

LEITFADEN



AXIALE SPONDYLOARTHRITIS

2024

VORWORT

Die Austrian Spondyloarthritis Task Force (AS-PAT) ist eine von Rheumatologinnen und Rheumatologen ins Leben gerufene Initiative, die im Arbeitskreis Spondyloarthritis der ÖGR beheimatet ist und sich mit den Spondyloarthritiden beschäftigt.

Die ASPAT bemüht sich unter anderem, die Spondyloarthritiden in ihrem gesamten klinischen Umfang den Rheumatologinnen und Rheumatologen und den rheumatologisch interessierten Kolleginnen und Kollegen näher zu bringen. Ziel ist, die Qualität in der Diagnostik und im Management der Erkrankungen den aktuellen internationalen Vorgaben für Österreich anzupassen.

Einen wichtigen Beitrag dazu soll 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.

Seit der Veröffentlichung der letzten Auflage unseres Leitfadens „axiale Spondyloarthritis“ sind mehr als fünf Jahre vergangen, in denen die diagnostische Abklärung und das Monitoring der Erkrankung verbessert werden konnten und in denen sich die therapeutischen Möglichkeiten erweitert haben.

Die Aktualisierung des Leitfadens aus dem Jahr 2019 war deshalb angebracht. Die Autorinnen und Autoren weisen darauf hin, dass aus Gründen der Platzersparnis und der einfacheren Lesbarkeit im nachfolgenden Text die Angabe beider Geschlechter unterbleibt.

Mitglieder der ASPAT, die am Leitfaden mitarbeiteten (in alphabetischer Reihenfolge):

- Univ.-Ass. Dr. Philipp Bosch; Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universitätsklinik Graz
- OA Dr. Dr. Karl-Martin Ebner; LKH Bludenz und Ordination Jenbach
- Priv.-Doz. Dr. Johannes Grisar, Sanatorium Hera und Privatordeination, Ordination Wien
- Dr. Andreas Haidmayer; Ordination Graz
- AOA Priv.-Doz. Dr. Josef Hermann, Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universitätsklinik Graz
- OA Priv.-Doz. Dr. Rusmir Husic; Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universitätsklinik Graz
- Dr. Horst Just; Ordination Klagenfurt
- OÄ Dr.in Julia Moser; LKH Villach, Abteilung für Innere Medizin, Spezialambulanz für Rheumatologie und entzündliche Systemerkrankungen
- Priv.-Doz. Dr. Herwig Pieringer, MBA; Klinik Diakonissen Linz
- OA Dr. Oskar Psenak, PhD; Rehabilitationszentrum Großmain
- Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Redlich, 2. Medizinische Abteilung, Zentrum für Diagnostik und Therapie Rheumatischer Erkrankungen, Klinik Hietzing, Wien
- ao Univ.-Prof. i.R. Dr. Michael Schirmer; Ordination Hall in Tirol
- OÄin Dr.in Jutta Stieger; 2. Medizinische Abteilung, Zentrum für Diagnostik und Therapie Rheumatischer Erkrankungen, Klinik Hietzing, Wien

EINLEITUNG

Spondyloarthritiden (SpA) sind eine Gruppe von immun-medierten entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, die überwiegend genetisch determiniert sind, pathophysiologische Gemeinsamkeiten haben und durch das isolierte oder gemeinsame Auftreten von Arthritiden, Ostitiden, Enthesitiden und Daktylitiden sowie von extraskeletalen Manifestationen wie Uveitiden, Psoriasis oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) 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: a) die axiale SpA (axSpA), die sich hauptsächlich in Form einer Spondyloarthritis des Achsenskeletts manifestiert und b) die periphere SpA (pSpA), die bevorzugt an den Extremitäten auftritt. In Abhängigkeit von nativ-radiographisch sichtbaren Veränderungen an den Iliosakralgelenken (ISGs) kann die axSpA in die nicht-radiographische axSpA (nr-axSpA) und radiographische axSpA (r-axSpA, ankylosierende Spondylitis (AS)) unterteilt werden. Bei der nr-axSpA und r-axSpA handelt es sich um die Früh- bzw. Spätform derselben Krankheitsentität, wobei nur etwa 10 – 40 % der nr-axSpAs innerhalb von 2 – 10 Jahren in eine r-axSpA übergehen (Abb. 1).¹

Die pSpA, die sich in Form von Arthritiden, Enthesitiden und Daktylitiden bevorzugt an den unteren Extremitäten manifestiert, inkludiert die reaktive Spondyloarthritis nach einem urogenitalen oder intestinalen bakteriellen Infekt mit definierten Keimen, die Psoriasisarthritis, die Spondyloarthritis bei CED wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, die Uveitis-assoziierte Spondyloarthritis und die undifferenzierte SpA. Eine undifferenzierte SpA liegt vor, wenn Symptome einer pSpA bestehen, diese sich aber nicht einer der in der Tab. 1 aufgelisteten pSpAs zuordnen lassen.²

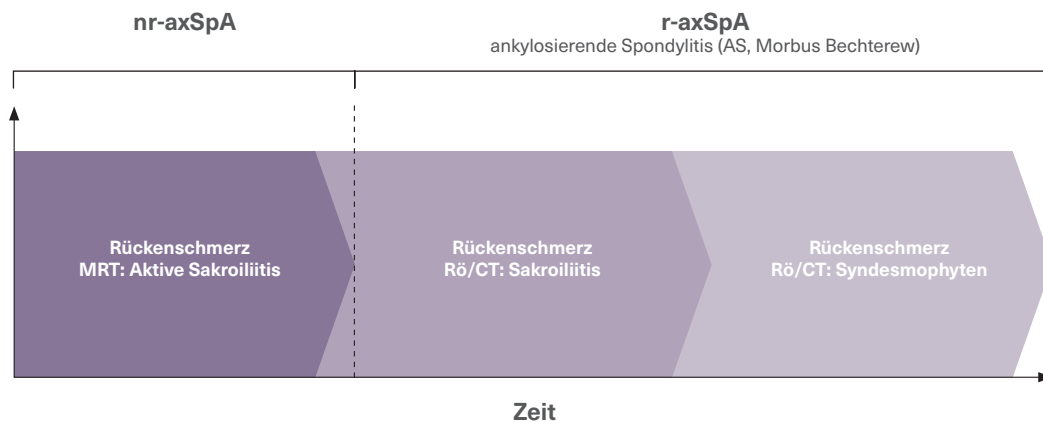
Die axSpA und die pSpA sind nicht als getrennte Krankheitsentitäten zu sehen, sondern überlappen sich klinisch in ca. 20 – 40 % der Fälle.

Tab. 1: Konzept der Spondyloarthritiden modifiziert nach ASAS

(<https://asas-group.org>)

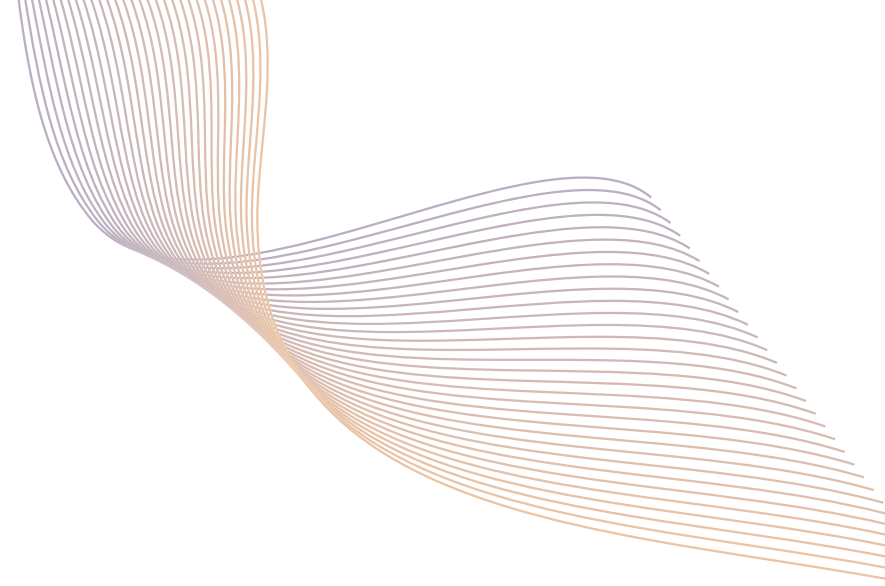
| Axiale Spondyloarthritis (axSpA) | Periphere Spondyloarthritis (pSpA) |
|--|--|
| Nicht-radiographische axSpA (nr-axSpA)* | Psoriasis Arthritis (PsA) |
| Radiographische axSpA (r-axSpA); früher Ankylosierende Spondylitis (AS)* | Reaktive Spondyloarthritis (ReSpA) |
| | Spondyloarthritis bei CED (SpACED) |
| | Uveitis-assoziierte Spondyloarthritis |
| | Undifferenzierte Spondyloarthritis (uSpA)* |

Abb. 1: Verlauf der axSpA (modifiziert nach Rudwaleit et al. Arthritis Rheum 2005; 52:1000)³



Der vorliegende Leitfaden beschäftigt sich mit der axSpA.

* Erläuterung siehe Text.



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.^{4,5} In einem systematischen Review wurde die Prävalenz der r-axSpA (ankylosierende Spondylitis, AS) in Europa zwischen 0,15% (in Frankreich und Finnland) und 0,37% (in Italien) angegeben.⁶ Die Prävalenz der r-axSpA korreliert dabei mit der Häufigkeit des HLA-B27 Gens in der jeweiligen Population. Die nr-axSpA tritt möglicherweise bis zu dreimal häufiger als die r-axSpA auf,

wobei wissenschaftliche Daten dafür bisher nur aus Japan vorliegen.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.⁸ Epidemiologische Daten für Österreich über die Häufigkeit der r-axSpA liegen nicht vor, die Prävalenzraten dürften sich aber im Rahmen der Werte für Deutschland bewegen, die zwischen 0,3 und 0,5% angegeben werden und aus der Prävalenz von HLA-B27 in der deutschen Bevölkerung hochgerechnet wurden.⁹ Typischerweise treten die ersten Symptome der axSpA zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr auf.¹⁰

KLINISCHE MANIFESTATIONEN DER axSpA

Entzündliche Rücken- und alternierende Gesäßschmerzen sind die häufigsten Frühsymptome der axSpA.¹¹ Eine Arthritis – bevorzugt an den unteren Extremitäten – und Enthesitiden sind nur selten und Daktylitiden fast nie Erstmanifestation einer axSpA.¹¹

Der entzündliche Rückenschmerz

Der entzündliche Rückenschmerz ist das häufigste Symptom der axSpA. Laut den vorliegenden Studiendaten weisen 74 – 81 % der Patienten mit einer aktiven axSpA einen entzündlichen Rückenschmerz auf. Von einem entzündlichen Rückenschmerz spricht

man, wenn ein chronischer, definitionsgemäß über mindestens 3 Monate anhaltender, Rückenschmerz auftritt und weitere vier der fünf in Tab. 2 gelisteten Parameter vorhanden sind.¹² Auch wenn die Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes erfüllt sind, liegt aber nur bei etwa einem Drittel der Patienten tatsächlich eine axSpA vor.¹³⁻¹⁵ Die Sensitivität und Spezifität der ASAS-Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes für das Vorliegen einer axSpA betragen 73 % bzw. 78 %.¹⁶ Das Vorliegen eines entzündlichen Rückenschmerzes ist zudem Hinweis auf eine aktive Erkrankung.¹⁷

Tab. 2: ASAS-Kriterien des entzündlichen Rückenschmerzes (chronischer Rückenschmerz \geq 3 Monate und mindestens 4 der 5 angeführten 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 an den unteren Extremitäten – wird in der Literatur in bis zu 52 % der Patienten im nicht-radiographischen Frühstadium und in 13 – 41 % der Patienten im Verlauf der axSpA angegeben.^{11,18,19} 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.^{20,21}

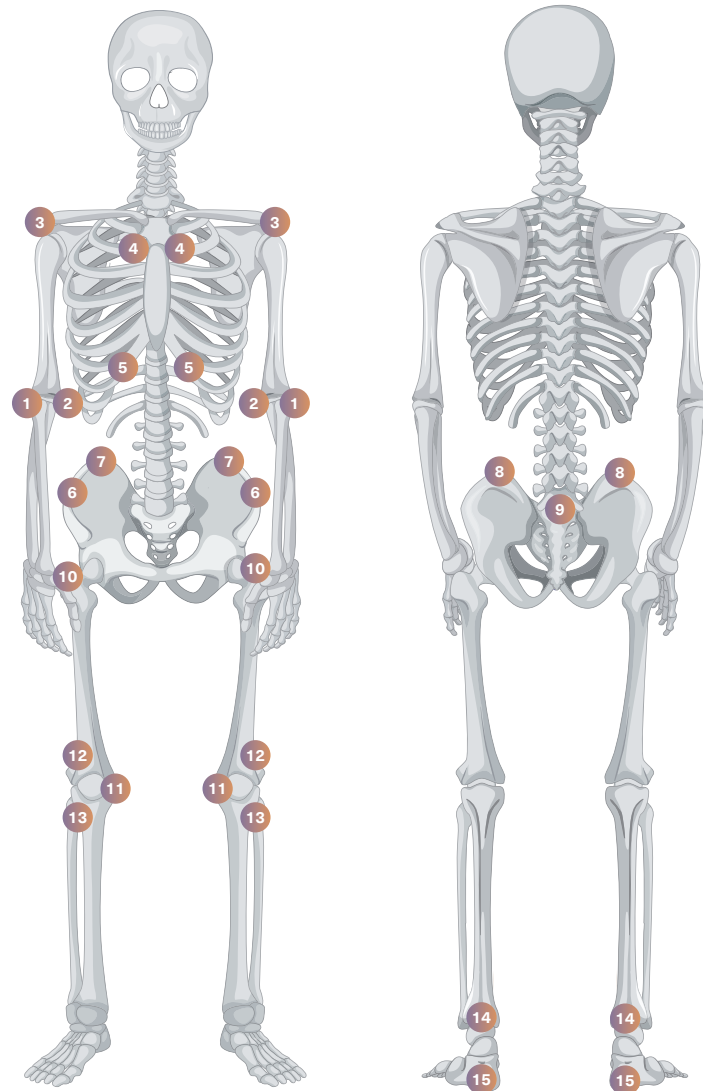
Die Häufigkeit von Enthesitiden bei axSpA beträgt je nach untersuchter Kohorte zwischen 7 % und 74 %.^{11,19} In einer deutschen Kohorte war bei 39 % der Patienten mit r-axSpA im Laufe der Erkrankung eine Enthesitis aufgetreten.¹⁸ Enthesitiden fanden sich an der Ferse mit 17 % am häufigsten (s. Abb. 2).²² Seltener waren Enthesitiden am Beckenkamm (9 %), am Trochanter major (8 %), im Bereich der Kniegelenke (8 %) oder an der vorderen Thoraxwand (8 %) nachweisbar. Abb. 3 gibt einen kompakten Überblick über die klassischen Lokalisationen einer Enthesitis.

In 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.¹⁹



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

EXTRASKELETTALE MANIFESTATIONEN DER axSpA



- 1 Epicondylus lateralis humeri
- 2 Epicondylus medialis humeri
- 3 Supraspinatus Insertion
- 4 Costosternal 1. Rippe
- 5 Costosternal 7. Rippe
- 6 Spina iliaca anterior superior
- 7 Crista iliaca
- 8 Spina iliaca posterior superior

- 9 Processus spinosus LWK5
- 10 Trochanter major
- 11 Condylus medialis femori
- 12 Quadrizeps Insertion
- 13 Insertion der Patellasehne an der tuberositas tibiae und/oder am distalen Patellapol
- 14 Achillessehneninsertion
- 15 Plantar fascia insertion

Bei der Beurteilung von extraskelettalen Manifestationen der axSpA sollte auf eine ophthalmologisch gesicherte Uveitis, eine dermatologisch gesicherte Psoriasis und eine gastroenterologisch gesicherte CED geachtet werden. Sehr selten werden im Spätstadium der axSpA kardiale (Aortenklappeninsuffizienz) und pulmonale (Oberlappenfibrose) Veränderungen beobachtet.



Uveitis

Eine Uveitis ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der axSpA bei etwa 2% der Patienten vorhanden und wird anamnestisch von etwa 20% der Patienten im Verlauf der Erkrankung angegeben.¹⁸ Die Prävalenz der Uveitis nimmt innerhalb der ersten 5 Krankheitsjahre von 12% auf über 40% nach einer Krankheitsdauer von mehr als 30 Jahren zu.²³ 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 rezidiert bei etwa der Hälfte der Patienten.²³



Psoriasis

Eine Psoriasis ist anamnestisch und zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der axSpA bei etwa 10% der Patienten vorhanden.¹⁸ Nach psoriatischen Läsionen sollte aktiv an den Streckseiten der Extremitäten, retroaurikulär, im Bereich des Nabels, der Crura ani 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.¹⁸ 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 CED nachgewiesen.²⁴

Osteoporose

Osteoporose ist eine bekannte Komplikation der axSpA mit einer Prävalenz zwischen 12 % und 34 %. Die Prävalenz von osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen liegt bei Patienten mit axSpA zwischen 11 % und 25 %.²⁵ Bei Patienten mit axSpA ist die Häufigkeit von Wirbelkörperfrakturen mit höherem Alter, längerer Krankheitsdauer, positiver Raucheranamnese, eingeschränkter Wirbelsäulenbeweglichkeit, schlechtem Wohlbefinden des Patienten und höheren radiographischen Veränderungen (gemessen anhand des modifizierten Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score, mSASSS) assoziiert.²⁶ Während sich verminderte Knochendichtewerte schon früh nach Symptombeginn zeigen können, ist das Risiko für eine osteoporotische Wirbelkörperfraktur in den ersten 10 Jahren gering. Eine Therapie mit TNF-Blockern und NSAR kann bei axSpA-Patienten einen positiven Effekt auf Knochendichtewerte haben.^{27,28} Eine Abschätzung des Risikos einer osteoporotischen Fraktur, z.B. mittels Fracture Risk Assessment Tool (FRAX), ist von Bedeutung, da bereits nach minimalen Traumata dislozierende Wirbelsäulenfrakturen mit Verletzung des Myelons auftreten können.²⁹

Bei r-axSpA kann es durch die radiographische Progression an der Wirbelsäule und in Abhängigkeit von der Messmethode zu falsch normalen Knochendichtemesswerten kommen.^{30, 31} Es wird deshalb die Messung der Knochendichte mittels quantitativer Computertomographie oder mittels DEXA am Schenkelhals beziehungsweise am Radius – insbesondere beim Vorhandensein weiterer Risikofaktoren – empfohlen.

Kardiovaskuläre Komplikationen

Eine große westeuropäische Studie zeigte für Spondyloarthritis ein gering erhöhtes Risiko für eine koronare Herzkrankheit (Hazard Ratio (HR) 1,2).³² 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).³³ Eine Reduktion der entzündlich-rheumatischen Krankheitsaktivität konnte mit einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit rheumatoider Arthritis gezeigt werden und ein ähnlicher Zusammenhang wird auch bei axSpA vermutet.^{29,34} Entsprechend den EULAR-Empfehlungen sollten deshalb bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und damit auch bei der axSpA kardiovaskuläre Komorbiditäten bedacht und gegebenenfalls im Managementplan dokumentiert werden.³⁵

Psychische Begleiterkrankungen

Bei der axSpA besteht – je nach verwendeten Definitionskriterien – eine Prävalenz für Depressionen von 11 bis 64%.³⁶ Das Risiko für Depressionen bei Patienten mit axSpA ist höher als in gesunden Vergleichsgruppen (Odds ratio: 1.8).³⁷ Auch Angststörungen, beeinträchtigte mentale Gesundheit und „widespread pain“ wurden bei Patienten mit axSpA gehäuft beschrieben.³⁶ Dies hat insofern Bedeutung für die Behandlung von Patienten mit axSpA, da das Vorliegen einer Depression zu einem durchschnittlich um 1,4 Punkte höheren Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI) und einer um 1,2 Punkte stärkeren Funktionseinschränkung – gemessen mit dem Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) – führt.

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. Unter physiologischen Bedingungen bildet HLA-B27 einen heterotrimeren Komplex aus der Schwereketten von HLA-B27, β 2-Mikroglobulin und einem intrazellulären Peptid, welches ein Autoantigen, ein Virus- oder ein bakterielles Antigen sein kann.²¹ Das HLA-B27-Gen ist je nach Studie bei 83 – 96 % der Patienten mit r-axSpA nachweisbar¹⁵ und findet sich auch bei 66 % der Patienten mit einer nr-axSpA.³⁸ Somit schließt umgekehrt ein fehlender Nachweis von HLA-B27 eine axSpA nicht aus. Als Suchtest ist der Nachweis von HLA-B27 nicht geeignet, da rund 6 – 9 % der gesunden Bevölkerung in Europa Träger dieses Gens sind.^{9,39} Bei Patienten mit einem entzündlichen Rückenschmerz erhöht der Nachweis von HLA-B27 jedoch die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer axSpA auf 59%.⁴⁰

HLA-B27-positive Patienten haben ein höheres Risiko für die Entwicklung einer akuten anterioren Uveitis.⁴¹ Darüber hinaus sind HLA-B27-positive Patienten bei der Erstmanifestation der axSpA signifikant jünger und leiden häufiger an Arthritiden der peripheren Gelenke, insbesondere der Hüften.⁴²

Stellenwert von C-reaktivem Protein (CRP) und Blutkörperchengeschwindigkeit (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.⁴³ Findet man bei einem Patienten mit chronischen Rückenschmerzen pathologische Entzündungsparameter, die auf keine andere Ursache zurückgeführt werden können, so erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer axSpA mit einer Likelihood Ratio (LR) von 2,5 nur geringgradig.¹⁵

Pathologische Entzündungsparameter findet man nur bei 38 – 53 % der Patienten mit axSpA, sodass auch bei fehlenden pathologischen Entzündungsparametern eine aktive axSpA vorliegen kann.^{38,44} Die CRP-Konzentration im Serum korreliert mit der Krankheitsaktivität und ist bei r-axSpA signifikant höher als bei der nr-axSpA.^{45,46} Eine persistierende Erhöhung des CRP kann als Indikator für ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen bei axSpA-Patienten betrachtet werden.⁴⁷

Andere Biomarker wie Serum Amyloid A Protein, Leptin, Interleukin-6, Calprotectin, Sclerostin, Matrix-Metalloproteinasen, Typ I und II C-terminale Telopeptide (CTX-I und CTX-II), Osteoprotegerin und Osteocalcin wurden untersucht, haben aber in der klinischen Praxis derzeit keine Relevanz.



BILDGEBUNG

Magnetresonanztomographie

Da sich die axSpA in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle als entzündliche Veränderung bevorzugt an den ISGs und am thorakolumbalen Übergang manifestiert, sollte bei unauffälligem Nativröntgen und bestehendem Verdacht auf eine axSpA eine Magnetresonanztomographie (MRT) der ISGs und bei klinischem Verdacht auch anderer Wirbelsäulenabschnitte durchgeführt werden, da entzündliche Läsionen im MRT lange vor dem Auftreten struktureller Veränderungen sichtbar sind.⁴⁸

Das Vorliegen von MR-tomographisch nachweisbaren Knochenmarksödemen – spezifisch für eine aktive Sakroiliitis – hat mit einer „Likelihood Ratio“ von > 10 einen sehr hohen prädiktiven Wert für das Vorliegen einer axSpA⁴⁹ (Abb. 4). 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 Schnittführung an typischer Stelle an das Gelenk angrenzend, in ausreichender Intensität und in mindestens 2 Schichten oder in einer Schicht an mehreren Stellen des ISG nachweisbar ist.⁵⁰

Eine Kontrastmittelgabe für MR-tomographische Aufnahmen an den ISGs ist im Gegensatz zu Untersuchungen an der Wirbelsäule nicht erforderlich.⁵¹ Ob MR-tomographisch sichtbare strukturelle Veränderungen an den ISGs für die Diagnose der axSpA herangezogen werden können, bleibt aber weiterhin unklar. Die EULAR empfiehlt jedenfalls, strukturelle Ver-

änderungen wie Erosionen, Fettmarksmetaplasien und Sklerosierungen für die Diagnose einer axSpA heranzuziehen, da diese in Kombination mit Knochenmarksödemen die Sensitivität der Untersuchung erhöhen.^{50,52}

Bei Verwendung der ASAS-Definition für eine aktive Sakroiliitis waren auch bei beschwerdefreien Personen (23%), bei Läufern (13%) und bei Frauen in der Postpartum-Periode (57%) MR-tomographische Hinweise auf eine Sakroiliitis zu finden, sodass der alleinige MR-tomographische Nachweis einer Sakroiliitis die Diagnosestellung einer axSpA nicht zulässt.⁵³

Da bei etwa 3 – 5% der Patienten mit axSpA und fehlenden Hinweisen auf eine aktive Sakroiliitis entzündliche Veränderungen an der Wirbelsäule gefunden werden, sollte eine MR-tomographische Untersuchung von klinisch auffälligen Befunden an der Wirbelsäule bei unauffälligem MRT der ISGs zur Diagnose einer axSpA in Betracht gezogen werden.⁵⁴

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 typischen Knochenmarks-läsionen (corner inflammatory lesions, Abb. 5) oder mindestens 5 Fettmarksläsionen an der Wirbelsäule mit einer Spezifität von mehr als 95% auf das Vorliegen einer axSpA hin.⁵⁵ Die Enthesitis ist ein Kardinalsymptom der axSpA und insbesondere durch Kontrastmittelverstärkte MR-tomographische

Aufnahmen gut darstellbar.⁵⁶ 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.⁵⁷ MR-tomographische Untersuchungen sind außerdem zur Darstellung chronischer (erosiver) Enthesitiden an den Schultern, zur Diagnose einer Coxitis sowie zur Abklärung unklarer Schmerzzustände am Achsenskelett gut geeignet.

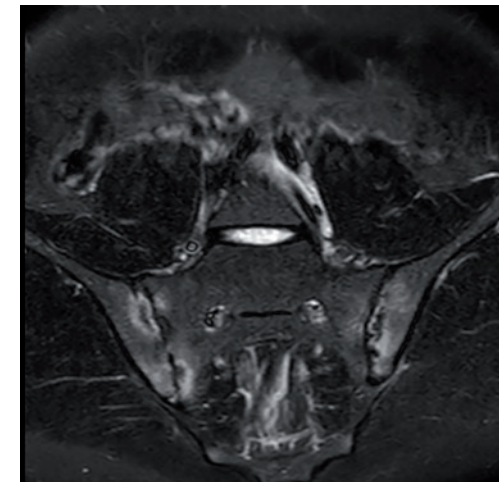


Abb. 4: MRT der Sakroiliakgelenke. STIR-Sequenz zur Darstellung von für eine axSpA typischen Knochenmarködemen (gelenknahes Ödem mit einer Breite von mindestens 1cm an mehreren Stellen) teilweise auch um gelenksnahe Erosionen.

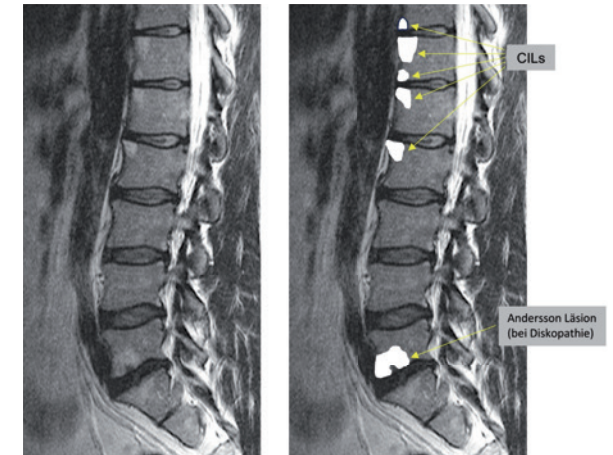


Abb. 5: Typische Knochenmarks-läsionen mit sogenannten „corner inflammatory lesions (CILs)“ Th11-L2 bei axSpA mit T2-gewichteten Sequenzen im MRT der Wirbelsäule. Anderssonläsion bei L5 wahrscheinlich im Rahmen der fortgeschrittenen Diskopathie (Diskusprolaps) zu sehen und nicht Ausdruck einer entzündlichen Läsion bei axSpA.

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.^{58,59} Da aber bei etwa 30 – 50 % der Patienten mit axSpA zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Zeichen einer chronischen, radiographisch sichtbaren Sakroiliitis detektierbar sind⁶⁰, gilt die konventionelle Röntgenaufnahme der ISGs (und der Wirbelsäule) in der Diagnostik aktuell noch als bildgebendes Verfahren der ersten Wahl.⁵²

An den ISGs 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, Tonnenwirbeln, „shiny corners“ (das sind Aufhellungen an den Ecken der Wirbelkörper; Abb. 6), Syndesmophyten (Abb. 7) und Ankylosen zwischen den Wirbelkörpern und zwischen den Intervertebralgelenken.

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 ISGs und eventuell der Wirbelsäule angeschlossen werden. Das konventionelle Röntgen dient auch zur Beurteilung der kumulativen Krankheits-

aktivität der axSpA, da eine direkte Korrelation von Parametern der Krankheitsaktivität mit der radiographischen Progression gemessen anhand des mSASSS gefunden wurde.^{61,62} Bei allen Patienten mit axSpA sollte deshalb zu Beginn 2-jährlich und später zumindest alle 5 Jahre ein konventionelles Röntgen der ISGs und der Wirbelsäule angefertigt werden, um die kumulative Krankheitsaktivität beim einzelnen Patienten zu erfassen.

Abb. 6: Darstellung von „shiny corners“ an der Lendenwirbelsäule als Ausdruck von Sklerosierungen an den ursprünglichen Entzündungsstellen.

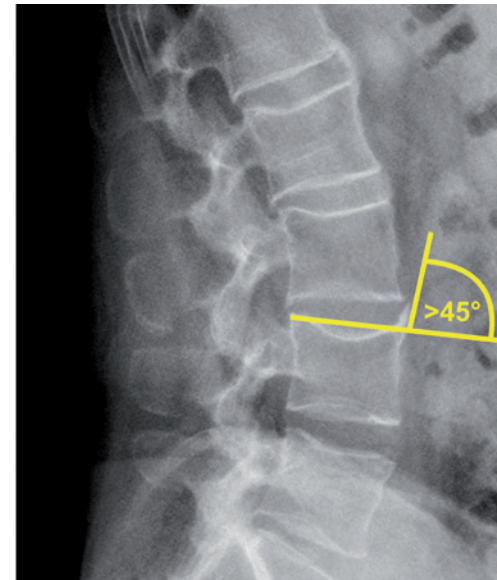


Abb. 7: Röntgen der Lendenwirbelsäule im seitlichen Strahlengang eines Patienten mit axSpA. Typischer Syndesmophyt im Winkel von mehr als 45° an der Vorderkante von LWK V ventral von der Deckplatte von L5 ausgehend. DD Spondylophyt: im Winkel von weniger als 45° von der Deck- oder Grundplatte eines Wirbelkörpers ausgehender Knochensporn.

Low-dose Computertomographie

Die Darstellung von strukturellen Veränderungen an den ISGs und insbesondere an der Wirbelsäule erfolgte bisher durch die nativ-radiologische Untersuchungstechnik, da diese im Gegensatz zur Standard-Computertomographie (CT) eine um etwa das 20-fach geringere Strahlenbelastung aufweist.⁶³ Durch die Fortschritte in der Computertechnologie ist es möglich geworden, die störenden Hintergrundgeräusche, die bei geringer Strahlenintensität auftreten, herauszufiltern und damit detailliertere Aufnah-

men von knöchernen Strukturen der Wirbelsäule zu erzielen (low-dose CT).^{64,65} Im Vergleich zur nativ-radiologischen Untersuchungstechnik können mit dem low-dose CT Syndesmophyten insbesondere an der Brustwirbelsäule viel häufiger gefunden werden.^{63, 66} Die low-dose CT-Technik ermöglicht zudem die Evaluation von strukturellen Veränderungen im Bereich der hinteren Wirbelsäulenabschnitte, insbesondere der Intervertebralgelenke, und verbessert unser Verständnis für funktionelle Einschränkungen bei axSpA.⁶⁷ Neue Sequenzen mit Verbesserungen in der Darstellung von kortikalem Knochen in der MRT oder alternativ die low-dose CT-Technik dürften deshalb in naher Zukunft die Anwendung von nativ-radiographischen Untersuchungen bei Patienten mit axSpA ablösen.⁶⁸

Sonographie

Die Sonographie hat sich in den letzten 25 Jahren in der Rheumatologie zu einer wichtigen technischen Untersuchungsmethode entwickelt.⁶⁹ Sie dient zum Nachweis und zur Erfassung der Aktivität von Enthesitiden als ein Kardinalsymptom der axSpA sowie als Hinweis auf Arthritiden, die bei der axSpA bevorzugt stamminahe auftreten. 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.⁷⁰ 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.⁷¹

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 zw. 30 – 37%) diejenigen mit einer axSpA herauszufiltern.⁷² Als Instrument für eine verbesserte Patientenselektion wurde von der 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 in Tab. 3 genannten Faktoren zusätzlich vorliegt, einer rheumatologischen Abklärung unterzogen werden. Durch eine enge Kooperation der Rheumatologen mit All-

gemeinmedizinern, 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.

Erwähnenswert ist an dieser Stelle, dass in den letzten Jahren ein erhöhtes Augenmerk auf die häufige axiale Beteiligung im Rahmen einer Psoriasisarthritis (PsA) gelegt wurde. Diese unterscheidet sich im Phänotyp insofern von der axSpA, als der ISG-Befall häufiger asymmetrisch ist⁷³ und die Veränderungen isoliert an allen Stellen der Wirbelsäule auftreten können, während sie bei der axSpA fast immer von den ISGs nach kranial „aufsteigen“.⁷⁴

Tab. 3: Hinweise, die zu einer rheumatologischen Abklärung führen sollten. Entzündlicher Rückenschmerz (siehe Tab. 2) und einer der folgenden Faktoren:

| |
|--|
| Vorliegen einer Arthritis, Enthesitis, Daktylitis |
| Extraartikuläre Manifestationen (Psoriasis, chronisch-entzündliche Darmerkrankung, Uveitis) |
| Positive Familienanamnese ersten Grades einer SpA |
| Gute Wirkung eines NSARs (mehr als 50 %-ige Besserung oder Abklingen des Rückenschmerzes 24 – 48 Std. nach Einnahme einer kontinuierlichen, vollen NSAR-Dosis) |
| Erhöhte Entzündungsparameter bei chronischen Rückenschmerzen (CRP und/oder BSG nach Ausschluss anderer Ursachen) |
| HLA-B27 positiv |
| Sakroiliitis in der Bildgebung (falls verfügbar MRT, Projektionsradiographie (Becken-(ISG-Röntgen) |

Die Diagnostik der axSpA ist immer noch eine große Herausforderung für alle rheumatologisch tätigen Ärzte. Eine Metaanalyse von Daten aus vier Kontinenten mit Ausnahme von Australien aus dem Jahr 2021 wies unverändert eine Diagnoseverzögerung von 5,9 – 7,1 Jahren aus, wobei sich die Verzögerung seit 2015 nur um 0,15 Jahre gegenüber dem Zeitraum von vor 2010 verringerte.⁷⁵

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 Untersuchung der ISGs – oft unterbewertet. Es konnte gezeigt werden, dass die Schmerzprovokation durch Kompression der ISGs in Rücken- und Seitenlage sowie durch die Palpation der ISGs in Bauchlage einen unabhängigen Parameter mit hohem prädiktivem Wert für das Vorliegen einer axSpA darstellen kann (Sensitivität 63 %, Spezifität 82 %).¹⁴

Dies wird dadurch untermauert, dass eine Kombination von klinischen Untersuchungen der ISGs dieselbe Wertigkeit für die Diagnose einer akuten Sakroiliitis aufwies wie die sonographische Untersuchung der ISGs.⁷⁶ Die klinische Untersuchung dient zudem zur Lokalisation pathologischer Veränderungen an der Wirbelsäule, erhöht wegen der unterschiedlichen Verteilung der entzündlichen Veränderungen die Diagnosewahrscheinlichkeit einer axSpA und ermöglicht eine gezielte Bildgebung einzelner Wirbelsäulenabschnitte.⁷⁷

Die klinische Untersuchung der Wirbelsäule erlaubt außerdem die Dokumentation von axSpA-typischen Funktionseinschränkungen wie die symmetrische und beidseitige Bewegungseinschränkung der lumbalen Beweglichkeit, die Einschränkung der Thoraxexkursion und der Beweglichkeit und Fehllhaltung der oberen Brustwirbelsäule.

Diagnose der r-axSpA

Die Diagnose einer r-axSpA kann anhand der modifizierten New-York-Kriterien für die r-axSpA gestellt werden.⁷⁸

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.

Klinische Kriterien:

- Tiefsitzende Kreuzschmerzen und Steifigkeit über mehr als 3 Monate, die sich durch Bewegung bessern, aber nicht durch Ruhe
- Eingeschränkte Beweglichkeit der Lendenwirbelsäule nach vorne/hinten und seitwärts
- eingeschränkte Atembreite im Vergleich zu Gesunden gleichen Alters und Geschlechts

Radiographisches Kriterium:

- Radiographische Sakroiliitis entweder beidseitig Grad 2 – 4 oder Grad 3 – 4 einseitig im Nativröntgen

Diagnose der nr-axSpA

Da Diagnosekriterien – im Gegensatz zu Klassifikationskriterien – für die nr-axSpA aktuell fehlen, ist die Diagnose einer nr-axSpA eine ärztliche Tätigkeit, die auf dem Vorliegen von typischen Symptomen und Zeichen der nr-axSpA mit hoher Gewichtung beruht.¹⁵ Die typischen Symptome einer axSpA sind in den ASAS-Klassifikationskriterien für eine axSpA zusammengefasst (Abb. 8).³⁸

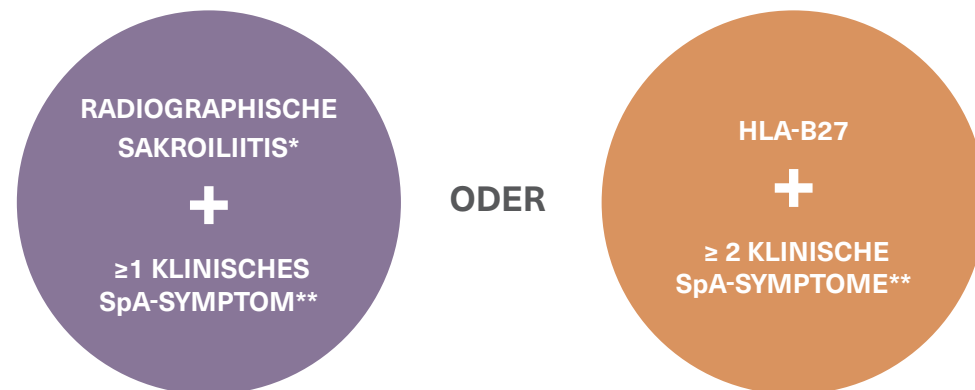
Liegt in der MRT das typische Bild einer aktiven Sakroiliitis vor, fehlen im Nativröntgen Zeichen einer chronischen Sakroiliitis II° oder höher und besteht ein weiteres klinisches Symptom einer axSpA, kann ein Patient als nr-axSpA-Patient diagnostiziert werden. Besteht bei einem Patienten mit chronischen Rückenschmerzen ein positiver HLA-B27-Befund zusammen mit zwei typischen klinischen Symptomen, kann der Pa-

tient ebenso 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 %) hingegen bedeutet, dass bei Patienten mit Rückenschmerzen irrtümlich auch 16 % als axSpA-Patienten klassifiziert werden, obwohl sie in Wirklichkeit nicht an einer nr-axSpA leiden. Wenn man nun bedenkt, dass die Zahl an Patienten mit Rückenschmerzen in der Allgemeinbevölkerung groß ist, so kann man erkennen, dass bei unkritischer Anwendung der Klassifikationskriterien eine große Zahl an Patienten falsch mit einer axSpA diagnostiziert werden.

Abb. 8: ASAS-Klassifikationskriterien der axSpA (modifiziert nach Rudwaleit et al. Ann Rheum Dis 2009; 68:777)

BEI PATIENTEN < 45 JAHRE MIT RÜCKENSCHMERZEN > 3 MONATE



* **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**
Entzündlicher Rückenschmerz, Arthritis, Daktylitis, Enthesitis an der Ferse, Uveitis, Psoriasis, IBD, Gutes Ansprechen auf NSAR, Positive Familienanamnese, Erhöhtes CRP

Bedeutung der Frühdiagnose

Aufgrund der 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 extraskeletale Manifestationen der axSpA können manchmal auch auf eine axSpA hinweisen.¹⁸

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 Verbesserung der Lebensqualität, sondern trägt auch zur Verbesserung und Erhaltung der Beweglichkeit bei.⁷⁹ 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-axSpA⁸⁰, 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.⁸¹ Generell können wir die axSpA in 3 Stadien einteilen (siehe Abbildung 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. Auch waren nur etwa zwei Drittel der Frauen HLA-B27 positiv, während es bei den Männern ca. 80 % waren, die ein positives HLA-B27-Allel trugen.^{18,80} Weiters konnte gezeigt werden, dass Schmerz, morgendliche Steifigkeit und Fatigue 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.¹⁸

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 10 Jahren weniger als die Hälfte eine r-axSpA entwickelt.⁸²

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 ISGs 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.⁴⁵ 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 werden, relativ hoch liegt.

MANAGEMENT DER axSpA

Therapieziel und "Treat to target" Konzept bei axSpA

Das wichtigste Behandlungsziel nach dem Prinzip von „Treat to target“ ist eine Remission (ASDAS \leq 1,3) oder eine niedrige Krankheitsaktivität der axSpA (ASDAS \leq 2,1) unter Berücksichtigung extraskelettaler Manifestationen. Zusätzliche Ziele sind eine hohe Lebensqualität, mentale Gesundheit und soziale Integration. Unter Führung eines Rheumatologen sollte bei allen Patienten das Ziel einer Krankheitsremission mit einem ASDAS \leq 1,3 angestrebt werden, da unter diesem Zielwert eine Verhinderung der radiographischen Progression gesehen wurde.⁸³

Die Anwendung von allgemeinen und nicht-medikamentösen Maßnahmen, die antiphlogistisch-analgetische Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und die Therapie mit Immunmodulatoren ermöglicht eine signifikante Reduktion der Symptome und der Krankheitsaktivität.⁸⁴⁻⁸⁶ Im Gegensatz dazu ist die HLA-B27-positive axSpA – wenn unbehandelt – mit einer gegenüber der Gesamtbevölkerung um 60 % höheren Mortalität assoziiert.⁸⁷

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

NSAR sind auf Grund ihrer antiphlogistischen Wirkung die Basis der medikamentösen Therapie der axSpA.⁸⁸ Sie zeigen bei bis zu 60 % der Patienten eine sehr gute Wirkung auf Schmerzen und Steifigkeit am Stammskelett und auf die körperliche Funktion (NNT 4-5).⁸⁹ Ihr Einsatz wird vor allem während aktiver Krankheitsphasen zur Symptomkontrolle empfohlen; auf Grund ihres Nebenwirkungsrisikos sollte eine Dauertherapie jedoch nur bei anhaltenden Symptomen durchgeführt werden.^{88,90} Spezifische Cyclooxygenase (COX)-2-Hemmer sind

bei besserer gastrointestinaler Verträglichkeit und fehlendem Blutungsrisiko vergleichbar oder besser wirksam als unspezifische COX-Hemmer (NNT 2-3).^{89,91,92}

Bei fehlendem Ansprechen auf ein NSAR nach einer Therapie von 2 Wochen in voller Dosis sollte auf ein anderes gewechselt werden. Ist auch damit das mit dem Patienten vereinbarte Therapieziel einer niedrigen Krankheitsaktivität oder einer Remission nach 4 Wochen nicht erreichbar, sollte eine Therapieeskalation vorgenommen werden.⁸⁸

Nachdem in einer Studie die kontinuierliche Einnahme von Celecoxib zu einer Verzögerung der radiographischen Progression an der Wirbelsäule geführt hatte, kamen die Autoren eines systematischen Reviews nach der Analyse von fünf klinischen Studien jedoch zum Schluss, dass NSAR mit hoher Wahrscheinlichkeit eine radiographische Progression nicht verzögern können.^{93,94}

Bei ungenügendem Ansprechen auf NSAR, Kontraindikationen gegen NSAR oder Unverträglichkeit von NSAR können reine Analgetika (Paracetamol, Opioide) zur Behandlung von Schmerzen eingesetzt werden; eine Langzeittherapie mit Opioiden sollte jedoch möglichst vermieden werden.^{88,95}

Die Nebenwirkungsrate einer NSAR-Therapie über 12 Wochen ist mit einer Placebo-Therapie vergleichbar.⁸⁹ Die bekannten gastrointestinalen Nebenwirkungen bei längerem Einsatz von NSAR und das unter Dauertherapie diskutierte kardiovaskuläre Risiko sind je nach individuellem Risikoprofil des Patienten bei der Therapieplanung zu berücksichtigen, obwohl eine erst kürzlich veröffentlichte Langzeitstudie einen protektiven Effekt von TNF-Blockern und NSAR auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit axSpA zeigte.⁹⁶ Jedenfalls ist bei kontinuierlichem Einsatz von unspezifischen COX-Hemmern an eine begleitende Magenschutztherapie und an Blutdruckkontrollen zu denken.

Es gibt Hinweise darauf, dass eine Therapie mit NSAR eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED) auslösen oder bei bestehender CED zu einer Zunahme der Aktivität führen kann.⁹⁷ In dieser Situation könnten selektive COX-2-Hemmer einen möglichen Vorteil bieten, da unter diesen Therapeutika das Risiko der Exazerbation einer CED nicht erhöht zu sein scheint.⁹⁸

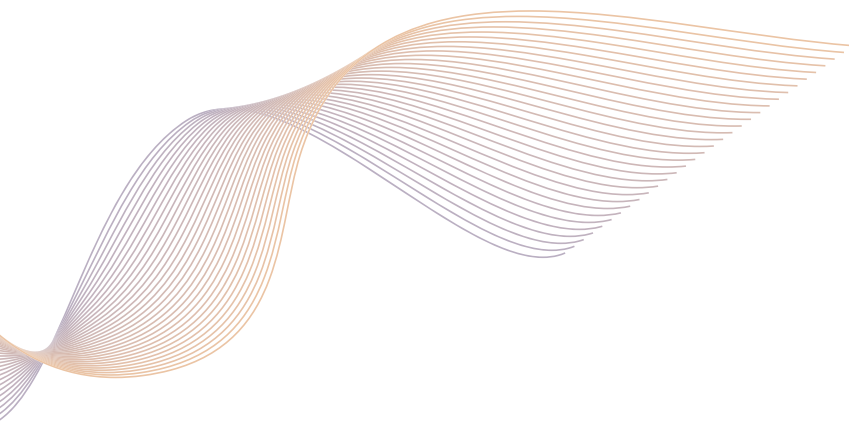
Allerdings gibt es auch für diese Substanzklasse Berichte über ungünstige Effekte bei CED-Patienten.⁹⁹ Insgesamt ist zu bedenken, dass die meisten Studiendaten zu NSAR sowie COX-2-Hemmern gut 2 Jahrzehnte alt sind und oftmals qualitative Schwächen sowie kleine Patientenzahlen aufweisen. Der Einsatz von NSAR bei Patienten mit CED sollte gegebenenfalls in Zusammenarbeit mit Gastroenterologen erfolgen.

Kortikosteroide

Die EULAR und die ASAS empfehlen die lokale Applikation von Glucocorticoiden an entzündete Stellen des Bewegungsapparates z.B. bei Enthesitiden oder Monarthritiden.^{88,100} Eine systemische Glucocorticoidtherapie sollte bei axSpA vermieden werden, da nur hohe Dosen von 50 mg oder 60 mg Prednisolon pro Tag therapeutisch wirksam waren.^{101,102}

Konventionelle DMARDs

Die konventionellen Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (cDMARDs) wie Sulfasalazin, Leflunomid und Methotrexat haben sich bei axialer Manifestation der SpA als weitgehend wirkungslos erwiesen.¹⁰³⁻¹⁰⁵ Liegt eine behandlungsbedürftige periphere Manifestation der axSpA vor, kann der Einsatz eines cDMARDs individuell überlegt werden.^{88,103}



Biologika (Tab. 4)

Patienten, die trotz nicht-pharmakologischer und pharmakologischer Therapiemaßnahmen mit NSAR eine anhaltende Krankheitsaktivität aufweisen und entweder im MRT und/oder laborchemisch Entzündungszeichen zeigen, oder bei denen eine radiographische Sakroiliitis vorliegt, sollten mit Biologika oder Januskinase-Inhibitoren (JAKi) behandelt werden.⁸⁸ Es besteht momentan internationaler Konsensus darüber, dass auf Grund längerer klinischer Erfahrung, Hinweisen auf eine Verzögerung der Ankylosierung und dem geringeren Nebenwirkungspotential zuerst eine Therapie mit Biologika begonnen werden soll.⁸⁸

Im Unterschied zu IL-23-Inhibitoren erwiesen sich alle TNF-Blocker einschließlich Certolizumab und Golimumab mit einer NNT von < 3 und die IL-17-Inhibitoren Ixekizumab, Secukinumab und Bimekizumab in Placebo-kontrollierten klinischen Studien bei axSpA als wirksam.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ Sowohl TNF-Blocker als auch IL-17-Inhibitoren führten zu einer signifikanten Reduktion von Schmerzen und Steifigkeit, zu einer Zunahme der Beweglichkeit und zu einer Verbesserung der körperlichen Funktion.^{109, 110}

Mit einer ASAS40-Response von 39 – 59 % lagen die klinischen Ansprechraten der TNF-Blocker und IL-17-Inhibitoren in verschiedenen Placebo-kontrollierten Studien ähnlich hoch. TNF-Blocker und IL-17-Inhibitoren führten zu einer Reduktion der MR-tomographisch nachweisbaren entzündlichen Veränderun-

gen an der Wirbelsäule und für TNF-Blocker bestehen aus der Analyse von retrospektiven Untersuchungen Anhaltspunkte für eine Verzögerung der radiographischen Progression und sogar für eine Hemmung der Progression, wenn eine Krankheitsremission mit einem ASDAS von $\leq 1,3$ erreicht wird.^{83,111} Es liegen Daten einer Vergleichsstudie zwischen Adalimumab und Secukinumab vor, die darauf hindeuten, dass sowohl TNF-Blocker als auch IL-17-Inhibitoren die radiologische Progression der axSpA ähnlich gut verzögern.¹¹² Erhöhte Entzündungsparameter im peripheren Blut und der Nachweis einer aktiven Inflammation im MRT scheinen besonders gut auf ein zu erwartendes Ansprechen von TNF-Blockern hinzuweisen.^{113, 114}

Antikörper-basierte TNF-Blocker können auch zur Behandlung und zur Senkung der Rezidivrate von extraskeletalen Manifestationen der axSpA wie Uveitiden und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt werden.^{40, 115, 116} IL-17-Inhibitoren sind bei Patienten mit CED kritisch zu prüfen, zumal es Berichte über negative Effekte mit Hinblick auf eine CED gibt.¹¹⁷ Allerdings gibt es Daten, die darauf hinweisen, dass die CED-Inzidenz unter einer Therapie mit IL-17-Inhibitoren wohl der Hintergrundinzidenz entsprechen könnte.¹¹⁸ Auf Grund ihrer gegenüber TNF-Blockern besseren Wirksamkeit bei Patienten mit Psoriasis vulgaris kann IL-17-Inhibitoren bei Patienten mit axSpA und bestehender Psoriasis vulgaris der Vorzug gegeben werden.^{119, 120}

Jüngerer Alter, höhere Krankheitsaktivität, besserer Funktionszustand (niedriger BASFI) und Nachweis von HLA-B27 sind Prädiktoren für ein gutes Ansprechen auf eine Therapie mit TNF-Blockern.¹¹³ Außerdem scheinen weibliches Geschlecht, Rauchen und Übergewicht zu einem schlechten Ansprechen auf eine Therapie mit TNF-Blockern zu disponieren.^{121, 122}

Nach den ASAS-EULAR Empfehlungen 2022 zum Management der axSpA soll die Wirksamkeit einer Therapie mit Biologika frühestens 12 Wochen nach Therapiebeginn beurteilt werden. Die Fortsetzung der Therapie mit Biologika wird empfohlen, wenn sich der ASDAS um mindestens 1,1 Punkte verbessert hat oder von rheumatologischer Seite ein ausreichendes Ansprechen auf die Therapie gesehen wird. Unter einer Therapie mit Biologika erreichten in randomisierten und kontrollierten Studien nach der ASAS-Definition etwa 60% der Patienten eine teilweise Remission^{123, 124} und nach der ASDAS-Definition etwa 40% der Patienten eine inaktive Erkrankung, wobei die Ansprechraten bei IL-17-Inhibitoren etwas niedriger lagen.¹²⁴

Wird bei mit TNF-Blockern behandelten Patienten eine anhaltende Remission über mindestens 6 – 12 Monate erzielt, kann eine Dosisreduktion in Form einer Intervallverlängerung der Applikation unter klinischer Kontrolle versucht werden.⁸⁸ Studien mit TNF-Blockern haben gezeigt, dass es bei 75 – 100% der Patienten nach Absetzen einer Therapie mit TNF-Blockern innerhalb eines Jahres zu einer Exazerbation der Erkrankung kommt.¹²⁵ Erfolgt nur eine Dosisreduktion in Form einer Intervallverlängerung bleiben zumindest 53% der Patienten nach einem Jahr weiterhin in Remission.^{125, 126}

Auch nach Absetzen des IL-17-Inhibitors Ixekizumab kam es bei der Hälfte der Patienten innerhalb eines Jahres zur Exazerbation der Erkrankung¹²⁷, sodass auch ein Absetzen der Therapie mit IL-17-Inhibitoren nicht sinnvoll

ist. Klinische Studien zum Effekt einer Dosisreduktion von IL-17-Inhibitoren auf die Rezidivrate einer axSpA fehlen; die Autoren dieses Leitfadens befürworten auch bei IL-17-Inhibitoren eine „off-label“ Dosisreduktion durch Intervallverlängerung bei Patienten mit axSpA und anhaltender Remission.

Kommt es unter einer Therapie mit einem Biologikum nicht zu einer Krankheitsremission oder ausreichenden Besserung der klinischen Symptomatik mit einer Reduktion des ASDAS von $\geq 1,1$, sollte in einem ersten Schritt die Diagnose der axSpA hinterfragt und in einem zweiten Schritt eine Ko-Morbidität als Ursache des ungenügenden Therapieansprechens gesucht werden.⁸⁸

Ist die Diagnose einer axSpA korrekt und finden sich keine anderen Gründe für eine Exazerbation der Erkrankung, sollte ein Wechsel der immunmodulierenden Therapie auf einen anderen TNF-Blocker, einen IL-17-Inhibitor oder einen JAKi erfolgen. Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass bei einem Primärversagen eines TNF-Blockers der Wechsel auf einen anderen TNF-Blocker therapeutisch wirksam sein kann. Daten aus dem Norwegischen Patientenregister zeigten, dass die Ansprechrate auf den zweiten TNF-Blocker mit einer Verbesserung des ASDAS von $\geq 2,0$ (was einem bedeutenden Therapieerfolg entspricht) bei 31% der Patienten ähnlich hoch war wie unter dem ersten TNF-Blocker.¹²⁸

Die IL-17-Inhibitoren Ixekizumab und Secukinumab führten bei Patienten, die auf eine Therapie mit TNF-Blockern nicht ausreichend angesprochen haben, als Hinweis auf deren Wirksamkeit nach einer Therapie mit TNF-Blockern zu einer ASAS40-Response von jeweils etwa 25%.^{129, 130} Bei einem Primärversagen eines Biologikums wird von der ASAS und der EULAR auch der Einsatz eines JAKi vorgeschlagen.⁸⁸

Tab. 4: Aktuell zur Behandlung der axSpA in Österreich zur Verfügung stehende Biologika:

| TNF-Blocker | IL-17-Inhibitoren |
|---|---------------------------------|
| Adalimumab (40 mg/2 Wo. s.c.) | Secukinumab (150 mg/4 Wo. s.c.) |
| Certolizumab (200 mg/2 Wo. s.c.) | Ixekizumab (80 mg/4 Wo. s.c.) |
| Etanercept (50 mg/Wo. oder 2x25 mg/Wo. s.c.) | Bimekizumab (160 mg/4 Wo. s.c.) |
| Golimumab (50 mg/4 Wo. s.c.) | |
| Infliximab (5 mg/kg KG Wo. 0, 2, 6 und dann alle 8 Wo. i.v) | |

Die Indikation zum Einsatz von Biologika bei axSpA wurde in den ASAS-EULAR Empfehlungen zum Management der axSpA 2022 festgelegt, wobei alle folgenden Kriterien erfüllt sein sollen.⁸⁸

- 1. Diagnose einer axSpA festgelegt durch einen Rheumatologen**
- 2. Vorliegen einer radiographischen axSpA oder ein positives MRT der ISGs oder erhöhte Entzündungsparameter**
- 3. Versagen der Standardtherapie entweder durch: a) Gabe von 2 NSAR in voller Dosis über insgesamt mindestens 4 Wochen b) lokale Glucocorticoidinjektion und/oder eine Therapie mit Sulfasalazin bei peripheren Manifestationen.**
- 4. Zustimmung eines Rheumatologen zur Therapie mit Biologika**

Die Erstverschreibung muss jedenfalls durch einen Facharzt für Rheumatologie erfolgen.

Januskinase-Inhibitoren (JAKi)

Januskinasen sind intrazellulär wirksame Enzyme, die Zytokin-Rezeptoren phosphorylieren und aktivieren.¹³¹ Aktivierte Zytokin-Rezeptoren dimerisieren und aktivieren ihrerseits Signal Transducers and Activators of Transcription (STATs), die an nukleäre DNA binden und durch Einfluss auf die Transkription biologische Aktivitäten entfalten. Gegenwärtig sind vier Januskinasen bekannt: JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2.

JAKi sind chemische Substanzen, die die Bindungsstelle von ATP an Januskinasen blockieren und damit die intrazelluläre Signalübertragung von Zytokinen hemmen. JAKi reduzieren die Aktivität der vier Januskinasen nicht vollständig, sondern in Abhängigkeit von der Konzentration unterschiedlich stark.¹³² Zur Therapie der axSpA sind aktuell die JAKi Tofacitinib und Upadacitinib zugelassen, wobei Tofacitinib nur für die r-axiale SpA eine Zulassung besitzt. In pharmakologischen Konzentrationen redu-

zieren die in der axSpA derzeit eingesetzten JAKi Tofacitinib vorwiegend JAK1 und JAK3 und Upadacitinib vorwiegend JAK1. Die Wirksamkeit von Upadacitinib wurde sowohl bei nr- als auch bei r-axSpA in Phase 3 Studien nachgewiesen.^{86,133} In einer Studie über 14 Wochen erhielten 156 Patienten mit nr-axSpA 15 mg Upadacitinib pro Tag und 157 Patienten Placebo. Nach 14 Wochen erreichten 45 % der mit Upadacitinib behandelten und 23 % der mit Placebo behandelten Patienten einen ASAS40-Response.¹³³

In einer weiteren Studie – ebenfalls über 14 Wochen – führte eine Therapie mit Upadacitinib bei 52 % der Patienten mit r-axSpA zu einer ASAS40-Response.⁸⁶ Der Effekt von Upadacitinib war auch über einen Zeitraum von zwei Jahren nachweisbar und führte zu einer ASAS40-Response bei 89 % der in der Studie verbliebenen Patienten.¹³⁴ Upadacitinib zeigte auch bei 45 % der mit Biologika vorbehandelten Patienten einen ASAS40-Response, ein Ansprechen, welches ähnlich gut war wie unter Biologika-naiven Patienten.¹³⁵ Somit erscheint Upadacitinib in der Therapie der axSpA mindestens gleich gut wirksam zu sein wie Biologika. Upadacitinib zeigte auch bei Versagen einer Biologika-Therapie eine sehr gute Wirksamkeit.

Neben Upadacitinib kann Tofacitinib zur Behandlung der r-axSpA eingesetzt werden. Ausschlaggebend dafür war eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie, in der 133 Patienten mit radiographischer axSpA Tofacitinib 2x5mg täglich oder Placebo (n=136) über 16 Wochen erhielten.¹³⁶ In der Studie betrug der Anteil an Patienten, die nicht mit Biologika vorbehandelt wurden, 77 %. Nach einer Therapie über 16 Wochen war bei 41 % der Patienten, die Tofacitinib erhielten, und nur bei 12 % der Patienten, die Placebo erhielten, eine ASAS40-Response nachweisbar. Wie unter Upadacitinib war bereits nach 2 Wochen der Therapie mit Tofacitinib ein signifikanter

Behandlungseffekt nachweisbar, der über 48 Wochen mit einer Zunahme des Effektes anhielt.

Sicherheit der Therapie mit JAKi bei Patienten mit axSpA

Von der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA wurden Empfehlungen über den Einsatz und das Nebenwirkungspotential von JAKi veröffentlicht. Darin wird darauf hingewiesen, dass JAKi bei Patienten mit i) einem Alter >65 Jahre ii) einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse oder maligne Tumore iii) Rauchern oder Patienten die in der Vergangenheit länger geraucht haben und iv) stattgehabten venösen thromboembolischen Ereignissen nur dann eingesetzt werden sollen, wenn keine alternative Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung steht. Anzumerken ist, dass JAKi ein breites Anwendungsgebiet in der Rheumatologie, Dermatologie und Gastroenterologie haben und die Daten, die zum Statement der EMA geführt haben, nur von einer Studie mit Tofacitinib bei rheumatoider Arthritis stammen und keine entsprechenden Daten von Patienten mit axSpA vorliegen. In einer Metaanalyse von sechs Placebo-kontrollierten Studien bei Patienten mit axSpA mit den JAKi Filgotinib, Tofacitinib und Upadacitinib und dem IL-17-Inhibitor Secukinumab waren schwere Nebenwirkungen zwar numerisch häufiger als unter Placebo nachweisbar; die Unterschiede zwischen den Substanzgruppen und zu Placebo waren jedoch nicht signifikant.¹³⁷ In der Phase 3 Studie mit Upadacitinib traten schwere Infektionen einschließlich Herpes Zoster, Transaminasenerhöhungen und Zytopenien über einen Zeitraum von 14 Wochen signifikant häufiger auf als unter Placebo und auch Uveitiden und eine Erstmanifestation eines Morbus Crohn wurden unter der Therapie mit Upadacitinib beobachtet.¹³⁶ Schwere Nebenwirkungen wie Infektionen und Transaminasenerhöhungen wurden auch in der Phase 3 Studie über 16 Wochen mit Tofacitinib häufiger beobachtet als unter Placebo, sodass in Anbetracht des jungen Alters von durchschnittlich 42 Jahren dem Auftreten von Nebenwirkungen eine erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte.

KINDERWUNSCH, SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT¹³⁸

Physikalische Maßnahmen

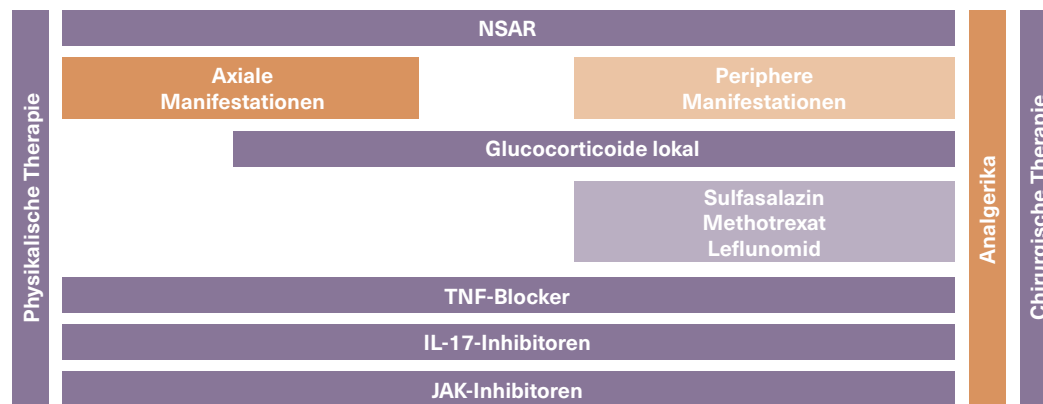
Regelmäßige Gymnastik gehört bei der axSpA zur Basis jeglicher Behandlung, um Schmerzen und Steifigkeit zu vermindern und möglichst lange eine Einschränkung der Beweglichkeit zu verhindern. In einer systematischen Literaturstudie unterschiedlicher Trainingsmethoden zeigte sich, dass die Krankheitsaktivität (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 werden konnten.¹³⁹ Für physikalische Therapiemaßnahmen bei der nr-axSpA gibt es derzeit keine Evidenz.¹⁴⁰ Das Problem von Mikrotraumata als Trigger für strukturelle Schäden bei der axSpA

sollte nicht außer Acht gelassen werden, weshalb nicht jede Sportart für Patienten mit axSpA geeignet ist.¹⁴¹

Operative Eingriffe

Absolute Indikationen für chirurgische Eingriffe bei r-axSpA sind neurologische Defizite, wie sie nach vertebrealen Frakturen auftreten können. Bei knöcherner Fehlstellung der Wirbelsäule können Aufrichtungsspondylodesen durchgeführt werden und bei entzündlich-bedingten segmentalen Instabilitäten (Andersson-Läsionen) sind Spondylodesen möglich.^{142, 143} Bei therapieresistenter Synovitis trotz immunsuppressiver Therapie über 6 – 12 Monate sollte eine Synovektomie als weitere Therapieoption überlegt werden.

Abb. 9: Übersicht über die Behandlungsmöglichkeiten bei axSpA. Bei fehlender Aktivität an der Wirbelsäule und aktiver peripherer Manifestation können die Behandlungsempfehlungen für die pSpA herangezogen werden



Die Therapie mit TNF-Blockern hat sowohl bei Frauen als auch bei Männern keinen Einfluss auf die Fertilität oder Zeugungsfähigkeit. TNF-Blocker können nach dem heutigen Stand der Wissenschaft in der gesamten Schwangerschaft verwendet werden, allerdings sollten bei stabiler Krankheits-suppression Infliximab ab Woche 20, Adalimumab und Golimumab ab Woche 28 und Etanercept ab Woche 32 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.

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 der Einsatz von IL-17-Inhibitoren in der Schwangerschaft nicht empfohlen werden, es wird eine Beendigung der Therapie ab dem Zeitpunkt der Empfängnis empfohlen. Bei sehr hoher Krankheitsaktivität und fehlenden alternativen Therapiemöglichkeiten, kann eine Therapie auch während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Stillen ist unter der Therapie mit IL-17-Inhibitoren möglich.

JAK-Inhibitoren sollten nach derzeitiger Datenlage mindestens 2 Wochen vor Konzeption beendet und auch während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

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 an Ovulation und Implantation beteiligt). Bei Fertilitätsproblemen wird eine Pause einige Tage vor der Ovulation empfohlen.

Eine hohe Krankheitsaktivität der axSpA ist auch mit Frühgeburtlichkeit und niedrigem Geburtsgewicht assoziiert. Somit ist vor 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. SSW kann es zu einer Verschlechterung der Krankheitssymptome mit Verstärkung der Rückenschmerzen und Morgensteifigkeit kommen.

Alle genannten biologischen Therapien können bei Männern mit Kinderwunsch eingesetzt werden.

MÖGLICHE WEITERE 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.

Sulfasalazin kann in der Schwangerschaft in einer Dosis bis zu 2g täglich eingenommen werden. Vier bis 8 Wochen vor Konzeption und

während der gesamten Schwangerschaft wird die Einnahme von mindestens 0,8mg Folsäure täglich empfohlen. Sulfasalazin kann auch in der Stillzeit eingesetzt 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).

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 haben sich folgende Parameter bewährt:^{144,102}

1. **VAS-Patient: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität**
2. **BSG und/oder CRP**
3. **Gelenksscore (44 Gelenke)**
4. **BASDAI - Aktivitätsindex***
5. **BASFI - Funktionsindex***
6. **BASMI - Metrologischer Index***
7. **ASAS Gesundheitsindex (ASAS-HI)***
8. **Enthesitis Score***
9. **Extraartikuläre Manifestationen (Anzahl der Uveitiden, Ausmaß der Psoriasis, Aktivität der CED)**
10. **ASDAS (ÖGR-Homepage: <https://scoring.rheumatologie.at/scores>)**
11. **Röntgenuntersuchungen der Wirbelsäule sind bei der r-axSpA in der Regel nicht häufiger als alle 2 Jahr, mindestens aber alle 5 Jahre erforderlich.⁸⁸**
12. **Komorbiditäten (kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, Osteoporose,..)**

Eine MRT der ISGs 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.¹⁴⁴

* auf der ÖGR-Homepage abrufbar

ZUSAMMENFASSUNG

Die axSpA ist eine chronisch-entzündliche, immun-medierte rheumatische Erkrankung mit vorwiegendem Befall des Achsenskelettes, der stammnahen Gelenke und von Enthesen, die mit extraskelettalen Manifestationen wie Uveitiden, einer Psoriasis und/oder einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung einhergehen kann. Mit einer Prävalenz von 0,3 – 0,7% ist die axSpA eine häufige rheumatische Erkrankung. 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.

Das häufigste Symptom der axSpA ist der entzündliche Rückenschmerz, der durch die ASAS-Kriterien definiert wird. Seltener sind stammnahe Arthritiden, Enthesitiden – bevorzugt an den unteren Extremitäten – und extraskelettale Manifestationen, wie eine einseitige anteriore Uveitis, typische Erstsymptome der axSpA.

Für die komplette Abklärung einer axSpA sind die Durchführung einer gründlichen Eigen- und Familienanamnese, einer klinisch-rheumatologischen Untersuchung, die Bildgebung sowie die Testung der BSG und/oder des CRP und des HLA-B27-Gens relevant. Die ASAS-Klassifikationskriterien können für die Diagnosestellung hilfreich sein.

Die frühzeitige Diagnosestellung und der rechtzeitige Therapiebeginn mit dem Ziel einer Remission oder niedrigen Krankheitsaktivität der axSpA soll zu einer Reduktion der klinischen Symptome, zu einer Besserung oder Erhaltung der körperlichen Funktion und der Lebensqualität und zu einer Verzögerung der radiographischen Progression der axSpA führen.

Die Therapie besteht im kombinierten Einsatz von nicht-medikamentösen und medikamentösen Maßnahmen unter Verwendung physiotherapeutischer und chirurgischer Methoden. Die medikamentösen Maßnahmen umfassen primär nicht-steroidale Antirheumatika, für Patienten mit aktiver axSpA ohne Ansprechen auf zumindest zwei nicht-steroidale Antirheumatika auch die TNF-Blocker, IL17-Inhibitoren oder JAK-Inhibitoren.



REFERENZEN

- 1 Protopopov M, Poddubnyy D. Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Exp Rev Clin Immunol* 2018;14(6):525-33.
- 2 Deodhar A, Miossec P, Baraliakos X. Is undifferentiated spondyloarthritis a discrete entity? A debate. *Autoimmun Rev* 2018;17(1):29-32.
- 3 Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1000-8.
- 4 Hamilton L, Macgregor A, Toms A, Warmington V, Pinch E, Gaffney K. The prevalence of axial spondyloarthritis in the UK: a cross-sectional cohort study. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2015;16:392.
- 5 Strand V, Rao SA, Shillington AC, Cifaldi MA, McGuire M, Ruderman EM. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis care & research* 2013;65(8):1299-306.
- 6 Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(4):650-7.
- 7 Kameda H, Kishimoto M, Kobayashi S, Tomita T, Morita A, Yamamura M. Axial Spondyloarthritis in Japan. *Current rheumatology reports* 2022;24(5):149-55.
- 8 Haroon NN, Paterson JM, Li P, Haroon N. Increasing proportion of female patients with ankylosing spondylitis: a population-based study of trends in the incidence and prevalence of AS. *BMJ open* 2014;4(12):e006634.
- 9 Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41(1):58-67.
- 10 Feldtkeller E. [Age at disease onset and delayed diagnosis of spondyloarthropathies]. *Z Rheumatol* 1999;58(1):21-30.
- 11 Rojas-Vargas M, Munoz-Gomariz E, Escudero A, et al. First signs and symptoms of spondyloarthritis—data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONSER-Early). *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(4):404-9.
- 12 Poddubnyy D, Callhoff J, Spiller I, et al. Diagnostic accuracy of inflammatory back pain for axial spondyloarthritis in rheumatological care. *RMD open* 2018;4(2):e000825.
- 13 Brandt HC, Spiller I, Song IH, Vahldiek JL, Rudwaleit M, Sieper J. Performance of referral recommendations in patients with chronic back pain and suspected axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(11):1479-84.
- 14 Hermann J, Giessauf H, Schaffler G, Ofner P, Graninger W. Early spondyloarthritis: usefulness of clinical screening. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(7):812-6.
- 15 Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004;63(5):535-43.
- 16 Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, 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):784-8.
- 17 Navarro-Compan V, de Miguel E, van der Heijde D, et al. 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* 2015;17:265.
- 18 Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009;60(3):717-27.
- 19 de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewe R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2016;18:196.
- 20 Brophy S, Calin A. Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. *J Rheumatol* 2001;28(10):2283-8.
- 21 Vander Cruyssen B, Munoz-Gomariz E, Font P, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(1):73-81.
- 22 Rudwaleit M, Niewerth M, Listing J, et al. Enthesitis in early Spondyloarthritis - results from a prospective longitudinal observational study (GESPIC). *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl. 2):85-6.
- 23 Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2008;67(7):955-9.
- 24 Klingberg E, Strid H, Stahl A, et al. A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2017;19(1):21.
- 25 Ramirez J, Nieto-Gonzalez JC, Curbelo Rodriguez R, Castaneda S, Carmona L. Prevalence and risk factors for osteoporosis and fractures in axial spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48(1):44-52.
- 26 Klingberg E, Lorentzon M, Mellstrom D, et al. Osteoporosis in ankylosing spondylitis - prevalence, risk factors and methods of assessment. *Arthritis Res Ther* 2012;14(3):R108.
- 27 Briot K, Etcheto A, Miceli-Richard C, Dougados M, Roux C. Bone loss in patients with early inflammatory back pain suggestive of spondyloarthritis: results from the prospective DESIR cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(2):335-42.
- 28 Ghozlani I, Ghazi M, Noujai A, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone* 2009;44(5):772-6.
- 29 Baillet A, Gossec L, Carmona L, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis* 2016;75(6):965-73.
- 30 Klingberg E, Lorentzon M, Gothlin J, et al. Bone microarchitecture in ankylosing spondylitis and the association with bone mineral density, fractures, and syndesmophytes. *Arthritis Res Ther* 2013;15(6):R179.
- 31 Lange U, Kluge A, Strunk J, Teichmann J, Bachmann G. Ankylosing spondylitis and bone mineral density—what is the ideal tool for measurement? *Rheumatol Int* 2005;26(2):115-20.
- 32 Baena-Diez JM, Garcia-Gil M, Comas-Cufi M, et al. Association between chronic immune-mediated inflammatory diseases and cardiovascular risk. *Heart* 2018;104(2):119-26.
- 33 Bengtsson K, Forsblad-d'Elia H, Lie E, et al. 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* 2017;19(1):102.
- 34 Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(6):1449-55.
- 35 Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. 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* 2017;76(1):17-28.
- 36 Zhao S, Thong D, Miller N, et al. The prevalence of depression in axial spondyloarthritis and its association with disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2018;20(1):140.
- 37 Zhao SS, Robertson S, Reich T, Harrison NL, Moots RJ, Goodson NJ. Prevalence and impact of comorbidities in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(Suppl4):iv47-iv57.

- 38 Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):777-83.
- 39 Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Ann Rheum Dis* 2015;74(4):689-93.
- 40 Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52(8):2447-51.
- 41 Robinson PC, Claushuis TA, Cortes A, et al. Genetic dissection of acute anterior uveitis reveals similarities and differences in associations observed with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(1):140-51.
- 42 Lin H, Gong YZ. Association of HLA-B27 with ankylosing spondylitis and clinical features of the HLA-B27-associated ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2017;37(8):1267-80.
- 43 Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):770-6.
- 44 Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Listing J, Braun J, Sieper J. Comparison of a high sensitivity and standard C reactive protein measurement in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(7):1338-41.
- 45 Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64(5):1388-98.
- 46 Siebuhr AS, Husakova M, Forejtova S, et al. Metabolites of C-reactive protein and vimentin are associated with disease activity of axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37(3):358-66.
- 47 Navarini L, Currado D, Marino A, et al. Persistence of C-reactive protein increased levels and high disease activity are predictors of cardiovascular disease in patients with axial spondyloarthritis. *Sci Rep* 2022;12(1):7498.
- 48 Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
- 49 Aydin SZ, Maksymowych WP, Bennett AN, McGonagle D, Emery P, Marzo-Ortega H. 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* 2012;71(1):56-60.
- 50 Lambert RG, Bakker PA, van der Heijde D, et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis* 2016;75(11):1958-63.
- 51 de Hooge M, van den Berg R, Navarro-Compan V, et al. 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)* 2013;52(7):1220-4.
- 52 Mandl P, Navarro-Compan V, Terslev L, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2015;74(7):1327-39.
- 53 de Winter J, de Hooge M, van de Sande M, et al. 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* 2018;70(7):1042-8.
- 54 van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. Spinal inflammation in the absence of sacroiliac joint inflammation on magnetic resonance imaging in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(3):667-73.
- 55 de Hooge M, van den Berg R, Navarro-Compan V, et al. 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* 2016;75(7):1308-14.
- 56 Klang E, Aharoni D, Hermann KG, et al. Magnetic resonance imaging of pelvic entheses—a systematic comparison between short tau inversion recovery (STIR) and T1-weighted, contrast-enhanced, fat-saturated sequences. *Skelet Radiol* 2014;43(4):499-505.
- 57 Baraliakos X, Kiltz U, Appel H, et al. 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* 2017;3(2):e000541.
- 58 Dougados M, Sepriano A, Molto A, et al. Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2017;76(11):1823-8.
- 59 Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(8):1369-74.
- 60 Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, et al. 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* 2012;71(12):1998-2001.
- 61 Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, Braun J, Rudwaleit M, Sieper J. 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* 2016;75(12):2114-8.
- 62 Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, et al. 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* 2014;73(8):1455-61.
- 63 Maksymowych WP, Lambert RG. Spondyloarthritis: Low-dose CT for spondyloarthritis - a brilliant new chapter? *Nat Rev Rheumatol* 2018;14(3):130-1.
- 64 de Bruin F, de Koning A, van den Berg R, et al. Development of the CT Syndesmophyte Score (CTSS) in patients with ankylosing spondylitis: data from the SIAS cohort. *Ann Rheum Dis* 2018;77(3):371-7.
- 65 Diekhoff T, Hermann KGA, Lambert RG. Future of Low-Dose Computed Tomography and Dual-Energy Computed Tomography in Axial Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2022;24(6):198-205.
- 66 de Koning A, de Bruin F, van den Berg R, et al. Low-dose CT detects more progression of bone formation in comparison to conventional radiography in patients with ankylosing spondylitis: results from the SIAS cohort. *Ann Rheum Dis* 2018;77(2):293-9.
- 67 Lee BW, Jung JY, Kim MY, Hong YS, Park SH, Kang KY. Prevalence and Associated Factors of Facet Joint Ankylosis in Patients With Axial Spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2023;50(6):763-8.
- 68 Eshed I, Diekhoff T, Hermann KGA. Is it time to move on from pelvic radiography as the first-line imaging modality for suspected sacroiliitis? *Curr Opin in Rheumatol* 2023;35(4):219-25.
- 69 D'Agostino MA. Enthesitis detection by ultrasound: where are we now? *Clin Exp Rheumatol* 2018;36 Suppl 114(5):127-30.
- 70 Terslev L, Naredo E, Iagnocco A, et al. Defining enthesitis in spondyloarthritis by ultrasound: results of a Delphi process and of a reliability reading exercise. *Arthritis Care Res* 2014;66(5):741-8.
- 71 D'Agostino MA, Aegerter P, Bechara K, et al. How to diagnose spondyloarthritis early? Accuracy of peripheral enthesitis detection by power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2011;70(8):1433-40.
- 72 Andersson GB. Epidemiological features of chronic low-back pain. *Lancet* 1999;354(9178):581-5.
- 73 Gladman DD. Clinical, radiological, and functional assessment in psoriatic arthritis: is it different from other inflammatory joint diseases? *Ann Rheum Dis* 2006;65 Suppl 3(Suppl 3):iii22-4.
- 74 Feld J, Chandran V, Haroon N, Inman R, Gladman D. Axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14(6):363-71.
- 75 Zhao SS, Pittam B, Harrison NL, Ahmed AE, Goodson NJ, Hughes DM. Diagnostic delay in axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60(4):1620-8.
- 76 Spadaro A, Iagnocco A, Baccano G, Ceccarelli F, Sabatini E, Valesini G. Sonographic-detected joint effusion compared with physical examination in the assessment of sacroiliac joints in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(10):1559-63.
- 77 Baraliakos X, Landewe R, Hermann KG, et al. Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2005;64(5):730-4.
- 78 Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res* 2015;67(7):891-7.
- 79 Callhoff J, Sieper J, Weiss A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNFalpha blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1241-8.
- 80 Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. Do patients with non-radiographic axial spondyloarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res* 2012;64(9):1415-22.
- 81 van der Heijde D, Braun J, Rudwaleit M, Purcaru O, Kavanaugh AF. Improvements in workplace and household productivity with certolizumab pegol treatment in axial spondyloarthritis: results to week 96 of a phase III study. *RMD open* 2018;4(1):e000659.
- 82 Wang R, Gabriel SE, Ward MM. Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis to Ankylosing Spondylitis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(6):1415-21.
- 83 Molnar C, Scherer A, Baraliakos X, et al. TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis* 2018;77(1):63-9.
- 84 Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *New Engl J Med* 2015;373(26):2534-48.
- 85 van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54(7):2136-46.
- 86 van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;394(10214):2108-17.
- 87 Li Z, Khan MK, van der Linden SM, et al. HLA-B27, axial spondyloarthritis and survival. *Ann Rheum Dis* 2023.
- 88 Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023;82(1):19-34.
- 89 Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane database System Rev* 2015(7):CD010952.
- 90 Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 2008;58(4):929-38.
- 91 Sieper J, Klopsch T, Richter M, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis* 2008;67(3):323-9.
- 92 van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1205-15.
- 93 Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(6):1756-65.
- 94 Zhang JR, Pang DD, Dai SM. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Are Unlikely to Inhibit Radiographic Progression of Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review. *Front Med (Lausanne)* 2019;6:214.
- 95 Chang JK, Yu CT, Lee MY, et al. Tramadol/acetaminophen combination as add-on therapy in the treatment of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2013;32(3):341-7.
- 96 Fakh O, Desmarests M, Martin B, et al. Impact of NSAIDs on 8-year cumulative incidence of major cardiovascular events in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide study. *Rheumatology (Oxford)* 2023.
- 97 Kvasnovsky CL, Aujla U, Bjarnason I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015;50(3):255-63.
- 98 El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2006;101(2):311-7.
- 99 Matuk R, Crawford J, Abreu MT, Targan SR, Vasiliauskas EA, Papadakis KA. The spectrum of gastrointestinal toxicity and effect on disease activity of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2004;10(4):352-6.
- 100 Srivastava P, Aggarwal A. Ultrasound-guided retro-calcaneal bursa corticosteroid injection for refractory Achilles tendinitis in patients with seronegative spondyloarthropathy: efficacy and follow-up study. *Rheumatol Int* 2016;36(6):875-80.
- 101 Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):243-6.
- 102 Mishra D, Dhir V, Naidu G, et al. Efficacy of a step-down regimen of oral prednisolone in axial spondyloarthritis: result of a double-blind randomized controlled trial (COBRA-AS Study). *Rheumatology (Oxford)* 2021;60(4):1932-41.
- 103 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):2325-9.
- 104 Sampaio-Barros PD, Costallat LT, Bertolo MB, Neto JF, Samara AM. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2000;29(3):160-2.
- 105 van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, de Ryck YM, Dijkman BA, van der Horst-Bruinsma IE. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(12):1761-4.
- 106 Baraliakos X, Deodhar A, van der Heijde D, et al. Bimekizumab treatment in patients with active axial spondyloarthritis: 52-week efficacy and safety from the randomised parallel phase 3 BE MOBILE 1 and BE MOBILE 2 studies. *Ann Rheum Dis* 2023.
- 107 van der Heijde D, Deodhar A, Baraliakos X, et al. Efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: results of two parallel phase 3 randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2023;82(4):515-26.
- 108 Webers C, Ortolan A, Sepriano A, et al. Efficacy and safety of biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2023;82(1):130-41.
- 109 Davis JC, Jr., Van Der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3230-6.
- 110 Deodhar A, Gensler LS, Kay J, et al. A Fifty-Two-Week, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Certolizumab Pegol in Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(7):1101-11.
- 111 Haroon N, Inman RD, Leach TJ, et al. The impact of tumor necrosis factor alpha inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013;65(10):2645-54.
- 112 Baraliakos X, Østergaard M, Poddubnyy D, et al. Effect of secukinumab versus adalimumab biosimilar on radiographic progression in patients with radiographic axial spondyloarthritis: a randomised phase IIIb study. *Ann Rheum Dis* 2023;82:38.
- 113 Arends S, Brouwer E, van der Veer E, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 2011;13(3):R94.

- 114 Rudwaleit M, Schwarzklose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(9):1276-81.
- 115 El-Shabrawi Y, Hermann J. Case series of selective anti-tumor necrosis factor alpha therapy using infliximab in patients with nonresponsive chronic HLA-B27-associated anterior uveitis: comment on the articles by Brandt et al. *Arthritis Rheum* 2002;46(10):2821-2; author reply 2-4.
- 116 Sands BE, Irving PM, Hoops T, et al. Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naive patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. *Lancet* 2022;399(10342):2200-11.
- 117 Fauny M, Moulin D, D'Amico F, et al. Paradoxical gastrointestinal effects of interleukin-17 blockers. *Ann Rheum Dis* 2020;79(9):1132-8.
- 118 Schreiber S, Colombel JF, Feagan BG, et al. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2019;78(4):473-9.
- 119 McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2020;395(10235):1496-505.
- 120 Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naive patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):123-31.
- 121 Glinborg B, Hojgaard P, Lund Hetland M, et al. Impact of tobacco smoking on response to tumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment in patients with ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(4):659-68.
- 122 Gremese E, Bernardi S, Bonazza S, et al. Body weight, gender and response to TNF-alpha blockers in axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(5):875-81.
- 123 Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001;44(8):1876-86.
- 124 Cruz-Machado AR, Rodrigues-Manica S, Silva JL, et al. Effect of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs targeting remission in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(11):3158-71.
- 125 Navarro-Compan V, Plasencia-Rodriguez C, de Miguel E, et al. Anti-TNF discontinuation and tapering strategies in patients with axial spondyloarthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(7):1188-94.
- 126 Landewe RBM, van der Heijde D, Dougados M, et al. Maintenance of clinical remission in early axial spondyloarthritis following certolizumab pegol dose reduction. *Ann Rheum Dis* 2020;79(7):920-8.
- 127 Landewe RBM, Gensler LS, Poddubnyy D, et al. Continuing versus withdrawing ixekizumab treatment in patients with axial spondyloarthritis who achieved remission: efficacy and safety results from a placebo-controlled, randomised withdrawal study (COAST-Y). *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;80(8):1022-30.
- 128 Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):157-63.
- 129 Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(4):599-611.
- 130 Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis* 2017;76(3):571-92.
- 131 Gadina M, Le MT, Schwartz DM, et al. Janus kinases to jakinibs: from basic insights to clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(Suppl 1):i4-i16.
- 132 Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(6):1122.
- 133 Deodhar A, Van den Bosch F, Poddubnyy D, et al. Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2022;400(10349):369-79.
- 134 van der Heijde D, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Upadacitinib in active ankylosing spondylitis: results of the 2-year, double-blind, placebo-controlled SELECT-AXIS 1 study and open-label extension. *RMD open* 2022;8(2).
- 135 van der Heijde D, Baraliakos X, Sieper J, et al. Efficacy and safety of upadacitinib for active ankylosing spondylitis refractory to biological therapy: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis* 2022;81(11):1515-23.
- 136 Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2021;80(8):1004-13.
- 137 Lee YH. Comparative Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors and Secukinumab in Patients with Active Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacology* 2022;107(11-12):537-44.
- 138 Russell MD, Dey M, Flint J, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)* 2023;62(4):e48-e88.
- 139 Regel A, Sepriano A, Baraliakos X, et al. 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* 2017;3(1):e000397.
- 140 Escalas C, Dalichampt M, Dougados M, Poiraudou S. Evaluation of physiotherapy in a prospective cohort of early axial spondyloarthritis. Data from the DESIR cohort. *Joint Bone Spine* 2016;83(2):185-90.
- 141 Van Mechelen M, Lories RJ. Microtrauma: no longer to be ignored in spondyloarthritis? *Curr Opin Rheum* 2016;28(2):176-80.
- 142 Allouch H, Shousha M, Bohm H. [Surgical management of ankylosing spondylitis (Bechterew's disease)]. *Z Rheumatol* 2017;76(10):848-59.
- 143 Koller H, Koller J, Mayer M, Hempfing A, Hitzl W. 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* 2018;27(Suppl 1):70-100.
- 144 Smolen JS, Schols M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis* 2018;77(1):3-17.

