

Gastroenterologische Aspekte der Rheumatologie und rheumatologische Aspekte der Gastroenterologie

Autor:

Prof. Dr. med. Yvonne Dörffel und Prof. Dr. med. Frank Buttgereit
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. Gemeinsame deutschsprachige Nomenklatur für die systemische Sklerose Zeitschrift für Rheumatologie, March 2015, Volume 74, Issue 2, pp 100–103). Die Prävalenz der SSc wird mit 30 bis 443 pro eine Million Einwohner angegeben (Morrisroe K, Frech T, Schniering J, Maurer B, Nikpour M. Systemic sclerosis: The need for structured care. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2016; 30(1):3–21. [PubMed: 27421213]) Die Art und die Verteilung des Organbefalls sind allerdings weniger durch die Ausprägung der Hautbeteiligung, als vielmehr mit der 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, pulmonalarterielle Hypertonie oder gastroenterologische Manifestationen) nicht ausreichend Rechnung trägt (Aringer et al. Z Rheum 2015). Auch wurde der Begriff „progressive systemische Sklerose“ verlassen, weil die Erkrankung nicht bei jedem Patienten bzw. in jeder Situation rasch voranschreitet. Ebenso sollte heute nicht mehr das Akronym CREST – entsprechend den klinischen Manifestationen Calzinose, Raynaud-Phänomen, ö(e)sophageale Dysmotilität, Sklerodaktylie (Abbildung 1) und Teleangiektasien (Abbildung 2) – verwendet werden, vor allem nicht als Synonym für die lcSSc. Begründet wird dies mit der Tatsache, dass das „CREST-Syndrom“ häufig inkomplett auftritt. Ferner wird mit dem Akronym nicht berücksichtigt, dass bei dieser Form die lebensbedrohliche pulmonal-arterielle Hypertonie bei etwa

20 % der betroffenen Patienten und Patientinnen 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 eine in der Regel typische Hautbeteiligung und durch viszerale Manifestationen. 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., Systemic Sclerosis in Eular Textbook on Rheumatic Diseases, Editor JWJ Bijlsma 2012; published by BMJ Group) zu nennen. Die SSc-Klassifikationskriterien (van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2013; 65(11):2737–47. [PubMed: 24122180]) beinhalten nicht die gastrointestinalen Manifestationen, obwohl sie bei bis zu 95 % der Patienten substantiell zur Krankheitslast beitragen und in 6–12 % für die Mortalität verantwortlich sind. (Frech TM, Mar, D.Rheum Dis Clin North Am. 2018 February; 44(1): 15–28. doi:10.1016/j.rdc.2017.09.002). Eine aktuelle Einschätzung besagt, dass Malabsorption, gastroösophagealer Reflux, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Verstopfung wichtige gastrointestinale Komplikationen darstellen, die trotz



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.

unterschiedlicher Ausprägung die Lebensqualität bei fast allen Patienten einschränken. Eine schwer ausgeprägte gastrointestinale Beteiligung tritt bei bis zu 8 % der Patienten auf und ist assoziiert mit einer höheren Krankheitslast und einem schlechteren Verlauf. (Frech TM, Mar, D.Rheum Dis Clin North Am. 2018 February; 44(1): 15–28. doi:10.1016/j.rdc.2017.09.002). 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 Ösophagusphinkters 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 gastro-ösophagealen Refluxkrankheit mit Sodbrennen. Dies kann bei einem chronisch-aggressiven Verlauf zu Komplikationen wie der Entwicklung eines Barrett-Ösophagus führen. 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 gastro-ösophagealen Refluxkrankheit hatten und 66.9 % an einer Dysphagie litten (Luciano et al., Clin Exp Rheum 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 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 Malabsorptionssymptomik führt (Allanore et al., Systemic Sclerosis in Eular Textbook on Rheumatic Diseases, Editor JWJ Bijlsma 2012; published by BMJ Group).

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 Psoriasisarthritis, die Arthritis bei chronischer Darmerkrankung und die undifferenzierte SpA eingeordnet. Die AS (auch Spondylitis ankylosans genannt) ist der Prototyp der Spondyloarthritiden (Mahmoudi et al., Mod Rheumatol 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., Systemic Sclerosis in Eular Textbook on Rheumatic Diseases, Editor JWJ Bijlsma 2012; published by BMJ Group).

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
 Graduierung: 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, Arthr Rheum, 1984).

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 haben mikroskopische Zeichen einer Darmentzündung, die dann reversibel sind, wenn die Gelenkentzündung verschwindet (und umgekehrt) (Varkas et al. *Z Rheum* 2013; Mielants et al. *J. Rheumatol* 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 gleichzeitig eine entzündliche Darmerkrankung in Form eines Morbus Crohn oder einer Colitis ulcerosa bestehen. Allgemein wird angegeben, dass bei 5 % – 15 % der Patienten mit SpA eine entzündliche Darmerkrankung nachweisbar ist, wenngleich systematische koloskopische Untersuchungen bei zu einem Drittel und Video-Kapselendoskopien gar bei mehr als 40 % der Patienten eine für den Morbus Crohn (CD) charakteristische mukosale Entzündung fanden. Kopylov U et al., Detection of Crohn Disease in Patients with Spondyloarthritis: The SpACE Capsule Study. *J Rheumatol*. 2018 Apr;45(4):498–505. doi: 10.3899/jrheum.161216. Epub 2018 Feb 15. Wichtig ist, dass oft subklinische Darmentzündungen auftreten. Diese stellen nicht die Folge des systemischen Entzündungsprozesses dar, sondern werden nach neueren Erkenntnissen anscheinend durch eine Darmdysbiose ausgelöst, die möglicherweise aktiv an der Pathogenese der Krankheit beteiligt ist. (Rizzo A, Ferrante A, Guggino G, Ciccia F. Gut inflammation in spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 Dec;31(6):863–876. doi: 10.1016/j.berh.2018.08.012. Epub 2018 Sep 27.) Schleimhautbiopsien im Colonbereich haben 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 fanden, dass etwa 6 % eine definierte entzündliche Darmerkrankung entwickeln.

In einer kürzlich publizierten Studie wurden fast 4000 Patienten mit AS bzgl. des Vorliegens von gastrointestinalen Manifestationen außer entzündlichen Darmerkrankungen untersucht. Berichtet wurden Prävalenzen von 10.7 % für gastrointestinales Ulzerationen, 4.7 % für virale Hepatitiden und 1.5 % für eine Divertikulitis. Ferner wurde festgestellt, dass das Auftreten einer Divertikulitis mit der SpA-Krankheitsdauer (vor allem bei axialer Erkrankung) zunimmt. Derakhshan, MD et al., Association of Diverticulitis with Prolonged Spondyloarthritis: An Analysis of the ASAS-COMOSPA International Cohort. *J Clin Med*. 2019 Feb 26;8(3). pii: E281. doi: 10.3390/jcm8030281.

Schaut man sich umgekehrt Patienten mit enteropathischer Arthritis an, so weisen diese zu 28–35 % der eine axiale Erkrankung auf, 10–20 % zeigen eine isolierte Sakroiliitis, 7–12 % haben eine Spondylitis, 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., *Systemic Sclerosis in Eular Textbook on Rheumatic Diseases*, Editor JWJ Bijlsma 2012; published by BMJ Group).

CED (Chronisch entzündliche Darmerkrankungen) – assoziierte periphere Arthropathie

Bis 20% der Patienten mit einem Morbus Crohn oder bis zu 14% mit Colitis ulcerosa leiden an einer peripheren Arthropathie (Harbord M, Annese V, Vavricka SR et al. The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2016;10:239–254). 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 TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998;42:387–391). Diese wurden in der ECCO Guideline zu extraintestinalen Manifestationen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen weitestgehend übernommen

(Harbord M, Annese V, Vavricka SR et al. The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2016;10:239–254). Bei dem oligoartikulären Typ 1 liegt eine schmerzhafte Schwellung von weniger als fünf, meist größeren Gelenken vor (Sprung-, Kniegelenke). Die Arthropathie manifestiert sich durch selbst-limitierende Episoden, die weniger als 10 Wochen anhalten und in typischer Weise zusammen mit einem Schub der chronisch entzündlichen Darmerkrankung auftreten. Bei dem Typ 2 sind üblicherweise mehr als fünf Gelenke insbesondere der oberen Extremitäten befallen, die oft symmetrische Entzündung der Gelenke persistiert über Monate bis Jahre unabhängig von der CED-Aktivität. Besonders häufig treten periphere Arthropathien bei M. Crohn Patienten mit ausgedehntem Dickdarmbefall auf. Die ASAS Klassifikation für periphere Spondylarthritiden von 2011 wurde aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener CED Patienten (n=6) von der ECCO Guideline nicht verwendet. CED-assoziierte Arthropathien sind von Arthralgien zu differenzieren z. B. bei Corticosteroid-Entzug, Azathioprin Therapie oder Infliximab-assoziiertem Lupus ähnlichem Syndrom.

Nach den aktuellen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) (Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ et al. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn. *Z Gastroenterol* 2014; 52:1431–1484) sollte bei schubassoziierter Gelenkbeteiligung die Notwendigkeit für eine Therapieintensivierung der Grunderkrankung überprüft



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

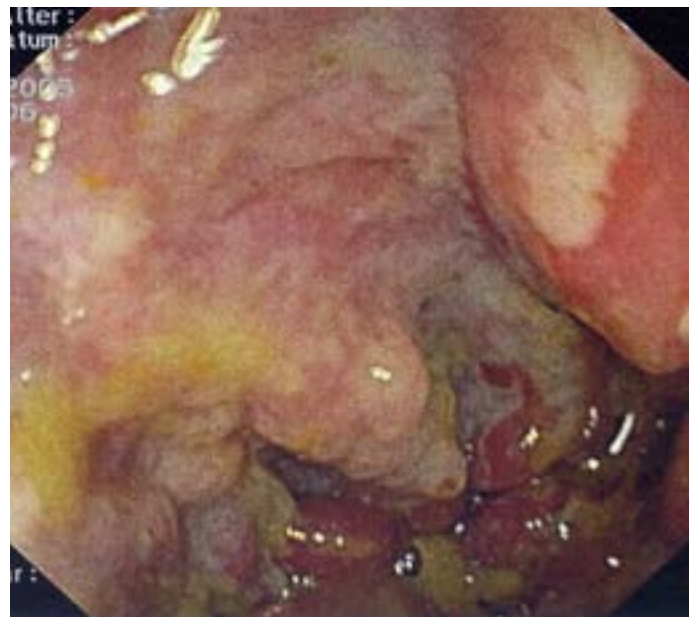


Abbildung 4: Massiver Befall des Sigmas bei einem Patienten mit Morbus Crohn und Arthropathie Typ II

werden. Zum Einsatz kommen Analgetika mit physikalischen Maßnahmen oder Paracetamol, falls eine Therapieintensivierung nicht ausreicht. Unselektive NSAR (Nichtsteroidale Antirheumatika) sollten nicht verwendet werden aufgrund der möglichen Exazerbation der Grunderkrankung. COX-2-selektive Antiphlogistika können bei therapierefraktären peripheren Gelenkschmerzen eingesetzt werden. Bei peripheren Arthritiden wird primär Sulfasalazin, bei schweren Verläufen Methotrexat empfohlen.

Reaktive Arthritiden postenteritischer Genese

Infektreaktive Arthritiden können nach Infektionen mit enterogenen Bakterien wie Salmonellen, *Shigella flexneri*, *Campylobacter jejuni* oder *Yersinia enterocolitica* bzw. pseudotuberculosis mit einer Inzidenz um 1 % auftreten (Ajene AN, Fischer Walker CL, Black RE. Enteric pathogens and reactive arthritis: A systematic review of *Campylobacter*, *Salmonella* and *Shigella*-associated reactive arthritis. *J Health Popul Nutr* 2013; 31:299–307) In der Regel gehen die Salmonellen Infektionen mit Diarrhoen und zum Teil erhöhten Temperaturen einher, septische Arthritiden können vorkommen. Bei der Infektion mit Shigellen treten eher blutige Diarrhoen und höhere Temperaturen auf. Im Fall einer Yersinien-Infektion kann eine Diarrhoe auch ausbleiben. Diese Erkrankung äußert sich teilweise nur durch heftige abdominale Koliken insbesondere im rechten Unterbauch, daher auch die Bezeichnung: „Pseudoappendizitis“. Die bakterielle Infektion geht der infektreaktiven Arthritis immer voraus. Man muss sie von Begleitarthritiden während Infektionen und septischen Arthritiden unterscheiden. Frühestens 7–20 Tage nach dem Darminfekt kann eine Mon- oder Oligoarthritis auftreten, unabhängig von der Schwere der vorangegangenen Enteritis. Typischerweise sind die großen Gelenke der unteren Extremitäten betroffen. Schmitt hat in einer Übersichtsarbeit die Kriterien für eine reaktive Arthritis zusammengefasst (Tabl.1) (Schmitt SK. Reactive Arthritis. *Infect Dis Clin N Am* 2017; 31:265–277). Ein höheres Risiko für die Entwicklung einer postenteritischen Arthritis haben Patienten mit positivem Nachweis von HLA B27. Beim Auftreten der Gelenksbeschwerden sind die Erreger im Stuhl meist nicht mehr nachweisbar. Lediglich der indirekte Nachweis mittels Antikörperdiagnostik (IgG- und IgA-Antikörpern) ist noch möglich. Der Erregernachweis im Gelenk mittels PCR ist in der Routinediagnostik meist nicht verfügbar und nicht erforderlich. Dabei sind Patienten zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr am häufigsten betroffen. Die Gelenksymptomatik hält bei ca. 50 % der Patienten 6–12 Monate an (Schmitt SK. Reactive Arthritis. *Infect Dis Clin N Am* 2017; 31:265–277). In 30 % der Fälle treten chronische

Verläufe auf. (Curry JA, Riddle MS, Gormley RP et al. The epidemiology of infectious gastroenteritis related reactive arthritis in U.S. military personnel: A case-control study. *BMC Infect Dis* 2010; 10:266. PMID:20836849). Die antibiotische Therapie ist umstritten. Allerdings konnte eine Arbeitsgruppe zeigen, dass eine mindestens 3-monatige Antibiotikatherapie die Langzeitprognose erheblich verbessert, das entspricht auch unseren Erfahrungen insbesondere bei Yersinien-induzierter Arthritis. Aufgrund der zumindest fakultativ intrazellulären Lage der Erreger postenteritischer Arthritiden scheint die ausgedehnte Therapiedauer gerechtfertigt. (Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U et al. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:880–884). Je nach Erreger werden Ciprofloxacin (2 x 500 mg/d) oder Doxycyclin (2 x 100 mg/d) eingesetzt. Spätestens nach 3 Monaten sollte bei nicht ausreichendem Therapieerfolg eine antirheumatische Basistherapie begonnen werden. Studien liegen zu Sulfasalazin vor mit Dosierungen von 2000mg/d (Egsmose C, Hansen TM, Andersen LS et al. Limited effect of sulfasalazine treatment in reactive arthritis. A randomized double blind placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:32–36). Bei fehlendem Ansprechen wird Methotrexat empfohlen, obwohl wir dazu keine Studiendaten haben (Schmitt SK. Reactive Arthritis. *Infect Dis Clin N Am* 2017; 31:265–277).

Gastrointestinale Symptomatik als Folge antientzündlicher Therapie

Die gastrointestinalen Nebenwirkungen der nicht-selektiven NSAR wie Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Diclofenac, Indometacin und Oxycame treten u.a. durch die Inhibition von COX-1 in der Mucosa des Gastrointestinaltraktes auf. 15–40 % der Patienten entwickeln unter Langzeit NSAR-Therapie gastroduodenale Ulzerationen (Geis GS, Stead H, Wallemark CB, et al. Prevalence of mucosal lesions in the stomach and duodenum due to chronic use of NSAID in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis, and interim report on prevention by misoprostol of diclofenac associated lesions. *J Rheumatol Suppl* 1999;28:11–14). Durch die NSAR Therapie bleiben die Ulcera häufig symptomlos. Nichtsteroidale Antirheumatika können zu schweren Rezidiven insbesondere bei CED Patienten mit Colonebefall führen. In unserem Patientengut war vor allem Ibuprofen für akute Rezidive bei chronischen Colitiden verantwortlich. Adebayo und Bjarnason beschreiben bei über 60 % der Patienten mit Langzeitanwendung von NSAR Enteropathien (Is non-

steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? Postgrad Med J 2006;82:186–191). Neueste Untersuchungen weisen darauf hin, dass die NSAR unabhängig von der COX-1 Inhibition intestinale Zellen zerstören, indem sie zu Verletzungen der Membran und der Mucosa führen (Bjarnason I, Scarpignato C, Holgren E et al. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Gastroenterol 2018;154:500–514).

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

Tabelle 1 modifiziert nach Schmitt SK.

Kriterien für die reaktive Arthritis	
1	Arthritis nach einem Zeitraum von Tagen bis Wochen auftretend nach enteraler Infektion, welche mittels Klinik oder Labordiagnostik bestätigt wurde.
2	Asymmetrische Mon- oder Oligoarthritis üblicherweise der unteren Extremität.
3	Ausschluss anderer Ursachen wie einer septischen Arthritis oder Gicht.

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

Ajene AN, Fischer Walker CL, Black RE. Enteric pathogens and reactive arthritis: A systematic review of *Campylobacter*, *Salmonella* and *Shigella*-associated reactive arthritis. *J Health Popul Nutr* 2013; 31:299–307

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

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

Bjarnason I, Scarpignato C, Holgren E et al. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterol* 2018;154:500–514

Derakhshan, MD et al., Association of Diverticulitis with Prolonged Spondyloarthritis: An Analysis of the ASAS-CO-MOSPA International Cohort. *J Clin Med*. 2019 Feb 26;8(3). pii: E281. doi: 10.3390/jcm8030281

Detection of Crohn Disease in Patients with Spondyloarthritis: The SpACE Capsule Study. *J Rheumatol*. 2018 Apr;45(4):498–505. doi: 10.3899/jrheum.161216. Epub 2018 Feb 15

Egsmose C, Hansen TM, Andersen LS et al. Limited effect of sulfasalazine treatment in reactive arthritis. A randomized double blind placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:32–36

Frech TM, Mar, D. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018 February; 44(1): 15–28. doi:10.1016/j.rdc.2017.09.002

Geis GS, Stead H, Wallemark CB, et al. Prevalence of mucosal lesions in the stomach and duodenum due to chronic use of NSAID in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis, and interim report on prevention by misoprostol of diclofenac associated lesions. *J Rheumatol Suppl* 1999;28:11–14

Harbord M, Annese V, Vavricka SR et al. The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohn`s Colitis*. 2016;10:239–254

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

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

Morrisroe K, Frech T, Schniering J, Maurer B, Nikpour M. Systemic sclerosis: The need for structured care. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016; 30(1):3–21. [PubMed: 27421213]

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

Rizzo A, Ferrante A, Guggino G, Ciccia F. Gut inflammation in spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 Dec;31(6):863–876. doi: 10.1016/j.berh.2018.08.012. Epub 2018 Sep 27.

Schmitt SK. Reactive Arthritis. *Infect Dis Clin N Am* 2017; 31:265–277

van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013; 65(11):2737–47. [PubMed: 24122180]

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 et al. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:880–884

