

J. Gastroenterol. Hepatol. Erkr. 2019 · 17:108–124  
<https://doi.org/10.1007/s41971-019-00063-4>  
 Online publiziert: 28. November 2019  
 © Der/die Autor(en) 2019



Christoph Högenauer<sup>1</sup> · Daniela Häusler<sup>2,3</sup> · Herwig Pieringer<sup>4</sup> · Leo Richter<sup>5</sup> · Marion Funk<sup>6</sup> · Robert Müllegger<sup>7</sup> · Beate Langner-Wegscheider<sup>8</sup> · Alexander Moschen<sup>9</sup> · Kurt Redlich<sup>10</sup> · Harald Vogelsang<sup>11</sup> · Wolfgang Weger<sup>12</sup> · Christian Dejaco<sup>13</sup>

<sup>1</sup> Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich; <sup>2</sup> WISIA Women in Science an Interdisciplinary Association, Wien, Österreich; <sup>3</sup> AbbVie GmbH, Wien, Österreich; <sup>4</sup> Innere Medizin, Klinik Diakonissen Linz, Linz, Österreich; <sup>5</sup> Abteilung für Dermatologie und Venerologie, Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien, Österreich; <sup>6</sup> Universitätsklinik für Augenheilkunde und Optometrie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; <sup>7</sup> Abteilung für Dermatologie und Venerologie, Landeskrankenhaus Wiener Neustadt, Wiener Neustadt, Österreich; <sup>8</sup> Universitätsaugenklinik, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich; <sup>9</sup> Christian-Doppler-Labor für Mukosale Immunologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich; <sup>10</sup> 2. Medizinische Abteilung – Zentrum für Diagnostik und Therapie rheumatischer Erkrankungen, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien, Österreich; <sup>11</sup> Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; <sup>12</sup> Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich; <sup>13</sup> Landesweiter Dienst für Rheumatologie, Südtiroler Sanitätsbetrieb und Abteilung Rheumatologie und Immunologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

## Interdisziplinäres Management immunmediierter Erkrankungen – eine österreichische Perspektive

### Hintergrund

Immunmedierte Erkrankungen („immune-mediated inflammatory diseases“ – IMID) stellen eine klinisch heterogene Gruppe von Pathologien dar, die u. a. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED), chronisch-entzündliche Hauterkrankungen, rheumatische Erkrankungen und Augenerkrankungen umfassen [1]. Überschneidungen innerhalb der IMID betreffen sowohl klinische und immunologische Charakteristiken, als auch ätiologische genetische Faktoren [2].

Klinisch gesehen unterscheiden sich die Erkrankungen in dem primär erkrankten Organ (Darm, Haut, Gelenke, Augen) und dem Zeitverlauf der Krankheitspräsentation. Innerhalb einer einzelnen sog. primären IMID kann je nach Pa-

tient sowohl die klinische Manifestation als auch der Schweregrad der Erkrankung eine hohe Variabilität aufweisen [3].

Eine primäre IMID stellt somit die Ersterkrankung dar, die diagnostiziert wird und mit dem Organ zusammenhängt, in dem sie auftritt (z. B. Morbus Crohn). Von einer sekundären IMID spricht man, wenn als Folge zur primären IMID oder aus pathologischen Gründen parallel dazu eine weitere IMID hinzukommt (z. B. Morbus Crohn mit einer weiteren Krankheitsmanifestation in den Gelenken).

IMID liegen – laut dem heutigen Stand der Forschung – gemeinsame pathogene Mechanismen bzw. zytokinassozierte Signaltransduktionswege zugrunde. Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen dem Einfluss von Zytokinen auf Autoimmunerkrankungen und ihre Rolle für eine zielgerichtete Therapie ermöglichten ein neues Verständnis von IMID.

Zahlreiche Studien ergaben, dass der Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) einen Schlüsselfaktor in der Pathogenese von IMID darstellt, was ihn zu einem validen therapeutischen Ziel macht und zur Entwicklung effektiver Therapien führte. Vice versa reflektiert die breite Wirksamkeit von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren bei zahlreichen IMID die zentrale Rolle von TNF- $\alpha$  im Zytokinnetzwerk [3].

Weitere gemeinsame pathologische Mechanismen der IMID basieren unter anderem auf dem Interleukin(IL)-12/-23-Signaltransduktionsweg, dem „major histocompatibility complex“ (MHC) und dem Protein „tyrosin-phosphatase non-receptor type 22“ (PTPN22), die ebenso therapeutische Implikationen mit sich bringen [3].

TNF- $\alpha$ -Inhibitoren haben insgesamt die höchste Reichweite und Wirksamkeit bei unterschiedlichen IMID und damit auch die meisten zugelassenen Indikationen, gefolgt von IL-12/-23-, IL-17- sowie IL-6-Inhibitoren und weiteren Biologika

Publikation der Arbeitsgruppe für CED der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH).



steht, ist es wichtig, klar zu entscheiden, welche Patienten von welchen Fachdisziplinen (evtl. auch gemeinsam) behandelt werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Hilfestellung zur Diagnostik der IMID anhand von interdisziplinären Kriterien und auch für eine fächerübergreifende Therapie zu geben.

Hierfür wird über die Disziplinen der Gastroenterologie, Dermatologie, Rheumatologie und Ophthalmologie ein Überblick gegeben. Pro Fachrichtung werden folgende Fragestellungen beleuchtet:

Wie präsentieren sich die primären IMID aus diesen Fachbereichen klinisch und wie können sie diagnostiziert und therapeutisch behandelt werden? Welche sekundären IMID können mit der jeweiligen Grunderkrankung assoziiert sein und wie werden diese in Kombination optimal therapiert? Welche typischen Symptome und Befunde sollten bei einer sekundären IMID zu einer Zuweisung zu einer anderen Fachdisziplin führen? Welche klinischen bzw. laborklinischen Parameter sollten vor Überweisung des Patienten eingeholt werden?

In der Diskussion werden Ansätze aufgezeigt, wie das interdisziplinäre Management von Patienten mit sekundären IMID sinnvoll gewährleistet und optimiert werden kann. Darüber hinaus ist es auch von hoher Bedeutung, IMID-Patienten hinsichtlich der möglichen Zusammenhänge der unterschiedlichen Symptome der primären sowie der sekundären IMID aufzuklären.

### Exemplarische immunmedierte Erkrankungen

In den folgenden Unterkapiteln werden die in Abschnitt *Hintergrund* aufgezählten Disziplinen bzw. deren häufigste IMID nach Gesichtspunkten wie Klinik, Anamnese, Diagnostik, Therapie und interdisziplinäres Management beschrieben.

J. Gastroenterol. Hepatol. Erkr. 2019 · 17:108–124 <https://doi.org/10.1007/s41971-019-00063-4>  
© Der/die Autor(en) 2019

C. Högenauer · D. Häusler · H. Pieringer · L. Richter · M. Funk · R. Müllegger · B. Langner-Wegscheider · A. Moschen · K. Redlich · H. Vogelsang · W. Weger · C. Dejaco

## Interdisziplinäres Management immunmediierter Erkrankungen – eine österreichische Perspektive

### Zusammenfassung

Immunmedierte inflammatorische Erkrankungen (IMID) sind eine klinisch heterogene Gruppe von Erkrankungen, die genetische, ätiologische und auch klinische Überschneidungen aufweisen. Nach dem heutigen Stand der Forschung liegen den sog. primären IMID gemeinsame pathogene Mechanismen und zytokinassozierte Signaltransduktionswege zugrunde. Zu den primären IMID zählen unter anderem chronisch-entzündliche Darm-, Haut- und Augenerkrankungen sowie rheumatische Erkrankungen. Patienten, die an einer primären IMID erkrankt sind, weisen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer sekundären IMID auf. Die vorliegende Arbeit skizziert die Abgrenzung zwischen primären und sekundären IMID unter Berücksichtigung von Komplikationen und Komorbiditäten. Ausgehend von den Fächern Gastroenterologie, Dermatologie, Rheumatologie

und Ophthalmologie wird ein möglicher optimaler interdisziplinärer Umgang mit IMID-Patienten diskutiert. Im speziellen werden Leitsymptome, die auf eine IMID hinweisen, und diagnostische Maßnahmen beschrieben, die vor Überweisung eines Patienten zum entsprechenden Spezialisten durchgeführt werden sollten. Da einzelne Patienten, die unter mehreren IMID leiden, eine therapeutische Herausforderung darstellen, können hierfür interdisziplinäre Sprechstunden bzw. sog. Immunoboards in der klinischen Praxis hilfreich sein.

### Schlüsselwörter

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen · Immunmedierte Erkrankungen (IMID) · Sekundäre IMID · Interdisziplinäres Management · TNF- $\alpha$ -Inhibitoren

## Interdisciplinary Management of Immune-Mediated Diseases—An Austrian Perspective

### Abstract

Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) are a clinically heterogeneous group of diseases, which have certain genetic, etiological and clinical traits in common. According to the current state of science, so-called primary IMIDs share pathogenic mechanisms and cytokine-associated signal pathways. Primary IMIDs include chronic inflammatory diseases of the gut, the skin and the eyes as well as rheumatic diseases. This paper outlines the differences between primary and secondary IMIDs, taking into account complications and comorbidities. Starting from the specialties of gastroenterology, dermatology, rheumatology and ophthalmology, an interdisciplinary approach to IMID patients is discussed.

In particular, we describe key symptoms indicative of IMID and diagnostic measures, which should be performed prior to referring a patient to the appropriate specialist. Since individual patients who suffer from multiple IMIDs present a therapeutic challenge, interdisciplinary consultations or so-called immunoboards can be helpful in clinical practice.

### Keywords

Inflammatory bowel diseases · Immune-mediated inflammatory diseases · Secondary immune-mediated inflammatory diseases · Interdisciplinary management · TNF- $\alpha$  inhibitors

### Gastroenterologie: Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

#### Klinik, Anamnese und Diagnostik

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa weisen in Österreich eine Prävalenz von ca. 0,5–1 % auf [19] und gehören zwar beide zu den sog. chronisch-entzünd-

lichen Darmerkrankungen, zeigen aber deutliche phänotypische Unterschiede. Die Colitis ulcerosa beschränkt sich auf das Kolon, wobei unterschiedliche Ausdehnungen, wie Proktitis, linksseitige Kolitis und Pankolitis, unterschieden werden. Beim Morbus Crohn kann jeder Abschnitt des Gastrointestinaltrakts

Hier steht eine Anzeige.



**Tab. 1** Primäre IMID und Risiko für sekundäre IMID [4]

Primäre IMID	Stichprobe (n)		Inzidenz jeglicher sekundärer IMID (pro 1000 Personenjahre)		% mit ≥ 1 sekundären IMID		Hazard Ratio der sekundären IMID							
	Fälle	Kontr.	Fälle	Kontr.	Fälle	Kontr.	Alle	AS	AI/HS	PsA	PsO	RA	UV	CED
AS	6352	4.059.296	105,2	3,3	26,0	1,0	31,4	–	3,3	50,8	8,6	63,2	54,9	16,0
AI/HS	14.136	8.447.796	17,6	3,2	5,2	0,9	5,4	4,4	–	2,7	6,7	4,6	5,3	5,6
PsA	8406	5.380.715	234,1	3,6	47,2	1,1	62,2	71,4	10,5	–	163,2	91,5	10,0	7,3
PsO	115.141	74.228.131	33,4	2,6	10,2	0,8	13,0	5,8	8,5	197,3	–	7,9	4,5	4,1
RA	103.036	68.808.782	46,3	2,7	13,1	0,8	16,8	78,5	8,1	46,9	7,2	–	8,2	7,6
UV	34.422	22.166.447	32,7	3,4	9,7	1,0	9,6	89,3	6,9	5,5	4,2	11,1	–	8,7
CED	68.535	42.371.796	23,1	3,1	7,2	1,0	7,5	13,4	8,0	2,3	5,0	7,4	10,2	–

Eine Hazard Ratio >1 zeigt ein erhöhtes Risiko für Patienten – im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen – an; alle Hazard Ratios sind signifikant ( $p < 0,002$ )  
 IMID Immunmedierte inflammatorische Erkrankungen, AS ankylosierende Spondylitis, AI/HS Acne inversa/Hidradenitis suppurativa, PsA Psoriasisarthritis, PsO Psoriasis, RA rheumatoide Arthritis, UV Uveitis, CED chronisch-entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)

– vom Mund bis zum Anus – betroffen sein. Nicht selten finden sich beim Morbus Crohn, der sich klinisch deutlich heterogener als die Colitis ulcerosa präsentiert, schon initial Komplikationen wie Fisteln oder Stenosen. Die Symptomatik bei CED hängt stark vom befallenen Darmabschnitt ab [20].

Als Leitsymptome der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen gelten die chronische Diarrhö, die (per definitionem) länger als 4 Wochen andauert (in Abgrenzung zu Diarrhö infektiöser Genese), Bauchschmerzen, blutige Stühle, Urgenzen, Tenesmen, rasche Gewichtsabnahme und nächtliche Symptome. Der Verlauf von CED ist häufig schubweise, es wechseln sich also chronisch-aktive mit inaktiven Phasen ab, in anderen Fällen besteht ein chronisch-aktiver Verlauf.

Die differenzialdiagnostische Unterscheidung einer inflammatorischen Diarrhö von einer Diarrhö funktioneller Genese (Reizdarm) kann mittels des Biomarkers Calprotectin aus einer Stuhlprobe bestimmt werden. Fäkales Calprotectin ist ein Protein, das zum Großteil von neutrophilen Granulozyten gebildet wird und auf ein entzündliches Geschehen im Verdauungstrakt hinweist. Hohe Mengen von fäkalem Calprotectin können, müssen aber nicht auf CED hinweisen, da dieser Marker nur eine mäßige Spezifität aufweist. Entzündliche chronische Durchfallerkrankungen anderer Genese (u. a. persistierende gastrointestinale Infektionen, Strahlenkolitis,

Diversionskolitis, divertikelassoziierte Kolitis, ischämische Kolitis oder NSAR-induzierte Kolitis) können ebenso zu erhöhten Calprotectinwerten führen. Zum Ausschluss einer CED kann ein nichterhöhter Calprotectinwert aber als ausgezeichneter negativ-prädiktiver Marker herangezogen werden [21].

Von den serologischen Markern korreliert das hochsensitive C-reaktive Protein (hsCRP) am besten mit der endoskopischen Aktivität. Einige Patienten weisen trotz endoskopischer Veränderungen keine erhöhten hsCRP-Werte auf [21, 22]. Zusammenfassend kann man sagen, dass das fäkale Calprotectin von den Laborparametern der sinnvollste und aussagekräftigste Marker ist, da er mit der endoskopischen und histologischen Aktivität der CED korreliert [23].

Für die Diagnose der CED existiert kein Goldstandard, es muss die Anamnese mit klinischer Evaluierung, radiologischen und biochemischen Parametern sowie endoskopischen und histologischen Befunden kombiniert werden.

### Bildgebung

Eine Endoskopie – einschließlich Stufenbiopsien (Ileokoloskopie und eventuell Ösophagogastroduodenoskopie) – sollte frühestens 4 Wochen nach Beginn der Diarrhö durchgeführt werden. Sie ist für die Diagnosesicherung einer CED unerlässlich und erlaubt die Bestimmung der Ausdehnung und des endoskopischen Schweregrads sowie die Evaluierung von

Differenzialdiagnosen. Allerdings bleibt ein erheblicher Teil des Dünndarms (zwischen Duodenum und terminalem Ileum) nicht direkt einsehbar. Der Dünndarm kann mit bildgebenden Verfahren, wie Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (sollte aufgrund der Strahlenbelastung eher vermieden werden) oder Darmsonographie, visualisiert werden. Als weiterführende invasive Verfahren für spezielle Fragestellungen stehen die Kapselendoskopie sowie die Ballonenteroskopie zur Verfügung.

### Extraintestinale Manifestationen und Therapie

CED sind systemische Erkrankungen und assoziiert mit intestinalen Komplikationen sowie extraintestinalen Manifestationen, die auf gemeinsame pathophysiologische Mechanismen zurückzuführen sind. Bei 25 % der CED-Patienten können extraintestinale Manifestationen schon vor der Diagnosestellung auftreten, bei der Mehrheit der Patienten entstehen sie im Verlauf der Grunderkrankung [14]. Jeder zweite CED-Patient entwickelt eine extraintestinale Manifestation, davon entwickeln 25 % der Patienten mehr als eine, da das Vorhandensein einer extraintestinalen Manifestation das Risiko einer weiteren extraintestinalen Manifestation erhöht [13].

Acne inversa, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Psoriasis,

**Tab. 2** Symptome und Laborbefunde, die zu einer Abklärung auf eine CED führen sollten

Symptome	Chronische Diarrhö (>4 Wochen)
	Und/oder
	Abdominalschmerzen
	Andere anamnestische Hinweise: <ul style="list-style-type: none"><li>– Blutige Diarrhö oder Blut im Stuhl</li><li>– Nächtlicher Durchfall</li><li>– Gewichtsverlust</li><li>– Fieber</li><li>– Wachstumsretardierung bei Kindern</li><li>– Sekundäre Amenorrhö</li><li>– Perianale Fistel/Abszesse in der Anamnese</li><li>– Positive Familienanamnese für CED</li></ul>
Laborbefunde, die bei Verdacht auf CED noch vor der Zuweisung zum Gastroenterologen in jedem Fall erhoben werden sollten	Blutbild (Hinweisend: Thrombozytose, Anämie, Leukozytose)
	Serumparameter: erhöhtes CRP, erniedrigtes Albumin
	Calprotectin im Stuhl
	Stuhlkultur zum Ausschluss enteropathogener Bakterien inkl. <i>Clostridium difficile</i>

Spondylarthritis und Uveitis zählen beispielsweise zu den extraintestinalen Manifestationen bei CED.

Die Prävalenzen der sekundären IMID von CED-Patienten sind sehr unterschiedlich: Acne inversa ist bei zumindest 1 % aller CED-Patienten mit der Erkrankung assoziiert [15]. Erythema nodosum kommt bei ca. 4–15 % der CED-Patienten als Begleiterkrankung vor [13, 14]. Pyoderma gangraenosum tritt bei Colitis-ulcerosa-Patienten mit ca. 0,4–2 % häufiger auf als bei Morbus-Crohn-Patienten [13]. Psoriasis tritt mit einer Prävalenz von 0,5 % bei CED-Patienten auf [24]. Gelenksmanifestationen – eher Arthralgien – sind die am häufigsten beobachteten IMID und kommen bei bis zu 50 % der CED-Patienten vor [14]. Augenerkrankungen, wie Uveitis, Episkleritis oder Skleritis, werden mit einer Prävalenz zwischen 4 und 12 % [14], in manchen Fällen sogar mit bis zu 29 % [25] beobachtet.

CED gelten als relapsierende und destruierende Erkrankungen, die in Abhängigkeit von Ausdehnung und Schweregrad über die Zeit zu einer irreversiblen Schädigung der Darmmukosa führen. Die wichtigsten Ziele der Behandlung von CED sind demnach klinische Remission, Steroidfreiheit, Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, mukosale Heilung und Vermeidung von extraintestinalen Manifestationen sowie Langzeitkomplikationen. In diesem Sinne zielt die Behandlung auf eine

möglichst vollständige Abheilung der entzündlichen Veränderungen im Gastrointestinaltrakt ab.

### Interdisziplinäres Management von CED mit sekundären IMID

CED-Patienten mit der sekundären IMID *Acne inversa (Hidradenitis suppurativa)*: In Abhängigkeit vom Schweregrad kann die AI mit Antibiotika (Kombination von Clindamycin und Rifampicin p.o. bzw. zielgerichtet nach Kultur aus der Tiefe), chirurgisch oder mit Adalimumab behandelt werden [26].

CED-Patienten mit der sekundären IMID *Erythema nodosum* oder *Pyoderma gangraenosum*: die beiden Hautmanifestationen werden zumeist mit der CED-Therapie mitbehandelt. Schwere Fälle sprechen kurzfristig auf Steroide, langfristig auf Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin) und TNF- $\alpha$ -Inhibitoren an. Bei *Pyoderma gangraenosum* sind auch Kalzineurinhibitoren (z. B. Cyclosporin A, Tacrolimus) eine Therapieoption [14].

CED-Patienten mit der sekundären IMID *axiale Spondylarthritis* sollten gemeinsam mit Rheumatologen behandelt werden. Eine intensiverte physikalische Therapie wird empfohlen. Die kurzfristige Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) ist möglich, wenngleich hier Vorsicht geboten ist, da – wie die klinische Praxis zeigt – sowohl eine kurzfristige als auch eine langfristige Verabreichung von NSAR CED-Schübe auslösen

kann und insbesondere eine langfristige Gabe nicht empfohlen wird [14, 27]. Falls klinisch notwendig können COX-2-selektive nichtsteroidale Antirheumatika verabreicht werden, gefolgt von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren. Kortikosteroide, Sulfasalazin und Methotrexat haben keine Wirkung bei axialer Spondylarthritis. Antikörper gegen Interleukin-17 sind bei Patienten mit CED (insbesondere bei Morbus Crohn) relativ kontraindiziert [27].

CED-Patienten mit *Uveitis* oder *Skleritis*: Die beiden Augenmanifestationen können kurzfristig mit Steroiden, langfristig mit Immunsuppressiva und TNF- $\alpha$ -Inhibitoren wirksam behandelt werden [14]. Schwere Uveitiden und Skleritiden, die mit starken Augenschmerzen und Sehstörungen einhergehen, sind durch erfahrene Ophthalmologen zu betreuen, da die Gefahr des Visusverlusts besteht.

### Voraussetzungen zur Überweisung von IMID-Patienten zum Gastroenterologen

Symptome und Laborbefunde, die zu einer Abklärung einer CED beim Gastroenterologen führen sollten, sind in **Tab. 2** angeführt.

Die klassischen Symptome chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), wie chronische Diarrhö und Abdominalschmerzen, können auch bei funktionellen nichtentzündlichen Darmerkrankungen auftreten. Das Vorliegen weiterer, für eine CED typischer Symptome (**Tab. 2**) in der Anamnese ist daher von großer Wichtigkeit. Daneben hat sich als bester Marker, um entzündliche von nichtentzündlichen Darmerkrankungen zu unterscheiden, die Bestimmung des fäkalen Calprotectins erwiesen. Eine definitive Diagnose wird zumeist mittels einer Endoskopie und histologischer Untersuchungen gestellt, bzw. MRT des Dünndarms.

### Dermatologie: Acne inversa, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Psoriasis

#### Klinik, Anamnese und Diagnostik

Die *Acne inversa*, die auch als *Hidradenitis suppurativa* bezeichnet wird, weist

eine Prävalenz von 1–2 % in der Gesamtbevölkerung und eine Geschlechtsverteilung von 1:2–5 (männlich zu weiblich) auf. Die Acne inversa ist eine autoinflammatorische Erkrankung, bei der ausgehend von den Terminalhaarfollikeln die apokrinen Drüsen sekundär vom entzündlichen Infiltrat – v. a. von Neutrophilen – kontinuierlich zerstört werden. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , Interleukin-12 und Interleukin-23 [28].

Symptomatisch manifestiert sich die Acne inversa durch tief sitzende Knoten und Fibrose hauptsächlich in den Axillae und Leisten mit meist mehr als 2 Rückfällen innerhalb eines halben Jahrs. Die Diagnose wird klinisch gestellt, die Klassifikation der Acne inversa erfolgt meist anhand der Hurley-Stadien. Für die Betroffenen ist neben der Chronizität der Erkrankung vor allem die Destruktion und Vernarbung der befallenen Areale belastend.

Weitere anamnestische Hinweise sind ähnliche Symptome bei Familienmitgliedern und ein Wiederauftreten der Läsionen an denselben Stellen. Es besteht ein starker Zusammenhang mit dem Rauchen – mehr als 90 % aller betroffenen Patienten sind Raucher. Weitere Risikofaktoren für die Acne inversa sind ein erhöhter Body-Mass-Index, Hyperhidrose und depilierende Externa [28].

Das *Erythema nodosum* (EN) ist eine dermale Erkrankung, die sich mit druckempfindlichen roten subkutanen Knoten präsentiert, die sich zumeist auf den Längsseiten der unteren Extremitäten befinden. Histologisch gesehen handelt es sich um eine septale Pannikulitis. Frauen sind 3- bis 5-mal so häufig betroffen wie Männer, der Altersgipfel liegt zwischen 20 und 40 Jahren. Am häufigsten tritt das *Erythema nodosum* postinfektiös auf (30–50 %); neben IMID sind weitere Ursachen Medikamente (z. B. orale Kontrazeptiva) und Malignome (paraneoplastisches Auftreten z. B. bei Lymphomen oder Leukämien; [29]).

Die Diagnostik umfasst eine ausführliche Anamnese zu Infekten, eingenommenen Medikamenten, familiärer Prädisposition und anderen extradermalen Manifestationen. Zum Ausschluss einer

Sarkoidose wird eine Röntgenuntersuchung der Lunge empfohlen. Im Labor werden üblicherweise Blutbild, Differenzialblutbild, ACE-Spiegel, Immunglobuline, zirkulierende Immunkomplexe sowie eine Eiweißelektrophorese bestimmt. Eine histologische Diagnostik ist nur in unklaren Fällen erforderlich [30].

*Pyoderma gangraenosum* (PG) ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Es fällt im Anfangsstadium durch hämorrhagische Knoten oder Pusteln auf, die oft als infektiöses Geschehen fehlinterpretiert werden. Am häufigsten tritt das *Pyoderma gangraenosum* an den unteren Extremitäten auf, kann sich jedoch am ganzen Körper manifestieren. Nicht selten sind vorbestehende Wunden (z. B. Colostoma) betroffen. Die Diagnose des *Pyoderma gangraenosum* wird über das klinische Bild und den Krankheitsverlauf erstellt. Die Histologie ist unspezifisch, da es sich um eine neutrophile Dermatose handelt. Hämatologische Begleiterkrankungen sollten unbedingt ausgeschlossen werden [31, 32].

Die *Psoriasis* ist eine systemische, polygenetische, T-Zell-abhängige, chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die weit verbreitet ist und weltweit eine Prävalenz von 1–2 % bei Kauasiern aufweist. In Österreich sind zwischen 160.000 und 240.000 Patienten betroffen. Das Krankheitsspektrum ist breit: es reicht von einer chronischen Plaque-Psoriasis vulgaris bis hin zu lokalisierten, palmoplantaren pustulierenden Varianten. Im Alter von 10–30 Jahren kommt die Psoriasis am häufigsten vor; ein zweiter Gipfel der Erkrankung ist um das 60. Lebensjahr zu beobachten [33].

Zumeist ist eine Blickdiagnose (vor allem am Haaransatz, dem Bereich hinter den Ohren, im Nabelbereich, der Analfalte und an den Nägeln) möglich, die jedoch von einem Dermatologen bestätigt werden sollte. Bei selteneren Formen der Psoriasis ist eine histologische Abklärung zur Abgrenzung von anderen Dermatosen (z. B. generalisiertes Ekzem, Pityriasis rubra pilaris, Pityriasis lichenoides chronica) sinnvoll. Laborparameter als Biomarker im Blut sind für die Psoriasis bisher nicht beschrieben; das hsCRP kann allerdings in manchen Fällen positiv sein [33].

## Bildgebung

Die Bildgebung hat bei dermalen IMID keine Relevanz.

## Extradermale Manifestationen und Therapie

*Acne inversa* ist eine systemische Erkrankung, bei der extradermale Manifestationen, wie CED, Gelenksbeschwerden, metabolisches Syndrom und Übergewicht, vorkommen [34]. Die Prävalenz einer CED (0,8 % Colitis ulcerosa; 2,5 % Morbus Crohn) bei *Acne inversa* ist 4- bis 8-mal höher als in der Normalbevölkerung [16]. Gelenksbeschwerden kommen bei ca. 50 % [17], axiale Spondylarthritiden bei 4 % [35, 36] der Patienten mit *Acne inversa* vor.

Die Therapie der *Acne inversa* kann in längerfristiger Antibiose bestehen – eine Kombination verschiedener Antibiotika ist zu bevorzugen. Gängige Schemata umfassen Clindamycin in Kombination mit Rifampicin (jeweils 600 mg/Tag) für 12 Wochen bzw. eine Triple-Therapie bestehend aus Rifampicin (10 mg/kgKG und Tag), Moxifloxacin (400 mg/Tag) und Metronidazol (3mal 500 mg/Tag) für 18 Wochen – wobei Metronidazol bereits nach 6 Wochen abgesetzt wird. Alternativ können auch Ertapenem oder Dalbavancin effektiv eingesetzt werden. Bei mittelschwerer bis schwerer *Acne inversa* ist auch der TNF- $\alpha$ -Inhibitor Adalimumab indiziert. Eine vollständige Remission kann jedoch nur durch einen chirurgischen Eingriff erreicht werden [26].

*Erythema nodosum* ist in 2–8 % der Fälle mit CED assoziiert [37]. Die Therapie des *Erythema nodosum* besteht in Bettruhe (unter Heparinisierung) und der Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika (cave: diese sind bei einer Beteiligung von CED relativ kontraindiziert!). Bei infektionsassoziierten Formen des *Erythema nodosum*, die zumeist mit Streptokokkeninfektionen des Pharynx oder des oberen Respirationstrakts zusammenhängen, kann alternativ auch ein Antibiotikum zur Therapie verabreicht werden. In therapieresistenten Fällen ist eine Steroidgabe indiziert [30].

Bei bis zu 41 % der *Pyoderma-gangraenosum*-Patienten besteht bzw. entwickeln sich eine assoziierte CED, bei

Hier steht eine Anzeige.





**Tab. 3** Symptome und Laborbefunde, die zu einer Abklärung auf Acne inversa führen sollten [44]

<i>Symptome und diagnostische Kriterien</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tief sitzende Knoten und/oder Fibrose</li> <li>– Typische Lokalisationen: v. a. Axillae und Leisten</li> <li>– Chronizität und Rückfälle (&gt;2 in 6 Monaten)</li> </ul> <p>Andere anamnestische Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dieselben Symptome bei Familienmitgliedern</li> <li>– Patient ist Raucher</li> <li>– Die Läsionen treten wieder an derselben Stelle auf</li> </ul>
<i>Laborbefunde, die bei Verdacht auf HS noch vor der Zuweisung zum Dermatologen in jedem Fall erhoben werden sollten</i>	n/a Blickdiagnose; Biopsien erfolgen nicht routinemäßig

**Tab. 4** Symptome und Laborbefunde, die zu einer Abklärung auf Erythema nodosum (EN) beim Dermatologen führen sollten [45]

<i>Symptome und diagnostische Kriterien</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Druckempfindliche, rote, subkutane Knoten</li> <li>– Typischerweise auf den Streckseiten der unteren Extremitäten</li> </ul> <p>Andere anamnestische Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Infekte, Medikamente</li> <li>– Weitere Beschwerden, z. B. im Bereich der Gelenke, Augen, Schleimhäute, Gastrointestinaltrakt</li> </ul>
<i>Laborbefunde, die bei Verdacht auf EN noch vor der Zuweisung zum Dermatologen in jedem Fall erhoben werden sollten</i>	n/a Blickdiagnose; Eine histologische Diagnostik ist nur in unklaren Fällen notwendig Vorherige Abklärung hinsichtlich Paraneoplasie (v. a. Leukämien und Lymphome) Ausschluss einer Sarkoidose

bis zu 21 % eine entzündliche Arthritis, bei 7 % Malignome solider Organe, bei 6 % hämatologische Malignome und bei 5 % andere hämatologische Erkrankungen [38].

Das Therapieprinzip bei Pyoderma gangraenosum besteht in einer Immunsuppression. Initial werden Steroide (z. B. Prednison 0,5–2 mg/kgKG und Tag), falls nötig in Kombination mit Cyclosporin A, Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil verabreicht. Bei Therapieresistenz sollten TNF- $\alpha$ -Inhibitoren verabreicht werden. Die Therapie darf nur langsam über Monate hinweg ausgeschlichen werden, da sonst sehr schnell mit Rezidiven zu rechnen ist [31, 32].

Insgesamt entwickeln ca. 10 % aller Psoriasispatienten eine sekundäre IMID [4]. Psoriasis ist bei 30 % der Patienten mit Psoriasisarthritis assoziiert [18]. Daher sollten Psoriasispatienten immer nach Gelenksbeschwerden gefragt werden (siehe Psoriasisarthritis; Abschnitt Klinik, Anamnese, Diagnostik und Bildgebung). Weiters liegt die Prävalenz von Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa

bei Psoriasispatienten bei jeweils 0,5 % [24]. Die Prävalenz von Uveitis wird auf 2 % geschätzt [39]. Zusätzlich besteht für Patienten mit Psoriasis ein Risiko von ca. 6 %, schwere kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln [39].

Die klassische Therapie der Psoriasis vulgaris besteht heutzutage aus Methotrexat, Fumarsäureestern, Schmalband-UVB, sowie in geringerem Ausmaß auch Acitretin, Cyclosporin A und PUVA. Als weitere Therapien sind TNF- $\alpha$ -Inhibitoren (Adalimumab, Etanercept, Infliximab), Interleukin-12/-23-p40-Inhibitoren (Ustekinumab), PDE4-Inhibitoren (Apremilast), Interleukin-17A-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab), Interleukin-17-Inhibitoren (Brodalumab) oder Interleukin-23-p19-Inhibitoren (Guselkumab) zu nennen [33].

Das Therapieziel ist laut den aktuellen Leitlinien eine Verbesserung des Psoriasis-Area-and-Severity-Index (PASI)-Scores von  $\geq 75$  % gegenüber dem Ausgangswert (PASI 75). Mit den neueren sehr potenten Therapien wird sich in

Zukunft das Ziel vermutlich hin zu einer 90%igen Verbesserung (PASI 90) verschieben [33].

TNF- $\alpha$ -Inhibitoren und in manchen Fällen auch Interleukin-12/-23-p40-Inhibitoren [40, 41] können psoriasiforme Hauterscheinungen induzieren. Die Unterscheidung dieser Hauterscheinungen fällt oft schwer, da sie häufig die klinischen und histopathologischen Merkmale einer Psoriasis sowie auch eines Ekzems aufweisen können. Im deutschsprachigen Raum wird oft vom „psoriasiformen Ekzem“ gesprochen, während im anglo-amerikanischen Raum die Veränderungen als „psoriasiform eruptions“ bezeichnet werden. Wie in einer rezenten Studie [42] publiziert scheinen diese Hautveränderungen trotz ihrer klinischen Heterogenität ein gemeinsames immunologisches Muster aufzuweisen. Es zeigte sich eine wesentlich höhere TH-1-Aktivität mit gegenüber der Psoriasis oder dem Ekzem deutlich erhöhter IFN- $\gamma$ -Expression. Therapeutisch kann bei ca. 30 % der Patienten das Biologikum unter zusätzlicher intensivierter Lokalthherapie beibehalten werden, ca. ein weiteres Drittel der Patienten kann (falls von der Grunderkrankung her möglich) auf ein anderes Biologikum umgestellt werden und bei den restlichen 30 % muss die Biologikatherapie beendet werden [43].

### Voraussetzungen zur Überweisung von IMID-Patienten zum Dermatologen

Symptome und Laborbefunde, die zu einer Abklärung auf Acne inversa beim Dermatologen führen sollten, sind in **Tab. 3** angeführt.

Symptome und Laborbefunde, die zu einer Abklärung auf Erythema nodosum beim Dermatologen führen sollten, sind in **Tab. 4** angeführt.

Symptome und Laborbefunde, die zu einer Abklärung auf Pyoderma gangraenosum beim Dermatologen führen sollten, sind in **Tab. 5** angeführt.

Symptome und Laborbefunde, die zu einer Abklärung auf Psoriasis vulgaris beim Dermatologen führen sollten, sind in **Tab. 6** angeführt.

Psoriasis vulgaris und Acne inversa sind mit einer Hazard Ratio von 4–8 mit anderen IMID assoziiert. Die wichtigste

**Tab. 5** Symptome und Laborbefunde, die zu einer Abklärung auf Pyoderma gangraenosum (PG) führen sollten [46, 47]

<i>Symptome und diagnostische Kriterien</i>	<p><b>Hauptkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Auftreten von primär sterilen, schmerzhaften Ulzerationen mit lividen, unterminierten Wundrändern, die ohne Therapie zu Chronizität neigen</li> <li>– Ausschluss differenzialdiagnostisch relevanter Erkrankungen:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ulzeration aufgrund arterieller oder venöser Gefäßerkrankungen</li> <li>– Leukozytoklastische Vaskulitis</li> <li>– Ulzerative Form der Necrobiosis lipoidica</li> <li>– Bakterielle Pyodermien</li> <li>– M. Behçet</li> <li>– Livedovaskulitis</li> <li>– Nekrotisierendes Erysipel</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Nebenkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Histopathologie mit PG vereinbar</li> <li>– Vorhandensein einer relevanten, assoziierten Systemerkrankungen (i.e.L. CED, Arthritiden, Paraproteinämien, maligne, hämatologische Erkrankungen)</li> <li>– Auslösbares Pathergiephänomen; Vorhandensein kribriiformer Narben</li> <li>– Schnelles Ansprechen auf eine systemische immunsuppressive Therapie (Glukokortikoid, ca. 2 Wochen)</li> </ul> <p>Diagnosesicherung: Erfüllung von 2 Haupt- und 2 Nebenkriterien Ausschluss von Differenzialdiagnosen besonders wichtig</p>
<i>Laborbefunde, die bei Verdacht auf PG noch vor der Zuweisung zum Dermatologen in jedem Fall erhoben werden sollten</i>	<p>n/a</p> <p>Blickdiagnose; Eine histologische Diagnostik nur in unklaren Fällen Vorherige Abklärung hinsichtlich Paraneoplasie (v. a. Leukämien und Lymphome)</p>

**Tab. 6** Symptome und Laborbefunde, die zu einer Abklärung auf Psoriasis vulgaris beim Dermatologen führen sollten [48]

<i>Symptome und diagnostische Kriterien</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Erythemasquamöse Plaques an den typischen Lokalisationen (Extremitätenstreckseiten, v. a. Ellenbogen, Kniescheiben, der behaarte Kopf und die Lumbosakralregion)</li> </ul> <p>Andere anamnestische Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Symmetrisches Auftreten</li> <li>– Dieselben Symptome bei Familienmitgliedern</li> </ul> <p>Eine subtile Anamnese (z. B. Medikamente), weiterführende Diagnostik und/oder eine bioptische Abklärung kann bei solitären Plaques, Sonderformen, Psoriasisvarianten im Kindesalter oder weniger typischem Befallsmuster erforderlich sein</p>
<i>Laborbefunde, die bei Verdacht auf Psoriasis noch vor der Zuweisung zum Dermatologen in jedem Fall erhoben werden sollten</i>	<p>n/a</p> <p>Blickdiagnose; Biopsien erfolgen nicht routinemäßig</p>

Assoziation betrifft jene zwischen Psoriasis und Psoriasisarthritis.

Psoriasis vulgaris, Acne inversa, Erythema nodosum und Pyoderma gangraenosum sollten individualisiert Anlass für zusätzliche interdisziplinäre Untersuchungen zum Ausschluss assoziierter Erkrankungen sein.

### Rheumatologie: rheumatoide Arthritis, Spondylarthritis und Psoriasisarthritis

#### Klinik, Anamnese, Diagnostik und Bildgebung

*Rheumatoide Arthritis:* Die Diagnostik in der Rheumatologie ist eine Kombination aus gründlicher Befragung, klinischer Untersuchung, Labortests und bildge-

benden Verfahren wie Röntgen, MRT und Ultraschall [49]. Der Verdacht auf eine rheumatoide Arthritis liegt dann vor, wenn beim Patienten eine Polyarthritits – vor allem der kleinen Gelenke – auftritt. European-League-Against-Rheumatism (EULAR)-Empfehlungen zufolge sollten vor allem Patienten mit zumindest 3 geschwollenen Gelenken, einer Morgensteifigkeit von  $\geq 30$  min und/oder einem positiven Gaenslen-Zeichen (Schmerzen bei leichter Querkompression der Hände auf Höhe der Metacarpophalangealgelenke [MCP-Gelenke] bzw. der Füße auf Höhe der Metatarsophalangealgelenke [MTP-Gelenke]) dem Rheumatologen vorgestellt werden [50].

Die Diagnose „rheumatoide Arthritis“ wird schließlich anhand der Kombination klinischer Befunde (z. B. Schwellung und/oder Schmerzen kleiner Gelenke an Händen und Füßen, Krankheitsdauer von mehr als 6 Wochen), Laborergebnisse (z. B. positiver Rheumafaktor und/oder positive Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine), erhöhte Entzündungsparameter (z. B. CRP und Blutsenkung) sowie bildgebende Befunde (z. B. Erosionen im Röntgenbild, Nachweis einer Synovitis in der Sonographie) gestellt. Andere Ursachen für eine Polyarthritits müssen dabei ausgeschlossen werden [51].

*Spondylarthritis* sind eine Gruppe mehrerer, eng verbundener Erkrankungen und beinhalten laut Klassifikation die rein axiale, die periphere, die enteropathische oder undifferenzierte Spondylarthritis, die Psoriasisarthritis sowie die reaktive Arthritis [52]. Die axiale Spondylarthritis wird noch weiter unterteilt: Patienten mit ankylosierender Spondylarthritis entwickeln Verknöcherungen der Sakroiliakalgelenke oder des Längsbands der Wirbelsäule als Folge einer Sakroiliitis. Bei der nichtradiographischen Spondylarthritis können im Röntgenbild keine Veränderungen nachgewiesen werden. Diese werden nur mittels MRT sichtbar, womit der frühen Diagnose eine hohe Bedeutung zukommt [53].

Bei der peripheren Spondylarthritis sind die peripheren Gelenke bzw. periartikuläre Strukturen von Entzündung

betroffen; Patienten zeigen klassische Merkmale wie Daktylitis und Enthesitis. Bei der axialen Spondylarthritis sind vor allem die Wirbelsäule und die Sakroiliakgelenke von Entzündungen betroffen, was sich in entzündlichem Rückenschmerz manifestiert. Beide Formen können bei einem Patienten gleichzeitig auftreten [53].

Es gibt unterschiedliche Definitionen für den entzündlichen Rückenschmerz; eine davon folgt den Kriterien: Alter bei Beginn <40 Jahre, langsamer Beginn, Besserung bei Bewegung, keine Besserung in Ruhe sowie nächtliche Schmerzen. Liegen 4 von 5 dieser Kriterien vor, sind die Kriterien für einen entzündlichen Rückenschmerz erfüllt [54].

Die wichtigsten klinischen Kriterien für eine axiale Spondylarthritis sind das Vorliegen eines entzündlichen Rückenschmerzes sowie eine periphere Arthritis (meist als asymmetrische Oligoarthritis an den unteren Extremitäten), Enthesitis, Uveitis, CED oder Psoriasis [55].

Ist eine Sakroiliitis mittels MRT nachgewiesen, genügt die Kombination mit einem vorliegenden entzündlichen Rückenschmerz schon zur Klassifikation der axialen Spondylarthritis. Ist das HLA-B27-Allel vorhanden, sind 2 klinische Manifestationen der Spondylarthritis für die Diagnosestellung erforderlich [56]. Für die Diagnose der peripheren Spondylarthritis sind das Vorliegen einer Arthritis, Enthesitis oder Daktylitis mit 1–2 weiteren Parametern notwendig [57].

Die *Psoriasisarthritis* wird, wie erwähnt, als eine Form der Spondylarthritis gesehen. In den meisten Fällen tritt die Psoriasis zuerst auf, in 15 % der Fälle manifestieren sich die Gelenksbeschwerden vor der Psoriasis [58]. Die *Psoriasisarthritis* ist eine heterogene Erkrankung, bei der eine Polyarthritis, Oligoarthritis, Monarthritis, Enthesitis oder Spondylarthritis dominieren kann. Wright und Moll haben ein Spektrum an unterschiedlichen Mustern dargestellt [59]:

- Die distale Arthritis ist durch Manifestationen an den distalen Interphalangealgelenken charakterisiert.

- Die asymmetrische Oligoarthritis zeigt sich in Beteiligung von 1–4 Gelenken.
- Die symmetrische Polyarthritis zeigt Manifestationen ähnlich der rheumatoiden Arthritis.
- Die Arthritis mutilans ist eine seltene, sehr schwer destruirende Verlaufsform.
- Die Spondylarthritis hat in diesem Fall vorrangig axiale Beteiligung.

Manche Patienten zeigen mehr als eines der aufgezählten Muster, bei vielen Patienten kann sich das Muster auch über die Zeit ändern [60].

Für die *Psoriasisarthritis* werden häufig die CASPAR-Klassifikationskriterien [61] angewendet. Dabei muss zunächst eine Entzündung an Gelenken, Wirbelsäule oder Sehnen festgestellt werden; weiters müssen dann 3 Punkte aus 5 Kategorien erzielt werden:

- aktuelle (2 Punkte) oder anamnestiche Psoriasis oder Psoriasis in der Familienanamnese;
- psoriatisch veränderte Nägel;
- negativer Rheumafaktor;
- aktuelle oder anamnestiche Daktylitis;
- radiologische Veränderungen.

Weitere Untersuchungen umfassen Laborbefunde (BSG, CRP, Blutbild, Kreatinin, ALT, Rheumafaktor, CCP, HLA-B27), die Röntgendiagnostik (betroffene Gelenke, bei Polyarthritis Hände und Füße) sowie die Sonographie und Magnetresonanztomographie.

### Bildgebung

Die Bildgebung bei rheumatologischen Erkrankungen setzt sich aus Röntgenuntersuchung, Magnetresonanztomographie, Computertomographie und sonographischen Untersuchungen zusammen und wurde im Rahmen des vorangehenden Unterkapitels mitbehandelt.

### Extraartikuläre Manifestationen, Therapie und Monitoring

Die *rheumatoide Arthritis* ist eine Systemerkrankung, bei der neben den Gelenken weitere Organe, wie z. B. Gefäße, Knochen, Augen, Haut, Speicheldrüsen,

Lunge, kardiovaskuläres und blutbildendes System, von einer Entzündung betroffen sein können. Extraartikuläre Manifestationen können direkt der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis unterliegen (z. B. Rheumaknoten), allgemein bei rheumatischen Erkrankungen vorkommen (z. B. Vaskulitis, Sjögren-Syndrom, Episkleritis etc.) oder prinzipiell eigenständige Erkrankungen sein, die in Assoziation mit rheumatoider Arthritis die Mortalität der Patienten wesentlich erhöhen (z. B. Atherosklerose, Osteoporose etc.).

Zwischen 18 und 41 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis entwickeln eine extraartikuläre Manifestation [62, 63]. Proportional zur Dauer der Erkrankung, insbesondere bei fehlender oder insuffizienter Behandlung, steigt das Risiko für das Entstehen von extraartikulären Manifestationen [64]. Ein Rheumaknoten ist z. B. ein Prädiktor für eine weitere schwere extraartikuläre Manifestation [65]. Oftmals sind Patienten mit rheumatoider Arthritis Rheumafaktor(RF)-positiv, extraartikuläre Manifestationen können aber auch bei RF-negativen Patienten auftreten [66, 67]. Sobald Patienten mit rheumatoider Arthritis eine extraartikuläre Manifestation präsentieren, muss man die Erkrankung als schwer klassifizieren, da sie mit reduziertem Überleben verbunden ist [64].

Die rheumatoide Arthritis wird mit Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD) behandelt. Bei einer pulmonalen Beteiligung der rheumatoiden Arthritis kann es paradoxerweise durch die Therapie sogar zu einer Verschlechterung der Lungensituation kommen [68, 69]. Daher ist es ratsam, Patienten mit Lungenbeteiligung unter Biologika mittels Lungenfunktion (einschließlich DLCO) zu überwachen. Je nach Risiko sollten diese Funktionstests alle 3 (hohes Risiko) bzw. alle 6 Monate (niedriges Risiko) durchgeführt werden; bei Verschlechterung der Vitalkapazität oder DLCO sollte innerhalb eines Jahr eine computertomographische Abklärung erfolgen [68].

26 % der Patienten mit *axialer Spondylarthritis* entwickeln eine akute anteriore Uveitis als extraartikuläre Manifestation, 9 % eine Psoriasis, 7 % eine CED

**Tab. 7** Symptome und Laborbefunde, die zu einer Abklärung auf eine rheumatologische Erkrankung führen sollten

Symptome	Patienten mit entzündlichen Rückenschmerzen
	Patienten mit synovitisches geschwollenen Gelenken und/oder entzündlichen Gelenkschmerzen
	Patienten mit entzündlichen Sehnenansatzbeschwerden
Laborbefunde, die bei Verdacht auf AS, PsA, RA noch vor der Zuweisung zum Rheumatologen in jedem Fall erhoben werden sollten	Keine spezifischen Laborbefunde erforderlich, jedoch Dokumentation der Grundkrankheit und des bisherigen Verlaufs wünschenswert. Im Einzelfall können CRP, BSG, RF antiCCP und HLA-B27 hilfreich sein

[6]. Darüber hinaus können bei 50–70 % der Patienten subklinische mikroskopische Darmentzündungen nachgewiesen werden, die aber (noch) keine gastroenterologischen Beschwerden induzieren [7, 8]. Die Entzündung korreliert mit der Krankheitsaktivität der axialen Spondylarthritis.

Therapeutisch sind bei der axialen Spondylarthritis nichtsteroidale Antirheumatika die erste Wahl, während Kortikosteroide und konventionelle DMARD (z. B. Sulfasalazin, Methotrexat, Azathioprin) keine wesentliche Wirkung zeigen. Bei Versagen von nichtsteroidalen Antirheumatika und weiterer bestehender entzündlicher Aktivität können Biologika (TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, Secukinumab) verabreicht werden [70].

Das Monitoring einer axialen Spondylarthritis umfasst die Krankheitsaktivität (ASDAS-Score), die Funktion (BASFI-Score) und strukturelle Veränderungen (BASMI-Score, Röntgendiagnostik; [27]). Herausfordernd gestaltet sich das Monitoring der objektiven entzündlichen Aktivität, da das CRP trotz inflammatorischer Aktivität negativ sein kann. Mittels MRT der Wirbelsäule kann ein Knochenmarködem als Ausdruck der entzündlichen Aktivität objektiviert werden [71].

Die Therapie der *peripheren Spondylarthritis* hängt von der Art des Befalls ab. Für den Einsatz von systemischen Kortikosteroiden und konventionellen DMARD sowie Biologika gibt es relativ wenige bzw. unterschiedliche Daten [72]. Das Monitoring hängt vom Befallsmuster ab.

Patienten mit *Psoriasisarthritis* können als Komorbiditäten kardiovaskuläre und/oder metabolische Erkrankungen sowie Osteoporose entwickeln. Häu-

fige extraartikuläre Manifestationen sind Psoriasis (50 %), Spondylarthritis (2 %), CED (1 %) und Uveitis (1 %; [9, 73, 74]).

Die Therapie der Psoriasisarthritis wird anhand der dominierenden Manifestation sowie der Risikofaktoren für einen progredienten Verlauf ( $\geq 5$  entzündete Gelenke, CRP/BSG erhöht, radiologische Progression, extraartikuläre Manifestation) stratifiziert [75]. Je nach Ausgangssituation wird entweder zuerst mit nichtsteroidalen Antirheumatika behandelt und/oder mit einem DMARD (in erster Linie Methotrexat) gestartet. Biologika und „small molecules“ werden in der Regel als Second-line-Therapien verwendet. Als Therapieoptionen stehen hierbei TNF- $\alpha$ -Inhibitoren, Interleukin-17A-Inhibitoren, Ustekinumab, Tofacitinib und Apremilast zur Verfügung.

### Interdisziplinäres Management von chronisch-rheumatischen Erkrankungen mit sekundären IMID

Patienten mit *rheumatoider Arthritis* und einer sekundären IMID sollten im Therapiemanagement laut EULAR-Empfehlungen besonders auf ein kardiovaskuläres Risiko hin beobachtet werden [76]. Die Risikoabschätzung sollte alle 5 Jahre bzw. nach größeren Therapieumstellungen erfolgen und mittels der SCORE-Risikocharts der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC) durchgeführt werden. Für Patienten mit rheumatoider Arthritis sollte das kardiovaskuläre Risiko mit dem Faktor 1,5 multipliziert werden, sofern die Erkrankung nicht bereits Teil des Risikoscores ist. Das Risikomanagement sollte gemäß den nationalen und europäischen kardiovaskulären Leitlinien erfolgen [76].

## Voraussetzungen zur Überweisung von IMID Patienten zum Rheumatologen

■ **Tab. 7** zeigt Symptome und Laborbefunde, die zu einer Abklärung auf eine rheumatologische Erkrankung führen sollten.

Bei fast allen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen handelt es sich um Systemerkrankungen. Patienten mit Spondylarthritis haben häufig Manifestationen im Bereich der Augen, Haut und/oder dem Gastrointestinaltrakt. Selbst bei der klassischen Gelenkerkrankung Rheumatoide Arthritis kommt es häufig zu extraartikulären Manifestationen (z. B. Lunge, Auge, Haut/Subkutis, Speicheldrüsen oder kardiovaskuläres System).

## Ophthalmologie: Uveitis

### Klinik, Anamnese und Diagnostik

Uveitis ist eine Entzündung der mittleren Augenhaut (Uvea) und der an sie angrenzenden Bereiche. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen einer infektiösen und einer nichtinfektiösen Uveitis [77]. Die Klassifikation erfolgt nach der anatomischen Lokalisierung der Entzündung: Uveitis anterior (Iris und Pars plivata), intermedia (Vitreus und Pars plana), posterior (Choroidea und Retina) und Panuveitis (alle Bereiche sind betroffen; [11]). Nachdem die Uveitis hauptsächlich (70–90 %; [78]) Patienten im erwerbsfähigen Alter (20–65 Jahre) betrifft [77, 79, 80], hat sie starke sozioökonomische Auswirkungen.

Die *Uveitis anterior* präsentiert sich akut mit Rötungen, Schmerzen und Photophobie unterschiedlicher Intensität; im chronischen Stadium treten weniger Schmerzen auf, es kann jedoch zu einem späteren Zeitpunkt zu einer Sehverschlechterung kommen [77]. Die typische HLA-B27-assoziierte Uveitis ist eine akute einseitige Uveitis anterior. Sie ist immer symptomatisch mit starker Rötung, Schmerzen und Photophobie. Da eine Konjunktivitis anfangs sehr ähnlich imponieren kann, ist bei prädisponierten Patienten und entsprechender Symptomatik eine frühe augenfachärztliche Abklärung sinnvoll. Die Prognose ist bei dieser Patientengruppe generell

gut, eine relevante Einschränkung der Sehleistung nur bei sehr häufigen Rezidiven oder unzureichender Behandlung zu erwarten. Ein chronischer Verlauf ist bei HLA-B27-assoziiierter Uveitis selten.

Zu den Symptomen einer *Uveitis intermedia* zählen verschwommenes Sehen und Mouches volantes durch die Ansammlung entzündlicher Zellen im Glaskörper (Schneebälle) sowie undurchsichtiger kammartiger Ablagerungen in der peripheren Netzhaut (Schneeverwehung; [11]).

Für die *Uveitis posterior* charakteristisch ist eine schmerzlose Sehverschlechterung mit Schleiersehen und Skotomen. Je nach Mitbeteiligung des Vorderabschnitts kann es bei Uveitis intermedia und posterior zusätzlich zu Rötung und Schmerzen kommen.

Ursachen für den Verlust der Sehkraft bei Uveitis sind die Entwicklung einer Katarakt, eines Makulaödems, eines sekundären Glaukoms oder von Glaskörpertrübungen, retinalen Gefäßverschlüssen, Vernarbungen der Netzhaut und/oder Aderhaut oder einer Netzhautablösung. Makulaödeme und sekundäre Katarakte zählen zu den Hauptursachen für den Verlust der Sehkraft bei Uveitispatienten in Großbritannien und Europa [77].

Bei Verdacht und zum Ausschluss einer aktiven Entzündung genügen in der Regel die augenärztlichen Standarduntersuchungen wie Visusprüfung, Augendruckmessung, Spaltlampenuntersuchung und Funduskopie in Mydriasis. Mitunter zeigen sich Anzeichen früherer intraokularer Entzündungen.

Anamnestisch können Episoden von Rötungen und Schmerzen (v.a. einseitig und asymmetrisch) oder eine Sehverschlechterung erhebbar sein [81].

### Bildgebung

Gegebenenfalls können weiterführende diagnostische Methoden erforderlich sein: Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist nichtinvasiv und ergibt hochauflösende Bilder der Netzhaut. Sie ist unterstützend bei der Erkennung und Abklärung eines Makulaödems [77]. Für die Fluoreszenzangiographie des Augenhintergrunds ist eine intravenöse Injektion eines Kontrastmittels erforder-

lich. Die Gefäßdarstellung der Retina kann auf mögliche Erkrankungen der Netz- bzw. der Aderhaut hinweisen [77].

### Extraophthalmologische Manifestationen, Therapie und Monitoring

Die Uveitis ist die häufigste Augenbeteiligung von klassischen Spondylarthropathien und juvenilen idiopathischen Arthritiden (JIA). So kommt eine Uveitis bei 30–40% aller Spondylarthritiden-, bei 15% aller Psoriasisarthritiden- und bei 2–9% aller CED-Patienten vor. Die Augenmanifestation kann der systemischen Erkrankung vorausgehen. Die CED ist typischerweise mit einer Uveitis intermedia assoziiert [11, 82–86].

Eine chronische Uveitis anterior ist hingegen die typische Verlaufsform bei JIA-assoziiierter Uveitis. Die Symptomatik kann hier sehr unspezifisch sein bzw. können die jungen Patienten überhaupt lange beschwerdefrei sein bis zum Auftreten von okularen Komplikationen (Katarakt, Synechien der Pupille, Bandkeratopathie etc.). Daher ist bei jedem Kind mit JIA-Diagnose ein regelmäßiges Uveitiscreening mit Spaltlampenuntersuchung obligat [77].

Die mit Abstand häufigste okuläre Erkrankung bei rheumatoider Arthritis ist das trockene Auge (Keratokonjunktivitis sicca) im Sinne eines sekundären Sjögren-Syndroms. Charakteristisch sind unspezifische Beschwerden wie geringe Bindehautreötung, Druckgefühl, Brennen, Fremdkörper- bzw. Sandgefühl und Lichtscheu.

Eine seltene okuläre Manifestation bei IMID ist die Skleritis, die bei etwa 0,2–6% aller RA-Patienten auftritt [87, 88]. Sie ist gekennzeichnet durch ausgeprägte Schmerzhaftigkeit und starke, meist segmentale Rötung des Auges. Selten kann die Skleritis auch bei PsA und AS auftreten mit meist milderem Verlauf als bei RA. Die Episkleritis verläuft wesentlich milder mit nur geringer Rötung bzw. kaum Schmerzen und kann topisch therapiert werden. Hingegen ist für die Skleritis in der Regel eine systemische Therapie erforderlich (NSAR, Kortison, Immunsuppressiva bei Chronizität oder häufigen Rezidiven).

Eine anteriore Uveitis ist meist erfolgreich mit Kortisonaugentropfen behandelbar. Die Therapiedauer kann mehrere Wochen umfassen, wobei die Dosierung ausgeschlichen wird. In schweren Fällen kann eine periokulare bzw. intravitreale oder systemische Kortisontherapie erforderlich sein. Das Risiko lokaler bzw. systemischer Steroidnebenwirkungen ist zu berücksichtigen. Da eine topische Therapie nur im vorderen Augensegment wirkt, ist für die Uveitis intermedia und posterior sowie für die Panuveitis in der Regel eine systemische Therapie angezeigt. Zur raschen Verbesserung der Sehleistung und Vorbeugung von okularen Komplikationen ist im Allgemeinen ein rascher Therapieeffekt erforderlich und daher die systemische Kortisontherapie der Hauptpfeiler in der Therapie einer Uveitis des hinteren Augenabschnitts. Bei chronischer schwerer Uveitis bzw. häufigen Rezidiven können systemische Immunsuppressiva mit guter Wirksamkeit (z. B. Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Azathioprin, Cyclosporin, Tacrolimus) verwendet werden. Diese sind jedoch – mit Ausnahme von Cyclosporin – für diese Indikation nicht zugelassen. Biologika kommen für therapierefraktäre Fälle und bei sehr schweren Fällen infrage: Der TNF- $\alpha$ -Inhibitor Adalimumab ist bei Erwachsenen zur Behandlung der nichtinfektiösen Uveitis intermedia, posterior und der Panuveitis zugelassen sowie bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren zur Behandlung der chronischen, nichtinfektiösen Uveitis anterior.

In der Fachliteratur wird ein Zusammenhang zwischen demyelinisierenden Erkrankungen und der Uveitis intermedia beschrieben [89–91]. TNF- $\alpha$ -Inhibitoren waren in seltenen Fällen mit Neuauftreten oder Verschlechterung der klinischen und/oder radiographischen Symptome einer demyelinisierenden Erkrankung des zentralen Nervensystems, darunter multiple Sklerose und Optikusneuritis, sowie mit peripheren demyelinisierenden Erkrankungen wie dem Guillain-Barré-Syndrom assoziiert [92–94]. Aufgrund des bekannten Zusammenhangs zwischen Uveitis intermedia und zentralen demyelinisierenden Erkrankungen sollten bei Patienten mit

**Tab. 8** Symptome und Laborbefunde, die zu einer Abklärung auf eine ophthalmologische Erkrankung führen sollten

<i>Symptome</i>	<i>Unklare akute oder rezidivierende Augenrötungen und -schmerzen (v. a. einseitig, asymmetrisch)</i>
	<i>Unklare Sehstörungen</i>
<i>Laborbefunde, die bei Verdacht auf Uveitis noch vor der Zuweisung zum Ophthalmologen in jedem Fall erhoben werden sollten</i>	<i>Keine spezifischen Befunde nötig; (Verdachts-)Diagnose, bisherige Therapie und Verlauf sollten dokumentiert sein</i>

nichtinfektiöser Uveitis intermedia vor Beginn einer Therapie mit TNF- $\alpha$ -Inhibitoren sowie regelmäßig während der Behandlung mit einem TNF- $\alpha$ -Inhibitor neurologische Abklärungen bezüglich vorbestehender oder sich neu entwickelnder zentraler demyelinisierender Erkrankungen durchgeführt werden.

### Voraussetzungen zur Überweisung von IMID-Patienten zum Ophthalmologen

■ **Tab. 8** zeigt Symptome und Laborbefunde, die zu einer Abklärung auf eine ophthalmologische Erkrankung führen sollten.

Als häufigste okuläre Manifestation der IMID kommt die Uveitis bei AS und PsA vor, seltener bei CED. Bei RA ist das trockene Auge am häufigsten. Wesentlich seltener sind die Episkleritis und Skleritis. Die okularen Manifestationen sind in der Regel symptomatisch (Ausnahme: JIA-assoziierte Uveitis). Die Symptomatik ist allerdings oft unspezifisch.

### Interdisziplinäres Management von IMID-Patienten – praxisrelevanter Leitfaden zur Überweisung an andere Fachrichtungen

Therapien von primären IMID gestalten sich je nach Verlauf der Krankheitspräsentation sowie Schädigung des jeweiligen primären Gewebes generell komplex. Eine besondere Herausforderung an das interdisziplinäre diagnostische und therapeutische Management stellen sekundäre IMID dar – deren effizientes Management aufgrund ihrer Assoziation mit erhöhter Mortalität [95–99] jedoch von hoher Bedeutung ist. Dementsprechend ist es essenziell, interdisziplinäre Schnittstellen und Ressourcen so effizient wie möglich zu nutzen. Im Folgenden werden

zusammenfassend die wichtigsten praxisrelevanten Faktoren zur Überweisung von IMID-Patienten an andere Fachrichtungen gegeben:

#### Zuweisung zum Gastroenterologen

- Zunächst sollte bei allen Patienten mit IMID auch eine Anamnese auf gastrointestinale Symptome erfolgen.
- Hauptsymptome einer CED sind Diarrhö und Bauchschmerzen, bedeutsam sind dabei die nächtliche Symptomatik (Unterscheidung zum Reizdarmsyndrom) sowie eine Chronizität, d.h. ein Bestehen der gastrointestinalen Symptomatik über mehr als 4 Wochen, da Durchfälle, die weniger als 4 Wochen bestehen, zum überwiegenden Teil infektiös verursacht sind.
- Vor einer Überweisung zum Gastroenterologen sollten Laborparameter, wie Calprotectin, CRP, Albumin, allgemeines Blutbild und Stuhlkulturen, bestimmt werden, die hinweisend auf eine CED sein können (siehe auch ■ **Tab. 2**).
- Insbesondere hat die Bestimmung des fäkalen Calprotectins in den letzten Jahren zunehmende Bedeutung in der nichtinvasiven Abklärung von CED bekommen: Bei signifikant erhöhten Werten ( $\geq 150 \mu\text{g/l}$ ) und typischen Symptomen ( $\geq 4$  Wochen) sollte in jedem Fall eine Überweisung zum Gastroenterologen erfolgen.
- Bei normalen Calprotectinwerten ( $\leq 50 \mu\text{g/l}$ ) und fehlenden – CED-verdächtigen – Symptomen sollte bei persistierenden Beschwerden nach 3–6 Monaten zumindest eine Kontrolle mit nochmaliger Bestimmung des Calprotectins erfolgen.

#### Zuweisung zum Dermatologen

- Bei schwerem oder progredientem Erythema nodosum bzw. Pyoderma gangraenosum trotz adäquat behandelter Grundkrankheit sollte eine Überweisung zum Dermatologen erfolgen. Wünschenswert wäre eine vorherige Abklärung hinsichtlich Paraneoplasie (vor allem Leukämien und Lymphome) sowie der Ausschluss einer Sarkoidose. Es sind keine weiteren Vorbefunde erforderlich.
- CED-Patienten sollten zumindest einmal im Jahr hinsichtlich einer HS befragt werden.
- Bei Verdacht auf Pyoderma gangraenosum sollte vor einer chirurgischen Intervention unbedingt ein Dermatologe hinzugezogen werden.
- Obwohl die Psoriasis mittels Blickdiagnose klassifiziert werden kann, ist es zweifellos sinnvoll, die Diagnose von einem Dermatologen bestätigen zu lassen.
- Bei Verdacht auf eine TNF- $\alpha$ -Inhibitor-induzierte Psoriasis sollte der Patient dem Dermatologen zur Sicherung der Diagnose zugewiesen werden.

#### Zuweisung zum Rheumatologen

- Zum Rheumatologen überwiesen werden sollten Patienten mit entzündlichen Rückenschmerzen, Patienten mit synovitisches geschwollenen Gelenken und/oder entzündlichen Gelenkschmerzen sowie Patienten mit entzündlichen Sehnenansatzbeschwerden. Aus rheumatologischer Sicht sind hier allerdings keine Vorbefunde erforderlich, wobei Entzündungswerte und eine konventionelle Röntgenuntersuchung der betroffenen Region wünschenswert sind. Ideal wäre eine gute, überblicksartige Dokumentation des Verlaufs und der Therapie der Grunderkrankung.
- Eine Zuweisung zum Rheumatologen sollte dann erfolgen, wenn eine symptomatische oder progrediente Spondylarthritis trotz adäquat behandelter Grundkrankheit vorliegt. Befunde, die dem Rheumatologen im

Optimalfall vorzulegen wären, sind Magnetresonanztomographie der LWS und des Beckens.

- Eine Zuweisung zum Rheumatologen sollte auch dann erfolgen, wenn eine symptomatische oder progrediente periphere Arthritis trotz adäquat behandelter Grundkrankheit vorliegt.
- Schließlich sollte jeder Patient mit Psoriasis, der eine fragliche oder klinisch nachgewiesene Arthritis aufweist, zu einem Rheumatologen überwiesen werden.

### Zuweisung zum Ophthalmologen

- Symptomlose rheumatologische Patienten mit IMID sollten einmal im Jahr zum Ophthalmologen zur Kontrolle gehen.
- Eine Zuweisung zum Ophthalmologen sollte bei unklaren akuten oder rezidivierenden Augenrötungen und -schmerzen (v. a. einseitig, asymmetrisch) oder unklaren Sehstörungen (hier ist zu klären, ob die Ursache rheumatologisch, allergisch, infektiös oder medikamentös ist) erfolgen. Vorbefunde sind nicht erforderlich; wünschenswert wäre die Angabe von Grundkrankheit und erfolgter Therapie.
- Die Zuweisung zu einem spezialisierten ophthalmologischen Zentrum ist bei schwerer, symptomatischer, chronischer oder progredienter Uveitis oder Skleritis sinnvoll. Interdisziplinäres Management und Stellen der Therapieindikation sind in diesen Fällen von besonderer Bedeutung.

### Diskussion und Conclusio

Das Auftreten von (einer oder mehreren) sekundären IMID stellt in der klinischen Praxis eine besondere Herausforderung an das interdisziplinäre diagnostische und therapeutische Management dar. Durch die Definition von praxisrelevanten Kriterien ist es gezielt möglich, Patienten mit sekundären IMID zu überweisen oder fächerübergreifend zu beurteilen und zu therapieren. In der vorliegenden Arbeit wurden primäre IMID aus den Fachbereichen der Gastroenterologie, Dermatologie, Rheumatologie

und Ophthalmologie aus klinischer, diagnostischer und therapeutischer Sicht beleuchtet. Darüber hinaus wurden potenziell assoziierte sekundäre IMID und deren Implikationen beschrieben. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine gezielte Überweisung von Patienten mit einer (oder mehreren) sekundären IMID aufgrund von vordefinierten Leitlinien und mit klaren Befunden bzw. negativen Parametern viele Vorteile mit sich bringt. In manchen Zentren finden gemeinsame Sprechstunden bzw. Ambulanztermine z. B. von Gastroenterologen und Rheumatologen gemeinsam mit ausgewählten IMID-Patienten statt, um das interdisziplinäre Management zu optimieren und Therapieschritte festlegen. Alternativ können auch den mittlerweile etablierten Tumorboards nachempfundene „Immunboards“, die mehrere der IMID-Fächer übergreifen, institutionalisiert werden. Die Optimierung in der interdisziplinären Zusammenarbeit schafft einen Mehrwert für den Patienten sowie für das medizinische Fachpersonal. Generell gesehen ist eine Steigerung der Nutzung und Erweiterung der Netzwerke und interdisziplinären Kommunikation innerhalb der einzelnen Institutionen in Österreich wünschenswert.

### Korrespondenzadresse

**ao. Univ.-Prof. Dr. Christoph Högenauer**  
Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz  
Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Österreich  
christoph.hoegenauer@medunigraz.at

**Danksagung.** Die Autoren danken Dr. Norbert Hasenöhr für die initiale Unterstützung bei dem Erstellen des Manuskripts sowie Dr. Gabriele Winsauer, Dr. Christian Bergmayer und Dr. Isolde Weisz für das Korrekturlesen.

**Förderung.** Das Zustandekommen dieser Publikation erfolgte, nach einem AbbVie gesponserten Expertenmeeting, alleine auf Initiative der AG CED und wurde von der AbbVie GmbH mittels eines Medical Writer unterstützt.

**Funding.** Open access funding provided by Medical University of Graz.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C. Högenauer erhielt Honorare

als Berater oder für Vorträge von den Firmen MSD, Janssen, AbbVie, Takeda, Astro Pharma und Pfizer. D. Häusler ist Angestellter bei der AbbVie GmbH. H. Pieringer erhielt Honorare als Berater oder für Vorträge von den Firmen Pfizer, AbbVie, Novartis, BMS, Lilly, Roche and Sanofi-Aventis. L. Richter erhielt Honorare als Berater oder für Vorträge von den Firmen Actelion, AbbVie, BMS, Celgene, Janssen, GSK, LEO, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche und UCB. M. Funk erhielt Honorare für Vorträge von den Firmen AbbVie, Allergan, Pfizer und Andre. R. Müllegger erhielt Honorare als Berater oder für Vorträge von den Firmen AbbVie, Almirall, Eli Lilly und Company, Janssen Pharmaceuticals, Leo Pharma Inc., Menarini Group, Pierre Fabre Derm. und Takeda-Shire. B. Langner-Wegscheider erhielt Honorare als Berater oder für Vorträge von der Firma AbbVie. A. Moschen erhielt im Rahmen der Christian Doppler Research Society Forschungsunterstützung von den Firmen AbbVie und Takeda und erhielt darüber hinaus Beraterhonorare und/oder Honorare für Vorträge von den Firmen AbbVie, Merck Sharp & Dohme, Takeda, Janssen-Cilag, Amgen, Sandoz und Pfizer. K. Redlich erhielt Honorare als Berater oder für Vorträge oder als Versuchsleiter von den Firmen AbbVie, MSD, Celgene, Sanofi, BMS, Roche, Janssen und Novartis. H. Vogelsang erhielt Honorare von den Firmen MSD, Pfizer, AbbVie, Takeda, Falk, Ferring, Shire, Janssen, BMS, Roche. W. Weger erhielt Honorare als Berater oder für Vorträge von den Firmen AbbVie/Abbott, Actelion, Almiral, Amgen, Celgene, Centocor, Eli-Lilly, Galderma, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Maruho, MSD, Novartis, Pfizer, Sandoz, Schering Plough, Serono, Trevi Therapeutics, UCB und Wyeth. C. DeJaco erhielt Honorare von den Firmen MSD, Pfizer, AbbVie, Celgene, UCB, Novartis, BMS, Lilly, Roche und Forschungsunterstützung von der Firma Celgene.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) 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.

### Literatur

1. Bayry J, Radstake TR (2013) Immune-mediated inflammatory diseases: progress in molecular pathogenesis and therapeutic strategies. *Expert Rev Clin Immunol* 9(4):297–299. <https://doi.org/10.1586/eci.13.10>
2. Parkes M et al (2013) Genetic insights into common pathways and complex relationships among immune-mediated diseases. *Nat Rev Genet* 14(9):661–673. <https://doi.org/10.1038/nrg3502>
3. Cho JH, Feldman M (2015) Heterogeneity of autoimmune diseases: pathophysiological insights from genetics and implications for new therapies. *Nat Med* 21(7):730–738. <https://doi.org/10.1038/nm.3897>
4. Panaccione R et al (2017) The risk of developing subsequent immune mediated inflammatory

- diseases: a retrospective matched cohort study. ECCO, SAbstract #P698
5. Forbes JD et al (2016) The gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases. *Front Microbiol* 7:1081. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01081>
  6. Stolwijk C et al (2015) Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 74(1):65–73. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203582>
  7. Mielants H et al (1985) HLA-B27 related arthritis and bowel inflammation. Part 2. Ileocolonoscopy and bowel histology in patients with HLA-B27 related arthritis. *J Rheumatol* 12(2):294–298
  8. Van Praet L et al (2013) Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis* 72(3):414–417. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202135>
  9. Charlton R et al (2018) Risk of uveitis and inflammatory bowel disease in people with psoriatic arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 77(2):277–280. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212328>
  10. Kaine J et al (2018) Higher incidence rates of comorbidities in patients with psoriatic arthritis compared with the general population using U.S. Administrative claims data. *J Manag Care Spec Pharm*. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.17421>
  11. Pan J et al (2014) Noninfectious immune-mediated uveitis and ocular inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep* 14(1):409. <https://doi.org/10.1007/s11882-013-0409-1>
  12. Chang JH et al (2005) Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol* 50(4):364–388. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2005.04.003>
  13. Vavricka SR et al (2015) Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 21(8):1982–1992. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000392>
  14. Harbord M et al (2016) The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 10(3):239–254. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv213>
  15. Yadav S et al (2016) Hidradenitis suppurativa in patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study in Olmsted county, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol* 14(1):65–70. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.04.173>
  16. Deckers I E et al (2017) Inflammatory bowel disease is associated with hidradenitis suppurativa: results from a multicenter cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 76(1):49–53. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.08.031>
  17. Shlyankevich J et al (2014) Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: a chart-verified case-control analysis. *J Am Acad Dermatol* 71(6):1144–1150. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.09.012>
  18. Finzel S, Englbrecht M (2011) Psoriatic arthritis: a permanent challenge for rheumatologists and patients—Part 1: epidemiology, pathogenesis and clinical course. *Z Rheumatol* 70(8):685–697. <https://doi.org/10.1007/s00393-011-0860-0>
  19. Petritsch W et al (2013) Incidence of inflammatory bowel disease in the province of Styria, Austria, from 1997 to 2007: a population-based study. *J Crohns Colitis* 7(1):58–69. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.03.012>
  20. Silverberg MS et al (2005) Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 19(Suppl A):5A–36A
  21. Lewis JD (2011) The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 140(6):1817–1826.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.11.058>
  22. Fagan EA et al (1982) Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest* 12(4):351–359
  23. Reenaers C et al (2018) Expert opinion for use of faecal calprotectin in diagnosis and monitoring of inflammatory bowel disease in daily clinical practice. *United European Gastroenterol J* 6(8):1117–1125. <https://doi.org/10.1177/2050640618784046>
  24. Gisondi P et al (2010) Psoriasis, the liver, and the gastrointestinal tract. *Dermatol Ther* 23(2):155–159. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2010.01310.x>
  25. Larsen S et al (2010) Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Ann Med* 42(2):97–114. <https://doi.org/10.3109/07853890903559724>
  26. Gulliver W et al (2016) Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord* 17(3):343–351. <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9328-5>
  27. Van der Heijde D et al (2017) 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210770>
  28. Jemec GB (2012) Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* 366(2):158–164. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1014163>
  29. Psychos DN et al (2000) Erythema nodosum: the underlying conditions. *Clin Rheumatol* 19(3):212–216
  30. Gilchrist H, Patterson JW (2010) Erythema nodosum and erythema induratum (nodular vasculitis): diagnosis and management. *Dermatol Ther* 23(4):320–327. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2010.01332.x>
  31. Patel F et al (2015) Effective strategies for the management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Acta Derm Venereol* 95(5):525–531. <https://doi.org/10.2340/00015555-2008>
  32. Ahn C et al (2018) Pyoderma gangrenosum: a review of pathogenesis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol* 14(3):225–233. <https://doi.org/10.1080/1744666x.2018.1438269>
  33. Pathirana D et al (2009) European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 23(Suppl 2):1–70. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03389.x>
  34. Gold DA et al (2014) The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 70(4):699–703. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.11.014>
  35. Richette P et al (2014) Hidradenitis suppurativa associated with spondyloarthritis—results from a multicenter national prospective study. *J Rheumatol* 41(3):490–494. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130977>
  36. Zouboulis CC et al (2015) European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29(4):619–644. <https://doi.org/10.1111/jdv.12966>
  37. Farhi D et al (2008) Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine* 87(5):281–293. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318187cc9c>
  38. Ashchyan HJ et al (2018) The association of age with clinical presentation and comorbidities of pyoderma gangrenosum. *JAMA Dermatol* 154(4):409–413. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.5978>
  39. de Oliveira M et al (2015) Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol* 90(1):9–20
  40. Hay RA, Pan JY (2014) Paradoxical flare of pustular psoriasis triggered by ustekinumab, which responded to adalimumab therapy. *Clin Exp Dermatol* 39(6):751–752. <https://doi.org/10.1111/ced.12392>
  41. Wenk KS et al (2012) Flare of pustular psoriasis after initiating ustekinumab therapy. *J Dermatol Treat* 23(3):212–214. <https://doi.org/10.3109/09546634.2010.534430>
  42. Stoffel E et al (2017) Analysis of anti-tumour necrosis factor-induced skin lesions reveals strong T helper 1 activation with some distinct immunological characteristics. *Br J Dermatol*. <https://doi.org/10.1111/bjd.16126>
  43. Collamer AN et al (2008) Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 59(7):996–1001. <https://doi.org/10.1002/art.23835>
  44. Jemec GBE et al (2006) Hidradenitis Suppurativa. Springer, Berlin, Heidelberg. ISBN 978-3-540-33101-8 (Online-Ressource (XVIII), 204 p. 267 illus. 253 in color, digital.)
  45. Greuter T et al (2017) Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 53(3):413–427. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8617-4>
  46. von den Driesch P (1997) Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up. *Br J Dermatol* 137(6):1000–1005
  47. Su WP et al (2004) Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol* 43(11):790–800. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02128.x>
  48. Boehncke W-H et al (2009) Evidenz-basierte Therapie der Psoriasis – Schwerpunkt Biologic, 5. Aufl. UNI-MED, Bremen. ISBN 978-3-8374-1172-0
  49. Dejaco C et al (2012) Expectations of rheumatologists on imaging results. *Radiologe* 52(2):110–115. <https://doi.org/10.1007/s00117-011-2231-x>
  50. Emery P et al (2002) Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 61(4):290–297
  51. Aletaha D et al (2010) 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 62(9):2569–2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>
  52. van Tubergen A, Weber U (2012) Diagnosis and classification in spondyloarthritis: identifying a chameleon. *Nat Rev Rheumatol* 8(5):253–261. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.33>
  53. Rudwaleit M (2010) New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 22(4):375–380. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32833ac5cc>
  54. Sieper J et al (2009) New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real



- patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 68(6):784–788. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.101501>
55. Rudwaleit M et al (2004) How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 63(5):535–543. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.011247>
56. Rudwaleit M et al (2009) The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 68(6):777–783. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.108233>
57. Rudwaleit M et al (2011) The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 70(1):25–31. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.133645>
58. Wollina U et al (2010) Psoriatic arthritis. *Dermatol Ther* 23(2):123–136. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2010.01306.x>
59. Wright V, Moll JM (1971) Psoriatic arthritis. *Bull Rheum Dis* 21(5):627–632
60. Khan M et al (2003) Clinical and radiological changes during psoriatic arthritis disease progression. *J Rheumatol* 30(5):1022–1026
61. Taylor W et al (2006) Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 54(8):2665–2673. <https://doi.org/10.1002/art.21972>
62. Tureson C et al (2002) Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 29(1):62–67
63. Prete M et al (2011) Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: an update. *Autoimmun Rev* 11(2):123–131. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.09.001>
64. Tureson C et al (2008) Clustering of extraarticular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 35(1):179–180
65. Voskuyl AE et al (1996) Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study. *Ann Rheum Dis* 55(3):190–192
66. Kaye BR et al (1984) Rheumatoid nodules. Review of the spectrum of associated conditions and proposal of a new classification, with a report of four seronegative cases. *Am J Med* 76(2):279–292
67. Chan E et al (2013) Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a review. *Arthritis Res Top Rev* 7(3):1–9
68. Jani M et al (2014) The safety of biologic therapies in RA-associated interstitial lung disease. *Nat Rev Rheumatol* 10(5):284–294. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.197>
69. Roubille C, Haraoui B (2014) Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 43(5):613–626. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.09.005>
70. Braun J et al (2003) International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 62(9):817–824
71. Baraliakos X, Braun J (2012) MRI examinations for axial and peripheral spondyloarthritis. *Z Rheumatol* 71(1):27–37. <https://doi.org/10.1007/s00393-011-0894-3>
72. Sepriano A et al (2017) Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open* 3(1):e396. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000396>
73. Roubille C et al (2015) Evidence-based recommendations for the management of comorbidities in rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: expert opinion of the Canadian dermatology-rheumatology comorbidity initiative. *J Rheumatol* 42(10):1767–1780. <https://doi.org/10.3899/jrheum.141112>
74. Ogdie A et al (2017) The risk of fracture among patients with psoriatic arthritis and psoriasis: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 76(5):882–885. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210441>
75. Gossec L et al (2016) European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 75(3):499–510. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208337>
76. Agca R et al (2016) EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209775>
77. Guly CM, Forrester JV (2010) Investigation and management of uveitis. *BMJ* 341:c4976. <https://doi.org/10.1136/bmj.c4976>
78. Larson T et al (2011) Emerging drugs for uveitis. *Expert Opin Emerg Drugs* 16(2):309–322. <https://doi.org/10.1517/14728214.2011.537824>
79. Lee RW, Dick AD (2012) Current concepts and future directions in the pathogenesis and treatment of non-infectious intraocular inflammation. *Eye* 26(1):17–28. <https://doi.org/10.1038/eye.2011.255>
80. Acharya NR et al (2013) Incidence and prevalence of uveitis: results from the Pacific Ocular Inflammation Study. *JAMA Ophthalmol* 131(11):1405–1412. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.4237>
81. Kanski JJ, Bowling B (2012) *Klinische Ophthalmologie Bd. 7*. Elsevier, Urban & Fischer, München. ISBN 978-3-437-23473-6
82. Rosenbaum JT (2015) Uveitis in spondyloarthritis including psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and inflammatory bowel disease. *Clin Rheumatol* 34(6):999–1002. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-2960-8>
83. Peluso R et al (2015) Extra-articular manifestations in psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol* 34(4):745–753. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2652-9>
84. Zagora SL, McCluskey P (2014) Ocular manifestations of seronegative spondyloarthropathies. *Curr Opin Ophthalmol* 25(6):495–501. <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000000098>
85. Cantini F et al (2015) Uveitis in spondyloarthritis: an overview. *J Rheumatol* 93:27–29. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150630>
86. Juanola X et al (2016) Description and prevalence of spondyloarthritis in patients with anterior Uveitis: the SENTINEL interdisciplinary collaborative projec. *Ophthalmology* 123(8):1632–1636. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.03.010>
87. Akpek EK et al (2004) Evaluation of patients with scleritis for systemic disease. *Ophthalmology* 111(3):501–506. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.06.006>
88. Galor A et al (2007) Rheumatic disease and scleritis. *Ophthalmology* 114(6):1232. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.03.018>
89. Zein G et al (2004) Multiple sclerosis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 12(2):137–142. <https://doi.org/10.1080/09273790490895344>
90. Messenger W et al (2015) Characterisation of uveitis in association with multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol* 99(2):205–209. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305518>
91. Llorens V et al (2012) Central nervous system demyelinating disease-associated uveitis. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 87(10):324–329. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2012.04.027>
92. Andersen NN et al (2008) Occurrence of demyelinating diseases after anti-TNF $\alpha$  treatment of inflammatory bowel disease: a Danish Crohn's Colitis Database study. *J Crohns Colitis* 2(4):304–309. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2008.04.001>
93. Robinson WH et al (2001) Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor alpha antagonism: by what mechanisms could tumor necrosis factor alpha antagonists improve rheumatoid arthritis but exacerbate multiple sclerosis? *Arthritis Rheum* 44(9):1977–1983. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200109\)44:9<1977::AID-ART345>3.0.CO](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200109)44:9<1977::AID-ART345>3.0.CO)
94. Shin IS et al (2006) Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes occurring with tumor necrosis factor alpha antagonist therapy. *Arthritis Rheum* 54(5):1429–1434. <https://doi.org/10.1002/art.21814>
95. Greuter T, Vavricka SR (2019) Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease—epidemiology, genetics, and pathogenesis. *J Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 13(4):307–317
96. Greuter T et al (2017) Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Rev Allerg Immunol* 53:413–427
97. Subham D, Prasanta P (2017) An overview of the extraarticular involvement in rheumatoid arthritis and its management. *J Pharmacol Pharmacother* 8(3):81–86
98. Baena-Diez JM et al (2018) Association between chronic immune-mediated inflammatory diseases and cardiovascular risk. *Heart* 104:119–126
99. Marrie RA et al (2018) Psychiatric comorbidity increases mortality in immune-mediated inflammatory diseases. *Gen Hosp Psychiatry* 53:65–72

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.