diagnosis. *Gastroenterology* 107: 1031–1039
41. Bernstein M, Irwin S, Greenberg GR (2005) Maintenance infliximab treatment is associated with improved bone mineral density in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 100: 2031–2035

42. Miheller P et al (2007) Changes of OPG and RANKL concentrations in Crohn's disease after infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis* 13: 1379–1384
43. Miehsler W et al (2004) Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 53: 542–548
44. Nguyen GC, Sam J (2008) Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 103: 2272–2280
45. Papay P et al (2012) Clinical presentation of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*
46. Novacek G et al (2010) Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology* 139: 779–787, 787 e1
47. Cohen AT et al (2008) Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 371 (9610): 387–394
48. Geerts WH et al (2008) Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133 (Suppl 6): 381S–453S
49. Dobromirski M, Cohen AT (2012) How I manage venous thromboembolism risk in hospitalized medical patients. *Blood* 120: 1562–1569
50. Lloyd NS et al (2008) Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 6: 405–414
51. Kahn SR et al (2012) Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 141 (Suppl 2): e195S–e226S
52. Qaseem A et al (2011) Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 155: 625–632

Kochsalz gibt der Fachwelt Rätsel auf

Beim Ausbalancieren des Salzhaushalts ist der menschliche Organismus viel flexibler als bisher angenommen. Die russisch-europäische Mars500-Mission, eine simulierte Reise zum Nachbarplaneten in den Jahren 2009 und 2010, hatte die einzigartige Gelegenheit geboten, Stoffwechsellaten von den Teilnehmern zunächst an 105, dann an 205 aufeinanderfolgenden Tagen zu erheben. Für jede Person war ein täglicher Vergleich der im Speiseplan vorgeschriebenen Salzdosis mit der Konzentration von Natrium im Urin möglich.

Nach der gängigen Lehrmeinung hätte die im Salz enthaltene und mit dem Essen aufgenommene Natriummenge innerhalb von 24 Stunden den Körper wieder verlassen müssen – doch beide Messwerte hielten sich keineswegs die Waage. Es gab sogar recht starke Schwankungen in der täglichen Ausscheidung, obwohl die Zufuhr gleich blieb. Das Team des Uni-Klinikums Erlangen ermittelte neben dem als Standard geltenden 24-Stunden-Rhythmus einen Zeitraum von sechs bis neun Tagen für den Ausgleich von Kochsalz-Zufuhr und -Abgabe. Und: Außer der Niere sorgen auch andere Körpergewebe für den richtigen Salzgehalt. Der Sammelurin eines Tages reicht demnach nicht aus, um einzuschätzen, wie viel Speisesalz ein Mensch im selben Zeitraum zu sich genommen hat. Damit ist die Grundlage eines gebräuchlichen Diagnoseverfahrens erschüttert.

„Wo wir von Konstanz ausgegangen sind, produziert der Körper rhythmische Variabilität, und deren Ausmaß ist sehr überraschend“, kommentiert der Projektleiter. Im Vergleich dazu erscheint das Zusammenspiel von Kochsalz und bestimmten Hormonen in den Urinproben zunächst einfach.

Cortisol spiegelt den Natriumgehalt direkt wider; in umgekehrtem Verhältnis dazu steht dagegen Aldosteron, das Natriumsalze im Körper hält und Kaliumsalze aussondert. Erstaunlich ist, dass Cortisol vorher als Unterstützer von Aldosteron angesehen wurde. Der neue Befund kennzeichnet die zwei Hormone aber eindeutig als Gegenspieler.

Manche Gewebe haben zusätzlich eigene Methoden entwickelt, sich die bevorzugte Menge Kochsalz aktiv zu sichern. Dabei richten sie sich weder nach Tagen noch nach Wochen. Haut und Muskeln speichern Natrium offenbar über Monate hinweg, ganz unabhängig von der Kochsalzzufuhr und ohne Veränderung des Gewichts oder des Volumens.

Literatur: Rakova N, Jüttner K, Dahlmann A et al (2013) Long-term space flight simulation reveals infradian rhythmicity in human Na(+) balance. *Cell Metab*. 17(1):125-31

Quelle:

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, www.uni-erlangen.de