



Systemerkrankungen und Gastroenterologie

Martina Müller-Schilling¹ · Stefan Zeuzem²

¹ Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

² Medizinische Klinik 1, Zentrum der Inneren Medizin (ZIM), Universitätsklinikum, Frankfurt a. M., Deutschland

Während Autoimmunerkrankungen, die sich gegen ein Organ richten (z. B. Schilddrüsenentzündungen, Nierenentzündungen, Lebererkrankungen, Darmerkrankungen, multiple Sklerose, bestimmte Hauterkrankungen) meist von den Spezialisten für das jeweilige Organ behandelt werden, beeinträchtigen „systemische“ Autoimmunerkrankungen verschiedene Organe. Um diese Krankheitsgruppen kümmern sich häufig Rheumatolog:innen und in zunehmendem Maß auch Gastroenterolog:innen, da sich die Gastroenterologie nicht nur mit einem Organ, sondern mit einem (Verdauungs-)Organsystem befasst [1].

Unter einer *Systemerkrankung* oder *Systemkrankheit* (oder systemischen Erkrankung) versteht man eine Krankheit, die ein gesamtes Organsystem befällt und nicht auf eine einzige Körperregion beschränkt bleibt. Krankheiten, die mehrere Organsysteme betreffen, werden auch mit dem Begriff *Multisystemerkrankung* bezeichnet.

» Unter einer **Systemerkrankung** versteht man eine Krankheit, die ein gesamtes Organsystem befällt

Systemerkrankungen haben einen langwierigen, meist chronischen Verlauf und manifestieren sich im Körper an verschiedenen Organen und Gewebsstrukturen. Sie können daher – entsprechend ihres Befallsmusters und dem Ausmaß der betroffenen Strukturen (Gefäße, Skelettmuskulatur, Gelenke) und Organe – sehr unterschiedliche klinische Bilder hervorrufen.

Hier liegt die Herausforderung in der effizienten Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie im klinischen Alltag und

die Motivation für dieses Schwerpunkt-Thema.

Zu den systemischen Autoimmunerkrankungen gehören die folgenden Krankheitsgruppen.

1. *Kollagenosen*

- Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
- Systemische Sklerose (SSc) oder Sklerodermie
- Mischkollagenose oder Mixed Connective Tissue Disease (MCTD)
- Primäres Sjögren-Syndrom (PSS)
- Polymyositis und Dermatomyositis (PM/DM)

2. *Systemvaskulitiden* (Autoimmunerkrankungen)

Einteilung nach der internationalen Chapel-Hill-Definition (2012; [2])

- Vaskulitiden der großen Gefäße
- Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße
- Vaskulitiden kleiner Gefäße
- Vaskulitiden variabler Gefäßgröße
- Vaskulitiden eines Organs
- Vaskulitiden in Assoziation mit einer Systemerkrankung
- Sekundäre Vaskulitiden

Infektionserkrankungen haben meist auch systemische Auswirkungen; im akuten Stadium gelten sie jedoch nicht als Systemerkrankungen. Bei chronischem und progredientem Verlauf können sich Infektionskrankheiten jedoch als Systemerkrankungen an verschiedenen Organen und Geweben manifestieren. Beispiele für *systemische Infektionskrankheiten* sind: Morbus Whipple, Tuberkulose und Borreliose.

Wir haben uns in diesem Schwerpunkt-Heft auf die nichtinfektiösen Systemerkrankungen und die Rolle der Gastroen-



Univ.-Prof. Dr.
Martina Müller-
Schilling



Univ.-Prof. Dr.
Stefan Zeuzem



terologie in Diagnostik und Therapie fokussiert.

Systemerkrankungen weisen häufig eine Leberbeteiligung und/oder eine Beteiligung des Pankreas und des Gastrointestinaltrakts auf. Grundsätzlich können alle Organe des Verdauungssystems betroffen sein. Am häufigsten sind der Ösophagus (Dysphagie und Refluxösophagitis) und der Dünndarm (Vaskulitis) betroffen. Das klinische Bild einer gastrointestinalen Beteiligung bei Systemerkrankungen ist durch eine Vaskulitis mit Ischämie und/oder durch eine Kollagenose mit Motilitätsstörungen charakterisiert. Die häufigsten Symptome einer mesenterialen Vaskulitis sind die gastroenterologischen Leitsymptome Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit/Erbrechen, Gewichtsverlust und gastrointestinale Blutung.

Endoskopisch sollten vor allem atypische Ulzera mit Lokalisation an multiplen Stellen des Gastrointestinaltrakts, Petechien und ein Mukosaödem zur differenzialdiagnostischen Erwägung einer Vaskulitis führen.

Die Affektion der Leber und der Gallenwege wird dabei in unterschiedlicher Form klinisch manifest. So kann man hierbei mit erhöhten Leberwerten, einem akuten Leberversagen, einem Cholestasesyndrom oder einem Ikterus konfrontiert werden. Schwerpunkt der diagnostischen Bemühungen muss die Zuordnung der Lebererkrankung zu einer Systemerkrankung und damit zu einer spezifischen Therapie sein.

Frühe, effiziente Diagnostik und ein unmittelbarer Therapiebeginn sind bei mesenterialer Vaskulitis und anderen Systemerkrankungen immanent, um lebensbedrohliche Komplikationen und chronische Organschäden zu vermeiden.

In den folgenden Übersichtsarbeiten werden die Rolle der Gastroenterologie in Diagnosesicherung sowie symptomatischer und spezifischer Therapie beleuchtet und Handlungsempfehlungen für das klinische Management von Systemerkrankungen abgeleitet.

Die *systemische Sklerose* (SSc) wird auch als *systemische Sklerodermie* bezeichnet. Sie ist eine Kollagenose, die durch eine multisystemautoimmune chronische Entzündung der Haut und der inneren Organe charakterisiert ist. Die systemische Sklerose und gastrointestinale Manifesta-

tionen sind deutlich miteinander korreliert. So zeigen etwa 90% der Patient:innen unterschiedliche gastrointestinale Dysfunktionen.

Die gastrointestinale Beteiligung bei der systemischen Sklerodermie ist prognoserelevant und für einen signifikanten Anteil der Todesursachen verantwortlich [3]. Die Beteiligungen des Magen-Darmtrakts bestehen am häufigsten aus Nahrungspassagestörungen des Ösophagus durch eine verminderte Propulsion und einem gastroösophagealen Reflux durch Schwächung der gastroösophagealen Barriere. Die Diagnostik beinhaltet die Ösophagogastroduodenoskopie, die hochauflösende Ösophagusmanometrie und die kombinierte 24 h-pH-Metrie-Impedanzmessung. Die Therapie umfasst die Behandlung der Grunderkrankung und eine leitliniengerechte Refluxtherapie. Der Artikel von *T. Frieling* bietet dazu eine aktuelle Übersicht.

Gastrointestinale und hepatopankreatobiliäre Manifestationen kommen regelmäßig bei *Vaskulitiden* vor und müssen spezifisch behandelt werden [4]. Eine gastrointestinale Beteiligung ist bei über einem Drittel der Vaskulitispatient:innen mit einem schweren Verlauf assoziiert. Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Virus-Infektionen wiederum können bestimmte Vaskulitisformen auslösen (sekundäre Vaskulitis). Insbesondere gastrointestinale Läsionen infolge einer ANCA (Anti-Neutrophile Cytoplasmatische Antikörper)-Vaskulitis bedürfen einer konsequenten immunsuppressiven Behandlung und infektiöse Komplikationen wie eine CMV-Kolitis müssen von vaskulitischen Manifestationen unterschieden werden. In dieser Ausgabe geht der Artikel von *A. Schönfeld et al.* auf entsprechende diagnostische und therapeutische Aspekte ein.

Die *Sarkoidose* ist eine entzündliche Systemerkrankung mit bisher unklarer Ursache. Sie geht typischerweise mit dem Nachweis nichtnekrotisierender, verkäsender Granulome einher. Häufigster Manifestationsort ist die Lunge. Die Erkrankung kann jedoch nahezu jedes andere Organ befallen. Daher sind auch die klinische Präsentation und Symptomatik sehr variabel. Dies macht die Diagnose und Abgrenzung zu anderen systemischen Erkrankungen und Infektionen im klinischen Alltag her-

ausfordernd. Man spricht deshalb bei der Sarkoidose auch von einem „Chamäleon“ der inneren Medizin. Mit dieser Problematik befasst sich der Beitrag von *M. Mücke et al.*

Immunglobulin-G4-(IgG4)-assoziierte Erkrankungen sind Autoimmunerkrankungen, die als eine Multisystemerkrankung mehrere Organe auch gleichzeitig betreffen können. Je nach betroffenen Organen kann die Symptomatik sehr unterschiedlich sein. Zu den am häufigsten betroffenen Organen gehören das Gallengangssystem und das Pankreas. Typische klinische Zeichen einer Pankreatitis finden sich bei diesem Patientengut selten. Im Vordergrund steht die Organschwellung mit Folgen auf die umliegenden Strukturen. Der schmerzlose Ikterus aufgrund einer Kompression des distalen Gallengangs stellt die häufigste klinische Manifestation bei Erstdiagnose dar. Diagnostische und therapeutische Algorithmen mit Fokus auf das hepatopankreatobiliäre System stellt der Artikel von *P. Mester et al.* vor.

Die Umsetzung der Behandlung und die Beurteilung des Therapieansprechens erfordern eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von Krankenhausärzt:innen und niedergelassenen Kolleg:innen und eine gute interprofessionelle Zusammenarbeit mit den Pflegenden zur optimalen Transition in die häusliche Betreuung und Begleitung der Patient:innen.

Wir freuen uns über die hohe Qualität der Beiträge und danken allen Autor:innen der aktuellen Ausgabe der Zeitschrift *Die Gastroenterologie*, dass sie unserer Einladung nachgekommen sind. Unseren Leser:innen wünschen wir viel Spaß und Erkenntnisgewinn für die tägliche Arbeit in Klinik und Praxis.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. Martina Müller-Schilling
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I,
Universitätsklinikum Regensburg
93042 Regensburg, Deutschland
martina.mueller-schilling@klinik.uni-regensburg.de

Univ.-Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Medizinische Klinik 1, Zentrum der Inneren
Medizin (ZIM), Universitätsklinikum
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt a. M.,
Deutschland
zeuzem@em.uni-frankfurt.de

Hier steht eine Anzeige.



Einführung zum Thema

Interessenkonflikt. M. Müller-Schilling gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. S. Zeuzem: Vortragshonorare und /oder wissenschaftliche Beratung: Abbvie, Allergan, BioMarin, Gilead, GSK, Intercept, Janssen, MSD/Merck, NovoNordisk, SoBi und Theratechnologies.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA (2013) 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 65(1):1–11. <https://doi.org/10.1002/art.37715>
3. Emmanuel AJ (2016) Current management of the gastrointestinal complications of systemic sclerosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 13:461–472
4. Soowamber M, Weizman AV, Pagnoux C (2017) Gastrointestinal aspects of vasculitides. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14(3):185–194. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.179>

Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (2021) Weissbuch Gastroenterologische Erkrankungen 2020/21. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Berlin, Herne



DGIM e.Akademie Webinare – Innere Medizin in der Diskussion

Haben Sie das letzte Live-Webinar verpasst?
Hier finden Sie die Videoaufzeichnungen:

- Impfungen im Erwachsenenalter – Alltag und Spezialfälle
PD Dr. Ulrich Seybold, München
- Differenzialdiagnostik bei akutem Brustschmerz – Vom Herzinfarkt zur Depression
Prof. Dr. Martin Möckel, Berlin
- Sturz im Alter
Dr. Christoph Friedrich, Lemgo

➤ Herausgegeben vom Wissenschaftlichen Beirat der DGIM.
Kostenfrei für DGIM-Mitglieder und mit e.Med-Abonnement.

Mit den DGIM e.Akademie Webinaren...

- Krankheitsbilder leitliniengerecht erschließen.
- interaktiv Patientenfälle im Kollegium lösen.
- im Chat Fragen stellen und mitdiskutieren.



<-- QR-Code einscannen
und reinschauen

www.dgim-eakademie.de/webinare



Galenus von Pergamon Preis

Michael Seitzfandt

Galenus-von-Pergamon-Preis 2022 - die Kandidaten

Jyseleca® – präferenzielle JAK1-Hemmung bei vorbehandelter Colitis ulcerosa

Der von Galapagos entwickelte präferenzielle Januskinase-1 (JAK1)-Hemmer Filgotinib (Jyseleca®) kann bei Patienten mit vorbehandelter mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU) eine rasche Symptomlinderung induzieren und zu einer anhaltenden klinischen Remission, auch ohne Steroidgabe, führen.

Die rasche und anhaltende Wirksamkeit von JAK-Inhibitoren bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen wird vor allem der JAK1-Hemmung zugeschrieben. JAK1 ist wichtig für die Signalübertragung inflammatorischer Zytokine. JAK2 ist an der Regulation von Myelopoese und Erythropoese beteiligt, JAK3 übt entscheidende Funktionen bei der Immunhomöostase und der Lymphopoese aus. Entsprechend werden die JAK2- und JAK3-Hemmung eher mit einem Anstieg der Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) wie Anämien und Lymphopenien in Verbindung gebracht. Eine präferenzielle Hemmung des JAK1-Signalwegs dürfte daher klinische Vorteile haben.

In der Indikation CU ist Filgotinib seit November 2021 zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU zugelassen, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben. Die Zulassung für CU basiert auf den Daten der SELECTION-Studie, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten kombinierten Phase-IIb/III-Studie bei 1.348

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Erkrankung. Sie umfasste zwei Induktionsstudien (A: Biologika-Naive, B: Biologika-Erfahrene), gefolgt von einer Erhaltungsstudie über eine Gesamttherapiedauer von 58 Wochen.

Schnelles Ansprechen

Unter Filgotinib 200 mg wurde ein schnelles Ansprechen erreicht. Bereits nach vier und drei Tagen (Biologika-Naive-/Erfahrene) war der rektale Blutabgang signifikant geringer als unter Placebo (je $p < 0,01$). Nach 10-wöchiger Behandlung mit Filgotinib 200 mg erreichten signifikant mehr Patienten eine klinische Remission als unter Placebo (Studie A: 26 % vs. 15 %, $p < 0,05$; B: 12 % vs. 4 %, $p < 0,05$). Ein signifikantes klinisches Ansprechen erreichten in Woche 10 zwei von drei Biologika-Naiven (67 % vs. 47 % unter Placebo, $p < 0,001$) und etwas mehr als die Hälfte der Biologika-Erfahrenen (53 % vs. 18 % unter Placebo, $p < 0,001$). In Woche 58 lag die klinische Remissionsrate unter Filgotinib 200 mg bei 37 % (Placebo 11 %, $p < 0,0001$), 67 % aller Behandelten zeigten ein klinisches Ansprechen (Placebo 33 %, $p < 0,0001$).

Den sekundären Endpunkt, definiert als eine sechsmonatige steroidfreie Remission, erreichten in Woche 58 27 % der Patienten, die bei Eintritt in die Erhaltungsphase noch Glukokortikosteroide erhalten hatten (Placebo 6 %, $p < 0,01$).

Filgotinib war gut verträglich. Die Raten an UAW und schweren UAW waren gering und in allen Behandlungsarmen ähnlich.

Infos zum Preis

Mit dem Galenus-von-Pergamon-Preis Deutschland werden seit 1985 jedes Jahr herausragende Arzneimittel-Innovationen ausgezeichnet, die in Deutschland auf den Markt gebracht worden sind. Zieldes von der Springer Medizin Verlag GmbH gestifteten Preises ist es, die pharmakologische Forschung für innovative Arzneimittel zu fördern. Vergeben wird der Galenus-von-Pergamon-Preis in den Kategorien „Primary Care“, „Specialist Care“ und „Orphan Drugs“. Über die Zuerkennung entscheidet eine unabhängige Expertenjury. Die Verleihung findet am 20. Oktober 2022 im Rahmen eines Festaktes in Berlin statt. (rf)