



Leitfaden

Periphere Spondyloarthritis 2020

Erstellt von ASPAT (Austrian Spondyloarthritis task Force),
einer Arbeitsgruppe der ÖGR (Österreichischen Gesellschaft
für Rheumatologie)



Vorwort

Spondyloarthritiden (SpA) sind immunmedierte rheumatische Erkrankungen mit Befall des Bewegungsapparates und häufig auch von extraskelettalen Organen. Da die Erstmanifestation einer SpA und der weitere Krankheitsverlauf isoliert am Achsen skelett oder an den Extremitäten stattfinden kann, wurden die Begriffe vorwiegend axiale SpA und vorwiegend periphere SpA eingeführt. Dabei handelt es sich aber um eine artifizielle Einteilung der SpA, da in bis zu 40 % der Fälle sowohl das Achsen skelett als auch die Extremitäten befallen sind und eine Form der SpA in eine andere übergehen kann.

Da die Diagnose insbesondere der axialen SpA schwierig ist und sich die Diagnosestellung im Durchschnitt noch immer um Jahre verzögert, hat die Austrian Spondyloarthritis Task Force (ASPAT) einen Leitfaden für die axiale SpA herausgegeben.

Die ASPAT ist eine Initiative von ÄrztInnen, die sich schwerpunktmäßig mit der Diagnostik und Therapie der SpA beschäftigen und zentraler Teil des Arbeitskreises Spondyloarthritis der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation. Ziele der ASPAT sind die Sensibilisierung der Ärzteschaft für die SpA und die Vermittlung des aktuellen Wissensstandes zur Diagnose und Therapie dieser Krankheitsgruppe.

Um die frühzeitige Diagnose der SpA voranzutreiben, bietet die ASPAT den vorliegenden Leitfaden an, der sich mit den verschiedenen Formen der peripheren SpA befasst, die aktuelle Datenlage zusammenfasst und einen Überblick über das Management von PatientInnen mit peripherer SpA gibt.

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

Mitglieder	Ort
Priv.-Doz. Dr. Johannes Grisar	Wien
Dr. Andreas Haidmayer	Bad Radkersburg
Priv.-Doz. Dr. Josef Hermann	Graz
OA Dr. Rusmir Husic	Graz
Dr. Horst Just	Klagenfurt
Dr. Julia Moser	Villach
Dr. Thomas Nothnagl	Krems
Priv.-Doz. Dr. Herwig Pieringer	Linz
Univ.-Prof. Dr. Kurt Redlich	Wien
ao Univ.-Prof. Dr. Michael Schirmer	Innsbruck
OA Dr. Jutta Stieger	Wien



Inhalt

Einleitung	4
Epidemiologie	5
Klinische Symptomatik der peripheren Spondyloarthritis	6
Psoriasisarthritis	6
Reaktive Spondyloarthritis	8
Enteropathischen Spondyloarthritis	8
Undifferenzierte Spondyloarthritis	9
Diagnostik der peripheren Spondyloarthritis	10
Klinische Symptomatik in der Frühdiagnostik	11
Röntgen	12
Ultraschall	13
Magnetresonanztomographie	14
HLA-B27, CD74, CRP und BSG und Serologie	15
Weitere Symptome auf eine periphere SpA	17
Klinische Diagnose der peripheren Spondyloarthritis	18
Differenzialdiagnose der peripheren Spondyloarthritis	20
Therapie der peripheren Spondyloarthritis	21
Therapie der Psoriasisarthritis	23
Therapie der reaktiven Spondyloarthritis	26
Therapie der Spondyloarthritis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	27
Therapie der peripheren Spondyloarthritis bei Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit	27
Monitoring	30
Zusammenfassung	31
Referenzen	32



Einleitung

Spondyloarthritiden (SpA) sind eine Gruppe von klinisch und genetisch verwandten Erkrankungen.¹ Entsprechend dem Vorschlag der ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) kann die SpA in zwei Hauptgruppen unterteilt werden (Tab. 2):

- die **vorwiegend axiale SpA**, zu der die frühe, nicht-radiographische axiale SpA sowie die radiographische axiale SpA (ankylosierende Spondylitis, AS) als Prototyp zählen und
- die **vorwiegend periphere SpA**, die unter anderem in die reaktive Spondyloarthritis (ReSpA), die Psoriasisarthritis (PsA), die Spondyloarthritis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (SpACED) und die undifferenzierte Spondyloarthritis (uSpA) unterteilt werden kann. Zu den peripheren SpA können auch das selten vorkommende SAPHO (Synovitis-Akne-Pustulosis-Hyperostosis-Ostitis)-Syndrom, die Uveitis-assoziierte Spondyloarthritis und die

chronische nicht-bakterielle Osteomyelitis gezählt werden.

Die aktuelle klinische Symptomatik am Achsenskelett bestimmt die Zuordnung zur axialen oder peripheren SpA.

Klinisch manifestiert sich die SpA mit Symptomen des entzündlichen Rückenschmerzes, mit Arthritiden bevorzugt an den unteren Extremitäten, mit Enthesitiden und Daktylitiden sowie mit extraskeletalen Manifestationen wie Uveitis, Psoriasis vulgaris, chronisch entzündlicher Darmerkrankung und manchmal auch mit sterilen Urethritiden. Genetisch ist bei SpA das Major Histokompatibilitätsantigen HLA-B27 gehäuft nachweisbar². Die mit 6 % niedrigste und damit der Normalbevölkerung entsprechende Prävalenz von HLA-B27³ fand man bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit peripherer Skelettbeteiligung. Die höchste Prävalenz von HLA-B27 mit über 90 % wurde bei r-axSpA beobachtet.

Tab. 2: Typische Formen der SpA
(modifiziert nach ASAS, www.asas-group.org)

Vorwiegend axiale SpA	Vorwiegend periphere SpA
Nicht-radiographische axiale SpA (nr-axSpA)	Psoriasisarthritis (PsA)
Radiographische axiale SpA (r-axSpA, Ankylosierende Spondylitis, AS)	Reaktive Spondyloarthritis (ReSpA)
	Spondyloarthritis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (SpACED)
	Undifferenzierte Spondyloarthritis (uSpA)



Epidemiologie

Die Prävalenz der peripheren SpA als Gesamtgruppe ist nicht bekannt. Für die PsA schwanken die Prävalenzzahlen zwischen 0,001 % in Japan und 0,4 % in Italien.⁴⁻⁶ In einer Untersuchung in Schweden lag die Prävalenz der PsA bei 0,25 %, die der uSpA bei 0,1 % und die der SpACED bei 0,02 %.⁵ Dabei scheint die Prävalenz der PsA und der SpACED bei Frauen etwas höher zu sein als bei Männern.

Epidemiologische Daten über die Häufigkeit der PsA in Österreich liegen nicht vor. Bei angenommen vergleichbarer Prävalenz der PsA in Österreich und Deutschland ist in Österreich eine Prävalenz von etwa 0,3–0,4 % anzunehmen.⁷⁻⁹



Dabei scheint die Prävalenz der PsA und der SpACED bei Frauen etwas höher zu sein als bei Männern.



Klinische Symptomatik der peripheren SpA

Die periphere SpA mit ihren Sonderformen manifestiert sich mit den Kardinalsymptomen Arthritis, Enthesitis und Daktylitis. Bei etwa der Hälfte der PatientInnen beginnt die periphere SpA mit einer peripheren Arthritis, bei weiteren knapp 50 % mit einer Enthesitis und nur bei etwa 2 % der PatientInnen mit einer Daktylitis.^{10,11}

Die Arthritis ist bei mehr als 80 % der PatientInnen an den unteren Extremitäten lokalisiert und asymmetrisch. Meist handelt es sich um eine Oligoarthritis oder Monarthritis, seltener um eine Polyarthritis.

Zum Zeitpunkt der Erstmanifestation einer peripheren SpA liegt bei etwa 50 % der PatientInnen eine Enthesitis vor. Eine

Enthesitis findet sich klinisch häufig an der Ferse, tritt aber auch an anderen Enthesen der unteren Extremität auf.^{10,11} Bisher wurden jedoch keine SpA-spezifischen klinischen, sonographischen oder MR-tomographischen Kriterien der Enthesitis definiert.

Die Daktylitis ist das seltenste Kardinalsymptom der peripheren SpA. Sie ist nur in 2 % der PatientInnen als alleiniges Erstsymptom und im Verlauf der Erkrankung nur in bis zu 20 % der PatientInnen vorhanden.¹² Die Spezifität der Daktylitis für eine SpA beträgt allerdings über 90 % und die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer SpA steigt bei Vorliegen einer Daktylitis im Durchschnitt um mehr als das 4-fache an.



Bei etwa der Hälfte der PatientInnen beginnt die periphere SpA mit einer peripheren Arthritis, bei weiteren knapp 50 % mit einer Enthesitis und nur bei etwa 2 % der PatientInnen mit einer Daktylitis.^{10,11}

Psoriasisarthritis (PsA)

Die PsA wird in die Gruppe der SpA eingeordnet, weil das pathophysiologische Konzept der Enthesitis auch bei der PsA zu finden ist und bei bis zu 20 % der PatientInnen ein entzündlicher Rückenschmerz und bei bis zu 40 % der PatientInnen mit PsA radiologische Veränderungen im Sinne einer Spondylitis auftreten.¹³ Im Durchschnitt entwickelt sich die PsA mit zwei Altersgip-

feln um das 30. und 50. Lebensjahr etwa 10 Jahre nach Auftreten der Psoriasis. In 15–30 % der Fälle wird die Psoriasis aber erst nach der Entwicklung der PsA manifest (PsA sine psoriase). Bereits 1976 beschrieben Wright und Moll fünf Verlaufsformen der PsA, in denen alle klinischen Erscheinungsformen enthalten sind.¹⁴ Diese beinhalten einen transversalen Befall der distalen Interphalangealgelenke (DIPs), einen asymmetrischen oligoartikulären und einen der



rheumatoiden Arthritis ähnlichen symmetrischen polyartikulären Befall, eine Spondylitis sowie die Arthritis mutilans. Die genannten Verlaufsformen liegen im klinischen Alltag oft als Mischform vor. Die rasch progredient destruierend verlaufende Arthritis mutilans ist erfreulicherweise selten und tritt nur bei 2–16 % der PatientInnen mit PsA auf.¹⁵ Im klinischen Alltag kann sich die PsA aber auch nur mit Enthesitiden und/oder Daktylitiden präsentieren, die dann auch im Krankheitsverlauf dominant bleiben können.

Erwähnenswert ist, dass viele PatientInnen an einer Nagelpsoriasis leiden, die manchmal nur gering ausgeprägt ist. Anzumerken ist auch, dass PatientInnen mit einer hohen Aktivität der Psoriasis ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PsA aufweisen.¹⁶

Den RheumatologInnen kommt daher in der Behandlung der PsA eine Schlüsselrolle zu und auch in den Empfehlungen der Fachgesellschaften werden sie als diejenigen ÄrztInnen genannt, die diese Erkrankungen entweder selbst behandeln oder aber an die entsprechenden Disziplinen weiterverweisen sollten.

Komorbiditäten

Die PsA ist ebenso wie die Psoriasis vulgaris häufig mit Komorbiditäten assoziiert.¹⁷

Die häufigsten Komorbiditäten sind:

- Osteoporose
- Arterielle Hypertonie mit all ihren Folgen
- Adipositas
- Diabetes mellitus Typ 2
- Metabolisches Syndrom
- Fettleber
- Depression
- Angststörungen



Reaktiven Spondyloarthritis (ReSpA)

Die ReSpA entwickelt sich typischerweise zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr 1–4 Wochen nach einem vorwiegend urogenitalen oder intestinalen Infekt. Chlamydia trachomatis, Salmonella enterica, Campylobacter jejuni, Yersinia enterocolica und pseudotuberculosis und Shigella speziez gelten als gesicherte Auslöser einer ReSpA.¹⁸ Die PatientInnen entwickeln bevorzugt eine Oligoarthritis der großen Gelenke an den unteren Extremitäten. Es kann jedoch auch eine Polyarthritis mit Befall kleiner Gelenke der oberen Extremitäten auftreten. Zudem können Enthesitiden, Bursitiden und ein Befall des Achsenskeletts isoliert oder zusammen mit einer Arthritis vorliegen.

Die skelettalen Manifestationen der ReSpA werden bei etwa 30 % der PatientInnen von einer Konjunktivitis oder seltener von einer Uveitis anterior, einem Erythema nodosum, einer Balanitis circinata, einem Keratoderma blenorrhagicum, Mundulcera oder einem Pyoderma gangränosum begleitet. Eine sterile Urethritis oder Cervicitis, ein AV-Block, eine Myo-/Perikarditis oder eine Glomerulonephritis sind sehr seltene Symptome einer ReSpA. Klinische Erfahrungen zeigen, dass sich im Gegensatz zu den übrigen SpA bei der ReSpA gehäuft hoch pathologische Entzündungsparameter und eine Entzündungsanämie finden.

Enteropathischen Spondyloarthritis (SpACED)

Die enteropathische SpA (SpACED) kann sich als vorwiegend periphere oder axiale Verlaufsform manifestieren. Eine periphere Arthritis findet sich in 5–20 % der PatientInnen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED).¹⁹ Mehr als 90 % der PatientInnen mit SpACED erkranken an einer SpA-typischen nicht destruierenden Mon- oder Oligoarthritis vor allem der unteren Extremitäten, die mit der Aktivität der CED korreliert.^{20,21} Nur wenige PatientInnen präsentieren sich mit einer von der Aktivität der CED unabhängigen Polyarthritis unter Beteiligung von kleinen Gelenken auch an den oberen Extremitäten. Eine von gastroenterologischer Seite propagierte strenge Unterteilung der Arthritis in diese zwei Verlaufsformen wird von rheumatologischer Seite allerdings nicht unterstützt.

Eine Beteiligung des Achsenskeletts findet sich bei 2–22 % der PatientInnen mit SpACED, wobei die SpA der CED häufig um Jahre vorausgeht und ebenfalls unabhängig von der Aktivität der CED verläuft.^{22,23} Bei der peripheren Gelenksbeteiligung scheint das Vorliegen eines Morbus Crohn, das weibliche Geschlecht, eine hohe Krankheitsaktivität der CED sowie ein höheres Lebensalter ein positiver Prädiktor für die Entwicklung einer Arthritis zu sein.²⁴ Eine Daktylitis wurde in klinischen Untersuchungen bei 4–22 % der PatientInnen mit SpACED gefunden.



Undifferenzierten Spondyloarthritis (uSpA)

Von einer undifferenzierten peripheren SpA (uSpA) spricht man, wenn bei PatientInnen typische Symptome und eventuell Begleitsymptome einer SpA gefunden werden, diese aber weder einer PsA, einer Uveitis-assoziierten SpA, einer juvenilen SpA noch einer ReSpA oder einer SpACED zugeordnet werden können. Eine uSpA manifestiert sich primär oft als Mon- oder Oligoarthritis an den unteren Extremitäten, als chronische Enthesitis der Achillessehnen oder als Daktylitis einzelner Zehen oder Finger. Die uSpA kann sich in jede andere SpA einschließlich der axSpA entwickeln.



Klinische Erfahrungen zeigen, dass sich im Gegensatz zu den übrigen SpA bei der ReSpA gehäuft hoch pathologische Entzündungsparameter und eine Entzündungsanämie finden.



Diagnostik der peripheren SpA

Auch wenn die periphere SpA auf Grund des vorwiegenden Befalles der Extremitäten generell früher und leichter zu diagnostizieren ist als die axiale SpA, so machen Erstmanifestationen in Form von Enthesitiden selbst rheumatologisch tätigen Ärztinnen in der Diagnostik oft große Mühe. In der Praxis liegt die Herausforderung darin, überhaupt an die Möglichkeit einer SpA als Ursache für die Beschwerden zu denken, die spezifischen Manifestationen der peripheren SpA am Bewegungsapparat

und extraskelettal richtig einzuordnen und zugleich auch von anderen Erkrankungen zu differenzieren.

Die typischen Manifestationen der peripheren SpA sind Arthritis, Enthesitis und Daktylitis (Tab. 3). Diese werden durch anamnestische Angaben, sonographische und MR-tomographische Befunde, extraskelettale Manifestationen und dem Nachweis von HLA-B27 ergänzt.

Tab. 3: Typische und mit einer peripheren SpA assoziierte Symptome
(modifiziert nach Rudwaleit et al.¹¹)

Typische Symptome	Assoziierte Symptome
Arthritis (asymmetrisch, untere Extremitäten)	Entzündlicher Rückenschmerz
Enthesitis	Vorausgegangene Infektion*
Daktylitis	Positive Eigen- oder Familienanamnese: - Uveitis - Psoriasis - Chronisch entzündliche Darmerkrankung - Spondyloarthritis
	Sakroiliitis/Spondylitis in der Bildgebung
	HLA-B27

* Urogenitale oder intestinale Infektion 1–4 Wochen vor dem Auftreten der SpA.



Die klinische Symptomatik in der Frühdiagnostik

Liegt eine asymmetrisch verteilte, beinbetonte Mon-, Oligo- oder Polyarthrit vor, muss an eine periphere SpA gedacht werden. Bei der PsA fehlen manchmal anamnestische Angaben eines entzündlichen Gelenkschmerzes (Nachtschmerz, Dauerschmerz, Ruheschmerz), eine Schwellung der Gelenke ist nicht immer sichtbar und wenn vorhanden von derber druckschmerzhafter Konsistenz. Die Arthritis manifestiert sich an kleinen Gelenken manchmal mit einer bläulich-rötlichen Verfärbung der Haut.

Die Enthesitis ist ein wesentliches Merkmal der SpA und pathophysiologisch durch eine Entzündung des Überganges von Sehnen und Bändern an mechanisch belastenden Stellen in den Knochen gekennzeichnet. Klinisch imponiert die

Enthesitis mit lokalem Druckschmerz und selten einer Schwellung am Ansatz von Sehnen und Bändern, bei der SpA bevorzugt an den unteren Extremitäten.²⁵

Die Daktylitis ist eine Entzündung von Fingern und/oder Zehen, die sich über anatomische Grenzen von Gelenkskapseln, Sehnen und Sehnenscheiden hinweg in die Weichteile hinein ausbreitet und das Bild einer diffusen Weichteilinfektion erzeugt. Die Daktylitis ist nahezu pathognomonisch für eine periphere SpA, imponiert klinisch als „wurstartige“ Verdickung eines ganzen Fingers („Wurstfinger“) oder einer ganzen Zehe („Wurstzehe“) und kann am besten palpatorisch und in der Bildgebung mittels Ultraschall und MRT von einer Arthritis mit Strahlbefall abgegrenzt werden.²⁶

Sowohl eine Enthesitis als auch eine Daktylitis muss von ärztlicher Seite bestätigt werden, um als diagnostisches Kriterium der peripheren SpA zu gelten.



In der Praxis liegt die Herausforderung darin, überhaupt an die Möglichkeit einer SpA als Ursache für die Beschwerden zu denken.



Röntgen

Das Röntgen ist für die Frühdiagnose ungeeignet, aber sinnvoll zur Verlaufsbeurteilung

Die konventionelle Radiographie ist eine häufig angewandte Bildgebungsmodalität bei der peripheren SpA. Die skelettalen Strukturen werden mit höchster Auflösung visualisiert und kumulative Gelenkschäden werden relativ gut erfasst. Die projektionsradiographische Darstellung von kleinen Erosionen oder synovitischen Weichteilveränderungen ist jedoch sehr limitiert und somit ist diese Methode in der Frühdiagnostik der peripheren SpA nur begrenzt aussagekräftig.²⁷ Bei hochaktiver PsA mit einer mittleren Anzahl von 7 geschwollenen Gelenken entwickelt nur etwa die Hälfte der PatientInnen innerhalb von 2 Jahren eine projektionsradiographisch nachweisbare, erosive Arthritis.²⁸ Die Durchführung einer konventionellen Radiographie der betroffenen Regionen

wird jedoch zu Krankheitsbeginn empfohlen, da die krankheitstypischen Befunde einen prognostischen Wert bezüglich der weiteren radiographischen Progression haben. Bei Verdacht auf eine PsA werden deshalb konventionell radiologische Aufnahmen der Hände und Füße sowie von weiteren betroffenen Arealen empfohlen. Ein Nachweis der Kombination von osteodestruktiven und/oder osteoproliferativen Gelenksveränderungen ist bei der PsA pathognomonisch und manchmal sehr hilfreich bei der Unterscheidung zur rheumatoiden Arthritis (RA), die nur osteodestruktiv verläuft. Osteoproliferative Veränderungen befinden sich im periartikulären Bereich der kleinen Gelenke und an den Sehneninsertionen. Die osteoproliferativen Phänomene werden als „juxtaartikuläre Knochenapposition“ bezeichnet und haben ihren Ursprung im Ansatzbereich der Gelenkkapsel und an kleinen periartikulären Sehnen. Durch die hohe Spezifität (95 %) dieser Veränderungen sind diese in den Klassifikationskriterien der PsA verankert.^{29,30} Die osteoproliferativen Veränderungen im Ansatzbereich der großen Sehnen werden als Enthesophyten bezeichnet, sind dreimal häufiger bei der PsA als bei der RA zu finden, haben trotzdem aber nur eine geringe differenzialdiagnostische Wertigkeit.^{30,31}

Typische projektionsradiologische Veränderungen für den osteodestruktiven Verlauf sind die Osteolysen der Köpfchen der Phalangen, die als Pencil-in-cup Phänomen bezeichnet werden. Das pathologische Korrelat an den Knochen ist eine Ostitis und Periostitis an der Insertionsstelle der Gelenkkapsel und den periartikulären Sehnen.





Die Daktylitis ist ein typisches Symptom der peripheren Spondylarthritiden und klinisch durch eine Schwellung eines ganzen Fingers oder einer ganzen Zehe charakterisiert.

Osteolysen sind typisch für eine Sonderform der PsA, die Arthritis mutilans. Projektionsradiologische Veränderungen bei ReSpA sind erst nach einer langen Latenzzeit zu erwarten und bei SpACED nicht beschrieben.³² Daher haben sie in der Frühdiagnostik kaum einen Stellenwert. Bei chronischer ReSpA ist erst nach jahrzehntelangem Verlauf in bis zu 10 % der PatientInnen mit erosiven Gelenksveränderungen zu rechnen. Eine radiographische Sakroiliitis war bei ReSpA in einer longitudinalen Studie über 32–35 Jahre frühestens nach 8 Jahren zu beobachten.³³ Projektionsradiographische Veränderungen einer axSpA findet man nur bei 7–12 % der PatientInnen mit SpACED.

Ultraschall

Der muskuloskeletale Ultraschall ist im Frühstadium der peripheren SpA die Bildgebung der Wahl

Der muskuloskeletale Ultraschall (US) bietet die Möglichkeit Gelenke, Sehnen und Entesen, sowie strukturelle Veränderungen an der Knochenoberfläche wie Osteophyten, Erosionen und Enthesiophyten mit hervorragender Auflösung darzustellen.³⁴ Diese Methode wurde deshalb ein fester Bestandteil in der Frühdiagnostik der peripheren SpA.

Aktuelle pathophysiologische Konzepte der peripheren SpA und klassischerweise auch der PsA lassen vermuten, dass die Enthesitis die entzündliche Basis für weitere PsA typische Manifestationen ist.³⁵ Die Enthesitis, aber auch die Synovitis und Tendosynovitis werden in der klinischen Untersuchung nicht ausreichend sensitiv erfasst. Bei der Frühdiagnostik der peripheren SpA ist ein US zur Detektion von typischen Veränderungen deshalb sehr hilfreich. US-Untersuchungen konnten folgende typische Charakteristika identi-





fizieren: Nachweis einer peritendinösen Entzündung der Fingerextensoren auf der Höhe der Metacarpophalangealgelenke (MCP), vorwiegend extrakapsulär liegende entzündliche Veränderungen sowie Hinweise auf eine Enthesitis der Fingerextensoren bei Nagelpsoriasis.^{36,37} Bei der Enthesitis findet man im US eine Sehnenverdickung, einen Verlust der fibrillären Echotextur, Verkalkungen, Enthesiophyten, Hypervaskularisationen und Erosionen im Sehnenansatzbereich.³⁴ Allerdings sind nur eine Hypervaskularisation der Sehnen-

ansätze innerhalb eines Abstandes von 2 mm von der Knochenoberfläche sowie Erosionen in diesem Bereich für eine periphere SpA pathognomonisch.^{38, 39}

Die Daktylitis ist ein typisches Symptom der peripheren Spondylarthritiden und klinisch durch eine Schwellung eines ganzen Fingers oder einer ganzen Zehe charakterisiert. Im US findet man inflammatorische Veränderungen der Flexorensehnen, des subkutanen Gewebes mit Ödem und Hypervaskularisation sowie der Gelenke mit Synovitis und peritendinöser Inflammation der Extensoren.⁴⁰ Eine Ultraschall-Definition für die Daktylitis ist bis dato nicht verfügbar. Am häufigsten werden im US eine Tendosynovitis der Beugesehnen, eine Arthritis und ein periartikuläres Weichteilödem beobachtet.⁴¹

Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Rolle der Magnetresonanztomographie (MRT) bei der Diagnose der peripheren SpA

Mit der MRT lassen sich hochauflösend und detailliert intraossäre, artikuläre oder periartikuläre Strukturen ausgezeichnet darstellen. Somit ist diese bildgebende Methode beim diagnostischen Prozess bei axialer SpA und zum Teil auch bei der peripheren SpA unverzichtbar.⁴² Eine im MRT detektierbare subklinische Entzündung in



Verbindung mit einer Arthralgie war nach einem Jahr mit einem hohem (55,5 %) Risiko für eine spätere Entwicklung einer PsA assoziiert⁴³, weshalb diese Untersuchungsmethode zur Frühdiagnose der PsA geeignet sein könnte. Rezent wurde auch eine hohe Assoziation einer extrakapsulären Entzündung auf MCP-Ebene bei PsA-PatientInnen beschrieben, die eventuell eine differenzialdiagnostische Hilfe zur Abgrenzung von der RA darstellen könnte.⁴⁴

Die MRT hat den großen Vorteil, eine ossäre entzündliche Mitbeteiligung wie Ostitis, Periostitis oder Knochenmarksödem im Sehnenansatzbereich visualisieren zu können.⁴⁵ An den peripheren Gelenken kann die in der MRT detektierte Ostitis jedoch nicht als SpA-spezifisch gewertet werden. Das Knochenmarksödem im Bereich der Enthesen oder der diaphysären Knochen und die Erosionen im Ansatzbereich der Kollateralbänder werden vorzugsweise bei der PsA beobachtet. Es wurde bisher aber weder über einen diagnostischen Vorteil der MRT gegenüber dem US noch über eine spezifische Unterscheidung zwischen PsA und Fingerpolyarthrose berichtet.⁴⁶ Die MRT ist unverzichtbar, um bei PatientInnen mit entzündlichem Rückenschmerz und auch bei PatientInnen mit Symptomen einer peripheren SpA den klinischen Verdacht auf das Vorliegen einer Sakroiliitis und/oder Spondylitis zu erhärten.^{47,48}

Stellenwert von HLA-B27, CD74, CRP und BSG und serologischen Untersuchungen

Im Gegensatz zur ankylosierenden Spondylitis findet man bei peripherer SpA nur eine geringe Assoziation mit dem HLA-B27 Gen. So fand man in einer Studie einen positiven Nachweis von HLA-B27 nur bei etwa 30 % der PatientInnen mit PsA.⁴⁹ Die Assoziation der ReSpA mit HLA-B27 ist schwach bis fehlend und nur 12 % der PatientInnen mit ReSpA war in einer groß angelegten Studie HLA-B27 positiv.⁵⁰ HLA-B27 ist bei PatientInnen mit SpACED bei etwa 25–75 % in Abhängigkeit von einer peripheren oder axialen Manifestation nachweisbar.⁵¹ Da HLA-B27 bei peripherer SpA häufig nicht nachweisbar ist, spielt in der Diagnose die Familienanamnese eine deutlich größere Rolle.⁵²



Makrophagen von HLA-B27 positiven PatientInnen mit SpA exprimieren erhöhte Konzentrationen von Interleukin-23 und Interleukin-12⁵³ und bei PsA scheint der Nachweis von HLA-B27 zu einer stärkeren radiographischen Progression mit vermehrt marginalen Syndesmophyten zu disponieren,⁵⁴ sodass HLA-B27 möglicherweise einen schweren Krankheitsverlauf anzeigt.

CD74 ist eine an der Zelloberfläche exprimierte Gamma-Kette, die bei der Formation und dem Transport von MHC Klasse II Antigenen eine Rolle spielt.⁵⁵ Der Nachweis von Antikörpern gegen CD74 scheint jedoch nur dann eine mögliche zusätzliche diagnostische Bedeutung für die Diagnose einer SpA zu besitzen, wenn HLA-B27 nicht nachweisbar ist.^{56,57}

Daten über die Häufigkeit von pathologischen Entzündungsparametern bei aktiver peripherer SpA liegen nicht vor. Auch bei der PsA führt die Messung des C-reaktiven Proteins (CRP) nicht zur Differenzierung von nicht-entzündlichen Zuständen und zur Beurteilung der Krankheitsaktivität, da PatientInnen mit aktiver PsA zu etwa einem Drittel normale CRP-Konzentrationen aufweisen.^{58,59}

Bei PatientInnen mit Verdacht auf ReSpA sollten immer ein Urethralabstrich und eine Stuhlkultur angefertigt werden, um den

auslösenden Keim zu isolieren oder ein spezifisches Antigen nachzuweisen. Oft präsentieren sich die PatientInnen erst in der Phase der ReSpA, in der die auslösenden Keime nicht mehr detektierbar sind. In dieser Situation wird versucht, den Erreger serologisch nachzuweisen. Salmonellen-, Yersinien- und Campylobacterinfektionen stimulieren eine starke Antikörperproduktion, die durch Hämagglutinationstests, ELISA, Immunoblots und indirekte Immunfluoreszenztests nachweisbar ist.⁶⁰ Für den Nachweis einer Shigelleninfektion fehlen serologische Tests. All diese Tests sind international aber nicht standardisiert und daher wenig akzeptiert.

Serologische Untersuchungen auf Chlamydia trachomatis sind auf Grund einer fehlenden Systemerkrankung oft negativ und werden zudem durch Kreuzreaktionen mit Chlamydia pneumoniae beeinträchtigt.⁶¹ Aufgrund der unsicheren Datenlage kann ein allgemeiner Screeningtest auf die genannten Erreger deshalb nicht empfohlen werden. Spezifischer ist besonders bei Männern der Nachweis von Chlamydia trachomatis DNA aus dem ersten Morgenurin.⁶² Der Nachweis von Chlamydia trachomatis DNA aus dem Gelenkspunktat ist die spezifischste Methode für den Nachweis einer ReSpA, allerdings technisch aufwendig und wenig sensitiv.⁶³⁻⁶⁵



Weitere Symptome und Hinweise auf eine periphere SpA

PatientInnen mit peripherer SpA berichten in etwa 10–15 % der Fälle über einen in der Vergangenheit aufgetretenen entzündlichen Rückenschmerz. Ein entzündlicher Rückenschmerz liegt nach den ASAS-Kriterien dann vor, wenn bei PatientInnen jünger als 40 Jahre mit chronischen Rückenschmerzen 4 der in Tab. 4 angeführten 5 Parameter vorliegen. Die Sensitivität des entzündlichen Rückenschmerzes für das Vorliegen einer axialen Manifestation der SpA liegt bei 80 % und die Spezifität bei 72 %.⁶⁶

Tab. 4: ASAS-Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes, 4 von 5 Kriterien sollten mindestens erfüllt sein. (modifiziert nach Sieper et al.⁶⁶)

Weitere Symptome

Beginn der Rückenschmerzen vor dem 40. Lebensjahr

Schleichender Schmerzbeginn

Besserung der Rückenschmerzen durch Bewegung

Keine Besserung der Rückenschmerzen in Ruhe

Nachtschmerzen (mit Besserung beim Aufstehen)

Ein weiterer wichtiger Hinweis auf eine periphere SpA ist eine von einem Ophthalmologen diagnostizierte Uveitis, die als Uveitis anterior, Uveitis posterior oder als Panuveitis imponieren kann. Die Uveitis kann Erstsymptom einer peripheren SpA sein. In einer Untersuchung in einer ophthalmologischen Ambulanz lag bei 67 % der PatientInnen mit einer Uveitis eine SpA vor.⁶⁷

Auch eine von dermatologischer Seite diagnostizierte Psoriasis ist ein wichtiger diagnostischer Hinweis auf eine periphere SpA. Die Psoriasis geht in mehr als zwei Drittel der Fälle einer PsA voraus und im Mittel entwickeln etwa 15–30 % der PatientInnen mit Psoriasis vulgaris eine periphere SpA.^{68,69}

Etwa 10 % der PatientInnen mit einer CED zeigen Symptome einer SpACED und immerhin 3 % der PatientInnen mit einer peripheren SpA zeigen bei der Erstdiagnose Symptome einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED), sodass auch die positive Anamnese einer CED ein Hinweis auf eine periphere SpA ist.^{11,70}



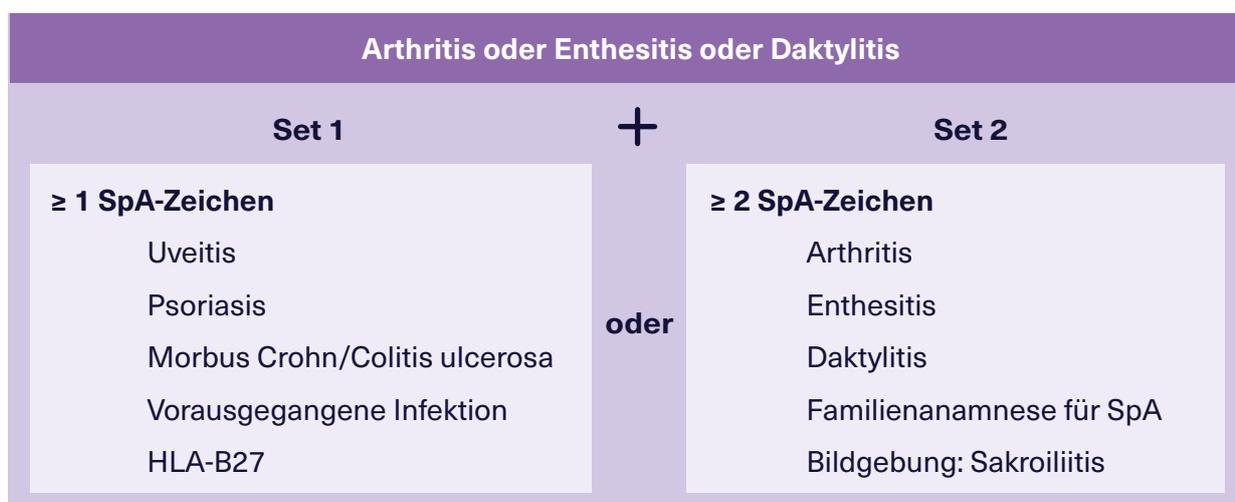
Klinische Diagnose der peripheren SpA

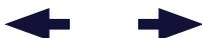
Die Diagnose der meisten entzündlich rheumatischen Erkrankungen erfolgt nicht durch die Erhebung eines spezifischen Befundes, sondern als ärztliche Leistung in der Zusammenschau der für eine rheumatische Erkrankung typischen Befunde. Ein solches Vorgehen wurde für die Diagnosestellung einer axialen SpA bereits postuliert,¹² für die periphere SpA aber noch nicht beschrieben.

Die Diagnose einer peripheren SpA kann durch die Kombination von klinischen Symptomen, Laborparametern und MRT-Befunden dann gestellt werden, wenn typische Symptome einer peripheren SpA vorliegen und diese nicht durch eine andere Erkrankung erklärbar sind.

Die Stellung einer Diagnose ist eine ärztliche Aufgabe, in die alle verfügbaren positiven und negativen Befunde von PatientInnen zusammen mit ihrer Gewichtung einfließen. Das Vorhandensein von Klassifikationskriterien ersetzt nicht den diagnostischen Prozess, sondern ist ein standardisierter Algorithmus, mit dem versucht wird, homogene Patientengruppen für klinische Studien zu bilden. Für die Klassifikation der peripheren SpA liegen von der ASAS entwickelte Kriterien vor (Abb. 1).

Abb. 1: Klassifikationskriterien für die periphere SpA.⁷¹





Das Vorhandensein von Klassifikationskriterien ersetzt nicht den diagnostischen Prozess.

Diese Klassifikationskriterien können zur Frühdiagnose einer peripheren SpA beitragen, weil sie in systematischer Form die Vielfalt der für die periphere SpA typischen und begleitenden Symptome zusammenfassen. PatientInnen können dann mit einer peripheren SpA klassifiziert werden, wenn entweder eine mit einer SpA vereinbare

periphere Arthritis, eine Enthesitis oder eine Daktylitis vorliegen und zusätzlich zumindest ein klinisches Symptom aus dem Set 1 oder mindestens 2 Symptome aus dem Set 2 aus der Abbildung vorhanden sind (Abb. 1). Diese Kriterien unterscheiden sich von den CASPAR-Klassifikationskriterien (Tab. 5),⁷² die für die PsA entwickelt wurden.

Tab. 5: CASPAR Klassifikationskriterien der PsA

Klassifikationskriterium	Punkte
Hinweise auf eine aktuelle Psoriasis, eine Psoriasis in der Vergangenheit oder in der Familie	2
Typische psoriatische Nagelveränderungen	1
Nachweis eines negativen Rheumafaktors	1
Hinweise auf eine aktuelle Daktylitis oder eine von ärztlicher Seite beobachtete Daktylitis in der Vergangenheit	1
Nachweis einer juxtaartikulären Knochenneubildung im Nativröntgen der Hände und Vorfüße	1

Eine Psoriasisarthritis liegt mit einer Spezifität von 99 % und einer Sensitivität von 91 % dann vor, wenn mindestens 3 Punkte aus den oben angeführten Parametern erzielt werden.



Differentialdiagnose der peripheren Spondyloarthritis

Die periphere SpA muss bei Befall der Sprunggelenke vor allem von der akuten Sarkoidose abgegrenzt werden. Ist eine Weichteilschwellung im Bereich der Sprunggelenke nicht von einem Erythema nodosum begleitet, sollte eine Computertomographie des Thorax mit der Fragestellung nach einer bilären Lymphadenopathie erfolgen.

Parainfektiose Arthritiden bei viralen und bakteriellen Infekten sind ebenfalls schwer vom Anfangsstadium einer peripheren SpA abzugrenzen. Parainfektiose Arthritiden sind oft polyartikulär, zeigen kaum Gelenkschwellungen und gehen nicht mit Enthesitiden oder Daktylitiden einher. Außerdem klingen viele parainfektiose Arthritiden spontan innerhalb von mehreren Wochen ab.

Die Lyme-Arthritis ist eine schmerzarme, mit starken Schwellungen einhergehende Mon- oder Oligoarthritis der großen Gelenke unter Einschluss der Kniegelenke.⁷³ Bei PatientInnen mit einer uSpA und Mon- oder Oligoarthritis der unteren Extremitäten ist eine Abgrenzung der peripheren SpA von der Lyme-Arthritis nur durch den fehlenden Nachweis von IgG-Antikörpern gegen *Borrelia burgdorferi* möglich.

Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA)-assoziierten Vaskulitiden, insbesondere der Granulomatose mit Polyangiitis und dem Behcet-Syndrom, geht oft eine Oligoarthralgie/-itis der unteren Extremitäten voraus. Eine Differenzierung zur peripheren SpA ist in diesem frühen Stadium der ANCA-assoziierten Vaskulitiden schwierig. Ein positiver ANCA-Befund spricht jedenfalls für eine mögliche ANCA-assoziierte Vaskulitis. Die Differenzierung der peripheren SpA von Kristallarthritis sollte im Alltag keine Schwierigkeiten bereiten, da Kristallarthritis einen attackenförmigen Verlauf mit einer Dauer von maximal 2–3 Wochen aufweisen. Bei unklarer Situation helfen eine Ultraschalluntersuchung, ein Dual Energy CT sowie eine diagnostische Gelenkspunktion. Bei der Arthrozentese mit anschließender Synoviaanalyse können die Kristalle direkt im Mikroskop nachgewiesen werden. Dabei sollte auch eine Gramfärbung erfolgen, um eine bakterielle Gelenksinfektion nicht zu übersehen.

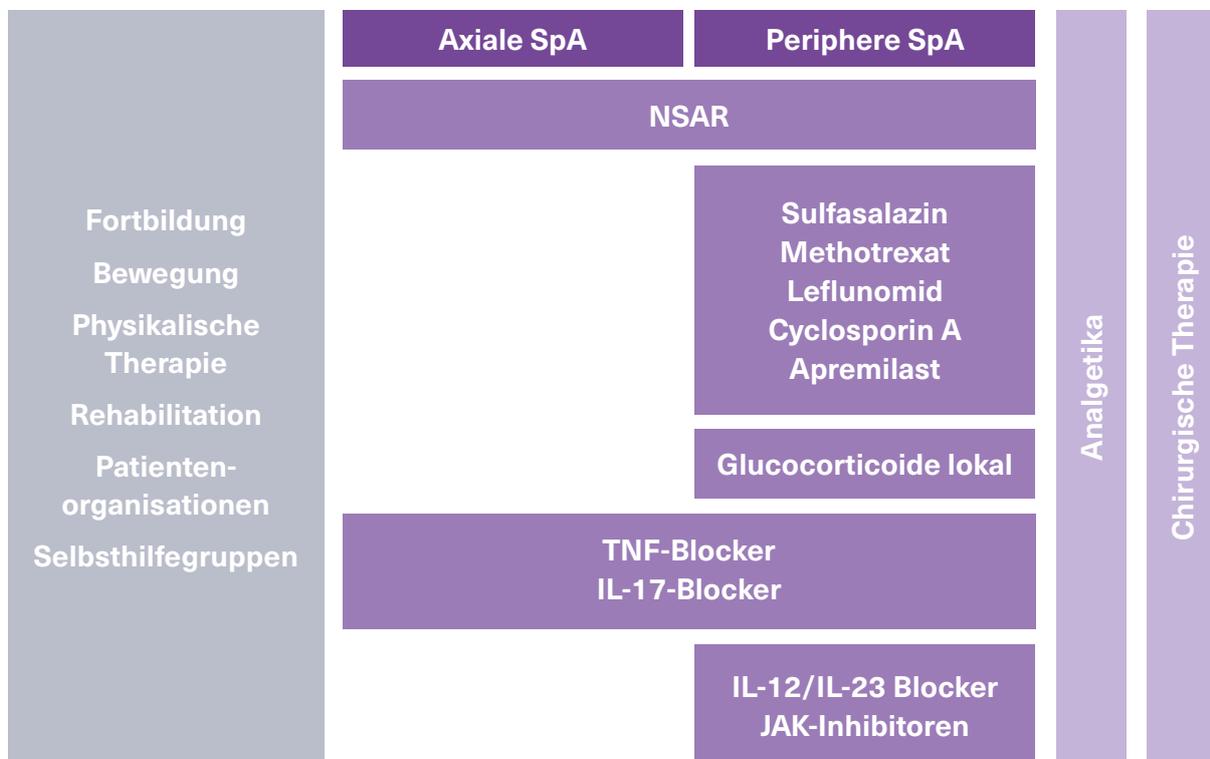


Therapie der peripheren Spondyloarthritis

Die Therapie der peripheren SpA ist vom Subtyp der Erkrankung, vom Organbefall und der Intensität der entzündlichen Aktivität abhängig und reicht von nicht-pharmakologischen, supportiven Maßnahmen bis

hin zu einer Kombinationstherapie mit konventionellen und zielgerichteten Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) und Biologika (Abb. 2).

Abb. 2: Die Therapie der SpAs und im speziellen der peripheren SpA.





Bei Schmerzen, die durch Daktylitiden an Zehen und durch plantare Enthesitiden entstehen, können Schuheinlagen aus gelartigen Materialien empfohlen werden. Bei Monarthritiden, Enthesitiden und eventuell auch Tendovaginitiden kann die lokale Applikation eines Glucocorticoids eine rasche Linderung der Beschwerden bringen. Bei oberflächlich gelegenen Enthesitiden sollten allerdings nur nicht-kristalline Glucocorticoide injiziert werden, um das Risiko einer Hautatrophie zu reduzieren. Bei intratendinösen Glucocorticoidapplikationen besteht zudem das Risiko einer Sehnenruptur.

Bei Oligoarthritiden und insbesondere bei Polyarthritiden, die durch eine Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika nicht ausreichend behandelbar sind, ist eine vorübergehende Therapie mit systemischen Glucocorticoiden indiziert. Kommt es unter einer Glucocorticoidtherapie über 6–12 Wochen nicht zu einer anhaltenden Besserung der klinischen Symptomatik und liegt eine PsA, eine SpACED oder eine uSpA vor, ist eine immunmodulierende bzw. immunsuppressive Therapie indiziert. Die Therapie richtet sich dabei nach dem Subtyp der zu behandelnden SpA.



Als primäres Ziel wird die optimale gesundheitsbezogene Lebensqualität betrachtet. Das impliziert nicht nur die Symptomkontrolle, sondern auch die Prävention von strukturellen Schäden, eine normale Funktion und die soziale Integration.



Therapie der Psoriasisarthritis⁷⁴

Im Folgenden wurden die EULAR-Empfehlungen 2019 kurz zusammengefasst und adaptiert. Um als Rheumatologin/e das Therapieziel einer minimalen Krankheitsaktivität oder besser einer Remission zu erreichen, ist bei PsA meist ein interdisziplinärer Zugang (vor allem gemeinsam mit Dermatologen) sinnvoll.

Therapieziel

Als primäres Ziel wird die optimale gesundheitsbezogene Lebensqualität betrachtet. Das impliziert nicht nur die Symptomkontrolle, sondern auch die Prävention von strukturellen Schäden, eine normale Funktion und die soziale Integration. Entzündungskontrolle ist dazu die wichtigste Komponente.

T2T

Bei PsA steht für RheumatologInnen die vollständige Remission, zumindest das Erreichen von niedriger Krankheitsaktivität (cDAPSA oder DAPSA ≤ 4 für Remission bzw. DAPSA 5-14 und cDAPSA 5-13 für niedrige Aktivität) im Vordergrund.

Ebenso sollten extraartikuläre Manifestationen, das metabolische Syndrom, kardiovaskuläre Erkrankungen und andere Co-Morbiditäten berücksichtigt werden.

Jeweils 3 und 6 Monate nach Beginn einer neuen Therapie sollte eine Evaluierung des Therapieansprechens erfolgen. Nach drei Monaten ist eine Teilresponse akzeptabel, nach 6 Monaten sollte das Therapieziel (niedrige Krankheitsaktivität oder im Idealfall Remission) erreicht sein. Ist das nicht der Fall, ist eine Adaptation der Therapie einzuleiten.



First-line medikamentöse Therapie

Nichtsteroidale Antirheumatika

Nichtsteroidale Antirheumatika bei PsA-bezogenen Symptomen: Für PatientInnen mit axialer Beteiligung wurde der COX2-Hemmer Celecoxib (Celebrex®) zugelassen.

Konventionelle synthetische (s)DMARDs

Konventionelle synthetische (s)DMARDs bei peripherer Arthritis oder extraartikulären Manifestationen, möglichst frühzeitig. Methotrexat (Ebetrexat®) – wöchentlich peroral oder subkutan – ist bei relevanter Hautbeteiligung zu bevorzugen.

Alternative (s)DMARDs bei PsA

Bei PsA ohne prognostisch negativen Faktoren kann im Falle des Therapieversagens ein anderes konventionelles sDMARD zum Einsatz kommen, wie zum Beispiel Leflunomid (Arava®), Sulfasalazin (Salazopyrin®) oder (nur mehr sehr selten) Cyclosporin A (Sandimmun Neoral®).

Corticosteroide

Corticosteroide können zusätzlich lokal (vor allem intraartikular) appliziert werden, systemisch nur in möglichst geringer, gerade noch wirksamer Dosis.



Second-line: Biologische DMARDs und targeted synthetic (s)DMARDs

Bei PatientInnen, die auf zumindest ein konventionelles cDMARD nicht angesprochen haben, kommen biologische (b)DMARDs oder targeted (t)sDMARDs (mit oder ohne

gleichzeitigem konventionellem sDMARD) in Betracht. Bei Therapieversagen oder Nebenwirkung sollte ein Wechsel des DMARDs in Betracht gezogen werden.

Biologische (b)DMARDs

- TNF-Blocker: Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab und deren Biosimilars (soweit verfügbar)
- IL12/23-Blocker: Ustekinumab
- IL17-Blocker: Secukinumab, Ixekizumab

Targeted synthetic (ts)DMARD

- PDE4-Hemmer (Apremilast)
- JAK-Inhibitoren

Nicht-medikamentöse Therapie

Die Ergotherapie und physiotherapeutische Maßnahmen sollen unterstützend eingesetzt werden.

Tab. 5: Parameter einer schlechten Prognose bei PatientInnen mit Psoriasisarthritis und peripherer Manifestation:⁷⁵

Parameter

Befall von fünf oder mehr Gelenken

Radiologische Progression der Erkrankung

Funktionsverlust

Verlust an Lebensqualität

Vorangegangener Glucocorticoidgebrauch

Pathologische Entzündungsparameter

Nikotinabusus



Therapie der reaktiven Spondyloarthritis

Wird eine aktuelle Infektion durch einen auslösenden Erreger nachgewiesen (z.B. direkter Keimnachweis mittels Kultur oder PCR), erfolgt eine gezielte antibiotische Therapie. Bei einer Infektion mit *Chlamydia trachomatis* sind Azithromycin und Doxycyclin Mittel der ersten Wahl, wobei Partner der PatientInnen mitbehandelt werden müssen. Infektionen mit *Chlamydia pneumoniae* sprechen auf die Gabe von Makroliden, Doxycyclin und Fluorchinolonen an.^{18, 76} Eine intestinale Infektion ist selbstlimitierend und braucht nicht antibiotisch behandelt zu werden.

Die Therapie der akuten ReSpA ist symptomatisch und besteht aus der Gabe von NSAR in hoher Dosis, lokalen Glucocorticoidinjektionen, Kryotherapie und Bewegungsübungen der betroffenen Regionen. Bei Polyarthritiden und hoher Entzündungsaktivität sowie extraskelettalen Manifestationen ist oft eine systemische Glucocorticoidtherapie mit etwa 0,5 mg/kg Prednisolonäquivalent pro Tag erforderlich. Bei chronischer ReSpA führte eine 6-monatige antibiotische Therapie mit Doxycyclin oder Azithromycin plus Rifampicin gegenüber Placebo zu einer klinischen

Besserung der Gelenksbeschwerden und zu einer häufigeren Remission der Erkrankung.⁷⁷ Für eine antibiotische Therapie der akuten ReSpA (und fehlender aktiver Infektion) liegen insgesamt jedoch widersprüchliche Studienergebnisse vor, sodass derzeit keine antibiotische Therapie empfohlen wird.⁷¹

Da mindestens die Hälfte der ReSpAs innerhalb von 6 Monaten abklingt und eine immunsuppressive Therapie bei intraartikulär nachweisbarer bakterieller DNA theoretisch zu einem Wiederaufflammen der Infektion führen kann, wird eine DMARD-Therapie erst bei chronischen Verläufen über 6 Monate begonnen. Auf Grund der Studienlage wird Sulfasalazin als Mittel der ersten Wahl angesehen.^{78, 79} Bei ungenügender Wirksamkeit von Sulfasalazin wird auch Methotrexat eingesetzt. Bei therapierefraktären Verläufen ist aufgrund der Studienlage ein Versuch mit den TNF-Blockern Adalimumab, Etanercept, Golimumab oder Infliximab gerechtfertigt, obwohl bei intrazellulärer Persistenz von *Chlamydia trachomatis* theoretisch eine Exacerbation der Infektion möglich wäre.⁸⁰ Eine zielgerichtete Therapie der ReSpA nach dem Prinzip von T2T kann nicht formuliert werden, da mit dem Disease Activity Index for the Assessment of Reactive Arthritis (DAREA) bisher nur ein nicht-validiertes Messinstrument vorliegt und Definitionen für eine niedrige Krankheitsaktivität oder Remission der Erkrankung fehlen.⁸¹



Therapie der Spondyloarthritis bei chronisch entzündlichen Darm-erkrankungen

Die Therapie der SpACED sollte in Zusammenarbeit mit GastroenterologInnen erfolgen. Liegt bei aktiver CED eine periphere SpA mit Mon- oder Oligoarthritis vor, führt die erfolgreiche Therapie der CED auch zum Abklingen der Arthritis. Ergänzend können lokale Glucocorticoidinjektionen durchgeführt werden. Unter einer NSAR-Therapie kann es zu einer Exacerbation der CED kommen, weshalb NSAR bei aktiver CED nicht gegeben und bei inaktiver CED nur spezifische Cyclooxygenase(COX)-2 Hemmer eingesetzt werden sollten.⁸² Bei milden Verläufen mit peripheren und axialen Manifestationen können ebenfalls NSAR – bevorzugt COX-2 Hemmer – versucht werden. Bei peripheren Oligo- und Polyarthritiden ist ein Therapieversuch mit Sulfasalazin indiziert.⁸³ Methotrexat wird zwar bei CED erfolgreich eingesetzt;⁸⁴ ob damit eine Therapie der begleitenden peripheren SpA auch möglich ist, wurde bisher nicht untersucht.⁸⁵ In zahlreichen Studien wurde nachgewiesen, dass TNF-Blocker bei SpA und bei CED wirksam sind.^{86, 87} Allerdings liegen bisher nur offene Studien zur Wirksamkeit von Infliximab und Adalimumab bei SpACED vor.^{88, 89} Fallserien deuten darauf hin, dass Etanercept nur am Achsenskelett jedoch nicht im Darm wirksam ist.⁹⁰



Therapie der peripheren Spondyloarthritis bei Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit

PatientInnen mit peripherer SpA haben prinzipiell eine durchschnittliche Fertilität, brauchen jedoch öfters 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 der Therapie mit NSAR für einige Tage vor dem Eisprung empfohlen.

Hohe Krankheitsaktivität ist auch mit Frühgeburtlichkeit und niedrigem Geburtsgewicht assoziiert. Somit ist vor Konzeption eine Kontrolle der Krankheitsaktivität anzustreben. Bei zusätzlicher axialer Mitbeteiligung oder Befall der Hüftgelenke werden Skelettröntgen (HWS, LWS und Becken) im Hinblick auf den Geburtsmodus empfohlen.

In der Schwangerschaft ist von einer Besserung der peripheren Arthritis auszugehen, während es bei zusätzlich axialer Beteiligung ab der 20. Schwangerschaftswoche zu einer Verschlechterung der Krankheitssymptome mit Verstärkung der Rückenschmerzen und Morgensteifigkeit kommen kann.



Mögliche medikamentöse Therapien

NSAR Therapie ist bis zur 27. SSW möglich. Für Ibuprofen und Diclofenac liegen die meisten Daten zur Therapie in der Schwangerschaft vor und diese Substanzen sollten daher bevorzugt verwendet werden. In der Stillzeit ist Ibuprofen das Mittel der ersten Wahl, da es kaum in die Muttermilch übergeht.^{91, 92}

Sulfasalazin kann in der Schwangerschaft in einer Dosis von bis zu 2g täglich eingenommen werden. Begleitend wird die tägliche Einnahme von 5 mg Folsäure während der gesamten Schwangerschaft empfohlen. Sulfasalazin kann auch in der Stillzeit eingenommen werden.

Bei Männern ist eine Zeugung unter Sulfasalazin-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).⁹³

Die Therapie mit **TNF-Blocker** hat sowohl bei Frauen wie Männern keinen Einfluss auf die Fruchtbarkeit oder Zeugungsfähigkeit. TNF-Blocker (Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Infliximab) können nach dem heutigen Wissenstand in der gesamten Schwangerschaft verwendet werden. Allerdings sollte bei stabiler Erkrankung Adalimumab und Infliximab ab der 24. SSW sowie Etanercept ab der 32. SSW ausgesetzt werden (verstärkter diaplazentarer Übergang). Alle genannten Präparate können auch in der Stillzeit eingesetzt werden.^{94, 95}

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

Aufgrund fehlender Datenlage kann derzeit der Einsatz von Golimumab in der Schwangerschaft oder Stillzeit nicht empfohlen werden.⁹⁵

Kontraindizierte medikamentöse Therapien

Methotrexat ist teratogen, Frauen dürfen während der Therapie und bis zu 3 Monaten danach nicht schwanger werden. Ebenso dürfen Frauen während der Behandlung mit Methotrexat nicht stillen. Hinsichtlich Fruchtbarkeit ist in niedriger Dosierung (10–25 mg/Woche) derzeit keine nachteilige Wirkung bekannt. Bei begrenzter Datenlage gibt es bislang keine Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko bei paternaler Therapie.

Leflunomid darf in der Schwangerschaft nicht angewandt werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit muss die Therapie zwei Jahre vor einer Schwangerschaft beendet oder eine Auswaschtherapie mit Cholestyramin oder Aktivkohle durchgeführt werden. Anschließend sollten zwei Plasmaspiegelbestimmungen im Abstand von 2 Wochen (Zielwert des aktiven Metaboliten < 0,02 µg/l) erfolgen.



Aufgrund einer unzureichenden Datenlage dürfen Frauen während der Therapie mit Leflunomid nicht stillen, Männern wird eine Zeugung während der Therapie nicht empfohlen.

Es ist derzeit keine nachteilige Wirkung auf die Fruchtbarkeit bekannt.

Unklare Datenlage

Für alle weiteren möglichen biologischen Therapien (IL-17 Blockade, Phosphodiesterase-4 Hemmer, IL-12/23 Blockade, T-Lymphozyten-Kostimulationshemmer, Janus-Kinase-Inhibitoren) ist aufgrund der unzureichenden Datenlage ein Einsatz in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen, die Therapie sollte jeweils, wie in der Fachinformation angegeben, vor geplanter Konzeption beendet werden.

Ebenso kann Männern eine Zeugung während der Therapie aufgrund der unzureichenden Datenlage derzeit nicht empfohlen werden.

Bei den genannten Präparaten ist bisher keine nachteilige Wirkung auf die Fruchtbarkeit bekannt.



Monitoring

Regelmäßige Visiten bei RheumatologInnen sind zur Überwachung des Therapieerfolgs erforderlich, um das Ziel einer Remission/niedrigen Krankheitsaktivität der peripheren SpA zu erreichen.⁹⁶ Die Kontrollintervalle hängen vom Krankheitsverlauf und von der Art der Therapie ab. Für die Bewertung der Krankheitsaktivität der peripheren SpA liegen für den klinischen Alltag keine validierten Aktivitätsparameter vor. Für die Beurteilung der Krankheitsaktivität der PsA wurden bei der OMERACT 8-Konferenz Domänen der Krankheitsaktivität und deren Messinstrumente zur Verwendung in klinischen Studien formuliert.⁹⁷ In einer früheren Untersuchung wurde ein für die ReSpA entwickelter Score (DAREA) bei der PsA getestet.⁹⁸ Dabei zeigte sich, dass dieser Composite-Score (genannt DAPSA) zur Messung der Krankheitsaktivität der PsA gut geeignet ist. Der DAPSA zählt die Zahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke an 68 beziehungsweise 66 Gelenken und enthält die durch die PatientInnen eingeschätzte Krankheitsaktivität, die Schmerzintensität und das CRP. Allerdings beinhaltet der DAPSA keine Parameter zur Messung der Krankheitsaktivität an der Wirbelsäule und zur Beurteilung von Enthesitiden oder Daktylitiden.

Für die Beurteilung der Krankheitsaktivität der SpACED wurden bisher keine Messinstrumente entwickelt.

So können für die Messung der Krankheitsaktivität der verschiedenen Formen der peripheren SpA nur Vorschläge gemacht werden:

Bei allen peripheren SpA:

- Zahl der druckschmerzhaften Gelenke
- Zahl der geschwollenen Gelenke
- Enthesitis-Score (MASES, SPARCC, oder Leeds Enthesitis-Index)⁹⁹⁻¹⁰¹
- Zahl der Daktylitiden (eventuell mit Graduierung 0-3,¹⁰² Leeds Daktylitis-Index)
- BSG, CRP

Bei axialem Befall:

- ASDAS
- BASDAI

Monitoring der PsA:

- (c)DAPSA (= Disease Activity in Psoriatic Arthritis)
- Minimal Disease Activity (= MDA)/very low Disease Activity (= VLDA)¹⁰³⁻¹⁰⁵
- Ausmaß der Psoriasis vulgaris: PASI (= Psoriasis Area and Severity Index), Befall der Körperoberfläche in %

Monitoring der ReSpA:

- DAREA⁸¹

Eine regelmäßige sonographische Untersuchung der Gelenke und Enthesen zur Beurteilung der Krankheitsaktivität wird derzeit nicht empfohlen, kann aber bei unklarem klinischen Befund die Einschätzung der Krankheitsaktivität untermauern.¹⁰⁶ Zu den Parametern für die Bewertung des Schweregrades der Erkrankung zählen zudem die durch Röntgenaufnahmen bewerteten strukturellen Schäden.

Röntgenuntersuchungen der peripheren Gelenke sind bei PsA in der Regel nicht häufiger als alle 2 Jahre erforderlich, da in diesem Zeitraum nur bei etwa 50 % der PatientInnen Erosionen und bei etwa 30 % Knochenproliferationen sichtbar werden.²⁸



Zusammenfassung

Unter der peripheren SpA werden Spondyloarthritiden mit vorwiegender Beteiligung der Extremitäten zusammengefasst. Sie werden aus pathophysiologischen, klinischen und therapeutischen Gründen in die Psoriasisarthritis, die reaktive Spondyloarthritis, die Spondyloarthritis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die Uveitis-assoziierte Spondyloarthritis, die juvenile Spondyloarthritis und die unspezifische Spondyloarthritis unterteilt. Den Entitäten gemeinsam ist das bevorzugte Auftreten von Arthritiden an den unteren Extremitäten und das Auftreten von Daktylitiden sowie von Enthesitiden, die

klinisch teilweise schwer zu detektieren und zu verifizieren sind. Die Erkrankungen können nur durch die Zusammenschau von Klinik, Bildgebung und Labor diagnostiziert werden.

Die Therapie der peripheren Manifestationen umfasst NSAR, Glukokortikoide und konventionelle sowie biologische DMARDs, wobei als Therapieziel eine Remission oder niedrige Krankheitsaktivität angestrebt werden soll. Die therapeutischen Möglichkeiten haben sich durch die Einführung neuer Wirkprinzipien wie den Januskinase-Inhibitoren weiter verbessert.



Referenzen

1. Sieper J, Poddubnyy D: **Axial spondyloarthritis**. *Lancet* 2017, **390**(10089):73-84.
2. Calin A: **Ankylosing spondylitis**. In: Textbook of Rheumatology, 3rd ed. Eds.: Kelley, W.N., Harris, E., Ruddy, S., Sledge, C. Philadelphia, WB Saunders, 1989: 1021 – 1037.
3. Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, Goldberg M, Henny J, Chiocchia G, Garchon HJ, Zins M, Breban M: **Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort**. *Ann Rheum Dis* 2013.
4. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA: **Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review**. *J Rheumatol* 2008, **35**(7):1354-1358.
5. Haglund E, Bremander AB, Petersson IF, Strombeck B, Bergman S, Jacobsson LT, Turkiewicz A, Geborek P, Englund M: **Prevalence of spondyloarthritis and its subtypes in southern Sweden**. *Ann Rheum Dis* 2011, **70**(6):943-948.
6. Hoff M, Gulati AM, Romundstad PR, Kavanaugh A, Haugeberg G: **Prevalence and incidence rates of psoriatic arthritis in central Norway: data from the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT)**. *Ann Rheum Dis* 2013.
7. Radtke MA, Reich K, Blome C, Rustenbach S, Augustin M: **Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey**. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009, **23**(6):683-691.
8. Schaefer I, Rustenbach SJ, Zimmer L, Augustin M: **Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany**. *Dermatology* 2008, **217**(2):169-172.
9. Payet J, Gossec L, Paternotte S, Burki V, Durnez A, Elhai M, Fabreguet I, Koumakis E, Meyer M, Roure F *et al*: **Prevalence and clinical characteristics of dactylitis in spondylarthritis: a descriptive analysis of 275 patients**. *Clin Exp Rheumatol* 2012, **30**(2):191-196.
10. Poggenborg RP, Eshed I, Ostergaard M, Sorensen JJ, Moller JM, Madsen OR, Pedersen SJ: **Enthesitis in patients with psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis and healthy subjects assessed by 'head-to-toe' whole-body MRI and clinical examination**. *Ann Rheum Dis* 2014.
11. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, Dougados M, Huang F, Gu J, Kirazli Y *et al*: **The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general**. *Ann Rheum Dis* 2011, **70**(1):25-31.
12. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J: **How to diagnose axial spondyloarthritis early**. *Ann Rheum Dis* 2004, **63**(5):535-543.
13. Baraliakos X, Coates LC, Braun J: **The involvement of the spine in psoriatic arthritis**. *Clin Exp Rheumatol* 2015, **33**(5 Suppl 93):S31-35.
14. Wright V: **Psoriatic arthritis**. In: *Seronegative Polyarthritits*. Edited by Wright VMJM. Amsterdam: North Holland Publisher Co; 1976: 169-223.
15. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P: **Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome**. *Ann Rheum Dis* 2005, **64** Suppl 2:ii14-17.
16. Busse K, Liao W: **Which Psoriasis Patients Develop Psoriatic Arthritis?** *Psoriasis Forum* 2010, **16**(4):17-25.
17. Ogdie A, Schwartzman S, Husni ME: **Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis**. *Curr Opin Rheumatol* 2015, **27**(2):118-126.
18. Hannu T: **Reactive arthritis**. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011, **25**(3):347-357.
19. Peluso R, Di Minno MN, Iervolino S, Manguso F, Tramontano G, Ambrosino P, Esposito C, Scalera A, Castiglione F, Scarpa R: **Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment**. *Clin Dev Immunol* 2013, **2013**:631408.
20. Atzeni F, Defendenti C, Ditto MC, Batticciotto A, Ventura D, Antivalle M, Ardizzone S, Sarzi-Puttini P: **Rheumatic manifestations in inflammatory bowel disease**. *Autoimmun Rev* 2014, **13**(1):20-23.
21. Palm O, Moum B, Jahnsen J, Gran JT: **The prevalence and incidence of peripheral arthritis in patients with inflammatory bowel disease, a prospective population-based study (the IBSEN study)**. *Rheumatology (Oxford)* 2001, **40**(11):1256-1261.
22. Bourikas LA, Papadakis KA: **Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease**. *Inflamm Bowel Dis* 2009, **15**(12):1915-1924.
23. Voulgari PV: **Rheumatological manifestations in inflammatory bowel disease**. *Ann Gastroenterol* 2011, **24**(3):173-180.
24. Ditisheim S, Fournier N, Juillerat P, Pittet V, Michetti P, Gabay C, Finckh A, Swiss IBDCSG: **Inflammatory Articular Disease in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Result of the Swiss IBD Cohort Study**. *Inflamm Bowel Dis* 2015, **21**(11):2598-2604.
25. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, McGonagle D: **Enthesitis: from pathophysiology to treatment**. *Nat Rev Rheumatol* 2017, **13**(12):731-741.
26. McGonagle D, Tan AL, Watad A, Helliwell P: **Pathophysiology, assessment and treatment of psoriatic dactylitis**. *Nat Rev Rheumatol* 2019, **15**(2):113-122.
27. Dohn UM, Ejbjerg BJ, Court-Payen M, Hasselquist M, Narvestad E, Szkudlarek M, Moller JM, Thomsen HS, Ostergaard M: **Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints**. *Arthritis Res Ther* 2006, **8**(4):R110.
28. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O: **A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience**. *Rheumatology (Oxford)* 2003, **42**(12):1460-1468.



29. Benjamin M, McGonagle D: **The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthritis at entheses and related sites.** *J Anat* 2001, **199**(Pt 5):503-526.
30. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, Group CS: **Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study.** *Arthritis Rheum* 2006, **54**(8):2665-2673.
31. Marchesoni A, Caporali R, Lubrano E: **Clinical implications of peripheral new bone formation in psoriatic arthritis: a literature-based review.** *Clin Exp Rheumatol* 2019, **37**(2):310-317.
32. Rodriguez-Reyna TS, Martinez-Reyes C, Yamamoto-Furusho JK: **Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease.** *World J Gastroenterol* 2009, **15**(44):5517-5524.
33. Kaarela K, Jantti JK, Kotaniemi KM: **Similarity between chronic reactive arthritis and ankylosing spondylitis. A 32-35-year follow-up study.** *Clin Exp Rheumatol* 2009, **27**(2):325-328.
34. Terslev L, Naredo E, Iagnocco A, Balint PV, Wakefield RJ, Aegerter P, Aydin SZ, Bacht A, Hammer HB, Bruyn GA et al: **Defining enthesitis in spondyloarthritis by ultrasound: results of a Delphi process and of a reliability reading exercise.** *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014, **66**(5):741-748.
35. Zabotti A, Tinazzi I, Aydin SZ, McGonagle D: **From Psoriasis to Psoriatic Arthritis: Insights from Imaging on the Transition to Psoriatic Arthritis and Implications for Arthritis Prevention.** *Curr Rheumatol Rep* 2020, **22**(6):24.
36. Ash ZR, Tinazzi I, Gallego CC, Kwok C, Wilson C, Goodfield M, Gisondi P, Tan AL, Marzo-Ortega H, Emery P et al: **Psoriasis patients with nail disease have a greater magnitude of underlying systemic subclinical enthesopathy than those with normal nails.** *Ann Rheum Dis* 2012, **71**(4):553-556.
37. Gutierrez M, Filippucci E, Salaffi F, Di Geso L, Grassi W: **Differential diagnosis between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: the value of ultrasound findings at metacarpophalangeal joints level.** *Ann Rheum Dis* 2011, **70**(6):1111-1114.
38. Aydin SZ, Ash ZR, Tinazzi I, Castillo-Gallego C, Kwok C, Wilson C, Goodfield M, Gisondi P, Tan AL, Marzo-Ortega H et al: **The link between enthesitis and arthritis in psoriatic arthritis: a switch to a vascular phenotype at insertions may play a role in arthritis development.** *Ann Rheum Dis* 2013, **72**(6):992-995.
39. McGonagle D, Wakefield RJ, Tan AL, D'Agostino MA, Toumi H, Hayashi K, Emery P, Benjamin M: **Distinct topography of erosion and new bone formation in achilles tendon enthesitis: implications for understanding the link between inflammation and bone formation in spondylarthritis.** *Arthritis Rheum* 2008, **58**(9):2694-2699.
40. Zabotti A, Sakellariou G, Tinazzi I, Idolazzi L, Batticciotto A, Canzoni M, Carrara G, De Lucia O, Figus F, Girolimetto N et al: **Novel and reliable DACTylitis glObal Sonographic (DACTOS) score in psoriatic arthritis.** *Ann Rheum Dis* 2020, **79**(8):1037-1043.
41. Bakewell CJ, Olivieri I, Aydin SZ, DeJaco C, Ikeda K, Gutierrez M, Terslev L, Thiele R, D'Agostino MA, Kaeley GS: **Ultrasound and magnetic resonance imaging in the evaluation of psoriatic dactylitis: status and perspectives.** *J Rheumatol* 2013, **40**(12):1951-1957.
42. Hermann KG, Baraliakos X, van der Heijde DM, Jurik AG, Landewe R, Marzo-Ortega H, Ostergaard M, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J et al: **Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group.** *Ann Rheum Dis* 2012, **71**(8):1278-1288.
43. Faustini F, Simon D, Oliveira I, Kleyer A, Haschka J, Engbrecht M, Cavalcante AR, Kraus S, Tabosa TP, Figueiredo C et al: **Subclinical joint inflammation in patients with psoriasis without concomitant psoriatic arthritis: a cross-sectional and longitudinal analysis.** *Ann Rheum Dis* 2016, **75**(12):2068-2074.
44. Abrar DB, Schleich C, Brinks R, Goertz C, Schneider M, Nebelung S, Sewerin P: **Differentiating rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic analysis of high-resolution magnetic resonance imaging features-preliminary findings.** *Skeletal Radiol* 2020.
45. Schoellnast H, Deutschmann HA, Hermann J, Schaffler GJ, Reittner P, Kammerhuber F, Szolar DH, Preidler KW: **Psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: findings in contrast-enhanced MRI.** *AJR Am J Roentgenol* 2006, **187**(2):351-357.
46. Braum LS, McGonagle D, Bruns A, Philipp S, Hermann S, Aupperle K, Tan AL, Diekhoff T, Hamm B, Hermann KG: **Characterisation of hand small joints arthropathy using high-resolution MRI—limited discrimination between osteoarthritis and psoriatic arthritis.** *Eur Radiol* 2013, **23**(6):1686-1693.
47. Hermann KG, Baraliakos X, van der Heijde DM, Jurik AG, Landewe R, Marzo-Ortega H, Ostergaard M, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J: **Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group.** *Ann Rheum Dis* 2012, **71**(8):1278-1288.
48. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewe R, van der Heijde D, Baraliakos X, Marzo-Ortega H, Ostergaard M, Braun J, Sieper J: **Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group.** *Ann Rheum Dis* 2009, **68**(10):1520-1527.
49. Castillo-Gallego C, Aydin SZ, Emery P, McGonagle DG, Marzo-Ortega H: **Magnetic resonance imaging assessment of axial psoriatic arthritis: extent of disease relates to HLA-B27.** *Arthritis Rheum* 2013, **65**(9):2274-2278.
50. Townes JM, Deodhar AA, Laine ES, Smith K, Krug HE, Barkhuizen A, Thompson ME, Cieslak PR, Sobel J: **Reactive arthritis following culture-confirmed infections with bacterial enteric pathogens in Minnesota and Oregon: a population-based study.** *Ann Rheum Dis* 2008, **67**(12):1689-1696.
51. Zochling J, Smith EU: **Seronegative spondyloarthritis.** *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010, **24**(6):747-756.
52. van Lunteren M, van der Heijde D, Sepriano A, Berg IJ, Dougados M, Gossec L, Jacobsson L, Ramonda R, Rudwaleit M, Sieper J et al: **Is a positive family history of spondyloarthritis relevant for diagnosing axial spondyloarthritis once HLA-B27 status is known?** *Rheumatology (Oxford)* 2019, **58**(9):1649-1654.

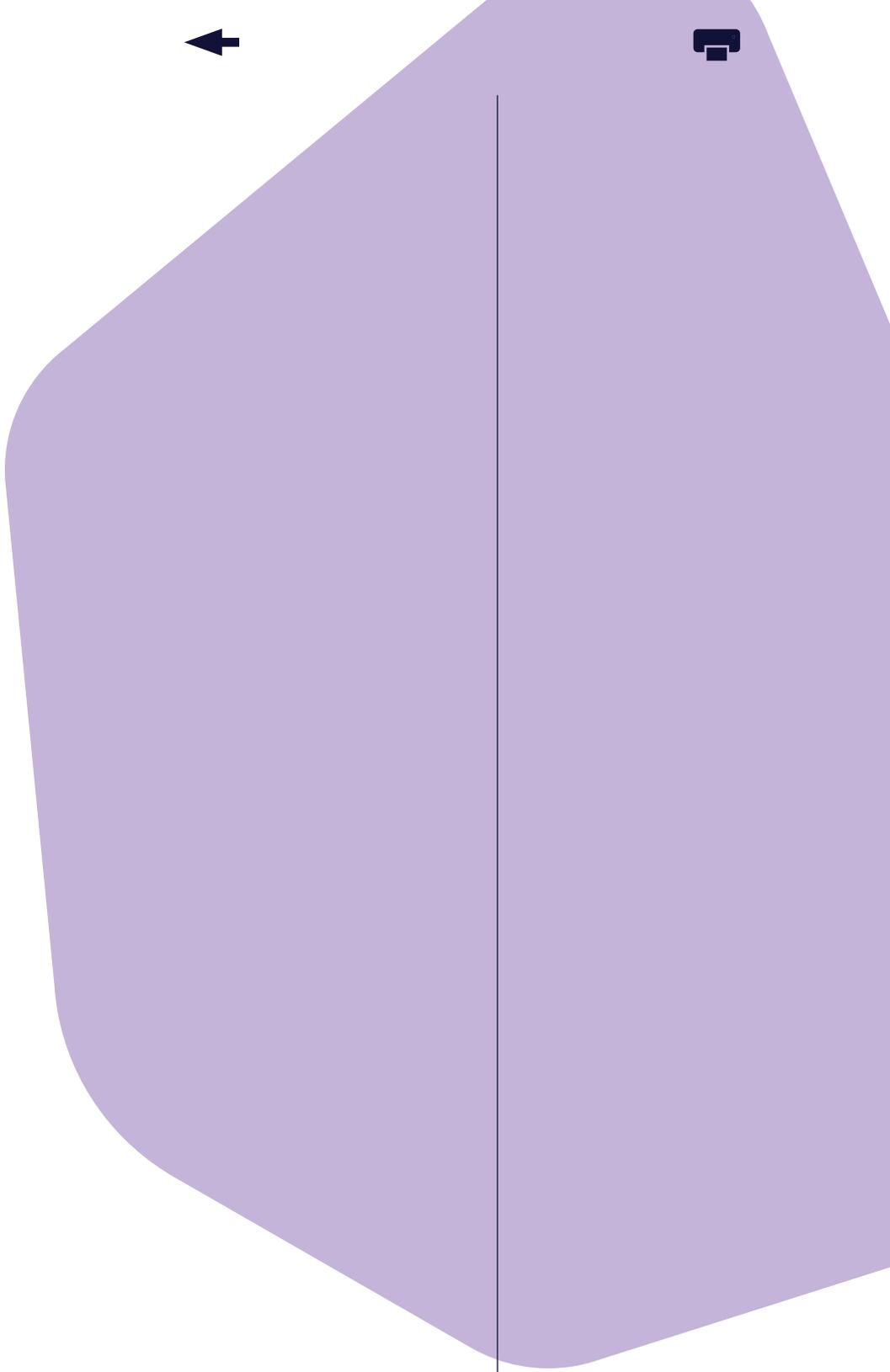


34 Referenzen

53. Ambarus CA, Yeremenko N, Baeten DL: **Altered cytokine expression by macrophages from HLA-B27-positive spondyloarthritis patients without evidence of endoplasmic reticulum stress.** *Rheumatol Adv Pract* 2018, **2**(1):rky014.
54. Coates LC, Baraliakos X, Blanco FJ, Blanco-Morales E, Braun J, Chandran V, Luiz Fernandez-Sueiro J, FitzGerald O, Gallagher P, Gladman DD *et al*: **The phenotype of axial spondyloarthritis: is it dependent on HLA-B27 status?** *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020.
55. Cresswell P: **Assembly, transport, and function of MHC class II molecules.** *Annu Rev Immunol* 1994, **12**:259-293.
56. de Winter JJ, van de Sande MG, Baerlecken N, Berg I, Ramonda R, van der Heijde D, van Gaalen FA, Witte T, Baeten DL: **Anti-CD74 antibodies have no diagnostic value in early axial spondyloarthritis: data from the spondyloarthritis caught early (SPACE) cohort.** *Arthritis Res Ther* 2018, **20**(1):38.
57. Ziade N, Abi Karam G, Merheb G, Mallak I, Irani L, Alam E, Messaykeh J, Menassa J, Mroue K, Uthman I *et al*: **HLA-B27 prevalence in axial spondyloarthritis patients and in blood donors in a Lebanese population: Results from a nationwide study.** *Int J Rheum Dis* 2019, **22**(4):708-714.
58. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ: **Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial.** *Lancet* 2000, **356**(9227):385-390.
59. Siebert S, Sweet K, Dasgupta B, Campbell K, McInnes IB, Loza MJ: **Responsiveness of Serum C-Reactive Protein, Interleukin-17A, and Interleukin-17F Levels to Ustekinumab in Psoriatic Arthritis: Lessons From Two Phase III, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials.** *Arthritis Rheumatol* 2019, **71**(10):1660-1669.
60. Hannu T, Inman R, Granfors K, Leirisalo-Repo M: **Reactive arthritis or post-infectious arthritis?** *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006, **20**(3):419-433.
61. Bebear C, de Barbeyrac B: **Genital Chlamydia trachomatis infections.** *Clin Microbiol Infect* 2009, **15**(1):4-10.
62. Gaydos CA, Van Der Pol B, Jett-Goheen M, Barnes M, Quinn N, Clark C, Daniel GE, Dixon PB, Hook EW, 3rd: **Performance of the Cepheid CT/NG Xpert Rapid PCR Test for Detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae.** *Journal of clinical microbiology* 2013, **51**(6):1666-1672.
63. Braun J, Tuszewski M, Ehlers S, Haberle J, Bollow M, Eggens U, Distler A, Sieper J: **Nested polymerase chain reaction strategy simultaneously targeting DNA sequences of multiple bacterial species in inflammatory joint diseases. II. Examination of sacroiliac and knee joint biopsies of patients with spondyloarthropathies and other arthritides.** *J Rheumatol* 1997, **24**(6):1101-1105.
64. Schnarr S, Putschky N, Jendro MC, Zeidler H, Hammer M, Kuipers JG, Wollenhaupt J: **Chlamydia and Borrelia DNA in synovial fluid of patients with early undifferentiated oligoarthritis: results of a prospective study.** *Arthritis Rheum* 2001, **44**(11):2679-2685.
65. Schumacher HR, Jr., Arayssi T, Crane M, Lee J, Gerard H, Hudson AP, Klippel J: **Chlamydia trachomatis nucleic acids can be found in the synovium of some asymptomatic subjects.** *Arthritis Rheum* 1999, **42**(6):1281-1284.
66. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Dijkmans B, Dougados M, Khan MA, Leirisalo-Repo M *et al*: **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* 2009, **68**(6):784-788.
67. Monnet D, Breban M, Hudry C, Dougados M, Brezin AP: **Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases.** *Ophthalmology* 2004, **111**(4):802-809.
68. Ficco HM, Citera G, Cocco JA: **Prevalence of psoriatic arthritis in psoriasis patients according to newer classification criteria.** *Clin Rheumatol* 2014.
69. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thaci D, Behrens F, Northington R, Fuiman J, Bananis E, Boggs R *et al*: **Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics.** *J Am Acad Dermatol* 2013, **69**(5):729-735.
70. Protzer U, Duchmann R, Hohler T, Hitzler W, Ewe K, Wanitschke R, Meyer zum Buschenfelde KH, Marker-Hermann E: **[Enteropathic spondylarthritis in chronic inflammatory bowel diseases: prevalence, manifestation pattern and HLA association].** *Med Klin (Munich)* 1996, **91**(6):330-335.
71. Braun J, Sieper J: **[Spondyloarthritides].** *Z Rheumatol* 2010, **69**(5):425-432; quiz 433-424.
72. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H: **Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study.** *Arthritis Rheum* 2006, **54**(8):2665-2673.
73. Krause A, Herzer P: **[Early diagnosis of Lyme arthritis].** *Z Rheumatol* 2005, **64**(8):531-537.
74. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, Primdahl J, McGonagle DG, Aletaha D, Balanescu A *et al*: **EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update.** *Ann Rheum Dis* 2020, **79**(6):700-712.
75. Gladman DD, Farewell VT: **Progression in psoriatic arthritis: role of time varying clinical indicators.** *J Rheumatol* 1999, **26**(11):2409-2413.
76. Barber CE, Kim J, Inman RD, Esdaile JM, James MT: **Antibiotics for treatment of reactive arthritis: a systematic review and metaanalysis.** *J Rheumatol* 2013, **40**(6):916-928.
77. Carter JD, Espinoza LR, Inman RD, Sneed KB, Ricca LR, Vasey FB, Valeriano J, Stanich JA, Oszust C, Gerard HC *et al*: **Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial.** *Arthritis Rheum* 2010, **62**(5):1298-1307.
78. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E, Zeidler H, Kvien TK, Olivieri I, Dijkmans B *et al*: **Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study.** *Arthritis Rheum* 1995, **38**(5):618-627.
79. Egsmose C, Hansen TM, Andersen LS, Beier JM, Christensen L, Ejstrup L, Peters ND, van der Heijde DM: **Limited effect of sulphasalazine treatment in reactive arthritis. A randomised double blind placebo controlled trial.** *Ann Rheum Dis* 1997, **56**(1):32-36.



80. Schmitt SK: **Reactive Arthritis.** *Infect Dis Clin North Am* 2017, **31**(2):265-277.
81. Eberl G, Studnicka-Benke A, Hitzelhammer H, Gschnait F, Smolen JS: **Development of a disease activity index for the assessment of reactive arthritis (DAREA).** *Rheumatology (Oxford)* 2000, **39**(2):148-155.
82. Miao XP, Ouyang Q, Li HY, Wen ZH, Zhang DK, Cui XY: **Role of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in exacerbation of inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis.** *Curr Ther Res Clin Exp* 2008, **69**(3):181-191.
83. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M: **Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study.** *Arthritis Rheum* 1999, **42**(11):2325-2329.
84. Cesarini M, Festa S, Papi C: **Methotrexate in Crohn's disease: a new face for an old drug?** *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016, **10**(10):1135-1144.
85. Girardin M, Manz M, Manser C, Biedermann L, Wanner R, Frei P, Safroneeva E, Mottet C, Rogler G, Schoepfer AM: **First-line therapies in inflammatory bowel disease.** *Digestion* 2012, **86** Suppl 1:6-10.
86. Baraliakos X, van den Berg R, Braun J, van der Heijde D: **Update of the literature review on treatment with biologics as a basis for the first update of the ASAS/EULAR management recommendations of ankylosing spondylitis.** *Rheumatology (Oxford)* 2012, **51**(8):1378-1387.
87. Ngo B, Farrell CP, Barr M, Wolov K, Bailey R, Mullin JM, Thornton JJ: **Tumor necrosis factor blockade for treatment of inflammatory bowel disease: efficacy and safety.** *Curr Mol Pharmacol* 2010, **3**(3):145-152.
88. Generini S, Giacomelli R, Fedi R, Fulminis A, Pignone A, Frileri G, Del Rosso A, Viscido A, Galletti B, Fazzi M *et al*: **Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations.** *Ann Rheum Dis* 2004, **63**(12):1664-1669.
89. Guidi L, Pugliese D, Armuzzi A: **Update on the management of inflammatory bowel disease: specific role of adalimumab.** *Clin Exp Gastroenterol* 2011, **4**:163-172.
90. Song IH, Appel H, Haibel H, Loddenkemper C, Braun J, Sieper J, Rudwaleit M: **New onset of Crohn's disease during treatment of active ankylosing spondylitis with etanercept.** *The Journal of rheumatology* 2008, **35**(3):532-536.
91. **Diclofenac Fachinformation.** 2018.
92. **Ibuprofen Fachinformation.** 2019.
93. **Sulfasalazin Fachinformation.** 2017.
94. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, da Silva J, Nelson-Piercy C, Cetin I, Costedoat-Chalumeau N *et al*: **The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation.** *Ann Rheum Dis* 2016, **75**(5):795-810.
95. Puchner A, Grochenig HP, Sautner J, Helmy-Bader Y, Juch H, Reinisch S, Hogenauer C, Koch R, Hermann J, Studnicka-Benke A *et al*: **Immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation : A consensus report issued by the Austrian Societies of Gastroenterology and Hepatology and Rheumatology and Rehabilitation.** *Wien Klin Wochenschr* 2019, **131**(1-2):29-44.
96. Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Helliwell P, Kavanaugh A, Kvien TK, Landewe R, Luger T *et al*: **Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force.** *Ann Rheum Dis* 2014, **73**(1):6-16.
97. Gladman DD, Mease PJ, Strand V, Healy P, Helliwell PS, Fitzgerald O, Gottlieb AB, Krueger GG, Nash P, Ritchlin CT *et al*: **Consensus on a core set of domains for psoriatic arthritis.** *J Rheumatol* 2007, **34**(5):1167-1170.
98. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS: **Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis.** *Ann Rheum Dis* 2010, **69**(8):1441-1447.
99. Healy PJ, Helliwell PS: **Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis.** *Arthritis Rheum* 2008, **59**(5):686-691.
100. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewe R, van der Tempel H, Mielants H, Dougados M, van der Heijde D: **Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis.** *Ann Rheum Dis* 2003, **62**(2):127-132.
101. Maksymowych WP, Mallon C, Morrow S, Shojania K, Olszynski WP, Wong RL, Sampalis J, Conner-Spady B: **Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index.** *Ann Rheum Dis* 2009, **68**(6):948-953.
102. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, Furst DE, Molitor J, Keystone E, Gladman D *et al*: **Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT).** *Arthritis Rheum* 2005, **52**(4):1227-1236.
103. Coates LC, Cook R, Lee KA, Chandran V, Gladman DD: **Frequency, predictors, and prognosis of sustained minimal disease activity in an observational psoriatic arthritis cohort.** *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010, **62**(7):970-976.
104. Coates LC, Helliwell PS: **Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data.** *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010, **62**(7):965-969.
105. Mease PJ, Heckaman M, Kary S, Kupper H: **Application and modifications of minimal disease activity measures for patients with psoriatic arthritis treated with adalimumab: subanalyses of ADEPT.** *J Rheumatol* 2013, **40**(5):647-652.
106. Husic R, Gretler J, Felber A, Graninger WB, Duftner C, Hermann J, Dejaco C: **Disparity between ultrasound and clinical findings in psoriatic arthritis.** *Ann Rheum Dis* 2014, **73**(8):1529-1536.



Eine Initiative unterstützt von
abbvie

AT-RNQ-200008-30102020

Herausgeber: AbbVie GmbH,
Wien, www.abbvie.com
Druck: druck.at, Leobersdorf
Bild: istock.com © peterschreiber.media,
© undefined undefined, © selimaksan,
© gorodenkoff

**People.
Passion.
Possibilities.**