



Gastroenterologische Aspekte der Rheumatologie und rheumatologische Aspekte der Gastroenterologie

Autor:

Prof. Dr. med. Yvonne Dörffel und Prof. Dr. med. Frank Buttgerit
Charité Universitätsmedizin Berlin

Einleitung

In der klinischen Praxis ist es nicht selten, dass Patienten mit primär rheumatischen Erkrankungen auch behandlungsbedürftige gastrointestinale Krankheitsmanifestationen bzw. entsprechende Symptome aufweisen. Umgekehrt gibt es Patienten mit gastroenterologischen Erkrankungen, die über rheumatische Beschwerden klagen. Dieser klinisch relevanten Problematik widmet sich das hier vorliegende CME-Modul. Wir besprechen beispielhaft entzündlich-rheumatische Erkrankungen (systemische Sklerose, ankylosierende Spondylitis), die mit einer gastrointestinalen Symptomatik einhergehen können, gehen auf enteropathische Arthropathien (mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert; infektiöse Genese) ein und nehmen Stellung zu gastrointestinalen Symptomen als Folge einer antientzündlichen Therapie.

Systemische Sklerose

Die systemische Sklerose (SSc) wird nach der aktuell gültigen Nomenklatur in eine diffuse kutane (dcSSc) und eine limitierte kutane (lcSSc) Form eingeteilt. Die Grenze zur dcSSc wird durch eine Hautbeteiligung proximal von Ellbogen und Knie definiert (Aringer et al. 2015). Die Art und die Verteilung des Organbefalls sind allerdings weniger durch die Ausprägung der Hautbeteiligung, als vielmehr mit Nachweisbarkeit bestimmter Autoantikörper assoziiert. Die alte Nomenklatur wurde in vielerlei Hinsicht verlassen. So wird nicht mehr die Bezeichnung Sklerodermie verwendet, weil es zu Verwechslungen mit der Morphea geführt hat und auch der häufigen Tatsache einer Organbeteiligung (z. B. Arthritis, digitale Ulzera, Myositis, fibrosierende Alveolitis, pulmonal-arterielle Hypertonie oder gastroenterologische Manifestationen) nicht ausreichend Rechnung trägt (Aringer et al. 2015). Auch wurde der Begriff „progressive systemische Sklerose“ verlassen, weil die Erkrankung nicht bei jedem Patienten bzw. in der Situation rasch voranschreitet. Ebenso sollte heute nicht mehr das Akronym CREST – entsprechend den klinischen Manifestationen Calzinose, Raynaud-Phänomen, ö(e)sophageale Dysmotilität, Sklerodaktylie (Abb. 1) und Teleangiektasien (Abb. 2) – verwendet werden, vor allem nicht als Synonym für die lcSSc. Begründet wird dies mit der Tatsache, dass das „CREST-Syndrom“ häufig inkomplett auftritt und mit dem Akronym nicht berücksichtigt wird, dass bei dieser Form die lebensbedrohliche pulmonal-arterielle Hypertonie in 20% auftritt. Neben dcSSc und lcSSc werde in der neuen Nomenklatur auch die „Very early diagnosis of systemic sclerosis“ (vormals häufig als limitierte SSc bezeichnet im Sinne einer beginnenden bzw. klinisch noch nicht eindeutig ausgeprägten Erkrankung), eine systemische Sklerose sine scleroderma (eine SSc, die dauerhaft ohne Nachweis von Hautveränderungen ist) und Overlap-Syndrome aufgeführt.

Klinisch ist die SSc gekennzeichnet durch Hautbeteiligung und durch viszerale Beteiligungen. Die Hautbeteiligung ist gekennzeichnet durch fibrotische Umwandlungen im Bereich von Haut und subkutanem Gewebe. Bei den Organmanifestationen handelt es sich z. B. um die Entwicklung einer pulmonal-arteriellen Hypertonie, einer Lungenfibrose oder einer Ösophagus- bzw. Darmbeteiligung (Allanore et al. 2012). Die Ösophagusbeteiligung bei SSc wird im Englischen auch als „esophageal dysmotility“, beschrieben, also eine eingeschränkte Funktion der Muskulatur, vornehmlich im unteren Teil des Ösophagus. Es kommt zu einer verminderten Peristaltik, die klinisch als Schluckstörung empfunden wird. Es kann auch eine Insuffizienz des unteren Ösophagussphinkters auftreten, was ebenfalls zu Dysphagie und häufig auch zu Episoden von Reflux (mit entsprechender Refluxösophagitis) führen kann. Manchmal ist die Ösophagusbeteiligung relativ symptomlos, in anderen Fällen berichten die Patienten jedoch über ausgeprägte Beschwerden im Sinne einer gastroösophagealen Refluxkrankheit mit Sodbrennen, was bei einem chronisch-aggressiven Verlauf zu Komplikationen wie der Entwicklung eines Barrett-Ösophagus führen kann. Hier sind entsprechende Diagnostikmaßnahmen und vor allem die Einleitung konsequenter Therapiemaßnahmen (Protonenpumpenblocker, Anwendung von motilitätsfördernden Substanzen) angezeigt. In einer kürzlich publizierten französischen Studie konnte an 44 Patienten mit SSc gezeigt werden, dass 45,5% Symptome einer gastroösophagealen Refluxkrankheit hatten und 66,9% an einer Dysphagie litten (Luciano et al. 2016). Eine andere gastrointestinale Manifestation der systemischen Sklerose kann eine Beteiligung des Darmes sein. Luciano et al. berichten, dass 65,9% der Patienten an Verstopfung leiden und gar



Abbildung 1: Sklerodaktylie: Die Haut ist sehr fest, glatt und haarlos, weswegen die Finger sehr dünn aussehen.



Abbildung 2: Ausgeprägte Teleangiektasien (irreversibel erweiterte Kapillargefäße der Haut) im Nackenbereich.

77,3 % über eine Stuhlinkontinenz klagen. Im Dünndarm kann sich eine SSc klinisch manifestieren in Form von Dilatation und häufig auch Atonie (Verlust der propulsiven Funktion). Unter diesen Bedingungen können sich die normalerweise im Darm lebenden Bakterien stark vermehren, was dann zu Schäden in der Darmschleimhaut mit konsekutiver Malabsorptionssymptomatik führt (Allanore et al. 2012).

Ankylosierende Spondylitis

Die ankylosierende Spondylitis gehört zu den Spondyloarthritiden (Spa). Hier werden die prädominant axialen von den prädominant peripheren Spa unterschieden. Zu der ersten Gruppe gehören die nicht-röntgenologische axiale Spa und eben die ankylosierende Spondylitis (AS). Bei den prädominant peripheren Spa werden die reaktive Arthritis, die Psoriasis-Arthritis, die Arthritis bei chronischer Darmerkrankung und die undifferenzierte Spa eingeordnet. Die AS (auch Spondylitis ankylosans genannt) ist der Prototyp der Spondyloarthritiden (Mahmoudi et al. 2016). Diese Erkrankung ist charakterisiert durch eine Wirbelsäulenbeteiligung, die häufig sowohl zur Einschränkung der axialen Mobilität als auch zum radiologischen Nachweis einer Sakroiliitis führt. Daneben sind andere klinische Manifestationen nachweisbar, z. B. treten Enthesitiden (40–60%) und/oder eine akute anteriore Uveitis (bis zu 50% der Fälle) auf (Mercieca et al. 2012).

Die modifizierten New-York-Kriterien (nachfolgend dargestellt) werden in der klinischen Praxis zur Diagnose und in klinischen Studien zur Klassifikation von Patienten mit AS angewandt:

1. Klinische Kriterien:

- tiefer Rückenschmerz und Steifigkeit für mehr als 3 Monate; Verbesserung der Symptomatik durch Bewegung; keine Linderung durch Ruhe
- Einschränkungen der Beweglichkeit der LWS in der sagittalen und frontalen Ebene
- Einschränkungen der Thoraxbeweglichkeit (in Relation zum Normalwert, korrigiert für Größe und Geschlecht)

2. Radiologische Kriterien:

- Sakroiliitis Grad ≥ 2 bilateral oder
- Sakroiliitis Grad 3–4 unilateral

Eine definitive AS liegt vor, wenn ein radiologisches Kriterium zusammen mit mindestens einem klinischen Kriterium vorliegt. Eine wahrscheinliche AS liegt vor, wenn 3 klinische Kriterien vorliegen oder das radiologische Kriterium erfüllt ist ohne Zeichen oder Symptome, die den klinischen Kriterien entsprechen (van der Linden et al. 1984).

Die modifizierten New-York-Kriterien für AS sind sehr gut anwendbar bei der etablierten Erkrankung, jedoch ist ihre Nutzbarkeit eingeschränkt bei der frühen Erkrankung. Diese Kriterien sind sehr sensitiv, sie können jedoch nicht milde, undifferenzierte oder frühe Formen der Erkrankung erkennen.

Bei den Spa wie der AS sind entzündliche Läsionen im Darm häufig. Etwa die Hälfte der Patienten mit Spa hatten mikroskopische Zeichen einer Darmentzündung, die dann reversibel sind, wenn die Gelenkentzündung verschwindet (und umgekehrt) (Varkas et al. 2013, Mielants et al. 1995). Klinisch können sich diese gastrointestinalen Manifestationen in blutigen und/oder schleimigen Durchfällen äußern. Häufig wird in diesem Zusammenhang ein Gewichtsverlust beobachtet. Bei den Patienten mit Spa kann eine entzündliche Darmerkrankung gleichzeitig bestehen. Interessanterweise haben Schleimhautbiopsien im Kolonbereich zu 20–70% subklinische entzündliche Läsionen gezeigt, obwohl die untersuchten AS-Patienten keinerlei gastrointestinale Symptome angaben oder offensichtliche Zeichen einer entzündlichen Darmerkrankung hatten. Follow-up-Studien bei solchen Patienten haben gezeigt, dass etwa 6% eine definierte entzündliche Darmerkrankung entwickeln. Etwa 28–35% der Patienten mit enteropathischer Arthritis haben eine axiale Erkrankung, 10–20% zeigen eine isolierte Sakroiliitis, 7–12% weisen eine Spondylitis auf, und bei etwa 10% sind die klassischen Zeichen einer Spa nachweisbar. Die radiologischen Befunde der Wirbelsäule sind ähnlich denen der AS im Sinne des Nachweises einer symmetrischen bilateralen Sakroiliitis. Häufig gehen die Wirbelsäulensymptome den gastrointestinalen Symptomen voraus (Mercieca et al. 2012).

CED (chronisch-entzündliche Darm-erkrankungen)-assoziierte periphere Arthropathie

Bis zu 20 % der Patienten mit einem Morbus Crohn mit Kolonbefall oder einer Colitis ulcerosa leiden an einer peripheren Arthropathie (Arthralgien oder Arthritiden). Diese ist typischerweise seronegativ, nicht erosiv und nicht destruktiv. Die Diagnose der peripheren Arthritis erfolgt in der Regel klinisch durch die schmerzhaft geschwollenen Gelenke. Die periphere Gelenkbeteiligung weist keine radiologischen Veränderungen auf. Eine Assoziation zwischen einer peripheren Arthropathie und HLA-B27-Positivität bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen konnte nicht nachgewiesen werden. Die Oxford-Gruppe klassifizierte die CED-assoziierten peripheren Arthropathien in Typ I und Typ II (Orchard et al. 1998). Bei dem oligoartikulären Typ I liegt in der Regel ein Befall von weniger als fünf, meist größeren Gelenken vor (Sprung-, Knie-, Handgelenke). Die Arthropathie manifestiert sich durch selbstlimitierende Episoden, die in typischer Weise zusammen mit einem Schub der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung auftreten. Bei diesen Patienten finden sich häufig auch andere extraintestinale Manifestationen der CED (Abb. 3).



Abbildung 3: Pyoderma gangraenosum (Ulzeration mit Gangrän der Haut) des Unter schenkels in Abheilung bei einem Patienten mit Colitis ulcerosa und Arthropathie Typ I

Bei dem Typ II sind üblicherweise mehr als fünf Gelenke befallen und die oft symmetrische Entzündung der Gelenke persistiert über Monate bis Jahre unabhängig von der CED-Aktivität. Besonders häufig treten periphere Arthropathien bei CED-Patienten mit ausgedehntem Dickdarmbefall auf (Abb. 4).

Nach den aktuellen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) (Preiß et al. 2014, Dignass et al. 2011) sollte bei schubassoziierten Arthralgien (Typ I) die Therapieintensivierung der Grundkrankheit überprüft werden. Falls dies nicht ausreicht, kann eine analgetische Therapie mit Paracetamol (nach Ausschluss von Lebererkrankungen und Untergewicht) durchgeführt werden. Von Metamizol wird in der S3-Leitlinie von 2014 (s.o.) aufgrund des Agranulozytose-Risikos trotz der Zulassung bei chronischen starken Schmerzen in Deutschland abgeraten. Selektive Cox-2-Hemmer können bei therapierefraktären Arthralgien eingesetzt werden. Zwei prospektive Studien wiesen keine CED-Exazerbationen durch COX-2-Hemmer nach (El Miedany et al. 2006, Sandborn et al. 2006). Nichtselektive nichtsteroidale Antirheumatika sollten aufgrund der möglichen Exazerbation der Grunderkrankung nicht eingesetzt werden. Für die Arthritis (Typ II) werden Sulfasalazin und Methotrexat in der S3-Leitlinie von 2014 (s.o.) empfohlen. Methotrexat und Infliximab (Herfarth et al. 2002) sind in Bezug auf die Arthritis wirksamer als Sulfasalazin. Therapierefraktäre Polyarthritiden bei Patienten mit einem M. Crohn mit Kolonbefall sollten mit Anti-TNF- α -Antikörpern therapiert werden.



Abbildung 4: Massiver Befall des Sigmas bei einem Patienten mit Morbus Crohn und Arthropathie Typ II

In der aktuellen S3-Leitlinie der DGVS zum M. Crohn wird auf die Unterscheidung in Typ I und Typ II verzichtet. Sonstige Ursachen der peripheren Arthropathie bei CED-Patienten wie Arthralgien unter Glukokortikoidenzug, Kollagenosen oder die Anti-TNF- α -Behandlung sollten vor der Therapie ausgeschlossen werden.

Enteropathische Arthropathien infektiöser Genese

Reaktive Arthritiden, genauer postenteritische Arthropathien, können nach Infektionen mit enterogenen Bakterien wie *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Campylobacter jejuni* oder *Yersinia enterocolitica* auftreten. Die Inzidenz beträgt laut Hannu (2011) 0,6–27/100 000. In der Regel gehen die Erkrankungen mit abdominellen Krämpfen, Diarrhoen, blutigen Stühlen und zum Teil erhöhten Temperaturen einher. Bei der Yersinien-Infektion kann eine Diarrhoe auch ausbleiben. Diese Erkrankung äußert sich teilweise nur durch heftige abdominelle Koliken insbesondere im rechten Unterbauch, daher auch die Bezeichnung: „Pseudoappendizitis“. Die bakterielle Infektion geht der reaktiven Arthritis immer voraus. Man muss sie von Begleitarthritiden bei Infektionen und von septischen Arthritiden unterscheiden. Im Gelenk selbst sind bei der enteropathischen Arthropathie keine Erreger nachweisbar. Frühestens 2–4 Wochen nach dem Darminfekt kann eine Mon- oder Oligoarthritis auftreten, unabhängig von der Schwere der vorangegangenen Enteritis. Typischerweise sind die großen Gelenke der unteren Extremitäten asymmetrisch betroffen. In seltenen Fällen können die Gelenke der oberen Extremitäten befallen sein, eine Daktylitis auftreten oder extraartikuläre Manifestationen wie eine Tendinitis, Bursitis, Enthesitis, Konjunktivitis oder ein Erythema nodosum (Yersinien-Infektion). Beim Auftreten der Gelenksbeschwerden sind die Erreger im Stuhl meist nicht mehr nachweisbar. Lediglich der indirekte Nachweis mittels Antikörperdiagnostik ist in ca. 60 % noch möglich (Fendler et al. 2001). Immerhin treten in bis zu 10 % nach infektiösen Diarrhoen Arthropathien auf. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen, das Durchschnittsalter liegt bei 30–40 Jahren (Hannu 2011). Die akute reaktive enteropathische Arthritis dauert in der Regel 3–5 Monate, ist selbstlimitierend und muss nicht antibiotisch behandelt werden. Symptomatisch werden NSAR verabreicht. Hält die Gelenksymptomatik mehr als 6 Monate an, sprechen wir von einer chronischen reaktiven Arthritis, welche in 30 % der Fälle auftritt. Die Behandlung erfolgt mit Antibiotika. Die Therapiedauer ist umstritten. Allerdings konnten Arbeiten zeigen, dass eine mindestens 3-monatige Antibiotikatherapie die Langzeitprognose der reaktiven Arthritis erheblich verbessert, insbesondere in Bezug auf Folgeschäden wie die

anteriore Uveitis oder chronische Spondylarthropathien (Yli-Kerttula et al. 2003). In der Regel werden je nach Erreger Ciprofloxacin (2x500 mg/d) oder Doxycyclin (2x100 mg/d) eingesetzt. Falls nach 3 Monaten Antibiotikatherapie kein ausreichender Therapieerfolg eingetreten ist, sollte eine antirheumatische Basistherapie (Sulfasalazin) begonnen werden (Clegg et al. 1996).

Gastrointestinale Symptomatik als Folge antientzündlicher Therapie

Die gastrointestinalen Nebenwirkungen der nichtselektiven NSAR wie Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Diclofenac, Indometacin und Oxycame treten vermutlich durch die Inhibition der Cox-1 im Gastrointestinaltrakt auf. 70 % der Patienten entwickeln bei Wegfall des Prostaglandin-vermittelten Schleimhautschutzes unter der NSAR-Therapie Mukosaläsionen. In bis zu 25 % der Patienten entstehen Ulzera im Bereich des Magens oder seltener des Dünndarms (Bolten 1996). Durch die NSAR-Therapie bleiben die Ulzera häufig symptomlos. Bekannte Risikofaktoren für gastroenterologische Komplikationen bei der Einnahme von NSAR sind ein Lebensalter über 60 Jahren, gastroduodenale Ulzera in der Anamnese und *Helicobacter pylori*-Infektionen (Gargallo et al. 2014, Hernández-Díaz 2000). Das relative Risiko für gastrointestinale Komplikationen unter der Einnahme von verschiedenen NSAR einschließlich der Coxibe im Vergleich zu keiner Einnahme wurde anhand einer Metaanalyse untersucht, es lag bei 1,4–7,4 (Coxib and traditional NSAID Trialists' [CNT] Collaboration 2013). Zusätzlich wurde eine Zunahme des Risikos auf das 2- bis 3-Fache insbesondere bei hoher Dosierung mit Ausnahme von Celecoxib festgestellt (Castellsague et al. 2012). Nichtsteroidale Antirheumatika können zu schweren Rezidiven insbesondere bei CED-Patienten mit Kolonbefall führen. In unserem Patientengut war insbesondere Ibuprofen für akute Rezidive bei chronischen Kolitiden nach einer NSAR-Therapie verantwortlich. Adebayo und Bjarnason (2006) beschreiben bei über 60 % der Patienten mit Langzeitanwendung von NSAR Enteropathien. Mehr als 20 % der Patienten mit NSAR nehmen auch ASS ein. Eine Kombination von NSAR sollte vermieden werden. Falls die Einnahme von NSAR bei Risikogruppen erforderlich ist, sollte sie mit Protonenpumpenhemmern oder Misoprostol kombiniert werden, vorzugsweise sollten Coxibe verwendet werden.

Systemische Immunsuppressiva wie Azathioprin, Cyclosporin, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil und Biologika weisen ebenfalls nicht wenige gastrointestinale Nebenwirkungen auf wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen und Diarrhoe.

Literatur

Adebayo D, Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? *Postgrad Med J* 2006;82(965): 186–191

Aringer M, Müller-Ladner U, Burkhardt H, Distler JH, Distler O, Graninger WB, Günther C, Hunzelmann N, Kiener H, Sticherling M, Sunderkötter C, Walker UA, Riemekasten G. Gemeinsame deutschsprachige Nomenklatur für die systemische Sklerose. *Z Rheumatol* 2015;74(2):100–103

Allanore Y. Systemic Sclerosis. In: *Eular Textbook on Rheumatic Diseases*. Bijlsma JW (ed). BMJ Group 2012

Bolten W. Rheuma und Magen-Darm-Trakt. *Dtsch Arztebl* 1996;93(7):380–384

Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourier-Reglat A, Nicotra F, Sturkenboom M, Perez-Gutthann S; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012;35(12): 1127–1146

Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Cush JJ, Vasey FB, Schumacher HR Jr, Budiman-Mak E, Balestra DJ, Blackburn WD, Cannon GW, Inman RD, Alepa FP, Mejias E, Cohen MR, Makkena R, Mahowald ML, Higashida J, Silverman SL, Parhami N, Buxbaum J, Haakenson CM, Ward RH, Manaster BJ, Anderson RJ, Henderson WG, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996;39(12):2021–2027

Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, Bombardier C, Cannon C, Farkouh ME, FitzGerald GA, Goss P, Halls H, Hawkey C, Hennekens C, Hochberg M, Holland LE, Kearney PM, Laine L, Lanasa A, Lance P, Laupacis A, Oates J, Patrono C, Schnitzer TJ, Solomon S, Tugwell P, Wilson K, Wittes J, Baigent C. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382(9894):769–779

Dignass A, Preiß JC, Aust DE, Autschbach F, Ballauff A, Barretton G, Bokemeyer B, Fichtner-Feigl S, Hagel S, Herrlinger KR, Jantschek G, Kroesen A, Kruis W, Kucharzik T, Langhorst J, Reinshagen M, Rogler G, Schleiermacher D, Schmidt C, Schreiber S, Schulze H, Stange E, Zeitz M, Hoffmann JC, Stallmach A et al. Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011. *Z Gastroenterol* 2011;49:1276–1341

El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2006;101(2):311–317

Fendler C, Laitko S, Sörensen H, Gripenberg-Lerche C, Groh A, Uksila J, Granfors K, Braun J, Sieper J. Frequency of triggering bacteria in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis and the relative importance of the tests used for diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(4):337–343

Gargallo CJ, Sostres C, Lanasa A. Prevention and treatment of NSAID gastropathy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2014;12(4):398–413

Hannu T. Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25(3):347–357

Herfarth H, Obermeier F, Andus T, Rogler G, Nikolaus S, Kuehbacher T, Schreiber S. 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* 2002;97(10): 2688–2690

Hernández-Díaz S, Rodríguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000;160(14):2093–2099

Luciano L, Granel B, Bernit E, Harle JR, Baumstarck K, Grimaud JC, Bouvier M, Vitton V. Esophageal and anorectal involvement in systemic sclerosis: a systematic assessment with high resolution manometry. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34 Suppl 100(5):63–69

Mahmoudi M, Aslani S, Nicknam MH, Karami J, Jamshidi AR. New insights toward the pathogenesis of ankylosing spondylitis; genetic variations and epigenetic modifications. *Mod Rheumatol* 2016;1–12

Mercecia C. Systemic Sclerosis. In: Eular Textbook on Rheumatic Diseases. Bijlsma JW (ed). BMJ Group 2012

Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Goemaere S, De Clercq L, Schatteman L, Gyselbrecht L, Elewaut D. *J Rheumatol* 1995;22(12):2279–2284

Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998;42(3):387–391

Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignaß A, Häuser W, Hartmann F, Herrlinger KR, Kaltz B, Kienle P, Kruis W, Kucharzik T, Langhorst J, Schreiber S, Siegmund B, Stallmach A, Stange ED, Stein J, Hoffmann JC. Aktualisierte S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn 2014. *Z Gastroenterol* 2014;52(12):1431–1484

Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, Lorenz RG, Steidle GM, Robbins JL, Kent JD, Bloom BJ. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(2):203–211

van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27(4):361–368

Varkas G, Van Praet L, Cypers H, Elewaut D. Spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. Comorbidity and treatment implications. *Z Rheumatol* 2013;72(6):524–529

Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, Möttönen T, Hakola M, Korpela M, Sanila M, Uksila J, Toivanen A. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(9):880–884

