

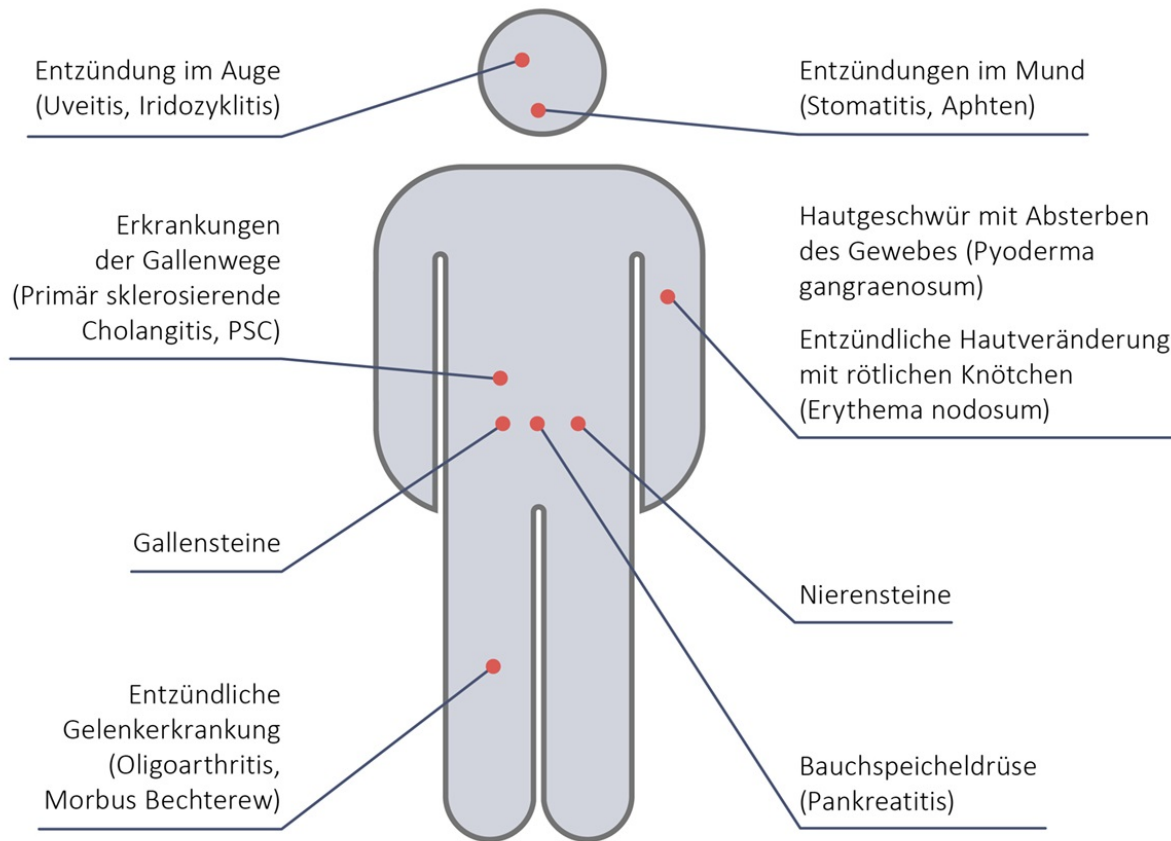
Extraintestinale Manifestationen bei CED

F.Hartmann MVZ Agaplesion Frankfurt



Extraintestinale Manifestationen bei CED

- 01** Definition, Pathogenese
- 02** Gelenke
- 03** Augenbeteiligung
- 04** Hautveränderungen
- 05** Hepatobiliäre Veränderungen
- 06** Bauchspeicheldrüsenentzündung
- 07** Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- 08** Lungenerkrankungen
- 09** Urogenitale Erkrankungen
- 10** Gerinnungsstörungen
- 11** Anämie
- 12** Fatigue als Komorbidität



Extraintestinale Manifestationen

- Beschwerden außerhalb des Verdauungstraktes
- Können erstes Symptom sein
- Können direkt mit der CED-Aktivität zusammenhängen
- Können auch unabhängig von der CED-Aktivität auftreten

Abbildung: Mit freundlicher Genehmigung der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.

Extraintestinale Manifestationen

Risiken für die Entwicklung

- Frauen > Männer
- M. Crohn > C. ulcerosa
- Zunehmendes Alter
- Lange Krankheitsdauer
- Rauchen sowohl bei M. Crohn als auch bei C. ulcerosa
- Genetische Faktoren, Gene in der HLA Region von Chromosom 6

Alonso A, Domènech E, Julià A, et al. Identification of risk loci for Crohn's disease phenotypes using a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2015;148:794–805.

Manguso F, Sanges M, Staiano T, et al. Cigarette smoking and appendectomy are risk factors for extraintestinal manifestations in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:327–34.

Ott C, Taksas A, Obermeier F, Schnoy E, Müller M Smoking increases the risk of extraintestinal manifestations in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:12269–76.

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.

Taleban S, Li D, Targan SR, et al. Ocular manifestations in inflammatory bowel disease are associated with other extra-intestinal manifestations, gender, and genes implicated in other immune-related traits. *J Crohns Colitis* 2016;10:43–9.

Isene R, Bernklev T, Høie O, et al. ; EC-IBD Study Group. Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: Results from a prospective, population-based European inception cohort. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:300–5.

Extraintestinale Manifestationen

Häufigkeit

Häufigkeit von extraintestinalen Manifestationen bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Arthritis /
Arthralgie ?

| <i>EIM type and frequency</i> | CD | UC | IBD total |
|-------------------------------|-------------|------------|-------------|
| Arthritis | 193 (33.3%) | 79 (21.3%) | 272 (28.6%) |
| Uveitis | 36 (6.2%) | 14 (3.8%) | 50 (5.3%) |
| Pyoderma gangrenosum | 9 (1.5%) | 8 (2.2%) | 17 (1.8%) |
| Erythema nodosum | 36 (6.2%) | 12 (3.2%) | 48 (5.1%) |
| Aphthous Stomatitis | 57 (9.8%) | 13 (3.5%) | 70 (7.4%) |
| Ankylosing spondylitis | 33 (5.7%) | 6 (1.6%) | 39 (4.1%) |
| Primary scleros. cholangitis | 4 (0.7%) | 13 (3.5%) | 17 (1.8%) |
| Psoriasis | 11 (1.9%) | 3 (0.8%) | 14 (1.5%) |

Vavricka et al. Am. J. Gastroenterol. 106, 110-119, 2011

Extraintestinale Manifestationen bei CED

- 01 Definition, Pathogenese
- 02 Gelenke
- 03 Augenbeteiligung
- 04 Hautveränderungen
- 05 Hepatobiliäre Veränderungen
- 06 Bauchspeicheldrüsenentzündung
- 07 Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- 08 Lungenerkrankungen
- 09 Urogenitale Erkrankungen
- 10 Gerinnungsstörungen
- 11 Anämie
- 12 Fatigue als Komorbidität

Formen der Gelenkbeteiligung bei CED

Formen der Gelenkbeteiligung bei CED

| | |
|------------------|--|
| Arthralgie | <u>keine</u> Schwellung / Überwärmung / Rötung |
| Arthritis | Typ 1 wenige Gelenke (<u>pauciarticulärer Befall</u>) akute, selbst-limitierende Attacken häufig mit Schüben der CED vergesellschaftet |
| | Typ 2 viele Gelenke (<u>polyarticulärer Befall</u>) Symptome persistieren über Monate / Jahre unabhängig vom Verlauf der CED |
| Spondylarthritis | |

Häufigkeit von Spondyloarthropathien/Sakroileitis

| | Morbus Crohn | Colitis ulcerosa |
|---------------------------------|-----------------|------------------|
| Spondylarthropathien | 10 – 32% | 11 – 24% |
| HLA B27 | 1 – 9% | 1 – 26% |
| Sakroileitis/Arthritiden | - 30% | - 24% |

Therapie der Arthritiden/Arthralgien bei CED

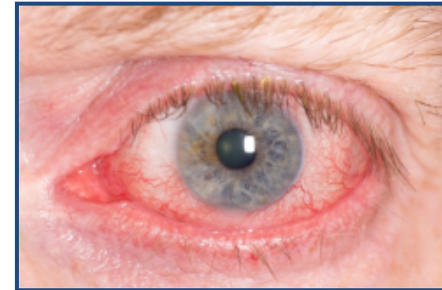
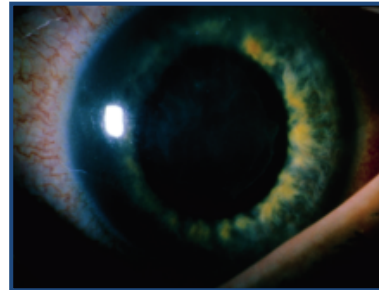
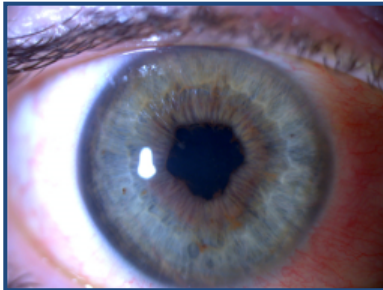
Therapie der Arthritiden/Arthralgien bei CED

| | |
|---|--|
| schubassoziiert | Therapie im Rahmen der CED-Behandlung (5-ASA, Steroide, Immunsuppressiva, Analgesie mit Paracetamol und Novaminsulfon, evtl. COX2 Inh.) |
| chronische Arthralgien | physikalische Therapie, Analgesie (Paracetamol, Novaminsulfon) |
| periphere Arthritiden | Sulfasalazin (SASP), Methothrexat Typ I: Oligoarthritis/gr. Gelenke, schubassoziiert; Typ II: symmetr., polyartikuläre Arthritis/kl. Gelenke |
| therapieresistente Spondylarthropathie | Anti-TNF, Etanercept |
| | |

Extraintestinale Manifestationen bei CED

- 01 Definition, Pathogenese
- 02 Gelenke
- 03 Augenbeteiligung**
- 04 Hautveränderungen
- 05 Hepatobiliäre Veränderungen
- 06 Bauchspeicheldrüsenentzündung
- 07 Herz-Kreislauf-Erkrankungen**
- 08 Lungenerkrankungen
- 09 Urogenitale Erkrankungen
- 10 Gerinnungsstörungen
- 11 Anämie
- 12 Fatigue als Komorbidität

Augenbeteiligung bei CED



Abbildungen: Mit freundlicher Genehmigung von Ch. Deuter

Augenbeteiligung bei CED

Epidemiologie

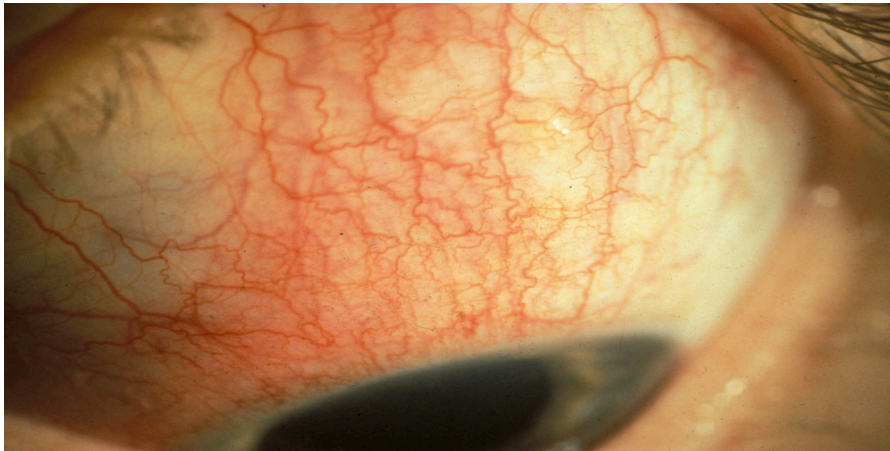
- Eine Augenbeteiligung kommt bei ca. 4-10% der Patienten mit CED vor
- Diese wird häufig nicht rechtzeitig erkannt
- Die Patienten sind über eine mögliche Augenbeteiligung oftmals nicht informiert
- Die Augenbeteiligung tritt häufig zusammen mit anderen extraintestinalen Manifestationen auf und ist häufig mit einer Aktivität der CED assoziiert

Das, Dig Dis Sci 1999; Wright et al., Q J Med 1965; Hopkins et al., Br J Ophthalmol 1974

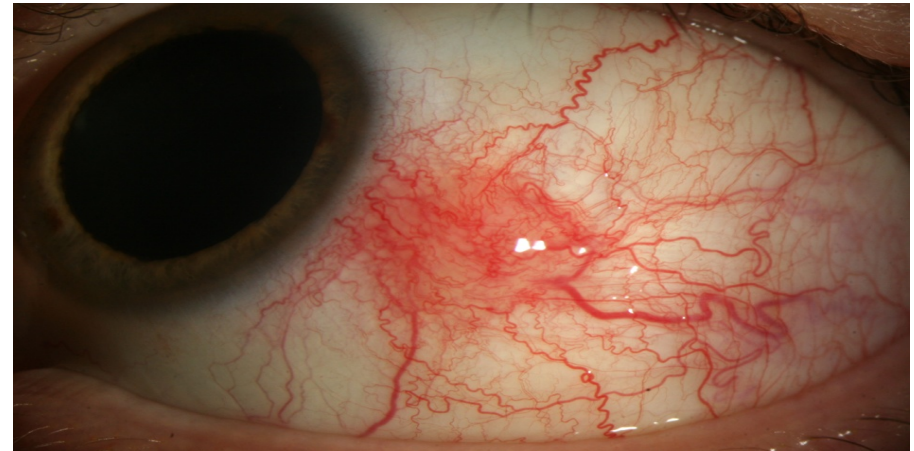
Episkleritis (oberflächliche Lederhautentzündung)

- Häufigste Augenbeteiligung bei CED
- Tritt häufiger bei Frauen auf
- Es gibt eine diffuse und eine noduläre (knotige) Form
- Unangenehm, aber nicht bedrohlich für das Auge
- Symptome:
 - Helle Rötung des Auges
 - Orgengefühl (man spürt das Auge)
 - Druckgefühl, jedoch keine Schmerzen
 - Keine Sehverschlechterung

Augenbeteiligung bei CED



Diffuse Episkleritis



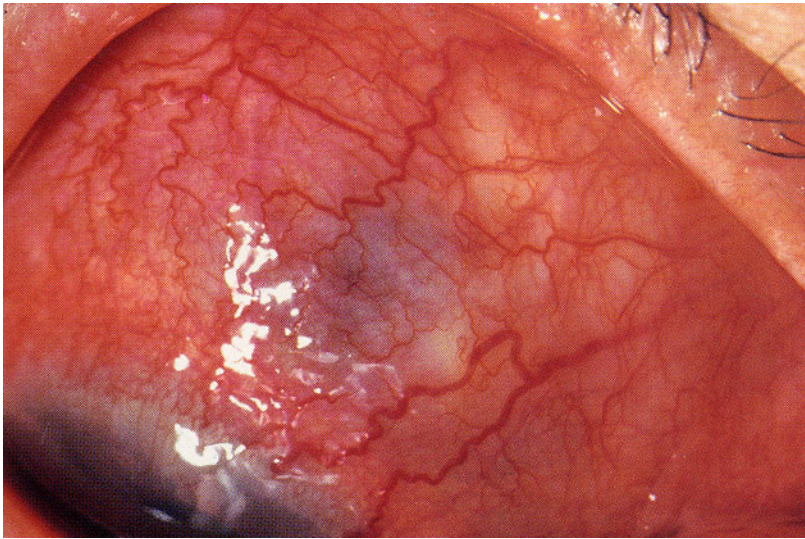
Noduläre Episkleritis

Abbildungen: Mit freundlicher Genehmigung von Ch. Deuter

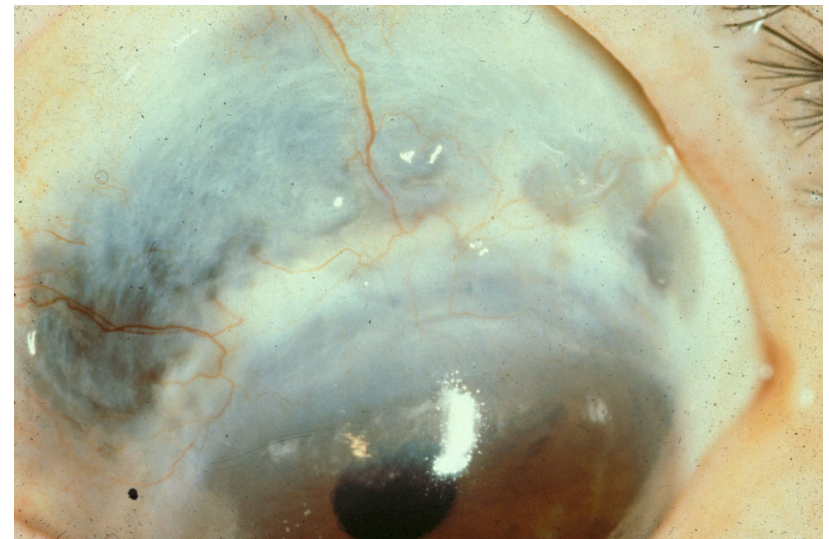
Skleritis (tiefe Lederhautentzündung)

- Seltener, aber schwerwiegender als die Episkleritis
- Das Auge kann durch Komplikationen dauerhaften Schaden erleiden
- Skleromalazie (Aurdünnung der Lederhaut) als Folge möglich
- Symptome:
 - Dunkle Rötung des Auges, häufig bläulich schimmernd
 - Zum Teil starke Schmerzen; Patienten wachen häufig in den frühen Morgenstunden an den Schmerzen auf
 - Sehverschlechterung nicht ungewöhnlich

Augenbeteiligung bei CED



Diffuse Skleritis



Skleromalazie

Abbildungen: Mit freundlicher Genehmigung von Ch. Deuter

Uveitis (Entzündung des Augeninneren)

- Typisch bei CED: „Akute anteriore Uveitis“, also eine plötzlich einsetzende Regenbogenhautentzündung
- Diese kommt insbesondere dann vor, wenn die Patienten mit CED zusätzlich an einer Gelenkbeteiligung leiden und das Gewebsmerkmal HLA-B27 tragen
- Symptome:
 - Lichtempfindlichkeit des Auges
 - Ziehender Schmerz
 - Rötung
 - Evtl. Sehverschlechterung



Akute anteriore Uveitis (Regenbogenhautentzündung)

Abbildung: Mit freundlicher Genehmigung von Ch. Deuter

Augenbeteiligung bei CED

Therapie

- Diese muss interdisziplinär, d.h. in Absprache mit der Gastroenterologie bzw. anderen beteiligten Fachdisziplinen erfolgen
- In Abhängigkeit vom Schweregrad der Augenbeteiligung kommen in Frage:
 - Kortisonhaltige Augentropfen
 - Kortisonhaltige Tabletten oder selten Infusionen
 - Immunsuppressiva (z.B. Azathioprin)
 - Biologika (z.B. Adalimumab, Infliximab)

Wann sollte ein Patient mit CED einen Augenarzt aufsuchen?

- Umgehend dann, wenn das **Auge stark gerötet** und deutlich **schmerzhaft** ist
- Umgehend auch dann, wenn eine **merkliche Sehverschlechterung** eintritt
- Wenn sich eine **vermeintliche Konjunktivitis** (Bindehautentzündung) nach ein paar Tagen unter Therapie mit z.B. antibiotischen Augentropfen **nicht bessert**

Extraintestinale Manifestationen bei CED

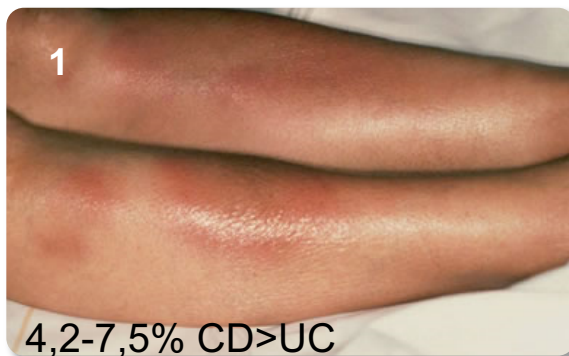
- 01 Definition, Pathogenese
- 02 Gelenke
- 03 Augenbeteiligung
- 04 Hautveränderungen
- 05 Hepatobiliäre Veränderungen
- 06 Bauchspeicheldrüsenentzündung
- 07 Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- 08 Lungenerkrankungen
- 09 Urogenitale Erkrankungen
- 10 Gerinnungsstörungen
- 11 Anämie
- 12 Fatigue als Komorbidität

- **Oral/nasal:**
MC: tiefe Ulzerationen, Pseudopolypen, Schwellung der Lippen und des Zahnfleischs – häufig assoziiert mit perianalem Befall
selten: MC der Nasenschleimhaut, Nasenseptumabszesse bei CU, sensorineuraler Hörverlust
- **Haut:**
Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Sweet Syndrom
- **Anti-TNF induzierte Hautveränderungen**

Kutane Manifestationen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen

Reaktive kutane Manifestationen, die, durch immunologische Mechanismen/getriggert durch Antigene, zum Tragen kommen, und von Haut und Darm geteilt werden.

1. Erythema nodosum
2. Pyoderma gangraenosum
3. Sweet Syndrom (neutrophile Dermatose)



Quelle Literatur: Hoffmann RM et al. Rare extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:140-147

Hautveränderungen bei CED

| Hautveränderungen | Morbus Crohn | Colitis ulcerosa |
|---|----------------|------------------|
| Erythema nodosum ♂: ♀ = 1:5 Meist schubassoziiert | 2 - 15% | 14 - 19% |
| Pyoderma gangraenosum | < 1% | < 1% |
| Psoriasis, Rosacea, Epidermolysis bullosa, Sweet-Syndrom | | |

Hautveränderungen bei CED

Therapie

- **Erythema nodosum**

Therapie im Rahmen der CED-
Behandlung

- **Pyoderma gangraenosum**

systemisch wirksame Glukokortikoide
Cyclosporin/Tacrolimus
Infliximab
Azathioprin
Dapsone
Mycophenolat
Cyclophosphamid

Induktion von Psoriasis unter Therapie mit TNF α -Antikörper

(Infliximab/Adalimumab)

104 Fälle bis 2007 (Collamer et al. Semin Arthritis Rheuma 2010)

56 Fälle 1998 – 2010 Mayo-Klinik (Schmidt et al. J Am Acad Dermatol 2011)



Abbildungen: medizinwelten.de

Extraintestinale Manifestationen bei CED

- 01 Definition, Pathogenese
- 02 Gelenke
- 03 Augenbeteiligung
- 04 Hautveränderungen
- 05 Hepatobiliäre Veränderungen
- 06 Bauchspeicheldrüsenentzündung
- 07 Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- 08 Lungenerkrankungen
- 09 Urogenitale Erkrankungen
- 10 Gerinnungsstörungen
- 11 Anämie
- 12 Fatigue als Komorbidität

Hepatobiliäre Veränderungen bei CED

| Hepatobiliäre Veränderungen | Morbus Crohn | Colitis ulcerosa |
|---|---|------------------|
| Primär sklerosierende Cholangitis Colitis Crohn | 1.2 – 3.4% - 9% | 2 – 10% |
| Verlauf unabhängig von Krankheitsaktivität bzw. Colektomie CU + PSC → deutl. erhöhtes (4x) CRC – Risiko (frühzeitig, rechtseitiges Colon) Cholangiokarzinom bei langjährigem Verlauf 8-15% der Patienten | | |
| Autoimmunhepatitis | Überlappungssyndrom bei PSC < 10% | |

Hepatobiliäre Veränderungen bei CED

Sklerosierende Cholangitis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen



Abbildung: Mit freundlicher Genehmigung von F. Hartmann

Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

Diagnostik

- Ausschluß sekundär sklerosierende Cholangitis
- Magnet-Resonanz-Cholangiographie (MRC)
- ERCP nur noch zur Intervention/Bürstenzytologie
- Bei normaler MRC (small duct PSC in 5-10%) - Histologie

Hepatobiliären Veränderungen

Therapie

PSC

Dauertherapie (?) mit Ursodeoxycholsäure (15-20 mg /kg/KG)

endoskopische Therapie funktionell wirksamer Stenosen nach Antibiotika-Prophylaxe

Lebertransplantation

Überwachungskoloskopie (Chromoendoskopie) alle 1-2 Jahre auch nach Lebertransplantation

Autoimmunhepatitis

Kombinationstherapie:

Immunsuppression (Steroid ± Azathioprin)

Ursodeoxycholsäure

Extraintestinale Manifestationen bei CED

- 01 Definition, Pathogenese
- 02 Gelenke
- 03 Augenbeteiligung
- 04 Hautveränderungen
- 05 Hepatobiliäre Veränderungen
- 06 Bauchspeicheldrüsenentzündung
- 07 Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- 08 Lungenerkrankungen
- 09 Urogenitale Erkrankungen
- 10 Gerinnungsstörungen
- 11 Anämie
- 12 Fatigue als Komorbidität

Bauchspeicheldrüsenentzündung bei CED

Akute Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis) bei CED

In der Regel assoziiert mit

- Gallensteinen
- Alkohol
- Medikamenten (insbesondere Azathioprin und 6-Mercaptopurin)

CED spezifische Pankreatitis

- **primär:** AIP (IgG4), granulomatöse Pankreatitis, Pankreatitis bei PSC
- **sekundär:** Thiopurine (4%, dosisunabhängig), duodener MC, post ERCP, post Enteroskopie

Chronische Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis) bei CED

Gangveränderungen bei MC 8% und CU 16%, bei PSC 7–77%

Autoantikörper gegen Pankreas bei etwa 1/3 der MC Patienten und 4% der CU Patienten

(Korrelation mit exokriner Pankreasinsuffizienz)

Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei CED

- Gering erhöhtes Risiko (OR 1.19 – 1.35) insbesondere bei Frauen für
**Thromboembolische Ereignisse:
Ischämische Herzerkrankung, Schlaganfall,
mesenteriale Durchblutungsstörung**
- **Chronische Entzündung prädisponiert für Artherosklerose**
- **Keine erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit bei CED Patienten**

Gerinnungsstörungen bei CED

Deutlich erhöhtes Risiko für Thromboembolien (RR 2.20 – 2.85)

Risikofaktoren: Aktive Erkrankung, Hospitalisierung, Chirurgie

zusammen mit längerer Immobilisation, Zentralvenenkatheter, Glukokortikoiden, oralen Kontrazeptiva, Rauchen, Hyperhomocysteinämie als Folge eines sekundären Folsäure- bzw. Vitamin B₁₂ Mangels

Deshalb

Prophylaxe bei allen stationären Patienten, postoperativ und bei allen Patienten mit aktiver Erkrankung

Extraintestinale Manifestationen bei CED

- 01 Definition, Pathogenese
- 02 Gelenke
- 03 Augenbeteiligung
- 04 Hautveränderungen
- 05 Hepatobiliäre Veränderungen
- 06 Bauchspeicheldrüsenentzündung
- 07 Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- 08 Lungenerkrankungen
- 09 Urogenitale Erkrankungen
- 10 Gerinnungsstörungen
- 11 Anämie
- 12 Fatigue als Komorbidität

Blutarmut (Anämie)

Klinisches Bild und Lebensqualität

- Müdigkeit, Kopfschmerz, Schwindel
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Herzrasen (Tachykardie)
- Luftnot (Dyspnoe)
- Starke/lange Regelblutung (Menorrhagie), Ausbleiben der Regelblutung (Amenorrhoe)
- Potenzstörungen

Einschränkung der Lebensqualität wie bei Tumoranämie!

Eisenmangelanämie

- Anämie mit biochemisch nachgewiesenem Eisenmangel
- Mögliche Ursachen
 - Eisenverlust durch chronische Darmblutungen
 - Körper kann nicht genug Eisen aufnehmen oder es ist nicht ausreichend Eisen in der Nahrung vorhanden

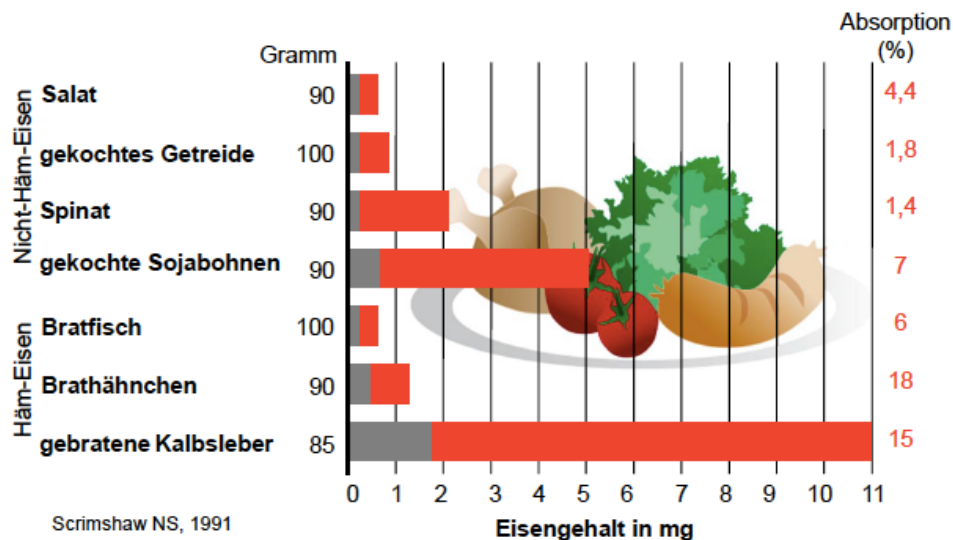
Anämie chronischer Erkrankungen (ACD)

- Begleiterscheinung der chronischen Entzündung
- Störung des Eisen-Stoffwechsels durch Entzündungsmediatoren

Morbus Crohn & Colitis ulcerosa

Blutarmut (Anämie)

Eisengehalt verschiedener Lebensmittel



| Nahrungsmittel | Eisen (mg/100g) |
|-------------------|-----------------|
| Schweineleber | 22,1 |
| Kakaopulver | 10,0 |
| Sojabohnen | 8,6 |
| Kalbsleber | 7,9 |
| Sonnenblumenkerne | 6,3 |
| Leberwurst | 5,3 |
| Haferflocken | 4,6 |
| Spinat | 4,1 |
| Rindfleisch | 3,2 |
| Schweinefleisch | 3,0 |
| Geflügel | 2,6 |

Zusammenfassung

- Blutarmut ist am häufigsten Folge von Eisenmangel und/oder chronischer Entzündung (Prävalenz 8.8–73.7%).
- Eisenmangel kann im Blut nachgewiesen werden (Ferritin <30 mcg/ml, Transferrinsättigung $<16\%$). Bei aktiver Entzündung kann auch bei höheren Ferritinwerten ein Eisenmangel bestehen (bis 100 mcg/g).
- Zum Ausgleich des Eisenmangels ist intravenös gegebenes Eisen wirksamer und verträglicher als Tabletten oder Kapseln.
- Bei schwerer Blutarmut (Hb < 10 g/dl) sollte Eisen immer intravenös gegeben werden.

Van Assche et al. JCC 2013; 7: 1–33



Gastro-Liga e. V.

Gesundheit für Magen, Darm & Co.

**Weitere Informationen
für Patienten und Interessierte
bietet auch...**



Deutsche Morbus Crohn / Colitis ulcerosa Vereinigung DCCV e.V.

**Patienten-Selbsthilfevereinigung für Menschen mit einer chronisch
entzündlichen Darmerkrankung (CED) und/oder
einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC)**