

Definition extraintestinaler Manifestationen bei Colitis ulcerosa

Aussage

Extraintestinale Manifestationen sind Erkrankungen bei Patienten mit Colitis ulcerosa außerhalb des GI-Traktes, bei denen aufgrund der klinischen Assoziation oder pathogenetischer Mechanismen ein Zusammenhang mit der entzündlichen Darm-erkrankung besteht oder vermutet werden muss (C). Hiervon werden extraintestinale Begleiterkrankungen (Gallensteine, Nierensteine) und nicht krankheitsspezifische Komplikationen (Osteoporose, thromboembolische Komplikationen) abgegrenzt (C).

Gelenkmanifestationen

Häufigkeit

Aussage

Die Gelenkbeteiligung stellt die häufigste extraintestinale Manifestation bei der Colitis ulcerosa dar (C). Es wird zwischen dem Befall des Achsenskeletts und dem peripheren Gelenkbefall, der meist in Form von Arthralgien imponiert, unterschieden (C).

Erläuterung

Arthritiden bei Patienten mit Colitis ulcerosa werden im Rahmen der HLA-B27-assoziierten seronegativen Spondylarthropathien klassifiziert. Eine ankylosierende Spondylitis wird bei 1–26% [1–3], eine Sakroiliitis bei bis zu 24% der Patienten gefunden [4]. Eine Beteiligung peripherer Gelenke tritt bei bis zu 11% auf

[5] und äußert sich meist als wandernder Befall großer Gelenke der unteren Extremitäten. Es können mit der klinischen Aktivität der Colitis assoziierte und nicht schubassoziierte Verläufe unterschieden werden [1]. Eine Enthesiopathie tritt bei 4% der Patienten auf [4].

Diagnostik

Empfehlung

Die Diagnose der Gelenkbeteiligung erfolgt anamnestisch, durch klinische Untersuchung und bei axialem Befall auch radiologisch entsprechend rheumatologischer Kriterien. Wegweisende Laborparameter existieren nicht (C).

Erläuterung

Der Befall des Achsenskeletts im Rahmen der Colitis ulcerosa kann nicht von anderen Formen seronegativer Spondylarthropathien unterschieden werden. Neben der Anamnese (entzündlicher Rückenschmerz) und Funktionsuntersuchungen sollte im Rahmen der radiologischen Diagnostik bei Befall des Achsenskeletts auf Syndesmophyten, Zeichen der Spondylodisitis oder so genannte Shining Corners geachtet werden. Zur Diagnostik der Sakroiliitis ist die MRT-Untersuchung der Szintigraphie vorzuziehen. Die periphere Gelenkbeteiligung weist in der Regel keine radiologischen Veränderungen auf.

Folgende Differenzialdiagnosen sollten bei muskuloskelettalen Beschwerden bedacht werden: septische Arthritis, Sakroiliitis oder Spondylitis, Steroidmyopathie, Osteoporose, hypertrophe

affiliation

¹ Abt. Innere Medizin I, Universität Ulm
² I. Medizinische Klinik, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

correspondence

Priv.-Doz. Dr. Max Reinshagen · Medizinische Klinik I, Städtisches Klinikum Braunschweig · Salzdahlumer Straße 90 · 38126 Braunschweig · Tel.: ++ 49/5 31/5 95 24 30 · Fax: ++ 49/5 31/5 95 26 53 · E-mail: m.reinshagen@klinikum-braunschweig.de

bibliography

Z Gastroenterol 2004; 42: 1033 – 1037 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2004-813492
ISSN 0044-2771

Osteoarthropathie, avaskuläre Osteonekrose und gelenknahes Erythema nodosum.

Therapie

Empfehlung

Bei schubassoziiierter Gelenkbeteiligung erfolgt die Therapie im Rahmen der Behandlung der Grunderkrankung mit aminosalzyllathaltigen Präparaten, Glukokortikosteroiden bzw. Immunsuppressiva (C). Bei chronischen Arthralgien sollte neben physikalischer Therapie eine analgetische Therapie mit Paracetamol oder Novaminsulfon durchgeführt werden (C). Bei der akuten Arthritis sollten symptomatische Maßnahmen wie Entlastung und Ruhigstellung akut betroffener Gelenke erfolgen (C). Bei peripherer Gelenkbeteiligung sollte primär Sulfasalazin eingesetzt werden (B). Bei schweren peripheren Arthritiden kann Methotrexat eingesetzt werden (B).

Erläuterung

Für die Behandlung von Gelenkbeschwerden bei Patienten mit Colitis ulcerosa existieren keine Therapiestudien. Die angegebenen Empfehlungen sind der klinischen Erfahrung sowie der rheumatologischen Literatur entlehnt. So sind Sulfasalazin und Methotrexat bei der rheumatoiden Arthritis eindeutig wirksam [6]. Der Einsatz von NSAR bei Colitis ulcerosa wird in der Literatur kontrovers diskutiert, da hierdurch möglicherweise Schübe induziert werden können. Ob die COX-2-Hemmer in diesem Zusammenhang von Vorteil sind, ist fraglich [7].

Bei der schweren Spondylarthropathie können im Einzelfall der Einsatz von NSAR oder COX-2-Hemmern ebenso wie die lokale Injektion von Glukokortikosteroiden versucht werden. Bei therapieresistenten Patienten kann der Einsatz von Infliximab überlegt werden [8, 9].

Bei der Therapie mit SASP sollte der verzögerte Wirkungseintritt beachtet werden. Gelenkbeschwerden gehen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Pouchitis einher und treten auch nach Kolektomie auf [10–12].

Manifestation an der Leber und an den Gallenwegen

Häufigkeit

Aussage

Klinisch ist die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) die bedeutendste hepatobiliäre Erkrankung, die mit einer Colitis ulcerosa assoziiert sein kann. Die Häufigkeit der PSC bei Colitis ulcerosa liegt bei 2–10% der Patienten (B). Die Autoimmunhepatitis ist eine seltene Begleiterkrankung der Colitis ulcerosa und kann in Form eines Überlappungssyndroms mit einer PSC auftreten (B).

Erläuterung

Zur Häufigkeit der PSC als extraintestinale Manifestation der Colitis ulcerosa liegen verschiedene große Fallserien und zwei populationsbasierte Studien in Schweden und Manitoba/Kanada

vor [2, 13–15]. Zur Häufigkeit einer isolierten Autoimmunhepatitis bei Colitis ulcerosa liegen keine Daten vor. Nicht selten kann aber, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen, ein Überlappungssyndrom, d. h. eine Autoimmunhepatitis plus PSC, bestehen [13, 14, 16–18].

Diagnostik

Empfehlung

Für die Diagnostik einer PSC ist die ERC die aussagekräftigste Methode (B). Eine ERC sollte bei persistierender Cholestase durchgeführt werden. Wegen des erhöhten Risikos einer Cholangitis bei ausgeprägten obstruierenden Gallengangsveränderungen ist im Zusammenhang mit der ERC eine Antibiotikaprophylaxe zu empfehlen (B). Die ERC ist zur Verlaufskontrolle bei zunehmender Cholestase nach endoskopischer Therapie erforderlich (B).

Erläuterung

Grundsätzlich stehen zur Diagnostik die ERC, die MRC und die Leberbiopsie mit Histologie zur Verfügung. Die ERC stellt den Goldstandard in der Diagnose der PSC dar, insbesondere angesichts einer gewissen Unschärfe der MRC bei kleineren Gallengängen [19–21]. Allerdings zeigt sich in einer Studie bei Kindern eine Sensitivität der MRC von 82% mit einer Spezifität von 100%, so dass bei Kindern evtl. primär eine MRC durchgeführt werden kann [21].

Neuere Daten aus der Mayoklinik im Rahmen einer retrospektiven Auswertung stellten infrage, ob die Gewinnung einer Leberbiopsie für die Diagnosestellung oder Therapieentscheidung hilfreich ist [22].

Therapie

Empfehlung

Ab Diagnosestellung einer PSC sollte eine Dauertherapie mit Ursodeoxycholsäure (15 bis 30 mg/kg KG p. o.) durchgeführt werden (A). Zusätzlich ist eine endoskopische Therapie einer funktionell wirksamen und erreichbaren Stenose (Dilatation, ggf. passagere Plastikstentimplantation) indiziert (C). In fortgeschrittenen Stadien der PSC ist die Lebertransplantation Therapie der Wahl (A).

Erläuterung

Zur Therapie der PSC mit Ursodeoxycholsäure liegen mehrere prospektive randomisierte Studien mit unterschiedlichen Dosierungen vor. Eine kleine Studie zeigte bereits bei einer Dosierung von 12–15 mg einen signifikanten Effekt auf die Cholestaseparameter und die Histologie [23]. Die Verbesserung der Histologie konnte in einer großen randomisierten Studie nicht bestätigt werden und konnte für diese Dosis keinen signifikanten klinischen Effekt nachweisen (gemessen an Zirrhosenachweis, Dekompensation, Lebertransplantation oder Tod) [24]. Neuere Dosisfindungsstudien deuten an, dass höhere Dosierungen auch einen positiven Effekt auf harte Eckpunkte wie ERC-Veränderungen oder Überleben haben [25, 26]. Zwei Gruppen konnten zeigen, dass durch Dilatationen von größeren Gangstenosen das Überleben weiter verbessert werden kann [27, 28]. Kommt es dennoch zur Progredienz der Erkrankung, ist die Lebertransplantation die einzige Therapieoption.

Komplikationen der PSC

Aussage

Das Risiko der Entwicklung eines Cholangiokarzinoms ist bei langjährigem Verlauf einer PSC erhöht (8–15% der PSC-Patienten). Sichere Methoden zur Früherkennung sind nicht etabliert (C).

Erläuterung

Die PSC verläuft unabhängig von der Aktivität der Colitis ulcerosa und wird durch eine Kolektomie nicht beeinflusst. Das bei Colitis ulcerosa erhöhte Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, ist bei Vorliegen einer PSC gesteigert und kann durch die Gabe von Ursodeoxycholsäure gesenkt werden [29, 30]. Das Auftreten von Cholangiokarzinomen bei PSC ist signifikant erhöht. Sinnvolle Strategien zum Screening bzw. zur Früherkennung sind nicht beschrieben [31].

Die medikamentöse Therapie des sehr seltenen Überlappungssyndroms aus PSC und Autoimmunhepatitis besteht aus Immunsuppression (Steroid ± Azathioprin) in Kombination mit Ursodeoxycholsäure.

Hautmanifestationen bei Colitis ulcerosa

Häufigkeit

Aussage

Typische Hautmanifestationen sind Erythema nodosum (14–19% der Patienten) und Pyoderma gangraenosum (1–2% der Patienten) (C). Überwiegend treten die Effloreszenzen im akuten Schub der Erkrankung auf (C).

Erläuterung

Die Einteilung assoziierter Hautmanifestationen der Colitis ulcerosa umfasst nach Gregory und Ho [32] spezifische Läsionen und reaktive Läsionen. Zu der letzten Gruppe werden die typischen Effloreszenzen wie Erythema nodosum und Pyoderma gangraenosum gezählt [33]. Seltene im Verlauf der Colitis ulcerosa auftretende Hautveränderungen, die meist in kasuistischen Mitteilungen erwähnt werden, sind die Psoriasis, Rosacea, Epidermolysis bullosa acquisita und das Sweet-Syndrom [34, 35].

Die Angaben basieren auf Häufigkeitsanalysen großer Patientenkollektive und weisen variable Werte auf.

Diagnostik

Empfehlung

Die Diagnose erfolgt klinisch. Serologische Marker existieren nicht (C).

Erläuterung

Die Biopsie des Pyoderma gangraenosum kann zu einer Exazerbation der Läsion führen und ist daher nicht sinnvoll [34].

Therapie

Empfehlung

Die medikamentöse Therapie entspricht der Therapie der Grunderkrankung. Initial sollte eine hoch dosierte Steroidtherapie erfolgen (C). In kasuistischen Mitteilungen wurde über die erfolgreiche Therapie des Pyoderma gangraenosum mit Dapsone,

Cyclosporin, Azathioprin, Mycophenolat, Tacrolimus, Infliximab, Cyclophosphamid, Apharese und Thalidomid berichtet. Eine chirurgische Intervention ist nicht indiziert (C).

Erläuterung

Über die Behandlung von Hautmanifestationen liegen weder kontrollierte noch Fallkontrollstudien vor. Umfangreiche Fallserien beschreiben den erfolgreichen Einsatz von hoch dosierten systemischen Steroiden insbesondere beim Erythema nodosum [34, 35]. Fallberichte und Fallserien berichten für das Pyoderma gangraenosum über den erfolgreichen Einsatz einer Reihe von Immunsuppressiva [34, 36–38].

Augenmanifestationen bei Colitis ulcerosa

Häufigkeit

Aussage

Als extraintestinale Manifestationen treten die anteriore Uveitis (Iritis/Iridocyclitis) und die Episcleritis bei 1,4–4% der Patienten mit Colitis ulcerosa auf (C).

Erläuterung

Die Datenlage zur Prävalenz ist uneinheitlich [15, 33]. Selten werden Manifestationen am Augenhintergrund im Sinne einer Papillitis oder Retrobulbärneuritis beobachtet [39].

Diagnostik und Therapie

Empfehlung

Bei Verdacht auf eine okuläre Manifestation bei Colitis ulcerosa ist eine fachärztliche ophthalmologische Untersuchung erforderlich (A).

Bei der akuten anterioren Uveitis werden topische Steroide empfohlen. Zusätzlich wird eine Pupillenerweiterung zur Therapie des Spasmus sowie zur Prophylaxe von Synechien durchgeführt (C).

Erläuterung

Die Therapieempfehlungen stützen sich lediglich auf Fallsammlungen [40]. Bei therapierefraktärer Uveitis wurden in Fallberichten erfolgreiche Therapien mit Cyclosporin [41] oder Infliximab [42] beschrieben.

Osteoporose

Häufigkeit

Aussage

Die Häufigkeit einer Osteoporose bei Patienten mit Colitis ulcerosa schwankt zwischen 7 und 18%, eine Osteopenie liegt bei 34–67% aller Patienten vor. Das Risiko für Wirbelfrakturen oder Hüftfrakturen ist bei Patienten mit Colitis ulcerosa 1,4fach gegenüber der Normalbevölkerung erhöht (C).

Erläuterung

Studien zur Prävalenz wurden meist in spezialisierten Zentren mit einem höheren Anteil an schwer erkrankten Patienten durchgeführt [43]. Die Knochendichteminderung ist bei Patienten mit Colitis ulcerosa in einigen Querschnittsstudien weniger

ausgeprägt als bei Patienten mit Morbus Crohn [44]. Bei einem Teil der Patienten mit verminderter Knochendichte erholt sich die Knochensubstanz nach langen Phasen der Remission [45]. Auch die Frakturinzidenz an der LWS und an der Hüfte ist geringer als bei Patienten mit Morbus Crohn [44, 46–48]. Als Risikofaktoren für die Entstehung der Osteoporose gelten die längerfristige Steroidtherapie und die chronisch entzündliche Krankheitsaktivität [45, 48].

Diagnostik

Empfehlung

Die Methode der Wahl zum Nachweis einer Osteoporose ist die Knochendichtemessung (DEXA) der LWS (A).

Eine Knochendichtemessung zur Diagnose einer Osteoporose sollte bei Patienten durchgeführt werden, die mit systemischen, höher dosierten Steroiden längerfristig behandelt wurden und/oder eine chronische Entzündungsaktivität aufweisen (C).

Erläuterung

Die Abschätzung des individuellen Frakturrisikos ist bislang nur bei der postmenopausalen Osteoporose etabliert [49], dennoch ist ein Zusammenhang zwischen Knochendichte und Frakturinzidenz auch für Patienten mit chronisch entzündlichen Darmkrankungen nachgewiesen [50]. Kontrolluntersuchungen unter Therapie sind frühestens nach einem Jahr indiziert. Andere diagnostische Verfahren sind aufgrund höherer Strahlenbelastung und geringerer Verfügbarkeit (quantitative CT) bzw. fehlender Standardisierung (Osteosonographie) derzeit nicht sinnvoll. In der Diagnostik einer Osteoporose spielen knochenspezifische Laborparameter bisher keine nachgewiesene Rolle. Validierte genetische Marker existieren nicht.

Prävention

Empfehlung

Im Rahmen einer längerfristigen systemischen Steroidmedikation muss eine Substitution mit Kalzium und Vitamin D erfolgen (B).

Erläuterung

Der Therapieeffekt einer Substitution mit Kalzium und Vitamin D (D3) bei Colitis ulcerosa wurde bisher nur in kleinen Studien nachgewiesen [51, 52]. Bei Patienten mit steroidinduzierter Osteoporose liegen hierzu jedoch sehr gute und valide Daten vor [53, 54].

Therapie der Osteopenie/Osteoporose

Empfehlung

Die Therapie der Osteopenie und der Osteoporose erfolgt durch die Substitution von Kalzium und Vitamin D (A). Bei Patienten mit Frakturen sollte eine Aminobisphosphonattherapie erfolgen (B).

Erläuterung

Bisher gibt es keine Daten zur Effektivität einer Therapie mit Aminobisphosphonaten bei Patienten mit Colitis ulcerosa. Insbesondere ist bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmkrankungen nicht nachgewiesen, dass die therapeutische Anhebung der Knochendichte die Frakturrate reduziert.

Die Leitlinien zur Therapie steroidinduzierter Osteoporose der DVO (www.bergmannsheil.de/leitlinien-dvo) empfehlen die Gabe von Bisphosphonaten bei inzidenten Patienten bei einem T-Wert < 2 und bei prävalenten Patienten bei einem T-Wert < 2,5. Auch in den DVO-Leitlinien wird aufgrund der fehlenden Zulassung der Präparate für Männer und prämenopausale Frauen für diese lediglich die Therapie für Kalzium und Vitamin D empfohlen (www.bergmannsheil.de/leitlinien-dvo).

Seltene extraintestinale Manifestationen und extraintestinale Begleiterkrankungen

Aussage

Neben den oben behandelten gut definierten extraintestinalen Manifestationen bei Colitis ulcerosa gibt es zusätzlich noch weniger gut definierte kasuistisch belegte extraintestinale Manifestationen im Bereich der Lunge, dem Herz, dem Pankreas, den Nieren sowie neurologische Manifestationen. Zusätzlich treten im Sinne von extraintestinalen Begleiterkrankungen im Vergleich zur Normalbevölkerung häufiger Gallensteine, Nierensteine sowie thrombembolische Komplikationen auf.

Zu diesen Themen wird aufgrund der niedrigen Prävalenz und der uneinheitlichen Datenlage bei Patienten mit Colitis ulcerosa auf den entsprechenden Text in den Leitlinien Morbus Crohn – Extraintestinale Manifestationen verwiesen [55].

Literatur

- Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42: 387–391 (IIb)
- 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: 1116–1122 (IIb)
- Scarpa R, del Puente A, D'Arienzo A et al. The arthritis of ulcerative colitis: clinical and genetic aspects. *J Rheumatol* 1992; 19: 373–377 (IIb)
- de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C et al. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol* 2000; 27: 2860–2865 (IIb)
- Palm O, Moum B, Jahnsen J et al. The prevalence and incidence of peripheral arthritis in patients with inflammatory bowel disease, a prospective population-based study (the IBSEN study). *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 1256–1261 (IIb)
- Jones G, Halbert J, Crotty M et al. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 6–13 (Ia)
- Freitas J, Farricha V, Nascimento I et al. Rofecoxib: a possible cause of acute colitis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 451–453 (IV)
- Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 755–765 (Ib)
- Braun J, Brandt J, Listing J et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359: 1187–1193 (Ib)
- Thomas PD, Keat AC, Forbes A et al. Extraintestinal manifestations of ulcerative colitis following restorative proctocolectomy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1001–1005 (IIa)
- Teixeira WG, da Silva JH, Teixeira MG et al. Pouchitis: extracolonic manifestation of ulcerative colitis? *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1999; 54: 155–158 (III)

- ¹² Lohmuller JL, Pemberton JH, Dozois RR et al. Pouchitis and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease after ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg* 1990; 211: 622–627; discussion 627–629 (III)
- ¹³ Olsson R, Danielsson A, Jarnerot G et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 1319–1323 (IIb)
- ¹⁴ Parlak E, Kosar Y, Ulker A et al. Primary sclerosing cholangitis in patients with inflammatory bowel disease in Turkey. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 299–301 (III)
- ¹⁵ Christodoulou DK, Katsanos KH, Kitsanou M et al. Frequency of extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease in Northwest Greece and review of the literature. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 781–786 (III)
- ¹⁶ Kaya M, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *J Hepatol* 2000; 33: 537–542 (III)
- ¹⁷ Boberg KM, Fausa O, Haaland T et al. Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients according to a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996; 23: 1369–1376 (III)
- ¹⁸ van Buuren HR, van Hoogstraten HJE, Terkivatan T et al. High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000; 33: 543–548 (III)
- ¹⁹ Weber C, Krupski G, Lorenzen J et al. MRCP in primary sclerosing cholangitis. *Fortschr Röntgenstr* 2003
- ²⁰ Textor HJ, Flacke S, Pauleit D et al. Three-dimensional magnetic resonance cholangiopancreatography with respiratory triggering in the diagnosis of primary sclerosing cholangitis: comparison with endoscopic retrograde cholangiography. *Endoscopy* 2002; 34: 984–990 (III)
- ²¹ Ferrara C, Valeri G, Salvolini L et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis in children. *Pediatr Radiol* 2002; 32: 413–417 (IIb)
- ²² Burak KW, Angulo P, Lindor KD. Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis? *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1155–1158 (IIb)
- ²³ Beuers U, Spengler U, Kruijs W et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 1992; 16: 707–714 (Ib)
- ²⁴ Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 691–695 (Ib)
- ²⁵ Harnois DM, Angulo P, Jorgensen RA et al. High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1558–1562 (Ib)
- ²⁶ Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N et al. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001; 121: 900–907 (Ib)
- ²⁷ Baluyut AR, Sherman S, Lehman GA et al. Impact of endoscopic therapy on the survival of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 308–312 (IIb)
- ²⁸ Stiehl A, Rudolph G, Kloters-Plachky P et al. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *J Hepatol* 2002; 36: 151–156 (IIb)
- ²⁹ 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 (IIb)
- ³⁰ 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: 889–893 (III)
- ³¹ Boberg KM, Bergquist A, Mitchell S et al. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: risk factors and clinical presentation. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1205–1211 (III)
- ³² Gregory B, Ho VC. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disorders. Part II. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 371–383 (III)
- ³³ 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: 401–412 (III)
- ³⁴ Tromm A, May D, Almus E et al. Hautmanifestationen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. *Z Gastroenterol* 2001; 39: 137–144 (III)
- ³⁵ 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 (III)
- ³⁶ Regueiro M, Valentine J, Plevy S et al. Infliximab for treatment of pyoderma gangraenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1821–1826 (IV)
- ³⁷ Hughes AP, Jackson JM, Callen JP. Clinical features and treatment of peristomal pyoderma gangraenosum. *Jama* 2000; 284: 1546–1548 (IV)
- ³⁸ Menachem Y, Gotsman I. Clinical manifestations of pyoderma gangraenosum associated with inflammatory bowel disease. *Isr Med Assoc J* 2004; 6: 88–90 (III)
- ³⁹ Latkany PA, Jabs DA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. In: Bayless TM, Hanauer SB. *Advanced therapy of inflammatory bowel disease*. London: B.C. Decker, 2001: 275–277 (III)
- ⁴⁰ Soukiasian SH, Foster CS, Raizman MB. Treatment strategies for scleritis and uveitis associated with inflammatory bowel disease. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 601–611 (III)
- ⁴¹ de Vries J, Baarsma GS, Zaal MJ et al. Cyclosporin in the treatment of severe chronic idiopathic uveitis. *Br J Ophthalmol* 1990; 74: 344–349 (Ib)
- ⁴² Joseph A, Raj D, Dua HS et al. Infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis. *Ophthalmology* 2003; 110: 1449–1453 (IIb)
- ⁴³ Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003; 124: 795–841 (Ia)
- ⁴⁴ Ghosh S, Cowen S, Hannan WJ et al. Low bone mineral density in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis, at diagnosis. *Gastroenterology* 1994; 107: 1031–1039 (IIb)
- ⁴⁵ Reffitt DM, Meenan J, Sanderson JD et al. Bone density improves with disease remission in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 1267–1273 (IIb)
- ⁴⁶ Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W et al. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2000; 133: 795–799 (IIb)
- ⁴⁷ van Staa TP, Cooper C, Brusse LS et al. Inflammatory bowel disease and the risk of fracture. *Gastroenterology* 2003; 125: 1591–1597 (IIb)
- ⁴⁸ Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L et al. Fracture risk is increased in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. *Gut* 2000; 46: 176–181 (IIa)
- ⁴⁹ Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Bmj* 1996; 312: 1254–1259 (Ia)
- ⁵⁰ Andreassen H, Rungby J, Dahlerup JF et al. Inflammatory bowel disease and osteoporosis. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1247–1255 (IV)
- ⁵¹ Vogelsang H, Klamert M, Resch H et al. Dietary vitamin D intake in patients with Crohn's disease. *Wien Klin Wochenschr* 1995; 107: 578–581 (IIb)
- ⁵² Bernstein CN, Seeger LL, Anton PA et al. A randomized, placebo-controlled trial of calcium supplementation for decreased bone density in corticosteroid-using patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 777–786 (Ib)
- ⁵³ Adachi JD, Ioannidis G. Calcium and vitamin D therapy in corticosteroid-induced bone loss: what is the evidence? *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 332–336 (Ia)
- ⁵⁴ Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS et al. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125: 961–968 (Ib)
- ⁵⁵ Adler G, Reinshagen M. Extraintestinale Manifestationen. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 54–61 (IV)