



Leitfaden

Axiale Spondyloarthritis 2019

Erstellt von der ASPAT (Austrian Spondyloarthritis task Force).



Vorwort zur 4. Auflage

Seit der Veröffentlichung der 3. Auflage unseres Leitfadens haben sich einige neue Aspekte in der Diagnostik und Therapie der axialen Spondyloarthritis ergeben, sodass die Aktualisierung des Leitfadens erforderlich wurde.

Die Austrian Spondyloarthritis Task Force (ASPAT) ist eine von Rheumatologen ins Leben gerufene Initiative, die sich mit den Krankheitsbildern der Spondyloarthritiden beschäftigt. Ziel der Task Force ist eine Sensibilisierung für diese Erkrankungsgruppe innerhalb der Gruppe der Rheumatologen und rheumatologisch interessierten Ärztinnen und Ärzten zu erreichen und die Vermittlung des aktuellen Wissensstandes an die Zielgruppe zu forcieren.

Im Zentrum der Aktivitäten der ASPAT stehen Bemühungen, die Zeitspanne zwischen dem Auftreten der ersten klinischen Symptome und der Diagnose einer Spondyloarthritis zu verkürzen und den Patientinnen und Patienten eine der Krankheitsaktivität entsprechende adäquate Therapie zukommen zu lassen. Ziel der Aktivitäten der ASPAT ist es auch, die Ausbildung auf dem Gebiet der Spondyloarthritiden zu fördern und auf ein möglichst einheitlich hohes Niveau zu bringen.

Dafür bietet die ASPAT spezifische Workshops und Fortbildungstools an. Einen Beitrag dazu soll auch der vorliegende Leitfaden liefern, der die aktuelle Datenlage auf dem Gebiet der axialen Spondyloarthritis zusammenfasst und einen Überblick über das Management der Erkrankung auf Basis des heutigen Wissensstandes gibt.

Tab. 1: Mitglieder der ASPAT
(in alphabetischer Reihenfolge)

Mitglieder	Ort
Priv.-Doz. Dr. Johannes Grisar	Wien
Univ.-Ass. Dr. Andreas Haidmayer	Graz
Priv.-Doz. OA Dr. Josef Hermann	Graz (Leiter)
Dr. Horst Just	Klagenfurt
OÄ Dr. Julia Moser	Villach
Priv.-Doz. Dr. Herwig Pieringer	Linz
Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Redlich	Wien
Univ.-Prof. Dr. Michael Schirmer	Innsbruck
OÄ Dr. Jutta Stieger	Wien



Inhalt

Einleitung	4
Epidemiologie	6
Klinische Manifestationen der axSpA	7
Extraskelletale Manifestationen	10
Komorbiditäten	12
Labor	13
Bildgebung	14
Diagnose der axSpA	16
Zuweisung	16
Die klinische Untersuchung der Patienten mit chronischen Rückenschmerzen	18
Diagnose einer r-axSpA	18
Diagnose der nr-axSpA	19
Bedeutung der Frühdiagnose	20
Management der axSpA	22
Therapieziel	22
“Treat to Target” Konzept bei axSpA	22
Medikamentöse Therapie	22
Biologische DMARDs	23
Frühe und langfristige Therapie	25
Nicht-medikamentöse Therapie	29
Monitoring	30
Zusammenfassung	31
Referenzen	32



Einleitung

Spondyloarthritiden (SpAs) sind eine Gruppe von immun-medierten entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, die überwiegend genetisch determiniert sind, eine gemeinsame pathophysiologische Grundlage haben und durch das isolierte oder gemeinsame Auftreten von entzündlichen Wirbelsäulenveränderungen, Arthritiden, Enthesitiden, Daktylitiden sowie von extraskelettalen Manifestationen wie Uveitiden, Psoriasisläsionen oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen definiert sind.

Auf Grund der Manifestationsformen und entsprechend dem Vorschlag der ASAS-Gruppe (Assessment of Spondyloarthritis International Society) können die SpAs systematisch in zwei Gruppen unterteilt werden – die axiale Spondyloarthritis (axSpA) und die periphere Spondyloarthritis (pSpA) (Tab. 2).

Der vorliegende Leitfaden beschäftigt sich mit der axialen Spondyloarthritis (axSpA).

Die axiale SpA (axSpA) manifestiert sich hauptsächlich in Form einer Spondyloarthritis des Achsenskeletts, einer stammnahen Mono- oder Oligoarthritis und/oder Enthesitiden manifestiert. In Abhängigkeit von radiographisch nachweisbaren Veränderungen wird sie weiter unterteilt in die:

- Nicht-radiographische axSpA (nr-axSpA), die projektions-radiographisch nicht sichtbar ist.
- Radiographische axSpA (r-axSpA, ankylosierende Spondylitis, AS), die im Nativröntgen typische Veränderungen am Achsenskelett aufweist.

Etwa 10–40% der nr-axSpAs gehen innerhalb von 2–10 Jahren in eine r-axSpA über (Abb. 1).¹

Die periphere SpA (pSpA) manifestiert sich in Form von Arthritiden, Enthesitiden und Daktylitiden bevorzugt an den unteren Extremitäten und lässt sich in folgende Untergruppen einteilen:

- Reaktive Spondyloarthritis
- Psoriasisarthritis
- Spondyloarthritis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen
- Undifferenzierte Spondyloarthritis

Die axSpA und die pSpA sind nicht als getrennte Krankheitsentitäten zu betrachten, sondern überlappen sich klinisch in ca. 20–40% der Fälle.

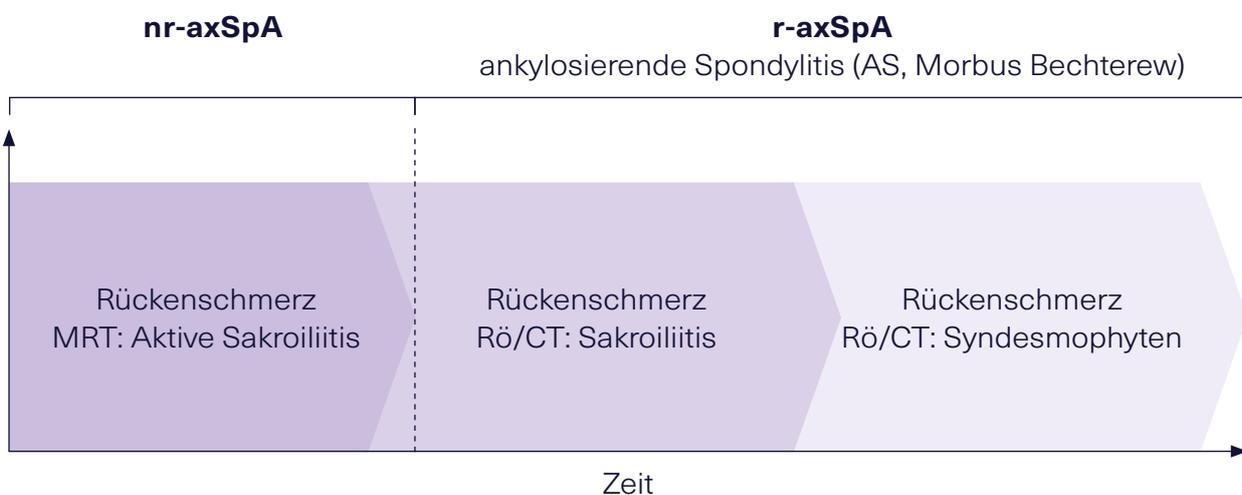
“

Die axSpA und die pSpA sind nicht als getrennte Krankheitsentitäten zu betrachten, sondern überlappen sich klinisch in circa 20–40% der Fälle.

Tab. 2: Konzept der Spondyloarthritiden modifiziert nach ASAS
(<https://www.asas-group.org>)

Axiale Spondyloarthritis (axSpA)	Periphere Spondyloarthritis (pSpA)
Nicht-radiographische axSpA (nr-axSpA)	Psoriasisarthritis (PsA)
Radiographische axSpA (r-axSpA) oder Ankylosierende Spondylitis (AS)	Reaktive Spondyloarthritis (ReSpA)
	Spondyloarthritis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (SpACED)
	Undifferenzierte Spondyloarthritis (uSpA)

Abb. 1: Verlauf der axSpA
(modifiziert nach Rudwaleit et al. Arthritis Rheum 2005; 52:1000)²





Epidemiologie

Zuverlässige Daten über die Prävalenz der axSpA in der Gesamtbevölkerung liegen nicht vor. Aus Studien an Patienten, die eine allgemeinmedizinische Praxis in Großbritannien und in den USA aufsuchten, kann die Prävalenz der axSpA mit 0,3–0,7% vermutet werden.^{3,4}

Die r-axSpA (ankylosierende Spondylitis, AS) ist die häufigste SpA und ihre Prävalenz korreliert mit der Prävalenz des HLA-B27 Gens in der jeweiligen Population. In einem systematischen Review wurde die Prävalenz der r-axSpA in Europa

zwischen 0,15% (in Frankreich und Finnland) und 0,8% (in Deutschland) angegeben.⁵ Während die nr-axSpA bei Männern und Frauen gleich häufig vorkommt, sind Männer von einer r-axSpA mit einer Ratio von 1,2 häufiger betroffen als Frauen.⁶

Epidemiologische Daten für Österreich liegen nicht vor, die Prävalenzangaben dürften sich aber im Rahmen der Zahlen für Deutschland halten. Typischerweise treten die Symptome der axSpA zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr auf.⁷



Während die nr-axSpA bei Männern und Frauen gleich häufig vorkommt, sind Männer von einer r-axSpA mit einer Ratio von 1,2 häufiger betroffen als Frauen.⁶



Klinische Manifestationen der axSpA

Rücken- und alternierende Gesäßschmerzen sind die häufigsten Frühsymptome der axSpA.⁸ Eine Arthritis bevorzugt an den unteren Extremitäten und Enthesitiden sind nur selten erste Zeichen einer axSpA und Daktylitiden finden sich fast nie zu Beginn der Erkrankung.⁸

Der entzündliche Rückenschmerz

Das Kardinalsymptom der axSpA ist der entzündliche Rückenschmerz (Tab. 4). Der entzündliche Rückenschmerz ist das häufigste Symptom der axSpA. Mehr als 70%

der Patienten mit einer aktiven axSpA weisen einen entzündlichen Rückenschmerz auf. Allerdings liegt nur bei etwa einem Drittel der Patienten mit einem entzündlichen Rückenschmerz eine axSpA vor.^{9,10,11}

Mittels der ASAS-Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes kann eine axSpA mit einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 73% erkannt werden (Tab. 3).¹² Das Vorliegen eines entzündlichen Rückenschmerzes, also eines chronischen – definitionsgemäß über mindestens 3 Monate anhaltenden – Rückenschmerzes bei Patienten, die jünger als 45 Jahre alt sind, deutet auf das Vorliegen einer axSpA hin und ist zudem Hinweis auf eine aktive Erkrankung.¹³



Das Kardinalsymptom der axSpA ist der entzündliche Rückenschmerz.



8 Epidemiologie

Tab. 3: ASAS-Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes

Mindestens 4 von 5 dieser Kriterien müssen erfüllt sein.

Parameter	Kriterium
1	Beginn des chronischen Rückenschmerzes vor dem 40. Lebensjahr
2	Schleichender Beginn der Rückenschmerzen
3	Besserung der Rückenschmerzen durch Bewegung
4	Keine Besserung der Rückenschmerzen in Ruhe
5	Schmerzen in der Nacht (mit Besserung beim Aufstehen aus dem Bett)

Arthritis, Enthesitis, Daktylitis

Die Häufigkeit einer Arthritis – besonders der unteren Extremitäten – wird in der Literatur mit bis zu 52% der Patienten im nicht-radiographischen Frühstadium und mit 13–41% der Patienten im Verlauf der axSpA angegeben.^{8,14,15} Die Hüft- und Schultergelenke sind häufiger befallen als die übrigen peripheren Gelenke und der Befall der Hüftgelenke ist mit einer stärkeren radiologischen Progression, einem häufigerem Hüftgelenkersatz und einer schlechteren Prognose assoziiert.^{16,17}

Die Häufigkeit von Enthesitiden bei axSpA beträgt je nach untersuchter Kohorte zwischen 7% und 74%.^{8,15} In einer deut-

schen Kohorte war bei 39% der Patienten mit r-axSpA im Laufe der Erkrankung eine Enthesitis aufgetreten.¹⁴

Enthesitiden fanden sich an der Ferse mit 17% am häufigsten.¹⁸ Seltener waren Enthesitiden am Beckenkamm (9%), am Trochanter major (8%), im Bereich der Kniegelenke (8%) oder an der vorderen Thoraxwand (8%) nachweisbar.

In einer Analyse von drei Kohorten von Patienten mit r-axSpA war eine Daktylitis die seltenste extraaxiale Manifestation einer r-axSpA, wobei die Häufigkeit mit 4–6% angegeben wurde.¹⁵

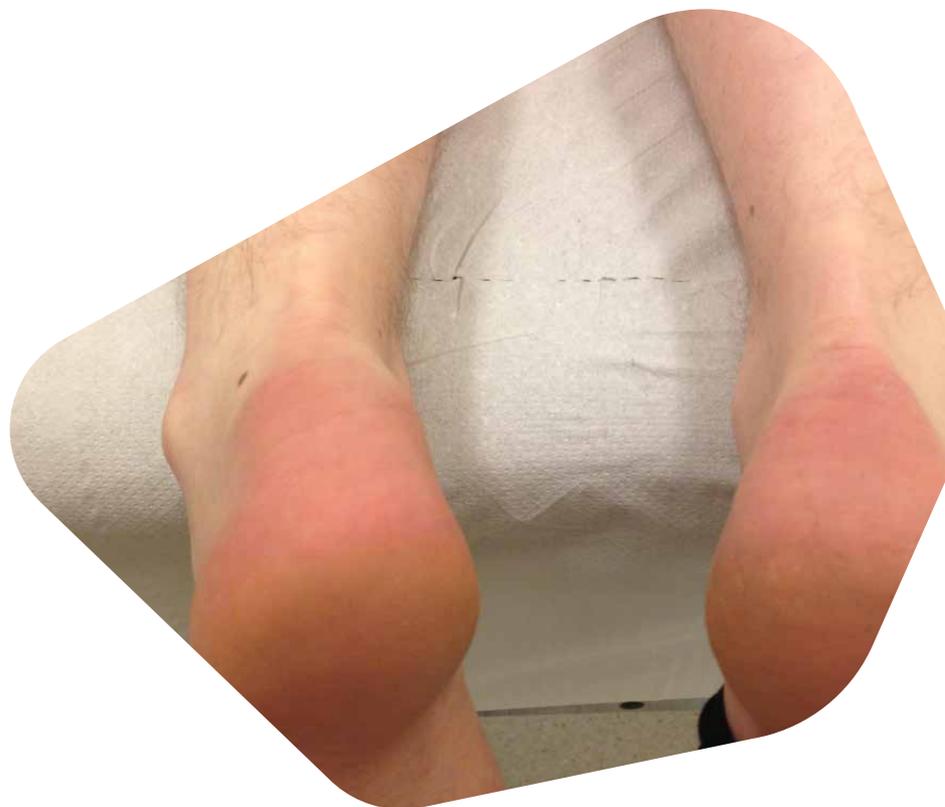


Abb. 2: Enthesitis am Ansatz der linken Achillessehne bei einem Patienten mit r-axSpA



Extraskelettale Manifestationen

Bei der Beurteilung von extraskelettalen Manifestationen der axSpA sollte auf eine ophthalmologisch gesicherte Uveitis, eine dermatologisch gesicherte Psoriasis und eine gesicherte chronisch entzündliche

Darmerkrankung geachtet werden. Sehr selten werden Veränderungen der Aortenklappe (Aortenklappeninsuffizienz) oder der Lungenoberlappen beobachtet.



Uveitis

Eine Uveitis wird anamnestisch von 21% und zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der axSpA von 2% der Patienten angegeben.¹⁴ Im Krankheitsverlauf der axSpA nimmt die Prävalenz der Uveitis von 12% innerhalb der ersten 5 Krankheitsjahre auf über 40% nach einer Krankheitsdauer von

mehr als 30 Jahren zu.¹⁹ Die Prävalenz der Uveitis ist bei HLA-B27-positiven Patienten mehr als doppelt so hoch wie bei HLA-B27 negativen Patienten. Die Uveitis manifestiert sich bei mehr als 80% der Patienten als unilaterale akute, anteriore Uveitis und rezipiviert bei etwa der Hälfte der Patienten.¹⁹



Psoriasis

Eine Psoriasis ist anamnestisch und zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der axSpA bei etwa 10% der Patienten und damit deutlich seltener als bei einer Psoriasisarthritis nachweisbar.¹⁴ Nach psoriatischen

Läsionen sollte trotzdem aktiv an den Streckseiten der Extremitäten, retroaurikulär, im Bereich des Nabels, der Crenani und im äußeren Genitale sowie an den Nägeln gesucht werden.



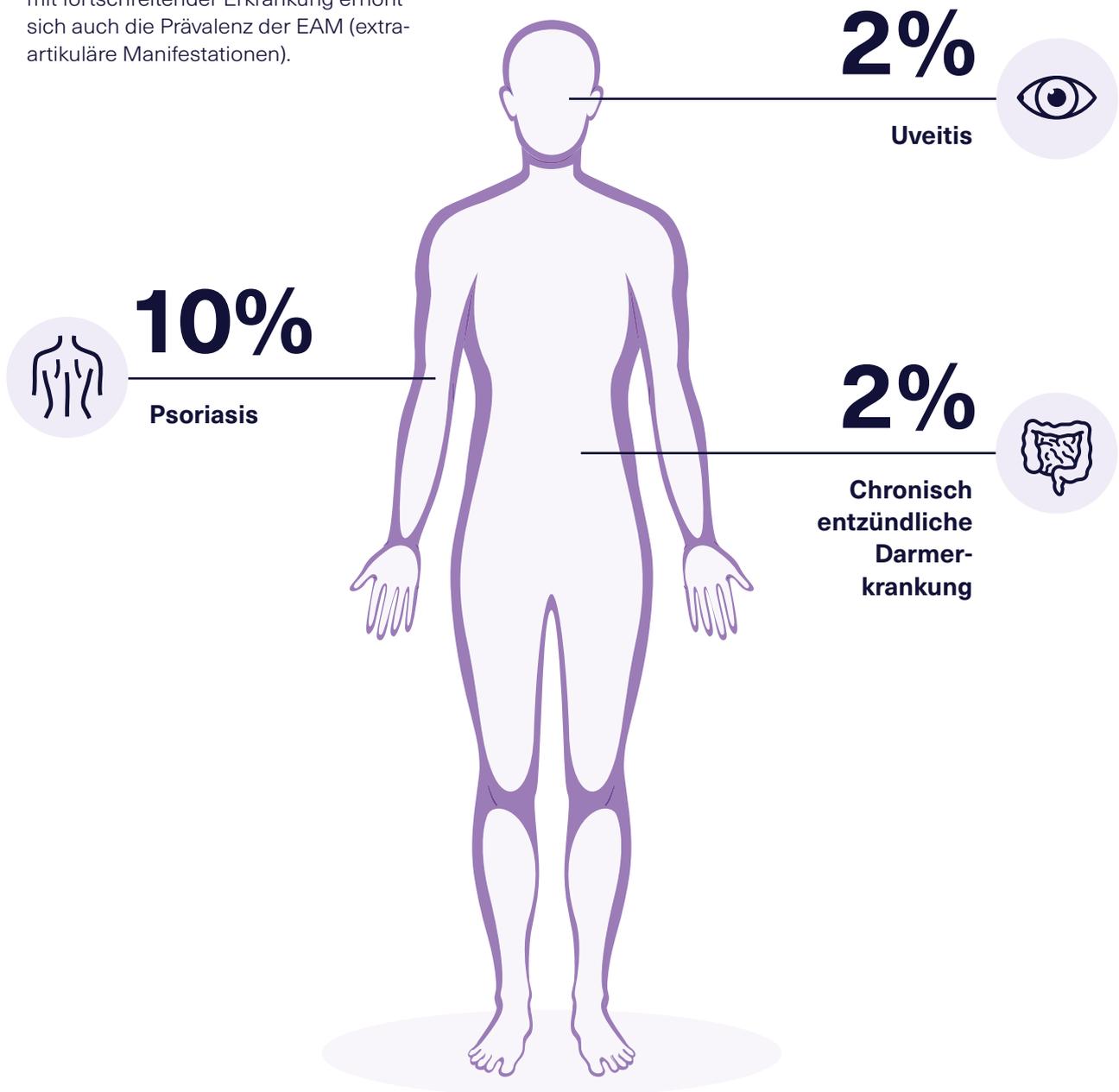
Chronisch entzündliche Darmerkrankung

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind anamnestisch und zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der axSpA nur bei etwa 2% der Patienten vorhanden.¹⁴ Während subklinische entzündliche Veränderungen im distalen Ileum und im Colon bei etwa 5%

der Patienten mit axSpA innerhalb eines Zeitraumes von 5 Jahren zu finden waren, wurde nur bei 1,5% eines untersuchten Kollektivs von 204 Patienten eine definitive chronisch entzündliche Darmerkrankung nachgewiesen.²⁰

**Abb. 3:** Extraskelettale Manifestationen der axSpA

Prozent-Angaben beziehen sich auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung – mit fortschreitender Erkrankung erhöht sich auch die Prävalenz der EAM (extra-artikuläre Manifestationen).

**“**

Bei der Beurteilung von extraskelettalen Manifestationen der axSpA sollte auf eine ophthalmologisch gesicherte Uveitis, eine dermatologisch gesicherte Psoriasis und eine gesicherte chronisch entzündliche Darmerkrankung geachtet werden.



Das Risiko einer osteoporotischen Wirbelkörperfraktur steigt bereits innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung einer AS an und erreicht nach einer Krankheitsdauer von mehr als 13 Jahren fast 60%.²⁵

Komorbiditäten



Osteoporose

Osteoporose ist eine bekannte Komplikation bei axSpA mit einer Prävalenz zwischen 12%–34%.²¹ Die Prävalenz von Knochenfrakturen beträgt zwischen 11% und 25%. Die Prävalenz der Osteoporose nimmt mit dem Lebensalter zu, ist höher bei Patienten mit r-axSpA, bei Patienten mit peripherer Gelenkbeteiligung sowie bei Männern.²²

Bei r-axSpA kann es durch die radiographische Progression an der Wirbelsäule und in Abhängigkeit von der Messmethode zu falsch normalen Knochendichtemessungen kommen.^{23,24} Es wird deshalb die Messung der Knochendichte mittels quantitativer Computertomographie oder mittels DEXA am Schenkelhals beziehungsweise am Radius empfohlen.

Das Risiko einer osteoporotischen Wirbelkörperfraktur steigt bereits innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung einer AS an und erreicht nach einer Krankheitsdauer von mehr als 13 Jahren fast 60%.²⁵ Bereits nach minimalen Traumata können dislozierende Wirbelsäulenfrakturen mit Verletzung des Myelons auftreten.



Kardiovaskuläre Komplikationen

Eine große westeuropäische Studie zeigte für Spondyloarthritis ein gering erhöhtes Risiko für eine koronare Herzkrankheit (Hazard Ratio (HR) 1,2).²⁶ Eine skandinavische Studie ergab Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für ein akutes Koronarsyndrom (HR 1,5), für Insulte (HR 1,3) und für venöse thromboembolische Ereignisse (HR 1,5).²⁷ Entsprechend den EULAR-Empfehlungen sollten deshalb bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen und damit auch bei der axSpA kardiovaskuläre Komorbiditäten dokumentiert werden.²⁸



Psychische Begleiterkrankungen

Bei der axSpA besteht – je nach verwendeten Definitionskriterien – eine erhöhte Prävalenz für Depression von 11 bis 64%.²⁹ Auch Angststörungen, beeinträchtigte mentale Gesundheit und „widespread pain“ wurden bei Patienten mit axSpA gehäuft beschrieben.³⁰ Das Vorliegen einer psychischen Erkrankung hat insofern Bedeutung für die Behandlung von Patienten mit axSpA, da das Vorliegen einer Depression zu einem durchschnittlich um 1,4 Punkte höheren BASDAI und eine um 1,2 Punkten stärkere Funktionseinschränkung – gemessen mit dem BASFI – führt.



Labor

Stellenwert von HLA-B27

HLA-B27 ist ein Molekül des Major Histokompatibilitätskomplexes (MHC) der Klasse I, dessen hauptsächliche Funktion in der Präsentation von Peptiden an CD8+ T-Lymphozyten besteht. Das HLA-B27 Gen ist je nach Studie bei 83–96% der Patienten mit radiographischer axSpA nachweisbar.¹¹

HLA-B27 findet sich auch bei 66% der Patienten mit einer nr-axSpA und ist das Hauptmerkmal des klinischen Arms der Klassifikationskriterien der axSpA.³¹ Ein fehlender Nachweis von HLA-B27 schließt eine axSpA nicht aus. Als Suchtest ist der Nachweis von HLA-B27 bei uns nicht geeignet, da rund 6–9% der gesunden Bevölkerung in Europa Träger dieses Gens sind.^{32,33}

Bei Patienten mit einem entzündlichen Rückenschmerz erhöht der Nachweis von HLA-B27 allerdings die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer axSpA auf 59%.³⁴

Stellenwert des C-reaktiven Proteins (CRP) und der Blutkörperchensenkungs- geschwindigkeit (BSG)

Die Entzündungsparameter CRP und BSG sind Bestandteil der Klassifikationskriterien der axSpA, allerdings nur dann, wenn keine andere Ursache für eine Elevation der Entzündungsparameter gefunden wird.

Findet man bei einem Patienten mit chronischen Rückenschmerzen pathologische Entzündungsparameter, die auf keine andere Ursache zurückgeführt werden können, so erhöht sich die Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen einer axSpA mit einer Likelihood Ratio (LR) von 2,5 nur geringgradig.¹¹ Pathologische Entzündungsparameter findet man nur bei 38–53% der Patienten mit axSpA, sodass auch bei fehlenden pathologischen Entzündungsparametern eine aktive axSpA vorliegen kann.^{31,35}

Patienten mit erhöhten CRP-Konzentrationen im Serum über die Zeit zeigen eine stärkere radiographische Progression als Patienten mit normalen CRP-Konzentrationen.³⁶



Bildgebung

Die Magnetresonanztomographie

Da sich die axSpA in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle als entzündliche Veränderung bevorzugt an den Sakroiliakalgelenken (SIGs) und am thorakolumbalen Übergang manifestiert, sollte bei unauffälligem Nativröntgen und bestehendem Verdacht auf eine axSpA eine Magnetresonanztomographie (MRT) der SIGs und bei klinischem Verdacht auch anderer Wirbelsäulenabschnitte durchgeführt werden.³⁷ Das Vorliegen einer MR-tomographisch nachweisbaren aktiven Sakroiliitis hat mit einer LR von >10 einen sehr hohen prädiktiven Wert für das Vorliegen einer axSpA.³⁸

Nach der Definition der ASAS liegt dann eine aktive Sakroiliitis vor, wenn ein Knochenmarksödem auf einer fettunterdrückten T2-gewichteten Sequenz (STIR, TIRM, in semi-koronarer Schnitfführung) an typischer Stelle an das Gelenk angrenzend, in ausreichender Intensität und in mindestens 2 Schichten oder in einer Schicht an mehreren Stellen des SIG nachweisbar ist.³⁹ Ein MRT der SIG mit Gadoliniumdarstellung ist nicht erforderlich.⁴⁰

Ob MR-tomographisch sichtbare strukturelle Veränderungen an den SIGs für die Diagnose der axSpA herangezogen werden können, bleibt aber weiterhin unklar. Die EULAR empfiehlt jedenfalls strukturelle Veränderungen wie Erosionen, Fettmarksmetaplasien und Sklerosierungen für die Diagnose einer axSpA heranzuziehen.⁴¹ Bei Verwendung der ASAS-Definition für eine aktive Sakroiliitis waren auch bei beschwerdefreien Personen (23%), bei Läufern (13%) und bei Frauen in der Postpar-

tum-Periode (57%!) MR-tomographische Hinweise auf eine Sakroiliitis zu finden, sodass der alleinige MR-tomographische Befund die Diagnosestellung einer axSpA nicht zulässt.⁴²

Da bei etwa 3–5% der Patienten mit axSpA im Nativröntgen trotz aktiver Sakroiliitis keine entzündlichen Veränderungen an der Wirbelsäule gefunden werden, sollte eine MR-tomographische Untersuchung der Wirbelsäule bei unauffälligem Nativröntgen der SIGs zur Diagnose einer axSpA in Betracht gezogen werden.⁴³ Die Wertigkeit der MR-tomographischen Läsionen an der Wirbelsäule ist allerdings noch nicht eindeutig geklärt. Bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen deutete das Vorliegen von mindestens 5 Knochenmarksläsionen oder mindestens 5 Fettmarksläsionen an der Wirbelsäule mit einer Spezifität von mehr als 95% auf das Vorliegen einer axSpA hin.⁴⁴ Für die MR-tomographische Untersuchung der Wirbelsäule ist jedoch eine Aufnahme mit Gadolinium erforderlich.

Die Enthesitis ist ein Kardinalsymptom der axSpA und insbesondere durch Kontrastmittelverstärkte MR-tomographische Aufnahmen gut darstellbar.⁴⁵ Die differentialdiagnostische Abgrenzung spondyloarthritisch verursachter Enthesitiden von durch Überlastungen, Degeneration oder metabolisch bedingten Enthesitiden ist jedoch schwierig, obwohl erosive Veränderungen möglicherweise die Spezifität für das Vorliegen einer SpA erhöhen.⁴⁶ MR-tomographische Untersuchungen sind außerdem zur Darstellung chronischer (erosiver) Enthesitiden an den Schultern und zur Diagnose einer Coxitis im Rahmen einer axSpA gut geeignet.



Das konventionelle Röntgen

Die axSpA verläuft im Durchschnitt langsam progredient und führt nur bei etwa 5–11% der Patienten innerhalb von 2–5 Jahren zu knöchernen Veränderungen.^{47,48} Da aber bei etwa 30–50% der Patienten mit axSpA zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Zeichen einer chronischen, radiographisch sichtbaren, Sakroiliitis detektierbar sind,⁴⁹ gilt die konventionelle Röntgenaufnahme der SIGs (und der Wirbelsäule) in der Diagnostik als bildgebendes Verfahren der ersten Wahl.⁴¹

An den SIGs können als Zeichen der chronischen Sakroiliitis Erosionen, Sklerosierungen und Ankylosen sichtbar sein. Der Begriff „chronische Sakroiliitis“ ist allerdings unglücklich gewählt, weil die im konventionellen Röntgen nachweisbaren Veränderungen nicht Ausdruck einer floriden Entzündung sind, sondern deren Folgen oder dessen Endzustand darstellen.

Wenn die Erkrankung fortschreitet, findet man auch an der Wirbelsäule chronische Veränderungen wie Erosionen, Kastenwirbeln, „shiny corners“, Syndesmophyten und Ankylosen zwischen den Wirbelkörpern und den Interphalangealgelenken. Sind die typischen radiographischen Läsionen einer axSpA bereits im konventionellen Röntgen nachweisbar, sind MRTs für die Diagnosestellung nicht mehr erforderlich.

Bei einem unauffälligen konventionellen Röntgen sollte allerdings eine weiterführende MR-tomographische Untersuchung der SIGs und eventuell der Wirbelsäule angeschlossen werden.

Das konventionelle Röntgen dient auch zur Beurteilung der kumulativen Krankheitsaktivität der axSpA, da eine direkte Korrelation von Parametern der Krankheitsaktivität mit der radiographischen Progression gemessen anhand des modifizierten Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) gefunden wurde.^{50,51} Bei allen Patienten mit axSpA sollte deshalb zu Beginn 2-jährlich und später zumindest alle 5 Jahre ein konventionelles Röntgen der SIGs und der Wirbelsäule angefertigt werden, um die kumulative Krankheitsaktivität beim einzelnen Patienten beurteilen zu können.

Sonographie

Die Sonographie hat sich in den letzten 25 Jahren in der Rheumatologie zu einer wichtigen technischen Untersuchungsmethode entwickelt.⁵² Sie dient zur Erfassung der Anzahl und des Ausmaßes von Enthesitiden als ein Kardinalsymptom der axSpA sowie als guter Hinweis auf das mögliche Vorliegen einer Arthritis, die bei der axSpA stammbaue auftritt.

Entsprechend der Ultraschall-Arbeitsgruppe zur Entwicklung von Outcome-Parametern in klinischen Studien (OMERACT) ist eine SpA-assoziierte Enthesitis durch folgende Komponenten charakterisiert: Hypoechogenität, Verdickung des Sehnenansatzes, Kalzifikationen und Verknöcherungen am Ansatz der Enthese, Erosionen und Power-Doppler-Aktivität innerhalb eines Abstandes von 2 mm vom Knochen.⁵³ Dabei scheint das Power-Doppler-Signal mit einer Sensitivität von 77% und einer Spezifität von 81% das spezifischste Zeichen einer SpA-assoziierten Enthesitis zu sein.⁵⁴



Diagnose der axSpA

Zuweisung

In der Praxis liegt die Herausforderung für die erstbehandelnden Ärzte darin, aus der großen Zahl von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (allgemeine Prävalenz zwischen 15–47%) diejenigen mit einer axSpA herauszufiltern.⁵⁵

Als Instrument für eine verbesserte Patientenselektion wurde von der Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) deshalb eine Empfehlung für die Indikation zur rheumatologischen Abklärung einer möglicherweise vorliegenden axSpA erarbeitet.

Demnach sollten Patienten, bei denen ein chronischer Rückenschmerz vor dem 45. Lebensjahr begonnen hat und bei denen mindestens eines der folgenden Symptome zusätzlich vorliegt, einer rheumatologischen Abklärung unterzogen werden (Tab. 4).

Durch eine enge Kooperation der Rheumatologen mit Allgemeinmedizinern, Orthopäden, Radiologen, Dermatologen, Gastroenterologen und Ophthalmologen und Schärfung deren Vigilanz für die empfohlene Überweisungsstrategie kann eine Verkürzung der Diagnoselatenz und damit eine gezielte therapeutische Intervention zur Verbesserung der Lebensqualität erwartet werden.

Tab. 4: Symptome für eine rheumatologische Abklärung

Symptome	Kommentar
Entzündlicher Rückenschmerz	Bevorzugte Verwendung der ASAS-Kriterien
HLA-B27 positiv	
Sacroiliitis in der Bildgebung (falls verfügbar)	MRT, Projektionsradiographie (Becken-/SIG-Röntgen)
Vorliegen einer Arthritis, Enthesitis, Daktylitis	
Extraskelletale Manifestation	Psoriasis, chronisch entzündliche Darmerkrankung, Uveitis
Positive Familienanamnese einer SpA	ASAS-Definition einer SpA
Gute Wirkung eines NSARs	Deutliche Besserung oder Abklingen des Rückenschmerzes innerhalb von 24–48 Std. nach Gabe einer vollen NSAR-Dosis
Erhöhte Entzündungsparameter	CRP und/oder BSG nach Ausschluss anderer Ursachen



Die Diagnostik der axSpA ist immer noch eine große Herausforderung für alle rheumatologisch tätigen Ärzte. Diese Tatsache spiegelt sich in der Verzögerung der Diagnosestellung bei dieser Erkrankung wieder, die vor 2003 im Durchschnitt bis zu 9 Jahre betrug. Die Verzögerung ergab sich auch deshalb, weil zur Diagnosestellung der radiographische Nachweis einer axSpA erforderlich war.⁵⁶

Erfreulicherweise hat sich diese Situation seither verbessert. So ergab die Auswer-

tung von Daten des Dänischen Registers für rheumatisch erkrankte Patienten 2014, dass die Diagnose einer axSpA in den Jahren 2009–2011 nach einer Krankheitsdauer von einem Jahr bei 75% der Patienten gestellt werden konnte.⁵⁷

In einer rheumatologischen Akut-Ambulanz in Berlin/Deutschland betrug die durchschnittliche Zeitdauer von Beginn der Symptome bis zur Diagnosestellung nur 44 Wochen, sodass eine frühe Diagnose der axSpA heute möglich ist.⁵⁸

“

Durch eine enge Kooperation der Rheumatologen mit Allgemeinmedizinern, Orthopäden, Radiologen, Dermatologen, Gastroenterologen und Ophthalmologen und Schärfung deren Vigilanz für die empfohlene Überweisungsstrategie kann eine Verkürzung der Diagnoselatenz und damit eine gezielte therapeutische Intervention zur Verbesserung der Lebensqualität erwartet werden.



Die klinische Untersuchung der Patienten mit chronischem Rückenschmerz

Nach der Erhebung des entzündlichen Rückenschmerzes sollte eine klinisch-rheumatologische Untersuchung des Bewegungsapparates angeschlossen werden. Bei der diagnostischen Abklärung von Patienten mit Rückenschmerzen wird die Bedeutung der klinischen Untersuchung – insbesondere die Untersuchung der SIGs – oft unterbewertet.

Es konnte gezeigt werden, dass die Schmerzprovokation durch Kompression der SIGs in Rücken- und Seitenlage sowie durch die Palpation der SIGs in Bauchlage einen unabhängigen Parameter mit hohem prädiktivem Wert für das Vorliegen einer axialen SpA darstellen kann (Sensitivität 63%, Spezifität 82%).¹⁰

Dieses Ergebnis wird dadurch untermauert, dass eine Kombination von klinischen Untersuchungen der SIGs dieselbe Wertigkeit für die Diagnose einer akuten Sakroiliitis aufwies wie die sonographische Untersuchung der SIGs.⁵⁹

Die klinische Untersuchung dient zudem zur Lokalisation pathologischer Veränderungen an der Wirbelsäule und erhöht

wegen der unterschiedlichen Verteilung der entzündlichen Veränderungen die Diagnosewahrscheinlichkeit einer axSpA und ermöglicht eine gezielte Bildgebung einzelner Wirbelsäulenabschnitte.⁶⁰

Die klinische Untersuchung der Wirbelsäule ermöglicht außerdem die Dokumentation von axSpA-typischen Funktionseinschränkungen wie

- die symmetrische und beidseitige Bewegungseinschränkung der lumbalen Beweglichkeit
- die Einschränkung der Thoraxexkursion und
- der Beweglichkeit und Fehllage der oberen Brustwirbelsäule.

Diagnose einer r-axSpA

Die Diagnose einer r-axSpA kann anhand der modifizierten New-York-Kriterien für die r-axSpA gestellt werden.⁶¹ Von einer gesicherten r-axSpA spricht man dann, wenn eines der folgenden klinischen und das unten angeführte radiographische Kriterium vorliegen. Vom Verdacht auf eine r-axSpA kann man dann sprechen, wenn nur alle 3 klinischen Kriterien oder nur das radiographische Kriterium vorliegen.



Tab. 5: Klinische und radiographische Kriterien für die radiographische axiale SpA nach mod. New York Kriterien

Klinische Kriterien	Radiographisches Kriterium
<p>Tiefsitzende Kreuzschmerzen und Steifigkeit</p>	<p>Radiographische Sakroiliitis</p>
<p>über mehr als 3 Monate, die sich durch Bewegung bessern, aber nicht durch Ruhe.</p>	
<p>Eingeschränkte Beweglichkeit der Lendenwirbelsäule</p>	
<p>nach vorne/hinten und seitwärts.</p>	<p>entweder beidseitig Grad 2–4 oder Grad 3–4 einseitig.</p>
<p>Eingeschränkte Atembreite</p>	
<p>im Vergleich zu Gesunden gleichen Alters und Geschlechts.</p>	

Diagnose der nr-axSpA

Da Diagnosekriterien für die nr-axSpA aktuell fehlen, ist die Diagnose einer nr-axSpA eine ärztliche Tätigkeit, die auf das Vorliegen von typischen Symptomen und Zeichen der nr-axSpA mit hoher Gewichtung beruht.¹¹ Die typischen Symptome einer axSpA sind in den ASAS-Klassifikationskriterien für eine axSpA zusammengefasst.³¹

Liegt in der MRT das typische Bild einer aktiven Sakroiliitis vor oder finden sich im Nativröntgen Zeichen einer beidseitigen Sakroiliitis II° oder höher oder eine einseitige Sakroiliitis III° oder höher und liegt noch ein weiteres klinisches Symptom einer axSpA vor, kann ein Patient als nr-axSpA-Patient klassifiziert werden (**radiographischer Arm der Klassifikationskriterien**).

Liegt bei einem Patienten mit chronischen Rückenschmerzen ein positiver HLA-B27-Befund zusammen mit zwei typischen klinischen Symptomen vor, kann der Patient ebenfalls als nr-axSpA-Patient klassifiziert werden (**klinischer Arm der Klassifikationskriterien**).

Die begrenzte Sensitivität der Klassifikationskriterien (83%) bedeutet allerdings für die Praxis, dass bei unflexibler Anwendung der Kriterien von 100 axSpA Patienten nur 83 richtig erfasst werden.

Die begrenzte Spezifität der Klassifikationskriterien (84%) bedeutet, dass bei Patienten mit Rückenschmerzen irrtümlich auch 16% als axSpA-Patienten klassifiziert werden, obwohl sie in Wirklichkeit nicht an einer nr-axSpA leiden.³¹



Abb. 4: ASAS-Klassifikationskriterien der axSpA
(modifiziert nach Rudwaleit et al. Ann Rheum Dis 2009; 68:777)¹⁴

Bei Patienten < 45 Jahre mit Rückenschmerzen > 3 Monate

Radiographische Sakroiliitis* + ≥ 1 klinisches SpA-Symptom**	ODER	HLA-B27 positiv + ≥ 2 klinische SpA-Symptome**
* Radiologische Sakroiliitis Aktive Entzündung im MRT hoch verdächtig auf eine Sakroiliitis im Rahmen einer SpA Radiologische Sakroiliitis entsprechend der modifizierten New York Kriterien		
** Klinische SpA-Symptome		
<ul style="list-style-type: none"> • Entzündlicher Rückenschmerz • Arthritis • Enthesitis an der Ferse • Uveitis • Daktylitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis • IBD • Gutes Ansprechen auf NSAR • Positive Familienanamnese • Erhöhtes CRP 	

Bedeutung der Frühdiagnose

Aufgrund der in manchen Regionen noch immer langen Latenzzeit vom Symptombeginn bis zur Diagnose liegt uns die Frühdiagnose der axSpA besonders am Herzen. Ein ganz wichtiges Frühsymptom der axSpA ist der entzündliche Rückenschmerz. Um Patienten mit axSpA zu erkennen ist es zunächst wichtig, im Gesamtkollektiv aller Patienten mit chronischen Rückenschmerzen jene mit entzündlichem Rückenschmerz zu identifizieren.

Nicht immer tritt die axSpA allerdings primär in Form von Rückenschmerzen in Erscheinung; periphere Symptome oder extraske-

letale Manifestationen der axSpA können manchmal auch als Erstmanifestation auf eine axSpA hinweisen:¹⁴

- **12%** Uveitis (v.a. Uveitis anterior)
- **44%** Enthesitis
- **10%** Psoriasis
- **2%** Chronisch entzündliche Darmerkrankung

Die Diagnose einer radiographisch noch nicht nachweisbaren, frühen axSpA führt bei adäquater Therapie nicht nur zu einer raschen Linderung der Schmerzen und raschen Verbesserung der Lebensqualität, sondern trägt auch zur Verbesserung und Erhaltung der Beweglichkeit bei.⁶² Das ist umso wichtiger, als Studien gezeigt haben, dass Krankheitsaktivität und Schmerzen



bei Patienten mit nr-axSpA ähnlich hoch sind, wie bei Patienten mit r-axSpA,⁶³ d.h. das Fehlen nativ-radiographischer Veränderungen ist nicht mit einer für den Patienten „milderen“ Symptomatik bzw. Verlauf gleichzusetzen.

Die Frühintervention hat durch die Verringerung von Arbeitsfehlzeiten und Frühpensionierungen darüber hinaus auch positive ökonomische Effekte.⁶⁴

Generell können wir die axSpA in 3 Stadien einteilen (Abb. 1 und 2). Zwei große deutsche Kohorten, die GESPIC (German Spondyloarthritis Inception Cohort) und die Herne-Kohorte haben gezeigt, dass Frauen häufiger an einer nr-axSpA leiden als Männer, bei welchen wiederum öfter eine r-axSpA vorliegt. Abhängig von der untersuchten Kohorte sind im Mittel 80–95% der Patienten mit AS HLA-B27 positiv. Betrachtet man die Gesamtgruppe der Patienten mit axialer SpA inklusive der nr-axSpA, fällt dieser Durchschnittswert auf 60–85%^{14,65,66}

Weiters konnte gezeigt werden, dass Schmerz, morgendliche Steifigkeit und Müdigkeit bei nr-axSpA und r-axSpA in etwa gleich stark ausgeprägt sind, d.h., der subjektive Leidensdruck bei nr-axSpA in etwa gleich hoch ist wie bei r-axSpA.¹⁴ Anzumerken ist, dass nur ein Teil der Patienten in das radiographische Stadium konvertiert. Bei Patienten, die mit einer nr-axSpA diagnostiziert und über einen längeren Zeitraum beobachtet wurden, hatten nach 15 Jahren weniger als 26% eine r-axSpA entwickelt.⁶⁷

Aufgrund dieser Daten kann davon ausgegangen werden, dass etwa die Hälfte aller axSpA Patienten (auch über einen sehr langen Zeitraum) an der nicht-radiographischen Form der axSpA leidet. Zur Sicherung bzw. zum Ausschluss der Diagnose kommt daher dem MRT der SIGs ein besonderer Stellenwert zu. Als Risikofaktoren für eine radiographische Progression, sowohl bei r-axSpA als auch bei nr-axSpA, gelten die bereits bei Diagnosestellung gefundenen Parameter erhöhtes CRP, bereits vorhandene Syndesmophyten und Rauchen.³⁶ Ebenfalls kann aufgrund der oben erwähnten Ergebnisse angenommen werden, dass die „Dunkelziffer“, d.h. die Anzahl der Patienten mit einer nr-axSpA, die womöglich nie diagnostiziert wird, relativ hoch liegt.



Management der axSpA

Die folgenden Therapieempfehlungen basieren auf den ASAS/EULAR Empfehlungen 2016.⁶⁸

Therapieziel

Die axSpA ist mit den heutigen nicht-pharmakologischen und pharmakologischen Mitteln nicht heilbar, aber gut behandelbar. Deshalb sollte die antiphlogistisch-analgetische Therapie zur Schmerzlinderung, zur Reduktion der Morgensteifigkeit an der Wirbelsäule sowie zur Verbesserung der Beweglichkeit und damit der Lebensqualität frühzeitig begonnen werden.

Darüberhinaus haben mehrere Studien klar gezeigt, dass eine Therapie mit Tumor Nekrosis Faktor (TNF-) oder Interleukin-17-Blockern bei r-axSpA klinisch wirksam ist und neben der Schmerz- und Funktionsverbesserung auch zu einer Besserung der eingeschränkten Beweglichkeit der Wirbelsäule führt.^{62,69}

TNF-Blocker sind auch bei nr-axSpA Patienten, die noch keine Veränderungen im konventionellen Röntgen zeigen, wirksam.

“Treat to target“ Konzept bei axSpA

Im Juni 2013 hat eine internationale Expertengruppe Empfehlungen zum zielorientierten Management der Spondyloarthritis veröffentlicht.⁷⁰ Diese Empfehlungen wurden 2017 aktualisiert.⁷¹

Die Empfehlungen beinhalten die schon bei rheumatoider Arthritis bewährte Treat-to-Target Strategie (übergeordnete Prinzipien, allgemeine und spezifische Empfehlungen). Als wichtigstes Behandlungsziel wird eine Remission oder inaktiver Krankheitszustand der axSpA einschließlich der extraskelletalen Manifestationen angegeben.

Zur Messung der Krankheitsaktivität sollte bevorzugt der “Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)” verwendet werden.

Medikamentöse Therapie

1 Nichtsteroidale Antirheumatika

NSAR sind die Basis der medikamentösen Therapie der axSpA. Sie zeigen bei bis zu 60% der Patienten eine gute Wirkung vor allem auf die Schmerzen am Stammskelett und die Funktion (NNT 4–5).⁷² Ihr Einsatz wird vor allem während aktiver Krankheitsphasen empfohlen, aber es kann auch die kontinuierliche Gabe erforderlich sein, um einen guten klinischen Erfolg zu erzielen.⁷³ COX-2-selektive NSAR sind bei besserer Verträglichkeit am Gastrointestinaltrakt vergleichbar wirksam wie die nicht-COX-2-selektiven NSAR (NNT 3). Bei fehlendem Ansprechen oder Unverträglichkeit sollte



auf ein anderes NSAR bzw. anschließend auf eine Therapie mit Biologika umgestiegen werden.

Es liegt eine Studie vor, die sogar eine Verzögerung der radiographischen Progression der axSpA an der Wirbelsäule durch NSAR beschreibt (zumindest für Celecoxib, aber nicht für Diclofenac).⁷⁴ Dies gilt vor allem bei kontinuierlicher Gabe und für Patienten mit erhöhtem CRP.

Bei ungenügendem Ansprechen auf NSAR, Kontraindikationen gegen NSAR oder einer NSAR-Unverträglichkeit können andere Analgetika (Paracetamol, Opioide) eingesetzt werden; ihre Wirksamkeit ist jedoch gering.⁷⁵ Die Nebenwirkungsrate einer NSAR-Therapie über 12 Wochen ist mit einer Placebo-Therapie vergleichbar.⁷² Die bekannten gastrointestinalen Nebenwirkungen bei längerem Einsatz von NSAR und das unter Dauertherapie erhöhte kardiovaskuläre Risiko sind jedoch je nach individuellem Risikoprofil des Patienten bei der Therapieplanung zu berücksichtigen. Jedenfalls ist bei kontinuierlichem Einsatz von NSAR an eine begleitende Magenschutztherapie und an Blutdruckkontrollen zu denken.

Es gibt auch Hinweise darauf, dass eine Therapie mit NSAR eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) auslösen oder bei bestehender CED zu einer Zunahme der Aktivität führen kann. In dieser Situation könnten selektive COX-2 Hemmer einen Vorteil bieten. Der Einsatz von NSAR bei Patienten mit CED sollte aber in Zusammenarbeit mit Gastroenterologen erfolgen.

2 Kortikosteroide

Bei Monoarthritiden oder Enthesitiden ist die lokale Injektion von Kortikosteroiden in Gelenke oder an die Sehnenansätze meist gut wirksam.⁷⁶ Eine systemische Glucocorticoidtherapie wird für die Therapie der axSpA nicht empfohlen.

3 Konventionelle DMARDs

Konventionelle Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) haben sich bei axSpA als weitgehend wirkungslos erwiesen. Bei peripherer Beteiligung kann aber ein Therapieversuch mit MTX oder Sulfasalazin erwogen werden.^{77,78}

Biologische DMARDs

TNF-Blocker

Nach dem erfolgreichen Einsatz von Infliximab in der Therapie der rheumatoiden Arthritis und dem Nachweis einer verstärkten Expression von TNF α mit r-axSpA im Jahr 1995 wurde die Wirksamkeit der Therapie der r-axSpA mit dem TNF-Blocker Infliximab in einer randomisierten Doppelblindstudie 2002 bestätigt.⁷⁹

In zahlreichen weiteren Studien mit Infliximab und mit anderen TNF-Blockern konnte die sehr gute klinische Wirksamkeit der TNF-Blocker mit signifikanter Besserung nicht nur des Schmerzes sondern auch der Steifigkeit und der Beweglichkeit an der Wirbelsäule reproduziert werden.⁸⁰



Der Einsatz von TNF-Blockern ist nach den Empfehlungen der ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) indiziert, wenn eine axSpA gesichert ist, eine Krankheitsaktivität mit einem BASDAI ≥ 4 auch nach der Einnahme von zwei unterschiedlichen NSAR in voller Dosis besteht und als objektive Zeichen einer Entzündung entweder ein positiver MRT-Befund oder pathologische Entzündungsparameter vorliegen.⁸¹

TNF-Blocker sind im Unterschied zu NSAR in der Lage, das Ausmaß des Knochenmarksödems als Ausdruck der Inflammation nach 12 Wochen um mehr als 50% zu reduzieren.⁸² TNF-Blocker können bei frühem Einsatz und langjähriger Verabreichung auch die für diese Erkrankung typische fortschreitende Verknöcherung am Achsenskelett möglicherweise verzögern.^{83,84}

Die in Österreich zur Therapie der axSpA zugelassenen TNF-Blocker unterscheiden sich chemisch in

- **chimäre Antikörper** (Infliximab),
- **humanisierte Antikörper** (Adalimumab, Golimumab),
- **Rezeptorfusionsproteine** (Etanercept) und
- **pegylierte Rezeptorproteine** (Certolizumab).

Die unterschiedlichen TNF-Blocker unterscheiden sich in ihrer Wirksamkeit bei den mit der axSpA assoziierten extraskelettalen Manifestationen.

Studien mit TNF-Blockern bei r-axSpA Patienten deuten darauf hin, dass diese mit einer Reduktion der spinalen radiographischen Progression assoziiert sein können.

Interleukin-17 Blocker

IL-17 ist ein bedeutender Mediator, der immunologischen Abwehrreaktion gegen extrazelluläre Mikroorganismen und der Entzündungsreaktion bei Autoimmunerkrankungen. IL-17 wird nicht nur aus Th-17 T-Lymphozyten, sondern auch aus zytotoxischen T-Lymphozyten und Zellen des unspezifischen Immunsystems freigesetzt.⁸⁵

Der humane monoklonale Antikörper Secukinumab neutralisiert IL-17A und wurde 2013 erstmals von Baeten und Mitarbeitern an 23 Patienten mit radiographischer axSpA (AS) erfolgreich getestet. In zwei angeschlossenen Phase III Studien wurden diese Studienergebnisse bestätigt, sodass die subkutane Verabreichung von Secukinumab in einer Dosis von 150 mg in Form einer Aufsättigung über 4 Wochen und anschließend 4-wöchentlich subkutan für die Therapie der radiographischen axSpA zugelassen wurde.⁶⁹ Secukinumab führte in einer Kohorte von 13 Patienten nach einer Therapie über 94 Wochen zu einem Abklingen von Knochenmarksödemen im MRT bei 87% der AS-Patienten.⁸⁶

Bei der Fortführung einer Phase III Studie mit Secukinumab über zwei Jahre verschlechterte sich der modifizierte Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) nur um 0,3 Punkte, was einer geringen radiographischen Progression der Erkrankung entsprach.⁸⁷ Secukinumab



scheint aber im Unterschied zu TNF-Blockern keinen Einfluss auf extraskelettale Manifestationen der AS wie Uveitis oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen zu haben.

Die Ergebnisse einer Phase III Studie mit dem ebenfalls gegen IL-17A gerichteten humanisierten Antikörper Ixekizumab bei r-axSpA wurden 2018 publiziert.⁸⁸ In dieser Studie war eine Dosis von 80 mg Ixekizumab 2- oder 4-wöchentlich subkutan signifikant besser wirksam als Placebo und gleich gut wirksam wie Adalimumab in der Standarddosis.

Frühe und langfristige Therapie

Die Chance auf eine 50%ige Verbesserung des BASDAI unter TNF Therapie war bei kürzerer Erkrankungsdauer höher als bei bereits längerem Krankheitsverlauf (< 10 Jahre 73%, 10–20 Jahre 58%, > 20 Jahre 31%).⁸⁹ Als relevantes klinisches Ansprechen ist eine Verbesserung des initialen BASDAI um 50% (BASDAI50-Ansprechen) nach 12-wöchiger Therapie definiert; eine klinisch bedeutsame Besserung kann bei einer Reduktion des ASDAS um mindestens 1,1 Punkte angenommen werden.⁹¹

Zur Entscheidung über den Einsatz von TNF α -Blockern bei der axialen SpA (nr-axSpA + r-axSpA) werden die Therapieempfehlungen des ASAS-Konsensus 2010 herangezogen.⁹⁰

Voraussetzungen für eine Therapie der axSpA mit einem TNF-Blocker sind:

- Patienten, die die ASAS-Kriterien der axSpA erfüllen
- Eine aktive Erkrankung für mindestens 4 Wochen
- Ein BASDAI ≥ 4 oder ein ASDAS $\geq 1,3$
- Vorbehandlung mit mindestens 2 NSAR über je ≥ 2 Wochen
- Patienten mit einer Enthesitis, die auf eine Lokalthherapie nicht ausreichend ansprechen

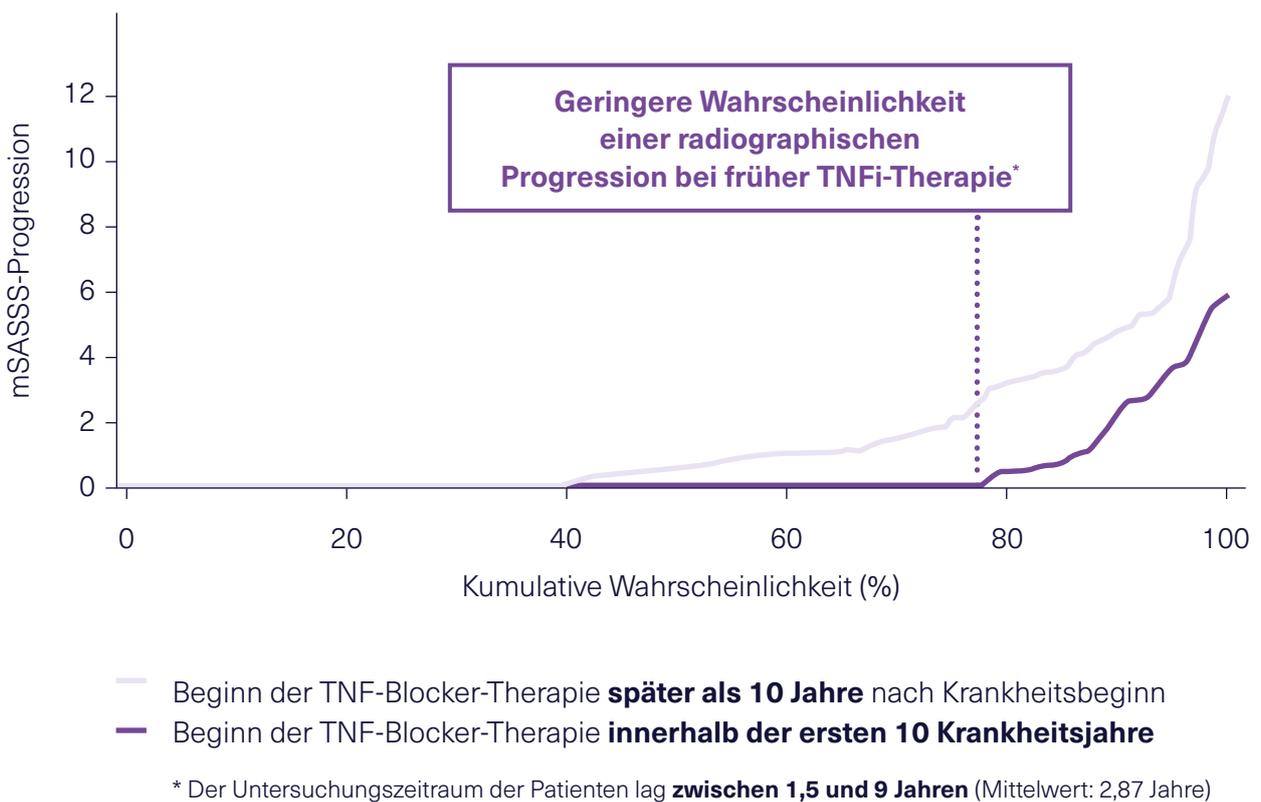
Die Verschreibung muss jedenfalls durch einen/eine Facharzt/-ärztin mit dem Additivfach Rheumatologie oder durch Zentren, die berechtigt sind, in diesem Gebiet auszubilden, erfolgen. Im Therapieverlauf sind klinische Kontrollen zur Dokumentation der Krankheitsaktivität (z.B. ASDAS, BASDAI + CRP) und zum Ausschluss von Infektionen notwendig. Nach drei Monaten sollte eine Evaluierung der Wirkung erfolgen. Nur bei Patienten, die eine Verbesserung des BASDAI-Wertes um ≥ 2 oder um $\geq 50\%$ erzielen, sollte die bestehende Therapie fortgesetzt werden. Nach Absetzen einer erfolgreichen Therapie muss jedoch mit einem Wiederauftreten der Krankheitsaktivität bei bis zu 47% der Patienten innerhalb eines Jahres gerechnet werden.⁹²



Nach Absetzen einer erfolgreichen Therapie muss jedoch mit einem Wiederauftreten der Krankheitsaktivität bei bis zu 47% der Patienten innerhalb eines Jahres gerechnet werden.⁹²

Abb. 5: Frühe TNFi-Therapie bremst die radiographische Progression⁶⁷

Das Risiko einer radiographischen spinalen Progression wurde um 50% reduziert bei Patienten, die vor einem 2-jährigen Untersuchungsintervall mit einer TNF-Inhibitor-Behandlung begannen.





Anhaltende Wirksamkeit bei r-axSpA

Studien belegen für alle fünf für die Therapie der AS zugelassenen TNF-Blocker (Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Golimumab, Certolizumab) eine vergleichbare Wirksamkeit.

Wie die ATLAS – Studie für Adalimumab bei NSAR-Nonrespondern zeigt, kommt es bereits nach zweiwöchiger Therapie mit einem TNF α -Blocker zu einer ersten Besserung der Symptomatik, die auch in der Langzeittherapie erhalten bleibt.⁹³

Auch bei Patienten mit vollständiger spinaler Ankylose konnten substantielle Therapieerfolge erzielt werden.⁹⁴

Wirkung auf Begleiterkrankungen der r-axSpA

Ein Kriterium bei der Wahl eines TNF-Blockers kann auch dessen Wirkung auf extraskelettale Manifestationen sein. Der monoklonale Antikörper Adalimumab weist diesbezüglich das breiteste Zulassungsspektrum auf und ist auch das einzige zugelassene Biologikum bei Uveitis.

Tab. 6: TNF-Blocker Zulassungen in Österreich

Adalimumab	RA, PsA, AS, nr-axSpA, UV, CU, MC, PSO, HS, pJIA, EAA
Etanercept	RA, PsA, AS, nr-axSpA, PSO, JIA
Infliximab	RA, PsA, AS, PSO, MC, CU
Certolizumab	RA, PsA, AS, nr-axSpA, PSO
Golimumab	RA, PsA, AS, nr-axSpA, CU, pJIA

RA rheumatoide Arthritis, PsA Psoriasisarthritis, UV Uveitis, CU Colitis ulcerosa, MC Morbus Crohn, PSO Psoriasis, pJIA polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, EAA Entesitis-assozierte Arthritis

Adalimumab FI 07/2018, Etanercept FI 04/2017, Infliximab FI 04/2019, Certolizumab FI 03/2019, Golimumab FI 04/2019

Entscheidend ist jedenfalls die genaue und gut dokumentierte Aufklärung des Patienten, nicht nur über die verschiedenen Möglichkeiten der Therapie, sondern auch über allfällige Nebenwirkungen.



Biosimilars

Für Biosimilars ist davon auszugehen, dass sie die gleiche Wirksamkeit wie die Originatoren zeigen, jedoch wurden nicht alle in der Indikation axSpA geprüft.

Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit

Patientinnen mit axSpA haben prinzipiell eine durchschnittliche Fertilität, brauchen jedoch öfter mehr Zeit bis zur Konzeption, insbesondere bei hoher Krankheitsaktivität und regelmäßiger Einnahme von NSAR (Prostaglandine sind bei Ovulation und Implantation beteiligt). Bei Fertilitätsproblemen wird eine Pause von NSAR einige Tage vor der Ovulation empfohlen.

Eine hohe Krankheitsaktivität der axSpA ist auch mit Frühgeburtlichkeit und niedrigem Geburtsgewicht assoziiert. Somit ist vor einer Konzeption eine ausreichende Kontrolle der Krankheitsaktivität anzustreben. Weiters werden Röntgen der HWS, der LWS und des Beckens im Hinblick auf den Geburtsmodus empfohlen. Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann es zu einer Verschlechterung der Krankheitssymptome mit Verstärkung der Rückenschmerzen und Morgensteifigkeit kommen.

Mögliche medikamentöse Therapien in der Schwangerschaft

Eine NSAR-Therapie ist bis zur 27. SSW möglich. Für Ibuprofen und Diclofenac liegen die meisten Daten zur Therapie in der Schwangerschaft vor. Diese Substanzen sollten daher bevorzugt verwendet werden. Bei Einnahme von NSAR nach der 27. SSW besteht die Gefahr eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus Botalli. In der Stillzeit ist Ibuprofen das Mittel der ersten Wahl, da es kaum in die Muttermilch übergeht.^{95,96}

Sulfasalzin kann in der Schwangerschaft in einer Dosis von bis zu 2 g täglich eingenommen werden. Vier bis 8 Wochen vor Konzeption und während der gesamten Schwangerschaft wird die Einnahme von mindestens 0,8 mg Folsäure täglich empfohlen. Sulfasalzin kann auch in der Stillzeit eingesetzt werden. Bei Männern ist eine Zeugung unter Sulfasalzin-Therapie prinzipiell unbedenklich, es kann aber zu einer eingeschränkten Fertilität aufgrund einer Verminderung der Spermienqualität kommen. Dieser Effekt ist reversibel (3 Wochen bis zu 3 Monate).⁹⁷

Die Therapie mit TNF-Blockern hat sowohl bei Frauen wie Männern keinen Einfluss auf die Fertilität oder Zeugungsfähigkeit. TNF-Blocker (Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Infliximab) können nach dem heutigen Wissenstand in der gesamten Schwangerschaft verwendet werden; allerdings sollten bei stabiler Krankheits-suppression Adalimumab und Infliximab ab der 24. SSW sowie Etanercept ab der 32. SSW ausgesetzt werden (verstärkter diaplazentarer Übergang). Certolizumab ist nicht plazentagängig und kann in der gesamten Schwangerschaft verwendet werden. Alle genannten Präparate können auch in der Stillzeit eingesetzt werden.⁹⁸

Bei Einsatz von TNF-Blockern in der Schwangerschaft (insbesondere nach der 20. SSW) sollte das Neugeborene die erste Lebendimpfung erst mit dem vollendeten 12. Lebensmonat erhalten.

Aufgrund fehlender Datenlage kann derzeit der Einsatz von Golimumab und Secukinumab in der Schwangerschaft oder Stillzeit nicht empfohlen werden. Eine Therapie mit Secukinumab sollte 5 Monate vor einer geplanten Konzeption beendet werden.⁹⁸



Nicht-medikamentöse Therapie



Physikalische Therapie/ Gymnastik

Regelmäßige Gymnastik gehört bei der axSpA zur Basis jeglicher Behandlung, um Schmerzen und Steifigkeit zu vermindern und möglichst lange eine Einschränkung der Beweglichkeit zu verhindern. In einer systematischen Literaturstudie unterschiedlicher Trainingsmethoden zeigte sich, dass die Krankheitsaktivität (BASDAI, ASDAS) mit einem kombinierten Kraft- und Ausdauertraining effektiv reduziert werden konnte, während Schmerz und die Fähigkeit den Alltag zu bewältigen (BASFI) durch Dehnungsübungen und Wassergymnastik signifikant gebessert wurden.⁹⁹ Für physikalische Therapiemaßnahmen bei der nr-axSpA gibt es derzeit keine Evidenz.¹⁰⁰ Das Problem von Mikrotraumata als Trig-

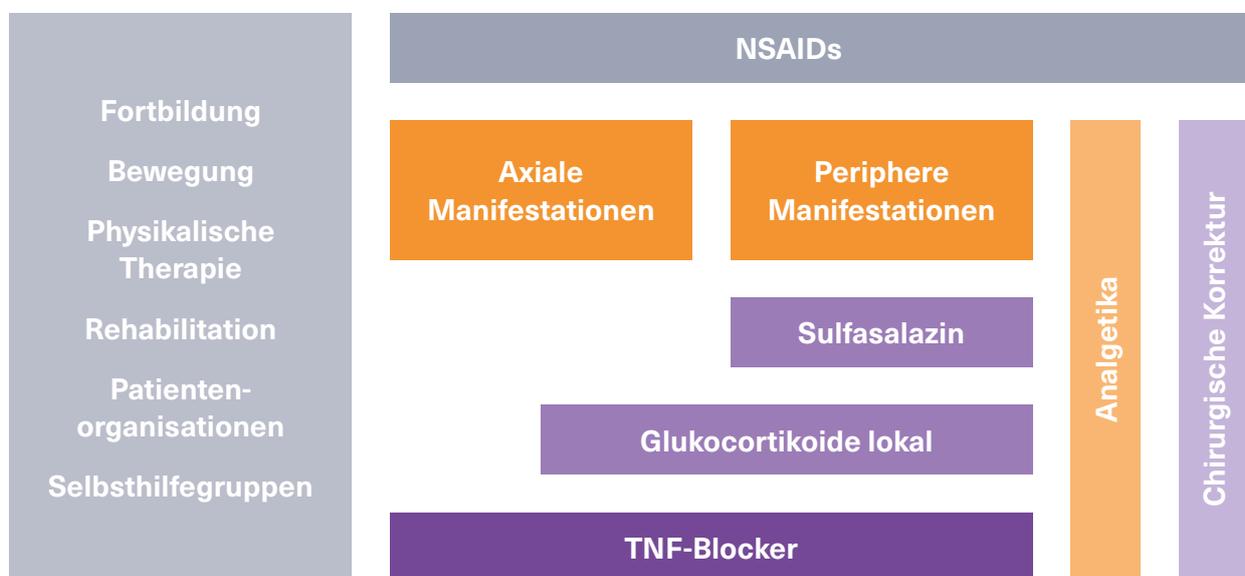
ger für strukturelle Schäden bei der axSpA sollte nicht außer Acht gelassen werden.¹⁰¹ Somit scheinen bestimmte Sportarten für Patienten mit axSpA, wie Radfahren, Reiten, Fußball und Boxen nicht geeignet zu sein.



Operative Eingriffe

Absolute Indikationen für chirurgische Eingriffe bei AS sind neurologische Defizite, wie sie nach vertebrealen Frakturen auftreten können. Bei verknöcherter Fehlstellung der Wirbelsäule können Aufrichtungsspondylodesen durchgeführt werden und bei entzündlich bedingten segmentalen Instabilitäten (Anderson-Läsionen) sind dorsale Spondylodesen erforderlich.^{102,103} Bei therapieresistenter Synovitis trotz immunsuppressiver Therapie über 6–12 Monate sollte eine Synovektomie als weitere Therapieoption überlegt werden.

Abb. 6: ASAS/EULAR Empfehlungen zur Behandlung der AS



Internationale Empfehlung zur Behandlung des Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans). Die Zeitliche Krankheitsentwicklung verläuft von oben nach unten.



Monitoring

Regelmäßige Visiten beim Rheumatologen sind zur Überwachung des Therapieerfolgs sinnvoll. Die Kontrollintervalle hängen vom Krankheitsverlauf und der Art

der Therapie ab. Zur Bewertung der Krankheitsaktivität und zur Verlaufsbeurteilung haben sich folgende Parameter bewährt.⁷¹

- **ASDAS**
(Kalkulator siehe ASAS Webseite <http://www.asas-group.org>)
- **BASDAI**
Aktivitätsindex* und CRP und/oder ESR
- **VAS Patient**
Schmerzen insgesamt/Krankheitsaktivität/nächtlicher Schmerz*
- **VAS Arzt**
globales Arzturteil*
- **BASFI**
Funktionsindex*
- **BASMI**
Metrologischer Index*
- **ASAS-Health Index**
Gesundheitsindex (ASAS-HI)*
- **Enthesitis**
MASES Score*
- **Extraskelletale Manifestationen**
(Anzahl der Uveitiden, Ausmaß der Psoriasis, Aktivität der CED)
- **Periphere Arthritis**
(44-joint count)
- **Leeds Daktylitis Index**

Eine MRT der SIGs und/oder der Wirbelsäule kann in Einzelfällen zur Beurteilung der Krankheitsaktivität sowie zum Nachweis von Wirbelkörperfrakturen in Betracht gezogen werden. Zu den nützlichen Parametern für die Bewertung des Schweregrades der Erkrankung zählen

zudem die durch Röntgenaufnahmen bewerteten strukturellen Schäden. Röntgenuntersuchungen der Wirbelsäule sind bei r-axSpA in der Regel nicht häufiger als alle 2 Jahre erforderlich (ASAS/EULAR-Empfehlungen 2018).⁷¹

* auf der ÖGR-Homepage



Zusammenfassung

Die axSpA ist eine chronisch entzündliche immun-medierte rheumatische Erkrankung mit Befall des Achsenskelettes, der vorwiegend stammnahen Gelenke und von Entesen, die mit extraskelettalen Manifestationen wie Uveitiden, einer Psoriasis und/oder einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung einhergehen kann.

Mit einer Prävalenz von 0,8 bis 1,5% ist die SpA eine häufige rheumatische Erkrankung, die Frauen etwas seltener betrifft als Männer. Für die axSpA (r-axSpA+nr-axSpA) liegen keine Prävalenzzahlen vor. Das häufigste Symptom der axSpA ist der entzündliche Rückenschmerz, der bevorzugt durch die ASAS-Kriterien definiert wird. Seltener sind stammnahe Arthritiden, Entesitiden bevorzugt an den unteren Extremitäten und extraskelettale Manifestationen wie eine einseitige anteriore Uveitis typische Erstsymptome der axSpA.

Für die Diagnosestellung einer axSpA sind die Durchführung einer gründlichen Eigen- und Familienanamnese, einer klinisch-rheumatologischen Untersuchung, die Bildgebung mit Projektionsradiographie, MRT und Sonographie sowie der Nachweis des HLA-B27-Gens erforderlich.

Diagnosekriterien gibt es nur für die radiographische axSpA; für die Diagnose einer nicht-radiographischen axSpA sollte auf das Vorliegen von typischen SpA-Symptomen geachtet werden.

Die frühzeitige Diagnosestellung und der rechtzeitige Therapiebeginn mit dem Ziel einer Remission oder niedrigen Krankheitsaktivität der axSpA führt zu

- einer Reduktion der klinischen Symptome,
- zu einer Besserung oder Erhaltung der körperlichen Funktion und der Lebensqualität und
- möglicherweise zu einer Verzögerung der radiographischen Progression der axSpA.

Die Therapie besteht im kombinierten Einsatz von nicht-medikamentösen und medikamentösen Maßnahmen unter Verwendung physiotherapeutischer und chirurgischer Methoden sowie dem Einsatz von nicht-steroidalen Antirheumatika, TNF-Blocker und IL-17-Antagonisten.



Referenzen

1. **Protopopov M, Poddubnyy D** (2018) Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis. Expert review of clinical immunology 14:525-533
2. **Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J** (2005) The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? Arthritis Rheum 52:1000-1008
3. **Hamilton L, Macgregor A, Toms A, et al** (2015) The prevalence of axial spondyloarthritis in the UK: a cross-sectional cohort study. BMC musculoskeletal disorders 16:392
4. **Strand V, Rao SA, Shillington AC, et al** (2013) Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. Arthritis care & research 65:1299-1306
5. **Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, et al** (2014) Global prevalence of ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford) 53:650-657
6. **Haroon NN, Paterson JM, Li P, et al** (2014) Increasing proportion of female patients with ankylosing spondylitis: a population-based study of trends in the incidence and prevalence of AS. BMJ open 4:e006634
7. **Feldtkeller E** (1999) [Age at disease onset and delayed diagnosis of spondyloarthropathies]. Z Rheumatol 58:21-30
8. **Rojas-Vargas M, Munoz-Gomariz E, Escudero A, et al** (2009) First signs and symptoms of spondyloarthritis – data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONSER-Early). Rheumatology (Oxford) 48:404-409
9. **Brandt HC, Spiller I, Song IH, et al** (2007) Performance of referral recommendations in patients with chronic back pain and suspected axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 66:1479-1484
10. **Hermann J, Giessauf H, Schaffler G, et al** (2009) Early spondyloarthritis: usefulness of clinical screening. Rheumatology (Oxford) 48:812-816
11. **Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, et al** (2004) How to diagnose axial spondyloarthritis early. Ann Rheum Dis 63:535-543
12. **Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, 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 68:784-788
13. **Navarro-Compan V, de Miguel E, van der Heijde D, et al** (2015) Spondyloarthritis features forecasting the presence of HLA-B27 or sacroiliitis on magnetic resonance imaging in patients with suspected axial spondyloarthritis: results from a cross-sectional study in the ESPeranza Cohort. Arthritis Res Ther 17:265
14. **Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al** (2009) The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. Arthritis Rheum 60:717-727
15. **de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, et al** (2016) Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Arthritis Res Ther 18:196
16. **Brophy S, Calin A** (2001) Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. The Journal of rheumatology 28:2283-2288
17. **Vander Cruyssen B, Munoz-Gomariz E, Font P, et al** (2010) Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. Rheumatology (Oxford) 49:73-81
18. **Rudwaleit M, Niewerth M, Listing J, et al** (2006) Enthesitis in early Spondyloarthritis – results from a prospective longitudinal observational study (GESPIC). Ann Rheum Dis 65:85-86
19. **Zeboulon N, Dougados M, Gossec L** (2008) Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. Ann Rheum Dis 67:955-959
20. **Klingberg E, Strid H, Stahl A, et al** (2017) A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis. Arthritis Res Ther 19:21
21. **Ramirez J, Nieto-Gonzalez JC, Curbelo Rodriguez R, et al** (2018) Prevalence and risk factors for osteoporosis and fractures in axial spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. Seminars in arthritis and rheumatism 48:44-52
22. **Wang DM, Zeng QY, Chen SB, et al** (2015) Prevalence and risk factors of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis: a 5-year follow-up study of 504 cases. Clinical and experimental rheumatology 33:465-470
23. **Klingberg E, Lorentzon M, Gothlin J, et al** (2013) Bone microarchitecture in ankylosing spondylitis and the association with bone mineral density, fractures, and syndesmophytes. Arthritis Res Ther 15:R179
24. **Lange U, Kluge A, Strunk J, et al** (2005) Ankylosing spondylitis and bone mineral density – what is the ideal tool for measurement? Rheumatology international 26:115-120
25. **Ghazlani I, Ghazi M, Nouijai A, et al** (2009) Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. Bone 44:772-776
26. **Baena-Diez JM, Garcia-Gil M, Comas-Cufi M, et al** (2018) Association between chronic immune-mediated inflammatory diseases and cardiovascular risk. Heart 104:119-126



27. **Bengtsson K, Forsblad-d'Elia H, Lie E, et al** (2017) Are ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis associated with an increased risk of cardiovascular events? A prospective nationwide population-based cohort study. *Arthritis Res Ther* 19:102
28. **Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al** (2017) 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* 76:17-28
29. **Zhao S, Thong D, Miller N, et al** (2018) The prevalence of depression in axial spondyloarthritis and its association with disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 20:140
30. **Scriffignano S, Perrotta FM, De Socio A, et al** (2019) Role of comorbidities in spondyloarthritis including psoriatic arthritis. *Clinical rheumatology* 38:3-10
31. **Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, 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* 68:777-783
32. **Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al** (1998) Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 41:58-67
33. **Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, et al** (2015) Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Ann Rheum Dis* 74:689-693
34. **Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al** (2005) Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 52:2447-2451
35. **Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Listing J, et al** (2010) Comparison of a high sensitivity and standard C reactive protein measurement in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 69:1338-1341
36. **Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al** (2012) Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 64:1388-1398
37. **Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al** (2009) The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 68 Suppl 2:ii1-44
38. **Aydin SZ, Maksymowych WP, Bennett AN, et al** (2012) Validation of the ASAS criteria and definition of a positive MRI of the sacroiliac joint in an inception cohort of axial spondyloarthritis followed up for 8 years. *Ann Rheum Dis* 71:56-60
39. **Lambert RG, Bakker PA, van der Heijde D, et al** (2016) Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis* 75:1958-1963
40. **de Hooge M, van den Berg R, Navarro-Compan V, et al** (2013) Magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints in the early detection of spondyloarthritis: no added value of gadolinium compared with short tau inversion recovery sequence. *Rheumatology (Oxford)* 52:1220-1224
41. **Mandl P, Navarro-Compan V, Terslev L, et al** (2015) EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 74:1327-1339
42. **de Winter J, de Hooge M, van de Sande M, et al** (2018) Magnetic Resonance Imaging of the Sacroiliac Joints Indicating Sacroiliitis According to the Assessment of SpondyloArthritis international Society Definition in Healthy Individuals, Runners, and Women With Postpartum Back Pain. *Arthritis Rheumatol* 70:1042-1048
43. **van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al** (2014) Spinal inflammation in the absence of sacroiliac joint inflammation on magnetic resonance imaging in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 66:667-673
44. **de Hooge M, van den Berg R, Navarro-Compan V, et al** (2016) Patients with chronic back pain of short duration from the SPACE cohort: which MRI structural lesions in the sacroiliac joints and inflammatory and structural lesions in the spine are most specific for axial spondyloarthritis? *Ann Rheum Dis* 75:1308-1314
45. **Klang E, Aharoni D, Hermann KG, et al** (2014) Magnetic resonance imaging of pelvic entheses – a systematic comparison between short tau inversion recovery (STIR) and T1-weighted, contrast-enhanced, fat-saturated sequences. *Skeletal radiology* 43:499-505
46. **Baraliakos X, Kiltz U, Appel H, et al** (2017) Chronic but not inflammatory changes at the Achilles' tendon differentiate patients with peripheral spondyloarthritis from other diagnoses – Results from a prospective clinical trial. *RMD open* 3:e000541
47. **Dougados M, Sepriano A, Molto A, et al** (2017) Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 76:1823-1828
48. **Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al** (2011) Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 70:1369-1374
49. **Poddubnyy D, Brandt H, Vahdick J, et al** (2012) The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis* 71:1998-2001
50. **Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, et al** (2016) High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the German SPondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 75:2114-2118

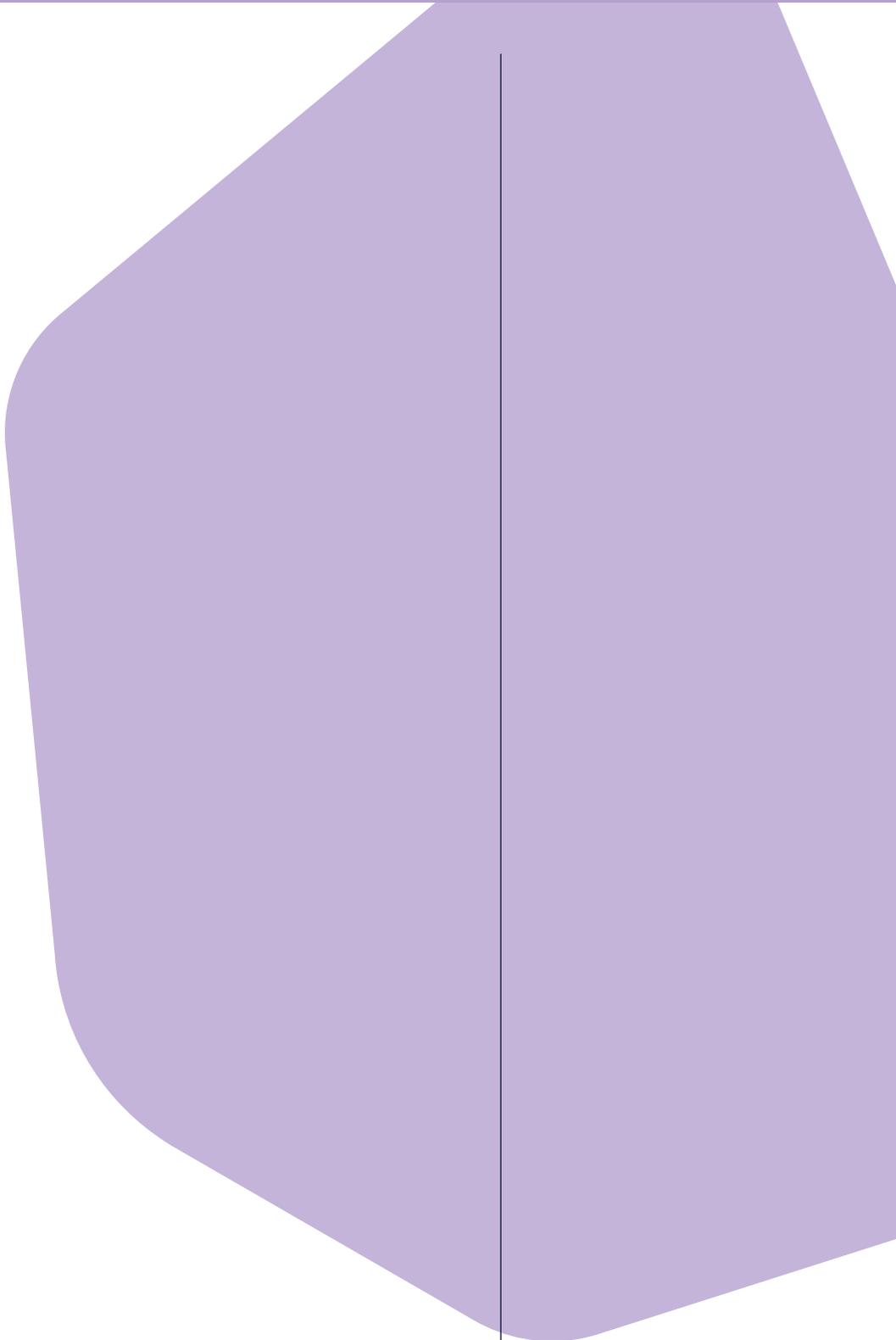


34 Referenzen

51. **Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, et al** (2014) Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis* 73:1455-1461
52. **D'Agostino MA** (2018) Enthesitis detection by ultrasound: where are we now? *Clinical and experimental rheumatology* 36 Suppl 114:127-130
53. **Terslev L, Naredo E, Iagnocco A, et al** (2014) Defining enthesitis in spondyloarthritis by ultrasound: results of a Delphi process and of a reliability reading exercise. *Arthritis care & research* 66:741-748
54. **D'Agostino MA, Aegerter P, Bechara K, et al** (2011) How to diagnose spondyloarthritis early? Accuracy of peripheral enthesitis detection by power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 70:1433-1440
55. **Andersson GB** (1999) Epidemiological features of chronic low-back pain. *Lancet* 354:581-585
56. **Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, et al** (2003) Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology international* 23:61-66
57. **Sorensen J, Hetland ML** (2015) Diagnostic delay in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 74:e12
58. **Voigt A, Seipelt E, Bastian H, et al** (2018) [Improved early diagnostics of rheumatic diseases : Monocentric experiences with an open rheumatological specialist consultation]. *Z Rheumatol* 77:844-849
59. **Spadaro A, Iagnocco A, Baccano G, et al** (2009) Sonographic-detected joint effusion compared with physical examination in the assessment of sacroiliac joints in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 68:1559-1563
60. **Baraliakos X, Landewe R, Hermann KG, et al** (2005) Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 64:730-734
62. **van der Linden S., H.A. Valkenburg, and A. Cats,** Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*, 1984. 27(4): p. 361-8.
62. **Callhoff J, Sieper J, Weiss A, et al** (2015) Efficacy of TNFalpha blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 74:1241-1248
63. **Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al** (2012) Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis care & research* 64:1415-1422
64. **van der Heijde D, Braun J, Rudwaleit M, et al** (2018) Improvements in workplace and household productivity with certolizumab pegol treatment in axial spondyloarthritis: results to week 96 of a phase III study. *RMD open* 4:e000659
65. **Sampaio-Barros, P.D., et al.,** Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. *J Rheumatol*, 2010. 37(6): p. 1195-9.].
66. **Freeston, J., et al.,** Ankylosing spondylitis, HLA-B27 positivity and the need for biologic therapies. *Joint Bone Spine*, 2007. 74(2): p. 140-3.
67. **Wang R, Gabriel SE, Ward MM** (2016) Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis to Ankylosing Spondylitis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 68:1415-1421
68. **van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al** (2017) 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 76:978-991
69. **Baeten D, Sieper J, Braun J, et al** (2015) Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *The New England journal of medicine* 373:2534-2548
70. **Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al** (2014) Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 73:6-16
71. **Smolen JS, Schols M, Braun J, et al** (2018) Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis* 77:3-17
72. **Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, et al** (2015) Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *The Cochrane database of systematic reviews*CD010952
73. **Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, et al** (2008) Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 58:929-938
74. **Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al** (2012) Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 71:1616-1622
75. **Chang JK, Yu CT, Lee MY, et al** (2013) Tramadol/acetaminophen combination as add-on therapy in the treatment of patients with ankylosing spondylitis. *Clinical rheumatology* 32:341-347
76. **Srivastava P, Aggarwal A** (2016) Ultrasound-guided retro-calcaneal bursa corticosteroid injection for refractory Achilles tendinitis in patients with seronegative spondyloarthropathy: efficacy and follow-up study. *Rheumatology international* 36:875-880
77. **Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M** (1999) Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 42:2325-2329



78. **Sampaio-Barros PD, Costallat LT, Bertolo MB, et al** (2000) Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scandinavian journal of rheumatology* 29:160-162
79. **Braun J, Brandt J, Listing J, et al** (2002) Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 359:1187-1193
80. **Callhoff J, Sieper J, Weiss A, et al** (2014) Efficacy of TNFalpha blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*
81. **Kiltz U, Sieper J, Braun J** (2013) [ASAS recommendations on the use of TNF inhibitors for patients with axial spondyloarthritis : evaluation of the 2010 update in the German-speaking area]. *Zeitschrift fur Rheumatologie* 72:81-88
82. **Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, et al** (2005) Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis and rheumatism* 52:1216-1223
83. **Haroon N, Inman RD, Leach TJ, et al** (2013) The impact of tumor necrosis factor alpha inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 65:2645-2654
84. **Molnar C, Scherer A, Baraliakos X, et al** (2018) TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis* 77:63-69
85. **Paine A, Ritchlin CT** (2016) Targeting the interleukin-23/17 axis in axial spondyloarthritis. *Current opinion in rheumatology* 28:359-367
86. **Baraliakos X, Borah B, Braun J, et al** (2016) Long-term effects of secukinumab on MRI findings in relation to clinical efficacy in subjects with active ankylosing spondylitis: an observational study. *Ann Rheum Dis* 75:408-412
87. **Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al** (2017) Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis* 76:1070-1077
88. **Rudwaleit et al** Prediction of a major clinical response (BASDA 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis *Ann Rheum Dis* 2004; 63:665-670
89. **van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, et al** (2018) Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet*
90. **van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al** (2011) 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 70:905-908
91. **Machado P, Landewe R, Lie E, et al** (2011) Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 70:47-53
92. **Landewe R, Sieper J, Mease P, et al** (2018) Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet* 392:134-144
93. **van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, et al** (2009) Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis* 68:922-929
94. **van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, et al** (2008) Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis* 67:1218-1221
95. **Diclofenac Fachinformation**, Stand 08/2018
96. **Ibuprofen Fachinformation**, Stand 05/2019
97. **Sulfasazin Fachinformation**, Stand 07/2017
98. **Puchner A.** et al Immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation. *WikiWo* 2019,131: 29-44.
99. **Regel A, Sepriano A, Baraliakos X, et al** (2017) Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological pharmacological treatment: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD open* 3:e000397
100. **Escalas C, Dalichampt M, Dougados M, et al** (2016) Evaluation of physiotherapy in a prospective cohort of early axial spondyloarthritis. Data from the DESIR cohort. *Joint Bone Spine* 83:185-190
101. **Van Mechelen M, Lories RJ** (2016) Microtrauma: no longer to be ignored in spondyloarthritis? *Current opinion in rheumatology* 28:176-180
102. **Allouch H, Shousha M, Bohm H** (2017) [Surgical management of ankylosing spondylitis (Bechterew's disease)]. *Z Rheumatol* 76:848-859
103. **Koller H, Koller J, Mayer M, et al** (2018) Osteotomies in ankylosing spondylitis: where, how many, and how much? *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* 27:70-100



Eine Initiative unterstützt von
abbvie

AT-HUMR-190064-02052019

Herausgeber: AbbVie GmbH,
Wien, www.abbvie.com
Druck: druck.at, Leobersdorf
Bild: istock.com © SomkiatFakmee

People.
Passion.
Possibilities.